

Dissection 036 - Mai 2024, écrite par :  
Maxime Constant et Alexandre Doussot  
Department of Digestive Surgical Oncology, Liver Transplantation  
Unit, CHU BESANCON, FRANCE

The Lancet Gastroenterology & Hepatology  
Published Online March 16, 2024  
DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00037-2

## Prophylactic abdominal drainage after distal pancreatectomy (PANDORINA): an international, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial

Eduard A van Bodegraven, Alberto Balduzzi, Tess M E van Ramshorst, Giuseppe Malleo, Frederique L Vissers, Jony van Hilst, Sebastiaan Festen, Mohammad Abu Hilal, Horacio J Asbun, Nynke Michiels, Bas Groot Koerkamp, Olivier R C Busch, Freek Daams, Misha D P Luyer, Marco Ramera, Giovanni Marchegiani, Joost M Klaase, I Quintus Molenaar, Matteo de Pastena, Gabriella Lionetto, Pier Giuseppe Vacca, Hjalmar C van Santvoort, Martijn W J Stommel, Daan J Lips, Mariëlle M E Coolsen, J Sven D Mieog, Roberto Salvia, Casper H J van Eijck, Marc G Besselink, for the Dutch Pancreatic Cancer Group.

### Résumé

L'étude PANDORINA était une étude multicentrique internationale (essentiellement néerlandaise) randomisée et contrôlée dont l'objectif principal était de définir si l'omission de drainage après pancréatectomie gauche (PG) était équivalent en termes de complication, à la mise en place systématique d'un drainage (1).

Le critère de jugement principal était la survenue de complications sévères à 90 jours (grade Dindo-Clavien  $\geq 3$ ). Le principal critère de jugement secondaire était la survenue d'une fistule pancréatique (FP) grade B-C à 90 jours. Pour ces deux critères, le seuil de non-infériorité était définie à 8%.

La randomisation était réalisée en peropératoire. Cette randomisation était stratifiée sur le volume du centre (haut volume, PG  $\geq 40$ /an) et le risque de FP calculé selon le score D-FRS combinant épaisseur du pancréas (haut risque,  $> 19$  mm) et diamètre du canal pancréatique principal (haut risque,  $> 3$  mm) mesurés tous deux à l'isthme (2).

Pendant 30 mois, au sein de 12 centres, 282 patients ont donc été inclus et randomisé dans deux groupes « sans drain » (D-, n=138) et « avec drain » (D+, n=144). En intention de traiter, l'essai PANDORINA est positif avec l'absence de différence de taux de complication sévère entre les 2 groupes (D-, 15% versus D+, 20% ; Pnon infériorité =0,0022), et donc une non-infériorité de l'omission de drainage par rapport au drainage systématique.

Concernant le principal critère de jugement secondaire, la survenue d'une FP grade B-C, le seuil de non-infériorité de 8% était même dépassée, (D-, 12% versus D+, 27% ; Pnon infériorité  $< 0,0001$ ). Du fait du dépassement de ce seuil de non-infériorité, les auteurs ont testé l'hypothèse de supériorité du D- par rapport au D+ et ont confirmé cette supériorité (Psupériorité=0,0011). A noter que dans le sous-groupe des patients ayant présenté une FP grade B-C, il n'y avait de différence de délai de diagnostic de cette FP entre le groupe D- (7,5 jours) et D+ (9 jours,  $p=0,89$ ).

L'ensemble de ces constatations était similaire en analyse per protocole.

En analyse de sous-groupe selon différentes variables jugés comme influant le risque de complications (risque de FP selon D-FRS, volume du centre, pertes sanguines, type de PG, score ASA, IMC), il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes.

### Commentaires

Pour mémoire, les données les plus récentes sur la question du drainage après PG en France montrait un taux de drainage systématique de plus de 95% (3, 4). Cet essai prospectif, randomisé, contrôlé et multicentrique est le deuxième de grande ampleur à poser la question de la place du drainage lors d'une PG. Le premier était multicentrique nord-américain et il concluait déjà à l'absence de différence en termes de complications sévères (26% vs. 29% ;  $p=0,48$ ) ou FP grade B-C (12 vs. 18% ;  $p=0,11$ ) entre ne pas drainer ou drainer systématiquement (5). Néanmoins, les résultats de l'essai ici présenté vont même plus loin en suggérant que l'absence de drainage serait associée à une réduction du risque

de complications sévères et de FP grade B-C !

Ces résultats méritent quelques commentaires.

Tout d'abord, concernant la méthodologie, elle est globalement irréprochable avec des calculs d'effectifs robustes basés sur des taux de FP constatés lors d'autres essais prospectifs. Simplement, on peut noter que la randomisation était stratifiée sur le score D-FRS combinant épaisseur du pancréas et diamètre du canal pancréatique mesurés sur l'imagerie préopératoire au niveau supposé de transection, le plus souvent l'isthme. Néanmoins, la randomisation étant réalisée en peropératoire, on peut regretter que cette stratification sur le D-FRS n'ait pas été réalisée sur un D-FRS calculé en peropératoire pour plus de précision. En effet, épaisseur du pancréas et diamètre du canal pancréatique peuvent tout à fait être mesurés en échographie peropératoire à l'exact site de future transection pour plus de précision dans le calcul de ce score et donc une stratification plus exacte. Par ailleurs, la technique de transection pancréatique était standardisée, bien qu'aucune technique chirurgicale et aucun matériel n'ait montré sa supériorité. Enfin, le type de drainage utilisé (passif/actif, taille) n'était pas standardisé entre les centres, à l'inverse du type d'agrafage utilisé pour la transection parenchymateuse. On peut donc dire que les résultats de cette étude sont largement extrapolables à la pratique courante.

Concernant les résultats, il faut d'abord noter que plus de 70% des résections étaient réalisées par voie mini-invasive, avec autant d'abord laparoscopique que robotique. Ensuite, cette étude montre certes la non-infériorité de l'omission de drainage par rapport au drainage systématique dans la prévention des complications sévères (critère de jugement principal) mais elle suggérait aussi une supériorité de l'omission de drainage avec une réduction du taux de FP grade B-C (critère de jugement secondaire). Il s'agissait en réalité d'une différence en termes de FP de grade B, sans aucune différence en termes de réintervention type drainage radiologique ou endoscopique. Pour rappel les grades de FP comme définies par l'ISGPS sont définis a posteriori, avec le grade B de FP qui regroupent aussi bien les FP nécessitant de laisser en place le drainage pendant plus de 3 semaines après chirurgie sans aucun autre traitement, les FP nécessitant un traitement médical seul et les FP imposant un nouveau drainage radiologique ou endoscopique. Plusieurs équipes ont même proposé une sous-classification du grade B (grade B1 : laisser en place le drainage pendant plus de 3 semaines ; B2 : traitement médical ; B3 : traitement interventionnel), et ont montré une différence notable entre ces sous-grades B en termes d'impact clinique (6-8). S'il s'agit majoritairement d'une différence de taux de FP grade B1, cette différence est peut-être simplement liée à la mise en place du drain et la réalisation de dosage d'amylase objectivant ainsi une FP clinico-biologique et qui n'est pas géré de manière dynamique pour diverses raisons. Dans l'étude PANDORINA, on peut regretter que ces données ne soient pas disponibles car on peut s'interroger sur la pertinence clinique de cette supériorité de l'omission de drainage dans la survenue de FP grade B. Néanmoins, sur la question du drainage, il ne faut perdre de vue que l'objectif le plus pertinent reste la non-infériorité et que cette étude remarquable prouve à nouveau la validité de ne pas mettre en place de drainage au terme d'une PG.

Dernier point, de nombreuses études ont suggéré que la conservation splénique était associée à une réduction du risque de FP après PG (9-12). Les auteurs ont réalisé plusieurs analyses de sous-groupes basées sur différentes variables jugés comme influant sur le risque de complications et notamment de FP. On aurait aimé une analyse comparant l'impact de l'omission de drainage dans les sous-groupes de patients opérés d'une PG avec et sans splénectomie.

En conclusion, cette étude confirme la non-infériorité de l'omission de drainage par rapport au drainage systématique après PG et suggère même une supériorité de l'omission avec une réduction risque de FP de grade B. L'idéal serait d'être capable d'identifier précisément quels patients doivent être drainés (patients fragiles, haut risque de FP selon F-FRS, splénectomie concomitante, patients sous anticoagulants, ...). Il sera intéressant d'observer quel va être l'ampleur de dissémination des résultats de cette étude et leur impact sur les pratiques de drainage après PG en vie réelle.

## Références

1. Van Bodegraven EA, Balduzzi A, van Ramshorst TME, Malleo G, Vissers FL, van Hilst J, et al. Prophylactic abdominal drainage after distal pancreatectomy (PANDORINA): an international, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(5):438-47.
2. De Pastena M, van Bodegraven EA, Mungroop TH, Vissers FL, Jones LR, Marchegiani G, et al. Distal Pancreatectomy Fistula Risk Score (D-FRS): Development and International Validation. *Ann Surg*. 2022.
3. Durin T, Marchese U, Sauvanet A, Dokmak S, Cherkaoui Z, Fuks D, et al. Defining Benchmark Outcomes for Distal Pancreatectomy: Results of a French Multicentric Study. *Ann Surg*. 2023;278(1):103-9.
4. Duclos C, Durin T, Marchese U, Sauvanet A, Laurent C, Ayav A, et al. Management and outcomes of hemorrhage after distal pancreatectomy: a multicenter study at high volume centers. *HPB (Oxford)*. 2024;26(2):234-40.

5. Van Buren G, 2nd, Bloomston M, Schmidt CR, Behrman SW, Zyromski NJ, Ball CG, et al. A Prospective Randomized Multicenter Trial of Distal Pancreatectomy With and Without Routine Intraperitoneal Drainage. *Ann Surg.* 2017;266(3):421-31.
6. Maggino L, Malleo G, Bassi C, Allegrini V, McMillan MT, Borin A, et al. Decoding Grade B Pancreatic Fistula: A Clinical and Economical Analysis and Subclassification Proposal. *Ann Surg.* 2019;269(6):1146-53.
7. Andreasi V, Partelli S, Rancoita PMV, Mele S, Mazza M, La Fauci D, et al. Clinical and economic validation of grade B postoperative pancreatic fistula subclassification. *Surgery.* 2022;171(4):846-53.
8. Xu J, Zhang A, Tang B, Tian X, Ma Y, Song J, et al. Modification of a new subclassification of Grade B postoperative pancreatic fistula: A bicenter retrospective cohort study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29(6):641-8.
9. Sandra-Petrescu F, Tzatzarakis E, Mansour Basha M, Ruckert F, Reissfelder C, Birgin E, et al. Impact of spleen preservation on the incidence of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: Is less more? *Pancreatology.* 2022;22(7):1013-9.
10. Hang K, Zhou L, Liu H, Huang Y, Zhang H, Tan C, et al. Splenic vessels preserving versus Warshaw technique in spleen preserving distal pancreatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2022;103:106686.
11. Zhou ZQ, Kim SC, Song KB, Park KM, Lee JH, Lee YJ. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy: comparative study of spleen preservation with splenic vessel resection and splenic vessel preservation. *World J Surg.* 2014;38(11):2973-9.
12. Codjia T, Hobeika C, Platevoet P, Pravisani R, Dokmak S, Aussilhou B, et al. Distal Pancreatectomy for Body Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Is Splenectomy Necessary? A Propensity Score Matched Study. *Ann Surg Oncol.* 2024.