Carrefour Pathologie DIGITAL 2020

Confrontation anatomo-radio-clinique des cas d'adénocarcinome canalaire pancréatique (ACP) réséqués après chimiothérapie néoadjuvante.

A.FATTORI (1) ; P. ADDEO (2) ; L. AUSSENAC-BELLE (1) ; S. YACOUB (1) ; L. GEYER (1) ; P. BACHELLIER (2) ; G. AVÉROUS (1).

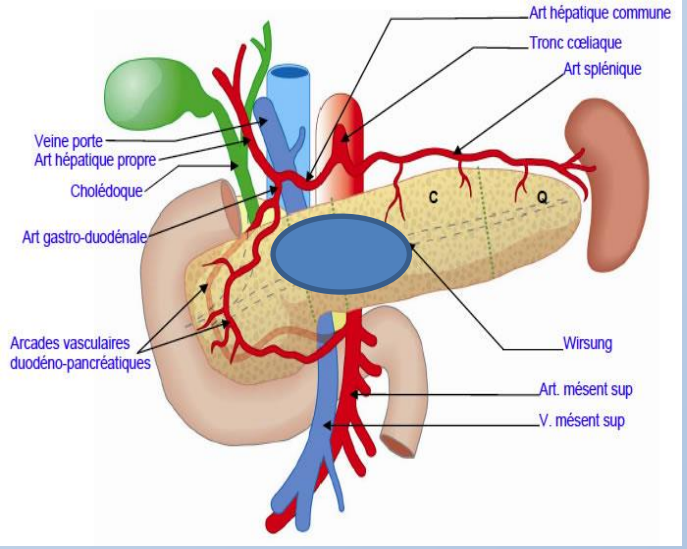
(1) Département de Pathologie, Hôpital de Hautepierre - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg;

(2) Service de chirurgie hépato-pancréatique et biliaire, Hôpital de Hautepierre - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg.

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

GENERALITES

- Adénocarcinome canalaire pancréatique (ACP):
  - Pronostic sombre
  - 7ème cause de mortalité par cancer dans le monde en 2019



- 10% à 20% des patients sont initialement éligibles à la chirurgie

Rapports vasculaires	ACP résécable	ACP « borderline »	ACP localement avancé
VP – VMS	IVT < 180°	IVT ≥ 180° « reconstructible »	Occlusion ou IVT « non reconstructible »
AMS	0	IVT < 180°	IVT ≥ 180°
AHC	0	« reconstructible »	« non reconstructible »
TC	0	IVT< 180°	IVT ≥ 180°

IVT: interface veine-tumeur; VP: veine porte; VMS: veine mésentérique supérieure; AMS: artère mésentérique supérieure; AHC: artère hépatique commune; TC: tronc cœliaque.

MH Katz et al; Ann Surg Oncol; 2013

GENERALITES

Score de cytoréduction tumorale en réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA)

Score Lee *et al*	Réponse à la CNA
HTRG 0	Régression tumorale complète
HTRG 1	< 5% de cellules tumorales viables résiduelles
HTRG 2	≥ 5% de cellules tumorales viables résiduelles

Lee et al, Am J Surg Pathol, 2016

Score CAP	Réponse à la CNA
CAP 0	Régression tumorale complète
CAP 1	Cellules isolées ou rares amas de cellules carcinomateuses résiduelles
CAP 2	Résidu carcinomateux avec signe évident de régression tumorale
CAP 3	Résidu carcinomateux sans signe évident de régression tumorale

Ryan et al, Histopathology, 2005

Score Evans *et al*	Réponse à la CNA
I	Destruction de <10% des cellules tumorales ou absence de réponse
IIa	Destruction de 10% - 50% des cellules tumorales
IIb	Destruction de 51% - 90% des cellules tumorales
III	< 10 % de cellules tumorales viables résiduelles
IV	Régression tumorale complète

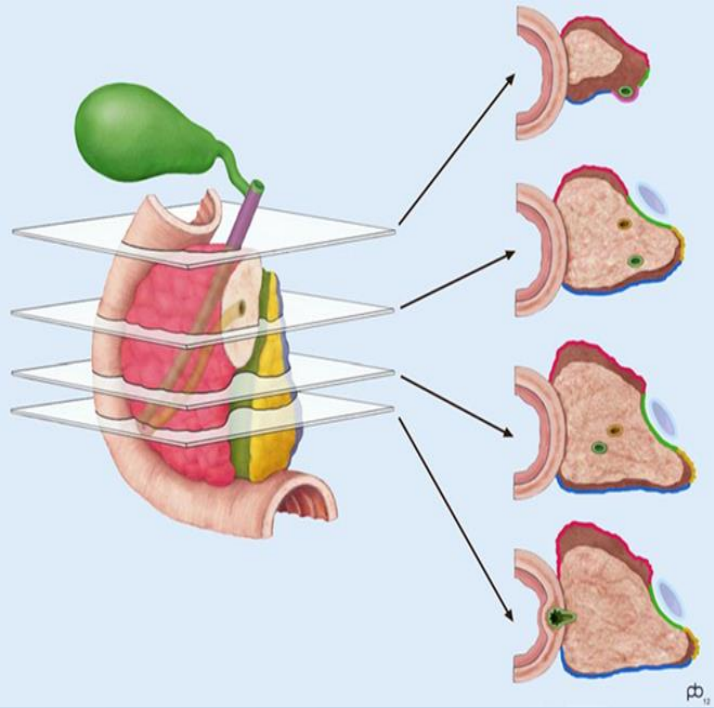
Evans et al, Archives of Surgery, 1992

OBJECTIFS – MATERIEL ET METHODE

- Etude rétrospective de confrontation anatomo-radio-clinique des cas d'ACP « borderline » et localement avancés réséqués après CNA au CHU de Strasbourg entre janvier 2010 et avril 2018.

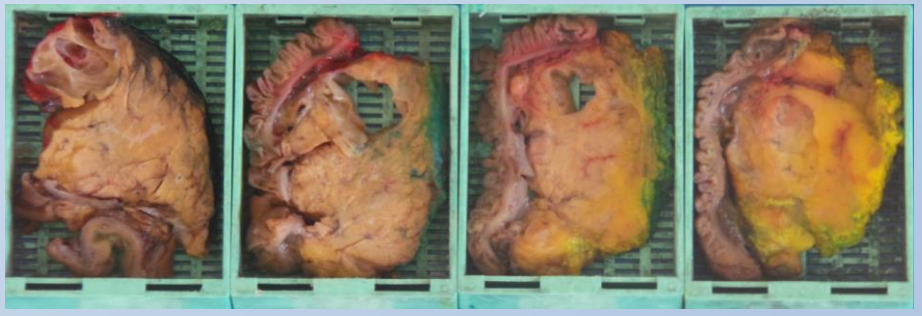
- Relecture de toutes les lames histologiques et de tous les dossiers histopathologiques (n=84).

MATERIEL ET METHODE



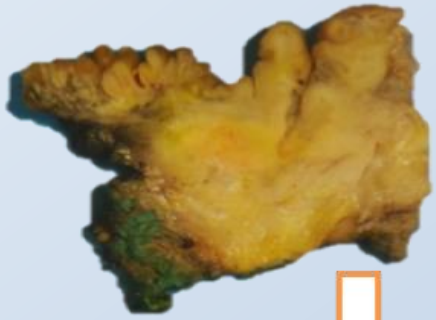
Verbeke et al, Surg Clin N Am 93:647–662, 2013

- **Pièces de DPC, de SP et de PT non fixées et orientées** avec les curages ganglionnaires lymphatiques et les résections vasculaires en monobloc.
- **Protocole macroscopie standardisée sur toute la période d'étude.**
- Inclusion en totalité après encrage des marges chirurgicales rétro-pancréatiques et section axiale en tranches de 5 à 7 mm d'épaisseur.

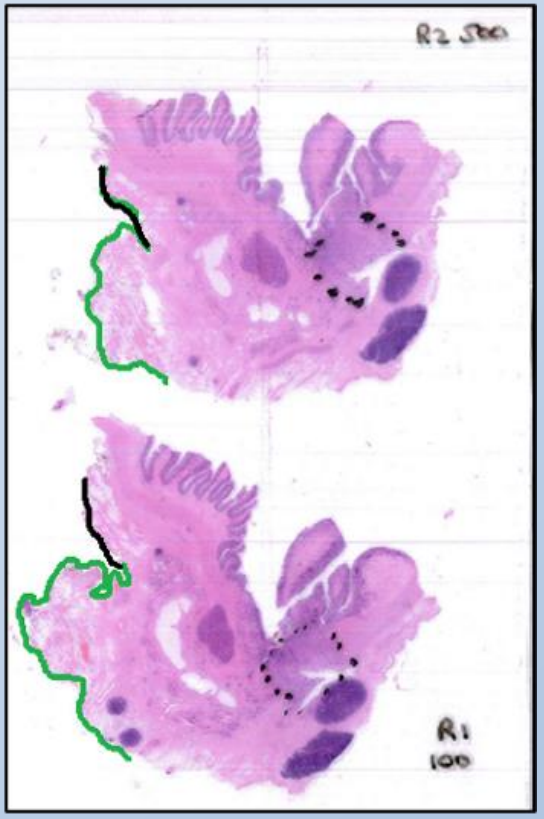


MATERIEL ET METHODE

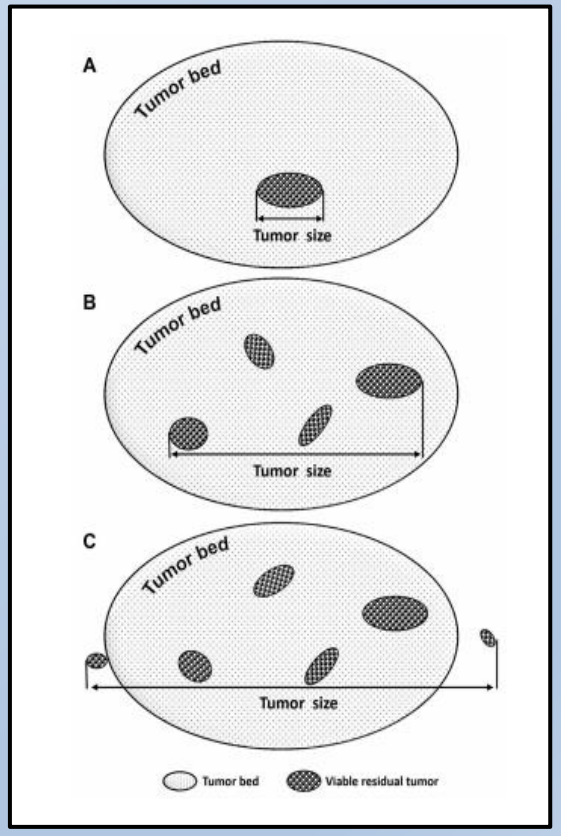
1. Taille tumorale microscopique



Grand bloc de paraffine



Coupe à 4 µm
Grandes lame de 135 x 85 mm

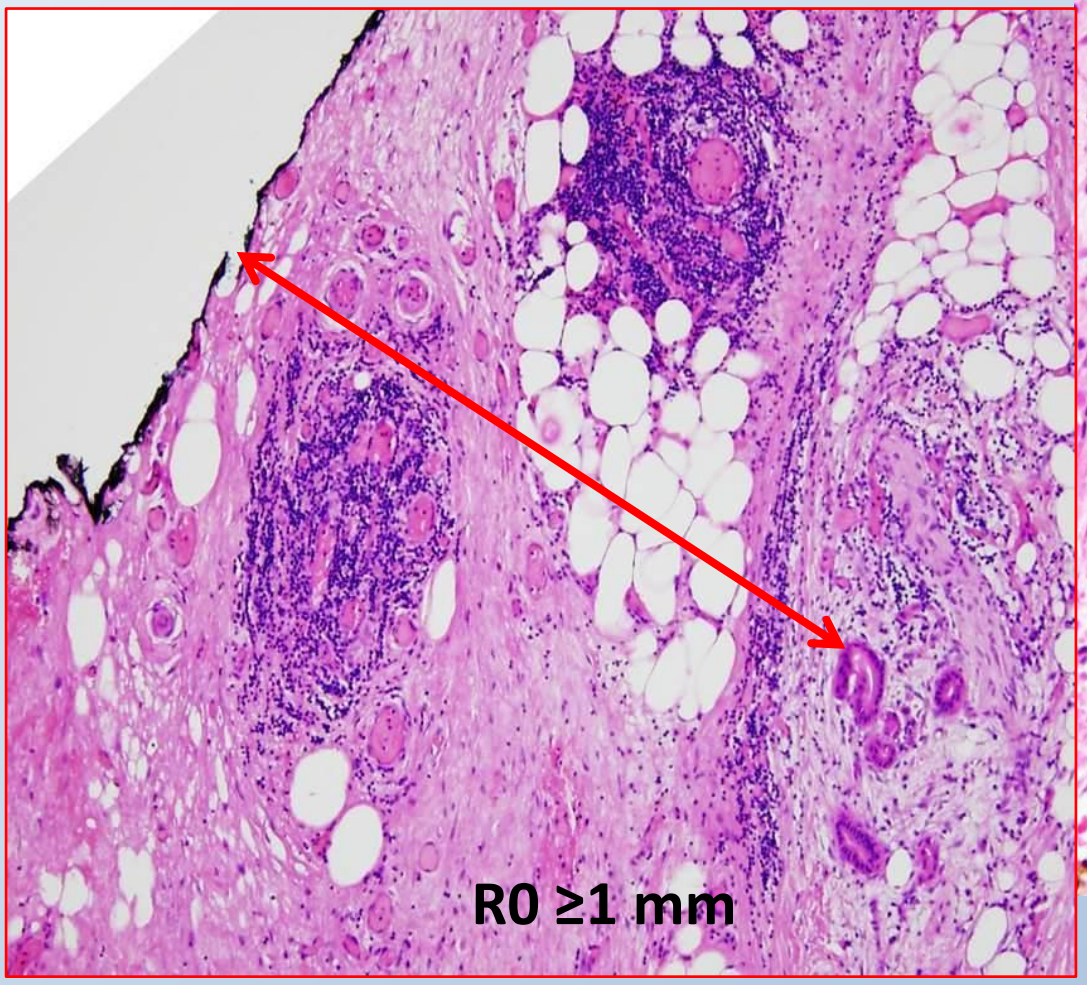


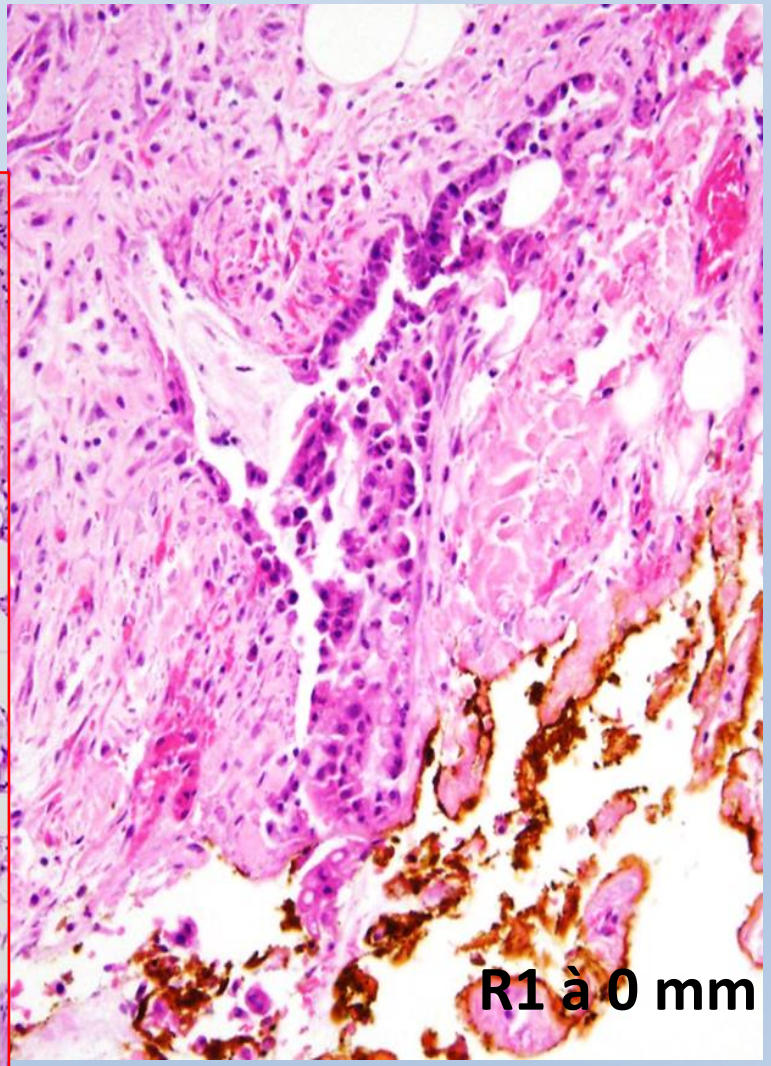
Chattergee et al Am J Surg Pathol 2017

A.Neuville et al. Annales de Pathologie 20(3):275-9, 2000

MATERIEL ET METHODE

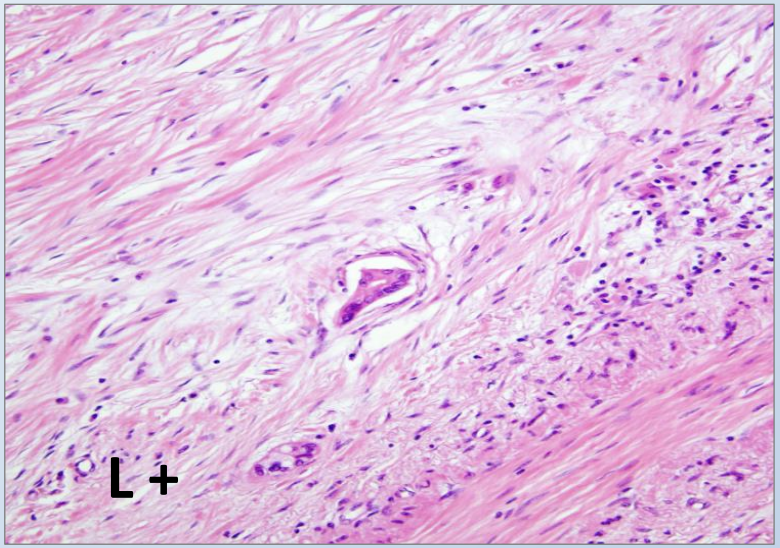
2. Marges chirurgicales (R)

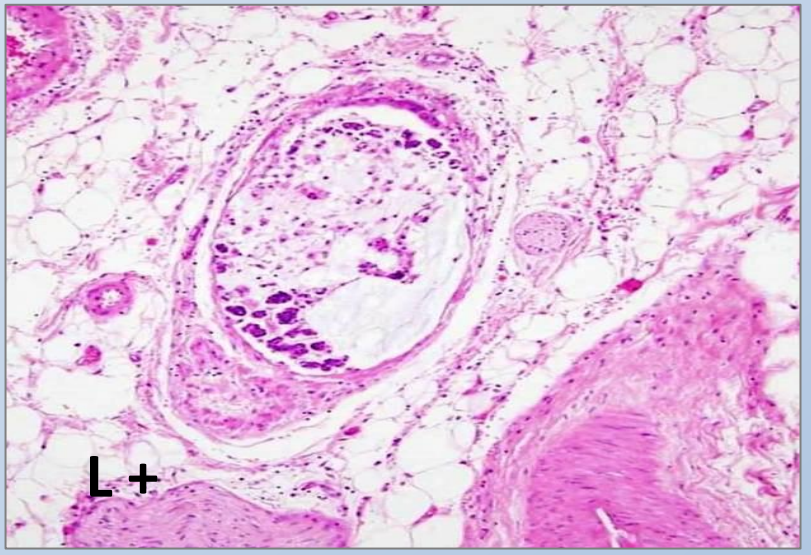


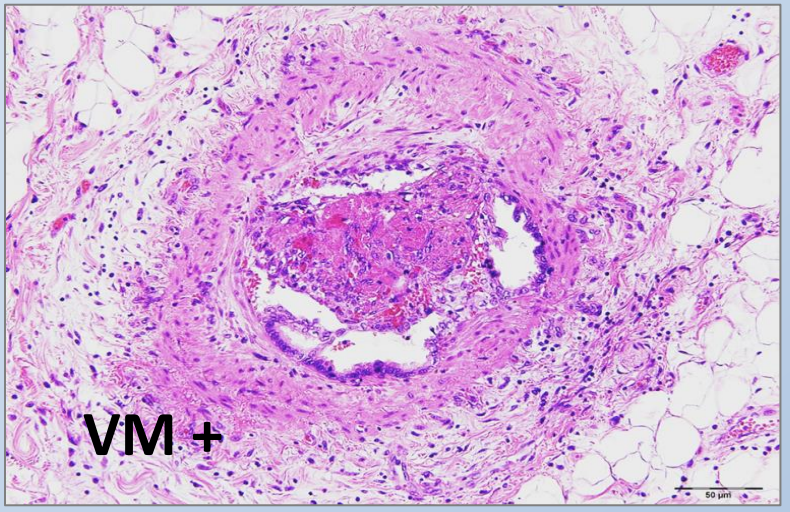


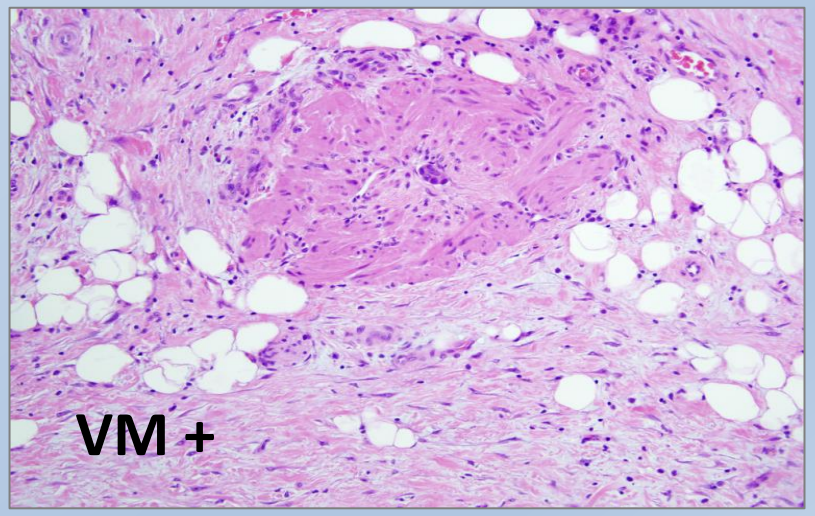
MATERIEL ET METHODE

3. Angio-invasions lymphatiques (L) et de vaisseaux à paroi musculeuse (VM)





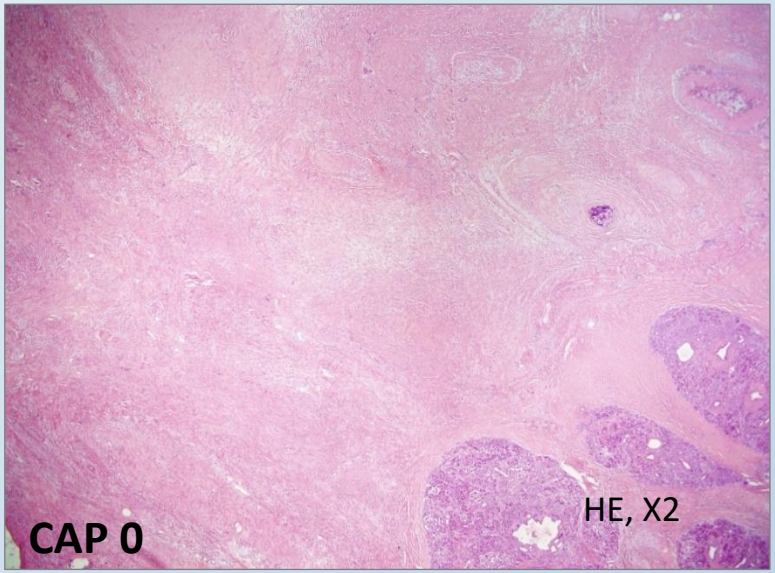


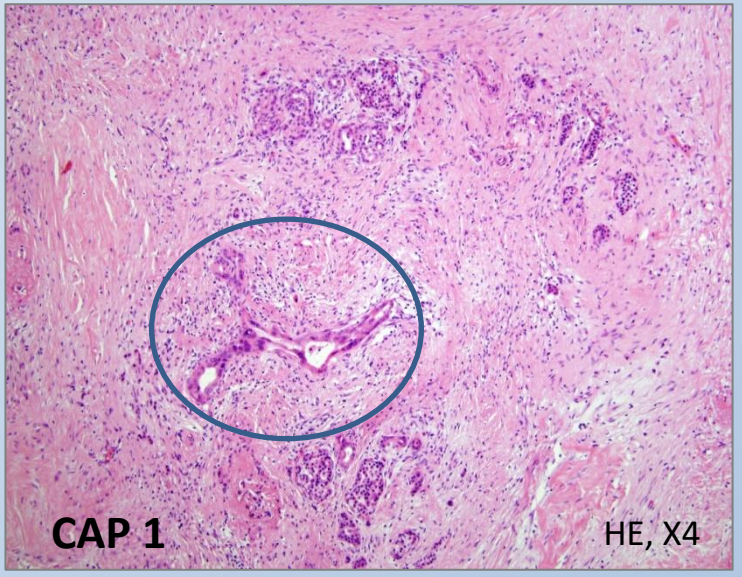


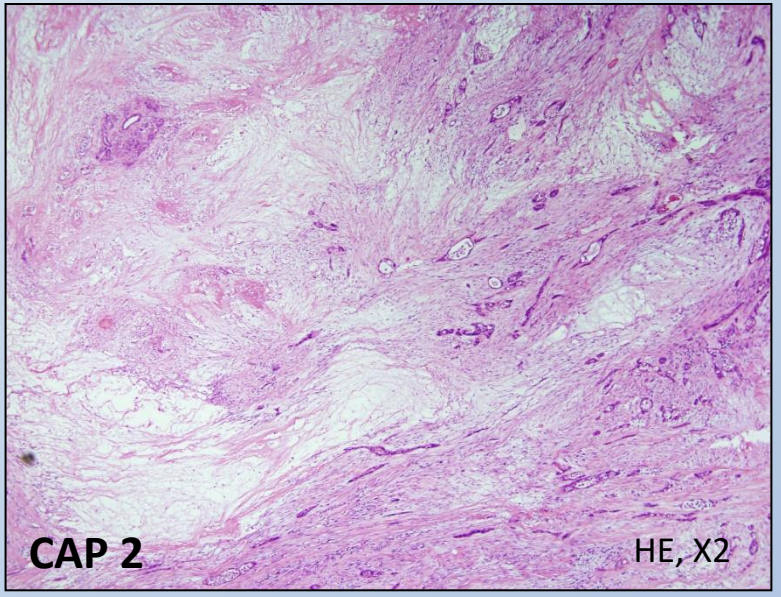
Chattergee et al Am J Surg Pathol 2013

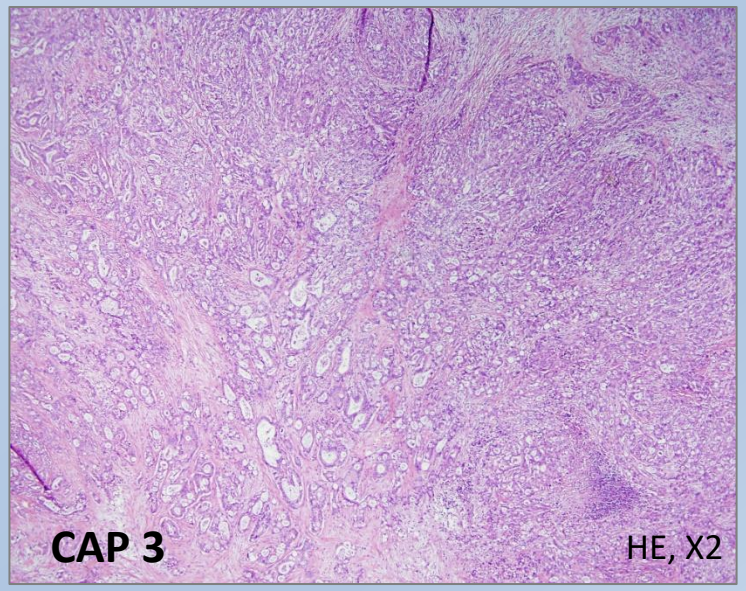
MATERIEL ET METHODE

4. score de réduction tumorale, score CAP









MATERIEL ET METHODE

- Autres paramètres histologiques recueillis :
  - Infiltration de la paroi des gros vaisseaux (TC, AHC, AMS et VP)
  - Adénopathies métastatiques
  - Engainements périnerveux

- Paramètres cliniques et radiologiques recueillis:
  - CNA (type et nombres de cycles)
  - Valeur du CA19.9
  - Type de résection vasculaire
  - Grand axe tumoral radiologique

- **Corrélation de ces paramètres à la survie en analyse uni et multivariée selon le modèle de Cox**

Résultats

		Analyse univariée	
		Médiane de survie (mois)	p
Age (médiane en année)	39-80 (63 ans)		
F/H	38F/52H		
CA19-9 avant CNA (moyenne en ng/L)	279 (2-9000)		
CA19-9 (nombres de cas)			
<200ng/L	66	24,7	
>200ng/L	18	14,6	**0,10**
CA19-9 avant chirurgie (médiane en ng/L)	100(70-105)		
Type de tumeur :			
Borderline	29	17,1	
Localement avancée	55	18,0	**0,65**
Type de CNA			
Gemcitabine	21,4%	24,5	
FOLFIRINOX	78,6%	20,5	**0,68**
Type de résection			
Duodénopancréatecomie	46		
Splénopancreatectomie	27		
Pancréatectomie totale	11		
Résection veineuse (TP, VMS)	75 (89,2%)		
+		10,7	
-		27,1	**0,24**
Résection artérielle (TC, AMS)	57 (67,8%)		
+		17,1	
-		30,5	**0,07**
Chimiothérapie adjuvante			
+	45(53.5%)	19,6	
-	39(46,5%)	27,6	**0,20**
Médiane de survie à compter la chirurgie	21 21,1 mois		

Résultats

		Analyse univariée	
		Médiane de survie (mois)	p
Grand axe tumorale radiologique (moyenne, mm)	33		
Grand axe tumorale macroscopique (moyenne, mm)	40		
Grand axe tumorale microscopique (moyenne, mm)	35		
Qualité de l'exérèse **R0** **R1**	50 (59,5%)	27,6 14,4	**0,02**
N0 **N+**	60 (71,4%)	18,7 35,1	**0,03**
Infiltration veineuse (VP, VMS) **+** **-**	50(59.5%) 34(40,5%)	18,7 27,1	**0,24**
Infiltration artérielle (TC, AMS) **+** **-**	31(36.9%) 53(63.1%)	17,1 30,5	**0,07**
Angioinvasions L **+** **-**	**47 (55,9%)**	**14,4** **31**	**0,001**
Angioinvasions VM **+** **-**	37 (44%)	15,4 30,5	**0,02**
Engainements péri-nerveux **+** **-**	68(80.9%) 16(19,1)	19,9 50,8	**0,06**
Score de Lee **0 ; 1** **2**	4 ; 4 76	36,1 20,4	**0,24**
Score CAP **0 ; 1 ; 2** **3**	4 ; 5 ; 46 29	21,9 20,1	**0,35**
Score de Evans **I ; IIa ; IIb** **III ; IV**	24 ; 32 ;15 9 ; 4	20,2 35,14	**0,23**

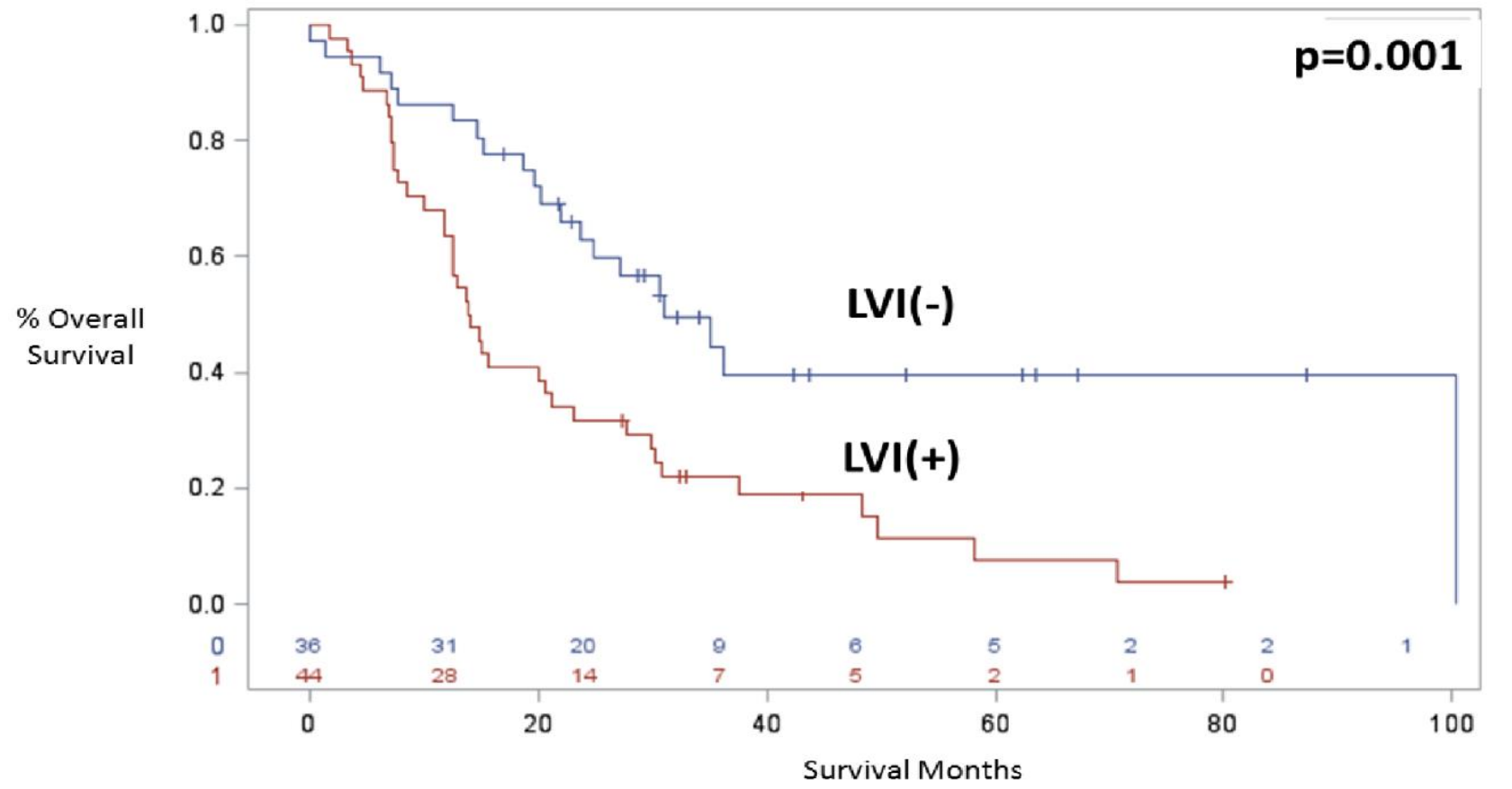
Résultats

	L- (37)	L+ (47)	p
CA19-9 avant chirurgie (moyenne en ng/L)	136 (+/-438)	200 +/-555	**0,14**
CA19-9 > 100 ng/L	4 (11,1%)	13(28,8%)	**0,05**
Type de tumeur : Borderline Localement avancée	 15 22	 14 33	**0,35**
Type de CNA Gemcitabine FOLFIRINOX	 6 31	 12 35	**0,42**
Nombres de cycles de CNA	**9,1**	**7,3**	**0,01**
> 7 cycles de FOLFIRINOX	23 (74%)	18(51%)	**0,05**
Type de résection Duodénopancréatecomie Splénopancreatectomie Pancréatectomie totale	 21 13 3	 25 14 8	**0,47**
Résection veineuse (TP, VMS) +	31	44	**0,13**
Résection artérielle (TC, AMS) +	25	32	**1,0**

Résultats

	L-	L+	p
Grand axe tumorale radiologique (moyenne, mm)	32.0±14.3	35.8±11.7	0.15
Grand axe tumorale macroscopique (moyenne, mm)	36±17	46.1±15.2	0,06
Grand axe tumorale microscopique (moyenne, mm)	24±15.7	41.2±14.1	<0,0001
Résection R1	7 (18%)	27 (57%)	0,0004
Nombres de ganglions lymphatiques analyses (moyenne)	37±12	43±16	<0,0001
N+	18(48.6%)	44(93.6%)	0,04
Infiltration veineuse (TP, VMS) +	17(54%)	33(76%)	
Infiltration artérielle (TC, AMS) +	13	15	
Angioinvasion VM+	3(8%)	34(72.3%)	<0,0001
Engainements péri-nerveux +	24(64%)	44(93.6%)	0,001
Score de Lee			
0	4	0	
1	4	0	0,003
2	29	47	
Score CAP			
0	4	0	
1	5	0	
2	19	27	0,003
3	9	20	
Score de Evans			
I	6	18	
IIa	12	8	
IIb	7	20	0,002
III	8	1	
IV	4	0	

Résultats



	Survie à 5 ans	Médiane de survie globale (mois)	Analyse univariée			Analyse mulivariée		
			HR	IC 95%	*p*	HR	IC 95%	*p*
L+ (n=47)	7%	14,4	2,42	1,39-4,20	0,001	2,32	1,28- 4,22	**0,004**
L- (n=37)	39%	31,0						

Conclusion

- La persistance d'angio-invasions lymphatiques sur les pièces de résection d'ACP réalisées après CNA est un facteur histologique de mauvais pronostic, corrélé de manière indépendante à la survie.

- Les angio-invasions lymphatiques pourraient être un marqueur indépendant de la réponse à la CNA.

- Il est donc indispensable de spécifier leur présence ou absence dans les comptes rendus histopathologiques afin de guider la prise en charge post-opératoire.