

Le taux de phosphatases alcalines facteur prédictif de résecabilité dans les ictères néoplasiques ampullaires et péri-ampullaires

Alkaline phosphatase is a predictive factor of unresectability in ampullary and periampullary tumors

Imen Samaali, Ibtissem Bouasker, Héra Khézami, Akram Sbai, Mohamed Wejih Dougaz, Hichem Jarraya, Ramzi Nouira, Chadli Dziri.

Service de chirurgie B, Hôpital Charles Nicolle / Faculté de Médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction: La résecabilité des tumeurs ampullaires et péri ampullaires repose essentiellement sur les données de l'imagerie. Malgré un bilan d'extension pré-opératoire négatif, environ la moitié des malades candidats à une chirurgie radicale sont jugés non résecables lors de l'exploration opératoire. Le but de cette étude était d'identifier les facteurs pré-opératoires prédictifs de non résecabilité dans les ictères néoplasiques ampullaires et péri-ampullaires.

Méthodes: Il s'agissait d'une étude rétrospective menée dans le service de chirurgie B de l'hôpital Charles Nicolle sur une période de 5 ans et demi allant du 1er juillet 2008 au 31 décembre 2013. Ont été inclus tous les malades ayant présenté un ictère d'origine néoplasique. L'ictère néoplasique était en rapport avec des tumeurs ampullaires ou péri-ampullaires. Le critère de jugement principal était la résecabilité définie par la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC). Nous avons procédé à une analyse univariée. Les variables qui étaient associées à un $p \leq 5\%$ ont été introduites dans un modèle de régression logistique pour identifier les variables indépendantes prédictives de l'événement.

Résultats: Notre étude a inclus 49 malades, l'âge moyen était de 66,3 ans \pm 12,9. Le sexe ratio était de 0,81. Vingt malades (39%) ont été opérés en vue d'une résection carcinologique, dont 12 malades ont eu une duodéno pancréatectomie céphalique et sept malades ont eu un geste palliatif. Vingt-neuf malades jugés non résecables ont eu une prothèse biliaire dans 15 cas et une chimiothérapie palliative dans 4 cas. En analyse univariée, les variables associées à la non résecabilité dans l'ictère néoplasique ampillaire et péri ampillaire étaient l'âge ($p=0,016$), l'indice de masse corporelle ($p=0,033$), l'altération de l'état général ($p=0,037$), l'envahissement des organes de voisinages ($p<0,001$), le taux de bilirubine conjuguée ($p=0,055$) et le taux des phosphatases alcalines (PAL) ($p=0,014$). En analyse multivariée, la variable indépendante prédictive de non résecabilité dans l'ictère néoplasique ampillaire et péri ampillaire était la PAL [OR=0,996 ; IC à 95% (0,992-1,000) ; $p=0,048$]. La courbe ROC a été établie et l'aire sous la courbe était de 0,745 à IC à 95% (0,601 - 0,890) statistiquement différente de 0,5 ($p<0,016$). Un taux de PAL ≥ 460 U/l était prédictif de non résecabilité avec une sensibilité de 63% , une spécificité de 82%, une VPP de 92% , une VPN de 41%, un LR+ de 3,46 et un LR- de 0,45.

Conclusion: Les facteurs cliniques et biologiques combinés aux données de l'imagerie peuvent prédire la résecabilité des tumeurs ampullaires et péri-ampullaires avec plus de précision.

Mots-clés

Ictère, tumeur pancréas, cholangiocarcinome, tumeur ampillaire, résecabilité

SUMMARY

Background : Patients with malignant obstructive jaundice should undergo surgery on the basis of results of preoperative imaging. However, about half of patients are found to be unsuitable for resection during surgical exploration. Our study aimed to determine the clinicobiological characteristics that predict the resectability of ampullary and periampullary tumors.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 49 patients (45% men and 55% women) who had malignant obstructive jaundice collected in the Department B of general surgery, Charles Nicolle hospital between July 1, 2008 and December 31, 2013. Predictive variables of unresectability in malignant obstructive jaundice were identified using univariate and multivariate analysis.

Results: 49 patients were included in the study. The mean age was 66,3 \pm 12,9 years. Twenty patients underwent surgery. Radical resection was performed in 12 patients and surgical palliation by biliary bypass was performed in 8 patients. Twenty-nine patients unfit for surgery underwent endoscopic stenting and chemotherapy.

At univariate analysis, age ($p=0,016$), body mass index ($p=0,033$), worse general health status ($p=0,037$), locally advanced disease ($p<0,001$), serum conjugated bilirubin level ($p=0,055$), and serum level alkaline phosphatase (ALP) ($p=0,014$) were associated with unresectable ampullary and periampullary tumors. At multivariate analysis serum level ALP was identify as an independent factor of unresectability in malignant obstructive jaundice [OR=0,996; IC à 95% (0,992-1,000) ; $p=0,048$]. The area under the ROC curve was 0,745 ($p=0,016$).

Conclusion: Serum level of ALP can predict resectability in malignant obstructive jaundice. Further studies are needed to identify other factors predicting resectability and prognosis of ampullary and periampullary tumors.

Key- words

Ictère, tumeur pancréas, cholangiocarcinome, tumeur ampillaire, résecabilité

L'ictère est le mode de révélation habituel des cancers ampullaires et péri-ampullaires du fait d'une obstruction biliaire par compression ou infiltration du bas cholédoque [1]. En l'absence de métastases, le traitement de référence des formes résécables est la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) [2]. Un bilan d'extension pré-opératoire précis est indispensable afin de diriger les malades avec des tumeurs résécables vers la chirurgie radicale et éviter des laparotomies inutiles chez les malades avec des tumeurs localement avancées. La performance diagnostique des examens morphologiques (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, écho endoscopie) permet l'évaluation de l'extension locorégionale et à distance avec une spécificité et une sensibilité supérieure à 90% [3] permettant ainsi de prédire la résécabilité tumorale. L'écho endoscopie trouve son indication dans le «staging» ganglionnaire [4]. La place de la coelioscopie est restreinte [5] mais elle permet d'éviter une laparotomie inutile en cas de carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques non visibles sur l'imagerie traditionnelle. Les progrès récents dans les techniques d'imagerie ont contribué à diminuer le taux de laparotomies exploratrices, mais l'évaluation de la résécabilité n'est pas encore optimale. En effet, malgré un bilan d'extension pré-opératoire négatif, environ la moitié des malades candidats à une chirurgie radicale sont jugés non résécables lors de l'exploration opératoire [6]. Le but de notre travail était d'identifier des facteurs cliniques et biologiques de non résécabilité dans les ictères néoplasiques ampullaires et péri-ampullaires.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective menée dans le service de chirurgie B de l'hôpital Charles Nicolle sur une période de 5 ans et demi allant du 1^{er} juillet 2008 au 31 décembre 2013.

Ont été inclus les malades admis dans le service pour ictère néoplasique et ce quels que soient l'âge, le sexe et les tares. L'ictère néoplasique était en rapport avec des tumeurs ampullaires ou péri ampullaires. Le diagnostic d'ictère néoplasique a été retenu sur des arguments clinico-biologiques et des examens morphologiques. Le diagnostic a été confirmé par l'examen histologique de la pièce opératoire ou des prélèvements effectués chez les patients opérés et/ ou par l'examen histologique des biopsies faites par voie percutanée ou par voie endoscopique. Pour les malades chez qui on ne disposait pas de preuve histologique, le diagnostic d'ictère néoplasique a été retenu sur les données de la morphologie à savoir le caractère localement agressif ou métastatique des tumeurs et/ou le dosage des marqueurs tumoraux. N'ont pas été inclus dans l'étude les malades qui ont été admis pour ictère et dont l'étiologie n'était pas néoplasique. De même ont été

éliminés les ictères néoplasiques non en rapport avec une tumeur ampillaire et péri ampillaire.

Le critère de jugement principal était la résécabilité définie par la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC).

Une grille a été établie comprenant : 1) Des variables démographiques qui sont l'âge, le sexe, les tares, le score ASA [7], 2) Des variables clinico-biologiques qui sont les signes fonctionnels, la durée d'évolution de l'ictère, les signes de l'examen physique, les éléments biologiques 3) Des variables morphologiques qui sont les données de l'échographie abdominale, la tomodensitométrie abdominale, la duodéno scopie latérale, l'écho endoscopie, l'imagerie par résonance magnétique des voies biliaires et des gestes de radiologie ou d'endoscopie interventionnelle 4) Des variables opératoires comprenant les gestes réalisés les suites opératoires, les complications médicales, les complications chirurgicales avec ou sans réintervention, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Toutes les données ont été saisies sur un logiciel statistique SPSS® (Statistical Package for the Social Science version 20.0). Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs pourcentages, les variables quantitatives ont été exprimées par la moyenne et la déviation standard lorsque la distribution était Gaussienne et par la médiane et les extrêmes dans le cas contraire. Nous avons réalisé une étude pronostique pour la variable « critère de jugement principal ». Nous avons procédé à une analyse univariée utilisant pour les variables qualitatives le test de χ^2 et le test exact de Fisher et pour les variables quantitatives le test de Student et le test U de Mann-Whitney. Les variables qui étaient associées à un $p \leq 5\%$ ont été introduites dans un modèle de régression logistique pour identifier les variables indépendantes prédictives de l'évènement. Ces variables indépendantes ont été exprimées par leur Odds ratio avec l'intervalle de confiance à 95%.

Pour la(les) variable(s) quantitative(s) prédictive(s) de non-résécabilité, nous avons établi la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) avec l'aire sous la courbe et son intervalle de confiance à 95% afin d'identifier le cut-off point correspondant au meilleur couple sensibilité-spécificité.

RÉSULTATS

Nous avons recensé durant la période d'étude 49 malades ayant été admis pour prise en charge d'un ictère néoplasique dans le service de chirurgie B de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. L'âge moyen des malades était de 66,29 ans \pm 12,92. La médiane était de 67 ans avec des extrêmes allant de 35 à 96 ans. Il s'agissait de 22 hommes (45%) et de 27 femmes (55%). Le sex-ratio était de 0,81. Trente-quatre malades (69%) avaient des tares. Elles étaient dominées par les tares cardiaques et le

diabète. L'ictère a constitué le motif principal de consultation chez tous les malades. La durée d'évolution de l'ictère a été définie par le nombre de mois écoulé entre l'apparition de l'ictère et l'admission du malade dans le service. La médiane de cette durée était de deux mois avec des extrêmes allant de un mois à 18 mois. Tous les malades avaient cliniquement un ictère (100%). L'examen abdominal a révélé une masse tumorale palpable chez cinq malades (10%). Deux malades avaient une hépatomégalie (4%) et un malade avait une ascite (2%). L'indice de masse corporelle a été calculé chez 36 malades (73%). Il était en moyenne de $23,08 \pm 5,36$ Kg/m². La médiane était de 22 Kg/m² avec des extrêmes allant de 16 à 35,8 Kg/m². L'ictère a été confirmé biologiquement chez tous les malades, il s'agissait dans tous les cas d'un ictère rétionnel. La médiane du taux de bilirubine totale était de 256 µmol/l avec des extrêmes allant de 36 à 625 µmol/l. Treize patients (27%) avait un taux de bilirubine totale supérieur à 400 µmol/l. La médiane du taux de bilirubine conjuguée était de 175 µmol/l avec des extrêmes allant de 19 à 471 µmol/l. Le taux médian des phosphatases alcalines (PAL) était de 460 U/l avec des extrêmes allant de 88 à 1610 U/l. Le taux médian de gamma glutamyl transpeptidase (γGT) était de 398 U/l avec des extrêmes allant de 35 à 1795 U/l. La moyenne du taux de prothrombine (TP) était de $86,5 \pm 13\%$. Le dosage des protides totaux a été fait chez 29 malades (59%). La valeur moyenne était de $62,14 \pm 7,32$ g/l. L'albumine sérique a été dosée chez 40 malades (82%), le taux moyen était de $26,22 \pm 6,78$ g/l. L'échographie abdominale a été pratiquée chez 45 malades (36,4%). La tomодensitométrie abdominale a été pratiquée chez 46 malades (94%). Dix malades (20%) ont eu une biopsie percutanée sous contrôle tomодensitométrique. Huit malades (16%) ont eu une ponction-biopsie d'une masse de la tête du pancréas et deux malades (4%) ont eu une ponction-biopsie des lésions nodulaires hépatiques. L'imagerie par résonance magnétique des voies biliaires (Bili-IRM) a été pratiquée chez 21 malades (43%). Les données de l'imagerie ont été répertoriées dans le tableau n°1. La duodéno-scopie latérale a été réalisée chez 19 malades (39%). elle était normale chez sept malades (38%). La papille duodénale était tuméfiée chez six malades (31%) et tumorale chez six malades (31%). Douze patients (62%) ont eu des biopsies pour examen histologique lors de la duodéno-scopie latérale. L'examen histologique a révélé un adénocarcinome ampullaire chez six malades, un adénome en dysplasie de bas grade chez deux malades, un adénome en dysplasie de grade moyen chez un malade. Pour les trois autres fragments biopsiques examinés, il s'agissait de remaniements inflammatoires sans signes de malignité. L'écho endoscopie a été pratiquée chez dix malades (20%). Elle a montré un ampullome vaterien chez trois malades, un épaississement du bas cholédoque chez trois malades,

une tumeur de la tête du pancréas chez deux malades et une dilatation de la voie biliaire principale sans obstacle chez deux malades. Le dosage de l'antigène carbohydre 19-9 (CA 19-9) a été fait chez 14 malades (29%). La valeur médiane était de 240U/l avec des extrêmes allant de 25 à 2039 U/l.

Tableau 1 : les données de l'imagerie

Imagerie	Effectif	Pourcentage
Echographie abdominale :	45	92%
tumeur de la tête du pancréas	18	40%
Nodules hépatiques secondaires	5	11%
TDM*abdominale :	46	94%
Tumeur de la tête du pancréas	28	61%
Tumeur ampullaire	5	11%
Epaississement du bas cholédoque	3	6%
Métastases hépatiques	9	19%
Carcinose péritonéale	10	22%
Bili-IRM* :	21	43%
Tumeur de la tête du pancréas	8	38%
Tumeur ampullaire	8	38%
Epaississement du bas cholédoque	2	9%

Le bilan d'extension loco-régionale et à distance était basé sur les différents examens morphologiques réalisés. Vingt et un malades (43%) avaient un envahissement vasculaire objectivé sur la tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique des voies biliaires. Cinq malades (10%) avaient un envahissement de l'artère mésentérique supérieure. Sept malades avaient des métastases hépatiques (18%). Deux malades avaient des métastases hépatiques et pulmonaires (4%). Un malade avait uniquement des métastases pulmonaires (2%). Dix malades avaient une carcinose péritonéale (20%). Au total, Vingt patients ont été opérés (41%). Douze patients (60%) ont eu une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC). Huit patients (40%) ont eu un geste palliatif. Le geste palliatif a été décidé en per opératoire devant l'envahissement vasculaire chez trois malades, la présence de métastases hépatiques chez deux malades, la présence d'une carcinose péritonéale chez deux malades. Un malade a eu un geste de dérivation digestive devant un envahissement duodénal, il a eu au préalable une endoprothèse biliaire. Les suites opératoires étaient simples chez onze patients (50%). Il y a eu huit complications chirurgicales (45%) dont cinq complications ayant nécessité la reprise chirurgicale et une complication médicale (5%) avec insuffisance rénale aigue, troubles hydro-électrolytiques et troubles du rythme cardiaque. Vingt neuf malades n'ont pas été opérés (59%). Dix malades (34%) avaient des métastases hépatiques (dont deux malades avaient également une carcinose péritonéale). Huit malades avaient une carcinose

péritonéale (27%). Sept malades avaient une tumeur jugée non résécable à cause de l'envahissement vasculaire vu à l'imagerie (24%) et quatre malades (15%) avaient un état général altéré ne permettant pas un geste de résection. Quinze malades parmi les non opérés (52%) ont eu une prothèse biliaire posée par voie endoscopique. Parmi eux cinq malades (17%) ont été adressés pour chimiothérapie palliative.

L'examen histologique définitif des pièces de résection a révélé sept adénocarcinomes ampullaires, deux cholangiocarcinomes du bas cholédoque, deux adénocarcinomes pancréatiques et une tumeur neuroendocrine de la tête du pancréas. Parmi les huit malades qui ont eu un geste palliatif, quatre malades ont eu des prélèvements pour examen histologique en per opératoire, les prélèvements ont intéressé des ganglions de la chaîne de l'artère hépatique chez deux malades, des nodules de carcinose chez un malade et une biopsie d'une métastase hépatique chez un malade. Les quatre malades restants avaient au préalable un diagnostic histologique ; il s'agissait d'un adénocarcinome pancréatique chez deux malades et d'un adénocarcinome ampillaire chez deux malades. Chez les malades non opérés, douze malades avaient une preuve histologique de la maladie néoplasique (41%). Les biopsies ont été réalisées soit par voie percutanée sous scanner (6 biopsies d'une masse pancréatique, 2 biopsies d'une métastase hépatique) soit par voie endoscopique (4 biopsies par duodénoscopie latérale). Pour les malades chez qui nous n'avons pas pu avoir de preuve histologique, le caractère néoplasique des lésions a été retenu sur des arguments morphologiques (tableau 2)

Tableau 2 : Critères morphologiques permettant de retenir le diagnostic d'ictère néoplasique ampillaire ou péri-ampillaire

Numéro de malade*	Tumeur localement avancée**	Métastases hépatiques	Métastases pulmonaires	Carcinose péritonéale
1	1			
2	1			
3	1			
4	1			
5	1	+		
6	1	+		
7	1	+		+
8	1		+	
9	1	+	+	+
10	1	+	+	
11	1			+
12	1			+
13	1			+
14	1			+
15	1			+
16	2	+		
17	2			+

* Pour tous ces malades nous n'avons pas pu avoir de preuve histologique
 ** Tumeur localement avancée : 1 = pancréas, 2 = bas cholédoque
 + : présence du facteur

Nous avons comparé le groupe des malades opérés et qui ont eu une duodépancréatectomie céphalique (DPC) au groupe des malades qui n'ont pas eu de geste de résection y compris les malades opérés et qui ont eu un geste palliatif. On a comparé les deux groupes quant aux variables démographiques, les signes fonctionnels, les signes physiques, les données biologiques, le bilan d'extension locorégional et à distance fourni par les examens morphologiques.

En analyse univariée, les variables associées à la non résécabilité dans l'ictère néoplasique ampillaire et péri ampillaire étaient l'âge (p=0,016), l'indice de masse corporelle (p=0,033), l'altération de l'état général (p=0,037), l'envahissement des organes de voisinages (p<0,001), le taux de bilirubine conjuguée (p=0,055) et le taux des phosphatases alcalines (PAL) (p=0,014).

En analyse multivariée, la variable indépendante prédictive de non résécabilité des tumeurs ampullaires et péri-ampullaires responsable d'ictère néoplasique était la PAL [OR=0,996 ; IC à 95% (0,992-1,000) ; p=0,048]. A titre d'exemple, un malade qui a un taux de PAL à 100 UI/L a 4 fois plus de chance d'être candidat à une résection carcinologique comparé à un malade qui a un taux de PAL à 400 UI/L [OR PAL (400 UI/L / 100 UI/L) = 0,23]. L'aire sous la courbe était de 0,745 avec un IC à 95% [0,601 - 0,890] statistiquement différente de 0,5 (p=0,016) (figure n°1). Un taux de PAL ≥ 460U/l était prédictif de non résécabilité avec une sensibilité de 63% IC 95% (47-79), une spécificité de 82% IC 95% (59-100), une valeur prédictive positive de 92% IC 95% (81-100), une valeur prédictive négative de 41% IC 95% (20-61), un likelihood ratio positif de 3,46 IC 95% (0,96-12,42) et un likelihood ratio négatif de 0,45 IC 95% (0,27-0,76)

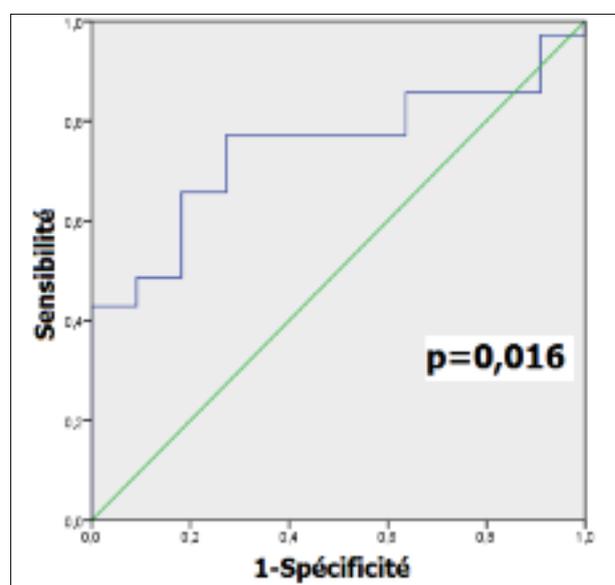


Figure 1 : Courbe ROC des phosphatases alcalines

DISCUSSION

Notre étude nous a permis d'identifier le taux de phosphatases alcalines comme facteur indépendant prédictif de résecabilité dans les tumeurs néoplasiques ampullaires et péri-ampullaires. Les tumeurs ampullaires et péri-ampullaires ont un pronostic réservé [8]. La DPC à visée carcinologique est le seul traitement potentiellement curatif [9]. La résecabilité dans les tumeurs ampullaires et péri-ampullaires est basée sur les données de l'imagerie [10]. Toutefois, le taux de résecabilité varie schématiquement de 10% à 20% selon les séries [11]. Malgré un bilan d'extension pré-opératoire négatif, environ la moitié des malades candidats à une chirurgie radicale sont jugés non résecables lors de l'exploration opératoire. Ces laparotomies inutiles ont une mortalité et une morbidité spécifique [12] et peuvent retarder un traitement palliatif par chimiothérapie. D'où la nécessité d'identifier des facteurs plus performants pour prédire la résecabilité des tumeurs ampullaires et péri-ampullaires. Les phosphatases alcalines représentent un groupe d'enzymes qui catalysent l'hydrolyse d'esters phosphoriques [13]. Elles sont présentes dans différents tissus, mais surtout dans le foie et dans les os [14]. L'augmentation de l'activité des PAL, reflet d'une cholestase, n'est pas la conséquence directe de l'obstruction, mais elle résulte d'une augmentation de synthèse. Un obstacle extra hépatique à l'écoulement biliaire engendre une hyperactivité phosphatasique [13]. Plusieurs études [15-19] se sont intéressées à ce marqueur biologique dans les maladies néoplasiques du carrefour bilio-pancréatique, mais à notre connaissance aucune étude n'a identifié les PAL comme facteur prédictif de non-résecabilité. Porta et al [15], dans une étude ayant porté sur 183 malades suivis pour adénocarcinome de la tête du pancréas ont démontré qu'il y a une association statistiquement significative entre le taux des PAL et le stade tumoral. En effet, les tumeurs classées stade III [16] étaient associées à un taux de PAL significativement plus élevé que les tumeurs classées stade II ($p = 0,019$). En revanche, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les autres stades. Sakka et al [17] ont mené une étude sur 54 malades pris en charge pour tumeurs neuroendocrines ampullaires et péri-ampullaires. Trente quatre malades ont eu une résection carcinologique. Vingt malades n'ont pas eu de résection à cause de la présence de métastases à distance ou d'une tumeur localement avancée. Les auteurs ont identifié le taux des PAL comme facteur pronostique dans les tumeurs neuroendocrines ampullaires et péri-ampullaires résecables. En effet, un taux de PAL pré-opératoire supérieur à 125 U/l était associé à un faible taux de survie ($p = 0,042$). Les auteurs ont établi un score pronostique à partir de marqueurs biologiques associant PAL, ALAT, et le rapport plaquettes/

lymphocytes pour prédire la survie après résection tumorale. Aucun des paramètres biologiques pré-opératoires étudiés n'était associé à la résecabilité des tumeurs. Toutefois, les auteurs ont trouvé un taux plus élevé des PAL chez les malades qui avaient des tumeurs métastatiques comparés aux malades qui ont eu une résection avec une tendance non significative ($p = 0,079$). Clancy et al [18] dans une étude ayant inclus 137 malades suivis pour tumeurs neuroendocrines métastatiques ont démontré qu'un taux des PAL ≥ 127 U/l était un facteur indépendant prédictif de survie chez ces malades et ce après avoir exclu les malades ayant des métastases osseuses ($P=0,0036$). Botsis [19], dans une étude ayant porté sur 218 malades ayant un cancer de la tête du pancréas, a identifié des variables biologiques prédictives de survie qui sont: un taux élevé de PAL [OR: 1,68, IC à 95% (1,09-2,59), $p = 0,019$], un taux sérique bas d'albumine [OR: 2,17, IC à 95% (1,27-3,69), $p = 0,004$] et un taux de CA19-9 ≥ 200 U/ml [OR: 1,53 IC à 95% (1,04- 2,28), $p = 0,033$]. Il a également identifié des variables histologiques prédictives de survie à savoir l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale et le degré de différenciation. Il a établi à partir de ces variables un score pronostique de survie. D'autres études [20-28] ont identifié d'autres marqueurs biologiques prédictifs de résecabilité. Une étude [20] a porté sur 64 malades présentant des cancers de la tête du pancréas résecables. La résecabilité a été définie par l'absence d'envahissement ganglionnaire, de métastases à distance et d'envahissement des vaisseaux mésentériques sur les données de l'imagerie. En per-opératoire, vingt-neuf tumeurs seulement ont pu être résecuées. Pour les malades qui n'ont pas eu de résection carcinologique, quinze malades avaient des métastases hépatiques et vingt malades avaient une tumeur localement avancée. Le taux des D-dimères était significativement plus élevé chez les malades qui n'ont pas eu de résection comparé à ceux qui ont eu une résection carcinologique ($p < 0,001$). L'aire sous la courbe était de 0,78 et le seuil retenu des D-dimères est à 570,6 $\mu\text{g/l}$, il avait une sensibilité de 83% et une spécificité de 67%. En analyse de sous-groupes, le taux des D-dimères était significativement plus élevé chez les malades qui avaient une tumeur métastatique comparé aux malades qui avaient une tumeur localement avancée ($p = 0,013$). L'aire sous la courbe était de 0,87 et un taux des D-dimères à 769,8 $\mu\text{g/l}$ avait une sensibilité de 87% et une spécificité de 80%. L'auteur conclut qu'un taux élevé des D-dimères est un facteur prédictif de non-résecabilité dans les cancers de la tête du pancréas. Le taux élevé des D-dimères observé chez ces malades est expliqué par une activité pro-coagulante des cellules tumorales qui induit une activation locale de la coagulation, avec formation de fibrine. La fibrine joue un rôle dans la formation du stroma tumoral et dans la dissémination hématogène des cellules tumorales

[21,22]. Zhang [23] dans une étude menée sur 104 malades ayant un adénocarcinome de la tête du pancréas, a identifié le taux des CA19-9 comme facteur indépendant prédictif de résécabilité dans les cancers de la tête du pancréas. En effet le taux des CA19-9 était cinq fois plus élevé chez les malades ayant une tumeur non résécable comparé aux malades qui ont eu une résection carcinologique ($p < 0,01$). Un taux de CA19-9 à 353 U/ml avait une sensibilité de 93%, une spécificité de 78%, une valeur prédictive positive de 84% et une valeur prédictive négative de 90%. Luo [24] dans une étude portant sur 212 malades traités pour adénocarcinome de la tête du pancréas, a comparé le taux de sept marqueurs tumoraux entre les malades «résécables» et les malades «non résécables». Il conclut que le CA-125 est supérieur aux autres marqueurs tumoraux notamment le CA19-9 (aire sous la courbe = 0,66 ; cut-off value= 289 U/ml, sensibilité 63% ; spécificité 71%) pour prédire la résécabilité des tumeurs de la tête du pancréas. L'aire sous la courbe du CA-125 était de 0,81 IC à 95% (0,75-0,87). La valeur seuil était de 19,70 U/ml avec une sensibilité de 79%, une spécificité de 71%, une valeur prédictive positive de 83% et une valeur prédictive négative de 65%. Dans notre étude, le CA19-9 était le seul marqueur tumoral qui a été dosé, les résultats du dosage n'ont été retrouvés que chez 14 malades (29%). Le taux médian était de 240 U/ml avec des extrêmes allant de 25 à 2039 U/ml. Il a été dosé

dans un but pronostique pour la surveillance et le suivi post opératoire ou après chimiothérapie. Il a été également dosé dans un but diagnostique chez les malades non opérés chez qui on ne disposait pas de preuve histologique de la maladie néoplasique pour pouvoir prescrire une chimiothérapie palliative. La notion de résécabilité dans les tumeurs ampullaires et péri-ampullaires n'est pas consensuelle. La résécabilité repose essentiellement sur les données de l'imagerie, mais la première étape du bilan de résécabilité dépend du terrain et non de la tumeur. En effet l'état physiologique et l'existence de tares sont des facteurs à prendre en compte dans la décision thérapeutique car ils vont influencer la morbidité et la mortalité péri-opératoire.

CONCLUSION

Les examens morphologiques sont performants pour prédire la non résécabilité des tumeurs ampullaires et péri-ampullaires. Néanmoins, la moitié des malades jugés résécables sur les données de l'imagerie se révèlent être non résécables après exploration chirurgicale. D'où l'intérêt d'identifier d'autres facteurs cliniques ou biologiques qui combinés aux données de l'imagerie pourraient prédire la résécabilité avec plus de précision.

Références

1. Gulliver DJ, Baker ME, Cheng CA, Meyers WC, Pappas TN. Malignant biliary obstruction: efficacy of thin-section dynamic CT in determining resectability. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 159:503-7.
2. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935; 102:763-79.
3. Clarke DL, Thomson SR, Madiba TE, Sanyika C. Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach. *J Am Coll Surg.* 2003; 196:119-29.
4. Cieslak KP, van Santvoort HC, Vleggaar FP, van Leeuwen MS, ten Kate FJ, Besselink MG, et al. The role of routine preoperative EUS when performed after contrast enhanced CT in the diagnostic work-up in patients suspected of pancreatic or periampullary cancer. *Pancreatol.* 2014; 14:125-30.
5. Ellsmere J, Mortelet K, Sahani D, Maher M, Cantisani V, Wells W, et al. Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma. *Surg Endosc.* 2005; 19:369-73.
6. Saldinger PF, Reilly M, Reynolds K, Raptopoulos V, Chuttani R, Steer ML, et al. Is CT angiography sufficient for prediction of resectability of periampullary neoplasm. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4:233-7.
7. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg.* 2013; 18:184-90.
8. Chiang KC, Yeh CN, Ueng SH, Hsu JT, Yeh TS, Jan YY, et al. Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. *World J Surg Oncol.* 2012; 10:77.
9. [9] Farid SG, Falk GA, Joyce D, Chalikonda S, Walsh RM, Smith AM, et al. Prognostic value of the lymph node ratio after resection of periampullary carcinomas. *HPB (Oxford).* 2014; 16:582-91.
10. Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 30:586-95.
11. Ionescu M, Stroescu C, Ciurea S, Dragnea A, Dumitrascu T, Tănase AM, et al. The value of resection in pancreatic cancer: the analysis of an experience of 180 patients in 10 years. *Chirurgia (Bucur).* 2004; 99:211-20.
12. Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, Vollmer CM, Drebin JA, Kelz RR, et al. Surgical palliation for pancreatic malignancy: practice patterns and predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18:1292-8.
13. Wiwanitkit V. High serum alkaline phosphatase levels, a study in 181 Thai adult hospitalized patients. *BMC Fam Pract.* 2001; 2:2.
14. Nargis W, Ahamed BU, Hossain MA, Biswas SM, Ibrahim M. Pattern of Elevated Serum Alkaline Phosphatase (ALP) Levels in Hospitalized Patients: A Single Centre Study. *Pulse.* 2013; 2:20-6.
15. Porta M, Pumarega J, Guarner L, Malats N, Solà R, Real FX, et al. Relationships of hepatic and pancreatic biomarkers with the cholestatic syndrome and tumor stage in pancreatic cancer. *Biomarkers.* 2012; 17:557-65.
16. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Exocrine and endocrine pancreas. *AJCC Cancer Staging Manual.* 2010; 241-9.
17. Sakka N, Smith RA, Whelan P, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, et al. A

- preoperative prognostic score for resected pancreatic and periampullary neuroendocrine tumours. *Pancreatology*. 2009; 9:670-6.
18. Clancy TE, Sengupta TP, Paulus J, Ahmed F, Duh MS, Kulke MH. Alkaline phosphatase predicts survival in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci*. 2006; 51:877-84.
 19. Botsis T, Anagnostou VK, Hartvigsen G, Hripcsak G, Weng C. Modeling prognostic factors in resectable pancreatic adenocarcinomas. *Cancer Inform*. 2010; 7:281-91.
 20. Durczynski A, Kumor A, Hogendorf P, Szymanski D, Grzelak P, Strzelczyk J. Preoperative high level of D-dimers predicts unresectability of pancreatic head cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:13167-71.
 21. Ray C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica*. 2012; 97:1158-64.
 22. Nagy Z, Horváth O, Kádas J, Valtinyi D, László L, Kopper B. D-dimer as a potential prognostic marker. *Pathol Oncol Res*. 2012; 18:669-74.
 23. Zhang S, Wang YM, Sun CD, Lu Y, Wu LQ. Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:3750-3.
 24. Luo G, Xiao Z, Long J, Liu Z, Liu L, Liu C, et al. CA125 is superior to CA19-9 in predicting the resectability of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2013; 17:2092-8.