

Le mésopancréas : une réalité anatomique ou une assimilation hasardeuse ?

The Mesopancreas: an Anatomical Reality or a Hazardous Assimilation?

J Perinel, M Adham

Fédération de chirurgie digestive et générale
Chirurgie hépatobiliaire et pancréatique - Hôpital Edouard Herriot - Lyon.

Mots clés

- ◆ Mésopancréas
- ◆ Adénocarcinome du pancréas
- ◆ Pancréatectomie

Résumé

Le cancer exocrine du pancréas est une affection de mauvais pronostic. Le rapport Européen de l'Organisation Mondiale de la Santé 2012, identifie le cancer exocrine du pancréas comme une cause importante de mortalité en Europe (> 100 000 décès). Pour la même année, Selon le « Cancer Statistics Report » de « l'American Cancer Society », le nombre de nouveaux cas est estimé à 43.920 avec un nombre de décès de 37 390. Par ailleurs, il est l'un des rares cancers dont la mortalité est en augmentation (8,1% en 1981 vs 9,7% en 2009) alors que nous observons une baisse de 15 % de la mortalité liée aux cancers depuis le milieu des années 1990.

A cela s'ajoutent des facteurs aggravants :

- *Découverte souvent tardive* : Selon le rapport de l'« US Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review » seuls 15 % à 20 % des patients sont éligibles pour une exérèse chirurgicale alors que 53 % ont des métastases synchrones et 25 % ont une maladie localement avancée.

- *Accès à la chirurgie* : Un rapport de 2007 des Etats-Unis montre que 38,2 % des patients avec un adénocarcinome exocrine du pancréas qui sont à un stade très précoce ne sont pas proposés pour un traitement chirurgical sans aucune cause identifiable.

- *Une chimiorésistance* : les traitements par chimiothérapie restent peu efficaces et ont un faible impact sur la survie des patients. Le cancer exocrine du pancréas reste parmi les cancers les plus chimio-résistants.

- *Exérèses chirurgicales souvent limitées* : La standardisation de l'examen anatomopathologie des pièces opératoires révèle souvent une exérèse limite avec un taux élevé de marges proches voire au contact des cellules cancéreuses.

Dans l'attente de thérapeutiques associées plus efficaces (radio/chimio/biothérapie), la chirurgie reste le seul espoir pour un traitement optimal.

L'exérèse complète du mésopancréas, a été décrite par une équipe allemande en 2007 et adoptée par plusieurs centres experts. Ce concept vise à améliorer la qualité de la clairance rétro-porte et donc à permettre une réduction du taux des résections « limites » sur le plan microscopique. Ces progrès ont été rendus possibles grâce à une prise en charge dans des centres experts à haut volume dont l'activité est dédiée à la chirurgie pancréatique. L'expertise de ces équipes a permis d'augmenter la résecabilité tout en réduisant la mortalité. On observe parallèlement une amélioration de la survie.

En conclusion, la centralisation de la chirurgie pancréatique dans des centres experts et de recours à haut volume a permis des avancées techniques significatives dans la prise en charge du cancer du pancréas. La dynamique de centralisation dans des services dont l'activité est dédiée à la chirurgie pancréatique doit être poursuivie pour confirmer ces résultats.

Keywords

- ◆ Mesopancreas
- ◆ Pancreatic adenocarcinoma
- ◆ Pancreatotomy

Abstract

Pancreatic adenocarcinoma is one of the leading causes of cancer death with > 100 000 death in Europe according to WHO report. According to the cancer statistics report of American Cancer Society, the number of annual new cases is estimated to 43 920 with 37 390 deaths. More over mortality of pancreatic cancer is increasing (8,1% in 1981 vs 9,7% in 2009) while the mortality from other cancers in decreased by 15% since mid-1990.

Indeed, pancreatic cancer has a worse prognosis because:

Diagnosis at advanced stage: according to the US Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review only 15% to 20% of patients are eligible for radical surgery while 53% had synchronous metastasis and 25% has locally advanced tumour at time of diagnosis.

Failure to access surgery: A report from USA in shows an obvious underuse of surgery and 38,2% of patients with early stage pancreatic adenocarcinoma failed to undergo surgery without any identifiable cause.

Chemotherapy, radiotherapy: Perioperative chemotherapy or radiotherapy has weak impact on survival. Pancreatic adenocarcinoma remain one of the chemoresistant cancer.

Borderline surgical resection: Standardisation of pathological examination showed high rate of microscopic mar-

Correspondance :

Mustapha Adham, Fédération de chirurgie digestive et générale
Chirurgie hépatobiliaire et pancréatique - Hôpital Edouard Herriot - 5 Place d'Arsonval - 69437 Lyon Cedex 03
E-mail : mustapha.adham@chu-lyon.fr

gin invasion (R1) resection in up to 80% of cases.

Surgery remains the only hope of optimal treatment and cure. Technical advances were made with surgical standardization aiming to obtain negative margin with more radical resection.

Indeed, total mesopancreas excision was recently introduced and developed by pancreatic surgery centers. This retroportal lymphocellular space is the most frequent site of extra pancreatic invasion and is the main site of R1 resection.

Standardization of retroportal clearance by the technique of total mesopancreas excision allows a higher rate of R0 resection as well as a higher number of lymph node resection. This directly impact overall survival and disease free survival.

Centralisation of pancreatic surgery in high volume tertiary referral centres allowed standardization of both surgical resection and pathological examination. This represents a corner stone and a major advance in the treatment of pancreatic adenocarcinoma with a direct impact on patient outcome.

Le cancer exocrine du pancréas, malgré les avancées thérapeutiques, reste associé à un mauvais pronostic avec des taux de survie à cinq ans tous stades confondus de l'ordre de 5 % environ (1). Le rapport Européen de l'Organisation Mondiale de la Santé 2012, identifie le cancer exocrine du pancréas comme une cause importante de mortalité en Europe (> 100 000 décès) (2). Pour la même année, selon le « Cancer Statistics Report » de « l'American Cancer Society », le nombre de nouveaux cas est estimé à 43 920 avec un nombre de décès de 37 390. Par ailleurs, il est l'un des rares cancers dont la mortalité est en augmentation (8,1 % en 1981 vs 9,7 % en 2009) alors que nous observons une baisse de 15 % de la mortalité liée aux cancers depuis le milieu des années 1990 (3).

Le seul traitement curatif actuellement reconnu reste la chirurgie radicale (4). Selon le rapport de l'« US Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review » seuls 15 % à 20 % des patients sont éligibles pour une exérèse chirurgicale alors que 53 % ont des métastases synchrones et 25 % ont une maladie localement avancée (3). Malgré un traitement optimal associant une chirurgie radicale à une chimiothérapie adjuvante dans la plupart des cas, le pronostic reste sombre avec une médiane de survie de l'ordre de 27 mois (5). La survie après duodéno pancréatectomie peut être influencée par :

- le statut ganglionnaire N, mais il n'a pas été mis en évidence d'amélioration de la survie globale après réalisation de lymphadénectomie étendue (6) ;
- la qualité de la résection chirurgicale R, bien que son impact sur la survie reste discuté ;
- alors que certaines études désignent la résection R0 comme le facteur pronostique de choix (5,7-9). En effet malgré une résection R0 après pancréatoduodénectomie, il persiste un taux élevé de récurrence tumorale : plus de 50 % des patients opérés décèderont de leur cancer dans les cinq ans, parmi eux 60 à 80 % auront développé une récurrence locale. Le statut R1 serait-il sous-estimé ?

En 2007, Gockel introduit le terme de mésopancreas qui définit l'espace tissulaire entre la face postérieure de la tête du pancréas et la face postérieure de l'axe mésentéricoporte (10). La richesse vasculaire, lymphatique et nerveuse de cet espace semble jouer un rôle primordial dans la dissémination tumorale. En reprenant le concept du mésorectum dans le cancer du rectum, il est suggéré que la résection du mésopancreas pourrait améliorer la survie globale en améliorant la qualité de la résection R et en diminuant le nombre de récurrence locale. Cependant le mésopancreas reste une entité débattue et n'est défini dans aucun traité d'anatomie.

Se pose alors la question : le mésopancreas est-il une réalité anatomique ou une assimilation hasardeuse ?

Définition du méso pancréas

Le terme de mésopancreas a été défini initialement par l'équipe allemande de Gockel en 2007 à partir de dissections de cadavres (10). La glande pancréatique est attachée à l'axe artériel aortico mésentérique par deux lames rétropancréatiques. La lame gauche dans le plan sagittal et la lame rétro-

portale dans le plan frontal. La lame rétroportale contient l'artère pancréaticoduodénale inférieure, les voies lymphatiques drainant la tête et l'isthme pancréatique et les ramifications du plexus mésentérique supérieur. La présence de ces éléments vasculonerveux explique en partie la diffusion métastatique rétro-péritonéale des cancers de la tête du pancréas. Le terme de mésopancreas désigne le tissu graisseux et vascularisé s'étendant de la face postérieure de la tête du pancréas jusqu'en arrière des vaisseaux mésentériques.

L'origine embryologique du mésopancreas permet d'expliquer son développement sur la droite vers le duodénum distal et sur la gauche en arrière de la rate et vers le bas en direction des vaisseaux mésentériques. Le mésopancreas peut donc se définir comme une entité embryologique mais n'a pas de réelle définition anatomique. En effet, un « méso » désigne l'accolement de deux feuillets du péritoine reliant le péritoine pariétal au péritoine viscéral. L'étude histologique et immunohistochimique du mésopancreas confirme la présence de lymphatiques, de vaisseaux et de plexus nerveux mais ne permet pas de mettre en évidence un fascia délimitant précisément le mésopancreas (11).

Heald a développé le concept du mésorectum dans le cancer du rectum (12). Il désigne par ce terme le tissu graisseux péritonéal délimité par un fascia, premier relais ganglionnaire de la dissémination tumorale locorégionale. L'exérèse du méso rectum est associée à une diminution des récurrences locales et a amélioré significativement le pronostic de survie dans le cancer du rectum. Il constitue actuellement le « gold standard ». L'analogie avec le mésopancreas a rapidement été faite. Chez les patients R1, la marge de résection la plus souvent envahie était la marge postérieure ou mésopancreas (13). Ce dernier allait donc jouer un rôle majeur dans la qualité de la résection chirurgicale afin d'améliorer la survie. Cependant à l'inverse du mésorectum, il n'existe pas de fascia définissant un plan de dissection. Il est donc essentiel de définir des repères précis pour permettre une résection standardisée (14,15).

La résection standardisée

L'adénocarcinome exocrine du pancréas est caractérisé par une extension rétroportale. En effet, l'absence de revêtement péritonéal et la richesse lymphovasculaire du mésopancreas favorise la diffusion carcinologique. La qualité de la résection chirurgicale est donc essentielle pour permettre une clairance postérieure optimale.

Le mésopancreas peut être schématisé comme un triangle inversé. La base représente la face postérieure de l'axe veineux mésentéricoporte, le sommet se situe à la face antérieure de l'aorte entre l'origine du tronc cœliaque et l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Un côté modélise l'hémicircconférence droite de l'artère mésentérique supérieure avec la lame rétroportale, l'autre côté modélise l'hémicircconférence droite du tronc cœliaque. La dissection du plan profond passe en arrière de la veine mésentérique supérieure et de la veine porte, elle s'arrête à la terminaison de la veine splénique. Lors de la résection de cette « lame », les vaisseaux duodéno pancréatiques sont réséqués à visée carcinologique (16). Leur

résection avec le tissu périphérique peut être assimilée à une résection de mésentère (17).

La résection totale du mésopancréas nécessite la réalisation d'une approche postérieure avec abord premier de l'artère mésentérique supérieure (18,19). Cette technique regroupe de nombreux avantages :

- facilite l'identification d'une artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure ;
- permet un meilleur contrôle vasculaire avec ligature de l'artère pancréaticoduodénale ;
- permet d'éliminer rapidement un envahissement de l'artère mésentérique supérieure en cas de doute et d'éviter une résection R2 ;
- facilite la résection veineuse lorsqu'elle est envahie ;
- permet une exérèse optimale du mésopancréas et diminue donc l'incidence des résections R1.

Se pose alors la question de l'implication carcinologique de la résection standardisée avec exérèse complète du mésopancréas. Pour y répondre, il est essentiel de considérer le point de vue de l'anatomopathologiste.

Définition histologique des marges de résection

Le caractère curatif (R0) des résections chirurgicales des adénocarcinomes pancréatiques constitue un facteur pronostique majeur (20). Il était observé une survie globale après résection R0 significativement meilleure qu'après une résection R1 (26.5-37 months vs. 11-15.4 months) (15). Cependant, le taux de patient R1 après duodéno pancréatectomie varie entre 10 à 84 % dans les données de la littérature. Cette variabilité s'explique par l'absence initiale de standardisation tant sur le plan des classifications du statut R1 que sur la définition des marges de résection.

L'équipe de Verbeke a mis en place une standardisation de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire et a ainsi mis en évidence que le taux de résection R1 était sous-estimé. Le taux de R1 était de 85 % après mise place du protocole standardisé versus 53 % en l'absence de standardisation (21,22).

Cette standardisation passe par une redéfinition du statut R1 et des méthodes de repérage.

Définition de la clairance de sécurité ou statut R0

La marge minimale de sécurité permettant de définir une résection R0 ou R1 n'est pas établie de façon consensuelle dans la littérature. Elle se définit comme la distance minimale séparant la tumeur de la tranche de résection. Dans le cadre de l'union internationale contre le cancer (International Union Against Cancer (UICC)), la résection est dite R1 si des résidus tumoraux micro ou macroscopiques sont au contact de la tranche de section (23). Selon le British Royal College of Pathologists (RCPATH), la résection est dite R1 si des résidus tumoraux macroscopiques sont présents à moins de 1 mm de la tranche de résection (*The Royal College of Pathologists. Standards and Minimum Datasets for Reporting Cancers. Minimum Dataset for the Histopathological Reporting of Pancreatic, Ampulla of Vater and Bile Duct Carcinoma. London, United Kingdom: The Royal College of Pathologists ; 2010*). Actuellement la classification européenne semble être la classification de référence dans les articles.

Encrage de la pièce opératoire

Il est actuellement recommandé de réaliser un marquage des tranches de section selon les recommandations actuelles (20,24,25) :

- la face postérieure de la tête du pancréas en jaune ;
- le lit de l'artère mésentérique supérieure en rouge ;

- le lit de l'axe veineux mésentéricoporte en bleu.

Sur le plan macroscopique, les recommandations du RCPATH proposent de standardiser l'utilisation de la technique de sections axiales. Elle permet de réaliser différentes coupes et d'identifier précisément les rapports de la tumeur avec les marges de section.

Résection du mésopancréas et implication carcinologique

L'équipe de Gaedcke a mis en évidence que l'envahissement en arrière de la veine porte représentait le taux le plus important de résection R1 (13). Il est donc essentiel de réaliser une clairance complète de cette région. Le mésopancréas représentait le taux le plus élevé de R1, que ce soit pour les carcinomes péri ampullaires, les adénocarcinomes exocrines ou les carcinomes de la voie biliaire distale.

Dans notre expérience, avec la mise en place de la double standardisation chirurgicale et anatomopathologique, on observe une augmentation du taux de R1 non significative avec la définition américaine ($p = 0,33$) mais significative avec la définition européenne ($p < 0,05$). Il s'y associe aussi une meilleure clairance ganglionnaire avec un nombre de ganglions prélevés plus important ($p < 0,001$). Ceci se traduit par une amélioration significative de la survie médiane ($p < 0,05$).

L'encrage de la pièce opératoire sur les 3 marges met en évidence que la marge de section la plus souvent envahie est la marge vasculaire avec le plus souvent un envahissement veineux. Turrini et al ont rapporté un bénéfice potentiel sur la survie en cas de résection veineuse systématique, ces résultats bien qu'encourageants doivent être confirmés par d'autres études (26).

Sur les dix années de suivi, la résection R0_{eu} versus R1_{eu} est associée à une meilleure survie globale à un an et à trois ans ($p < 0,05$) ainsi qu'à une meilleure survie sans récurrence à 1 an et à 3 ans ($p < 0,05$). Ces données sont confirmées par d'autres données de la littérature qui associent une meilleure survie en cas de résection R0_{eu} (27).

Conclusion

Bien que le mésopancréas ne se définisse pas comme une entité anatomique, il constitue en véritable concept chirurgical. L'exérèse complète du mésopancréas permet une standardisation de la clairance rétroportale et doit être associée systématiquement à une standardisation anatomopathologique avec encrage per opératoire de la pièce. Elle permet une amélioration de la qualité de la résection en augmentant le taux de résection R0. Cette double standardisation a un impact certain sur la survie globale et sur la survie sans récurrence.

Discussion en séance

Question de G Manton

Confirme l'existence du mésopancréas et l'importance du marquage trois couleurs. Jusqu'où étendre l'exérèse vers la veine ?

Réponse

Turrini et al ont rapporté un bénéfice potentiel sur la survie en cas de résection veineuse systématique, ces résultats bien qu'encourageants doivent être confirmés par d'autres études.

Références

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59:225-49.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. Elsevier. 2013;49:1374-403.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company. 2012;62:10-29.
- Kubota K. Recent advances and limitations of surgical treatment for pancreatic cancer. *World J Clin Oncol*. 2010;2:225-8.
- Büchler MW, Werner J, Weitz J. R0 in pancreatic cancer surgery: surgery, pathology, biology, or definition matters? *Ann Surg*. 2010;251:1011-2.
- Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagna EP, Burgart LJ, Dahl TR et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005;138:618-30.
- Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 1995;222:580-92.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg*. 2000;4:258-68.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-10.
- Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T, Konerding MA, Junginger T. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. *World journal of surgical oncology*. 2007 ed. 2007;5:44.
- Agrawal MK, Thakur DS, Somashekar U, Chandrakar SK, Sharma D. Mesopancreas: myth or reality? *JOP*. 2010;11:230-3.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638-46.
- Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, Szöke R, Liersch T, Becker H et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:451-8.
- Moldovan SC, Moldovan AM, Dumitraæcu T, Andrei S, Popescu I. The advantages of retropancreatic vascular dissection for pancreatic head cancer with portal/superior mesenteric vein invasion: posterior approach pancreatoduodenectomy technique and the mesopancreas theory. *Chirurgia (Bucur)*. 2012;107:571-8.
- Popescu I, Dumitrascu T. Total meso-pancreas excision: key point of resection in pancreatic head adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2011;58:202-7.
- Adham M, Singhirunnusorn J. Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2012;38:340-5.
- Peparini N, Chirletti P. Mesopancreas: a boundless structure, namely R1 risk in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. Elsevier. 2013;39:1303-8.
- Dumitrascu T, David L, Popescu I. Posterior versus standard approach in pancreatoduodenectomy: a case-match study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;395:677-84.
- Varty PP, Yamamoto H, Farges O, Belghiti J, Sauvanet A. Early retropancreatic dissection during pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2005;189:488-91.
- Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2004;91:586-94.
- Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1232-7.
- Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2009;11:282-9.
- Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 1997;80:1803-4.
- Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB, Casper ES, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:703-13.
- Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*. 2014;16:20-33.
- Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. Should the portal vein be routinely resected during pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg*. 2013;257:726-30.
- Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF-D, Deshpande V et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann Surg*. 2013;257:731-6.