

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Marie CALOT-LIMARE

Née le 16/05/1984 à Harfleur (76)

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2014

<p>MISE AU POINT SUR LES FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIONNELS DE L'ADÉNOCARCINOME DU PANCRÉAS</p>

La graisse viscérale est-elle un facteur pronostique chez les patients traités par chimiothérapie palliative pour un cancer du pancréas avancé ?

Jury

Président du Jury : Monsieur le Professeur Etienne Dorval

Membres du jury : Monsieur le Professeur Thierry Lecomte

Monsieur le Professeur Laurent Brunereau

Monsieur le Docteur Loïc de Calan

Madame le Docteur Marie Besson

Madame le Docteur Morgane Caulet

Résumé

Contexte

L'obésité, en particulier l'augmentation de la graisse abdominale, est associée à un moins bon pronostic dans le cancer du pancréas.

Objectif

Déterminer dans quelle mesure le volume de graisse viscérale (VGV) est corrélé à l'issue de la maladie chez les patients recevant une première ligne de chimiothérapie palliative pour un cancer du pancréas avancé.

Méthode

Entre janvier 2007 et décembre 2012, les patients présentant un adénocarcinome du pancréas prouvé histologiquement et recevant de la chimiothérapie palliative furent sélectionnés pour notre étude. Les caractéristiques cliniques et les pronostiques ont été analysés. Le VGV a été mesuré sur les scanners initiaux grâce à un logiciel dédié.

Résultats

127 patients ont été inclus dans notre étude. La médiane de la survie globale (SG) était de 8,18 mois (IC 95%: 3,8-12,72 mois) et la médiane de la survie sans progression (SSP) était de 3,18 mois (IC 95%: 1,86-6,68 mois). Le VGV>2703 cm³ était associé de manière significative à la SSP (p=0,138) mais n'était pas associé à la SG (p=0,777) en analyse univariée. Le VGV>2703 cm³ n'était pas corrélé à la SG ou à la SSP en analyse multivariée. En analyse multivariée, de nombreuses variables étaient associées à une diminution de la SG: tumeur localisée dans la tête du pancréas, diminution du taux de lymphocytes à l'initiation de la chimiothérapie, diminution de l'albumine, augmentation de la bilirubine et de l'âge.

Conclusion

Chez les patients présentant un cancer du pancréas avancé recevant une chimiothérapie palliative, l'augmentation du VGV sur les scanners initiaux ne semble pas constituer un facteur pronostique valide influençant la survie globale ou la survie sans progression.

Mots-clés :

- Graisse viscérale
- Cancer du pancréas
- Chimiothérapie palliative
- Pronostic
- Survie
- Lymphopénie

Title

IS VISCERAL FAT A PRONOSTIC FACTOR IN PATIENTS RECEIVING FIRST-LINE PALLIATIVE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED PANCREATIC CANCER?

Abstract

Background

Obesity, particularly abdominal obesity, is associated with poorer outcome in pancreatic cancer.

Goals

To determine whether visceral fat volume (VFV) is associated with outcome in patients receiving first-line palliative chemotherapy for advanced pancreatic cancer.

Methods

Patients with histologically proven pancreatic adenocarcinoma, receiving palliative chemotherapy were enrolled between 2007 and 2012. Clinical characteristics and prognoses were analyzed. VFV was measured on initial computed tomography scans (CT) thanks to dedicated software.

Results

A total of 127 patients were eligible. Median overall survival (OS) was 8.18 months (95% IC: 3.8-12.72 months) and median progression-free survival (PFS) was 3.18 months (95% IC: 1.86-6.68 months). VFV >2703 cm³ was significantly associated with PFS (p=0.138) but not with OS (p=0.777) in univariate analysis. VFV >2703 cm³ was not correlated to OS or PFS in multivariate analysis. In multivariate analysis, several variables were associated with poorer overall survival: tumor located in the head of pancreas, decreased lymphocyte count at chemotherapy initiation, decreased albumin, and increased bilirubin and age.

Conclusion

In patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, increased pretreatment VFV does not seem a valid prognostic factor influencing overall survival or progression-free survival.

Keywords

- Visceral fat
- Advanced pancreatic cancer
- Palliative chemotherapy
- Prognosis
- Survival
- Lymphopenia

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELOD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – J.C. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie

	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique.....	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
	POTIER Alain.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BAULIEU Françoise.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan.....	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie

MM.	GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	Christine.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie...	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle.....	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick.....	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël.....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine.....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry.....	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise.....	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire.....	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl.....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Etienne Dorval,

Vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse. Merci pour votre enseignement et votre patience au cours de ces années d'internat.

A Monsieur le Professeur Thierry Lecomte,

Merci de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir encadrée. Merci pour ton enseignement au cours de ces années d'internat.

A Monsieur le Professeur Brunereau,

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury et de juger mon travail, je vous en remercie.

A Monsieur le Docteur Loïc de Calan,

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury et de porter sur mon travail le regard d'un chirurgien expérimenté, je vous en remercie.

A Madame le Docteur Marie Besson,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour le semestre passé en radiologie au cours duquel tu m'as tant appris que ce soit au scanner ou à l'IRM.

A Madame le Docteur Morgane Caulet,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ta patience, et ton aide précieuse pour les statistiques. Sans toi, mon article aurait la partie 'résultats' en moins !

A mes autres maîtres

A Monsieur le Docteur Alexandre Aubourg, merci pour tout ! Pour ta patience, ta disponibilité, ton enseignement en endoscopie ou au cours des réunions avec Eric. Merci pour ta bonne humeur et pour les astreintes horribles que tu m'as faites passer !!

A Madame le Docteur Laurence Picon, merci pour votre enseignement, votre soutien et votre présence féminine dans le service ! Merci de m'avoir tant fait progresser en endoscopie et dans le domaine des MICI. Je n'oublie pas votre coloscopie dans quelques années !

A Monsieur le Docteur Bruno Godart, merci pour ta patience et ton enseignement en endoscopie et en proctologie.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre Barbieux, merci pour ta disponibilité et ton enseignement, notamment lorsque je suis passée aux explorations fonctionnelles.

A Messieurs les Docteurs Martin et Texier, merci de m'avoir accueillie dans votre cabinet en tant que remplaçante, j'ai passé 6 mois exceptionnels avec vous à Saumur.

A tous les gastro-entérologues du CH d'Orléans et notamment à Pascal, Damien, Jean-Paul et Barbara, merci pour votre bonne humeur et votre enseignement au cours de mon premier stage d'interne en Gastro.

A tous les gastro-entérologues du CH de Dreux, et notamment à monsieur le Docteur Alain Landeau, merci pour ce dernier semestre d'internat et merci de m'accueillir dans votre service en tant qu'assistante.

A tous les radiologues du CHU de Tours, et en particulier à Madame le Docteur Béatrice Scotto, merci pour votre enseignement au cours de mon semestre en radiologie.

Aux échographistes du 2^{ème} étage, Monica, Dominique et Philippe, merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour les fous rires ensemble !

A tous les internistes du CH d'Orléans, merci pour vos connaissances.

A mes chefs de clinique :

Nicolas, Charles, Sandrine, Elodie, merci pour votre grande patience et votre bonne humeur !

A mes co-internes :

Bénédicte, merci pour ce super semestre en HDJ ! Je compte toujours sur toi pour être mon associée !

Hélène, même si tu as changé de voie, merci pour ces 2 semestres passés ensemble !

Ziad, My-Linh, Clémence, Jean-nicolas, Mathieu, Emma, Aziz, Charlotte, Morgane, Amandine, David, Céline, Hortense , Eric et Oriane merci de m'avoir supportée pendant ces années !

A mes co-internes de radiologie, merci pour ce semestre parmi vous et pour tout ce que vous m'avez appris !

Aux infirmières, aides-soignantes, et ASH de Tours, Orléans, Dreux et Saumur, merci pour votre travail, votre bonne humeur et votre soutien dans les moments difficiles et les moments plus faciles !

Aux secrétaires de Tours, Orléans, Dreux et Saumur, et en particulier à Aurélie et à Audrey sans qui mes 232 dossiers n'auraient pas pu sortir des archives et y retourner !

A mes amis,

En particulier à Marine, pour tous ces bons moments passés ensemble. N'oublie pas ma liposuccion à tarif réduit !

A Lucile, Séverine, Marie, Julia, Laurianne, et Anne-lise.

A ma famille et ma belle-famille

A mes parents, merci pour tout ! Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir soutenue au cours de toutes ces années. J'espère que vous serez fiers de moi.

A mes frères et sœurs, merci pour votre complicité et votre soutien, même si j'ai finalement dégoûté Clémence de la médecine !

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie si gentiment dès le premier jour.

A toi mon Guillaume, merci pour ces années passées ensemble, pour ton soutien, pour tous ces kilomètres parcourus entre Paris et Tours et pour ces 2 petits garçons si beaux que nous avons faits. Je ne te dirai jamais assez merci.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Table des Matières

MISE AU POINT	15
INTRODUCTION	15
I. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU PANCREAS	17
A. <i>Facteurs cliniques</i>	17
1) Age	17
2) Statut OMS	18
3) Evènements thrombo-emboliques	19
4) Dénutrition/perte de poids	20
B. <i>Les facteurs biologiques</i>	21
5) Le CA19.9	21
6) Les marqueurs de l'inflammation : CRP, LDH et plaquettes	23
7) Le ratio neutrophile/lymphocyte	24
C. <i>Biologie moléculaire</i>	25
1) SMAD4-DPC4	27
2) MicroARN	27
3) Autres marqueurs moléculaires et signature moléculaire	29
II. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE	30
D. <i>hENT1, dCK et RRM1</i>	31
E. <i>hENT1 est-il réellement un nouveau biomarqueur dans le cancer du pancréas ?</i>	32
F. <i>Les autres biomarqueurs : SPARC, PSCA</i>	32
CONCLUSION	34
TRAVAIL ORIGINAL	41
INTRODUCTION	41
I. PATIENTS AND METHODS	42
A. <i>Patient selection</i>	42
B. <i>Measurement of visceral fat volume</i>	42
C. <i>Statistical analysis</i>	43
1) Management of missing values	43
2) Overall and progression free survival analysis	43
II. RESULTS	44
A. <i>Patient characteristics</i>	44
B. <i>Overall and Progression-free survival</i>	46
C. <i>Univariate analysis</i>	47
D. <i>Multivariate analysis</i>	48
III. DISCUSSION	52

MISE AU POINT

INTRODUCTION

Le cancer du pancréas est un cancer de mauvais pronostic, responsable de la 2^{ème} cause de décès par cancer parmi tous les cancers digestifs.¹

Le pronostic du cancer du pancréas s'est peu amélioré depuis ces 25 dernières années avec un taux de survie à 5 ans de 1 à 4%. L'absence de symptômes au stade précoce de la maladie conduit à un diagnostic souvent tardif. La majorité des patients diagnostiqués présentent une tumeur localement avancée ou métastatique. Seuls 10 à 15% des patients présenteront une tumeur résécable et seront éligibles pour une chirurgie curative. Avec un taux de survie à 5 ans de 5% seulement, la plupart de ces patients opérés à visée curative récidiveront et seront traités par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie à titre palliatif.² Les progrès récents réalisés dans le traitement du cancer du pancréas concernent la chimiothérapie à la fois palliative mais également adjuvante.

En 1997, la gemcitabine est devenue la chimiothérapie de référence pour le traitement palliatif des cancers du pancréas avancés.³

L'addition de l'erlotinib, inhibiteur de la tyrosine kinase, a montré un bénéfice clinique modéré mais significatif en prolongeant la survie des malades métastatiques.⁴ Cependant, l'utilisation de cette molécule reste limitée en France étant donné le faible bénéfice en termes de survie et le fait qu'elle ne soit pas remboursable.

Plus récemment, les associations de 5FU, d'acide folique, d'oxaliplatine et irinotécan ('FOLFIRINOX') et Gemzar Abraxane ont montré leur supériorité par rapport à la gemcitabine seule dans le traitement des cancers du pancréas métastatiques.⁵

Des facteurs pronostiques comme le CA19.9, l'ACE, la bilirubine, la CRP et le taux de LDH ont été identifiés chez des patients présentant un adénocarcinome du pancréas avancé (stade IV). De même, plusieurs facteurs pronostiques cliniques comme l'âge, le statut OMS et le risque thromboembolique ont été mis en évidence.

Plus récemment, les études se sont orientées vers la recherche de facteurs prédictifs des chimiothérapies prescrites dans le cancer du pancréas. De nombreuses recherches

récentes ont suggéré le rôle prédictif (et pronostique) du transporteur nucléosidique hENT1 (Human equilibrative nucleoside transporter -1) permettant le passage de la gemcitabine en intracellulaire- et de la cible intracellulaire de la gemcitabine RRM1. Ces nouveaux biomarqueurs du cancer du pancréas détermineraient ainsi la sensibilité des cellules cancéreuses à la gemcitabine, mais de grandes études prospectives avec randomisation du traitement basé sur l'expression de hENT1 et RRM1 restent nécessaires pour établir la valeur prédictive de ces deux protéines.

Ce travail de mise au point concerne les facteurs pronostiques et prédictifs de l'adénocarcinome du pancréas tous stades confondus.

I. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU PANCREAS

A. FACTEURS CLINIQUES

1) AGE

L'incidence du cancer du pancréas augmente avec l'âge, avec 60% des patients ayant plus de 65 ans. Environ 9 patients sur 10 ont au moins 55 ans et la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 71 ans. Le cancer du pancréas se développe rarement avant l'âge de 45 ans.

L'âge, comme facteur pronostique du cancer du pancréas, a été analysé dans plusieurs études avec des résultats discordants.

Une étude coréenne réalisée en 2008 a identifié l'âge comme facteur pronostique indépendant⁶ tout comme celle plus récente qui a montré que l'âge est un facteur pronostique majeur affectant la survie des patients présentant un cancer du pancréas métastatique.⁷

D'autres études n'ont pas identifié l'âge comme un facteur pronostique^{8 9} mais il s'agit principalement d'études rétrospectives avec des cohortes de petite taille.

Ainsi, 34 facteurs pronostiques potentiels (regroupés en facteurs chirurgicaux : métastases, stade de la maladie, grade de la maladie, taille de la tumeur, localisation tumorale, métastases lymphatiques, invasion duodénale, opération, fibrose; facteurs cliniques : début des symptômes, douleur, ictère, poids/appétit, statut OMS, diabète, inflammation, type de traitement; facteurs démographiques : âge, centre hospitalier; facteurs biologiques : albumine, CA 19.9, CA 242, ACE, CRP, LDH, gamma GT, leucocytes, fer, VEGF, SCA, phosphatases alcalines, ASAT, hémoglobine, analyse de l'impédance bioélectrique pour évaluer la composition corporelle) retrouvés chez 653 patients présentant un cancer du pancréas avancé ont été analysés à l'aide d'un nouveau modèle de transformations non linéaires. Le test du log-rank a montré que l'âge était un important facteur pronostique affectant la survie.¹⁰ ($p=0.036$)

Cependant, l'âge ne doit pas être un frein pour initier une chimiothérapie et les décisions thérapeutiques doivent tenir compte de l'âge physiologique et des comorbidités des patients plus que de leur âge chronologique.

2) STATUT OMS

Le statut OMS ou indice de Karnofsky est reconnu comme un facteur pronostique dans de nombreux cancers et en particulier dans le cancer du pancréas.

Une étude récente a montré que le statut OMS était un facteur pronostique majeur du cancer du pancréas quel que soit le stade tumoral.¹¹ Le fait que les patients avec un statut OMS élevé (OMS=2-4) ne bénéficient pas des traitements optimaux que ce soit la chirurgie type DPC (Duodénopancréatectomie céphallique) ou une chimiothérapie type FOLFIRINOX explique très certainement ce résultat. De plus, un amaigrissement important, un diamètre tumoral important (>3cm) et une maladie métastatique constituent des facteurs de mauvais pronostic chez les patients présentant un statut OMS élevé.¹²

De nombreuses autres études ont permis d'identifier le statut OMS comme facteur pronostic indépendant. (Tableau 1) Des index pronostiques ont pu être calculés à partir du statut OMS associé à d'autres facteurs (CRP, ACE, CA19.9, présence de métastases lymphatiques ou à distance) pour classer les patients en trois groupes : bon, intermédiaire ou mauvais pronostic. L'index de Ikeda est un de ces index pronostiques construit à partir de trois facteurs pronostiques indépendants : statut OMS de 0-1, absence de ganglions lymphatiques régionaux, CA 19.9<1000 U/mL. Les médianes de survie de ces 3 groupes étaient respectivement de 410, 239 et 143 jours. (P<0.01). Ces index pronostiques peuvent aider à déterminer l'espérance de vie des patients et orienter la stratégie thérapeutique mais ils sont très peu utilisés en pratique clinique quotidienne.

Tableau 1 – Le statut OMS identifié comme facteur pronostique indépendant.

Auteurs	Année	Nombre de patients	Type d'étude	Facteurs pronostiques significatifs
Tas et al. ¹³	2013	335	Rétrospective	OMS quel que soit le stade tumoral
Papadoniou et al. ¹⁴	2008	215	Rétrospective	OMS≥2 , CA19.9, ACE, ictère au diagnostic, perte de poids importante, localisation tumorale, métastases
Krishnan et al. ¹⁵	2006	247	Rétrospective	Indice de Karnofsky>80% , perte de poids<5%, hémoglobine≥12g/dl
Ikeda et al. ¹⁶	2001	55	Rétrospective	OMS=0-1 , CA19.9<1000 U/mL, absence de métastases ganglionnaires locales
Ueno et al. ¹⁷	2000	103	Rétrospective	OMS=2-3 ; CRP≥5 mg/l; CA19.9≥10,000 U/mL
Ishii et al. ¹⁸	1996	65	Rétrospective	OMS=0-1 ; ACE<10 ng/mL; absence de métastase

3) EVENEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES

La maladie thromboembolique est une complication fréquente du cancer du pancréas. Elle est liée à la présence d'un milieu « d'hypercoagulabilité » associé à la maladie cancéreuse pancréatique. Les cellules adénocarcinomateuses du pancréas activent les plaquettes et favorisent l'expression de plusieurs facteurs pro-coagulants comme le facteur tissulaire et la thrombine. L'activation de la coagulation pourrait également favoriser le développement de la tumeur et l'angiogénèse.¹⁹ Les manifestations cliniques incluent les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires, les CIVD, les thromboses portales et les thromboses artérielles. La réelle incidence des événements thromboemboliques dans le cancer du pancréas n'est pas connue et varie de façon importante entre les études (entre 17% et 57%).^{20 21}

Sørensen et al. ont montré que lorsque le cancer était diagnostiqué en même temps ou peu de temps après un événement thromboembolique, celui-ci était plus avancé et le pronostic était plus sombre.²² De même, l'étude de Mandala et al. a permis d'identifier les événements thromboemboliques comme facteurs pronostiques dans les cancers du pancréas non résecables, traités par chimiothérapie palliative. La survenue d'un événement thromboembolique au cours de la chimiothérapie est significativement associée à une diminution de la survie globale et de la survie sans progression.²³

Ces différents résultats suggèrent que les tumeurs du pancréas associées à la survenue d'un événement thromboembolique seraient plus agressives, et donc corrélées à un moins bon pronostic.

Figure 1 : Scanner thoracique d'une embolie pulmonaire bilatérale chez un patient de 63 ans révélant un cancer du pancréas métastatique.



4) DENUTRITION/PERTE DE POIDS

La dénutrition est un problème fréquent et grave chez les patients présentant un cancer du pancréas. Celle-ci est liée à différents facteurs dont l'insuffisance pancréatique exocrine, l'anorexie, la chimiothérapie et/ou la progression tumorale. Il est désormais établi que la dénutrition aggrave le pronostic en termes de survie chez les patients qui subissent une chirurgie de résection (en particulier une duodéno-pancréatectomie céphalique). De même, dans les cancers du pancréas avancés, la dénutrition apparaît comme un important et indépendant facteur pronostique, que ce soit par comparaison du

BMI de base avec le BMI au diagnostic, à travers le taux d'albumine avec le cut-off de 35 g/L ou en estimant la perte de poids (en %) par rapport au poids de base avec le cut-off de 10%. Ainsi, l'étude de Choi et al. a montré qu'une diminution du BMI au diagnostic et au cours de la chimiothérapie diminuait de manière significative la survie des patients.²⁴ Il apparaît donc nécessaire d'optimiser le statut nutritionnel des patients, notamment grâce à la nutrition parentérale, comme l'a montré le travail de Richter et al. avec l'amélioration des paramètres nutritionnels, et de l'état général des patients ainsi que la possibilité d'administrer des chimiothérapies sans interruption de traitement.²⁵

B. LES FACTEURS BIOLOGIQUES

5) LE CA19.9

Le CA19-9 a été initialement détecté par un anticorps monoclonal (décrit pour la première fois par Koprowski et al. en 1979) issu d'une préparation hybride de rate de souris, immunisée avec des cellules colo-rectales carcinomateuses humaines. Le CA19-9 est l'antigène sialylé du groupe sanguin Lewis (Le)^a et les individus ayant un phénotype (Le)^{a-b-} (avec la glycosyl-transférase manquante) ne synthétisent pas de CA19-9.²⁶ La valeur diagnostique du CA19-9 chez les patients suspects de cancer du pancréas a été évaluée dans plusieurs études, montrant une sensibilité et une spécificité de 70% et 80% respectivement.

Chez les patients présentant un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique non opérable traités par chimiothérapie, la concentration sanguine de CA19-9 est un facteur pronostique associé à la survie globale. L'étude de Saad et al. a montré que les patients avec une concentration sanguine de CA19.9 en dessous de 1212 U/ml avaient une médiane de survie supérieure à celle des patients avec des concentrations sanguines de CA19.9 au-dessus de 1212 U/ml (14,9 mois versus 7,4 mois, $p=0,0013$)²⁷. En analyse multivariée, la concentration sanguine initiale de CA19.9 (en pré-traitement par chimiothérapie) était un facteur pronostique indépendant et hautement significatif ($p=0,0005$). La concentration sanguine de CA19.9 est également un marqueur tumoral permettant de différencier les lésions bénignes des lésions pancréatiques malignes et de suivre la réponse tumorale sous traitement.²⁸

De plus, la diminution du CA19-9 sous chimiothérapie (« CA19-9 répondeur ») peut être un outil utile dans la stratégie thérapeutique. Cependant, il n'existe pas de définition claire

et consensuelle d'un patient « CA19-9 répondeur ». En 1997, Ishii et al. a été le premier auteur à définir un « CA19-9 répondeur » comme étant un patient dont la valeur de la concentration sanguine de CA19-9 diminue de plus de 50% par rapport à la concentration sanguine initiale, 2 mois après le début du traitement.²⁹ Selon cette définition et en utilisant le même cut-off d'une diminution du CA19-9 supérieure à 50%, plusieurs auteurs ont montré que les patients « CA19-9 répondeurs » avaient une meilleure survie que les patients « CA19-9 non-répondeurs ».^{30 31} L'étude de Ko et al. a plus récemment montré qu'une diminution supérieure à 25%, 50% ou 75% au cours de la chimiothérapie permet de définir des sous-groupes de patients ayant un bénéfice clinique en terme de survie. Ces sous-groupes de patients ont été comparés aux patients dont la concentration sanguine de CA19-9 ne diminue pas sous chimiothérapie, avec une même dose de gemcitabine. Ainsi, au vue des différentes études, il semblerait qu'une diminution du taux de CA19-9 supérieur à 20% après 8 semaines de chimiothérapie soit associée à une survie prolongée.

De même, la valeur du CA19-9 dans l'évaluation de la réponse au traitement n'est pas clairement définie. Dans la majorité des cas, les patients ayant une réponse complète ou partielle sous chimiothérapie ont parallèlement une diminution des concentrations sanguines de CA19-9. Cependant, certains patients « CA19-9 répondeurs » présentent une progression de la maladie sur la réévaluation en imagerie. Il a été montré que ces patients avaient une meilleure survie en comparaison aux patients « CA19-9 non répondeurs » avec une progression de la maladie en imagerie conventionnelle. L'étude de Stemmler et al. portant sur 87 patients avec un adénocarcinome du pancréas avancé, a montré que 12 des 27 patients du groupe « CA19.9 répondeurs » progressaient sur leur scanner de réévaluation.³² Cela laisse supposer qu'une réponse biologique au traitement (définie par une diminution de CA19.9 supérieur ou égal à 50%, 2mois après le début du traitement par chimiothérapie³³) serait un meilleur marqueur pronostique en termes de survie, malgré une progression de la maladie en imagerie. Il semblerait que les premières modifications liées au traitement concernent les paramètres biologiques, comme les marqueurs tumoraux, tandis que la diminution du volume tumoral évaluée au scanner diminue plus lentement.

Le CA19-9 reste aujourd'hui un important marqueur pronostique chez les patients présentant un cancer du pancréas traité par chimiothérapie palliative mais également chez les patients traités par chirurgie à visée curative ou par radio-chimiothérapie,

permettant d'orienter la stratégie thérapeutique, malgré la nécessité de donner des définitions plus précises.

6) LES MARQUEURS DE L'INFLAMMATION : CRP, LDH ET PLAQUETTES

Des études récentes ont montré que la réponse inflammatoire de l'hôte jouait un rôle important dans la progression tumorale. Ainsi, cette dernière ne résulte pas uniquement des propriétés intrinsèques des cellules tumorales mais elle résulte aussi de facteurs systémiques tels que les cytokines qui favorisent la prolifération cellulaire et la formation de métastases.³⁴

La protéine-C réactive (CRP) est une protéine produite par le foie à la phase aigüe de l'inflammation. L'augmentation de la CRP traduit donc la réponse inflammatoire à la présence de cellules cancéreuses et leur microenvironnement (cytokines pro-inflammatoires, facteurs angiogéniques et lymphogéniques, chemokines) mais aussi une réponse secondaire à la nécrose tumorale favorisant la phagocytose et l'élimination des cellules tumorales, par le biais de l'IL-6.³⁵

Les différentes études menées dans le cancer du pancréas ont, pour la plupart, démontré la valeur pronostique de la CRP avec des seuils de 5 mg/l ^{36 37 38} ou de 10 mg/l. ^{39 40}

L'étude prospective récente de Haas et al. portant sur 291 patients traités par chimiothérapie palliative a montré en analyse univariée et multivariée que la CRP était un facteur pronostique indépendant pour la survie globale⁴¹. De même, Pine et al. ont montré que l'élévation de la CRP chez des patients présentant un adénocarcinome du pancréas avancé était corrélée à une diminution de la survie globale (survie médiane 2,5 mois versus 10,3 mois, $p=0,027$) ⁴²

La concentration sanguine de LDH est le reflet d'un renouvellement cellulaire tumoral important, ce qui se traduit par l'augmentation de cette enzyme intracellulaire. Seules quelques études montrent le rôle pronostique des LDH chez les patients présentant un cancer du pancréas. Ainsi, Bramhall et al. ont montré que l'augmentation de la concentration sanguine de LDH était corrélée à une augmentation du risque de décès chez 402 patients présentant un adénocarcinome du pancréas non résécable, tout comme le sexe masculin, la présence de métastases hépatiques, une albuminémie basse et un indice de Karnofsky inférieur à 80%.⁴³ De même, Stocken et al. et Haas et al. ont montré que la

concentration sanguine de LDH était un facteur pronostique indépendant dans le cancer du pancréas pour un seuil supérieur à 250 U/l (limite supérieure de la normale);^{44 45}

La CRP et les LDH apparaissent aujourd'hui comme d'importants facteurs pronostiques dans le cancer du pancréas, malgré leur manque de spécificité. En effet, les complications du cancer du pancréas peuvent être source d'élévation de ces facteurs biologiques (embolie pulmonaire, angiocholite) et entraîner un biais d'interprétation de la valeur pronostique de ces facteurs.

La valeur pronostique du ratio plaquettes/lymphocytes (PLR) en pré-traitement a également été évaluée chez les patients avec un adénocarcinome du pancréas. Le PLR préopératoire a été défini comme un biomarqueur pronostique indépendant par Smith et al. dans les adénocarcinomes du pancréas opérés. Dans cette même étude, la survie globale médiane des patients avec un PLR inférieur ou égal à 150 était de 19,7 mois, 13,7 mois pour un PLR entre 151 et 300 et 5,8 mois pour un PLR supérieur à 300.⁴⁶ Par ailleurs, il n'a pas été clairement établi que le taux de plaquettes préopératoire soit un marqueur pronostique dans le cancer du pancréas opéré.⁴⁷

7) LE RATIO NEUTROPHILE/LYMPHOCYTE

Comme dans de nombreux autres types de cancers (cancer colorectal, cancer du poumon à petites cellules, cancer de l'ovaire, cholangiocarcinome intra-hépatique, carcinome hépatocellulaire), le ratio neutrophile/lymphocyte (NLR) apparaît comme un facteur pronostique dans le cancer du pancréas avancé traité par chimiothérapie palliative mais également comme prédictif d'une diminution de la survie en pré-opératoire dans les adénocarcinomes du pancréas résécables. Engelken et al. ont montré initialement qu'une hyperleucocytose supérieur à 11.000/mm³ était un facteur pronostique indépendant chez les patients présentant un cancer du pancréas non résécable, tout comme l'élévation des GGT et de la CRP supérieur à 5mg/l.⁴⁸ Plus récemment, An et al. ont montré que les patients traités par gemcitabine pour un cancer du pancréas avancé, et qui présentaient une augmentation du taux de neutrophiles associée à une diminution du taux de lymphocytes en pré-chimiothérapie, avaient un moins bon pronostic que les patients avec des taux normaux de leucocytes et de lymphocytes. Le ratio neutrophiles/lymphocytes semble être un facteur pronostique plus important en analyse multivariée que les taux de leucocytes et de lymphocytes évalués séparément. Ainsi, cette étude montre que les patients présentant un ratio neutrophiles/lymphocytes supérieur à 5 en pré-traitement

ont un moins bon pronostic que les patients avec un ratio neutrophiles/lymphocytes ≤ 5 (2.4 mois versus 7.7 mois, $p < 0.001$).⁴⁹

Ces résultats suggèrent qu'une élévation du taux de neutrophiles permettrait aux cellules tumorales de se développer dans un environnement adéquat, notamment en favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires et de chemokines telles que l'IL-1 et l'IL-6, mais aussi en sécrétant du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), un facteur pro-angiogénique.⁵⁰ De plus, les patients qui ont un ratio neutrophiles/lymphocytes élevé, présentent le plus souvent une lymphopénie suggérant une réponse immunitaire inappropriée. Ainsi, Fogar et al. ont montré que le taux de lymphocytes T CD8+ était plus élevé et que le taux de lymphocytes T CD4+ était plus bas chez les patients présentant un cancer du pancréas en comparaison avec des patients sans pathologie pancréatique et avec des patients aux antécédents de pancréatite chronique. Ceci suggère qu'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes pourrait également contribuer au pronostic sombre du cancer du pancréas.⁵¹

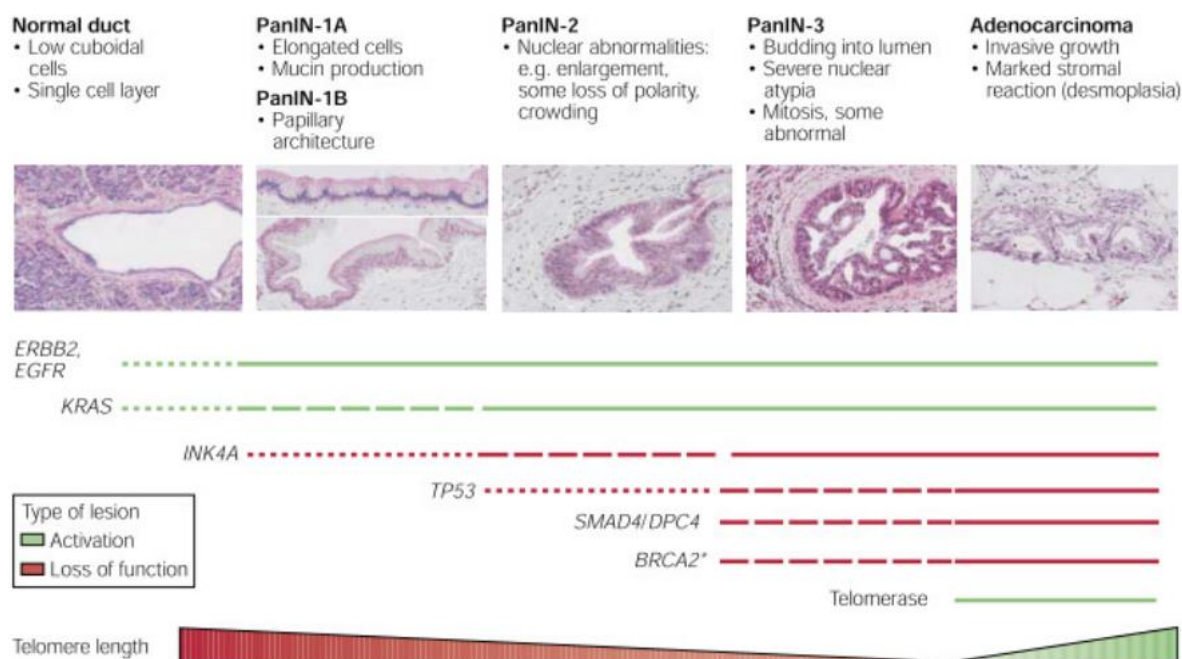
De la même façon, le ratio neutrophiles/lymphocytes semble être un important facteur pronostique chez les patients présentant une tumeur du pancréas résécable. Garcea et al. ont ainsi montré qu'un ratio neutrophiles/lymphocytes supérieur à 5 était associé à une réduction de la survie sans récurrence chez les patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas.⁵² Clark et al. ont pu établir qu'une concentration sanguine de lymphocytes inférieure à 1500/mm³ en pré-opératoire d'une tumeur du pancréas résécable était un facteur prédictif d'une diminution de la survie globale ($p = 0,027$ en analyse multivariée). Cependant, l'analyse multivariée n'a pas permis de montrer que le ratio neutrophiles/lymphocytes supérieur à 5 était un facteur pronostique dans ces tumeurs résécables mais l'étude ne comptait que 44 patients et seuls 4 patients avaient un ratio neutrophiles/lymphocytes supérieur à 5.⁵³

C. BIOLOGIE MOLECULAIRE

L'étude des gènes impliqués dans la progression tumorale est une approche de choix pour l'identification de cibles thérapeutiques mais également pour la détermination de facteurs pronostiques et prédictifs de l'effet des traitements. Ces recherches ont permis la mise en place d'un modèle de progression tumorale de l'adénocarcinome canalaire pancréatique en fonction des altérations génétiques successives apparaissant dans les tumeurs et suivant les 4 grades différents de PanINs. (Figure 2)

La plupart des thérapies ciblées évaluées dans le cancer du pancréas (cetuximab, bevacizumab, sorafenib) n'ont pas prouvé leur efficacité malgré les nombreuses études cliniques et pré-cliniques réalisées. Seul l'erlotinib a montré un faible bénéfice en termes de survie lorsqu'il est associé à la gemcitabine dans les cancers du pancréas avancés.⁵⁴

Figure 2- Modèle de progression génétique de l'adénocarcinome pancréatique⁵⁵



Les premières altérations génétiques impliquées dans ce modèle de progression tumorale telles que les mutations activatrices de l'oncogène KRAS ou la surexpression des récepteurs EGFR et ERBB2 sont associées à la survenue d'atypies architecturales et cytologiques minimales. L'inactivation du gène suppresseur de tumeur *INK4A* survient plus tard lors des stades PanIN-1A et -1B, suivi de la perte du gène suppresseur de tumeur *TP53*. Les pertes de fonction de *SMAD4/DPC4* et de *BRCA2* surviennent lors des derniers stades de PanIN-2 et -3, associées à des lésions présentant de nombreuses anomalies nucléaires architecturales. D'autres altérations génétiques et épigénétiques surviennent en parallèle tels que le raccourcissement des télomères ou la dérégulation de certains miRNAs.

1) SMAD4-DPC4

Le gène SMAD4 localisé sur le bras long du chromosome 18 est fréquemment inactivé dans le cancer du pancréas. Ce gène code pour la protéine SMAD, capable de se lier à la protéine SMAD4 lorsque la voie du TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*) est activée. Ce complexe protéique SMAD, au niveau du noyau cellulaire, est capable de se lier à des régions spécifiques d'ADN qui contrôlent l'activité de certains gènes et régulent la division cellulaire. Le gène SMAD4 code donc pour une protéine qui agit comme facteur transcriptionnel et comme suppresseur de tumeur.

Une perte d'hétérozygotie du gène est observée dans approximativement 90% des cancers et la perte complète de la fonction de la protéine Smad4 dans environ 50% des cas.⁵⁶ L'inactivation du gène est la conséquence d'une délétion homozygote (dans environ 30% des cas) ou de la perte d'un allèle couplée à une mutation du second allèle (dans environ 25% des cas)⁵⁷. Le facteur de transcription Smad4 est un important acteur de la voie de signalisation du TGF- β qui intervient dans de nombreux processus cellulaires dont l'arrêt du cycle cellulaire ainsi que la mort cellulaire par apoptose⁵⁸. La perte de fonction de Smad4 conduit à une hyper-prolifération cellulaire contribuant à la progression tumorale. L'altération du gène DPC4 associée à la perte de fonction de Smad4, est liée à un moins bon pronostic et au développement de métastases à distance dans les cancers du pancréas.

2) MICROARN

Les microARNs sont des petits ARNs de 17 à 25 nucléotides non codants qui régulent négativement l'expression des protéines au niveau post-transcriptionnel, en inhibant la traduction et/ou la dégradation des ARN messagers. Ainsi, les microARNs ont un rôle important dans l'oncogénèse et le développement des métastases.⁵⁹ Plus de 2500 séquences de microARNs humains ont été identifiés aujourd'hui et certaines sont spécifiques de l'adénocarcinome du pancréas.⁶⁰ Les adénocarcinomes du pancréas surexpriment certains microARNs dont miR-21, miR-34, miR-155, miR 196a-2 et miR-200 a/b et sous-expriment d'autres microARNs tels que miR-217, miR-150 et miR-34. (Tableau 2)

Certains microARNs sont dérégulés dans les panINs. Par exemple le miR-155 et le miR-21 sont surexprimés respectivement dans les panINs 2 et le dans les panINs 3.^{61 62}

Les principales études récentes tendent à identifier des panels de microARNs, pouvant servir de biomarqueurs pour le diagnostic précoce d'adénocarcinome du pancréas associés ou combinés au taux de CA19-9.⁶³

Des recherches récentes suggèrent que ces microARNs jouent un rôle important dans la régulation des traitements anti-cancéreux et dans leur résistance. L'expression aberrante des microARNs réduit la réponse des cellules cancéreuses au traitement comme la gemcitabine, ou le 5-fluorouracil. Ainsi, l'utilisation de certains microARNs comme cible spécifique est une stratégie émergente pour accroître la sensibilité des cellules tumorales au traitement anti-cancéreux. De façon surprenante et intéressante, il a été montré dans une étude pré-clinique récente que certains « agents naturels » comme le curcumin, l'isoflavone ou l'EGCG (épigallocatechine gallate) ciblent ces microARNs et augmentent la sensibilité aux drogues anti-cancéreuses.⁶⁴

D'autres recherches à visée thérapeutique, ont permis la réintroduction de certains microARNs dans les cellules tumorales pancréatiques et la production de microARNs anti-sens avec des résultats encourageants.⁶⁵

De ces nombreuses études et recherches récentes sur les microARNs, se détache un réel potentiel thérapeutique du cancer pancréatique.

Tableau 2- Les principaux microARNs dérégulés dans le cancer du pancréas.

MicroARNs	Fonction	Expression dans le cancer du pancréas	Effets cellulaires rapportés
miR-21 miR-155 miR-196a miR-200a/b	Oncogènes	Surexpression	Inhibition de l'apoptose Perte d'expression de TP53INP1 Développement tumoral Augmentation de l'invasion et des métastases
miR-217 miR-96 miR-34 miR-150	Gènes suppresseurs de tumeur	Sous expression	Inhibition de la croissance Augmentation de l'apoptose Augmentation de l'apoptose Inhibition de la croissance et de l'invasion tumorale

TP53INP1 : Tumor Protein 53 Induced Nuclear Protein 1.

3) AUTRES MARQUEURS MOLECULAIRES ET SIGNATURE MOLECULAIRE

Hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1 α) : l'hypoxie intra-tumorale est un facteur majeur qui contribue à la prolifération tumorale. Dans le cancer du pancréas, l'élévation de l'HIF1 α traduit l'importante hypoxie intra-tumorale. Schwartz et al. ont montré que le niveau d'expression de HIF1 α était de 80% dans les cellules adénocarcinomeuses et de 16% dans les cellules pancréatiques normales. ⁶⁶ HIF1 α a un rôle important et complexe puisqu'il est impliqué dans l'initiation tumorale mais également dans l'angiogénèse, l'apoptose, l'immunosurveillance ou la prolifération métastatique. Plusieurs études ont montré l'impact de HIF1 α sur le pronostic des patients présentant un adénocarcinome du pancréas. ^{67 68} Les perspectives thérapeutiques sont importantes : l'utilisation d'un inhibiteur spécifique de HIF1 α potentialise l'irradiation fractionnée en association ou non avec une chimiothérapie par 5 FU ou Gemcitabine. ⁶⁹

NEDD9 : NEDD9 aussi appelée HEF1 ou Cas-L est une protéine d'adhésion qui régule la dynamique du cytosquelette pour permettre la migration, l'invasion, la prolifération et la survie des cellules. Dans l'étude récente de Xue et al. le niveau d'expression et le rôle pronostic de NEDD9 dans l'adénocarcinome du pancréas ont été analysés. ⁷⁰ Un niveau d'expression élevé de NEDD9 était corrélé de façon significative à une diminution de la survie globale (6,8 +/- 1,9 mois) par rapport aux patients présentant un niveau d'expression bas de NEDD9 (39,5 +/- 5,3 mois ; $p < 0,001$). De plus, l'analyse multivariée a montré que NEDD9 était un facteur pronostic indépendant. Ces résultats suggèrent l'utilisation de NEDD9 comme biomarqueur pronostic et comme cible moléculaire pour le traitement des adénocarcinomes du pancréas chez les patients avec des niveaux d'expression élevés de NEDD9.

FOXM1 (Forkhead box M1) : FoxM1 est un facteur transcriptionnel qui favorise la prolifération cellulaire en permettant aux cellules leur entrée en phase S et en phase M de mitose. L'étude de Xia et al. a montré qu'un niveau d'expression élevé de FoxM1 dans les adénocarcinomes du pancréas était significativement corrélé aux stades cliniques (pTNM), à la différenciation histologique et à la présence de métastases lymphatiques. De plus, les patients avec un niveau d'expression élevé de FoxM1 avaient une survie globale plus courte (7,906 +/- 1,003 mois) que les patients avec un niveau d'expression bas de FoxM1 (37,176 +/- 3,905 mois, $p < 0,001$). ⁷¹ Ainsi, cette étude a montré que FoxM1 était un facteur pronostic indépendant pour la survie dans les adénocarcinomes du pancréas.

En perspective, la signature moléculaire

De nombreux adénocarcinomes du pancréas sont initialement résistants à la gemcitabine et les adénocarcinomes « répondeurs » développent une résistance au cours du traitement.⁷² Il a été montré récemment que la plupart des tumeurs solides, y compris l'adénocarcinome du pancréas, possédaient une sous-population distincte de cellules cancéreuses (*CSCs* : cancer stem cells), résistantes à la chimiothérapie. Ces cellules ont également la capacité de transition épithéliale-mésenchymateuse (*EMT* : epithelial to mesenchymal transition) décrite initialement au cours de l'embryogénèse. L'*EMT* confère aux cellules cancéreuses des propriétés d'invasion et de métastase grâce à la perte d'expression de protéines d'adhésion (la E-cadhérine) et l'augmentation de la vimentine.

La chimiorésistance est également régulée ou due aux microARNs, qui jouent un rôle crucial dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes. Des travaux récents ont montré la relation entre les microARNs, le phénotype *EMT*, les *CSCs* et la chimiorésistance.^{73 74}

L'étude américaine récente de Bera A. et al a permis d'identifier une signature moléculaire en microARNs présents dans les cellules adénocarcinomateuses du pancréas chimiorésistantes et avec un phénotype mésenchymateux (*CRMP* : chemoresistant and mesenchymal phenotype).⁷⁵ Six microARNs dérégulés dans le cancer du pancréas ont été identifiés dans des cellules adénocarcinomateuses du pancréas résistantes à la gemcitabine (BxPC3-GZR). L'analyse de 43 échantillons d'adénocarcinomes du pancréas a montré que 5 des 6 microARNs étaient également les plus souvent dérégulés : miR-100, miR125b et miR-21 étaient surexprimés ; miR-27b et miR-455 étaient sous-exprimés.

Ces microARNs ou leurs cibles moléculaires pourraient servir de base à de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de vaincre la résistance à la gemcitabine.

II. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE

Le cancer du pancréas est un cancer extrêmement agressif. La gemcitabine est un analogue nucléosidique (analogue pyrimidine deoxynucléoside) indiqué dans le cancer du pancréas en traitement adjuvant ou métastatique. Dans les premiers essais cliniques, la gemcitabine semblait avoir une activité modérée mais des essais plus récents de phase

E. hENT1 EST-IL REELLEMENT UN NOUVEAU BIOMARQUEUR DANS LE CANCER DU PANCREAS ?

Il y a actuellement suffisamment de preuves pour dire qu'hENT1 est un marqueur pronostique et prédictif dans l'utilisation de la gemcitabine que ce soit en traitement adjuvant ou en traitement palliatif bien qu'une étude récente reste contradictoire.

En 2004, le niveau d'expression de hENT1 dans les biopsies de patients qui avaient été traités par gemcitabine pour une maladie avancée, a été déterminé de façon rétrospective en immunohistochimie.⁷⁷ La différence de survie globale entre les patients qui avaient une répartition uniforme de hENT1 dans leurs tumeurs et ceux qui avaient une répartition plus aléatoire de hENT1, était de 13 mois versus 4 mois ($p=0.001$). Cette étude princeps fut incitative pour mener d'autres recherches sur hENT1 comme biomarqueur guidant l'utilisation de la gemcitabine.

La majorité des études menée sur hENT1 et l'utilisation de la gemcitabine est rétrospective et aboutit aux mêmes résultats que ceux retrouvés in vitro quant au niveau d'expression d'hENT1: une expression importante d'hENT1 est associée à une meilleure survie globale et à une meilleure survie sans progression chez les patients opérés, et traités par gemcitabine.⁷⁸ Le travail de Farrell et al. a permis de montrer dans un essai prospectif et randomisé qu'une expression importante de la protéine hENT1 était associée à une augmentation de la survie globale et de la survie sans récurrence chez les patients traités par gemcitabine mais pas chez les patients qui recevaient du 5-FU.⁷⁹ De façon contradictoire, l'étude récente de phase III multicentrique de Ormanns et al. n'a pas mis en évidence le rôle pronostique de la protéine hENT1 chez des patients traités par gemcitabine.⁸⁰ Il s'agit cependant d'une association de molécules dans les deux bras étudiés, gemcitabine/erlotinib puis capecitabine versus capecitabine/erlotinib puis gemcitabine.

F. LES AUTRES BIOMARQUEURS : SPARC, PSCA

SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) également dénommée ostéonectine est une protéine située dans les cellules tumorales pancréatiques mais aussi dans les fibroblastes au niveau de la matrice extra-cellulaire péri-tumorale. Cette protéine est impliquée dans l'adhésion, l'angiogénèse, la migration et l'invasion des cellules tumorales. De nombreuses études ont montré qu'une surexpression de SPARC était associée à un

moins bon pronostic dans de nombreux cancers tels que le cancer de l'œsophage, de l'estomac, ou le cancer du sein.^{81 82}

Dans le cancer du pancréas, il a été montré que c'est la surexpression de SPARC au niveau des fibroblastes et non au niveau des cellules tumorales pancréatiques qui est associé à un moins bon pronostic.⁸³ De plus, des études plus récentes suggèrent le rôle potentiel de SPARC comme facteur prédictif de réponse au traitement par nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine dans les cancers du pancréas avancés.⁸⁴

PSCA (prostate stem cell antigen) a initialement été identifié comme un antigène tumoral dans le cancer de la prostate. PSCA est exprimé dans de nombreux autres cancers dont le cancer de la vessie et le cancer du pancréas, avec 60 à 80% d'expression dans les tumeurs pancréatiques. Bien que les fonctions du PSCA demeurent incomplètement comprises, des études pré-cliniques ont montré que le PSCA pouvait être utilisé comme cible thérapeutique, notamment dans le cancer du pancréas.⁸⁵ L'anticorps monoclonal humain AGS-1C4D4 anti-PSCA a été créé pour cibler cet antigène. Wolpin et al. ont montré dans une étude randomisée de phase II que l'association AGS-1C4D4/gemcitabine améliorait la survie chez les patients PSCA positifs, naïfs de tout traitement et présentant un cancer du pancréas métastatique.⁸⁶ Ces résultats suggèrent le potentiel rôle prédictif de l'antigène PSCA et la possibilité d'un traitement ciblé en utilisant l'anticorps AGS-1C4D4. Des études de phase III sont cependant nécessaires.

CONCLUSION

Il existe de nombreux facteurs pronostiques du cancer du pancréas, à la fois cliniques et biologiques. Le CA19-9 reste aujourd'hui le facteur biologique le plus sensible et le plus spécifique (70% et 80% respectivement) bien que des définitions plus précises sur les « CA19-9 répondeurs » et son rôle dans l'évaluation de la réponse au traitement soient nécessaires. Il ressort des recherches récentes en biologie moléculaire un réel potentiel thérapeutique dans le cancer du pancréas avec notamment la réintroduction des microARNs et la production de microARNs anti-sens.

Enfin, plusieurs biomarqueurs émergents semblent avoir un rôle prédictif de réponse à la chimiothérapie, en particulier la protéine hENT1 qui augmente la sensibilité des cellules tumorales à la gemcitabine lorsqu'elle est surexprimée. Les biomarqueurs SPARC et PSCA s'avèrent eux aussi prometteurs bien que des études de phase III restent nécessaires.

Tous ces travaux et recherches récents tendent à évoluer vers une prise en charge personnalisée des patients et un traitement ciblé en utilisant telle ou telle chimiothérapie adaptée et en limitant leur toxicité.

- Le cancer du pancréas est un cancer agressif, dont le pronostic ne s'est pas amélioré depuis ces 25 dernières années malgré l'apparition de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques.
- De nombreux facteurs pronostiques clinico-biologiques tels que l'âge, le statut OMS, la dénutrition, les événements thromboemboliques, le CA19.9, la CRP, le taux de LDH, le ratio neutrophiles/lymphocytes sont désormais bien connus.
- Les recherches en biologie moléculaire ont mis en évidence des biomarqueurs moléculaires tels que SMAD4 ou les microARNs et plus récemment HIF1 α , FoxM1, NEDD9 dont le rôle pronostique a été montré.
- La signature moléculaire en microARNs de l'adénocarcinome du pancréas est une perspective majeure et pourrait servir de base à de nouvelles stratégies thérapeutiques.
- hENT1 a été identifié comme biomarqueur pronostique et prédictif de réponse au traitement par gemcitabine ; les biomarqueurs SPARC et PSCA s'avèrent prometteurs bien que des études de phase III restent nécessaires.
- Des recherches sont nécessaires pour identifier des nouveaux facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie.

Bibliographie

- ¹ Siegel R., Naishadham D., Jema A. Cancer statistics, 2012. CA : a cancer journal for clinicians. 2012 Jan-Feb ;(62)1 : 10-29
- ² Vincent A., Herman J., Schulick R. et al. Pancreatic cancer. Lancet 2011 Aug 13;378 (9791) : 607-20
- ³ Heinemann V., Haas M., Boeck S. Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. Cancer Treatment Reviews. 2012 Nov ; 38(7) : 843-53
- ⁴ Moore MJ., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Journal of Clinical Oncology 2007 May 20 ; 25 (15) : 1960-66
- ⁵ Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. New England journal of Medicine. 2013 Oct 31 ; 369(18) : 1691-703
- ⁶ Park JK, Yoon YB, Kim YT et al. Survival and prognostic factors of unresectable pancreatic cancer. Journal of Clinical Gastroenterology 2008 Jan ; 42(1) : 86-91
- ⁷ Tas F, Sen F, Keskin S. et al. Prognostic factors in metastatic pancreatic cancer : Older patients are associated with reduced overall survival. Molecular and Clinical Oncology 2013 Jul ; 1(4) : 788-792
- ⁸ Hentic O, Dreyer C, Rebours V. et al. Gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer. World Journal of Gastroenterology 2011 Aug 14 ; 17(30) : 3497-502
- ⁹ Maréchal R, Demois A, Gay F. et al. Tolerance and efficacy of gemcitabine and gemcitabine-based regimens in elderly patients with advanced pancreatic cancer. Pancreas 2008. Apr ; 36(3) : e16-21
- ¹⁰ Stocken DD, Hassan AB, Altman DG et al. Modelling pronostic factors in advanced pancreatic cancer. British Journal of Cancer. 2008 Sept 16 ; 99(6) : 883-93
- ¹¹ Tas F, Sen F, Odabas H et al. Performance status of patients is the major pronostic factor at all stages of pancreatic cancer. International Journal of clinical Oncology 2013 Oct. 18(5) : 839-46
- ¹² Tas F, Sen F, Odabas H et al. Performance status of patients is the major pronostic factor at all stages of pancreatic cancer. International Journal of clinical Oncology 2013 Oct. 18(5) : 839-46
- ¹³ Tas F, Sen F, Odabas H et al. Performance status of patients is the major pronostic factor at all stages of pancreatic cancer. International Journal of clinical Oncology 2013 Oct. 18(5) : 839-46
- ¹⁴ Papadoniou N, Kosmas C, Gennatas K et al. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma : a retrospective analysis. Anticancer Research 2008 Jan-Feb ; 28(1B) : 543-9
- ¹⁵ Krishnan S, Rana V, Janjan NA et al. Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. Cancer 2006 Dec 1 ; 107(11) : 2589-96
- ¹⁶ Ikeda M, Okada S, Tokuyue K et al. Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. Cancer 2001 Feb 1 ; 91(3) : 490-5
- ¹⁷ Ueno H, Okada S, Okusaka T et al. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. Oncology 2000 Nov ; 59(4) : 296-301
- ¹⁸ Ishii H, Okada S, Nose H et al. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with systemic chemotherapy. Pancreas 1996 Apr ; 12(3) : 267-71

-
- ¹⁹ Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *The Lancet Oncology* 2004 Nov ; 5(11) : 655-63
- ²⁰ Khorana AA, Culakova E, Lyman GH et al. Incidence of thromboembolic events in a prospective nationwide registry of cancer patients initiating systemic chemotherapy. *American Society of Clinical Oncology* 2004 ; 23 :730 (abstract)
- ²¹ Ambrus JL, Ambrus CM, Pickern J et al. Hematologic changes and thromboembolic complications in neoplastic disease and their relationship to metastasis. *Journal of Medicine* 1975 ; 6 :453-58.
- ²² Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2000 Dec 21 ; 343(25) : 1846-50
- ²³ Mandala M, Reni M, Cascinu S et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Annals of oncology* 2007 Oct ; 18(10) : 1660-5
- ²⁴ Choi Y, Kim TY, Lee KH et al. The impact of Body Mass Index Dynamics on Survival of Patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Journal of Pain and symptom management* 2013 Dec 6.
- ²⁵ Richter E, Denecke A, Klapdor S et al. Parenteral nutrition support of patients with pancreatic cancer—improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome. *Anticancer Research* ; 2012 May ;32(5) : 2111-8.
- ²⁶ Tempero MA, Uchida E, Takasaki H et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Research* 1987 Oct 15 ; 47(20) ; 5501-3
- ²⁷ Saad ED, Machado MC, Wajsbrot D et al. Pretreatment CA19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *International Journal of gastrointestinal cancer* 2002 ; 32(1) : 35-41
- ²⁸ Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor 58 Markers (EGTM) status report. *Annales of Oncology* 2010; 21: 441-447
- ²⁹ Ishii H, Okada S, Sato T et al. CA19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997 Jan-Feb ; 44(13) : 279-83
- ³⁰ Stemmler J, Stieber P, Szymala AM et al. Are serial CA19-9 helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine or cisplatin ? *Onkologie* 2003 Oct ; 26(5) : 462-7
- ³¹ Saad ED, Machado MC, Wajsbrot D et al. Pretreatment CA19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *International Journal of gastrointestinal cancer* 2002 ; 32(1) : 35-41
- ³² Stemmler J, Stieber P, Szymala AM et al. Are serial CA19.9 kinetics helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin ? *Onkologie* 2003 ; 26 :462-467
- ³³ Ishii H, Okada S, Sato T et al. CA19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997 Jan-Feb ; 44(13) : 279-83
- ³⁴ Coussens LM and Werb Z. Inflammation and cancer ; *Nature* 2002 Dec 19-26 ; 420(6917) : 860-7
- ³⁵ Black S, Kushner I, Samois D. C-reactive Protein. *The journal of biological chemistry* 2004 Nov 19 ; 279(47) : 48487-90

-
- ³⁶ Pine JK, Fusai KG, Young R et al. Serum C-reactive protein concentration and the prognosis of ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *European Journal of surgical oncology* 2009 Jun ; 35(6) : 605-10
- ³⁷ Ueno H, Okada S, Okusaka T et al. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000 Nov ; 59(4) : 296-301
- ³⁸ Tingstedt B, Johansson P, Andersson B et al. Predictive factors in pancreatic ductal adenocarcinoma : role of the inflammatory response. *Scandinavian journal of Gastroenterology* 2007 Jun ; 42(6) : 754-9
- ³⁹ Haas M, Heinemann V, Kullmann V et al. Prognostic value of CA19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer : results from a multicenter , pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013 Apr ; 139(4) :681-9
- ⁴⁰ Falconer JS, Fearon KC, Ross JA et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995 Apr 15 ; 75(8) : 2077-82
- ⁴¹ Haas M, Heinemann V, Kullmann V et al. Prognostic value of CA19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer : results from a multicenter , pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013 Apr ; 139(4) :681-9
- ⁴² Pine JK, Fusai KG, Young R et al. Serum C-reactive protein concentration and the prognosis of ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *European Journal of surgical oncology* 2009 Jun ; 35(6) : 605-10
- ⁴³ Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD et al. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer : a randomized trial. *Journal of clinical oncology* 2001 Aug 1 ; 19(15) : 3447-55
- ⁴⁴ Stocken DD, Hassan AB, Altman DG et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2008 Sept 16 ; 99(6) : 883-93
- ⁴⁵ Haas M, Heinemann V, Kullmann V et al. Prognostic value of CA19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer : results from a multicenter , pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013 Apr ; 139(4) :681-9
- ⁴⁶ Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Journal of Surgery* 2009; 197: 466-472
- ⁴⁷ Dominguez I, Crippa S, Thayer SP et al. Preoperative platelet count and survival prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *World journal of surgery* ; 2008 ; 32(6) : 1051-6
- ⁴⁸ Engelken FJ, Bettschart V, Rahman MQ et al. Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer. *European journal of surgical oncology* 2003 May ; 29(4) : 368-73
- ⁴⁹ An X, Ding PR, Li YH et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* Sept 2010 ; 15(6) : 516-22
- ⁵⁰ Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartment for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003 ; 6(4) : 283-7
- ⁵¹ Fogar P, Sperti C, Basso D et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer : an index of adverse outcome. *Pancreas* 2006 Jan ; 32(1) : 22-8

-
- ⁵² Garcea G, Ladwa N, Neal CP et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World journal of Surgery* 2011 Apr ; 35(4) : 868-72
- ⁵³ Clark EJ, Connor S, Taylor MA et al. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic adenocarcinoma. *HBP (Oxford)* 2007 ; 9(6) : 456-60
- ⁵⁴ Moore MJ, Goldstein D, Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology* 2007 May 20 ; 25 (15) : 1960-66
- ⁵⁵ Bardeesy N, DePinho RA. *Nature Reviews. Cancer.* 2002 Dec ; 2(12) : 897-909
- ⁵⁶ Hong SM, Park JY, Hruban RH et al. Molecular signatures of pancreatic cancer. *Archives of pathology and laboratory medicine.* 2011 Jun ; 135(6) : 716-27
- ⁵⁷ Hahn SA, Schutte M, Hoque AT et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1 *Science* 1996 Jan 19 ; 271(5247) : 350-3
- ⁵⁸ Massagué J, Blain SW, Lo RS. TGFbeta signaling in growth control, cancer and heritable disorders. *Cell* 2000 Oct 13 ; 103(2) : 295-309
- ⁵⁹ Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer : small molecules with a huge impact. *Journal of clinical oncology* 2009 Dec 1 ; 27(34) : 5848-56
- ⁶⁰ Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007 May 2 ; 297(17) : 1901-8
- ⁶¹ du Rieu MC, Torrisani J, Selves J et al. MicroRNA 21 is induced early in pancreatic ductal adenocarcinoma precursor lesions. *Clinical chemistry* 2010 Apr ; 56(4) : 603-12
- ⁶² Wang J, Sen S. MicroRNA functional network in pancreatic cancer : from biology to biomarkers of disease. *Journal of biosciences* 2011 Aug ; 36(3) : 481-91
- ⁶³ Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014 Jan 22-29 ; 311(4) : 392-404
- ⁶⁴ Ali S, Ahmad A, Banerjee S. et al. Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. *Cancer research* 2010 May 1 ; 70(9) : 3606-17
- ⁶⁵ Park JK, Lee EJ, Esau C et al. Antisense inhibition of microRNA-21 or -221 arrests cell cycle, induces apoptosis, and sensitizes the effects of gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2009 Oct ; 38(7) : e190-9
- ⁶⁶ Schwartz, D.L.; Bankson, J.A.; Lemos, R., Jr et al. Radiosensitization and stromal imaging response correlates for the hif-1 inhibitor px-478 given with or without chemotherapy in pancreatic cancer. *Molecular Cancer Therapy.* 2010, 9 : 2057-2067.
- ⁶⁷ Sun HC, Qiu ZJ, Liu J et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and associated proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma and their impact on prognosis. *International Journal of Oncology* 2007; 30: 1359-1367
- ⁶⁸ Hoffmann AC, Mori R, Vallbohmer D et al. High expression of HIF1a is a predictor of clinical outcome in patients with pancreatic ductal adenocarcinomas and correlated to PDGFA, VEGF, and bFGF. *Neoplasia* 2008; 10: 674-679

-
- ⁶⁹ Schwartz, D.L.; Bankson, J.A.; Lemos, R., Jr et al. Radiosensitization and stromal imaging response correlates for the hif-1 inhibitor px-478 given with or without chemotherapy in pancreatic cancer. *Molecular Cancer Therapy*. 2010, 9 : 2057-2067.
- ⁷⁰ Xue YZ, Sheng YY, Liu ZL et al. Expression of NEDD9 in pancreatic ductal adenocarcinoma and its clinical significance. *Tumour Biology* 2013; 34: 895-899
- ⁷¹ Xia JT, Wang H, Liang LJ et al. Overexpression of FOXM1 is associated with poor prognosis and clinicopathologic stage of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2012; 41: 629-635
- ⁷² Wang Z, Li Y, Ahmad A et al. Pancreatic cancer: understanding and overcoming chemoresistance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 8: 27-33.
- ⁷³ Singh S, Chitkara D, Mehrazin R, et al. Chemoresistance in prostate cancer cells is regulated by miRNAs and Hedgehog pathway. *PLoS One* 2012 ;7: e40021.
- ⁷⁴ Danquah M, Singh S, Behrman SW, Mahato RI. Role of miRNA and cancer stem cells in chemoresistance and pancreatic cancer treatment. *Expert Opin Drug Deliv* 2012 ; 9: 1443-1447
- ⁷⁵ Bera A, VenkataSubbaRao K, Manoharan MS, Hill P, Freeman JW. A miRNA signature of Chemoresistant Mesenchymal Phenotype identifies novel molecular targets associated with advanced pancreatic cancer *PLoS One*. 2014 Sep 3;9(9):e106343
- ⁷⁶ Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid versus gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 Sept 8 ; 304(10) : 1073-81
- ⁷⁷ Spratlin J, Sangha R, Glubrecht D et al. The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with reduced survival in patients with gemcitabine-treated pancreas adenocarcinoma. *Clinical cancer research* 2004 Oct 15 ; 10(20) : 6956-61
- ⁷⁸ Maréchal R, Mackey JR, Lai R et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and human concentrative nucleoside transporter 3 predict survival after adjuvant gemcitabine therapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Clinical cancer research* 2009 Apr 15 ; 15(8) : 2913-9
- ⁷⁹ Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009 Jan ; 136(1) : 187-95
- ⁸⁰ Ormanns S, Heinemann V, Raponi M et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer : Translational results from the AIO-PK0104 phase III study with the clone SP 120 rabbit antibody. *European Journal of cancer* 2014 Jul ; 50(11) : 1891-9
- ⁸¹ Wang CS, Lin KH, Chen SL et al. Overexpression of SPARC gene in human gastric carcinoma and its clinic-pathologic significance. *British Journal of cancer* 2004 Nov 29 ; 91(11) : 1924-30
- ⁸² Yamashita K, Upadhyay S, Mimori K et al. Clinical significance of secreted protein acidic and rich in cysteine in esophageal carcinoma and its relation to carcinoma progression. *Cancer* 2003 May 15 ; 97(10) : 2412-9
- ⁸³ Infante JR, Matsubayashi H, Sato N et al. Peritumoral fibroblast SPARC expression an patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology* 2007 Jan 20 ; 25(3) : 319-25
- ⁸⁴ Heinemann V, Reni M, Ychou M et al. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma : rationale and current evidence for new therapeutic strategies. *Cancer treatment reviews* 2014 Feb ; 40(1) : 118-28
- ⁸⁵ Bossow S, Grossardt C, Temme C et al. Armed and targeted measles virus for chemovirotherapy of pancreatic cancer. *Cancer gene therapy* 2011 Aug ; 18(8) : 598-608

⁸⁶ Wolpin BM, O'Reilly EM, Ko YJ et al. Global, multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and gemcitabine plus AGS-1C4D4 in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer. *Annals of oncology* 2013 Jul ; 24(7) : 1792-801

IS VISCERAL FAT A PRONOSTIC FACTOR IN PATIENTS RECEIVING FIRST-LINE PALLIATIVE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED PANCREATIC CANCER?

INTRODUCTION

Pancreatic cancer is an aggressive cancer with poor prognosis. Despite its relatively low incidence, pancreatic cancer is the second leading cause of cancer deaths among all digestive cancers.¹ The overall 5-year survival rate in all patients (all stages included) is only 6%.

Obesity, a modifiable risk factor, has been consistently shown to be linked to pancreatic cancer. Individuals who are obese have a 20% greater risk of developing pancreatic cancer than those with normal body weight.^{2 3} Obesity, particularly abdominal obesity, has been associated with earlier age of onset of pancreatic cancer.⁴

Mechanisms underlying the relationship between obesity and development of pancreatic cancer are not totally explained but could be mediated by alterations in the metabolism of sex steroids (androgens, estrogens, and progesterone), insulin and insulin-like growth factor 1 (IGF-1).⁵ A dysfunction of adipokins' metabolism in obese patients has been identified more recently.^{6 7} Leptin concentrations (an angiogenic and tumor-growth adipokine) are higher in obese patients whereas adiponectin concentrations (an anti-tumoral adipokine) are lower. Adipokine receptors have been found in several tumoral cells, in particular in pancreatic tumoral cells, which strengthens the association between obesity and pancreatic cancer.

The main identified prognosis factors of pancreatic cancer are: albumin, performance status, tumor size, tumor stage (metastatic or locally advanced), CA19.9, weight loss and white blood cells (in particular an elevated neutrophil to lymphocyte ratio).⁸

We made the hypothesis that visceral fat tissue was an inflammation source and produced factors that may promote cancer growth such as vascular endothelial growth factor

(VEGF). These inflammation and angiogenesis could influence the prognostic of pancreatic cancer and/or predict the chemotherapy.

For now, there is little data available for metastatic pancreatic cancer treated by chemotherapy, hence our work.

The purpose of this study was to determine whether pre-treatment visceral fat volume (VFV) is a prognostic factor in patients with pancreatic adenocarcinoma receiving palliative chemotherapy.

I. PATIENTS AND METHODS

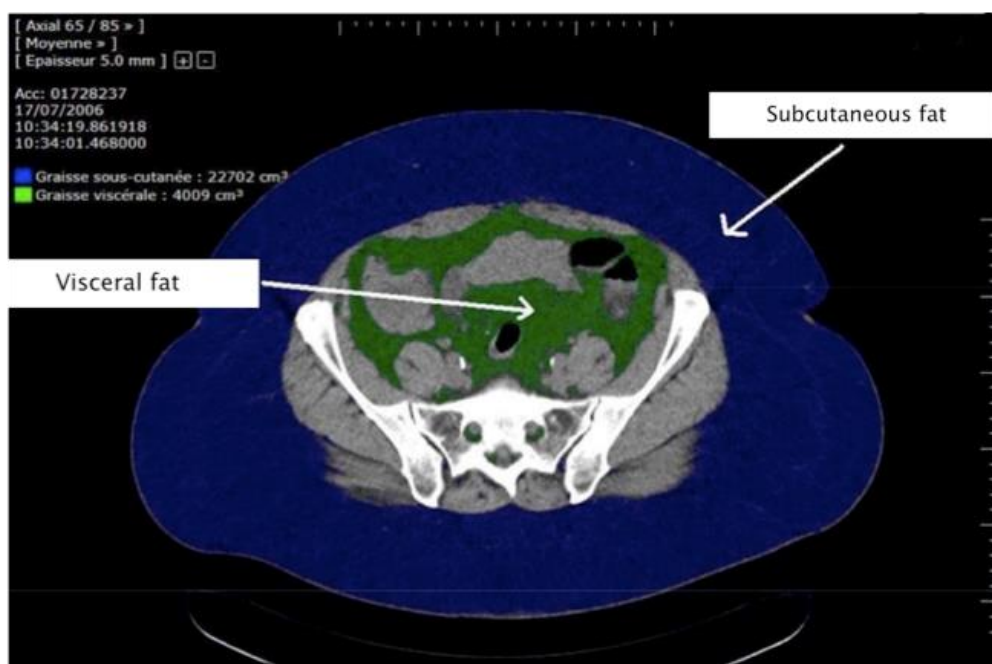
A. PATIENT SELECTION

From January 2007 to December 2012, 186 patients with histologically proven pancreatic adenocarcinoma received palliative chemotherapy at the Trousseau Hospital (Tours, France). Patients with neuroendocrine tumors (n=10), adenocarcinoma of the ampulla of Vater (n=4) or excreto-bilio-pancreatic tumor without primitive tumor found (n=2) were excluded. Likewise, patients (n=43) whose initial CTs were missing were excluded. This study finally included 127 patients with pancreatic adenocarcinoma treated with palliative chemotherapy. The main chemotherapy regimens were Gemcitabine, FOLFIRINOX (combination of 5FU, oxaliplatin and irinotecan), and FOLFOX (combination of 5FU and oxaliplatin). CT was performed before treatment and 3 and 6 months after. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) was applied for evaluation.

B. MEASUREMENT OF VISCERAL FAT VOLUME

Visceral fat volume (VFV) was measured using Myrian software (Intrasense, Montpellier, France). First step was to extrude the abdominal cavity: about twenty ROI were drawn from diaphragm to pelvic floor and integrated to delimit its volume. The retroperitoneal fat has been included in the measurement. Then, a threshold was applied to select voxels with densities between -190 HU and -30 HU, enabling the software to compute VFV, as described previously (as defined by Sjöström et al⁹ and Kvist et al¹⁰). VFV was measured on CT scans performed before chemotherapy initiation, by a radiologist blinded to all patient information.

Visceral fat volume measurement on a CT scan (in cm³)



C. STATISTICAL ANALYSIS

1) MANAGEMENT OF MISSING VALUES

Only variables with less than 10% of missing values were analyzed. Missing values of continuous variables (in patients) were replaced by the corresponding median value of the total population. Missing categorical variables (in patients) were substituted by the most represented class.

2) OVERALL AND PROGRESSION FREE SURVIVAL ANALYSIS

The goal was to evaluate the influence of VFV on prognosis in terms of OS and PFS. Time to death and time to progression were calculated as the delay between the first day of chemotherapy treatment and the first observation of disease progression or death. If a patient had neither progressed nor died, time to death or progression was censored at the time of last known follow-up visit.

The time-to-event distribution was first described by using the Kaplan-Meier estimator. The hazard ratios (HR) were estimated by Cox proportional hazards regression model. Proportional hazards assumption was evaluated by plotting log-minus-log survival curves. The influence of potential prognostic factors on HRs was tested by Wald test. Different time-independent potential prognostic factors were tested, both continuous (age, BMI, CA19.9, Albumin, lymphocyte count, tumor size) and categorical (gender,

performance status, pain, thromboembolic disease, primary tumor site). VFV was dichotomized according to its median (2703 cm³). Covariates were first included in the multivariate Cox model if their p-value were <0.20 in univariate analysis. They were considered significant if their p-values were <0.05. All the analyses were performed using R version 2.14.

II. RESULTS

A. PATIENT CHARACTERISTICS

The 127 patients included in our retrospective study were further analyzed. The median age was 65 years. Sixty-five (51.18%) patients were male and 62 were female. Ninety-four patients (74.6%) had PS of 0-1 and 32 patients (25.4%) had a PS of 2 or more. Median BMI before diagnosis of pancreatic cancer was 26 kg/m² (23.22-29.34) and median BMI before chemotherapy was 22.69 kg/m² (20.34-25.38). The primary tumors were located in the head of pancreas in 66 cases (52%). Ninety-four patients (74%) had metastatic disease and 33 patients had locally advanced disease. Only twenty-one patients (16.5%) had previous curative surgery (Whipple's pancreatoduodenectomy or splenopancreatectomy). Most patients had well or moderately differentiated (72.82%) adenocarcinoma and a few of them (27.17%) had poorly differentiated tumor.

Median baseline CA19.9 concentration was 620.5 U.l-1 (63.8-5092 U.l-1) at the chemotherapy initiation, 332.7 U.l-1 (53-1510 U.l-1) after 3 months of treatment and 192.8 U.l-1 (62.7-1215 U.l-1) after 6 months of treatment. Median lymphocyte count was 1482/mm³ at the chemotherapy initiation (1098-2141/mm³). Median serum bilirubin level was 12 umol/L (8.15-26 umol/L) and median albumin concentration was 37 g/L (32.5-41g/L) at diagnosis.

The median VFV was 2703 cm³ (1720-4430 cm³).

The baseline characteristics of all the 127 patients are presented in Table 1.

Table 1. Patient characteristics (n=127)

Characteristic	
Age (years), (n=127) (median, 1st and 3rd quartile)	65 (58-72)
Height (meter) (n=127)	1.65 (1.6-1.72)
BMI before cancer (kg.m-2) (n=127)	26 (23.22-29.34)
BMI before chemotherapy (kg.m-2) (n=127)	22.69 (20.34-25.38)
Weight loss (%) (n=121)	13 (7.2-22.4)
Albumin (g.L-1) (n=123)	37 (32.5-41)
CA19.9 (U.ml-1)	
at chemotherapy initiation (n=108)	620.5 (63.8-5092)
at 3 months (n=73)	332.7 (53-1510)
at 6 months (n=45)	192.8 (62.7-1215)
Bilirubin (umol.L-1) (n=127)	12 (8.15-26)
Lymphocyte count (x1000/mm ³)	
at chemotherapy initiation (n=127)	1482 (1098-2141)
at 3 months (n=97)	1251 (912-1910)
at 6 months (n=68)	1473 (953.2-1824)
Tumor size (mm) (n=124)	35 (29-45)
Delay of follow-up (months)	8.27(3.73-12.80)
VFV (cm ³) (n=127)	2703 (1720-4430)
Gender (n=127)	
M	65 (51.18%)
F	62 (48.81%)
PS (n=126)	
0	42 (33.33%)
1	52(41.3%)
2	26 (20.63%)
3	5 (3.96%)
4	1 (0.8%)
Previous operation	21 (16.5%)
Whipple's pancreatoduodenectomy	18 (14.2%)
Splenopancreatectomy	3 (2.3%)
Palliative chemotherapy	106 (83.5%)
Thromboembolic disease (n=127)	
Yes	62 (48.82%)
No	65 (51.19%)
Pain (n=127)	
Yes	88 (69.3%)
No	39 (30.7%)
Primary tumor site (n=127)	
Head	66 (51.97%)
Uncinate process	15 (11.81%)
Body	21 (16.53%)
Tail	25 (19.69%)
Tumor stage (n=127)	
Locally advanced (stage III)	33 (26%)
Metastatic (stage IV)	94 (74%)
Tumor grade (n=92)	
Well and moderately differentiated	67 (72.82%)
Poorly differentiated	25 (27.17%)
Number of metastatic sites (M) at diagnosis (n=127)	
0	33 (25.98%)

1	59 (46.45%)
2	26 (20.47%)
3	8 (6.3%)
4	1 (0.8%)
Lymph node metastasis (local or at distance) (n=116)	
Yes	67 (57.75%)
No	49 (42.24%)
Segmental portal hypertension (n=127)	
Yes	20 (15.75%)
No	107 (84.25%)
Line of chemotherapy (n=127)	
1	61 (48%)
2	53 (41.73%)
3	10 (7.9%)
4	2 (1.57%)
5	1 (0.8%)

Results are expressed in median and inter quartile range for continuous variables or number (%) for categorical variables.

Abbreviations: n, number of patients; BMI, body mass index; CA19.9, carbohydrate antigen 19-9; VFV, visceral fat volume; PS, performance status.

B. OVERALL AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL

The median OS was 8.2 months (95% IC: 3.8-12.7 months) (Figure 1) and the median PFS was 3.2 months (95% IC: 1.9-6.7 months) (Figure 2).

Figure 1. Overall survival of all 127 patients.

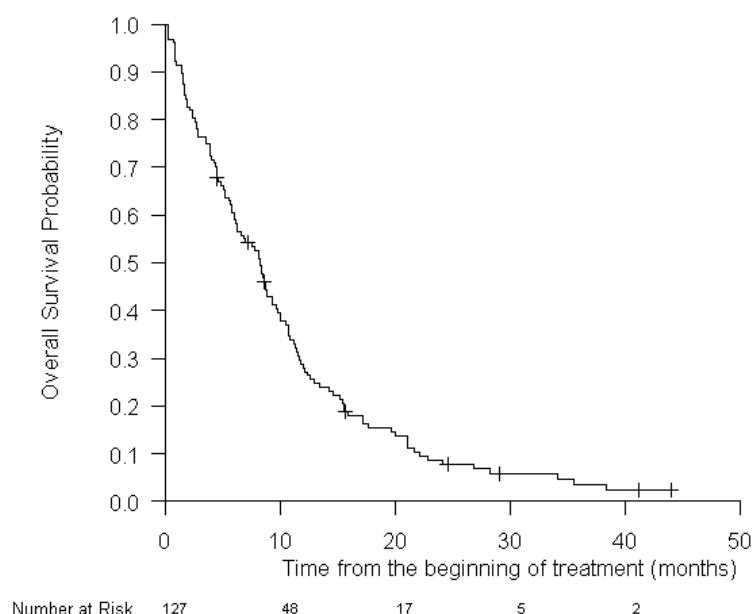
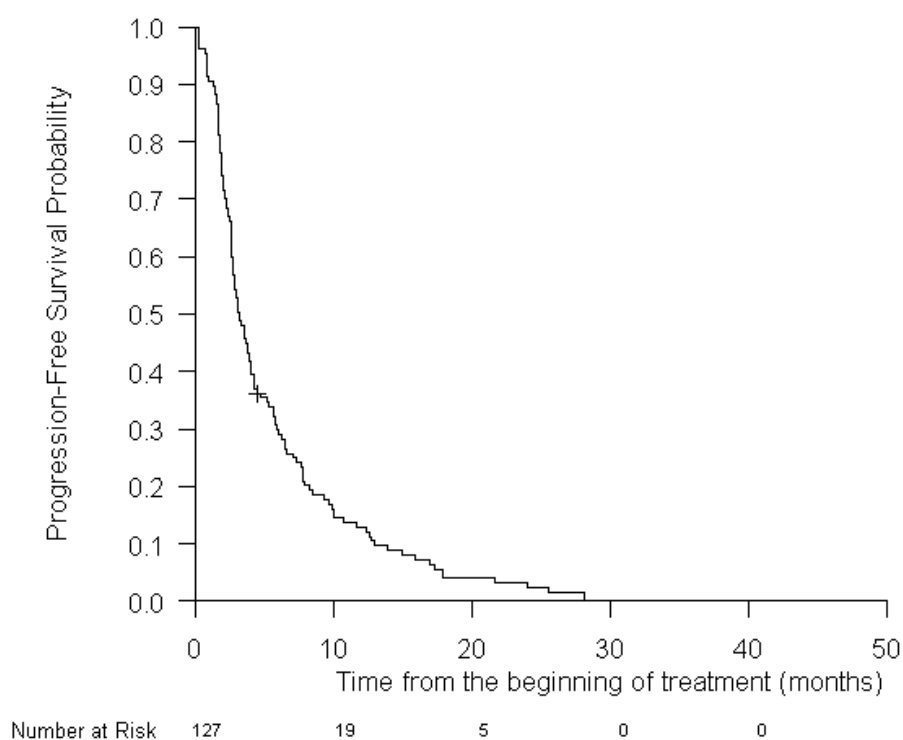


Figure 2. Progression free survival of all 127 patients.



C. UNIVARIATE ANALYSIS

By univariate Cox regression, factors predicting shorter overall survival (OS) were age ($p=0.025$), Δ BMI ($p=0.038$), albumin ($p<0.001$), bilirubin ($p<0.001$), lymphocyte count at chemotherapy initiation ($p=0.045$), tumor location ($p=0.067$) and stage ($p=0.007$). Visceral fat volume $>2703 \text{ cm}^3$ was not significantly associated with overall survival ($p=0.777$). Furthermore, factors predicting shorter progression-free survival were VFV $>2703 \text{ cm}^3$, Δ BMI, pain, thromboembolic disease, albumin, bilirubin, lymphocyte count at chemotherapy initiation, tumor location and stage. P-value was 0.138, 0.0139, 0.0191, 0.0858, 0.0177, 0.00675, 0.0486, 0.0721 and 0.00424 respectively. (Table 2)

Table 2. Univariate analysis of variables correlated to overall and progression free survival.

	Overall Survival		Progression-free survival	
	HR(95% CI)	p-value	HR(95% CI)	p-value
Age	1.02(1.00-1.04)	0.025	1.00(0.99-1.02)	0.52
Gender (Male)	1.14(0.79-1.63)	0.489	1.08(0.76-1.54)	0.652
Previous surgery vs. palliative chemotherapy	0.74(0.45-1.23)	0.249	0.93(0.58-1.49)	0.765
PS 0-1 vs. 2-3	1.22(0.84-1.77)	0.289	1.21(0.83-1.74)	0.32
Δ BMI (kg.m-2)	1.08(1.00-1.15)	0.038	1.09(1.02-1.17)	0.014
Pain	1.00(0.67-1.49)	0.991	1.59(1.08-2.34)	0.019
Thromboembolic disease	1.18(0.83-1.7)	0.359	1.37(0.96-1.96)	0.086
Albumin (g.L-1)	0.94(0.91-0.97)	<0.001	0.96(0.94-0.99)	0.018
Bilirubin (umol.L-1)	1.00(1.00-1.01)	<0.001	1.00(1.00-1.01)	0.007
Lymphocyte count (x1000/mm ³) at chemotherapy initiation	0.80(0.65-0.99)	0.045	0.81(0.65-0.99)	0.049
Tumor location (Head)	0.71(0.50-1.02)	0.067	0.72(0.51-1.03)	0.072
Stage (metastasis vs. locally advanced)	1.76(1.16-2.66)	0.008	1.82(1.21-2.74)	0.004
Visceral fat volume>2703cm ³	0.95(0.66-1.36)	0.777	0.76(0.54-1.09)	0.138

P-value by Wald test; PS, performance status; BMI, body mass index

D. MULTIVARIATE ANALYSIS

The multivariate Cox regression model included eight variables highlighted thanks to univariate analysis: age, albumin, bilirubin, lymphocyte count at chemotherapy initiation, tumor location, ΔBMI, pain and stage. Factors that independently predicted shorter overall survival were age (HR=1.0201 (1.0022 to 1.0383)), albumin (HR=0.9396 (0.9101 to 0.97)), lymphocyte count at chemotherapy initiation (HR=0.6791 (0.5479 to 0.8418)), bilirubin (HR=1.0046 (1.0016 to 1.0077)) and tumor location (HR= 0.4362 (0.2926 to 0.6503)) with p<0.05. (Table 3)

Moreover, factors associated with shorter progression-free survival were Δ BMI (HR= 1.1112 (1.0328 to 1.1956)), lymphocyte count at chemotherapy initiation (HR= 0.7404 (0.5964 to 0.9194)), pain (HR=1.8103(1.1735 to 2.7928)), stage (HR=1.6620 (1.0819 to 2.5531)), albumin (HR= 0.9671 (0.9388 to 0.9962)), bilirubin (HR= 1.0039 (1.0006 to 1.0071)), and tumor location (HR= 0.6493 (0.4276 to 0.9859)). (Table 4)

Table 3. Multivariate analysis of variables correlated to overall survival.

	HR(95%CI)	p-value
Age	1.02(1.00-1.04)	0.027
Albumin (g.L-1)	0.94(0.91-0.97)	<0.001
Lymphocyte count (x1000/mm ³) at chemotherapy initiation	0.68(0.54-0.84)	<0.001
Bilirubin (umol.L-1)	1.00(1.00-1.01)	0.003
Tumor location (Head)	0.44(0.29-0.65)	<0.001

Table 4. Multivariate analysis of variables correlated to progression-free survival.

	HR(95%CI)	p-value
Δ BMI (kg.m-2)	1.11(1.03-1.20)	0.005
Lymphocyte count (x1000/mm ³) at chemotherapy initiation	0.74(0.60-0.92)	0.006
Pain	1.81(1.17-2.79)	0.007
Stage (metastasis vs. locally advanced)	1.66(1.08-2.55)	0.020
Albumin (g.L-1)	0.97(0.94-1.00)	0.027
Bilirubin (umol.L-1)	1.00(1.00-1.01)	0.018
Tumor location (Head)	0.65(0.43-0.99)	0.043

VFV was not a factor significantly correlated to shorter overall survival (p=0.777, log-rank test) but was correlated to shorter progression-free survival (p=0.137, log-rank test) in univariate analysis. (Figures 3 and 4) However, lymphocyte count at chemotherapy initiation with the cut-off of 1500/mm³ was statically significant for both OS (p=0.0449, log-rank test) and PFS (p=0.0486, log-rank test) in univariate analysis, as previously described. (Figures 5 and 6)

Figure 3. Overall survival of all 127 patients according to VFV. (univariate analysis)

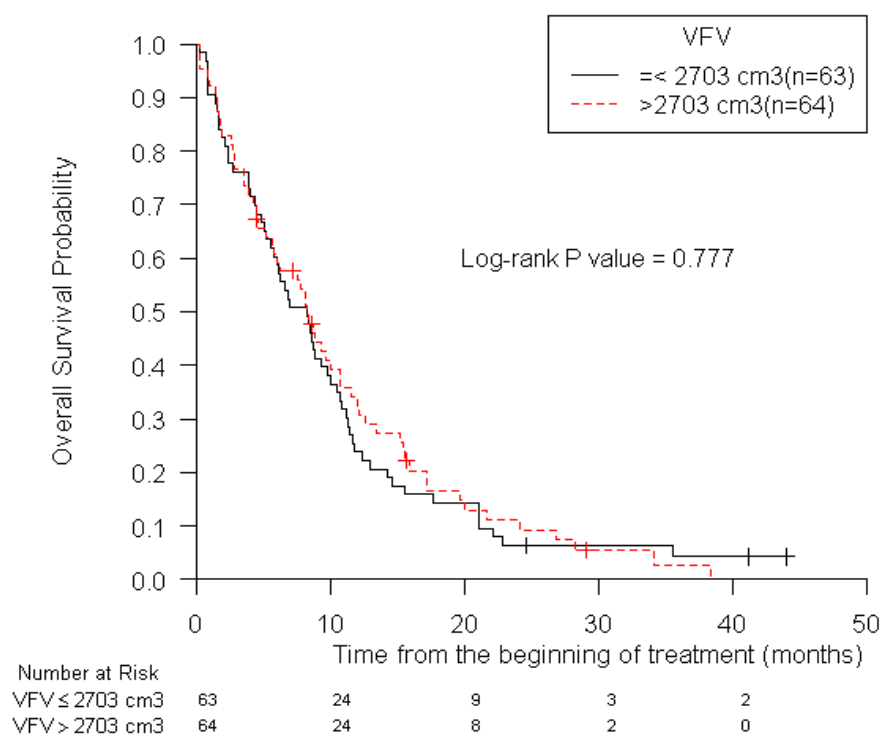


Figure 4. Progression-free survival of all 127 patients according to VFV. (univariate analysis)

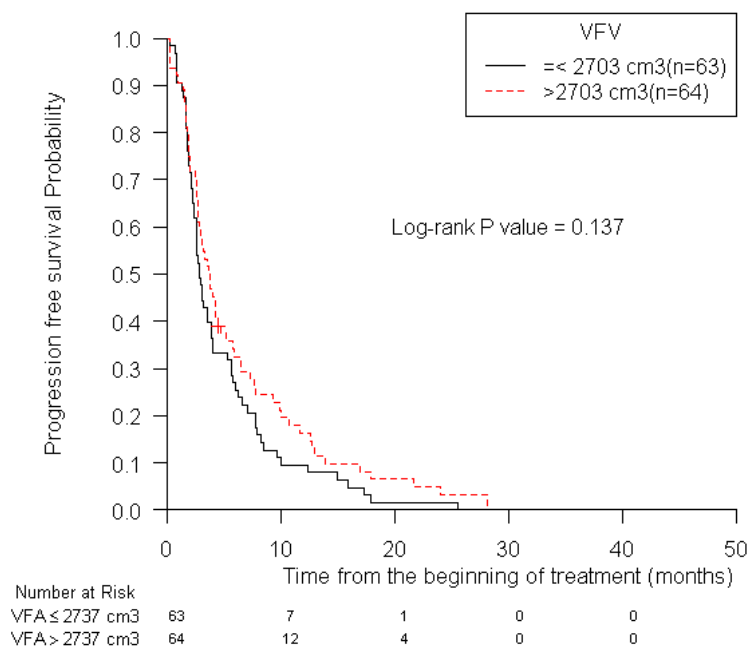


Figure 5. Overall survival of all 127 patients according to lymphocyte count at chemotherapy initiation. (univariate analysis)

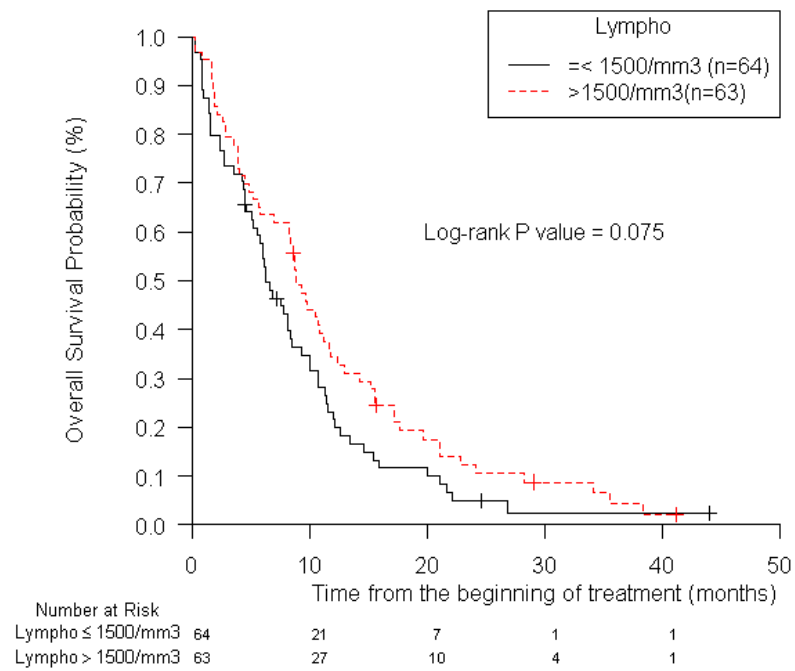
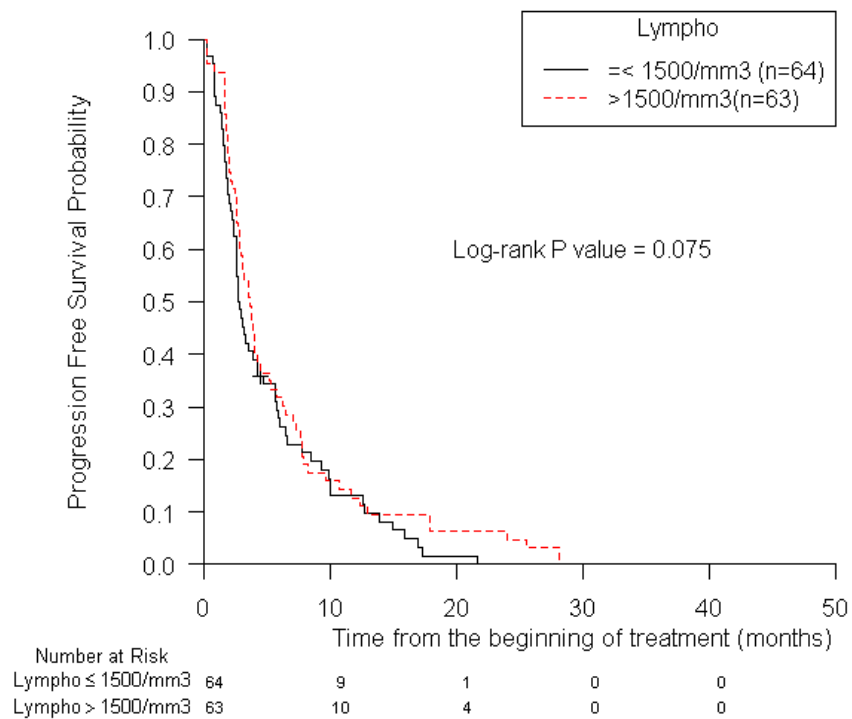


Figure 6. Progression-free survival according to lymphocyte count at chemotherapy initiation. (univariate analysis)



III. DISCUSSION

Obesity, a modifiable risk factor, is now clearly linked to the development of pancreatic cancer, in particular abdominal obesity. CT can be used to measure intra-abdominal fat and distinguish sub-cutaneous fat from visceral fat, making it the optimal technique. Several studies showed a good correlation between the visceral adipose tissue area measured in a single slice at the level of L4-L5 (level of the umbilicus) and the total visceral fat volume by using multiple slices.^{11 12}

Visceral fat tissue has been proved to be an independent biomarker in metastatic colorectal cancer, as shown in the recent study of Guiu et al.¹³ which provides the first evidence that high visceral fat area independently predicts a poorer outcome in patients given first-line bevacizumab-based treatment. However, there are no available data about visceral fat area as prognostic biomarker in the pancreatic cancer treated with palliative chemotherapy. Mathur et al. showed that increased visceral fat and increased pancreatic steatosis measured in preoperative CTs, in resected pancreatic adenocarcinoma, were associated with lymphatic metastases and poorer outcome (7+/- 1 months vs. 16 +/- 2 months, $p < 0.01$).¹⁴ Our study does not permit to propose visceral fat area as a prognostic biomarker in pancreatic cancers treated with palliative chemotherapy although visceral fat volume is correlated with progression-free survival in univariate analysis. Our hypothesis was based on the fact that visceral fat tissue was a source of inflammation and produced vascular endothelial growth factor (VEGF). Contrary to colorectal cancer, angiogenesis inhibitors like bevacizumab are not used as anticancer treatment in advanced pancreatic cancer, which could partly explain our results.

Furthermore, higher Δ BMI (difference between BMI before cancer and BMI at chemotherapy initiation) is a valid prognostic factor for progression-free survival. These data match those we can find in the literature and are correlated with albumin concentrations. Indeed, Choi et al. could show that a decrease in BMI at diagnosis of pancreatic cancer (stipulated as BMI change ≥ 1) and during chemotherapy does influence patient survival.¹⁵

Another important outcome of our study was the finding that lymphocyte count at chemotherapy initiation is an important prognostic factor either for overall survival or progression-free survival. Thus, in literature, Fogar et al showed in 2006 that decreased lymphocyte counts affected survival in patients who had advanced pancreatic cancer with

circulating lymphocyte less than $1.2 \times 10^9/L$.¹⁶ Then, An et al proved that an elevated neutrophil to lymphocyte ratio (>5) was a useful predictor of worse survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with Gemcitabin-based chemotherapy.¹⁷ These results suggest that the immune system plays an important role in pancreatic adenocarcinoma immunosurveillance and immunoediting. Indeed, circulating neutrophils have been shown to produce a vast majority of inflammatory cytokines and chemokines (IL-1 and IL-6) and also to secrete vascular endothelial growth factor (VEGF) involved in tumor development. Lymphocytopenia results in a suboptimal lymphocyte-mediated immune response to malignancy with higher CD8+ suppressor T lymphocytes and lower CD4+ T-helper lymphocytes.

A number of other prognostic factors were also analyzed in this study, namely bilirubin, age and tumor location. We have shown that higher bilirubin rates, advanced age and tumor localized in the pancreas' body or tail were associated with a worse overall survival. These results are consistent with other reports, especially with that of Stocken and co-workers.¹⁸ Tumor location as prognostic factor can be explained by a delayed diagnosis when the tumor is localized in the body or the tail, given the absence of pain or jaundice. Pain and stage of disease were also correlated with PFS in multivariate analysis. These two prognostic factors are also validated in the retrospective study of Morizane C. and co-workers in patients with metastatic pancreatic cancer treated by systemic chemotherapy.¹⁹ They are mainly used to construct a prognostic index stratifying patients into three groups of risk: low risk, intermediate risk and high risk.

Our study had some limitations, as we evaluated a relatively small number of patients, in a retrospective cohort. Moreover, visceral fat measurement was performed by only one person, which could constitute a bias of measure.

To summarize, despite alarming increase of worldwide obesity rates, pretreatment visceral fat has no impact on survival of patients with pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy. However, lymphopenia at chemotherapy initiation is an important prognostic factor in our study, as previously described in other reports, suggesting the immune system's failure in pancreatic cancer.

Bibliography

- ¹ Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. 2013, CA Cancer J Clin. 2013 : 63 : 11-30
- ² Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. Br J Cancer. 2003 ; 89 : 519-523
- ³ Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer : a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan) Arch Inter Med. 2010 ; 170 :791-802.
- ⁴ Li D, Morris JS, Liu J et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. J And Med Assoc. 2009 ; 301 :2553-2552
- ⁵ Bianchini F, Vainio H. Overweight, obesity and cancer risk. The Lancet Oncology 2002 ; 9 :565-574
- ⁶ Dalamaga M, Migdalis I, Fargnoli JL, Papadavid E, Bloom E, Mitsiades N et al. Pancreatic cancer expresses adiponectin receptors and is associated with hypoleptinaemia and hyperadiponectinaemia : a case-control study. Cancer Causes Control 2009 ; 20 : 625-633
- ⁷ Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer : a systematic review. Br J Cancer. 2006 ; 94 : 1221-1225
- ⁸ Stocken DD, Hassan AB, Altman DG et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2008 ; 99 : 883-893
- ⁹ Sjöström L, Kvist H, Cederblad A, Tylen U. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography. K and tritium. Am J Physiol 1986 ; 250 :E736-E745
- ¹⁰ Kvist H, Chowdhury B, Sjöström L, Tylen U, Cederblad A. Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and K. Int J Obes 1988 ; 12 : 249-266
- ¹¹ Kvist H, Chowdhury B, Grangard U et al. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. Am J of Clin Nutr. 1988; 48: 1351-61
- ¹² Han TS, Kelly IE, Walsh K et al. Relationship between volumes and areas from single transverse scans of intra-abdominal fat measured by magnetic resonance imaging. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21: 1161-6
- ¹³ Guiu B, Petit JM, Bonnetain F et al. Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first –line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. Gut 2010 ; 59 : 341-347
- ¹⁴ Mathur A, Hernandez J, Shaheen F et al. Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. HPB (Oxford) 2011 Jun; 13(6): 404-10
- ¹⁵ Choi Y, Kim TY, Lee KH et al. The impact of body mass index dynamics on survival of patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy. J Pain Symptom. Manag. 2014 Jul; 48(1): 13-25
- ¹⁶ Fogar P, Sperti C, Basso D et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. Pancreas, 2006 Jan; 32(1): 22-8
- ¹⁷ An X, Ding PR, Li YH et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. Biomarkers, 2010 Sept; 15(6): 516-22

¹⁸ Stocken DD, Hassan AB, Altman DG et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2008 Sept 16; 99(6): 883-93

¹⁹ Morizane C, Okusaka T, Morita S et al. Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2011 Apr; 40(3): 415-21

Abbreviations

VFV: Visceral fat volume

CT scan: Computed tomography scan

OS: Overall survival

PFS: Progression free survival

HU: Hounsfield Unit

CA 19.9: Carbohydrate Antigen 19.9

HR: hazard ratio

BMI: body mass index

PS: performance status

VEGF: vascular endothelial growth factor

Académie d'Orléans –Tours

Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

CALOT Marie Noële Nicole Marcelle (épouse LIMARE)

Thèse n°

56 pages – 6 tableaux – 6 graphiques – 4 illustrations

Résumé :

Contexte : l'obésité, en particulier l'augmentation de la graisse abdominale, est associée à un moins bon pronostic dans le cancer du pancréas.

Objectifs : déterminer dans quelle mesure le volume de graisse viscérale (VGV) est corrélé à l'issue de la maladie chez les patients recevant une première ligne de chimiothérapie palliative pour un cancer du pancréas avancé.

Méthode : entre janvier 2007 et décembre 2012, les patients présentant un adénocarcinome du pancréas prouvé histologiquement et recevant de la chimiothérapie palliative furent sélectionnés pour notre étude. Les caractéristiques cliniques et les pronostiques ont été analysés. Le VGV a été mesuré sur les scanners initiaux grâce à un logiciel dédié.

Résultats : 127 patients ont été inclus dans notre étude. La médiane de la survie globale (SG) était de 8,18 mois (IC 95%: 3,8-12,72 mois) et la médiane de la survie sans progression (SSP) était de 3,18 mois (IC 95%: 1,86-6,68 mois). Le VGV>2703 cm³ était associé de manière significative à la SSP (p=0,138) mais n'était pas associé à la SG (p=0,777) en analyse univariée. Le VGV>2703 cm³ n'était pas corrélé à la SG ou à la SSP en analyse multivariée. En analyse multivariée, de nombreuses variables étaient associées

à une diminution de la SG: tumeur localisée dans la tête du pancréas, diminution du taux de lymphocytes à l'initiation de la chimiothérapie, diminution de l'albumine, augmentation de la bilirubine et de l'âge.

Conclusion : chez les patients présentant un cancer du pancréas avancé recevant une chimiothérapie palliative, l'augmentation du VGV sur les scanners initiaux ne semble pas constituer un facteur pronostique valide influençant la survie globale ou la survie sans progression.

Mots clés :

- Graisse viscérale
- Cancer du pancréas
- Chimiothérapie palliative
- Pronostic
- Survie
- Lymphopénie

JURY

Président du Jury : Monsieur le Professeur Etienne Dorval

Membres du jury : Monsieur le Professeur Thierry Lecomte

Monsieur le Professeur Laurent Brunereau

Monsieur le Docteur Loïc de Calan

Madame le Docteur Marie Besson

Madame le Docteur Morgane Caulet

Date de la soutenance : 13 octobre 2014