



HAL
open science

Impact pronostique de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction par Folfirinox pour un adénocarcinome du pancréas borderline

Jasmine Muyard

► **To cite this version:**

Jasmine Muyard. Impact pronostique de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction par Folfirinox pour un adénocarcinome du pancréas borderline. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01740916

HAL Id: dumas-01740916

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01740916>

Submitted on 22 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° 3113

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Hépatogastroentérologie

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2017

Par Jasmine MUYARD

Née le 16 mars 1990 à La Teste de Buch

**Impact pronostique de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic
chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction par Folfirinox
pour un adénocarcinome du pancréas borderline.**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric BLANC

Membres du Jury

Professeur Frank ZERBIB..... Président
Professeur Christophe LAURENT.....Juge
Professeur Dominique BECHADE.....Juge
Docteur Florian POULLENOT.....Juge
Docteur Eric TERREBONNE.....Juge

Rapporteur

Docteur Jean-Baptiste BACHET

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
GÉNÉRALITÉS	6
1. Épidémiologie	6
2. Classification	6
3. Stratégie de prise en charge dans l'adénocarcinome du pancréas borderline	7
4. Facteurs pronostiques	10
5. Inflammation et cancer	12
5.1. Généralités	12
5.2. Inflammation et cancer du pancréas	12
5.3. Réponses observables chez l'hôte	14
5.3.1. Modifications des protéines de la phase aiguë de l'inflammation	14
5.3.2. Modifications des cellules circulantes	15
5.3.3. Modifications du métabolisme énergétique	15
6. Évaluation de la réponse inflammatoire systémique et impact pronostique dans le cancer du pancréas	16
6.1. Biomarqueurs	16
6.2. Marqueurs cliniques et morphologiques	19
6.3. Synthèse	20
OBJECTIFS	22
ÉTUDE	22
PATIENTS ET MÉTHODES	22
1. Schéma de l'étude	22
2. Population	22
3. Paramètres cliniques, biologiques et morphologiques	22
4. Variables et critères de jugement	24
5. Analyse statistique	25
5.1. Description de la population de l'étude	25
5.2. Analyse prédictive des variables étudiées	25
RÉSULTATS	26
1. Patients et caractéristiques initiales	26
2. Traitement d'induction	28
3. Évènements	29

4. Critère de jugement principal : prédiction de la résecabilité	30
5. Critères de jugement secondaires	32
5.1. Survie globale	32
5.2. Survie globale et survie sans récurrence chez les patients opérés	34
5.2.1. Survie globale	35
5.2.2. Survie sans récurrence	37
5.3. Survie globale et survie sans progression chez les patients non opérés	39
5.3.1. Survie globale	39
5.3.2. Survie sans progression	40
DISCUSSION	42
1. Rappel des objectifs et résultats principaux	42
2. Mise en perspective avec les données de la littérature	42
3. Limites de l'étude	44
4. Forces de l'étude	45
5. Conclusion	46
BIBLIOGRAPHIE	47
ANNEXES	55
SERMENT D'HIPPOCRATE	57

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AHC : artère hépatique commune

AMS : artère mésentérique supérieure

CRP : protéine C réactive

DPC : duodéno pancréatectomie céphalique

DPT : duodéno pancréatectomie totale

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

mGPS : score de Glasgow modifié

NLR : rapport neutrophiles sur lymphocytes

OMS : organisation mondiale de la santé

PLR : rapport plaquettes sur lymphocytes

PNN : polynucléaire neutrophile

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SMI : skeletal muscle index = surface musculaire lisse en L3 (cm²) / taille (m²)

SPG : spléno pancréatectomie gauche

TC : tronc cœliaque

TGF : transforming growth factor

VCI : veine cave inférieure

VEGF : vascular endothelial growth factor

VMS : veine mésentérique supérieure

VP : veine porte

VS : versus

INTRODUCTION

A une époque où l'on assiste à de grandes avancées dans le domaine de la cancérologie, la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas reste toujours assez limitée avec un pronostic sombre dans une grande majorité des cas. Peu d'outils thérapeutiques sont actuellement à notre disposition, et les nouvelles drogues anti-cancéreuses comme l'immunothérapie n'ont pas montré d'efficacité à ce jour dans cette indication.

La prise en charge des patients d'emblée métastatiques est assez consensuelle de même que la prise en charge de ceux présentant une pathologie très localisée, pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale immédiate. Entre ces 2 entités, se situent les cancers du pancréas localement avancés, à priori non résécables, et les cancers « borderlines » ou de résécabilité limite. Il s'agit de tumeurs localisées mais présentant des contacts vasculaires ne permettant pas une prise en charge chirurgicale carcinologique satisfaisante d'emblée, et nécessitant un traitement médical initial. La stratégie thérapeutique chez ces patients n'est pas définie de façon précise et doit être discutée de façon systématique en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il s'agit le plus souvent d'une chimiothérapie suivie d'une radiochimiothérapie avant d'évaluer la possibilité d'une chirurgie, ce qui est un traitement long et souvent lourd pour le patient.

La recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement et d'évolution de la maladie est donc essentielle, afin notamment d'identifier au mieux les patients qui tireront le meilleur bénéfice de cette stratégie thérapeutique et au contraire, ceux pour qui un traitement aussi lourd ne sera pas justifié.

L'évolution des connaissances dans les mécanismes de la cancérogénèse, a permis de mettre en avant l'impact pronostique péjoratif de la présence d'une réponse inflammatoire systémique au cours de l'évolution d'une pathologie néoplasique. Cette réponse inflammatoire se traduit par des modifications biologiques mais également par des modifications du métabolisme énergétique et de la composition corporelle, avec notamment une diminution de la masse maigre.

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'impact de cette réponse inflammatoire systémique chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline, bénéficiant d'une stratégie de prise en charge à visée curative comportant une chimiothérapie d'induction par Folfirinox.

GÉNÉRALITÉS

1. Épidémiologie

L'adénocarcinome du pancréas est actuellement la 5^{ème} cause de décès par cancer en France et la 2^{ème} cause de mortalité par cancer digestif derrière le cancer colorectal.

Son incidence ne cesse d'augmenter ces 30 dernières années en France avec un taux estimé à 11662 nouveaux cas en 2012 contre 2800 cas en 1980 et 5445 en 2000. (1)

L'incidence est également en augmentation dans l'ensemble des pays occidentaux et notamment aux Etats-Unis où l'on estime que l'adénocarcinome du pancréas représentera la 2^{ème} cause de mortalité par cancer d'ici 2030.(2)

Le cancer du pancréas est caractérisé par un pronostic très sombre avec une survie à 5 ans tous stades confondus d'environ 5 % et un taux de mortalité proche du taux d'incidence.

L'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans avec un sexe ratio à 1,45 en 2012 (prédominance masculine). (1)

Les facteurs de risques sont principalement représentés par le tabac, le surpoids, le diabète et une susceptibilité génétique dans 5 à 10 %. (3,4)

2. Classification

Au moment du diagnostic, environ 80 % des tumeurs du pancréas sont métastatiques ou localement avancées et donc seuls 10 à 20 % des patients se présentent avec une maladie potentiellement résecable. (5)

Ces différents stades se définissent selon la présence ou non de métastases, d'adénopathies locorégionales ou à distance et sur les rapports de la tumeur avec les axes vasculaires suivants : la veine mésentérique supérieure, la veine porte, l'artère hépatique commune, le tronc cœliaque, l'artère mésentérique supérieure. (6)

Cette évaluation locorégionale et à distance de la tumeur repose sur la réalisation d'une imagerie de coupe, de préférence par tomodensitométrie avec 3 phases (sans injection, précoce (50 secondes) et portale (65 à 70 secondes)) utilisant un protocole pancréatique : coupes axiales de 2 à 5 mm et reconstructions coronales de 2 à 3 mm. (7)

La principale limite de l'évaluation par scanner est sa faible sensibilité pour la détection de métastases hépatiques de petite taille ou de la carcinose péritonéale. Des études ont en effet montré que l'on pouvait retrouver des métastases occultes per-opératoires chez près de 20 % des patients classés résecables lors de l'évaluation initiale. (8,9)

Le concept de tumeur potentiellement résecable, «borderline resectable disease», a émergé il y a environ une dizaine d'années du fait des progrès réalisés dans les techniques d'imageries pancréatiques et dans les techniques chirurgicales. (10,11)

Il s'agit de tumeurs présentant un ou plusieurs contacts vasculaires, ne contre-indiquant pas techniquement une chirurgie mais présentant un risque de résection R1 majeur, c'est-à-dire avec des marges histologiques envahies. Ces tumeurs nécessitent donc une prise en charge médicale initiale.

Les définitions utilisées dans la littérature pour définir les tumeurs dites «borderlines» sont hétérogènes et souvent controversées.

La dernière classification publiée datant d'avril 2017, est celle du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), version 2.2017. (Annexe 1) (12)

Les tumeurs borderlines sont définies par :

- Contact entre la tumeur et la VMS ou la VP $> 180^\circ$, ou contact $\leq 180^\circ$ avec irrégularité des parois veineuses ou thrombose avec intégrité des vaisseaux d'amont et d'aval permettant une résection veineuse avec reconstruction
- Contact entre la tumeur et la VCI
- Pour les tumeurs de la tête et de l'isthme pancréatique : contact avec l'AHC sans extension au TC ni à la bifurcation des artères hépatiques ; contact avec l'AMS $\leq 180^\circ$, contact avec certaines variations anatomiques artérielles.
- Pour les tumeurs du corps ou de la queue du pancréas : contact avec le TC $\leq 180^\circ$, contact avec le TC $> 180^\circ$ sans atteinte de l'aorte ou de l'artère gastroduodénale.

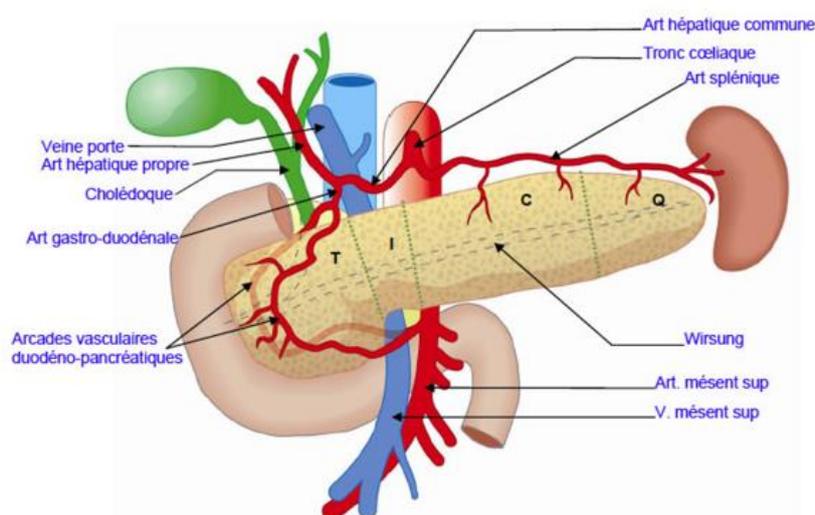


Figure 1 : rapports vasculaires du pancréas.

3. Stratégie de prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas borderline

Le seul traitement potentiellement curatif dans l'adénocarcinome du pancréas est une résection chirurgicale avec des marges histologiquement saines (R0). Cette notion a évolué du fait de la réalisation d'analyses anatomopathologiques standardisées avec notamment repérage et encrage de la pièce opératoire, permettant une évaluation précise des marges de résection. Le taux de résection R1 varie considérablement dans la littérature selon que l'analyse anatomopathologique soit standardisée ou non, et selon la «clearance minimale» nécessaire à la définition d'une résection R0 (distance minimale séparant la tumeur de l'encre qui repère la marge de résection). Par exemple en considérant qu'une marge saine supérieure à 1 mm définit une résection R0, 70 à 80 % des tumeurs classiquement considérées comme résécables d'emblée ont en fait une chirurgie R1. (13)

Au CHU de Bordeaux, le R0 est défini par une marge non envahie sans prendre en compte de «clearance minimale».

Cette notion de marge saine est primordiale : en effet, même en cas de chirurgie curative R0, la survie à 5 ans reste globalement faible, d'environ 20 % avec une médiane de survie de 22 mois. Cette survie a été doublée ces 10 dernières années grâce à l'administration systématique d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients opérés d'emblée. (14)

En cas de chirurgie R1, la médiane de survie du patient diminue de façon significative et tend à rejoindre celle des adénocarcinomes du pancréas localement avancés non réséqués.

En 2012, l'étude menée par Rau et al. retrouvait une médiane de survie de 13,8 mois vs 18,6 mois ($p < 0,04$) selon le statut R0 ou R1 de la résection dans une population de 88 patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas. (15)

Dans le cancer du pancréas borderline, du fait des contacts vasculaires de la tumeur, le risque de chirurgie R1 est majeur. L'évaluation morphologique initiale est donc essentielle pour pouvoir proposer au patient le traitement le plus adapté.

En 2013, une étude japonaise comportant 279 résections pancréatiques pour des tumeurs considérées comme potentiellement résécables, a analysé rétrospectivement la corrélation entre les contacts vasculaires sur l'imagerie pré-opératoire et le taux de chirurgie R0. Ce dernier était de 76,6 % lorsqu'aucun vaisseau n'était envahi, contre 70 %, 47,6 % et 36,7 % en cas de doute sur une atteinte de l'axe veineux mésentérico-porte, de l'artère hépatique commune et de l'artère mésentérique supérieure respectivement et ce, même en cas de résection vasculaire lorsque nécessaire. (16)

Ces résultats sont confortés par des données françaises rapportées par Delpero et al. concernant les duodéno pancréatectomies céphaliques [DPC] avec résection veineuse. Dans cette série rétrospective de 1399 résections, 402 étaient associées à une résection veineuse. Les taux de chirurgie R0 étaient, respectivement, de 81,5% et 62% pour les DPC sans et avec résection veineuse. La nécessité d'une résection veineuse était également corrélée de façon significative à la survie globale avec une médiane de 21 vs 29 mois, et une survie à 3 ans de 31 vs 44 %. (17)

Toutes ces données ont amené à proposer une stratégie de prise en charge néo-adjuvante chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline. Le terme «néo-adjuvant» est souvent utilisé dans ce contexte mais est à interpréter de façon prudente. En effet il sous-entend une prise en charge chirurgicale curative certaine au décours du traitement ce qui n'est pas toujours le cas. Le terme de traitement d'induction doit être privilégié.

Ce traitement d'induction présente plusieurs intérêts.

Le risque de micro-métastases est élevé même en cas de petite tumeur. Haeno et al. ont étudié la cinétique de croissance tumorale et le risque de métastases dans l'adénocarcinome pancréatique : leur modèle mathématique montre que la croissance cellulaire tumorale se fait de façon exponentielle et que le risque de micro-métastases au diagnostic est d'environ 28 % pour une tumeur mesurant 1 cm. Le risque croît par la suite avec la taille tumorale. (18)

Le traitement d'induction permet donc dans un premier temps, d'évaluer l'histoire naturelle et le potentiel évolutif de la maladie afin d'éviter aux patients présentant une maladie rapidement évolutive, une chirurgie qui n'aura aucun bénéfice clinique, avec une morbidité non négligeable.

Le deuxième intérêt majeur de ce traitement pré-opératoire est indiscutablement de tenter d'augmenter le taux de chirurgie R0, et par ce fait d'augmenter la survie de nos patients.

Katz et al. ont rétrospectivement évalué le bénéfice de la chimiothérapie d'induction chez les patients présentant un cancer du pancréas borderline. Dans leur étude, 160 patients classés borderline ont bénéficié d'un traitement pré-opératoire : la prise en charge la plus fréquente était une chimiothérapie à base de Gemcitabine pendant 2 à 4 mois suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante. 125 (78%) de ces patients ont pu terminer le traitement prévu et être réévalués. 66 patients (41%) ont pu bénéficier d'une pancréatectomie. Une résection vasculaire a été nécessaire dans 27% des cas et les marges de résection étaient saines chez 62 patients, soit un taux de résection R0 de 94%. La survie médiane des 160 patients était de 18 mois avec une survie à 5 ans de 18% ; il existait une différence majeure entre les patients ayant pu bénéficier ou non d'une prise en charge complète avec chirurgie pancréatique : 40 mois versus 13 mois ($p < 0,001$). (11)

Ces données sont confortées par les résultats de la grande méta-analyse publiée par Gillen et al. en 2010, montrant que la survie des patients présentant initialement une maladie jugée comme non résécable d'emblée (borderline et localement avancée), ayant pu bénéficier d'une chirurgie carcinologique après traitement d'induction, rejoint la survie des patients opérés d'emblée. Dans cette méta-analyse, environ 1/3 des patients pouvaient bénéficier d'une chirurgie secondaire, sans distinction faite entre cancers borderlines et localement avancés. (19)

La plupart des études rapportent l'utilisation de chimiothérapie à base de 5FU ou de Gemcitacine.

Récemment, des chimiothérapies combinées comme le FOLFIRINOX (5-FU, Leucovorine, Irinotecan, Oxaliplatine) ou la Gemcitabine associée au Nab-paclitaxel ont montré une amélioration significative de la survie (11,1 vs 6,8 mois ($p < 0,001$); 8,5 vs 6,7 mois ($p < 0,001$)) et du taux de réponse (31,6 vs 9,4 % ($p < 0,001$); 23 vs 7% ($p < 0,001$)) dans les maladies métastatiques, par rapport au traitement par Gemcitabine seule. (20,21)

Ces résultats encourageants ont conduit à de multiples études en situation d'induction.

Une grande méta-analyse publiée en 2016 par Tang et al. a rassemblé les données concernant les taux de résection et de réponse après traitement d'induction dans les cancers borderlines. 18 études représentant environ 1000 patients ont été analysées. Le taux de réponse globale était de 30 %, avec un taux de résection de 65% (57% de R0). La survie des patients était multipliée par 2 en cas de chirurgie (25,9 versus 11,9 mois). Les protocoles à base de Folfirinox étaient associés à un taux de résection de 72 % comparé à 67 % pour les protocoles à base de Gemcitabine. (22)

Ceci confirme les résultats d'une précédente méta-analyse incluant 13 essais de chimiothérapie d'induction par Folfirinox +/- suivi d'une radio-chimiothérapie, qui retrouvait dans les adénocarcinomes du pancréas borderline, un taux de chirurgie secondaire de 68,5% dont 93% de résection R0. (23)

Nous manquons actuellement de données prospectives et comparatives permettant de définir une stratégie précise dans l'adénocarcinome du pancréas borderline, notamment sur la place de la radio-chimiothérapie pré-opératoire. La plupart des études sont en effet rétrospectives et incluent des patients bénéficiant de traitements très hétérogènes (nombre de cycles de chimiothérapie, radio-chimiothérapie).

Une étude française de phase II prospective est actuellement en cours, comparant un traitement d'induction par Folfirinox modifié seul versus Folfirinox modifié suivi de radio-

chimiothérapie, avec comme objectif d'efficacité primaire le taux de résection R0 (Prodige 44-PANDAS).

Les patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline doivent donc impérativement bénéficier en première intention d'un traitement d'induction. Cependant, aucun consensus ne définit à ce jour les modalités exactes de ce traitement, les résultats des études à venir permettront probablement de préciser cette stratégie thérapeutique.

Dans tous les cas, une discussion en RCP est primordiale, et l'inclusion dans un essai thérapeutique doit être proposée lorsqu'elle est possible.

4. Facteurs pronostiques

Malgré l'évolution de la prise en charge, la médiane de survie dans l'adénocarcinome du pancréas reste mauvaise même chez les patients bénéficiant d'une prise charge chirurgicale carcinologique optimale. Afin de guider la prise en charge thérapeutique, il semble indispensable d'identifier au mieux les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs de réponse aux traitements d'induction.

Jusqu'à maintenant, les facteurs pronostiques les mieux connus sont ceux liés à la tumeur, définis sur l'analyse histologique de la pièce opératoire. Ces facteurs pronostiques ont été évalués dans des séries chirurgicales de patients opérés d'emblée. Il s'agit de la taille tumorale, du grade de différenciation histologique, de l'invasion vasculaire et péri-nerveuse, de la présence d'un envahissement ganglionnaire, de la positivité ou non des marges de résection. Ce dernier facteur est lié de façon étroite à la nécessité d'une résection vasculaire ou non, et comme nous l'avons vu précédemment est un des plus importants facteurs pronostiques après chirurgie. (24,25)

Peu de données sont disponibles concernant spécifiquement l'adénocarcinome du pancréas borderline. Dans une étude française évaluant les cancers borderlines et localement avancés réséqués après traitement d'induction par Folfirinox, deux principaux facteurs étaient associés avec la survie sans récurrence et la survie globale : une réponse histologique majeure (ypT0-1N0) et l'absence de résection veineuse. (26)

Le taux de Ca 19-9 est largement utilisé : en effet, un taux élevé au diagnostic est associé à un risque accru de maladie micro-métastatique et donc de récurrence post-opératoire précoce. Les seuils prédictifs de maladie micro-métastatique varient dans la littérature, allant de 100 à 400 U/ml. (6) Les variations du taux de Ca 19-9 au cours de la prise en charge initiale sont également importantes à prendre en compte. En effet, il a été montré qu'une diminution significative après traitement d'induction était prédictive de résection R0, de réponse histologique et de survie. (27)

Cet outil pronostique présente cependant plusieurs limites : il s'agit d'un marqueur non spécifique de l'adénocarcinome du pancréas, avec des risques de faux négatifs en cas de phénotype Lewis négatif et de faux positifs en cas de cholestase, ce qui est souvent le cas au moment du diagnostic chez nos patients.

Plusieurs facteurs pronostiques cliniques ont été identifiés au cours de l'étude de phase III par Folfirinox chez les patients métastatiques. En analyse multivariée, la présence de métastases synchrones hépatiques, un taux d'albumine bas (< 35g/l) et un âge > 65 ans étaient péjoratifs sur la survie globale. (20)

Dans l'adénocarcinome du pancréas borderline, la réponse au traitement d'induction est directement liée à la survie par sa capacité à induire une résection R0.

Cependant peu de données sont disponibles concernant les facteurs prédictifs de réponse aux chimiothérapies : certains facteurs ont été évalués pour la Gemcitabine avec notamment la surexpression du transporteur transmembranaire hENT1 (28), pour le Nab-paclitaxel l'expression de la protéine stromale SPARC qui a finalement été écartée.(29) Capello et al. ont étudié récemment le rôle d'une enzyme, la Carboxylesterase 2 chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou d'induction par Folfirinox (tumeurs résécables et borderlines) : leurs résultats suggèrent que l'expression et l'activité de cette enzyme, en modulant l'activation intratumorale de l'Irinotécan, contribuent à la sensibilité au Folfirinox et pourraient aider à définir les patients plus à même de répondre à ce protocole de chimiothérapie. (30)

Ces outils ne sont cependant pas utilisables en pratique courante à ce jour.

Certains facteurs liés à l'hôte sont également défavorables sur la survie : l'altération du statut OMS (annexe 2), ou l'obésité .(31)

De nouveaux marqueurs pronostiques liés à l'hôte ont été récemment évalués. L'impact défavorable de la présence d'une réponse inflammatoire systémique a été mis en avant à de nombreuses reprises, de même que certaines modifications de la composition corporelle comme la sarcopénie, qui lui sont associées.

5. Inflammation et cancer

5.1. Généralités

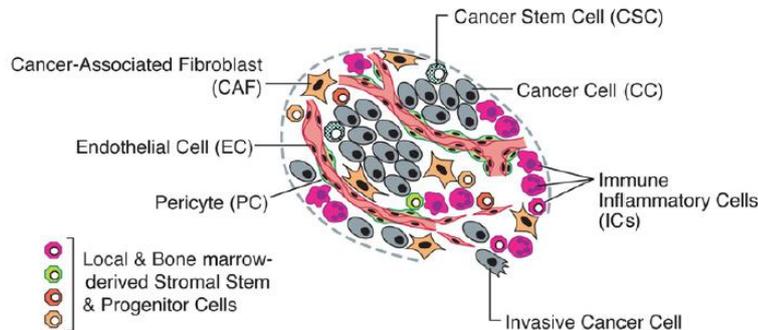


Figure 2 : Les cellules du micro-environnement tumoral (32)

Les premières données concernant les relations entre inflammation et cancer datent de la fin du 19^{ème} siècle où R. Virchow constata la présence de lymphocytes au sein de tissus tumoraux. La compréhension des mécanismes existant entre tissus tumoraux et micro-environnement inflammatoire, a fortement évolué ces 20 dernières années.

Nous savons qu'il existe, chez les patients présentant une pathologie cancéreuse, une réponse inflammatoire systémique non spécifique, liée à l'hypoxie et la nécrose tumorale ainsi qu'aux lésions tissulaires.

Le micro-environnement tumoral est caractérisé par un infiltrat cellulaire complexe composé en partie de cellules immunitaires inflammatoires de l'hôte. Ces cellules inflammatoires agissent de manière conflictuelle : on peut en effet retrouver dans des proportions variables dans la plupart des cancers solides, des leucocytes à action anti et pro-tumorale. Les cellules inflammatoires pro-tumorales sont composées de macrophages, de cellules mastocytaires, de neutrophiles, de lymphocytes T et B.

Il existe une sécrétion importante, à la fois par les cellules tumorales et par les cellules inflammatoires, de molécules de signalisation telles que des facteurs de croissance (TGF, VEGF), des cytokines et chémokines pro-inflammatoires. Les cellules inflammatoires infiltrant la tumeur ont également la particularité de pouvoir sécréter des enzymes pro-angiogéniques et pro-invasives dégradant la matrice. Du fait de l'expression de ces nombreux messagers, il a été montré que ces cellules inflammatoires infiltrant la tumeur contribuaient à induire et maintenir l'angiogenèse tumorale, à stimuler la prolifération cellulaire et à faciliter, via leur présence au niveau des marges de la tumeur, l'invasion tissulaire et la dissémination métastatique.

La présence contradictoire à la fois de cellules immunitaires pro et anti-tumorales peut être expliquée par les différents rôles du système immunitaire. D'une part, le système immunitaire détecte et cible de façon spécifique les agents pathogènes grâce à la réponse immunitaire adaptative, supportée par les cellules du système immunitaire inné. D'autre part, le système immunitaire inné est impliqué dans la cicatrisation et le nettoyage des cellules mortes et débris cellulaires. Ces tâches sont accomplies par des sous-classes de cellules inflammatoires, comme les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, source principale de facteurs de

croissance (stromal, épithélial, angiogénique) et d'enzymes permettant le remodelage de la matrice, nécessaires à la cicatrisation. Ce sont donc ces cellules qui sont recrutées afin de supporter la progression néoplasique. De façon similaire, des sous-populations de lymphocytes B et T peuvent faciliter le recrutement, l'activation et la persistance de ces cellules pro-tumorales. (32,33)

La réponse anti-tumorale de l'hôte est médiée par d'autres sous-populations de lymphocytes et de cellules de l'immunité innée. Cependant, cette réponse est perturbée par la sécrétion de certaines cytokines ou facteurs de croissance, ayant un effet immunosuppresseur significatif ainsi qu'un impact sur la fonction lymphocytaire. (34)

Une diminution du taux circulant de lymphocytes (lymphocytes totaux et T) est également observée au cours de la réponse inflammatoire, tout ceci aboutissant à un dysfonctionnement à la fois qualitatif et quantitatif des cellules immunitaires anti-tumorales.

Enfin, un phénomène d'immunosuppression locale est décrit : un sous-type de lymphocytes infiltrant la tumeur, les lymphocytes T CD4+ régulateurs peuvent s'accumuler dans l'environnement tumoral en supprimant l'activité et la prolifération des lymphocytes T effecteurs CD8+ et CD4+, empêchant ainsi la réponse anti-tumorale de l'hôte. (35)

Les cellules tumorales sont donc capables, via le recrutement de cellules inflammatoires spécifiques, de créer un environnement propice à leur développement et leur dissémination et parallèlement d'entraîner une dysfonction dans le système de surveillance immunitaire de l'hôte.

5.2. Inflammation et cancer du pancréas.

De nombreuses études se sont intéressées à la réponse inflammatoire dans l'adénocarcinome du pancréas.

L'action pro-inflammatoire de certaines cellules immunitaires du micro-environnement tumoral a été bien décrite dans cette pathologie : les polynucléaires neutrophiles qui s'accumulent dans le stroma, sécrètent des protéases favorisant le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse, la mobilité et la capacité d'invasion des cellules tumorales ; les mastocytes, sécrètent de nombreux médiateurs favorisant la croissance tumorale.

Nous savons maintenant que dès les stades les plus précoces du développement du cancer, la capacité du système immunitaire à identifier et éliminer les cellules néoplasiques est compromise, suggérant qu'un environnement immunosuppresseur est établi tôt dans le développement tumoral.

Une sécrétion précoce des médiateurs permettant le recrutement des cellules immunitaires dans le micro-environnement tumoral a été observée, de même que le blocage de la maturation des cellules dendritiques, inhibant ainsi leur activité présentatrice d'antigène qui est une des voies principales de communication entre immunité innée et adaptative. (36)

La fonction lymphocytaire est également altérée de façon marquée dans l'adénocarcinome du pancréas. D'une part de façon qualitative : la production de certains médiateurs par les cellules tumorales comme l'IL-10 et le TGF- β , perturbe la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T et favorise ainsi une réponse immunitaire de type TH2, dont l'efficacité est moindre vis-à-vis des cellules tumorales. (37) D'autre part, de façon quantitative : la

diminution du taux de lymphocytes circulant semble plus fréquente et plus profonde dans le cancer du pancréas que dans d'autres cancers tels que le cancer de l'estomac ou du colon, suggérant une réponse inflammatoire de l'hôte plus marquée. Ces résultats ont été retrouvés chez des patients présentant une maladie localisée, pris en charge chirurgicalement. Ceci pourrait donc amener à considérer le cancer du pancréas même à un stade précoce comme une maladie systémique.(38)

En plus de l'immunosuppression systémique, les phénomènes d'immunosuppressions locales sont aussi mis en évidence dans le cancer du pancréas avec un phénomène de capture des lymphocytes dans la fibrose péri-tumorale, favorisant l'échappement des cellules tumorales pancréatiques à la surveillance immunitaire. (39)

Il semble donc évident qu'il existe une interaction complexe entre les cellules tumorales et le système immunitaire de l'hôte, impliquée dans le développement tumoral.

5.3. Réponses observables chez l'hôte

Les réponses de l'hôte à cette inflammation sont multiples. Elles impliquent des altérations du métabolisme neuroendocrine, des modifications des lignées hématopoïétiques (notamment des proportions relatives des taux circulants de globules blancs et de plaquettes), des modifications du métabolisme énergétique, et des modifications des protéines de la phase aigüe de l'inflammation (« acute-phase proteins »). (40)

5.3.1. Modifications des protéines de la phase aigüe de l'inflammation

La CRP est une protéine synthétisée par le foie au cours de la réponse inflammatoire en réponse à la stimulation de cytokines pro-inflammatoires.

L'élévation de la CRP au cours de la réponse inflammatoire est associée à une diminution proportionnelle du taux d'albumine de façon similaire dans plusieurs types de cancer. Ceci a été bien montré par l'équipe de McMillan avec des résultats comparables dans les cancers colorectaux, les cancers gastriques, les cancers du sein et les cancers bronchiques. (41)

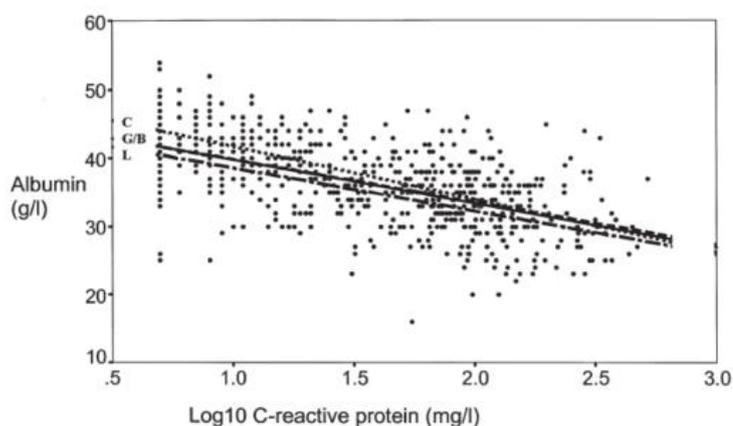


Figure 3 : Relation entre CRP et albumine dans les cancers solides. (41)

L' hypo-albuminémie dans la réponse inflammatoire est liée à une diminution de sa synthèse, sous l'action de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL- 1 ; l'augmentation de la perméabilité vasculaire dans les états inflammatoires chroniques peut également y participer. (42)

5.3.2. Modifications des taux de cellules circulantes

La réponse inflammatoire systémique est associée à des modifications observables des taux de leucocytes circulants, en particulier une élévation des polynucléaires neutrophiles [PNN] avec une lymphopénie absolue ou relative. (43,44)

Les plaquettes sont également impliquées dans cette réponse inflammatoire même si leurs interactions avec la tumeur ne sont pas parfaitement comprises.

De nombreux médiateurs inflammatoires tels que l'IL-1, l'IL-3 et l'IL-6 sont connus pour stimuler la prolifération mégacaryocytaire (45), une élévation du chiffre plaquettaire peut donc être observée. Elles sont également une source importante de production de cytokines et pourraient avoir un rôle dans l'angiogenèse tumorale. (46)

5.3.3. Modifications du métabolisme énergétique

Depuis le début des années 90, de nombreuses études ont montré que les modifications du métabolisme énergétique au cours des pathologies néoplasiques étaient liées en partie à la réponse inflammatoire systémique.

Dans le cancer du pancréas, la présence d'une réponse inflammatoire systémique mesurée par la CRP, s'accompagne d'un hypermétabolisme et d'une augmentation de la dépense énergétique de repos. (47) Ces modifications du métabolisme énergétique, du fait de leur responsabilité dans la diminution de la masse cellulaire, en particulier de la masse maigre, expliquent en partie la perte de poids fréquente chez ces patients. (48)

Le relargage au cours de la réponse inflammatoire de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance a un effet catabolique marqué chez l'hôte. Par exemple la sécrétion d'IL-6 par la tumeur ou son environnement stimule la production hépatique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (comme la CRP). Tout ceci augmente le besoin de certains acides aminés qui, s'ils ne sont pas fournis par les apports alimentaires, sont obtenus en puisant directement dans le muscle squelettique. (41,48)

La réponse inflammatoire peut donc être responsable chez l'hôte d'une perte de poids et de façon plus insidieuse d'un état de sarcopénie entraînant à moyen et long terme une altération de l'état général du patient et un état de cachexie. (49)

6. Evaluation de la réponse inflammatoire systémique et impact pronostique dans le cancer du pancréas

L'évaluation de la réponse inflammatoire systémique au cours de la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas semble aujourd'hui primordiale du fait de son impact pronostique majeur. Des outils simples, utilisables en routine ont fait l'objet de nombreuses études.

6.1. Biomarqueurs

Plusieurs biomarqueurs peuvent être utilisés pour évaluer la réponse inflammatoire systémique :

- La CRP

L'élévation de la CRP est le marqueur d'évaluation le plus utilisé du fait de sa simplicité et de sa disponibilité en routine. Il s'agit également de l'outil le plus anciennement utilisé, certaines publications remontant au début des années 90.

- L'albumine

Comme nous l'avons vu précédemment, on observe au cours de la réponse inflammatoire une hypoalbuminémie qui est proportionnelle à l'intensité de l'inflammation. Cependant, le taux d'albumine est à la fois un reflet de la réponse inflammatoire systémique et du statut nutritionnel du patient, donc il ne peut pas être utilisé seul comme marqueur de la réponse inflammatoire systémique.

- Le score de Glasgow modifié [mGPS]

Le score de Glasgow est un score pronostique combinant le taux de CRP et le taux d'albumine. Il a été développé en 2003 par l'équipe de Forrest, initialement dans le cancer bronchique avancé non à petite cellules. (50) Le score de Glasgow modifié a été proposé un peu plus tard par l'équipe de McMillan (51) et a fait ses preuves comme facteur pronostique dans de nombreux cancers dont des cancers digestifs, tels que le cancer oeso-gastrique (52), le cancer colorectal. (51) Ce score est construit de la façon suivante : les patients ayant à la fois une CRP élevée (> 10 mg/L) et une albuminémie basse (< 35 g/L) ont un score de 2 ; les patients ayant seulement une CRP élevée (> 10 mg/L) ont un score de 1 et les patients ayant une CRP normale (< 10 mg/L) ont un score de 0 indépendamment du taux d'albumine.

- L'élévation du rapport neutrophiles sur lymphocytes [NLR]
- L'élévation du rapport plaquettes sur lymphocytes [PLR]

Les études évaluant l'impact pronostique de ces biomarqueurs dans l'adénocarcinome du pancréas sont nombreuses, avec des populations et des seuils utilisés très hétérogènes.

Plusieurs séries chirurgicales ont montré l'impact pronostique péjoratif de la présence d'un syndrome inflammatoire systémique pré-opératoire sur la survie globale et la survie sans récurrence. Cette inflammation a été évaluée selon les études, par les différents marqueurs ci-dessus, avec des significativités variables. L'élévation de la CRP post-opératoire semble

également péjorative sur la survie. Le tableau 1 résume les principaux résultats publiés chez les patients bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale initiale.

Dans les adénocarcinomes du pancréas localement évolués non résécables et métastatiques, la CRP, l'albumine, le mGPS, le NLR et le PLR ont également montré un impact pronostique défavorable sur la survie globale. (53–57)

Plusieurs études ont comparé ces différents scores entre eux afin d'évaluer celui ayant la meilleure valeur pronostique, cependant les résultats sont discordants ne permettant pas de mettre en avant un seul score pronostic. (58,59)

Étude	Année	Effectif	biomarqueur	seuil	Critère jugement	Résultats
Sanjay et al. (60)	2012	51	CRP	$\leq 3 / > 3$	OS	Prédit survie (21 vs 13 mois)
			NLR	$\leq 5 / > 5$		NS
			PLR	$<150 / 150-300 / > 300$		NS
Jamieson et al. (61)	2005	65	CRP post-opératoire	$\leq 10 / > 10$	OS	Prédit survie (21,5 vs 8,4 mois)
Jamieson et al. (62)	2011	135	mGPS	0 vs 1 vs 2	OS	Prédit survie (26,7 vs 16,5 vs 13,1 mois)
			NLR	$<5 / \geq 5$		NS
			PLR	$<150 / \geq 150$		NS
Yamada et al. (59)	2016	379	mGPS	0-1 vs 2	OS	Prédit survie (25,8-27,7 vs 17 mois)
			NLR	$< 3 / \geq 3$		NS
			PLR	$<150 / \geq 150$		NS
La Torre et al. (63)	2012	101	mGPS	0 vs 1 vs 2	OS	Prédit survie (37,2 vs 11,5 vs 7,3 mois)
			NLR	5		NS
			NLR	$<2 / \geq 2$	OS	Prédit survie (19,4 vs 12,4 mois)
García et al. (65)	2011	74	NLR	$< 5 / > 5$	DFS	Prédit survie sans récurrence (52 vs 12 mois)
			CRP			NS
			PLR			NS
Smith et al. (66)	2009	110	PLR	$\leq 150 / 151-300 / > 300$	OS	Prédit survie (19,7 vs 13,7 vs 5,8 mois)
			NLR			NS
Bhatti et al. (67)	2010	84	PLR	$\leq 100 / 100-200 / > 200$	OS	NS
			NLR	$\leq 3 / 3-4 / > 4$		Prédit survie
			PLR	$<150 / \geq 150$	OS/DFS	Prédit survie et survie sans récurrence
Shirai et al. (68)	2015	131	NLR	$<5 / \geq 5$		NS
Asari et al. (69)	2015	37	NLR	$\leq 3 / > 3$	OS	Prédit survie (24,9 vs 10,2)
			PLR	$\leq 225 / > 225$		Prédit survie (24,7 vs 10,2)
			mGPS	0-1 vs 2		NS

Tableau 1 : Impact pronostique des biomarqueurs de la réponse inflammatoire systémique. Résumé des données publiées dans les séries chirurgicales.

NS : non significatif ; OS : survie globale ; DFS : survie sans progression

6.2. Marqueurs cliniques et morphologiques d'évaluation de la réponse inflammatoire

Les modifications du métabolisme énergétique en lien avec la présence d'une réponse inflammatoire systémique peuvent être évaluées par différents moyens cliniques ou morphologiques.

La perte de poids au moment du diagnostic a montré son intérêt comme facteur prédictif de survie, à la fois chez des patients présentant un adénocarcinome du pancréas non résécable et chez des patients réséqués d'emblée. (70,71) Cette association n'était pas retrouvée de façon significative dans l'étude de Falconer et al. publiée en 1995 (102 cancers du pancréas non résécables) lorsque était également pris en compte le stade de la maladie et la présence ou non d'un syndrome inflammatoire. Ceci s'explique par le fait que le poids corporel total n'est pas le reflet précis de l'état nutritionnel du patient, et qu'un état d'hypoprotidémie avec présence d'œdèmes peut élever le poids total et ainsi masquer une carence protéino-énergétique sévère. (54)

L'évaluation de la masse musculaire squelettique et donc de la présence ou non d'une sarcopénie peut permettre d'apprécier de façon plus précise ces modifications du métabolisme énergétique. La sarcopénie est un élément important du syndrome de cachexie cancéreuse défini comme un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte continue de la masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse) qui n'est pas complètement réversible avec les supports nutritionnels conventionnels, et aboutit à une altération fonctionnelle progressive. (72)

La sarcopénie se définit usuellement par une masse musculaire diminuée d'au moins 2 déviations standard par rapport à une population de référence en bonne santé. (73) Cette définition s'appuie historiquement sur une mesure de la composition corporelle par absorptiométrie biphotonique à rayons X.

Des méthodes plus simples d'accès et d'utilisation en pratique courante ont été développées ces dernières années, notamment l'évaluation de la masse musculaire squelettique totale à partir de la masse musculaire squelettique en regard de la vertèbre L3 sur une coupe scannographique. (74) On obtient alors une surface en cm^2 , qui est corrélée de façon linéaire avec la masse musculaire squelettique totale, cette valeur est rapportée à la taille de l'individu en m^2 .

Cette méthode est souvent utilisée dans le domaine de la cancérologie.

La présence d'une sarcopénie au diagnostic est un facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers solides dont le cancer du sein, le cancer colo-rectal et le cancer pulmonaire. (75,76)

Dans l'adénocarcinome du pancréas, plusieurs études ont montré que la sarcopénie était prédictive de survie chez les patients présentant une pathologie localement avancée et métastatique mais également chez les patients bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale. Dans d'autres études, seule l'obésité sarcopénique semblait présenter un impact significatif sur la survie.

Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 2.

6.3. Synthèse

Dans l'adénocarcinome du pancréas, la présence d'une réponse inflammatoire systémique marquée quel que soit le mode d'évaluation semble avoir un impact pronostique majeur, que ce soit dans les formes précoces ou évoluées.

Des données concernant spécifiquement l'adénocarcinome du pancréas borderline manquent à ce jour.

Étude	Année	Stade	Effectif	Facteur pronostique	Critère de jugement	Résultats
Jamal et al. (70)	2010	Non résecable	94	Perte de poids > 10%	Prédit la survie	HR = 2,2, p < 0,01
Bachmann et al. (71)	2008	Résecable	150	Perte de poids vs poids stable	Prédit la survie	451 vs 654 jours, p = 0,001
Tan et al. (77)	2009	Non résecable	111	Obésité sarcopénique	Prédit la survie	55 vs 148 jours, p = 0,003
Choi et al. (78)	2015	Non résecable	484	Sarcopénie	Prédit la survie	HR = 1,7 [1.298–2.284], p < 0.001
Peng et al. (79)	2012	Résecable	557	Sarcopénie	Prédit la survie à 3 ans	HR = 1,63, p < 0,001
Ninomiya et al. (80)	2017	Résecable	265	Sarcopénie + IMC ≥ 22	Prédit la survie	19 vs 35 mois, p = 0,025

Tableau 2 : Impact pronostique du poids et de la sarcopénie dans l'adénocarcinome du pancréas. Résumé des données publiées.

OBJECTIF

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la présence d'une réponse inflammatoire systémique au diagnostic, chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline, bénéficiant d'une stratégie de prise en charge à visée curative comportant une chimiothérapie d'induction par Folfirinox.

ÉTUDE

PATIENTS ET MÉTHODES

1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle de type étude de cohorte, monocentrique, rétrospective.

2. Population

Nous avons recueilli de manière rétrospective, les données des patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline, ayant été pris en charge au CHU de Bordeaux entre juin 2010 et décembre 2016, avec une chimiothérapie d'induction par Folfirinox.

Nous avons recruté nos patients grâce aux inclusions dans le protocole de chimiothérapie Folfirinox dans le logiciel CHIMIO®. Ont été exclus secondairement les patients ayant finalement reçu une autre chimiothérapie d'induction, ceux ayant été initialement pris en charge hors centre et pour lesquels nous n'avions pas en notre possession les données initiales, et ceux pour lesquels le traitement d'induction était toujours en cours au moment de l'analyse des données.

Le critère borderline a été déterminé selon les données du dossier médical et des RCP du CHU de Bordeaux.

Fin du recueil des données en avril 2017.

3. Paramètres cliniques, biologiques et morphologiques

Pour tous les patients, les paramètres cliniques, biologiques, et morphologiques ont été recueillis avant le début du traitement d'induction, soit au moment du diagnostic, soit juste avant la première cure de chimiothérapie.

Les paramètres cliniques étaient les suivants : âge au diagnostic, sexe, statut OMS, poids de forme et poids au diagnostic, IMC.

Sur le plan biologique : taux de Ca 19-9, leucocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, plaquettes, CRP, albumine.

Le calcul du mGPS a été effectué en prenant en compte les données manquantes : si seule la CRP était disponible et était supérieure à 10, le score était coté 1.

Ces valeurs ont été recueillies en dehors d'une période de sepsis évident et en dehors d'une situation de cholestase ictérique pour le Ca 19-9.

Sur le plan morphologique, la masse musculaire squelettique a été évaluée à partir de coupes scannographiques en L3. (74) Le scanner de baseline a été utilisé pour la majorité des patients. Lorsque cet examen n'était pas disponible, nous avons réalisé nos mesures sur le premier scanner d'évaluation réalisé entre 2 et 3 mois après le début du traitement.

Le muscle squelettique en L3 comprend les muscles psoas, les muscles para-spinaux et les muscles pariétaux abdominaux. La mesure de cette surface musculaire a été effectuée à l'aide du logiciel de volumétrie Myrian®. La surface musculaire en cm² est rapportée à la taille au carré ce qui nous permet d'obtenir une valeur en cm²/m².

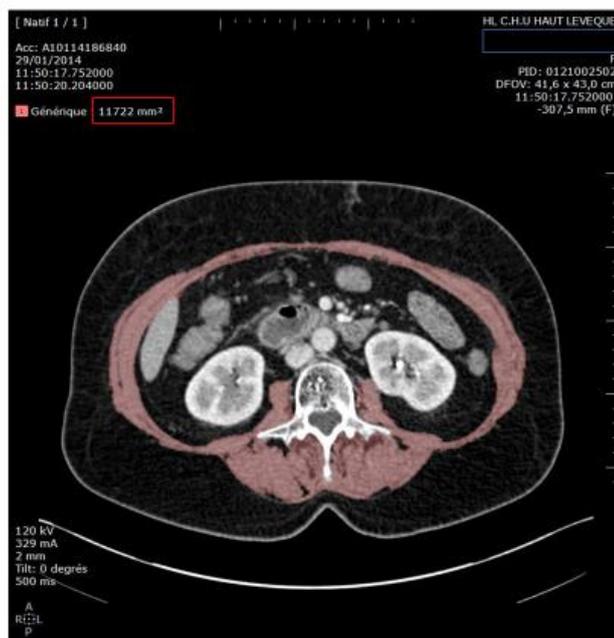


Figure 4 : Exemple de mesure de masse musculaire squelettique en L3 avec Myrian®

Concernant la prise en charge oncologique du patient, nous avons recueilli les données suivantes :

- critères morphologiques classant la tumeur borderline
- nombre de cures de Folfirinox reçues, changement de traitement pour toxicité
- traitement ou non par radio-chimiothérapie après chimiothérapie première
- évolution globale après chimiothérapie, radio-chimiothérapie : stabilité, réponse, progression
- prise en charge chirurgicale après traitement d'induction ou dans le cas contraire cause de non résécabilité
- type de chirurgie, histologie de la pièce opératoire
- délai à récurrence, progression, décès ou date des dernières nouvelles.

4. Variables et critères de jugement

Les variables utilisées dans notre étude étaient d'une part, les biomarqueurs de la réponse inflammatoire systématique à savoir la CRP, le NLR, le PLR, le mGPS, d'autre part, les marqueurs cliniques et morphologiques : le pourcentage de perte de poids et la sarcopénie.

A ces facteurs étaient ajoutés l'âge, le sexe, le statut OMS, le taux de Ca 19-9 et l'IMC.

Les critères histologiques étaient également pris en compte chez les patients opérés.

Les variables quantitatives ont été étudiées comme des variables continues et en testant des seuils. Les seuils concernant les biomarqueurs de la réponse inflammatoire étant très hétérogènes dans la littérature, nous avons décidé de choisir les seuils suivants :

CRP : 5 et 10 mg/L

NLR : 2 et 3

PLR : 150 et 300

La perte de poids était considérée comme significative au-delà de 10 % du poids initial, l'IMC a été évalué selon les seuils de l'OMS : < 18,5, 18,5-24,9, ≥25. (annexe 3)

Pour définir la sarcopénie, nous avons pris comme seuils, ceux décrits par Prado et al. (76) qui sont également repris dans le consensus sur la cachexie publié dans le Lancet en 2011.(72) Chez l'homme, le seuil en dessous duquel on définit la sarcopénie est de 52,4 cm²/m² et chez la femme de 38,5 cm²/m².

L'hypoalbuminémie était définie par un taux < 35g/L.

Le critère de jugement principal était la réponse au traitement d'induction, évaluée par la possibilité ou non d'amener le patient à une chirurgie d'exérèse.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la survie globale
- la survie sans récurrence et la survie globale après chirurgie
- la survie globale et la survie sans progression chez les patients non opérés

5. Analyse statistique

5.1. Description de la population de l'étude

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart-type ou médiane +/- IQR selon leur répartition normale ou non, et comparées en utilisant les tests du Chi-2 et de Fisher. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage, et comparées en utilisant le test de Wilcoxon.

5.2. Analyse prédictive des variables étudiées

Nous avons testé nos variables et utilisé dans l'analyse, seules celles suivant la loi de la normalité. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour les variables quantitatives, afin de pouvoir les intégrer dans le modèle de Cox.

Nous avons utilisé pour nos critères de jugement, une méthode de régression logistique avec pas à pas descendant pour l'analyse multivariée. Nous avons inclus dans l'analyse multivariée les variables ayant un $p < 0,20$.

Les analyses de survie ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meyer.

Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

La figure 5 résume la prise en charge des patients et définit les critères de jugement secondaires.

La survie globale de notre population était définie par le délai entre le diagnostic et le décès ou dernières nouvelles.

Chez les patients opérés, la survie globale et la survie sans récurrence étaient définies en prenant comme J0 la date de chirurgie.

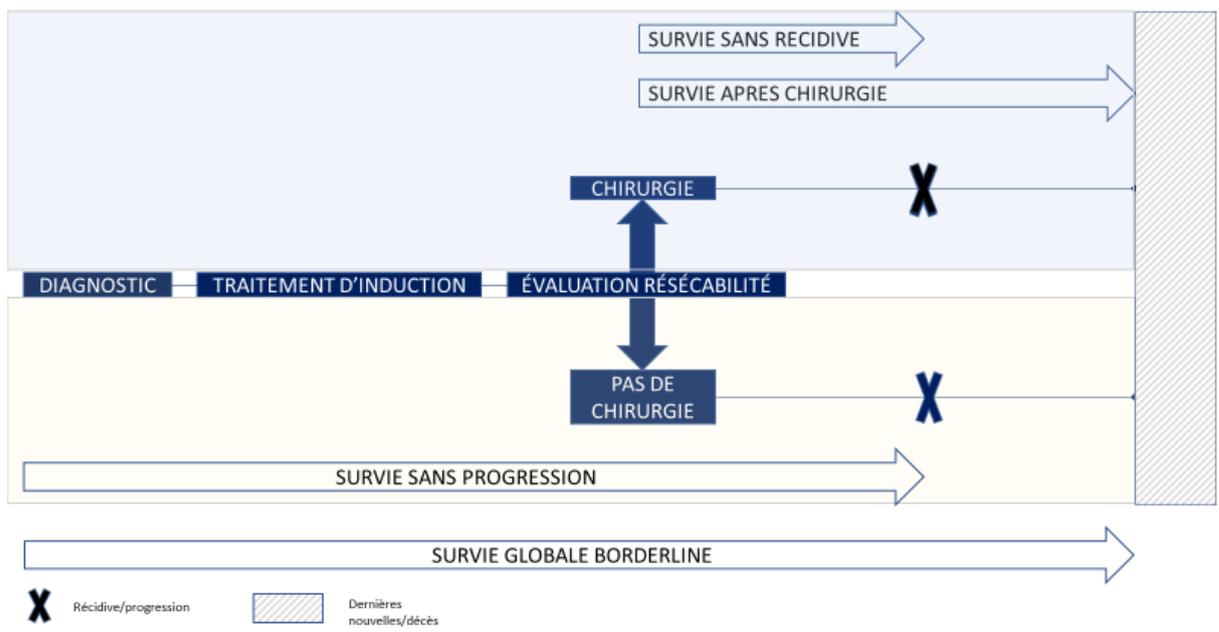


Figure 5 : résumé de la prise en charge des patients et des critères de jugement secondaires

RÉSULTATS

1. Patients et caractéristiques initiales

Entre juin 2010 et décembre 2016, 86 patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline ont été sélectionnés. 74 patients ont pu être inclus dans l'analyse.

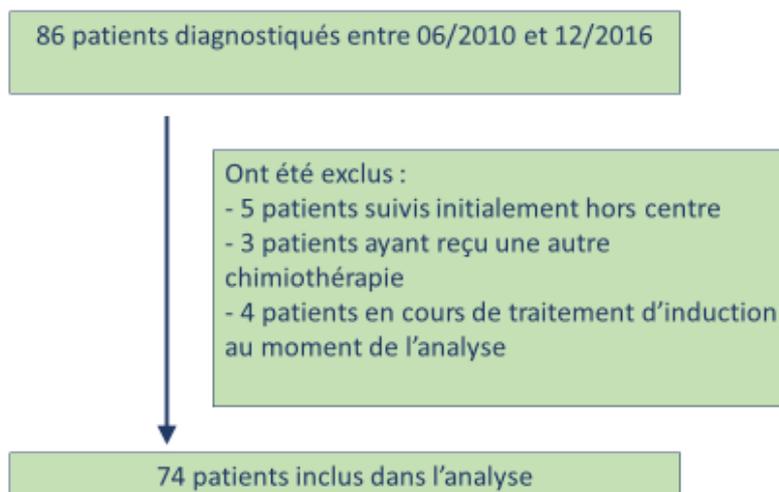


Figure 6 : Flow chart

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le tableau 3, l'âge moyen au diagnostic était de 61,3 ans, le sexe ratio était à 1. L'état général était très bon dans plus de 90 % des cas (OMS 0 et 1).

Il s'agissait en grande majorité d'adénocarcinomes localisés au niveau de la tête ou de l'isthme du pancréas, classés borderlines sur un contact veineux.

Au diagnostic, 29,7% des patients avaient une CRP \geq 10mg/l, le score de Glasgow modifié était de 0 chez la moitié des patients. 39,2 % des patients étaient en surpoids ou obèses (IMC \geq 25), 31,1% des patients présentaient un amaigrissement de plus de 10 % du poids de forme, 41,9% étaient sarcopéniques.

Caractéristiques	Population totale n = 74	Patients opérés n = 47	Patients non opérés n= 27	p
Age (années)	61,3 ± 8,8	61,3 ± 7,7	61,2 ± 10,6	0,936
Sexe masculin	37 (50)	23 (48,9)	14 (51,9)	1
Statut OMS au diagnostic				0,309
-0	32 (44,4)	23 (50)	9 (34,6)	
-1	35 (48,6)	21 (45,7)	14 (53,8)	
-2	5 (6,9)	2 (4,3)	3 (11,5)	
DM	2			
Localisation tumorale				0,388
- Tête/isthme	62 (83,8)	38 (80,9)	24 (88,9)	
- Corps	9 (12,2)	6 (12,8)	3 (11,1)	
- queue	3 (4,1)	3 (6,4)	0	
Critère de lésion borderline				0,528
-contact veineux	32 (43,8)	21 (44,7)	11(42,3)	
-contact artériel				
AMS	21 (28,8)	14 (29,8)	7 (26,9)	
AH	8 (11)	3 (6,4)	5 (19,2)	
TC	4 (5,5)	3 (6,4)	1 (3,8)	
-autre	8 (11)	6 (12,8)	2 (7,7)	
Ca 19-9 (U/ml)	124 [64,5-656]	107 [23,9-425]	248,5 [107,3-1203,3]	0,028
DM	23			
CRP (mg/l)	5,1 [2,6-12,5]	5,0 [2,5-11,9]	6,4 [2,8-14,3]	0,590
≥5	31 (41,9)			
≥10	22 (29,7)			
DM	16			
Albumine (g/l)	38,1 ± 5,6	38,1 ± 5,1	38,1 ± 6,4	0,996
< 35g/l	10 (13,5)			
DM	30			
mGPS				0,187
- 0	37 (50)	25 (64,1)	12 (60)	
- 1	18 (24,3)	13 (33,3)	5 (25)	
- 2	4 (5,4)	1 (2,6)	3 (15)	
DM	15			
NLR	2,8 [2,1-3,9]	2,8 [2,3-3,7]	2,8 [2,1-4,2]	0,874
≥2	50 (67,6)			
≥3	25 (33,8)			
DM	15			
PLR	167,9 [119,4-212,7]	149,2 [117,3-200,0]	189,4 [132,9-226,9]	0,154
<150	26 (35,1)			
150-300	29 (39,2)			
>300	4 (5,4)			
DM	15			
Perte de poids (%)	8 [4-14]	7 [3-10]	10,5 [6-15]	0,122
>10 %	23 (31,1)			
DM	5			
IMC	24,5 ± 4,3	24,3 ± 4,2	25,1 ± 4,6	0,505
- < 18,5	4 (5,4)			
- 18,5-24,9	39 (52,7)			
- ≥25	29 (39,2)			
DM	2			
Masse musculaire squelettique (cm ² /m ²)	46,9 ± 8,5	46,8 ± 8,2	47,2 ± 9,1	0,830
- Sarcopénie	31 (41,9)			
DM	1			

Tableau 3 : Caractéristiques des patients au diagnostic

Données exprimées en Médiane [IQR] ou Moyenne +/- écart type pour les variables quantitatives

Données exprimées en effectif (pourcentage) pour les variables qualitatives

DM : données manquantes

2. Traitement d'induction

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie première par Folfirinox. Le traitement a dû être relayé par du Gemox chez 3 patients pour toxicité.

59 patients (80%) ont reçu par la suite un traitement par radio-chimiothérapie concomitante ; sur les 15 patients qui n'ont pas reçu ce traitement, 4 avaient évolué sur le plan métastatique au cours de la chimiothérapie initiale, 1 patient présentait une contre-indication à la radiothérapie du fait d'un antécédent d'irradiation, 1 patient pour lequel le motif n'a pas été retrouvé dans le dossier médical, et 9 patients étaient considérés comme résécables au décours de la chimiothérapie.

Les effectifs et l'évolution des patients au cours et après le traitement d'induction sont résumés dans la figure 6 et le tableau 4.

12 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante au décours de la chirurgie.

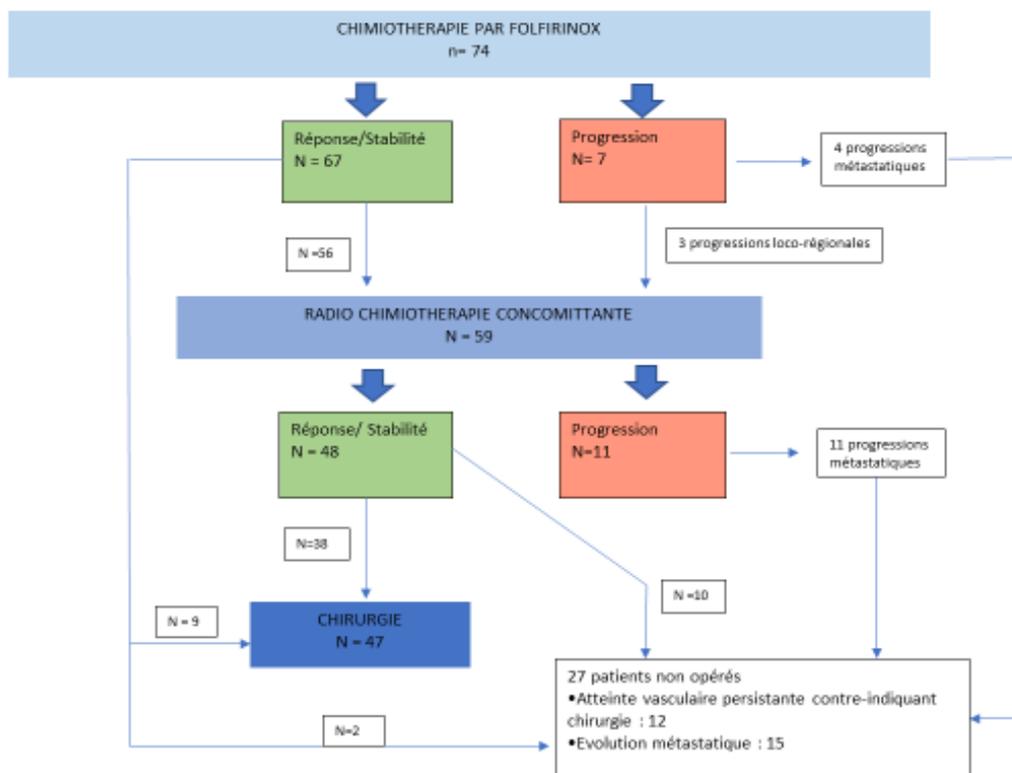


Figure 6 : résumé du traitement d'induction et évolution

	Population totale n=74	Patients opérés n=47	Patients non opérés n=27	p
Chimiothérapie par FOLFIRINOX				
- nombre de cure moyen	5,36 ± 2,1	5,08 ± 1,7	5,82 ± 2,7	ns
- Switch pour toxicité (n)	4	3	1	ns
Radio-chimiothérapie préopératoire	59 (79,7)	38 (80,9)	21 (77,8)	ns
Réponse globale au traitement induction				
-Stabilité	21 (28,8)	17 (36,2)	4 (15,4)	<0,001
- Réponse	35 (47,9)	30 (63,8)	5 (19,2)	
-progression locorégionale	2 (4,1)	0	2 (11,5)	
-progression métastatique	15 (19,2)	0	15 (53,8)	

Tableau 4 : Détails du traitement d'induction et évolution

3. Évènements

Le suivi médian était de 21,6 mois [14,8-37,1].

Les évènements recueillis au cours du suivi sont détaillés ci-dessous :

Résection chirurgicale : 47	Récidive post-opératoire : 28	Progression chez les non opérés : 23	Décès : 41
	-Locorégionale : 3	-Locorégionale : 5	-Décès post opératoire : 2
	-Métastatique : 25	-Métastatique : 18	-Décès lié au cancer : 38
			-Autolyse : 1

Tableau 5 : Caractéristiques des évènements

4. Critère de jugement principal : prédiction de la résecabilité

47 patients (63,5%) ont pu bénéficier d'une prise en charge chirurgicale au décours du traitement d'induction avec un délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie de 7,5 mois.

En analyse univariée, seul l'amaigrissement supérieur à 10 % et un taux de Ca 19-9 > 100 au diagnostic étaient associés de manière significative à l'absence de résection secondaire.

L'analyse multivariée a été réalisée en utilisant la procédure de pas à pas descendant avec un premier modèle incluant l'amaigrissement, le Ca 19-9 ainsi que le PLR qui montrait un signal intéressant en analyse univariée puis un deuxième modèle incluant seulement le PLR et le Ca 19-9, l'amaigrissement n'étant plus significatif lors de l'analyse du modèle 1.

Un Ca 19-9 supérieur à 100 au diagnostic était donc prédictif de l'absence de résection secondaire avec un ORa à 8,82 [1,17-66,75], $p = 0,035$. Le PLR étudié comme une variable continue ressortait également avec un $p < 0,05$ mais avec un ORa et un intervalle de confiance très proches de 1, donc peu pertinents d'un point de vue clinique.

Les autres biomarqueurs de la réponse inflammatoire tels que la CRP, le NLR et le mGPS ne montraient pas d'impact significatif, de même que la présence d'une sarcopénie au diagnostic.

	OR	IC 95%	p
CRP	0,99	[0,98-1,01]	0,993
CRP > 5	0,95	[0,32-2,86]	0,931
CRP > 10	1,3	[0,42-3,99]	0,648
Albumine	1,0	[0,89-1,11]	0,996
Albumine < 35	1,62	[0,39-6,66]	0,508
mGPS>0	1,19	[0,39-3,61]	0,758
mGPS>1	6,71	[0,65-69,22]	0,11
NLR	0,96	[0,75-1,23]	0,743
NLR ≥ 2	2,15	[0,4-11,42]	0,371
NLR ≥ 3	1,03	[0,35-3,03]	0,955
PLR	1	[0,98-1,01]	0,116
PLR ≥ 150	2	[0,66-6,06]	0,22
PLR ≥ 300	6,17	[0,6-63,52]	0,126
Perte de poids	1,05	[0,98-1,13]	0,194
Perte de poids >10%	3,09	[1,08-8,83]	0,035
IMC	1,04	[0,93-1,16]	0,499
IMC > 25	1,63	[0,61-4,36]	0,331
Sarcopénie	0,99	[0,37-2,60]	0,984
SMI	1,00	[0,95-1,06]	0,827
Age	0,99	[0,94-1,05]	0,935
Sexe	1,12	[0,44-2,9]	0,809
OMS>0	1,89	[0,7-5,1]	0,21
OMS>1	2,87	[0,45-18,41]	0,266
Ca 19-9	1,00	[0,99-1,00]	0,106
Ca 19-9 > 100	6,67	[1,32-33,75]	0,022
Ca 19-9 >400	1,7	[0,5-5,74]	0,395

Tableau 6 : Analyse univariée de l'impact prédictif des marqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic sur la résecabilité après traitement d'induction dans le cancer du pancréas borderline.

	Modèle 1			Modèle 2		
	ORa	IC 95%	p	ORa	IC 95%	p
PLR	1,01	[1-1,02]	0,054	1,01	[1-1,03]	0,044
Perte de poids >10%	1,4	[0,31-6,39]	0,665	-	-	-
Ca 19-9 >100	8,08	[1,04-62,99]	0,046	8,82	[1,17-66,75]	0,035

Tableau 7 : Analyse multivariée de l'impact prédictif des marqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic sur la résecabilité après traitement d'induction dans le cancer du pancréas borderline.

5. Critères de jugement secondaires

5.1. Prédiction de la survie globale des patients borderlines

41 patients (55,4%) sont décédés au cours du suivi. La médiane de survie était de 29,7 mois [26,8-47,4].

Aucun décès n'est survenu durant les 6 premiers mois suivant le diagnostic.

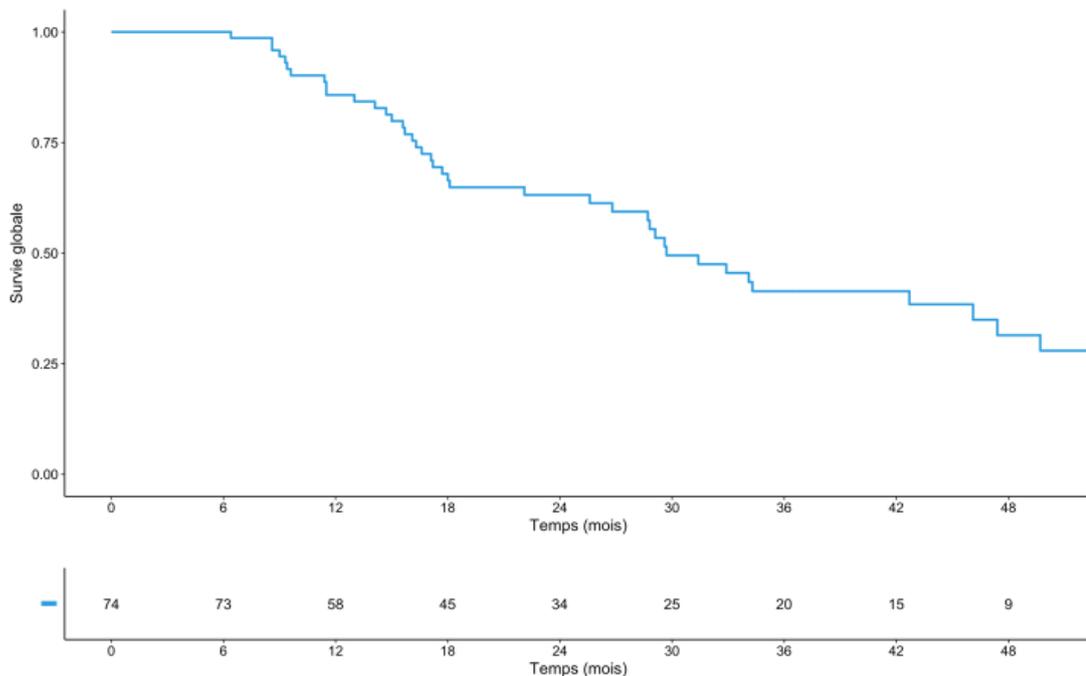


Figure 7 : Survie globale dans l'ensemble de notre population

En analyse multivariée, l'amaigrissement de plus de 10 % était prédictif de survie avec un HRa = 2,42 [1,05-5,59], p=0,037, de même qu'un taux de Ca 19-9 >1000 ; HRa= 3,53 [1,32-9,45], p=0,011.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	Modèle 1 HRa [IC 95%], p	Modèle 2 HRa [IC 95%], p
CRP		ns		
Albumine		ns		
mGPS > 1	2,78 [0,81-9,57]	0,104		
NLR		ns		
PLR		ns		
Perte de poids >10%	1,91 [0,99-3,67]	0,051	2,31 [0,98-5,43], p=0,053	2,42 [1,05-5,59], p=0,037
IMC		ns		
Sarcopénie	1,65 [0,89-3,06]	0,111	1,30 [0,55-3,05], p=0,538	
Age > 50 ans		ns		
Sexe		ns		
OMS >0		ns		
OMS>1	3,10 [1,18-8,11]	0,020	2,48 [0,54-11,25], p=0,237	
Ca 19-9 > 1000	3,23 [1,22-8,48]	0,017	3,62 [1,29-10,14], p=0,014	3,53 [1,32-9,45], p=0,011

Tableau 8 : Analyse univariée et multivariée de l'impact prédictif des marqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic sur la survie globale dans le cancer du pancréas borderline.

La médiane de survie chez les patients opérés était significativement supérieure à celle des patients non opérés : 46,1 mois vs 17,1, p<0,01.

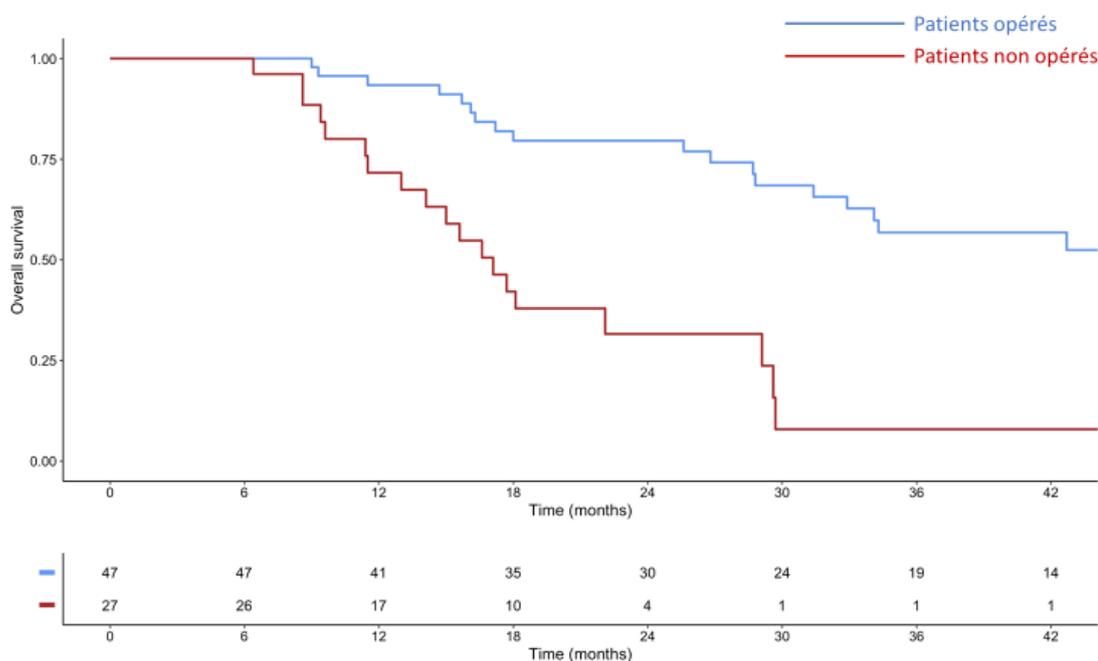


Figure 8 : Survie selon résection ou non

5.2. Survie globale et survie sans récurrence chez les patients opérés

Les types de chirurgie réalisés et les résultats anatomopathologiques des pièces opératoires sont détaillés dans les tableaux 9 et 10.

Type chirurgie	n	%
DPC	37	(78,7)
SPG	7	(14,9)
DPT	3	(6,4)
Résection veineuse	11	
Résection artérielle	1	
Résection artérielle +veineuse	1	
Métastasectomie	1	

Tableau 9 : Types de chirurgie

ypTNMR	n	%	
T0	6	(13)	<i>yp T0-T1N0R0 : 13</i>
T1	7	(15,2)	
T2	3	(6,5)	<i>yp T2-T3N0R0 : 20</i>
T3	28	(60,9)	
T4	2	(4,3)	<i>yp T4N0R0 : 0</i>
N1	11	(23,9)	
M1	2	(4,3)	
R1	3	(6,5)	
DM	1		

Tableau 10 : Caractéristiques histologiques des pièces opératoires

5.2.1. Survie globale chez les patients opérés

22 patients (46,8%) sont décédés au cours du suivi. La médiane de survie après chirurgie était de 36,8 mois [24,9-NA].

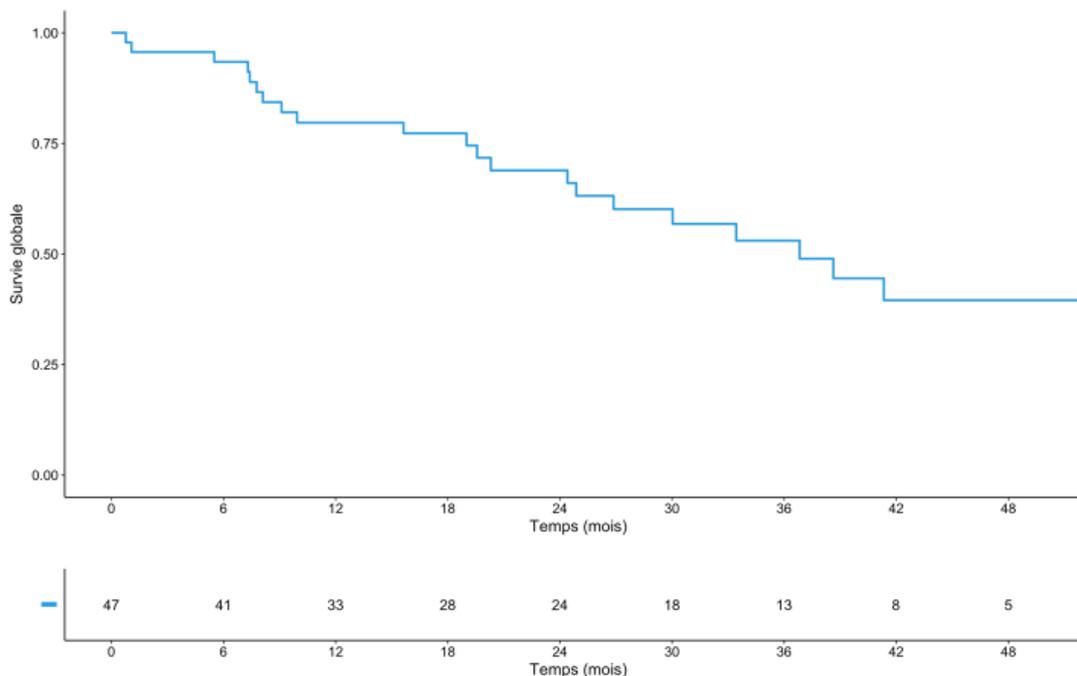


Figure 9 : survie globale chez les patients opérés

En analyse univariée, un mGPS à 2, un état général altéré avec un statut OMS à 2, la présence d'une sarcopénie semblaient intéressants pour prédire la survie globale. Dans les paramètres liés à la tumeur, la taille tumorale et le statut ganglionnaire étaient significatifs. Après ajustement, seule la taille tumorale était prédictive de survie avec pour les tumeurs T3-T4, un HRa = 12,77 [2,51-64,97], p=0,02.

Les facteurs significativement associés à la survie globale de l'ensemble de la population à savoir un amaigrissement > 10% et un taux de Ca 19-9 >1000 n'étaient pas significatifs dans le sous-groupe de patients opérés.

L'administration d'une chimiothérapie adjuvante n'était pas statistiquement associée à la survie.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	HRa [IC 95%]	p
CRP	-	ns	-	
Albumine	-	ns	-	
mGPS > 0	-	ns	-	
mGPS > 1	8,46 [0,94-75,83]	0,056	-	ns
NLR	-	ns	-	
PLR	-	ns	-	
Perte de poids	-	ns	-	
IMC	-	ns	-	
Sarcopénie	1,98 [0,85-4,60]	0,113	-	ns
Age	-	ns	-	
Sexe	-	ns	-	
OMS >1	8,63 [1,82-40,87]	0,006	-	ns
Ca 19-9	-	ns	-	
T3-T4	12,61 [2,74-58,01]	0,001	12,77 [2,51-64,97]	0,02
Résection veineuse	-	ns	-	
N+	2,87 [0,96-8,54]	0,05	-	ns
M+	-	ns	-	
R1	-	ns	-	

Tableau 11 : Analyse univariée et multivariée de l'impact prédictif des marqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic sur la survie après chirurgie.

La survie après chirurgie était associée de manière significative au risque de récurrence (HR= 1,95 [1,12-3,40], p=0,017). Les survies selon récurrence ou non et selon le type de récurrence sont représentées sur les figures 10 et 11.

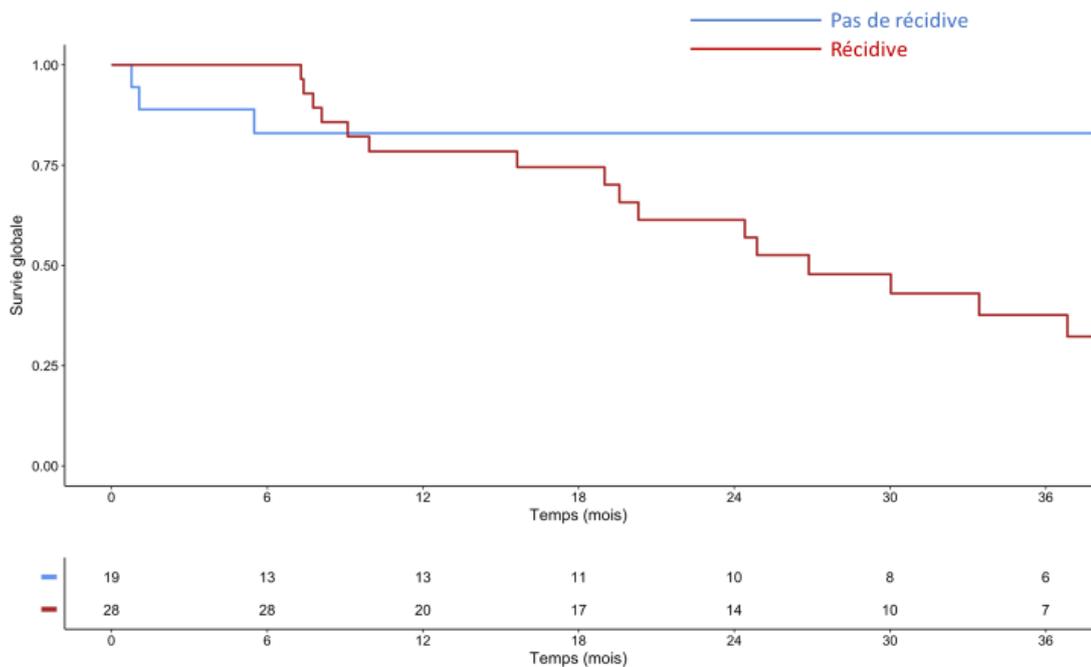


Figure 10 : Survie après chirurgie selon récurrence ou non

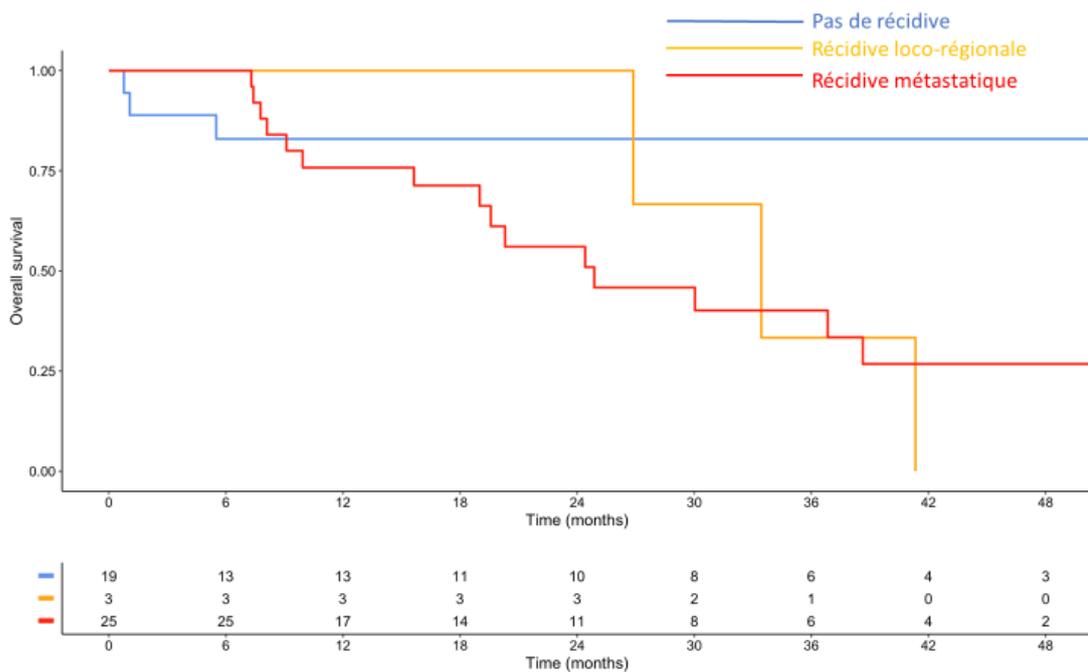


Figure 11 : Survie après chirurgie selon type de récurrence

La médiane de survie après chirurgie était de 26,9 mois en cas de récurrence (33,4 mois en cas de récurrence loco-régionale, 24,9 mois en cas de récurrence métastatique).

Les 3 décès précoces survenus chez les patients n’ayant pas récidivé sont liés pour deux d’entre eux à des complications post-opératoires, et à une autolyse pour le dernier.

5.2.2. Survie sans récurrence chez les patients opérés

Au cours du suivi, 28 patients ont présenté une récurrence post-opératoire : 3 locorégionales et 25 métastatiques. La médiane de survie sans récurrence était de 17,7 mois [13,1-38,3].

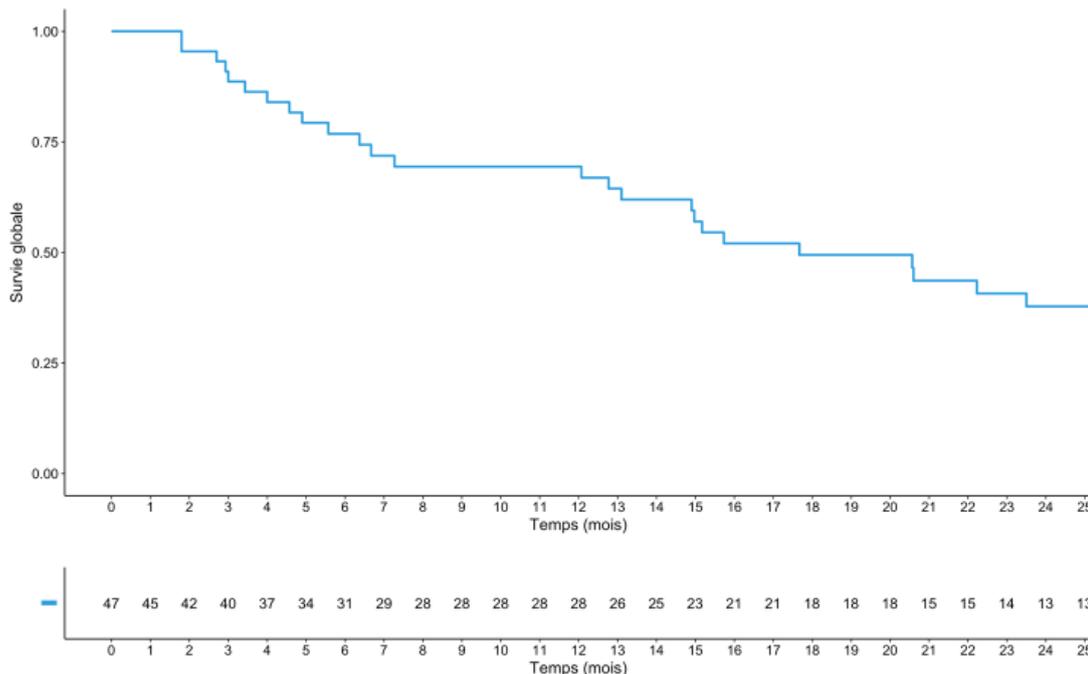


Figure 12 : Survie sans récurrence

En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'une récurrence étaient un mGPS à 2, la sarcopénie, la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire. En analyse multivariée, seule la taille tumorale était statistiquement associée à la survie sans récurrence avec pour les tumeurs T3-T4 un HRa = 2,93 [1,10-7,82], p=0,031, ce qui est cohérent avec les résultats de survie globale après chirurgie.

L'administration d'une chimiothérapie adjuvante n'était pas associée à la survie sans récurrence, les 3 patients ayant présenté une récurrence loco-régionale avaient reçu une radio-chimiothérapie pré-opératoire.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	HRa [IC 95%]	p
CRP	-	ns	-	
Albumine	-	ns	-	
mGPS >1	16,9 [1,54-187,4]	0,020	-	ns
NLR	-	ns	-	
PLR	-	ns	-	
Perte de poids	-	ns	-	
IMC	-	ns	-	
Sarcopénie	1,81 [0,86-1,84]	0,117	-	ns
Age	-	ns	-	
Sexe	-	ns	-	
OMS	-	ns	-	
Ca 19-9	-	ns	-	
T3-T4	3,24 [1,35-7,77]	0,008	2,93 [1,10-7,82]	0,031
Résection veineuse	-	ns	-	
N+	2,6 [1,08-6,29]	0,03	-	ns
R1	-	ns	-	

Tableau 12 : Analyse univariée et multivariée de l'impact prédictif des marqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic sur la survie sans récurrence après chirurgie.

5.3. Survie globale et survie sans progression chez les patients non opérés

5.3.1. Survie globale chez les patients non opérés

19 patients sont décédés au cours du suivi. La médiane de survie était de 17,1 mois [14,1-29,7].

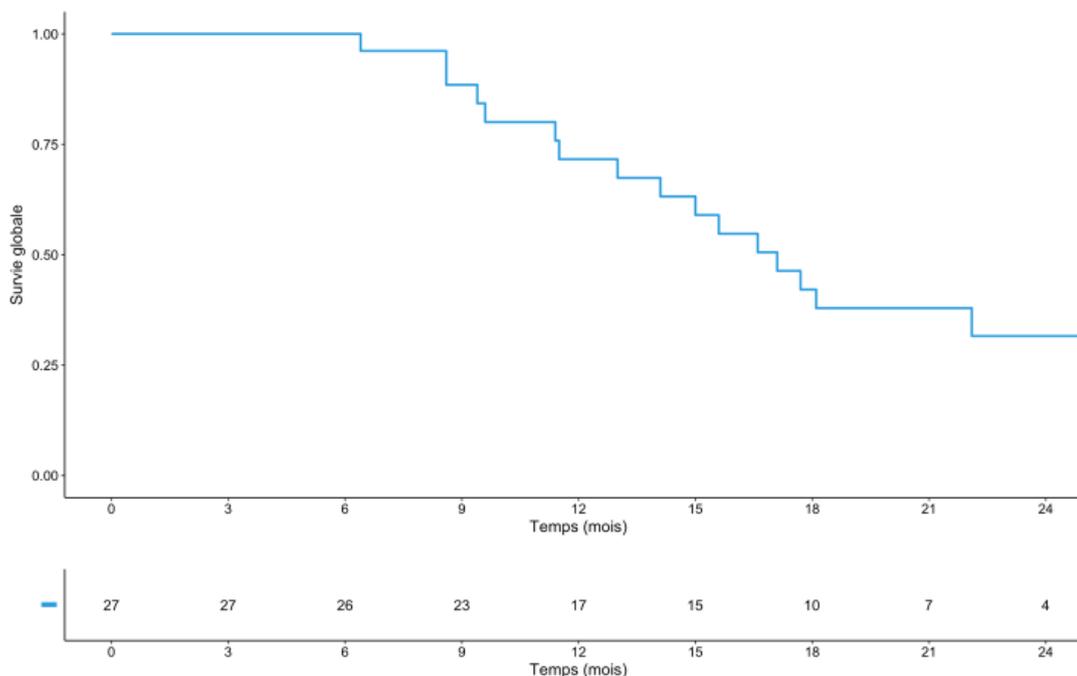


Figure 13 : Survie globale chez les patients non opérés

En analyse multivariée, deux facteurs étaient associés à la survie globale : l'âge et le Ca 19-9. Un taux élevé de Ca 19-9 au diagnostic était péjoratif sur la survie tandis qu'un âge supérieur à 50 ans semblait être associé à une survie plus longue.

L'amaigrissement, prédictif de survie dans la population totale, n'est ici pas non plus significatif, on retrouve par contre de façon similaire l'impact du Ca 19-9 mais avec un taux différent, le seuil de 1000 ne ressortant pas de façon significative.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	HRa [IC 95%]	p
CRP	-	ns	-	
Albumine	-	ns	-	
mGPS	-	ns	-	
NLR	-	ns	-	
PLR	-	ns	-	
Perte de poids >10%	2 [0,75-5,32]	0,165	-	ns
IMC	-	ns	-	
Sarcopénie	-	ns	-	
Age > 50	0,31 [0,10-0,91]	0,033	0,18 [0,04-0,75]	0,019
Sexe	-	ns	-	
OMS	-	ns	-	
Ca 19-9 ≥100	-	ns	-	
Ca 19-9 ≥ 1000	-	ns	-	
Ca 19-9>1700	5,38 [1,33-21,78]	0,018	8,29 [1,78-38,59]	0,006

Tableau 13 : Analyse univariée et multivariée de l'impact prédictif des marqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic sur la survie globale dans le cancer du pancréas borderline non opéré.

5.3.2. Survie sans progression chez les patients non opérés

Une progression métastatique a été observée chez 18 patients, une progression locorégionale chez 5 patients. 3 patients n'avaient pas progressé à la fin du suivi. Les données étaient manquantes pour un patient.

La médiane de survie sans progression était de 7,6 mois.

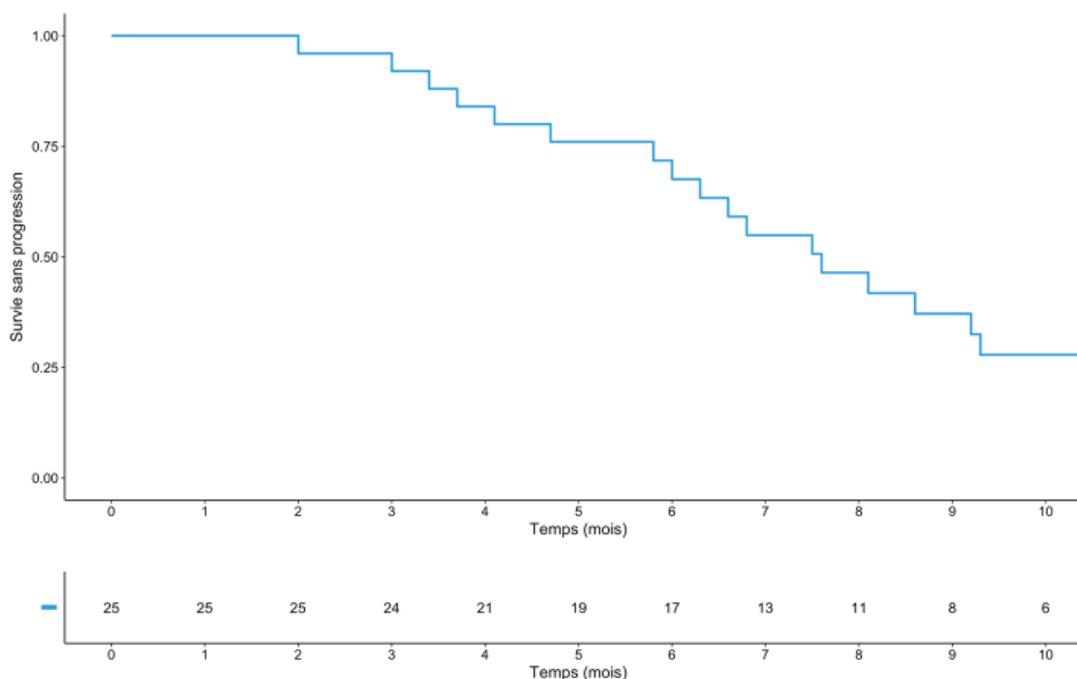


Figure 14 : survie sans progression chez les patients non opérés

On retrouvait en analyse multivariée l'impact pronostique favorable de l'âge supérieur à 50 ans avec un HRa à 0,15 [0,03-0,63], $p=0,01$. Un PLR > 300 était prédictif de progression plus précoce.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	HRa [IC 95%]	p
CRP	1,03 [1,00-1,05]	0,016		
CRP ≥ 5	4,30 [0,91-20,16]	0,064	-	ns
CRP ≥ 10	2,45 [0,71-8,43]	0,153		
Albumine	-	ns		
mGPS	-	ns		
NLR ≥ 6	3,02 [0,60-15,11]	0,177	-	ns
PLR ≥ 300	5,15 [1,21-21,86]	0,026	9,69 [1,90-49,24]	0,006
Perte de poids >10%	2,84 [0,99-8,09]	0,050	-	ns
IMC	-	ns		
Sarcopénie	-	ns		
Age > 50	0,41 [0,13-1,23]	0,112	0,15 [0,03-0,63]	0,010
Sexe	-	ns		
OMS	-	ns		
Ca 19-9	-	ns		

Tableau 14 : Analyse univariée et multivariée de l'impact prédictif des marqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic sur la survie sans progression dans le cancer du pancréas borderline non opéré.

Nous nous sommes enfin intéressés aux facteurs prédictifs de non-progression à 6 mois afin d'essayer d'identifier les patients « progressseurs précoces ». On retrouvait là encore l'impact pronostique de l'âge ainsi que le caractère péjoratif du PLR > 300.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC 95%]	p	ORa [IC 95%]	p
CRP	-	ns		
Albumine	-	ns		
mGPS	-	ns		
NLR ≥ 2,87	0,11 [0,01-1,24]	0,074	-	ns
PLR ≥ 300	0,15 [0,01-2,18]	0,166	0,51 [0,35-0,74]	<0,01
Perte de poids >10%	-	ns		
IMC	-	ns		
Sarcopénie	-	ns		
Age > 50	8 [1,06-60,32]	0,035	2,25 [1,63-3,02]	<0,01
Sexe	-	ns		
OMS	-	ns		
Ca 19-9	-	ns		

Tableau 15 : Analyse univariée et multivariée de l'impact prédictif des marqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic sur la non progression à 6 mois dans le cancer du pancréas borderline non opéré

DISCUSSION

1. Rappel des objectifs et résultats principaux

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la présence d'une réponse inflammatoire systémique au diagnostic chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline, sur la réponse au traitement d'induction et sur l'évolution après chirurgie.

Dans notre population de 74 patients, ni les biomarqueurs de la réponse inflammatoire systémique, ni la présence d'un amaigrissement significatif ou d'une sarcopénie au diagnostic ne permettaient de prédire la résecabilité après un traitement d'induction.

De même, après chirurgie, seuls les facteurs liés à la tumeur semblaient être prédictifs de la survie globale et de la survie sans récurrence.

2. Mise en perspective avec les données de la littérature

Il existe très peu de données concernant spécifiquement l'impact pronostique de l'inflammation dans l'adénocarcinome du pancréas borderline, la plupart de ces tumeurs sont en effet incluses dans des effectifs de patients opérés d'emblée comprenant souvent des stades très hétérogènes.

Une étude rétrospective menée par Asari et al. en 2015, a évalué l'impact du mGPS, du NLR et du PLR pré-opératoires, dans une population de 37 patients présentant un adénocarcinome borderline, opérés d'emblée (les patients ayant reçu un traitement d'induction ayant été exclus de l'étude). La définition des cancers borderlines reposait sur les recommandations du NCCN. Les patients ayant un NLR > 3 et un PLR >225 avaient une survie significativement diminuée : respectivement, 10,2 versus 24,9 mois ($p=0,002$) et 10,2 versus 24,7 mois ($p=0,003$). Le mGPS n'était pas significatif. Les auteurs concluaient qu'un traitement d'induction devait être envisagé chez les patients présentant ces facteurs de mauvais pronostic, n'étant pas des bons candidats à une chirurgie d'emblée. Les résultats de cette étude sont peu pertinents en pratique car un traitement pré-opératoire est maintenant recommandé dans les adénocarcinomes du pancréas borderline avec un impact pronostique lié notamment au taux de résection R0, de 49% dans cette étude ce qui est bien inférieur aux taux retrouvés actuellement après traitement d'induction. (69)

Une deuxième étude japonaise par Matsutomo et al. a évalué rétrospectivement les facteurs prédictifs de récurrence précoce (<6 mois) après chirurgie dans une population de 968 patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas, en les reclassant ensuite en résecables et borderlines. Les patients ayant reçu un traitement d'induction avaient été là encore exclus de l'étude. 225 patients présentant une tumeur borderline ont été évalués. Un mGPS à 2, un taux de Ca 19-9 ≥ 300 et une taille tumorale pré-opératoire ≥ 30 mm étaient associés au risque de récurrence précoce chez les patients classés résecables mais aucun de ces facteurs n'étaient significatifs chez les patients borderlines. (81)

Concernant la prédiction de la réponse au traitement d'induction et de la résecabilité secondaire, nous ne disposons d'aucune étude comparative dans la littérature ayant étudié l'impact prédictif des biomarqueurs de la réponse inflammatoire systémique au diagnostic.

Dans l'étude de Cooper et al., la présence d'une sarcopénie avant traitement d'induction n'avait pas d'impact significatif sur la probabilité de résection, dans une population de 89 patients présentant une tumeur potentiellement résécable (stade I et II). Les patients présentant à la fois une sarcopénie et un IMC > 25 avaient une probabilité moindre d'être secondairement opérés mais cette différence n'atteignait pas la significativité statistique : 70 vs 48%, $p = 0,07$. Les résultats concernant l'absence d'impact de la sarcopénie seule concordent avec notre étude, cependant la population de l'étude n'était pas composée que de tumeurs borderlines, les modalités du traitement d'induction étaient différentes (chimiothérapie par Gemcitabine et Cisplatine suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante avec Gemcitabine), de même que les seuils utilisés pour définir la sarcopénie ($\leq 38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les femmes et $\leq 55,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les hommes). (82)

La présence d'une inflammation étant un reflet indirect de l'agressivité et du potentiel évolutif de la tumeur, notre hypothèse était qu'elle pouvait nous aider à déterminer dès le diagnostic, quels patients nous allions ou non pouvoir amener jusqu'à la chirurgie. Cette hypothèse n'est donc pas soutenue par nos résultats. La significativité statistique du PLR est peu pertinente du fait de l'OR très proche de 1. L'impact prédictif du Ca 19-9 retrouvé dans notre étude est intéressant et conforté par les données de la littérature. Ce marqueur a en effet montré son utilité pour prédire la non-résécabilité d'une tumeur chez les patients évalués résécables sur les examens morphologiques, avec des seuils variables selon les études. (83–85) L'intérêt de ce marqueur est également représenté par sa cinétique au cours du traitement d'induction, sa diminution étant prédictive de résection R0, de réponse histologique et de survie. (27)

Ceci rejoint le concept intéressant de Petrelli et al. qui est de distinguer dans les adénocarcinomes du pancréas borderlines, les tumeurs «techniquement borderlines» répondant aux définitions anatomiques et les tumeurs borderlines dites « biologiques ». (86)

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude l'impact pronostic des biomarqueurs de la réponse inflammatoire sur la survie globale de notre population, ni sur la survie globale et sans récurrence des patients opérés. Le PLR semble intéressant sur la survie sans progression des patients non opérés avec un seuil de 300, mais ces résultats doivent être interprétés prudemment car les patients non opérés dans notre étude représentent un sous-groupe de 27 patients et que seuls 3 d'entre eux avaient un PLR >300.

Ces résultats sont discordants avec les données publiées dans l'étude d'Asari et al. concernant les tumeurs borderlines opérées d'emblée, mais également avec les résultats des séries chirurgicales résumées dans le tableau 1.

Cette discordance a probablement plusieurs explications.

D'une part, les patients inclus dans notre étude bénéficiaient d'une chimiothérapie par Folfirinox. Ils étaient donc très sélectionnés dès le début de la prise en charge, possiblement plus jeunes et avec un état général moins altéré. On peut donc supposer que l'inflammation pouvait être moins marquée dans notre population. Par exemple 17 % des patients avaient un mGPS à 2 dans l'étude d'Asari et al. contre seulement 5% dans notre étude.

D'autre part, en dehors de l'étude d'Asari et al., les études ayant montré un impact pronostic de ces biomarqueurs sont de larges séries chirurgicales regroupant des patients de stades très hétérogènes (I à IV) donc peu comparables à notre population. (59,63,64)

Enfin, dans notre travail, nous avons évalué les marqueurs au diagnostic avant le traitement d'induction et non en pré-opératoire immédiat, ce qui rend la comparaison d'autant plus difficile.

Nous n'avons aucune donnée sur la cinétique d'évolution des biomarqueurs de la réponse inflammatoire en cours de chimiothérapie d'induction, et sur l'impact pronostique potentiel que ces modifications pourraient avoir.

Quelques études se sont intéressées à la valeur pronostique de l'évolution de la masse musculaire squelettique en cours de chimiothérapie, la plupart en situations palliatives. (78)

Dans l'étude de Cooper et al. en situation pré-opératoire, des modifications significatives de la composition corporelle étaient observées. Le degré de perte de masse musculaire squelettique au cours du traitement d'induction était associé de façon significative avec la survie sans récurrence après chirurgie. (82)

Dans notre étude, 42 % des patients étaient sarcopéniques au diagnostic. Les taux de sarcopénie dans l'adénocarcinome du pancréas varient dans la littérature entre 29% et 65% tous stades confondus. (87) La présence d'une sarcopénie ne ressortait pas de façon significative comme facteur de mauvais pronostic, cependant nous n'avons pas pu tester l'impact de l'obésité sarcopénique qui semble être plus marqué dans les études, du fait d'un manque d'effectif. Une sarcopénie était en effet présente chez seulement 3 patients avec un IMC > 25, aucun patient avec un IMC > 30 n'était sarcopénique.

Un amaigrissement de plus de 10 % du poids habituel, présent chez 31% des patients, était prédictif de survie globale, en accord avec les données déjà publiées. (70,71)

Chez les patients opérés, la survie globale et la survie sans récurrence étaient associées exclusivement aux caractéristiques intrinsèques de la tumeur notamment au stade ypT avec un impact très péjoratif pour les stades T3 et T4. La réponse histologique après traitement d'induction est en effet un facteur pronostic majeur connu dans les adénocarcinomes du pancréas borderlines. (26) L'envahissement ganglionnaire ressortait seulement en analyse univariée probablement du fait du peu de patients N+. L'absence de significativité sur la survie du caractère R0 ou R1 de la résection vient également probablement du fait que seuls 3 patients étaient R1 dans notre étude.

Dans notre cohorte, la médiane de survie globale était de 29,7 mois, 46,1 mois pour les patients opérés et 17,1 mois pour les non opérés. Ces chiffres sont supérieurs à ceux rapportés notamment dans la méta-analyse de Tang et al. respectivement de 17,9 mois, 25,9 mois et 11,9 mois (22), et également bien supérieurs à ceux rapportés chez les patients résécables bénéficiant d'une chimiothérapie adjuvante, d'environ 23 mois. (88)

Ces données de survie ainsi que le taux de résection R0 de 93,5% confortent bien le fait que notre population était constituée de patients très sélectionnés.

3. Limites de l'étude

Le recueil des données, réalisé de façon rétrospective et à partir des informations du dossier médical représente une des principales limites de cette étude. Nous avons été en effet confrontés à de nombreuses données manquantes, concernant principalement les données biologiques comme la CRP, l'albumine et le Ca 19-9. Certaines données cliniques concernant l'évolution du poids du patient étaient également manquantes. Le statut borderline des patients ainsi que l'évolution au cours du traitement d'induction ont été évalués sur les

données contenues dans les comptes-rendus de consultation et de RCP, sans relecture radiologique ce qui peut constituer là encore un biais d'information.

La majorité de nos patients présentent des tumeurs de la tête du pancréas et ont souvent bénéficié d'un drainage biliaire par voie endoscopique avant le début du traitement. L'évaluation des marqueurs inflammatoires biologiques dans ce contexte peut être donc biaisée.

L'évaluation de la sarcopénie sur les coupes scannographiques a été réalisée par un seul opérateur en connaissance du dossier médical. De plus, les seuils utilisés sont ceux définis par Prado et al. (76) qui sont repris dans le consensus sur la cachexie publié en 2011 mais qui sont des seuils ayant été définis dans une population de patients obèses, ce qui n'est pas le cas de notre population.

Nous avons considéré dans notre étude l'amaigrissement et la sarcopénie comme des marqueurs directs de la réponse inflammatoire systémique. Ceci est discutable car la présence pour la majorité des cas d'un ictère au diagnostic contribue à modifier ces marqueurs, du fait de l'anorexie occasionnée. Il ne s'agit donc plus seulement d'un hypercatabolisme mais également d'une carence d'apport associée. Il est cependant à noter que souvent, la perte de poids évoluant sur plusieurs mois, précède l'ictère et peut donc traduire à ce moment le reflet isolé de l'inflammation.

Le choix de prendre la résection comme critère de réponse au traitement d'induction est également critiquable. Cependant, il a été montré à plusieurs reprises que l'évaluation radiologique après traitement d'induction est peu contributive dans l'adénocarcinome du pancréas avec très peu de réponses objectives, et une prédiction mauvaise de la résécabilité. La réponse radiologique selon RECIST ne peut donc constituer un critère de jugement satisfaisant. (89,90)

4. Forces de l'étude

Il s'agit de la première étude évaluant l'impact de l'inflammation dans le cancer du pancréas borderline en situation réelle, c'est-à-dire chez des patients bénéficiant d'un traitement d'induction et non d'une chirurgie d'emblée.

Les outils utilisés dans cette étude pour évaluer l'inflammation sont extrêmement intéressants du fait de leur disponibilité en pratique courante en oncologie et de leur simplicité d'utilisation.

La durée de suivi des patients et le taux de perdu de vue extrêmement faible ont permis un recueil des événements exhaustif.

Les questions soulevées au cours de ce travail sont très importantes.

Il semble essentiel de pouvoir identifier, au moment du diagnostic, quels patients tireront au mieux bénéfice du traitement d'induction et iront jusqu'à la chirurgie, et au contraire, ceux que l'on ne pourra pas amener à une prise en charge curative, afin d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique ainsi que son intensité concernant d'une part les thérapeutiques anti-cancéreuses spécifiques, mais également les soins de support et notamment la prise en charge nutritionnelle.

La prédiction de la récurrence post-opératoire soulève la question d'un traitement adjuvant chez les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic. Il n'existe pas de données solides à ce jour permettant de déterminer quels patients doivent bénéficier d'un tel traitement et

quels en sont les bénéfices attendus. Cette décision est d'autant plus complexe que la chimiothérapie adjuvante est souvent mal tolérée après le traitement d'induction et la chirurgie.

5. Conclusion

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'impact prédictif significatif des biomarqueurs de l'inflammation, du poids ou de la sarcopénie, sur l'évolution au cours de la prise en charge des patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline.

Un travail prospectif avec un effectif de patients plus large, permettant un recueil des données initiales plus exhaustif pourrait permettre de confirmer ou non ces résultats. La cinétique d'évolution de ces marqueurs au cours du traitement d'induction pourrait être également une piste intéressante à exploiter chez nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1980 et 2012 Disponible sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 1 juin 2014;74(11):2913-21.
3. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* déc 2009;6(12):699-708.
4. Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, et al. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134321.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* janv 2017;67(1):7-30.
6. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2016;34(21):2541-56.
7. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology.* janv 2014;146(1):291-304.e1.
8. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg.* mars 2001;88(3):325-37.
9. Zhao Z-W, He J-Y, Tan G, Wang H-J, Li K-J. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in judging the resectability of pancreatic head cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT.* nov 2003;2(4):609-11.
10. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* août 2006;13(8):1035-46.
11. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg.* mai 2008;206(5):833-846; discussion 846-848.
12. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* août 2017;15(8):1028-61.

13. Pandey D. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer (Br J Surg 2006; 93:1232-1237). Br J Surg. janv 2007;94(1):119; author reply 119.
14. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA. 9 oct 2013;310(14):1473-81.
15. Rau BM, Moritz K, Schuschab S, Alsfasser G, Prall F, Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. Surgery. sept 2012;152(3 Suppl 1):S103-111.
16. Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Kodera Y, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. Pancreas. août 2013;42(6):1004-10.
17. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. Ann Surg Oncol. 2015;22(6):1874-83.
18. Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. Cell. 20 janv 2012;148(1-2):362-75.
19. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med. 20 avr 2010;7(4):e1000267.
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 12 mai 2011;364(19):1817-25.
21. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
22. Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI. févr 2016;16(1):28-37.
23. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. Pancreas. mai 2015;44(4):515-21.
24. 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. janv 2014;16(1):20-33.

25. Åkerberg D, Ansari D, Andersson R. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 28 juill 2016;22(28):6424-33.
26. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc J-F, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*. déc 2015;22(S3):1196-205.
27. Boone BA, Steve J, Zenati MS, Hogg ME, Singhi AD, Bartlett DL, et al. Serum CA 19-9 response to neoadjuvant therapy is associated with outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. déc 2014;21(13):4351-8.
28. Maréchal R, Bachet J-B, Mackey JR, Dalban C, Demetter P, Graham K, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. sept 2012;143(3):664-674.e6.
29. Hidalgo M, Plaza C, Musteanu M, Illei P, Brachmann CB, Heise C, et al. SPARC Expression Did Not Predict Efficacy of nab-Paclitaxel plus Gemcitabine or Gemcitabine Alone for Metastatic Pancreatic Cancer in an Exploratory Analysis of the Phase III MPACT Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2015;21(21):4811-8.
30. Capello M, Lee M, Wang H, Babel I, Katz MH, Fleming JB, et al. Carboxylesterase 2 as a Determinant of Response to Irinotecan and Neoadjuvant FOLFIRINOX Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. août 2015;107(8).
31. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*. 24 juin 2009;301(24):2553-62.
32. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
33. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet Lond Engl*. 17 févr 2001;357(9255):539-45.
34. Salazar-Onfray F, López MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev*. avr 2007;18(1-2):171-82.
35. Yu P, Fu Y-X. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. mars 2006;86(3):231-45.
36. Inman KS, Francis AA, Murray NR. Complex role for the immune system in initiation and progression of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 28 août 2014;20(32):11160-81.
37. Bellone G, Turletti A, Artusio E, Mareschi K, Carbone A, Tibaudi D, et al. Tumor-Associated Transforming Growth Factor- β and Interleukin-10 Contribute to a Systemic Th2 Immune Phenotype in Pancreatic Carcinoma Patients. *Am J Pathol*. août 1999;155(2):537-47.

38. Romano F, Uggeri F, Crippa S, Di Stefano G, Scotti M, Scaini A, et al. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *J Exp Clin Cancer Res* CR. juin 2004;23(2):195-200.
39. von Bernstorff W, Voss M, Freichel S, Schmid A, Vogel I, Jöhnk C, et al. Systemic and local immunosuppression in pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. mars 2001;7(3 Suppl):925s-932s.
40. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mai 2009;12(3):223-6.
41. McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer*. 2001;41(1-2):64-9.
42. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet Lond Engl*. 6 avr 1985;1(8432):781-4.
43. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 11 févr 1999;340(6):448-54.
44. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
45. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, Coulocheri SA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. avr 2003;26(2):135-40.
46. Pinedo HM, Verheul HM, D'Amato RJ, Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet Lond Engl*. 28 nov 1998;352(9142):1775-7.
47. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg*. avr 1994;219(4):325-31.
48. McMillan DC, Scott HR, Watson WS, Preston T, Milroy R, McArdle CS. Longitudinal study of body cell mass depletion and the inflammatory response in cancer patients. *Nutr Cancer*. 1998;31(2):101-5.
49. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Longitudinal study of weight, appetite, performance status, and inflammation in advanced gastrointestinal cancer. *Nutr Cancer*. 1999;35(2):127-9.
50. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 15 sept 2003;89(6):1028-30.
51. McMillan DC, Crozier JEM, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. août 2007;22(8):881-6.

52. Crumley ABC, McMillan DC, McKernan M, McDonald AC, Stuart RC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 13 mars 2006;94(5):637-41.
53. Szkandera J, Stotz M, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, Kornprat P, et al. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *Br J Cancer*. 7 janv 2014;110(1):183-8.
54. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 15 avr 1995;75(8):2077-82.
55. Imaoka H, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Tajika M, Tanaka T, et al. Evaluation of Modified Glasgow Prognostic Score for Pancreatic Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Pancreas*. févr 2016;45(2):211-7.
56. Yang J-J, Hu Z-G, Shi W-X, Deng T, He S-Q, Yuan S-G. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 7 mars 2015;21(9):2807-15.
57. Qi Q, Geng Y, Sun M, Wang P, Chen Z. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. avr 2015;15(2):145-50.
58. Wang D, Luo H, Qiu M, Wang Z, Zhang D, Wang F, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. déc 2012;29(5):3092-100.
59. Yamada S, Fujii T, Yabusaki N, Murotani K, Iwata N, Kanda M, et al. Clinical Implication of Inflammation-Based Prognostic Score in Pancreatic Cancer: Glasgow Prognostic Score Is the Most Reliable Parameter. *Medicine (Baltimore)*. mai 2016;95(18):e3582.
60. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, Ogston S, Kulli C, Polignano FM, et al. Preoperative serum C-reactive protein levels and post-operative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *JOP J Pancreas*. 10 mars 2012;13(2):199-204.
61. Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, McKay CJ, Foulis AK, Carter R, et al. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer*. 17 janv 2005;92(1):21-3.
62. Jamieson NB, Denley SM, Logue J, MacKenzie DJ, Foulis AK, Dickson EJ, et al. A prospective comparison of the prognostic value of tumor- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. août 2011;18(8):2318-28.
63. La Torre M, Nigri G, Cavallini M, Mercantini P, Ziparo V, Ramacciato G. The glasgow prognostic score as a predictor of survival in patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. sept 2012;19(9):2917-23.

64. Ben Q, An W, Wang L, Wang W, Yu L, Yuan Y. Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival in a cohort of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. avr 2015;44(3):471-7.
65. Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg*. avr 2011;35(4):868-72.
66. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. avr 2009;197(4):466-72.
67. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*. août 2010;200(2):197-203.
68. Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, Horiuchi T, Haruki K, Fujiwara Y, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surgery*. août 2015;158(2):360-5.
69. Asari S, Matsumoto I, Toyama H, Shinzeki M, Goto T, Ishida J, et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. *Surg Today*. mai 2016;46(5):583-92.
70. Jamal MH, Doi SA, Simoneau E, Abou Khalil J, Hassanain M, Chaudhury P, et al. Unresectable pancreatic adenocarcinoma: do we know who survives? *HPB*. oct 2010;12(8):561-6.
71. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. juill 2008;12(7):1193-201.
72. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 1 mai 2011;12(5):489-95.
73. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 15 avr 1998;147(8):755-63.
74. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 2004;97(6):2333-8.
75. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2016;57:58-67.

76. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* juill 2008;9(7):629-35.
77. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 nov 2009;15(22):6973-9.
78. Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, Lee K-H, Han S-W, Im S-A, et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PloS One.* 2015;10(10):e0139749.
79. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* août 2012;16(8):1478-86.
80. Ninomiya G, Fujii T, Yamada S, Yabusaki N, Suzuki K, Iwata N, et al. Clinical impact of sarcopenia on prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl.* mars 2017;39:45-51.
81. Matsumoto I, Murakami Y, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Tani M, et al. Proposed preoperative risk factors for early recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma after surgical resection: A multi-center retrospective study. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* déc 2015;15(6):674-80.
82. Cooper AB, Slack R, Fogelman D, Holmes HM, Petzel M, Parker N, et al. Characterization of Anthropometric Changes that Occur During Neoadjuvant Therapy for Potentially Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* juill 2015;22(7):2416-23.
83. Kiliç M, Göçmen E, Tez M, Ertan T, Keskek M, Koç M. Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. *Can J Surg J Can Chir.* août 2006;49(4):241-4.
84. Maithel SK, Maloney S, Winston C, Gönen M, D'Angelica MI, Dematteo RP, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* déc 2008;15(12):3512-20.
85. Alexakis N, Gomatos IP, Sbarounis S, Toutouzas K, Katsaragakis S, Zografos G, et al. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* févr 2015;41(2):265-9.
86. Petrelli F, Inno A, Barni S, Ghidini A, Labianca R, Falconi M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: More than an anatomical concept. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* févr 2017;49(2):223-6.
87. Ozola Zalite I, Zykus R, Francisco Gonzalez M, Saygili F, Pukitis A, Gaujoux S, et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* févr 2015;15(1):19-24.

88. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 17 janv 2007;297(3):267-77.
89. Katz MHG, Fleming JB, Bhosale P, Varadhachary G, Lee JE, Wolff R, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 1 déc 2012;118(23):5749-56.
90. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and Surgical Implications of Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. janv 2015;261(1):12-7.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification NCCN version 2.2017

CRITERIA DEFINING RESECTABILITY STATUS¹

Resectability Status	Arterial	Venous
Resectable	No arterial tumor contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]).	No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity.
Borderline Resectable ²	<p>Pancreatic head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with CHA without extension to celiac axis or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction. • Solid tumor contact with the SMA of $\leq 180^\circ$ • Solid tumor contact with variant arterial anatomy (ex: accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery) and the presence and degree of tumor contact should be noted if present as it may affect surgical planning. <p>Pancreatic body/tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with the CA of $\leq 180^\circ$ • Solid tumor contact with the CA of $> 180^\circ$ without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery thereby permitting a modified Appleby procedure [some members prefer this criteria to be in the unresectable category]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with the SMV or PV of $> 180^\circ$, contact of $\leq 180^\circ$ with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction. • Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC).
Unresectable ²	<ul style="list-style-type: none"> • Distant metastasis (including non-regional lymph node metastasis) <p>Head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with SMA $> 180^\circ$ • Solid tumor contact with the CA $> 180^\circ$ • Solid tumor contact with the first jejunal SMA branch <p>Body and tail</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact of $> 180^\circ$ with the SMA or CA • Solid tumor contact with the CA and aortic involvement 	<p>Head/uncinate process.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus) • Contact with most proximal draining jejunal branch into SMV <p>Body and tail</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus)

¹Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014 Jan; 270(1):248-260.

²Solid tumor contact may be replaced with increased hazy density/stranding of the fat surrounding the peri-pancreatic vessels (typically seen following neoadjuvant therapy); this finding should be reported on the staging and follow-up scans. Decision on resectability status should be made in these patients, in consensus at multidisciplinary meetings/discussions.

Annexe 2 : Score OMS d'évaluation de l'état général

0	Activité extérieure normale sans restriction
1	Réduction des efforts physiques intenses
2	Pas d'activité extérieure mais ambulatoire (50 % des heures de veille)
3	Besoins personnels stricts (Alitement > 50 % des heures de veille)
4	Incapacité totale. Alitement fréquent ou constant

Annexe 3 : Indice de masse corporelle, classification OMS

	IMC en Kg/m ²
Maigreur	< 18,5
Poids normal	18,5 - 24,9
Surpoids	25 - 29,9
Obésité classe I	30 - 34,9
Obésité classe II (sévère)	35 - 39,9
Obésité classe III (massive)	≥ 40

Annexe 4 : classification TNM (AJCC 2009)

Table 1 TNM pancreatic cancer staging (AJCC)	
Stage	Definition
Primary tumor (T)	
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limited to pancreas, ≤2 cm
T2	Tumor limited to pancreas, >2 cm
T3	Extension into peripancreatic tissues (excluding arteries)
T4	Tumor involves celiac axis or superior mesenteric artery
Regional lymph nodes (N)	
Nx	Regional lymph nodes not assessed
N0	No metastatic regional lymph nodes
N1	Metastatic regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastatic disease
M1	Distant metastatic disease
AJCC, American Joint Committee on Cancer.	

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.