



HAL
open science

Rôle de la sarcopénie mesurée en imagerie en coupe comme facteur de risque indépendant de décès chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique

Aurélien Lambert

► To cite this version:

Aurélien Lambert. Rôle de la sarcopénie mesurée en imagerie en coupe comme facteur de risque indépendant de décès chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932218

HAL Id: hal-01932218

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932218>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Aurélien LAMBERT

le 5 Octobre 2016

**ROLE DE LA SARCOPÉNIE, MESURÉE EN IMAGERIE EN COUPE, COMME
FACTEUR DE RISQUE INDÉPENDANT DE DÉCÈS CHEZ LES PATIENTS
PORTEURS D'UN ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE.**

Membres du jury :

Président :

M. Le Professeur Thierry CONROY

Juges :

M. Le Professeur Didier PEIFFERT

M. Le Professeur Didier QUILLIOT

Mme. La Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT (Directrice de thèse)



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
- Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY

Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE -

Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD -

Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe

HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER -

Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques

LECLERE

Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL -

Pierre MATHIEU

Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -

Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
- Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel
SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François
STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette
VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre
CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François
PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel
CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

6^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A mon Président du jury,

Monsieur le Professeur Thierry CONROY,

Professeur de Cancérologie.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je vous suis reconnaissant de m'avoir accueilli dans votre établissement et de m'avoir proposé votre soutien depuis le début de ma formation pour me permettre de continuer à me former à cette belle spécialité qu'est l'Oncologie Médicale.

J'insiste sur le mot « soutien », j'ai un profond respect pour votre accompagnement, sans limite, comme l'on peut l'espérer d'un Maître.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère gratitude, de mon plus grand respect et de mon enthousiasme pour les futurs défis à relever.

A mon Juge,

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT,

Professeur de Radiothérapie.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Merci de m'avoir accueilli chaleureusement dans votre service pendant mon internat et d'avoir entretenu cette gentillesse à mon égard bien au-delà.

Votre soutien enthousiaste et votre disponibilité m'ont profondément touché.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect sincère.

A mon Juge,

Monsieur le Professeur Didier QUILLIOT,

Professeur de Nutrition.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité et je vous suis reconnaissant de m'apporter votre savoir dans ce domaine.

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon respect sincère.

A mon Juge et Directrice de thèse,

Madame La Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT,

Professeure de Radiologie et imagerie médicale.

Je vous remercie vivement de m'avoir proposé ce travail de thèse et d'en avoir accepté la direction, de m'avoir conseillé, lu et corrigé.

Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et le soutien que vous m'avez apporté dans ce projet.

Merci pour votre capacité à mettre en valeur vos collaborateurs.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et ma considération

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL,

Professeur de Cancérologie.

Je vous remercie pour votre accompagnement, votre gentillesse et votre disponibilité pour discuter des dossiers, mais aussi pour vos bons mots dans les couloirs du centre. Merci de me soutenir dans mes projets annexes.

Soyez assuré de mon plus grand respect.

A mes confrères,

Au Docteur Lionnel GEOFFROIS, pour ton soutien, ton enseignement et ta gentillesse tout au long de mon internat. Merci au nom de tous les internes pour tout.

Au Docteur Céline GAVOILLE, pour m'avoir aussi bien accueilli dès mes premiers pas d'externe puis d'interne. Ta bonne humeur et ton enthousiasme me font venir au travail tous les jours avec le sourire. Enfin merci d'avoir permis que ce travail de thèse soit possible.

Au Docteur Dominique SPAETH, pour tes enseignements cliniques et de la vie en général, c'était une expérience fort enrichissante. Et merci pour ta curiosité concernant mes projets annexes, l'oncologie Lorraine est passionnante !

Au Docteur Marie-Christine KAMINSKY, pour m'avoir permis de me former à vos côtés et pour le plaisir que j'ai eu à consulter avec vous.

Au Docteur Maria RIOS, pour votre disponibilité, votre rigueur et votre humour le midi au self, c'est un vrai plaisir de travailler auprès de vous.

Au Docteur Célia BECUWE, pour ta gentillesse et ta proximité lors de moments pas toujours simples.

Aux Docteurs Aline HENRY et Nathalie CRETINEAU, pour m'avoir formé dès le début sur les choses essentielles de l'oncologie, je garde un merveilleux souvenir de mon passage dans le service.

Au Docteur Hubert ROUSSELOT, pour ta gentillesse et surtout ta bienveillance, il n'y a pas eu de visite passée ensemble sans que j'en ressorte grandi, médicalement ou intellectuellement. Merci pour tout ça.

Au Docteur Jean-Christophe FAIVRE, pour notre parcours associatif, médical et j'en passe. Tu as été d'une aide précieuse tout au long de ma formation, les internes en général te doivent beaucoup. Merci.

Au Docteur Guillaume VOGIN, pour ta sympathie, ta bonne humeur et pour les bonnes idées que tu as toujours. Après un livre de dossiers ECN j'espère qu'on aura encore plein de choses à écrire ensemble.

Au Docteur Anne-Sophie BAUMANN, une vraie maman de la radiothérapie ! C'est avec un immense plaisir que continuerai à travailler en collaboration avec toi.

Au Docteur Sophie RENARD, merci pour ta présence lors de mon passage au -1 et les séances papotage autour d'un bon café. Non non, les radiothérapeutes ne font pas que prendre le café ☺.

Au Docteur Claire CHARRA-BRUNAUD, pour votre gentillesse et votre disponibilité tout au long de mon parcours. C'est un vrai plaisir de collaborer avec vous.

Au Docteur Cyril ABDEDDAIM, pour ta gentillesse et surtout ta transmission du métier d'oncologue lorsque l'on était co-internes au 2G. C'est super de bosser avec toi ! Et puis les soirées entre onco ... 😊

Au Docteur Vincent MASSARD, merci à toi pour ta présence et ton implication, il est bien loin le temps où on était de jeunes internes.

Aux Docteur Marie FRANCOIS et Cécile DELATTRE pour votre collaboration très agréable lors de mes différents stages.

A Julia SALLERON, pour avoir su garder patience lors de mes vagues de demande de stats incessantes, pour ta disponibilité sans faille, pour ta gentillesse, ton humour et surtout pour nous laisser croire qu'on comprend quelque chose à tout ça 😊.

A Rémi ETIENNE, pour cet élan qui t'anime, je souhaiterais que les journées fassent 32 heures voir 48 pour avoir la chance de travailler avec toi plus longtemps.

Au Professeur Jean-Louis MERLIN, pour m'avoir fait découvrir un nouveau monde et un service où il est très agréable de travailler.

Au Docteur Alexandre HARLÉ, le Lemmy de la biomol', super découverte, merci pour ton franc parler, ta vision du monde scientifique et tes coups de gueule. J'ai hâte de poursuivre l'aventure avec toi 🍷.

Au Docteur Lionel UWER, pour votre disponibilité et votre rigueur.

Au Docteur Christelle CLEMENT-DUCHENE, pour ta sympathie dès les premiers jours et pour partager le bon goût d'avoir une mini cooper (S bien sur).

Au Docteur Pierre LEHAIR, pour votre bonne humeur à mi-temps seulement et c'est bien dommage.

Au Docteur Mathilde DEBLOCK, pour ta gentillesse et tes explications claires sur des dossiers pas toujours simples.

Au Docteur Philippe ROYER, pour ta patience et ton dévouement à m'expliquer tous les rouages de la radiothérapie dans les premières semaines de stage. Ton humour bien sûr et la bonne ambiance générale que tu inspires.

Au Docteur Maria JOLNEROVSKI, Ваша улыбка это удовольствие, я не могу ждать, чтобы выпить кофе с вами.

A mes collègues,

A Anne, je n'ai jamais eu l'occasion manuscrite de te dire à quel point c'est un bonheur d'arpenter les couloirs avec toi. On arrive à rire même quand les journées sont difficiles, on maîtrise l'humour sans humour c'est pour dire. Après avoir bu dans des poches de sang, enfilé un gilet pare-balle et dégusté du jus d'ascite, je n'ai qu'une hâte c'est de continuer l'aventure pour le meilleur et pour le rire. Et comme le dirait si bien notre ami Perceval "*Ça prouve que j'ai de l'ubiquité...De l'humilité ? C'est pas quand il y a des infiltrations ?*".

A Julien, j'ai été ravi de bosser avec toi mais plus que tout ravi de te connaître, c'est un vrai plaisir de te compter parmi la garde proche, j'espère que désormais on aura plus de temps pour profiter des vraies choses de la vie : 🍷 🍷. A très vite l'ami !

A mes cointernes préférées, Delphine et Charlotte. C'est une joie de bosser avec vous, la relève est largement assurée. Vous êtes drôles, vous êtes balèzes et vous êtes swag. Keep it that way !

A Carole et Camille, c'était super de bosser avec vous, revenez vite !

Aux jeunes, Julie, Mathilde et Mathilde, Laurène, Jean-Baptiste, Nicolas, Chloé, Natacha, Simon, votre bonne humeur est l'avenir de la médecine, il ne faut pas que ça change !

A l'équipe de l'UBT, Marie, Marie, Carole, Cindy, Valérie, Cassandra, pour votre sympathie, votre gentillesse et votre bon café ;-)

A toute l'équipe de radiothérapie, les docteurs que je n'ai pas cités, les manips, les infs, les secrétaires, c'était un plaisir de travailler avec vous, vous étiez un peu comme ma deuxième famille de la cancérologie.

A toute l'équipe d'oncologie médicale, à tous les secteurs, à tous les postes, j'ai eu un énorme plaisir à travailler avec vous, et c'est avec plaisir que je renfile la blouse à la rentrée. Mention spéciales aux secrétaires de l'onco qui sont en or ! Mention encore plus spéciale à Marylène qui prend soin de me rappeler ma croissance capillaire.

A ma famille,

Maman, Papa, merci d'abord de m'avoir créé, techniquement c'était plus pratique pour vous remercier 33 ans plus tard ici même. Je vous remercie infiniment pour tout, je n'ai manqué de rien, j'ai eu un parcours heureux, c'est un luxe. Vous m'avez donné le gout des bonnes choses, la curiosité d'apprendre et d'entreprendre. Merci, Merci, Merci !

A Patricia, merci pour ta gentillesse et ton accueil indéfectible, d'ailleurs je risque de venir vous voir plus souvent maintenant ;-).

A Pierre, c'est un réel plaisir de te connaître et de partager des moments en ta compagnie. Désolé d'avoir squatté la ponceuse si longtemps mais la crémaillère me permettra de me faire pardonner.

A mes grands-parents, Yves et Evelyne, je me souviens de nos aventures maritimes comme si c'était hier, je n'ai qu'une hâte c'est de renfiler la casquette skipper. J'ai eu une en chance immense étant plus jeune avec vous, un grand merci pour tout !

A mes grands-parents, Hubert et Josette, je suis sûr que vous me regardez là où vous êtes, vous vous dites surement que l'objet de cette thèse n'est pas complètement le fruit du hasard, vous avez raison. Je n'ai que de bons souvenirs dans la maison de Pont-à-Mousson et parmi vous en général. Vous me manquez.

A Rémi et Axelle, la distance ne nous affecte pas et c'est tant mieux, bon si en fait vous me manquez beaucoup ☺ Même si on prend plus souvent des nouvelles de nos chats respectifs grâce à internet, je sais qu'au fond vous êtes toujours présents et ça c'est une vraie étoile de berger. A très vite.

A Adrien, mon Bro, pour ta présence, et tes relectures au pied levé, pour ta capacité à analyser le monde et m'en faire profiter. Merci d'être la !

A Emilien, le petit frère qu'il fallait canaliser tout petit pendant que je révisais ma P1, et depuis les poils sur le menton sont arrivés mais nous gardons notre passion et notre curiosité commune intacte, tant mieux ! A tous les projet que l'on aura encore et encore !

A M. et Mme Le Guevel, pour votre aide culinaire et manuelle lors de la rénovation de l'appartement et notre l'installation. Merci pour tout.

A mes Amis,

A Fabien, depuis toujours et pour toujours. C'est que le début mec ;) Vivement les châteaux et toutes les choses qu'il ne serait pas sage d'évoquer ici.

A Alex, Valériane et Martin, pour tous les bons moments passés et à venir, les soirées, les diots, le ski, la bidouille, les bons gueuletons à Boersch.

A Clément, Emilie, Martin et Anatole, merci pour l'asile parisien quand j'en avait besoin, merci pour votre fidélité et surtout vivement les visites de l'autre côté de la terre !

A Grégoire et Marianne, pour m'avoir accompagnée fidèlement depuis toutes ces années, les virées parisiennes, le quartier Oberkampf et le zéro zéro (je place ça discrètement ici mais on sait tous que Clem est aussi souvent dans le coup).

A Jérémy et Soraya, pour la passion qui vous anime, les projets rondement menés, et l'exemple de la volonté d'entreprendre. Maintenant il nous reste toute la vie pour célébrer.

A Julie, François et Olivia, pour les années prépa, les traces de pas au plafond, le bronzage au fond de la classe d'allemand, les cafés à l'Aca et tous les fous rires devant des profs déconcertés.

A Julien et Eléonore, pour la chance que j'ai de vous connaître. Julien tu es ma boussole, ma moissonneuse d'épice, mon compas. « *Nul n'a le pouvoir de changer son destin. Mais on peut choisir entre l'attendre ou aller au devant de lui.* » Hayao Miyazaki.

A Alex, forever.

A la Famille Bourgey en général, François, Git's et Kat's, pour votre sincère gentillesse, votre présence et pour les bons moments passés en votre compagnie.

A Charles (Sanner), le plus Parisien des Nancéens, ou plutôt le plus Nancéen des Parisiens ? Merci pour ton humour sans faille, ta bonne humeur, ton swag, ton appétit d'entreprendre, bref tout ce qui te définit et qui me réjouit d'être ton ami.

A Charles (Mazeaud), le président, copain, le poto, l'ami, merci pour ta gentillesse sans faille, les soirées où les œufs volent bas, les super souvenirs de Serre-Ponçon, et tous les bons moments à venir j'en suis sûr.

A Charles-Henry, pour avoir été là quand il fallait, pour les soirées endiablées et les plus calmes. Pour ton dynamisme, ta bonne humeur ou tes moments ronchons, bref c'est un plaisir de braver les années de la médecine à tes côtés.

A Macaire et Clémence, pour m'avoir fait découvrir milles et unes choses, je ne citerai que la dernière par manque de place, les insectes grillés. Toujours bien reçus chez vous et toujours prêt pour de nouvelles aventures.

A Timothée, pour tout, vraiment tout, tu sais bien que quelques lignes ne suffisent pas à dire tout le bien que je pense de toi. Maintenant on va avoir le temps de bien glander 😊, fais chauffer les playstations et les vidéoproj'. Et si on prenait une année sabbatique ?

A Jean-Baptiste et Julie, pour tout depuis le début, on a fait les 400 coups depuis la P1 et c'est pas fini ! JBO JBO JBO 🎵🎵🎵 !

A Hugo, Margaux et Oscar, pour n'avoir pas perdu les bonnes habitudes des repas festifs, des soirées en tout genre et pour votre amitié tout simplement. Hugo merci mille fois pour les coups de main bricolage ;-)

A Guillaume, Anne-Charlotte et Anatole, pour ces mêmes soirées en votre compagnie, votre humour, votre vision du monde et pour tous les moments à venir.

A Virginie et François, Sarah et Mathieu, Sibylle et Loic, pour ces merveilleux moments, la distance ne rend pas les choses faciles mais le cœur y est. Sarah je n'oublierai jamais le feu de joie en rentrant de l'ECN 😊.

A tous les « Médecines Nancy » de manière générale, Thomas et Charlotte, Benjamin et Pauline, Maxime, Pierre, Mathieu et Anne France, j'en oublie plein. Pour ce parcours super !

A Marine, pour ces belles années passées ensemble, je te souhaite le meilleures pour les années à venir.

A Laurent et Maryannick, pour m'avoir accueilli pendant de nombreuses années, pour les bons souvenirs golfigues ou de vacances au bord de la mer.

A Barney, tu viens de faire pipi sur le sol au moment où j'écris ces lignes mais ça va, je te pardonne comme toujours.

A Graziella, je garde le meilleur pour la fin, merci de m'avoir supporté pendant ces longs mois de fin d'internat, de thèse, de mémoire, de startup, de rénovation d'appartement. Je sais que je peux compter sur toi et que tu me soutiens tout le temps. C'est un vrai bonheur de construire avec toi et de partager ta vie. La prochaine thèse, elle est pour toi ;) Je suis fier de ton parcours, je suis fier de toi et tant d'autres choses que je garde pour nous deux.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Table des matières

PROBLEMATIQUE	21
Introduction	21
Soins de support	23
Chimiothérapie dans le cancer du pancréas	23
Imagerie dans le cancer du pancréas	25
Méthodes d'imagerie	25
Imagerie pour l'évaluation de la sarcopénie	26
Motifs de l'étude	28
Rationnel de l'étude	30
ARTICLE	31
Abstract	32
Background	33
Patients and methods	34
Patients	34
Anthropometric and Clinical parameters	34
Imaging analysis	35
Statistical Analyses	36
Results	38
Patient characteristics	38
Evolution of Anthropometric measures before death (85 patients)	38
Prognostic Factors for Overall Survival in non-surgical population (83 patients)	39
Prognostic Factors for Overall Survival in Surgery population (31 patients)	40
Discussion	41
Tables	47
Figures	51
References	56
SYNTHESE ET PERSPECTIVES	58
REFERENCES DE LA THESE	64

Problématique

Introduction

L'incidence du cancer du pancréas entre 1980 et 2012 a doublé chez l'homme (de 4,9 à 9,9 pour 100 000) et triplé chez la femme (de 2,0 à 6,6 pour 100 000)¹. Il est en constante augmentation depuis 30 ans dans les pays développés. Concernant l'adénocarcinome pancréatique, forme la plus fréquente, un patient sur deux est diagnostiqué à un stade métastatique et, dans près d'un tiers des cas, à un stade localement avancé n'autorisant pas la chirurgie, seule option curative actuellement. 15 à 20% des patients peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale pour une survie à 5 ans d'environ 20% après chimiothérapie adjuvante. La survie à 5 ans tous stades confondus est de 1.2% à 6%^{2,3}, quel que soit le sexe⁴. Les projections épidémiologiques en font la 2^{ème} cause de mortalité attendue par cancer aux Etats-Unis d'ici 2030¹. L'enjeu est important, il est nécessaire d'améliorer l'efficacité des traitements ainsi que leur tolérance.

La majorité des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique présentent au diagnostic une perte de poids majeure, qui est à elle seule un facteur de mauvais pronostic de la maladie⁵, d'autant plus dans les stades avancés éligibles à une chimiothérapie⁶. Cette perte de poids est souvent, avec l'ictère, le mode de révélation de ce cancer. La cachexie est une conséquence fréquente de la maladie cancéreuse : elle est définie par une perte de poids de plus de 5% sur les 6 derniers mois. Une étude récente dans le cancer du côlon⁷ a montré que la perte de muscle isolée, appelée également sarcopénie, était un facteur de mauvais pronostic significatif de la survie globale chez ces patients. La sarcopénie est définie par une diminution de la masse musculaire de plus de 2 déviations standard par rapport à un adulte sain de référence (7.26 kg/m² pour les hommes et 5.45 kg/m² pour les femmes, évaluée par absorption bi photonique à rayons X (DEXA) dans la population occidentale)^{8,9}.

Dans la population chirurgicale, la sarcopénie est associée à un risque accru d'infections, d'augmentation du délai de récupération¹⁰ et de mortalité¹¹. D'une manière générale, l'évaluation du statut nutritionnel est incontournable, mais les méthodes sont multiples, tels que l'indice de masse corporelle (IMC), la circonférence abdominale, la mesure des muscles squelettiques grâce à l'imagerie en coupe¹² ou encore les marqueurs biologiques. L'IMC est utilisé pour approximer l'état nutritionnel d'un patient en cancérologie mais il n'est pas toujours précis. Pour les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique, la perte de poids peut être fulgurante et il n'est pas rare de rencontrer des patients obèses (IMC > 30) et pourtant sarcopéniques, avec un impact dramatique sur leur survie globale^{13,14}. Nous manquons d'outils d'évaluation à la fois précis et faciles à utiliser en routine.

Les dosages sériques de l'albumine et de la pre-albumine sont des marqueurs efficaces reconnus de l'état nutritionnel des patients, cependant ils ne sont utilisés en routine que depuis peu de temps en cancérologie et font souvent défaut dans les dossiers médicaux lors de recueils rétrospectifs. Une revue systématique de la littérature menée par Gupta et al. retrouve, pour 26 études sur 29 concernant des cancers d'origine différente, une meilleure survie globale chez les patients dont le taux sérique d'albumine est élevé en analyse multivariée¹⁵.

Le but principal de cette étude était de valider le TPA (Total Psoas Area) comme un facteur pronostic indépendant de survie globale chez les patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique. L'objectif secondaire de cette étude était de suivre l'évolution du TPA au cours du suivi des patients, de la prise en charge du diagnostic jusqu'au décès.

Soins de support

Lorsque la chirurgie est possible, les recommandations préconisent une prise en charge nutritionnelle péri opératoire par une équipe spécialisée¹⁶. L'évaluation pré opératoire est primordiale et oblige parfois à décaler l'intervention pour proposer une renutrition en urgence avant le geste dans l'intérêt du patient.

En maladie métastatique, une prise en charge symptomatique précoce par une équipe de soins palliatifs est utile d'emblée, souvent à visée antalgique, mais aussi pour la prise en charge nutritionnelle et psychologique. Le traitement doit avoir pour objectif un allongement de la durée de vie mais surtout la contrôle des symptômes et la maintien ou l'amélioration de la qualité de vie. L'étude menée par Temel et al. chez 151 patients suivis pour un cancer du poumon non à petites cellules a montré une amélioration de la survie globale pour ces patients pris en charge initialement par une équipe de soins palliatifs, avec une amélioration significative du pronostic dans 82.5% des cas contre 59.6% dans le bras contrôle qui ne bénéficiait pas de soins de support précoces ($p = 0.02$)¹⁷.

Chimiothérapie dans le cancer du pancréas

Le bénéfice de la chimiothérapie dans le cancer du pancréas a été démontré à tous les temps de la prise en charge, que l'approche soit curative, borderline (résécabilité incertaine) ou palliative. En situation adjuvante, elle améliore le pronostic des patients opérés. Elle permet parfois une résection secondaire chez les patients avec une maladie localement avancée et elle est la seule option valable dans les prises en charges métastatiques, donc palliatives.

La chimiothérapie dite adjuvante, c'est à dire en clôture d'un acte chirurgical, ou néo adjuvante, c'est à dire précédent l'acte chirurgical, comporte deux protocoles principaux en routine ou sous forme de protocole de recherche, le Folfirinox et la gemcitabine¹⁸⁻²⁰.

Actuellement sont étudiées les possibilités d'association d'une chimiothérapie à une radiothérapie chez les patients borderline pour augmenter les chances de résecabilité. Ainsi le protocole de recherche PANDAS-PRODIGE 44²¹ étudie l'association d'une chimiothérapie néo adjuvante par mFolfinirox à une radiothérapie concomitante versus mFolfinirox seul avant chirurgie.

En 1997, la gemcitabine est devenue le cytotoxique standard dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique suite à une étude randomisée de faible effectif (123 patients) comparant la gemcitabine à du 5-fluorouracile (5-FU) en bolus hebdomadaire. Malgré le faible taux de réponse de la gemcitabine (5,4 %), la médiane de survie a été améliorée de 5 semaines (5,65 versus 4,41 mois)²². La première amélioration majeure dans la prise en charge provient du développement en France de l'association Folfinirox, associant 5-FU, acide folinique, irinotécan et oxaliplatine. Le protocole, initialement conçu pour augmenter la résecabilité des métastases hépatiques de cancer colorectal, repose sur les synergies entre oxaliplatine et 5-FU (Folfox), entre irinotécan et 5-FU (Folfiri), mais surtout sur la cytotoxicité accrue lorsque l'oxaliplatine précède l'irinotécan, le métabolite principal de l'irinotécan, le SN38, stabilisant les adduits de l'ADN produits par l'oxaliplatine. Dès l'étude de phase I²³, une activité avait été décelée dans le cancer du pancréas. Une étude de phase II multicentrique a ensuite suggéré une tolérance correcte et une amélioration de la qualité de vie pour les répondeurs avec une médiane de survie de 10,2 mois²⁴. Ces résultats ont été confirmés par une étude de phase II/III PRODIGE 4/ACCORD 11 (Partenariat pour la Recherche en Oncologie DIGEstive) menée chez des patients OMS 0 ou 1 et de moins de 75 ans, avec une bilirubinémie normale²⁵.

Imagerie dans le cancer du pancréas

Méthodes d'imagerie

L'évaluation des patients par imagerie est primordiale dans la prise en charge du cancer du pancréas. Il n'existe à ce jour pas de méthode plus précise pour évaluer le stade d'une maladie ou pour évaluer la réponse à un traitement.

Au temps du diagnostic, l'imagerie en coupe par scanner, plus ou moins complétée par une imagerie par résonance magnétique (IRM), est indispensable. L'indication opératoire se fait en majeure partie sur l'envahissement local ou à distance de la maladie. Il faut dans un premier temps évaluer le stade du cancer selon la classification TNM de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)²⁶ et des consensus de la Society of American Radiology et de l'American Pancreatic Association²⁷. Ensuite, les critères d'opérabilité d'un patient s'intéressent plus particulièrement aux marges de la tumeur et à l'engainement des vaisseaux principaux de la région péri-pancréatique (artère mésentérique supérieure, veine porte et tronc cœliaque). Ces critères d'opérabilité peuvent être évalués avec la même efficacité par scanner ou par IRM^{28,29}. L'accès à une IRM étant plus limité, le scanner reste le gold standard.

Logiquement, l'évaluation d'une maladie localement avancée ou métastatique repose avant tout sur le scanner. L'efficacité d'un traitement par chimiothérapie est réévaluée de façon itérative par un scanner, habituellement tous les 3 mois ou sur point d'appel clinique.

Imagerie pour l'évaluation de la sarcopénie

Chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique, les ressources en imagerie sont donc importantes et il est facile de comparer ces examens aux temps clés de la prise en charge. L'évaluation de la sarcopénie par imagerie en coupe est donc une piste intéressante, puisqu'il s'agit d'une observation faite sur des examens existants, sans nécessité de ré-irradier le patient, ni même de le convoquer spécialement, contrairement à l'évaluation par absorption bi photonique par exemple qui nécessite une nouvelle fois le déplacement du patient déjà très sollicité par sa prise en charge classique. Plusieurs études se sont donc intéressées, dans des maladies telles que le carcinome hépato-cellulaire ou les maladies chroniques de l'intestin, à évaluer le statut nutritionnel des patients^{11,30}. Le TPA évalué dans notre étude, le Total Psoas Volume (TPV), le Skeletal Muscle Index (SMI) ou encore l'Appendicular Skeletal Muscle Mass (ASM) sont des techniques d'évaluation dont l'approche est similaire, mais qui présentent des caractéristiques et des applications différentes.

Total Psoas Area (TPA)

Le TPA est une mesure effectuée sur une imagerie en coupe, au niveau de la vertèbre L3, lorsque les deux pédicules sont visibles³¹. Un radiologue mesure la surface des deux muscles psoas (le résultat donne une aire en mm²). Les aires des deux muscles psoas sont additionnées et normalisées par rapport à la taille (m²) du patient au carré.

$$TPA = \frac{\text{Aire Psoas Droit (mm}^2\text{)} + \text{Aire Psoas Gauche (mm}^2\text{)}}{\text{Taille (m}^2\text{)}^2}$$

Dans cette étude, nous avons retenu la méthode du TPA, qui présente l'avantage d'être très rapide, même pour un non radiologue, qui ne nécessite pas d'outils d'analyse supplémentaire et qui utilise les examens déjà existants pour le patient.

Total Psoas Volume (TPV)

Il s'agit d'une méthode d'évaluation volumétrique des muscles psoas³². Plus précise pour quantifier la masse musculaire réelle des deux psoas. En revanche, elle est beaucoup plus longue en pratique quotidienne, même pour un radiologue expérimenté. Elle consiste en une mesure du TPA au niveau des deux crêtes iliaques cette fois ci, puis en effectuant 3 mesures manuelles en 3 dimensions le long du muscle psoas.

Skeletal Muscle Index (SMI)

Cette mesure est similaire au TPA mais intègre l'ensemble des muscles présent sur une coupe au niveau L3 plutôt que de s'intéresser uniquement aux muscles psoas³³. Un programme d'analyse d'image supplémentaire est nécessaire pour automatiser la mesure pour qu'elle ne prenne pas trop de temps manuellement. Ce genre de programme n'est pas toujours disponible en routine à travers le monde et les mesures peuvent différer selon les logiciels utilisés et les centres utilisateurs. Il est impossible, pour un non radiologue, de réaliser cette mesure par défaut de matériel adapté.

Appendicular Skeletal Muscle Mass (ASM)

Cette approche utilise un appareil d'absorption bi photonique par rayon X pour évaluer la masse musculaire des patients³⁴. Cette technique permet habituellement d'évaluer la densité osseuse pour le dépistage et le suivi de l'ostéoporose. La technique repose sur la comparaison de l'atténuation de deux rayons X d'énergies différentes. Le rapport d'absorption calculé permet de définir la matière traversée et sa quantité.

Une comparaison de ces différentes techniques sur une même population pourrait faire l'objet d'une étude à elle seule pour comparer le temps passé pour effectuer une mesure complète, les différences entre radiologues, junior et sénior par exemple, ou encore pour évaluer leur reproductibilité intrinsèque.

Motifs de l'étude

Le fondement de cette étude était la nécessité de disposer d'un outil d'évaluation fiable aux différents temps de la prise en charge chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique. Si cette problématique est commune à de très nombreuses pathologies cancéreuses, le modèle pancréatique permettait une évaluation approfondie de cette mesure tant la maladie est fulgurante et la perte musculaire marquée en fin de vie. Les patients porteurs d'un cancer du pancréas présentent une cachexie très sévère en fin de vie, plus, nous semblait-il, que dans d'autres pathologies. Un motif secondaire était de pouvoir valider cette mesure de manière fiable afin de pouvoir la réutiliser dans d'autres pathologies où le poids est une variable importante, comme les maladies chroniques de l'intestin, les pathologies de la personne âgée (hors cancer) ou encore les maladies nutritionnelles. Il sera intéressant d'utiliser le TPA dans d'autres maladies pour affirmer ou infirmer son caractère pronostique péjoratif sur la survie globale.

Enfin cette mesure déjà utilisée dans différentes études était peu détaillée dans la littérature, notamment sur son évolution au cours du temps chez un même sujet. L'idée nous apparaissait qu'une mesure itérative du TPA apporterait des informations complémentaires.

De la même manière, lorsque certaines informations sont utiles au moment du diagnostic, le suivi et la cinétique d'un marqueur dans le temps apportent souvent un complément

d'information important (correction d'un marqueur tumoral biologique après traitement, reprise de poids, performance status...).

Ensuite parmi les patients suivis régulièrement, il nous fallait apprécier l'inefficacité manifeste d'un traitement de façon plus précoce afin d'envisager un arrêt des soins. La décision d'arrêt de traitement spécifique en cancérologie est un enjeu éthique. Lorsque la maladie évolue malgré les traitements, la justification de la poursuite d'une chimiothérapie au bénéfice minime voire inexistant se pose légitimement. L'expérience du praticien, l'état général du patient, dont son état nutritionnel, l'ampleur de la masse tumorale ou encore le nombre de sites métastatiques sont, parmi les critères d'aide à la décision, ceux qui permettent d'élaborer des règles de prédiction clinique. Cependant, même avec ces règles de prédiction, il subsistera dans l'esprit de l'oncologue la crainte d'occasionner une perte de chance pour le patient, aussi infime soit-elle, résultant de cette décision de traitement. « *Primum non nocere*, d'abord, ne pas faire de mal ».

Rationnel de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée sur l'ensemble des patients qui ont été suivis à l'Institut de Cancérologie de Lorraine pour au moins une cure de chimiothérapie dans le cadre d'un cancer du pancréas, quel que soit le stade (curatif ou palliatif) de la maladie.

L'ensemble de ces patients devait pour l'inclusion bénéficier d'au moins un scanner abdominal afin de déterminer une valeur de TPA.

Nous avons inclus 114 patients entre Janvier 2009 et Décembre 2015. Seulement 23 d'entre eux avaient bénéficié de 2 scanners ou moins, tous les autres en avaient au moins 3 au cours du suivi. Au total nous avons analysé 713 scanners pour l'ensemble des patients avec une mesure du TPA à chaque fois. La mesure du TPA au premier scanner, le TPA lors de n'importe quel scanner et la décroissance du TPA au cours du suivi sont les critères qui ont été étudiés en analyse univariée premièrement, prenant en compte les facteurs de mauvais pronostic connus pour cette maladie. La population étant hétérogène concernant le stade de la maladie, nous avons réalisé une analyse en sous-groupe pour limiter les facteurs confondants. Ainsi nous avons étudié la population des patients ayant bénéficié d'une chirurgie (objectif curatif) et la population des autres patients (localement avancés et métastatiques, objectif palliatif) cette fois ci de manière multivariée.

Pour limiter les biais de mesure, nous avons réalisé un test de corrélation selon la méthode du benchmark de Fleiss avec un second lecteur, qui a refait les mesures du TPA sur 44 scanners aléatoires³⁵. L'objectif pour obtenir une corrélation « excellente » est un indice >75%. Notre indice de corrélation était >90%.

Article

Sarcopenia is an independent prognostic factor for overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma

A. Lambert¹, J. Salleron², C. Gavoille¹, A. Viard⁴, A. Ayav³, T. Conroy¹, V. Laurent⁴

1. Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France
2. Biostatistics Unit, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France
3. Department of Visceral Surgery, CHU de Nancy, Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France
4. Department of Radiology, CHU de Nancy, Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Keywords: pancreatic adenocarcinoma, sarcopenia, cross-sectional imaging, death, risk, factor, prognostic, overall survival, psoas

Abstract

Our purpose was to evaluate sarcopenia as an independent prognostic factor for overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma to predict early relapses or progressive disease and to help decision-making between chemotherapy maintenance and supportive care treatment only.

From January 2009 to December 2015, all the patients in our center who underwent at least one chemotherapy against pancreatic adenocarcinoma were retrieved (N=114). A retrospective review of the total psoas area (TPA) was performed for each available scan (N=713). The TPA was measured on a single cross-sectional image through the third lumbar vertebrae normalized for stature [TPA (mm²)/height (m²)]. The TPA variation (the percentage decrease in the value of the TPA during the follow-up) was also analyzed.

A TPA level under 420 during the follow-up whatever the time of the measure was an independent prognostic factor of death HR=3.419 ([2.168;5.394]; 95% CI; p<0.0001) and a TPA decrease of more than 20% from baseline was also an independent prognostic factor of death HR=7.169 ([4.526;11.353]; 95% CI; p<0.0001). The multivariate analysis confirmed the results with HR=5.799 ([3.418; 9.839]; 95% CI; p<0.0001) in the non-surgical group and HR=8.089 ([2.157; 30.339]; 95% CI; p=0.0019) in the surgical group for TPA decrease of more than 20% from baseline during the follow-up.

Our analysis shows that regardless of the time of the measurement, a TPA value under 420 and a TPA decrease of more than 20% during the follow-up are strong and independent death risk prognostic factors in patients with pancreatic adenocarcinoma.

Background

Pancreatic cancer (PC) is the fifth most diagnosed cancer worldwide with a very low 5-year survival rate of 1.2-6% and is projected to become the second deadliest cause by 2030 in the United States¹⁻³. Whatever the gender, PC is the only major cancer showing unfavorable trends⁴. A majority of patients with pancreatic adenocarcinoma have an history of weight loss at presentation, which is a poor prognostic factor for patients with cancer⁵, moreover, for patients who underwent chemotherapy with advanced disease⁶. Cachexia is a very prominent symptom in cancer and is defined by a weight loss of more than 5% over the previous 6 months. A recent study showed the loss of muscle mass alone, also known as sarcopenia, was significantly prognostic of a poor survival in patients with colorectal cancer⁷. Sarcopenia is defined by a muscle mass over 2 standard deviations (SD) below that for typical healthy adults (men, 7.26 kg/m²; women, 5.45 kg/m²; by dual-energy x-ray absorptiometry [DEXA] in the western population)^{8,9}. In post-operative setting, sarcopenia is associated with infections, delayed recovery¹⁰ and significantly increase mortality¹¹. Generally, the nutritional status is very important, but there are several options for its assessment as Body Mass Index (BMI), abdominal circumference, skeletal muscle measurement on a single cross-sectional image¹² or biological markers. BMI is widely used to approximate the nutritional status of patients, but it isn't always very precise. In patients with PC, weight losses could be very fast and it is frequent to meet obese patients according to BMI criteria, but who are also cachectic with a huge negative impact on the overall survival^{13,14}. We need tools that are more efficient but also acceptable in routine. The primary objective of this study was to validate Total Psoas Area (TPA) measurement as an independent prognostic factor of overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. Secondary objective was to describe the evolution of the TPA during the follow-up.

Patients and methods

Patients

From January 2009 to December 2015, all patients in our center who underwent at least for one chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma, whatever the stage, were retrieved from the hospital database. The eligibility criteria for this retrospective study was patient aged 18 years or more, who underwent at least for one course of chemotherapy against histologically proven pancreatic adenocarcinoma in our center and for whom at least one CT scan was available.

According to the recommendation, patients had an evaluation every 3 months during chemotherapy and every 6 months thereafter. Palliative patients were followed until death. Follow-up included clinical examination, contrast-enhanced CT scan or MRI and blood work. All computed tomographic scans at baseline and during follow-up were considered for this study.

The institution review board approved this observational study, and this study was approved by the French Data Protection Authority (“Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés”).

Two subgroups have been defined, one for patients who initially underwent surgery with curative intent (surgery group) and the second for all other patients with locally advanced and metastatic patients (non-surgical group).

Anthropometric and Clinical parameters

In the surgery group, the following risk factors of death were collected: tumor size (> 2cm, equivalent to T_{≥2} according to TNM classification), node status (N0 versus N1), number of

examined nodes and ratio positive nodes/ examined nodes, resection margins, Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) after surgery and perineural invasion¹⁵⁻¹⁹.

In the non-surgical group, the following risk prognostic factors were collected: synchronous metastases, presence of liver metastases, baseline albumin < 35g/L, age > 65, performance status, constipation and dyspnea^{20,21}. Benefiting from FOLFIRINOX therapy is a good prognostic factor as well as a good response to first line chemotherapy²⁰.

Weight and TPA were collected iteratively for every CT scan during follow-up. BMI was calculated as weight (kg)/height(m²), according to the World Health Organization classification²². Patients were categorized as underweight (BMI < 18.5), normal (18.5 < BMI < 24.9) and overweight (25 < BMI) according to the OMS classification²². Birthdate, date of death, gender, date of diagnosis, initial localization of the disease, operability at diagnosis, and response to first-line chemotherapy were also retrieved.

Imaging analysis

A retrospective review of the TPA was performed. TPA was measured on a single cross-sectional image through the third lumbar vertebrae when both pedicles are visible with a pre-established density threshold setting between -29 and +150 Hounsfield units. TPA was normalized for height [TPA (area (mm²)/height (m²)].

One radiologist, blinded for all clinical, biological, other anthropometric characteristics, and follow-up, measured TPA (mm²) using manual segmentation on a dedicated post treatment station (Volume GE Healthcare) on enhanced CT scans, performed for routine diagnostic and staging purposes (Fig. 1). For each patient, the TPA decrease from baseline was expressed by a percentage and corresponded to the current TPA value minus the first available TPA value during the follow-up divided by this first available TPA value.

Statistical Analyses

The results were expressed by the means and standard deviations for quantitative variables, and by the frequencies and percentages for qualitative variables. Comparison of quantitative variables was performed by a Shapiro-Wilks test and by a Chi-square test for qualitative parameters.

In the subgroup of died patients, the analysis of the evolution of anthropometric parameters was performed using Linear Mixed Model (LMM) with random coefficients²³. The LMM is adapted in situations when individual follow-ups differ in length and when the repeated measurements did not occur at fixed time. It allows handling the correlations between the repeated measurements. The average evolution (mean structure) of anthropometric parameters was investigated using the plots of the individual profiles against the time before death. According to the trend detected, a linear, quadratic or cubic time effect was chosen for fixed effect. A general unstructured covariance pattern for the random effects was chosen: subject-specific intercepts, linear and eventually quadratic coefficients were fitted. Akaike's Information Criterion (AIC) and Schwarz's Bayesian Criterion (BIC) was used to determine the best model.

The impact of each anthropometric parameter at baseline on overall survival was investigated with a bivariate Cox proportional hazard model. For each parameter, the threshold that maximizes the likelihood of the Cox model was chosen. When no relevant threshold was found with this method, the median value was used to dichotomize the quantitative parameter. The same method was applied on the parameters recorded during the follow-up by computing a Cox proportional hazard model with time varying covariates²⁴. In a second time, in order to adjust results on classical prognosis factors, survival analyses were

performed in surgery and non-surgical group. Thresholds found in the all population were used for the following analyses. In each group, bivariate cox proportional hazard models were performed. Next, the parameters with a p-value less than 0.1 were introduced in a multivariate Cox model with stepwise selection (step for entering set at 0.1 and for removing 0.05). The stability of the model was assessed by a Bootstrap method ²⁵. The adjusted hazard ratio (HR) and its 95% confidence intervals were computed. Illustration of multivariate cox proportional hazard model with time varying covariate in the non-surgical group was performed thanks to a time-dependent Kaplan-Meier plot (KM) by simply updating the cohorts at all event times ²⁶.

Statistical analysis was performed by means of SAS software (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513).

For the reliability of TPA, the aim was to demonstrate that the intraclass correlation coefficient ²⁷ measuring the inter-rater reliability was greater than 0.75 in order to assess the 'excellent' agreement according to Fleiss benchmark ²⁸.

A sample size of 44 CT scans with 2 readers achieves 90% power to detect an intraclass correlation of 0.90 under the alternative hypothesis when the intraclass correlation under the null hypothesis is 0.75 using an F-test with a significance level of 0.025.

Results

Patient characteristics

One hundred and fourteen patients (N=114) were included in analysis. Their clinical characteristics at initial assessment are reported in Table 1. 48 patients (42%) were women and 59 (52%) were under 65 years old. Average weight at first CT scan was 65.4 kg (+/- 13.4). The mean BMI was 23.8 kg/m² (+/-4.1) with no difference between both groups (p=0.76). Thirty-six patients (32%) of the overall population were overweight and 6 patients (5.4%) were underweight. At first CT scan, mean TPA was 509.2+/-153.0 (Table 1) and was not different between surgical and non-surgical patients (p=0.688).

In the whole population, response was observed in 48% of the cases (54 patients). 53 patients were metastatic at first CT scan of which 46 did have at liver metastasis at least. In the surgery group, 87% of patients benefited from Gemcitabine (as it is the recommended adjuvant treatment), but in the non-surgical group the distribution was uniform between Gemcitabine and Folfirinix (respectively 46% and 44.5%).

Evolution of Anthropometric measures before death (85 patients)

By December the 31th of 2015, 85 patients died. For these 85 patients, the TPA decrease from baseline was much more marked within the 3 months before death (Fig. 2a) with an estimation of TPA decrease from baseline equal to -34% [-38.7%; -29.5%] at death.

In the same way, the absolute TPA value decreased sharply 3 months before the last CT scan available at last follow-up (Fig. 2b) with an estimation of TPA at death equal to 336.7[305.7;367.7].

BMI decreased linearly during follow-up ($p < 0.001$) with an estimated loss of 0.17 kg/m^2 (± 0.03) per month (Fig. 2c). The loss of weight was also linear ($p < 0.001$) and estimated to 0.46 kg (± 0.09) per month (Fig. 2d).

Overall survival was 80.6% [71.9%;86.7%] at 6 months, 63.8% [54.1%;72.0%] at 12 months and 37.5% [27.8%;47.1%] at 24 months. Overall survival was significantly better in the surgery group ($p = 0.0004$): at 24 months, 68.2% [45.8%;82.5%] of patients in the surgery group were still alive versus 26.2% [19.3%;40.0%] for the non-surgical group (Fig. 3).

In the whole population, univariate analysis (Table 2) showed that a value of TPA under 460 at first CT scan significantly increased risk of death (HR=1.559; 95% CI, [1.002; 2.427]). Median survival was 15 months for patients with TPA under 460 at first CT scan and 22 months for patients with TPA above. By considering every CT scan available per patient, a TPA under 420 during the follow-up increased significantly the risk of death (HR=3.419 [2.168; 5.394]). In the same way, a TPA decrease of more than 20% from baseline was a prognostic factor of death (HR=7.169 [4.526; 11.353]). Of note, 66 patients (57.9%) had a decrease of more than 20% from their baseline TPA value during the follow-up.

BMI under 18 kg/m^2 during follow-up was also a significant risk factor of death (HR=2.998 [1.651; 5.445]).

Prognostic Factors for Overall Survival in non-surgical population (83 patients)

Prognostic factors of death are presented in Table 3. Univariate analyses showed that significant prognostic factors of death were response to first line chemotherapy (HR=3.265

[1.961; 5.433]), TPA < 420 during follow-up (HR=2.841 [1.722; 4.686]), TPA decrease of more than 20% from baseline (HR=7.867 [4.674; 13.241]) and a BMI < 18 during the follow-up (HR=2.988 [1.471; 6.068]). In multivariate analysis, independent prognostic factors of death are response to first line chemotherapy (HR=2.558 [1.496; 4.374]), TPA < 420 during follow-up (HR=1.962 [1.172; 3.285]) and TPA decrease of more than 20% during the follow-up (HR=5.799 [3.418; 9.839]). BMI was no longer significant. Illustration of the impact of TPA value and TPA decrease from baseline during follow-up is presented in Fig. 4 for a patient who did not respond to first line chemotherapy²⁶.

Prognostic Factors for Overall Survival in Surgery population (31 patients)

Univariate analysis (Table 4) showed that significant prognostic factors of death are the ratio involved nodes/ examined nodes greater than 20 (HR=5.883 [1.116; 30.997]). Response to first-line chemotherapy was also significant (HR=0.173[0.053;0.561]).

During the follow-up, a TPA value less than 420 was a prognostic factor of death (HR=4.747 [1.505; 14.972]), as well as a TPA decrease of more than 20% from baseline (HR= 3.481 [1.238; 9.786]). Neither BMI < 23 kg/m² at first scan nor BMI < 18 kg/m² during the follow-up were significant. In multivariate analysis, independent prognostic factor of death were resection margins (HR=6.086 [1.427; 25.962]), TPA <460 at first scan (HR=8.000 [1.770; 35.714]) and TPA decrease of more than 20% during the follow-up (HR=8.089 [2.157; 30.339]).

Discussion

In this study, TPA at diagnosis and mostly during the follow-up was an effective factor to evaluate sarcopenia and to guess early death in patients with pancreatic adenocarcinoma. The population was retrieved from 2009 to 2015, as we considered that practices in our center and recommended treatments were different before 2009. We would have taken statistical risks including older patients. Benefiting from FOLFIRINOX therapy is a good prognostic factor as well as a good response to first line chemotherapy²⁰, while Folfirinox was not a standard at that time.

Considering the univariate analysis in this whole population, TPA under 460 at first CT scan, TPA <420, TPA decrease of more than 20% from baseline or BMI < 18 during follow-up are significant poor prognostic factors for overall survival. TPA <420 during follow-up is a stronger prognostic factor than BMI <18 with HR = 3.419 versus 2.990. Above all, TPA decrease of more than 20% from baseline during the follow-up is now proved to be a strong poor prognostic factor of overall survival in the global population of patients with pancreatic adenocarcinoma as its HR = 7.169 is more than two-time superior to BMI <18 and TPA < 420.

To be more accurate, a multivariate analysis was conducted to minimize possible biases. Following this objective, we had to define two subgroups as prognostic factors of death are different for curative patients who underwent surgery and in the palliative population. Either way, both analyses are going in the same direction. TPA measure is a strong prognostic factor of death for pancreatic cancer.

In the surgery group, with multivariate analysis, resection margin is an established prognostic factor of death (such as CA 19-9 <180 after surgery, and node status). We confirmed that R1

resection after surgery is an independent prognostic factor of death in this population with HR=6.086, which corroborate the literature. But TPA <460 at first CT scan or TPA decrease of more than 20% from baseline are found to be more efficient to predict death in patients with pancreatic adenocarcinoma who underwent surgery (with respective HR of 8.000 and 8.089). Due to the small number of patients in this group, another study must be conducted to validate these assumptions and eliminate potential biases, although our results are significant.

In the non-surgical group, with multivariate analysis, the absence of response to first-line chemotherapy was a prognostic factor of death as described in the literature (HR=2.558), such as TPA <420 during follow-up (HR=1.962). But mainly, TPA decrease of more than 20% from baseline is a more efficient independent poor prognostic factor for overall survival by more than two times with HR = 5.799.

To resume, TPA decrease of more than 20% from baseline during follow-up is the most accurate prognostic factor of death, in the global population with univariate analysis, but also with multivariate analysis in the two groups.

We recommend to use this marker in routine for the evaluation of patients with pancreatic adenocarcinoma.

In comparison, BMI was not always significant, and anyway not as good as TPA. Indeed, weight measures were not always precise, some values are probably declared during consults and not verified. Many weight values were also missing in the charts. This has inevitably had an impact on the BMI by definition.

As in several studies, sarcopenia was evaluated in a single cross-sectional image ^{11,29-31}.

Various techniques are acceptable, Total Psoas Area (TPA), Total Psoas Volume (TPV), Skeletal Muscle Index (SMI) or Appendicular Skeletal Muscle Mass (ASM) for example.

Total Psoas Area (TPA) is a good method as it is fast and reproducible in daily use.

Three dimensional volumetric assessment of the of the psoas (TPV) ³² was another possible method for our study, however our primary purpose was to validate a technique which could be used quickly in routine for radiologists or even clinicians who doesn't always have a solid radiologic background.

SMI is similar to TPA but considers all the muscles in L3 section instead of both psoas alone ³³, that's why an imaging analysis program is required so the measure isn't too long. Such program is not available worldwide in routine, and measure may differ according to softwares and centers. Furthermore, it is impossible for a non-radiologist to do such measurement.

ASM, which is measured using dual-energy X-ray absorptiometry ³⁴, is not fitting well for such an approach as it requires an extra exam in patients who are already very busy, moreover when repeated measures are needed.

Another study would be interesting to compare different techniques with factors like time to complete a measure, intra-reader between junior and senior radiologist and reproducibility.

Others studies benefited from similar investigations on sarcopenia as death prognostic factor. Choi et al. ³³ and Park et al. ³⁴ in their studies analyzed the cross-sectional area of skeletal muscle at L3 by computed tomography respectively with Rapidia 3D software or with manual delimitation with Picture Archiving Communication System (Infinitt PACS, Seoul, Korea) before being computed automatically by summing tissue pixels and multiplying by

pixel surface area.

Park et al. considered the SMI instead of the TPA. The SMI includes the total muscle area available at L3, but the method requires a software analysis which might not be easily reproducible according to centers and may be to radiologists. Further studies should be conducted to validate a universal image analyzing software in this particular field.

Choi et al. as far as they are concerned, choose to compare the volume of the psoas muscle to be more effective. Such an approach is very qualitative, but not easy to adopt in routine as the measurements might take time. We needed an acceptable tool for practitioners and radiologists without depriving them of much time.

Our approaches were similar, but to go a step further, we added the notion of evolution of the measures at each CT scan, which reflects the nutritional status, and might be the only method to predict short time death when the TPA curves are breaking. Furthermore, considering the two major death risk factors of this study, TPA value and TPA decrease of more than 20% from baseline, we are able to propose a time-dependent probability of survival for patients with non-curative pancreatic adenocarcinoma.

Further analyses are required to validate suggestion that TPA < 420 during follow-up and TPA decrease of more than 20% from baseline are 3-month predictive factor of death. This 3-month period before death is very interesting in routine as it is a key time in palliative care.

The break in the baseline TPA decrease curve is finally more predictive of death than any other method as it happens later in the evolution of the disease. We now have strong grounds to question ourselves whether if we could responsibly continue specific treatments when a patient has lost more than 20% of his baseline TPA as the issue will certainly soon be

death. To confirm this suspicion requires to conduct a prospective trial to determine whether actual treatment or best supportive care only for patient who present a TPA decrease of more than 20% from baseline is better.

The collection of all data led us to develop a Smartphone application to make things easier. The PSOAS app is now available on the Apple Store for further investigations.

We now provide a tool to evaluate patients at two key time of the support. First at diagnosis, where we need to evaluate immediately the condition and the nutritional status of a patient without necessarily having knowledge of his past. Second, during iterative consults of treatment or surveillance, where we could evaluate precisely the evolution of the condition of the patient. We introduced the concept of evolution of TPA as a support factor for decision making.

Cachexia goes alongside with inflammation, and logically a simple blood test would be very attractive to evaluate sarcopenia, but excepting patients already included in study protocols, all the validated predictive markers of malnutrition and cachexia are difficult to retrieve. For feasibility and economic reasons, it is understandable not to sample biological markers like LDH, albumin or pre-albumin in addition to the standard analyses in every consult when a CT scan is already available. Moreover, these biological markers are not effective enough to predict the evolution of the nutritional status and sarcopenia, it gives only a retrospective view of the status. Probably in part because patients with pancreatic adenocarcinoma often presents severe cachexia at diagnosis and numbers are already very low. It is frequent to meet patients at diagnosis with a recent weight loss of 10 or more kg in the last few weeks. It is even the most frequent revealing cause of cancer for those patients. In our study, comparable BMI between both subgroups at first scan is not surprising and could be

explained because the weight loss often occurs before diagnosis. The result is that both groups are cachectic at referral whether they run for curative or palliative treatment. TPA measure allows us to be more specific when traditional markers are not efficient anymore.

One the limit of this study was we weren't able to collect enough data from patients to evaluate the relevance of biological markers. A prospective study must be conducted to compare anthropomorphic measures and biological markers directly.

In pancreatic cancer, cachexia and sarcopenia are different from other diseases as they are almost never reversible. In chronic affection such as Crohn's disease or anorexia, nutrition support has a positive effect on the nutritional status of patients. Conversely in pancreatic cancer, once sarcopenia is installed, it is extremely rare to reverse it, even with nutritional support (and if it does, pancreatic cancer diagnosis must be carefully verified). Early nutritional support is obviously a good approach the increase overall survival but won't probably be enough to make specific treatments work better. We must explore why in this particular disease patients are quickly resistant to treatment without having large chances of response.

Tables

Table 1. Patients characteristics at diagnosis

	Total (n=114)	Surgery (n=31)	No surgery (n=83)
Sex	-	-	-
Women	48(42%)	13(42%)	35(42%)
Men	66(58%)	18(58%)	48(58%)
Age ^Δ	-	-	-
<65 years	59(52%)	19(61%)	40(48%)
>=65 years	55(48%)	12(39%)	43(52%)
Weight at first scan (mean+/- std)	65.4+/-13.4	65.8+/-13.1	65.2+/-13.6
BMI at first scan (mean+/- std)	23.8+/-4.1	24.0+/-3.8	23.8+/-4.3
TPA at first scan (mean+/- std)	509.2+/-153.0	518.7+/-159.5	505.7+/-151.4
Response	1 missing	1 missing	-
No	59(52%)	14(47%)	45(54%)
Yes	54(48%)	16(43%)	38(46%)
Initial location	3 missing	1 missing	2 missing
Head	72(65%)	26(87%)	46(57%)
Body + Tail	39(35%)	4(13%)	35(43%)
T *	8 missing	1 missing	7 missing
1	2(2%)	2(7%)	0
2	11(10%)	9(30%)	2(3%)
3	25(24%)	18(60%)	7(9%)
4	68(64%)	1(3%)	67(88%)
N	7 missing	1 missing	6 missing
0	21(20%)	8(27%)	13(17%)
1	86(80%)	22(73%)	64(83%)
M	2 missing	1 missing	1 missing
0	60(53%)	30(97%)	30(37%)
1	53(47%)	1(3%)	52(63%)
Liver metastasis	-	-	-
No	68(60%)	31(100%)	37(45%)
Yes	46(40%)	0(0%)	46(55%)
Other metastasis	-	-	-
No	88(77%)	30(97%)	58(70%)
Yes	26(23%)	1(3%)	25(30%)
Chemotherapy	-	-	-
Folfinrox	39(34%)	2(6.5%)	37(44.5%)
Gemcitabine	65(57%)	27(87%)	38(46%)
Other	10(9%)	2(6.5%)	8(9.5%)
CA 19-9 post-surgery		11 missing	
< 180		19(95%)	
>= 180		1(5%)	
Resection margin		5 missing	
R0		13(50%)	
R1		13(50%)	
Perineural invasion		5 missing	
No		3(11%)	
Yes		24(89%)	
Examined nodes		2 missing	
<22		14(48%)	
>=22		15(52%)	
Ratio positive nodes/total nodes		2 missing	
<20		21(72%)	
>=20		8(28%)	

^ΔDichotomized at the median value

*Stage has not been considered as survival prognosis factor according to its distribution

Table 2. Univariate analyses of overall survival according anthropometric measures at baseline and during the follow-up in the whole population (114 patients)

	Univariate analysis	
	HR and 95% CI	p-value
At first scan		
TPA [†] <460 ≥460	1.559[1.002 ;2.427] 1	0.0491
BMI* ≤23 >23	1 0.800[0.519 ;1.231]	0.3100
Weight [†] <65 ≥65	1.13[0.73;1.75] 1	0.5874
During follow-up		
TPA [†] <420 ≥420	3.419[2.168 ;5.394] 1	<0.0001
TPA decrease [†] <-20% ≥-20%	7.169[4.526 ;11.353] 1	<0.0001
BMI [†] <18 ≥18	2.998[1.651 ;5.445] 1	0.0003
Weight [†] <65 ≥65	1.92[1.16;3.19] 1	0.0116

* Dichotomized at the median value

† Dichotomized at the value that maximizes the likelihood of the Cox proportional hazard model

Abbreviations: HR: Hazard Ratio; 95% CI: 95% confidence interval; TPA: Total Psoas Area; BMI: Body Mass index;

Table 3. Prognosis factor of overall survival for locally advanced and metastatic patients: univariate and multivariate Cox proportional hazard model

	Univariate analysis		Multivariate analysis ^Δ	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Sex				
Women	1	0.9820		
Men	0.994 [0.612 ;1.617]			
Age*				
<65 years	1	0.8183		
≥65 years	1.059 [0.651 ;1.722]			
Response ^θ				
No	3.265 [1.961 ;5.433]	<0.0001	2.558 [1.496 ;4.374]	0.0006
Yes	1		1	
Initial location				
Head	0.974 [0.597 ;1.590]	0.9165		
Body + Tail	1			
N				
0	1	0.8761		
1	0.947 [0.475 ;1.886]			
M				
0	1	0.3323		
1	1.279 [0.777 ;2.106]			
Liver metastasis ^θ				
No	1	0.6013		
Yes	1.139 [0.700 ;1.853]			
Other metastasis				
No	1	0.0734	-	
Yes	1.593 [0.957 ;2.653]			
Chemotherapy				
Folfinrox	0.871 [0.515 ;1.472]	0.4142		
Gemcitabine	1			
Other	1.537 [0.673 ;3.506]			
At first scan				
TPA [*]				
<460	1.371[0.841 ;2.235]	0.2055		
≥460	1			
BMI ^{*θ}				
≤23	1	0.0858	-	
>23	0.643 [0.389 ;1.064]			
Weight [*]				
<65	1.32[0.81;2.17]	0.2627		
≥65	1			
During follow-up				
TPA ^θ				
<420	2.841 [1.722 ;4.686]	<0.0001	1.962 [1.172 ;3.285]	0.0104
≥420	1		1	
TPA decrease ^{*αθ}				
<-20%	7.867 [4.674 ;13.241]	<0.0001	5.799 [3.418 ;9.839]	<0.0001
≥-20%	1		1	
BMI ^{*θ}				
<18	2.988 [1.471 ;6.068]	0.0025	-	
≥18	1			
Weight [*]				
<65	1.95[1.10;3.45]	0.0213	-	
≥65	1			

* Threshold used in the all population; ^θ Parameters included in the multivariate Cox proportional hazard model;

^α 51 patients out of 83 (61.4%) presented a TPA decrease of more than 20% from baseline during follow-up;

^ΔFinal multivariate model after stepwise selection and bootstrap validation

Table 4. Prognosis factor of overall survival for patients who underwent surgery, univariate and multivariate Cox proportional hazard model

	Univariate analysis		Multivariate analysis ^Δ	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Sex				
Women	1.683 [0.607 ;4.669]	0.3173		
Men	1			
Age*				
<65 years	1	0.4199		
≥65 years	1.541 [0.539 ;4.411]			
Response ^θ				
No	1	0.0035	-	
Yes	0.173 [0.053 ;0.561]			
N				
0	1	0.1900		
1	2.410 [0.647 ;8.984]			
Resection margins ^θ				
R0	1	0.0737	1	
R1	2.999 [0.900 ;9.992]		6.086 [1.427 ;25.962]	0.0147
CA 19-9 post-surgery				
< 180	1	0.1620		
≥ 180	1.006 [0.997 ;1.016]			
Examined nodes				
<22	1	0.4803		
≥22	1.491 [0.492 ;4.518]			
Ratio positive nodes/ examined nodes ^θ				
<20	1	0.0366	-	
≥20	5.883 [1.116 ;30.997]			
At first scan				
TPA ^{*θ}				
<460	2.746[0.969 ;7.782]	0.0574	8.000 [1.770 ;35.714]	0.0069
≥460	1		1	
BMI*				
≤23	1.461[0.536 ;3.983]	0.4585		
>23	1			
Weight [*]				
<65	0.55[0.18;1.67]	0.2951		
≥65	1			
During follow-up				
TPA ^{†θ}				
<420	4.747[1.505 ;14.972]	0.0079	-	
≥420	1			
TPA decrease ^{*αθ}				
<-20%	1	0.0180	1	0.0019
≥-20%	3.481[1.238 ;9.786]		8.089 [2.157 ;30.339]	
BMI ^{*θ}				
<18	2.920[0.853 ;9.994]	0.0878	-	
≥18	1			
Weight [*]				
<65	2.12[0.57;7.81]	0.2592		
≥65	1			

*Threshold used in the all population; ^θ Parameters included in the multivariate Cox proportional hazard model;

^α 15 patients out of 31 (48,4%) presented a TPA decrease of more than 20% from baseline during follow-up;

^ΔFinal multivariate model after stepwise selection and bootstrap validation

Figures

Figure 1. Example of manually drawn TPA on CT scan

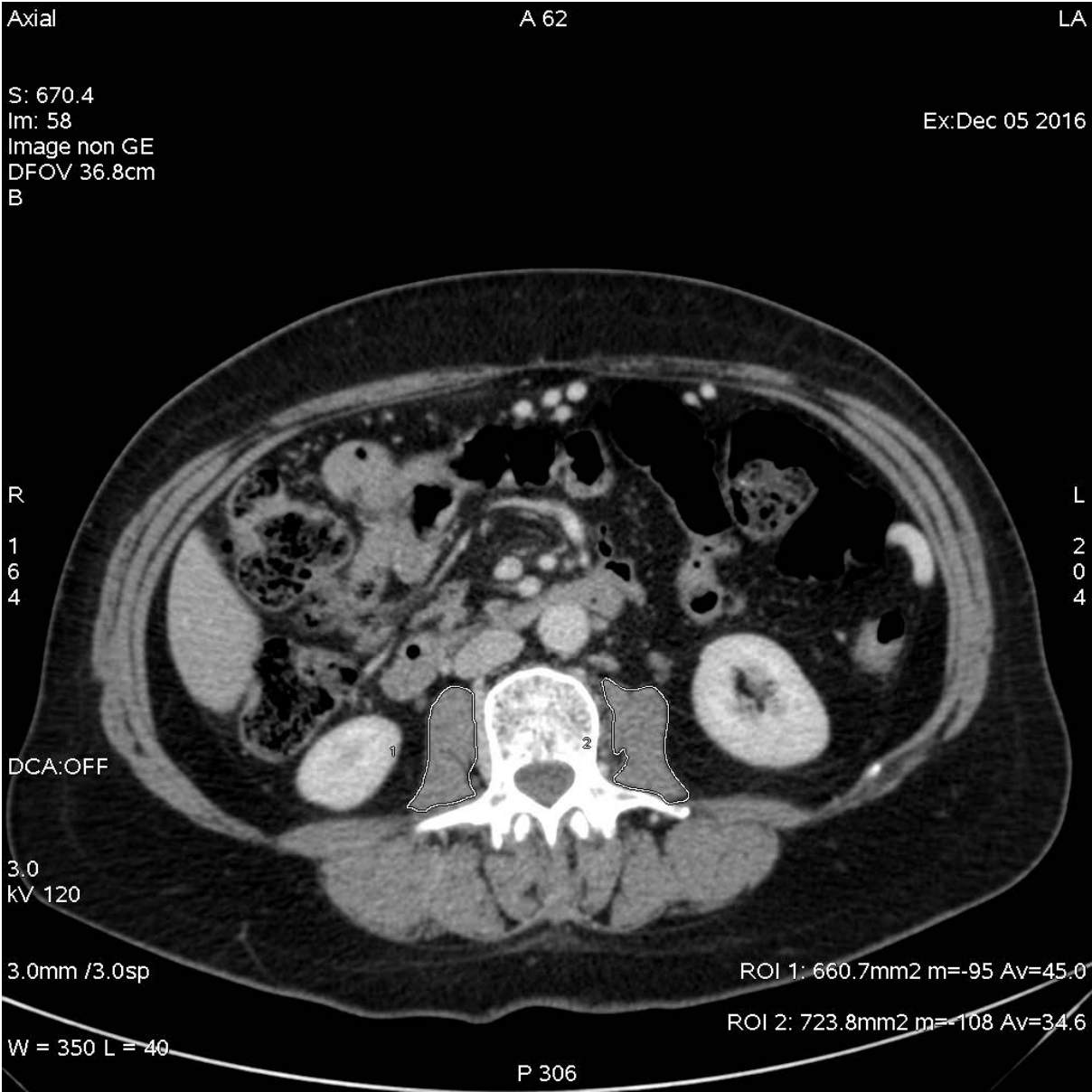
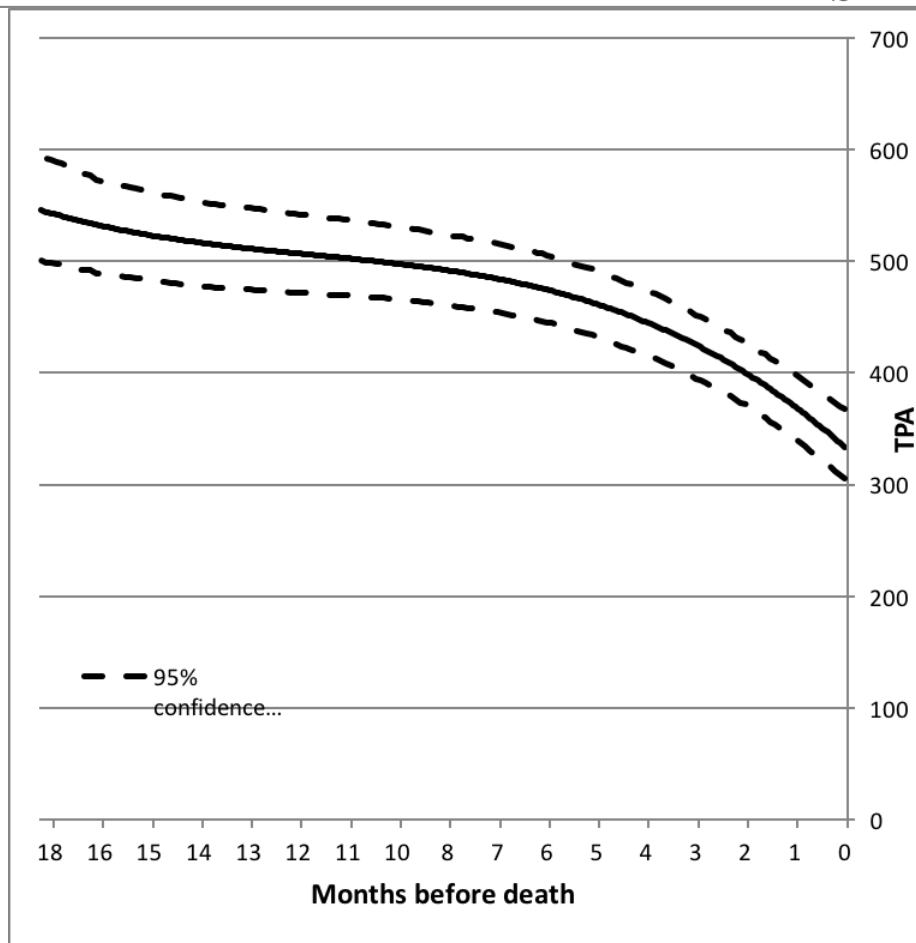
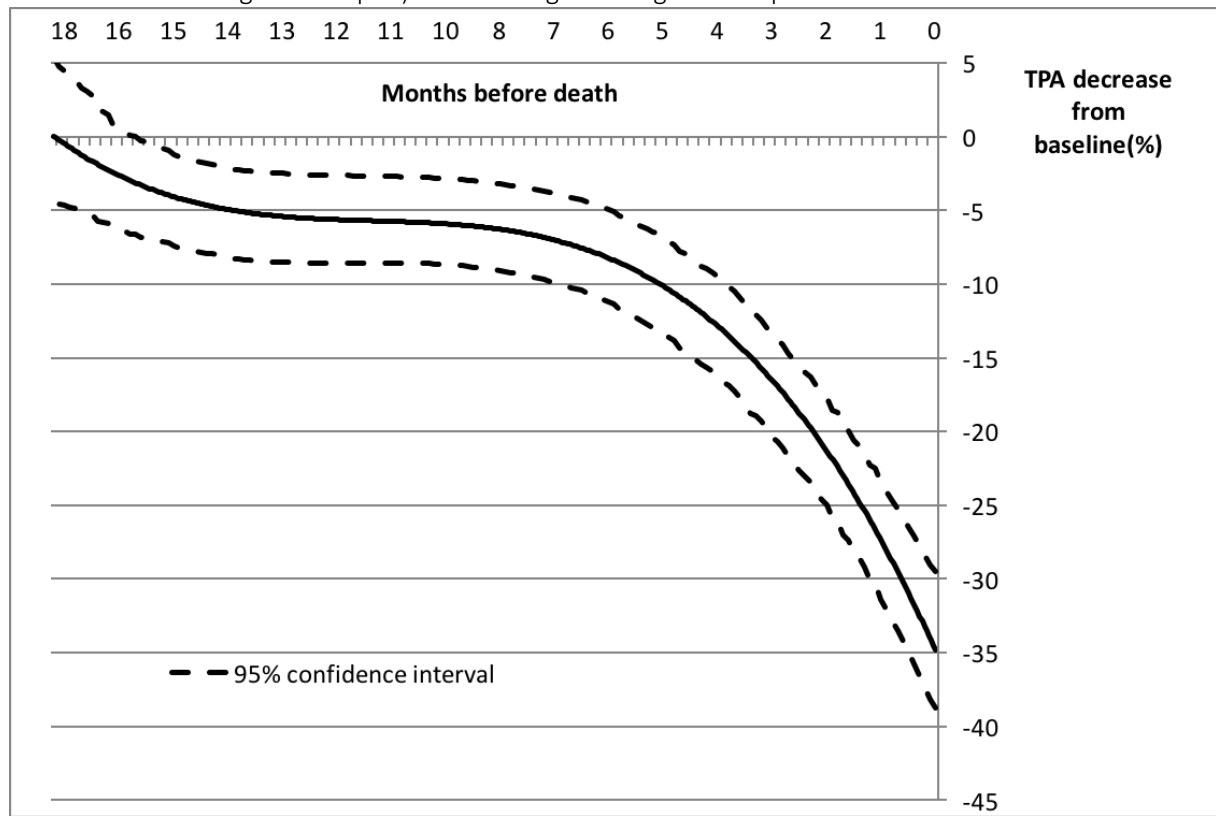


Figure 2. a) TPA decrease from baseline during follow-up. b) absolute TPA value during follow-up. c) BMI decrease during follow-up. d) Loss of weight during follow-up.



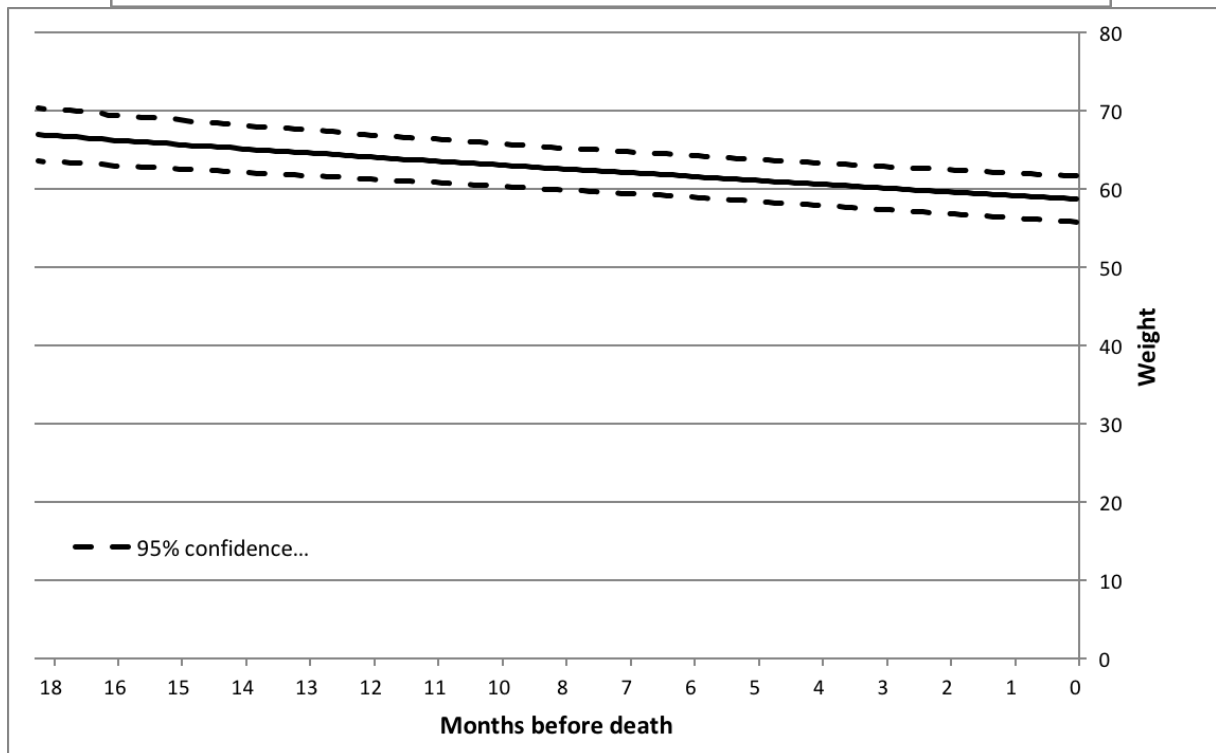
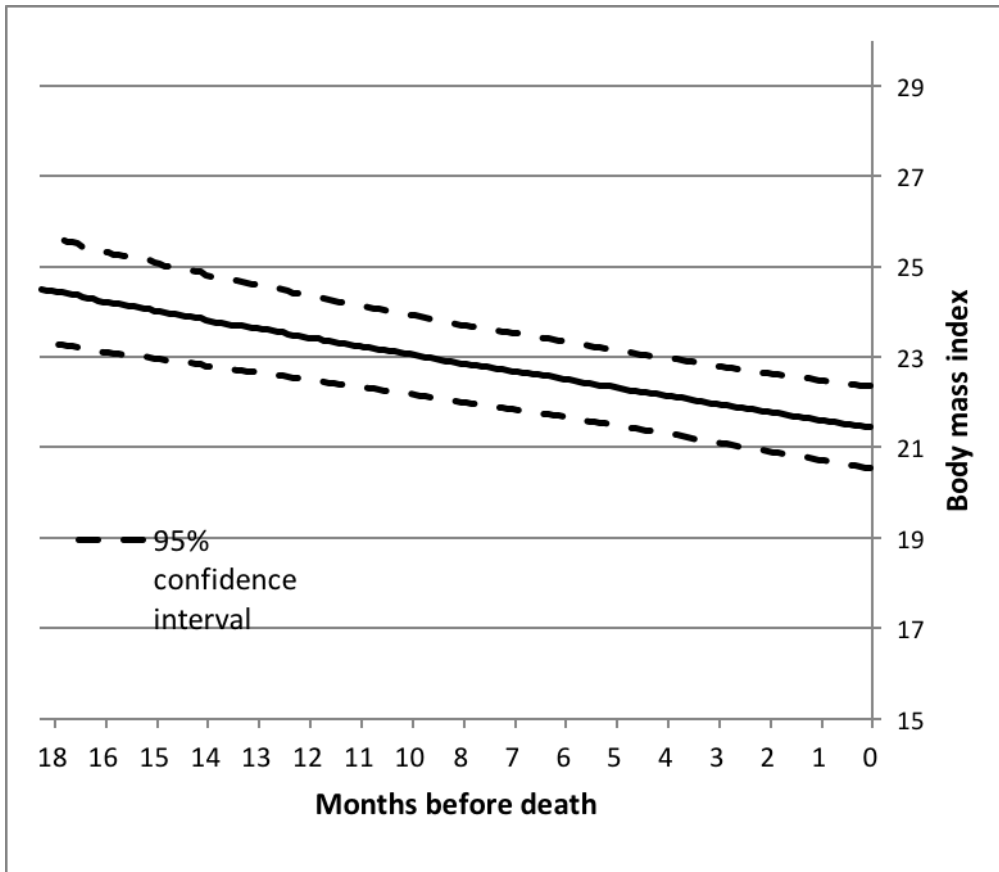


Figure 3. Kaplan Meier graph of overall survival according to surgery and non-surgical group.

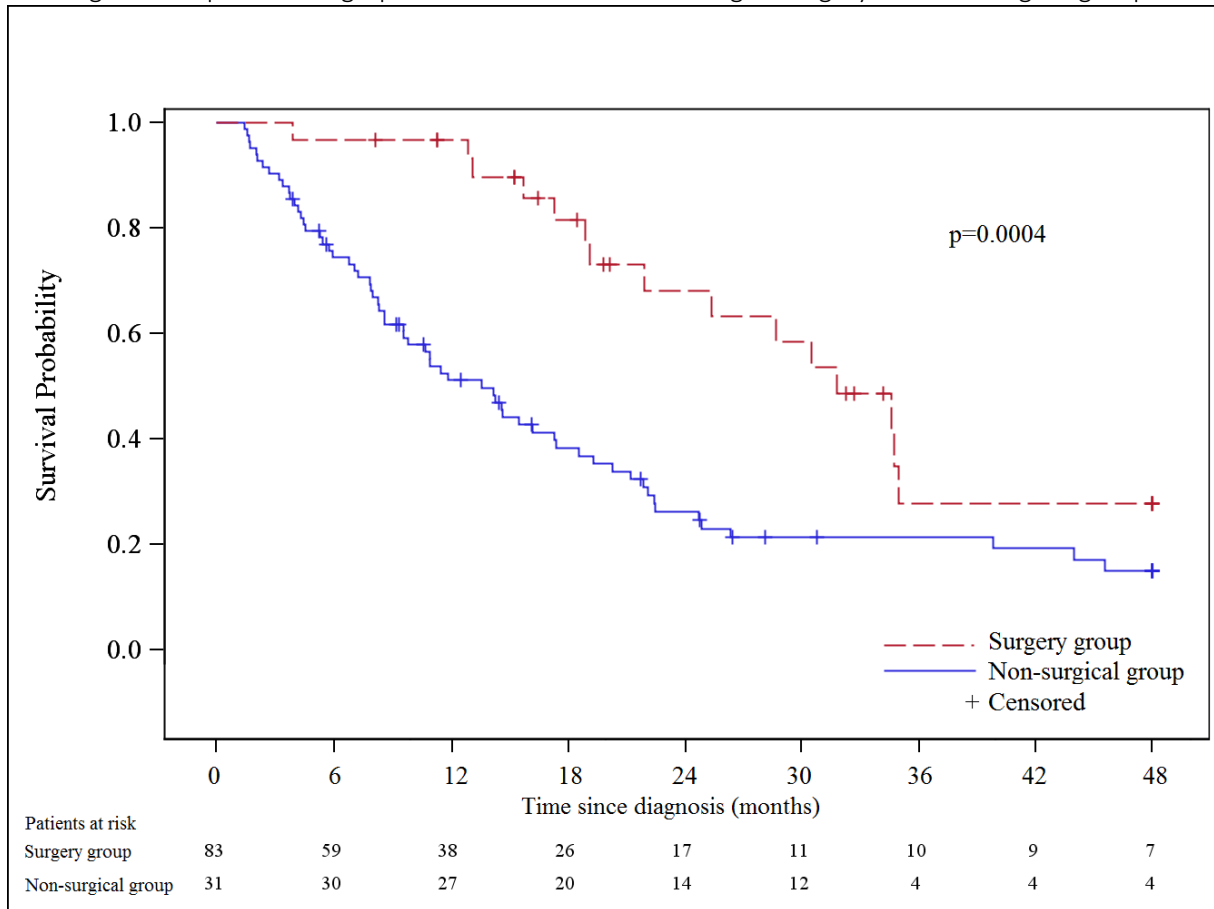
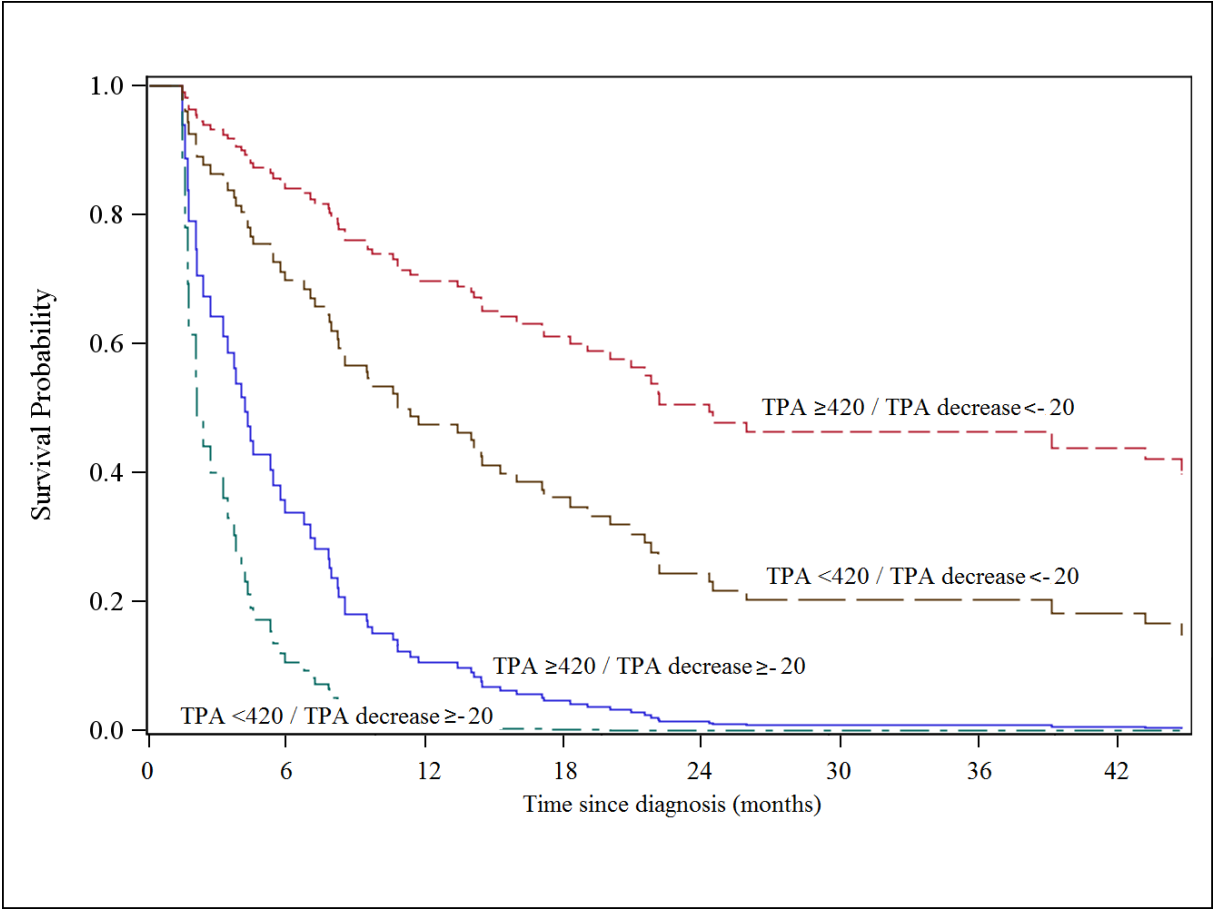


Figure 4. Illustration of multivariate analysis for the non-surgical group: Impact on overall survival of TPA value and TPA decrease from baseline during follow-up for a patient who did not respond to first line chemotherapy: time-dependent Kaplan-Meier plot (KM) by updating the cohorts at all event times



References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913–21.
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* 2015;26(4):779–86.
5. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34(4):503–9.
6. Choi Y, Kim T-Y, Lee K, et al. The Impact of Body Mass Index Dynamics on Survival of Patients With Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2014;48(1):13–25.
7. Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, Schuieren MAE de van der, et al. Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive for Poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1339–44.
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489–95.
9. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147(8):755–63.
10. Liefvers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012;107(6):931–6.
11. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2015;261(6):1173–83.
12. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *J Parenter Enter Nutr* 2016;40(3):308–18.
13. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1539–47.
14. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(22):6973–9.
15. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007;141(5):610–8.
16. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):165–74.
17. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node

- ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004;70(3):235–40; discussion 240.
18. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2855–62.
 19. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5918–22.
 20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25.
 21. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(1):23–9.
 22. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i – xii, 1–253.
 23. Molenberghs G, Verbeke G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*, Springer, New York. 2000.
 24. Therneau T. *Extending the Cox model*, Mayo Clinic, Rochester, Technical report number 58. 1996.
 25. Sauerbrei W, Schumacher M. A bootstrap resampling procedure for model building: application to the Cox regression model. *Stat Med* 1992;11(16):2093–109.
 26. Snapinn SM, Jiang Q, Iglewicz B. Illustrating the Impact of a Time-Varying Covariate With an Extended Kaplan-Meier Estimator. *Am Stat* 2005;59(4):301–7.
 27. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86(2):420–8.
 28. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd edition, John Wiley, New York. pp. 38–46.
 29. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 1998;85(1):115–22.
 30. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9(7):629–35.
 31. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(5):997–1006.
 32. Amini N, Spolverato G, Gupta R, et al. Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg* 2015;19(9):1593–602.
 33. Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS ONE* [Internet] 2015 [cited 2016 May 12];10(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593598/>
 34. Park I, Choi SJ, Kim YS, et al. Prognostic Factors for Risk Stratification of Patients Recurrent or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Who were Treated with Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Cancer Res Treat* [Internet] 2016 [cited 2016 Jun 2]; Available from: <http://e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2015.250>

Synthèse et perspectives

Dans cette étude, nous avons montré que la mesure du TPA au moment du diagnostic et surtout lors du suivi était un facteur pronostique efficace de la survie globale et pouvait prédire le risque de décès précoce des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique.

La population a été recueillie de 2009 à 2015 car les pratiques dans notre centre et les traitements recommandés avant cette période étaient différents. Nous voulions éviter un risque statistique supplémentaire en incluant des patients plus anciens. Le Folfirinox n'était pas encore un standard en maladie métastatique à cette époque alors que les patients qui bénéficient de cette chimiothérapie désormais ont une amélioration de leur survie globale²⁵.

L'analyse univariée de la population globale nous a montré qu'un TPA inférieur à 460 au premier scanner, un TPA inférieur à 420 lors du suivi, une décroissance du TPA de plus de 20% par rapport au TPA initial ou un IMC inférieur à 18 lors du suivi sont des facteurs de mauvais pronostic significatifs de la survie globale. Le TPA inférieur à 420 lors du suivi et surtout la décroissance du TPA de plus de 20% par rapport au TPA initial sont des facteurs de mauvais pronostic plus puissants que l'IMC inférieur à 18 lors du suivi.

Une analyse multivariée a ensuite été conduite pour minimiser les biais possibles liés aux autres facteurs de risques connus en divisant la population en deux sous-groupes. Un groupe ayant bénéficié d'une chirurgie à visée curative et un autre groupe avec les patients localement avancés et métastatiques, donc à visée palliative d'emblée. Une fois encore le TPA s'est révélé être le plus puissant facteur pronostic de décès pour le cancer du pancréas.

Toutes analyses confondues, une décroissance du TPA de plus de 20% par rapport au TPA initial est le facteur de risque de décès le plus puissant de tous, tous stades confondus. Nous recommandons son utilisation en routine pour l'évaluation des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique.

En comparaison, l'IMC n'était pas toujours significatif, et de toute façon jamais aussi efficace que le TPA. Néanmoins il convient de pondérer cette découverte par le fait que le poids n'était pas toujours très précis dans les dossiers. Certaines valeurs retrouvées ont probablement été déclarées par ignorance des patients de leur perte de poids lors des consultations et non vérifiées. Il manquait également plusieurs mesures dans les dossiers. Ce qui a probablement eu un impact sur l'IMC par définition.

D'autres études dans la littérature ont été conduites en évaluant la sarcopénie comme facteur de risque de décès. Choi et al.³⁴ et Park et al.³⁴ dans leurs études respectives ont également évalué la masse musculaire sur des imageries en coupe, par mesure manuelle, ou bien automatisée.

Park et al. ont mesuré le SMI sur une coupe de scanner au niveau L3 à l'aide d'un logiciel d'analyse d'image, ce qui peut engendrer un biais selon les centres et peut être selon les radiologues. Une étude devrait être menée pour assurer la reproductibilité d'un tel logiciel dans ce domaine précis.

Choi et al. quant à eux ont mesuré le TPV pour plus de précision. Une telle approche est qualitative mais difficile à adopter en routine étant donné le temps nécessaire plus important pour réaliser les mesures. Il serait intéressant de comparer le TPA avec le TPV pour voir si ce dernier apporte vraiment un gain en précision.

Notre approche était similaire, mais pour aller plus loin dans la connaissance de cette mesure du TPA, nous avons décidé d'évaluer sa variation dans le temps. Selon nous, c'est la seule méthode qui permet de prédire le décès proche d'un patient lorsqu'il y a une cassure dans la courbe de variation du TPA (contrairement à celle de l'IMC qui ne présente pas de cassure en fin de vie). Considérant les deux facteurs de risque principaux retrouvés dans cette étude (TPA < 420 et baisse du TPA de plus de 20%), nous sommes en mesure de proposer une

probabilité de survie en fonction du temps pour les patients bénéficiant d'une prise en charge palliative. Un TPA < 420 lors du suivi ou une décroissance du TPA de plus de 20% par rapport à sa valeur initiale semblent être des facteurs prédictifs de décès à 3 mois. Cette période de 3 mois avant le décès est intéressante en routine car c'est un des temps clés de la prise en charge palliative. Une seconde étude sera nécessaire pour confirmer ce résultat.

Il est par exemple licite de questionner la poursuite d'un traitement par chimiothérapie chez un patient dont l'espérance de vie attendue serait inférieure à 3 mois. Il faudrait peut-être privilégier les soins palliatifs exclusifs. Un essai prospectif pourrait répondre à cette question en proposant une prise en charge palliative exclusive à ces patients pour qui le TPA donnerait une espérance de vie inférieure à 3 mois, comparée à la prise en charge habituelle pouvant proposer une poursuite de chimiothérapie.

Ainsi, le TPA nous renseigne au moment du diagnostic, lorsque nous avons besoin d'évaluer le patient immédiatement, sans avoir forcément connaissance de ses antécédents anthropomorphiques. Mais aussi lors du suivi, où nous avons introduit le concept d'évolution du TPA, nous permettant une estimation plus précise du risque de décès à court terme.

Ce travail nous a permis de développer un outil de calcul rapide du TPA en ligne (Figure 1)³⁶.

Un des biais de cette étude est l'absence de bras contrôle avec des patients qui n'auraient pas bénéficié de chimiothérapie, ce qu'il nous était difficile de faire étant donné la petite proportion de patients n'ayant aucun traitement spécifique après diagnostic.

Un autre biais important de cette étude est l'absence de comparaison aux méthodes biologiques d'évaluation de la cachexie et de la dénutrition en général. La cachexie s'accompagne d'une inflammation mais nous ne disposons pas d'assez de valeurs biologiques (albumine, pre-albumine, CRP, LDH) dans les dossiers pour permettre une analyse statistique

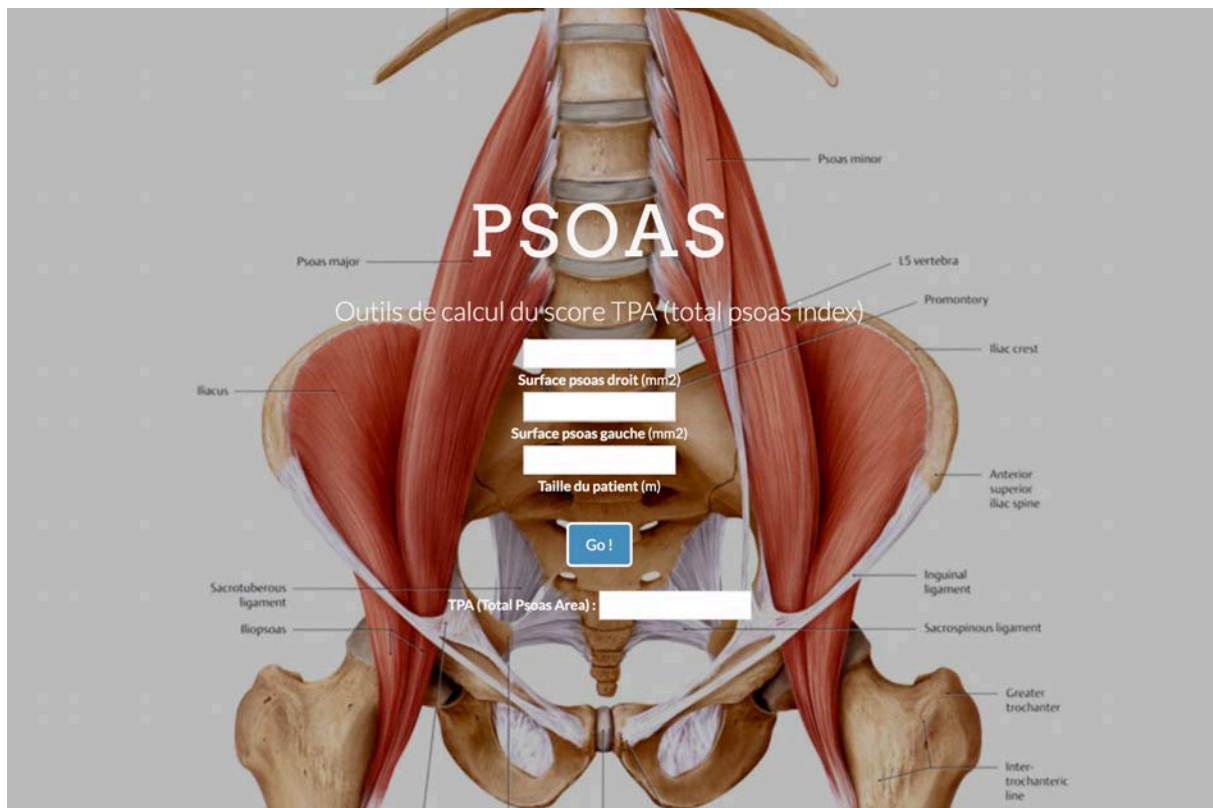
convenable. Pourtant une simple prise de sang pour définir un marqueur pronostic de décès dans le suivi est un concept intéressant.

Pour répondre à cette question, il faudra étudier prospectivement les marqueurs connus de dénutrition mais aussi les marqueurs de l'inflammation dans le suivi et peu de temps avant le décès des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique. L'étude de Gupta et al. nous montre que l'albumine est un marqueur pronostique important de la survie globale chez les patients atteints de cancer. Le cancer du pancréas mérite d'être évalué avec attention sur ce point puisque les patients présentent souvent une dénutrition sévère dès le diagnostic, avec parfois une perte de poids de plus de 10kg en quelques semaines. Les deux populations (groupe des patients opérés et groupe des patients non opérés) présentaient une cachexie sévère dès le diagnostic, sans possibilité de distinguer les patients au pronostic curatif des patients pris en charge de façon palliative d'emblée. Le TPA et sa variation dans le temps nous permettent d'être plus précis dans notre approche du pronostic de survie globale désormais. L'albumine et la pre-albumine doivent être comparées dans cette situation précise mais aussi au moment de la fin de vie. Le TPA nous renseigne sur le risque de décès à court terme lorsque celui-ci diminue de plus de 20% par rapport à sa valeur initiale, il n'est pas certain que l'albumine et la pre-albumine aient une variation si importante en période de fin de vie.

Concernant le cancer du pancréas, la cachexie et la sarcopénie sont différentes d'autres maladies dans le sens où elles ne sont pratiquement jamais réversibles. Dans les maladies chroniques de l'intestin comme la maladie Crohn, ou dans l'anorexie mentale, la prise en charge nutritionnelle a un impact positif sur le statut nutritionnel des patients. En revanche, pour le cancer du pancréas, une fois que la sarcopénie est installée, il est extrêmement rare de pouvoir la corriger, et si c'est le cas, le diagnostic anatomopathologique doit sérieusement être remis en cause.

Dans leur étude, Temel et al. proposent une approche intéressante avec des soins palliatifs précoces chez les patients atteints de cancer bronchiques non à petite cellule¹⁷. Cette pathologie présente bien des similitudes avec le cancer du pancréas, notamment pour son pronostic défavorable et la façon brutale dont le patient peut s'aggraver après échappement des traitements. Leur approche a montré qu'une prise en charge palliative précoce améliorerait le pronostic concernant la survie globale, d'une manière comparable à un traitement par chimiothérapie. Nous avons besoin d'étudier la prise en charge précoce par une équipe de soins palliatifs chez ces patients atteints d'un cancer du pancréas incurable, notamment sur le plan nutritionnel, comme c'est le cas dans la population des patients opérables. Les pistes de recherche peuvent aussi explorer les nouveaux traitements de la sarcopénie, comme l'anamoreline, un agoniste du récepteur à la ghreline, qui a montré une augmentation significative de la masse maigre, mais pas de la force de poigne, dans deux essais randomisés, multicentriques de phase III (ROMANA 1 et ROMANA 2)³⁷. Enfin une approche des pathologies voisines, telles que les cancers gastriques, ou les cancers des voies aéro-digestives supérieures, qui entraînent également des dénutritions très sévères, serait bénéfique pour la validation du TPA dans un champs plus large de pathologies. Voir dans des pathologies plus rarement létales telles que l'anorexie mentale et les maladies chroniques de l'intestin, cette fois ci comme méthode d'évaluation simple de la sarcopénie.

Figure 1. Outil de calcul rapide du TPA en ligne.



Références de la thèse

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913–21.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29.
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* 2015;26(4):779–86.
5. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34(4):503–9.
6. Choi Y, Kim T-Y, Lee K, et al. The Impact of Body Mass Index Dynamics on Survival of Patients With Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2014;48(1):13–25.
7. Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, Schueren MAE de van der, et al. Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive for Poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1339–44.
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489–95.
9. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147(8):755–63.
10. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012;107(6):931–6.
11. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2015;261(6):1173–83.
12. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *J Parenter Enter Nutr* 2016;40(3):308–18.
13. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1539–47.
14. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(22):6973–9.
15. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010;9:69.
16. Afaneh C, Gerszberg D, Slattery E, Seres DS, Chabot JA, Kluger MD. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015;4(1):59–71.
17. Temel JS, Greer JA, Admane S, et al. Longitudinal Perceptions of Prognosis and Goals of Therapy in Patients With Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: Results of a Randomized

Study of Early Palliative Care. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2319–26.

18. Cho IR, Chung MJ, Bang S, et al. Gemcitabine based neoadjuvant chemoradiotherapy therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2013;13(5):539–43.
19. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310(14):1473–81.
20. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *The Oncologist* 2014;19(3):266–74.
21. Neoadjuvant mFolfirinox With or Without Preoperative Concomitant Chemoradiotherapy in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Carcinoma (PANDAS-PRODIGE 44) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 Sep 21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02676349>
22. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2403–13.
23. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2003;14(3):481–9.
24. Conroy T, Paillot B, François E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23(6):1228–36.
25. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25.
26. 9. Cancer du pancréas | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2016 Sep 21]; Available from: <http://www.snfge.org/content/9-cancer-du-pancreas>
27. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology* 2014;146(1):291–304.e1.
28. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 5):v56–68.
29. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(4):343–57.
30. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(11):1562–8.
31. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al. Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2012;16(8):1478–86.
32. Amini N, Spolverato G, Gupta R, et al. Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg* 2015;19(9):1593–602.
33. Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy,

Independent of Body Mass Index. PLoS ONE [Internet] 2015 [cited 2016 May 12];10(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593598/>

34. Park I, Choi SJ, Kim YS, et al. Prognostic Factors for Risk Stratification of Patients Recurrent or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Who were Treated with Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Cancer Res Treat* [Internet] 2016 [cited 2016 Jun 2]; Available from: <http://e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2015.250>

35. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd edition, John Wiley, New York. pp. 38–46.

36. Lambert A. Outil de calcul du score de TPA (Total Psoas Area) en ligne. [Internet]. Available from: <http://www.psoas.fr>

37. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016;17(4):519–31.

VU

NANCY, le **21 août 2016**
Le Président de Thèse

Professeur Thierry CONROY

NANCY, le **1^{er} septembre 2016**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9199

NANCY, le **12 septembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Our purpose was to evaluate sarcopenia as an independent prognostic factor for overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma to predict early relapses or progressive disease and to help decision-making between chemotherapy maintenance and supportive care treatment only.

From January 2009 to December 2015, all the patients in our center who underwent at least one chemotherapy against pancreatic adenocarcinoma were retrieved (N=114). A retrospective review of the total psoas area (TPA) was performed for each available scan (N=713). The TPA was measured on a single cross-sectional image through the third lumbar vertebrae normalized for stature [TPA (mm²)/height (m²)]. The TPA variation (the percentage decrease in the value of the TPA during the follow-up) was also analyzed.

A TPA level under 420 during the follow-up whatever the time of the measure was an independent prognostic factor of death HR=3.419 ([2.168;5.394]; 95% CI; p<0.0001) and a TPA decrease of more than 20% from baseline was also an independent prognostic factor of death HR=7.169 ([4.526;11.353]; 95% CI; p<0.0001). The multivariate analysis confirmed the results with HR=5.799 ([3.418; 9.839]; 95% CI; p<0.0001) in the non-surgical group and HR=8.089 ([2.157; 30.339]; 95% CI; p=0.0019) in the surgical group for TPA decrease of more than 20% from baseline during the follow-up.

Our analysis shows that regardless of the time of the measurement, a TPA value under 420 and a TPA decrease of more than 20% during the follow-up are strong and independent death risk prognostic factors in patients with pancreatic adenocarcinoma..

TITRE EN ANGLAIS

Sarcopenia is an independent prognostic factor for overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016.

MOTS CLES :

Pancreatic adenocarcinoma, sarcopenia, cross-sectional imaging, death, risk, factor, prognostic, overall survival, psoas.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
