



Déterminants cliniques et non cliniques de la prise en charge thérapeutique du cancer du pancréas

Alexandre Thobie

► To cite this version:

Alexandre Thobie. Déterminants cliniques et non cliniques de la prise en charge thérapeutique du cancer du pancréas. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMC427 . tel-04011232

HAL Id: tel-04011232

<https://theses.hal.science/tel-04011232>

Submitted on 2 Mar 2023

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Déterminants cliniques et non cliniques de la prise en charge thérapeutique du cancer du pancréas.

**Présentée et soutenue par
ALEXANDRE THOBIE**

**Thèse soutenue le 09/12/2022
devant le jury composé de**

MME VINCIANE REBOURS	Professeur des universités PraticienHosp, UNIVERSITE PARIS 7 PARIS DIDEROT	Rapporteur du jury
M. ANTONIO SA CUNHA	Professeur des universités PraticienHosp, UNIVERSITE PARIS 11 PARIS-SUD	Rapporteur du jury
M. KARINE BOUHIER-LEPORRIER	Praticien hospitalier, Université de Caen Normandie	Membre du jury
MME CECILE BRIGAND	Professeur des universités PraticienHosp, UNIVERSITE STRASBOURG	Président du jury

Thèse dirigée par ARNAUD ALVES (Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers) et OLIVIER DEJARDIN



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normande de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



Sommaire

Remerciements.....	4
Liste des publications issues de la thèse	6
Liste des figures	7
Liste des abréviations	9
Contexte général	11
1. Épidémiologie de l'adénocarcinome pancréatique.....	12
2. Histoire naturelle de la maladie	25
3. Le diagnostic.....	28
Biologie	28
Imagerie	29
Endoscopie	30
4. Une place pour le dépistage ?	30
5. La résécabilité.....	31
6. Les possibilités thérapeutiques	35
La chirurgie	35
Marges de résection	38
La chimiothérapie	38
La radiothérapie.....	41
Les thérapies ciblées	41
7. L'avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	42
8. Bilan d'opérabilité	42
9. Survie	43
10. Accès au traitement.....	45
Inégalités territoriales et socioéconomiques	46
Objectifs de la thèse.....	52
Axe 1 : L'influence des inégalités socio-économiques sur la prise en charge du cancer du pancréas.....	54
Partie 1 : État des connaissances de la littérature	54
Introduction.....	54
Matériel et méthodes	55
Définition du statut socio-économique	55
Résultats (publié dans le journal <i>Health Equity</i>)	61
Discussion et perspectives	70
Visual Abstract.....	76

Partie 2 : L'impact des inégalités socioéconomiques sur l'accès à la résection et la survie des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique : une étude sur le registre du Calvados	77
Introduction.....	77
Matériel et méthodes	78
Résultats (publié dans le journal <i>Surgical Oncology</i>)	86
Discussion et perspectives	95
Visual Abstract.....	100
Partie 3 : L'influence des caractéristiques hospitalières sur la survie et la prise en charge du cancer du pancréas : une étude multiregistre	101
Introduction.....	101
Matériel et méthodes	103
Résultats (soumis au journal <i>European Journal of Surgical Oncology</i>)	107
Discussions et perspectives	132
Visual Abstract.....	141
Axe 2 : Les déterminants cliniques	142
L'impact des complications hémorragiques sur la survie après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome pancréatique	142
Introduction.....	142
Matériel et méthodes	143
Résultats (soumis au journal <i>Cancers</i> ; reviewé le 15 juillet 2022 à <i>Surgery</i> (commentaires en annexe))	147
Discussion et perspectives	162
Visual abstract	165
Discussion générale	166
Conclusion	176
Bibliographie	178
Annexes	194
Étude inter-registre (Axe 1, Partie 2)	194
Étude inter-registre (Axe 1, Partie 3)	196
Review de l'article sur les complications hémorragiques (Axe 2) du journal <i>Surgery</i>	203
Résumé	212

Remerciements

- A ma femme, Anne Cha, qui m’a accompagné dans tous ces travaux, et supporté ces soirs et weekends où j’étais occupé à refaire des modèles et à écrire. A nos projets à 3. Je t’aime.
- A toi, Félix, mon fils, je te dédie cette thèse qui portera la même année que ta naissance, je t’aime.
- A mes parents, Nadine et Joël et ma petite sœur, Charlotte, soutiens de toujours,
- A mes grands-parents, Anne et Joseph, Jeanine et Gérard.
- Je tiens à remercier mes 2 directeurs de thèse, bases et piliers de ce travail, sans qui évidemment, rien n’aurait été possible. Tout d’abord le Professeur Arnaud Alves, dont la passion pour son métier et la recherche sont communicatives. Au petit coup de téléphone de 2-3 minutes pour faire le point, qui vous requinque et vous redonne confiance en vous. Et puis le Dr Olivier Dejardin, soutient méthodologique, statistique et caféinique à cette thèse.
- Aux Professeures Vinciane Rebours, Cécile Brigand, au Professeur Antonio Sa Cunha et au Docteur Karine Bouhier-Leporrier d’avoir accepté de participer à mon jury de thèse.
- Au Professeur Mehdi Ouaisi, au Dr Suzanne Goursaud et à Mme Morgane Mounier d’avoir fait partie de mon Comité de Suivi Individuel de thèse de science.
- A l’unité Inserm 1086 « ANTICIPE » du Professeur Guy Launoy, de m’avoir accueilli dans leur équipe, à Marie-Jo Lucas pour le soutien logistique et Isabelle Salomez pour sa bonne humeur. A Marine Rénier pour le rappel des échéances et des deadlines de soumission...

- A toute la team du registre des tumeurs digestives du Calvados : en particulier à Véronique Bouvier, qui m’a aidé et encouragé dans mon travail. A Joséphine Gardy, à toi de jouer maintenant.
- A mes amis, soutiens des débuts : Maël, Léo, Audrey, Alice et Thomas.
- A mes amis Caennais : Yassine, Julie, Morgane, Edouard, Pierre, Chloé, Ludovic, Hélène, Caroline, Ludovic, Andrea.
- Et Rennais : Fabien, Elo, Isis, Aline, Jim, Nico, Romain.
- A mes anciens frères d’armes Léo, Michaël, Audrez, Quentin, Max, JB, Hélène, Wissam et j’en oublie. A la promotion 2008 Médecin Capitaine Guénon, à la Boîte, « Pro Patria et Humanitate ». Au Médecin Capitaine Marc Laycuras.
- A mes anciens co-internes : Daphné C., Hugo M., Antoine V., Bouboule, Amaury D., Caro G., Marie T., Léopold G., Estelle J., Hélène R., Adrien LB, Julie F., Camille(s) P et G, Flavie T., Aziz S., Baptiste P., Alex F., Geoffrey C.
- A tous mes anciens chefs, qui m’ont chacun transmis leur savoir et leur amour du métier: Gil Lebreton, Jean Lubrano, Yoann Marion, Julie Lequet, Thomas Sarcher, Nicolas Contival, Amar Abdelli, le Professeur Boudjema, les Docteurs Rayar et Houssel du CHU de Rennes, les Professeurs Ravasse et Rod, le Docteur Petit, les Docteurs Makki et Rodriguez de Lisieux, les Docteurs Korso et Benabadji à Saint-Lô.
- A mes collègues Avranchinais de m’avoir permis de me libérer du temps pour ce travail de thèse : Laurent, Alexandru, Saïda, Laurence.
- Au Dr Yannick Leroux qui a profondément marqué mon internat, repose en paix.

Liste des publications issues de la thèse

2018

- **Socioeconomic status impacts survival and access to resection in pancreatic adenocarcinoma: A high-resolution population-based cancer registry study.** Thobie A, Mulliri A, Dolet N, Eid Y, Bouvier V, Launoy G, Alves A, Dejardin O. *Surg Oncol.* 2018 Dec; 27(4):759-766. doi: 10.1016/j.suronc.2018.10.008. Epub 2018 Oct 15.
- A fait l'objet d'une **communication orale** au Congrès HBP meeting précédemment cité.

2021

- **Same chance of resection? Impact of socioeconomic status on access to resection among patients with pancreatic adenocarcinoma. A review.** Thobie A, Mulliri A, Bouvier V, Launoy G, Alves A, Dejardin O. *Health Equity.* 2021 Mar 22;5(1):143-150. doi: 10.1089/heq.2019.0099. eCollection 2021.
- **The influence of hemorrhagic complication after pancreatoduodenectomy in patient with cancer on mortality at short and long term.** Alexandre Thobie, Fabien Robin, Benjamin Menahem, Jean Lubrano, Karim Boudjema, Arnaud Alves, Olivier Dejardin et Laurent Sulpice. *Soumis au journal Cancers.*

2022

- **Survival variability across hospitals after resection for pancreatic adenocarcinoma: a multilevel survival analysis on a high-resolution population-based study.** Thobie A, Bouvier AM, Jooste V., Nousbaum J.B., Queneherve L., Bouvier V, Launoy G, Alves A, Dejardin O. *Soumis au journal European Journal of Surgical Oncology.*

Liste des figures

- Figure 1.** Taux d'incidence estimé standardisé sur l'âge dans le monde en 2020 (*GLOBOCAN*)
- Figure 2.** Incidence and mortalité en 2020 (*GLOBOCAN*)
- Figure 3.** Variation du taux d'incidence du cancer pancréatique entre 2020 et 2040 (*GLOBOCAN*)
- Figure 4.** Taux d'incidence et de mortalité du cancer du pancréas standardisés sur l'âge en France sur la période 1990-2014 (*GLOBOCAN*)
- Figure 5.** Survie nette à 5 ans en 1995 (gauche) et en 2014 (droite) (*GLOBOCAN*)
- Figure 6.** Part des cancers attribuables à l'obésité (*GLOBOCAN*)
- Figure 9.** Nouvelle classification des néoplasies pancréatiques intra-épithéliales
- Figure 10.** Définition de la résécabilité selon les recommandations NCCN
- Figure 11.** Lésion résécable d'emblée (pas de contact avec la veine porte, ni l'artère mésentérique supérieure)
- Figure 12.** Lésion « *Borderline* », à gauche, envahissement de la veine porte sur $<180^\circ$, à droite, envahissement de l'artère mésentérique supérieure sur $<180^\circ$.
- Figure 13.** Lésion non résécable (envahissement AMS $> 180^\circ$)
- Figure 14.** Technique de la DPC selon Whipple (b. procédure en 2 temps, c. procédure en 1 temps avec anse c. anse jéjunale « en boucle » montée en antécolique, d. anse jéjunale verticale montée en anté/rétrocolique.
- Figure 15.** Chimiothérapies recommandées dans le cancer du pancréas (Lancet, 2020)
- Figure 16.** Survie nette à 3 ans standardisée sur l'âge, tous sexe, âge (15-99), cancer pancréatique, 2012-2014 (*GLOBOCAN*)
- Figure 17.** Schéma de Dahlgren et Whitehead sur les déterminants de santé
- Figure 18.** Tableau extrait de l'article de Pornet et al. 2012 sur la construction de l'EDI

- Figure 19.** Carte de France des registres FRANCIM qualifiés
- Figure 20.** EDI dans le département du Calvados basé sur le recensement de la population de 1999.
- Figure 21.** Modèle d'imputation multiple : les données manquantes du jeu de données initiales sont remplacées par des valeurs possibles au sein de sets de données différents. Les valeurs sont ensuite regroupées au sein d'un set de données globales.
(Ratolojanahary 2019)
- Figure 22.** Étapes de prise en charge avant la chirurgie pouvant être impactée par les inégalités socioéconomiques
- Figure 23.** Carte de France des centres de haut et moyen volume selon les critères définis par Farges et al., Ann. Of Surg., 2017.
- Figure 24.** Répartition des centres spécialisés en chirurgie pancréatique (Chaque point de grande taille représente un centre spécialisé avec, en petit et de la même couleur, ses centres de périphérie) Mackay 2020
- Figure 25.** Carte des hôpitaux à localisation optimale identifiés effectuant une DPC et des patients ayant subi une DPC en 2016. (Diaz et Pawlik, 2020)
- Figure 26.** Deux échelles de lecture
- Figure 27.** Définition de la PPH selon l'ISGPS

Liste des abréviations

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ANOVA: Analysis of Variance

ASA : American Society of Anesthesiologists

CA 19-9 : Carbohydrat antigen

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

DPC : Duodénopancréatectomie Céphalique

EDI: European Deprivation Index

FRANCIM : Réseau Français des Registres de Cancer

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

HDI: Human Development Index

HR: Hazard Ratio

HVC: High Volume Center

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IRM: Imagerie par Résonnance Magnétique

ISGPF: International Study Group of Pancreatic Fistula

ISGPS: International Study Group of Pancreatic Surgery

LVC: Low Volume Center

MICE: Multiple Imputation by Chained Equation

MVC: Medium Volume Center

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (Etats-Unis)

PDAC: Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Adénocarcinome ductulaire pancréatique)

PPH: Post Pancreatectomy Hemorrhage

POPF: Post-operative Pancreatic Fistula

OR: Odds Ratio

PanIN : Néoplasie Intra-épithéliale pancréatique

PDAC : Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SES : Socioeconomic Status

TIPMP : Tumeurs intra-pancréatiques papillaires et mucineuses

Contexte général

L'adénocarcinome pancréatique (PDAC) voit son incidence croître depuis plusieurs années. Le cancer du pancréas est classé au 12ème rang des cancers les plus fréquents et au 7ème rang des causes de mortalité par cancer dans le monde[1]. Avec une incidence faible en comparaison d'autres cancers (poumon, côlon), la forte mortalité liée au cancer pancréatique doit faire alerter les programmes de santé publique sur sa prise en charge. Avec une survie globale d'environ 5% à 5 ans, le cancer du pancréas est un des cancers dont le pronostic est le plus péjoratif[2]. La localisation anatomique rétropéritonéale du pancréas et sa situation au sein du carrefour vasculaire du système mésentérico-porte et coélique expliquent en partie l'histoire clinique naturelle de ce cancer, avec une dissémination locorégionale souvent plus rapide que l'apparition des premiers symptômes. La faible proportion de patients (<15%) pouvant bénéficier d'une prise en charge à visée curative au moment du diagnostic est un axe de recherche sur le développement d'outils ou stratégies permettant d'obtenir un diagnostic précoce. La chirurgie à visée carcinologique additionnée à une chimiothérapie adjuvante et/ou néoadjuvante, restent à l'heure actuelle le seul schéma thérapeutique curatif. Les patients opérés à visée curative bénéficient d'une survie médiane de 23 mois contre seulement 6 mois pour les patients non opérés[3,4]. On constate cependant qu'une proportion non négligeable de patients ne sont pas orientés vers une prise en charge optimale malgré le caractère résécable de la maladie. Un des enjeux majeurs de la prise en charge est donc d'augmenter le nombre de patients résécables. Malheureusement, le diagnostic est souvent tardif et 50% des patients sont métastatiques au diagnostic[5]. Il paraît donc primordial d'identifier les facteurs prédictifs de résécabilité et d'accès à la résection et au traitement à visée curatif afin d'améliorer la survie du cancer du pancréas. Il est important de distinguer ces 2 éléments. La

résécabilité est définie par la possibilité technique et oncologique de réaliser l'exérèse chirurgicale de la lésion pancréatique afin d'obtenir une résection dite « R0 », c'est-à-dire sans résidu tumoral microscopique (marge > 1mm sur l'examen anatomopathologique)[2]. L'accès à la résection est la possibilité pour le patient, à différents points de vue, d'être opéré. La résécabilité et l'accès à la résection peuvent être influencés par des facteurs cliniques individuels, propres, au patient comme l'âge, les comorbidités, les caractéristiques liées à la tumeur mais également des facteurs individuels non cliniques, le niveau socio-économique, le niveau d'éducation, la zone géographique. A une autre échelle, le lieu de prise en charge ainsi que les praticiens peuvent avoir un impact sur ces 2 éléments.

En dépit d'une faible survie, il existe des facteurs cliniques et non cliniques qui sont susceptibles de faire varier la prise en charge et la survie des patients.

1. Épidémiologie de l'adénocarcinome pancréatique

Selon les données de 2020 de GLOBOCAN, l'incidence annuelle du cancer du pancréas était estimée à 495,773 cas et la mortalité était quasiment équivalente avec 466,003 morts[6]. Le cancer du pancréas était ainsi au niveau mondial, le 12^{ème} cancer en termes d'incidence et le 7^{ème} cancer en termes de mortalité. En Europe de l'ouest, son incidence était estimée à 45 461 cas et 43336 morts en 2020. Le continent asiatique représentait la moitié des cas incidents (47,1%), et le continent européen était la seconde zone géographique la plus touchée (28,3%).

Figure 1. Taux d'incidence estimé standardisé sur l'âge dans le monde en 2020 (GLOBOCAN)

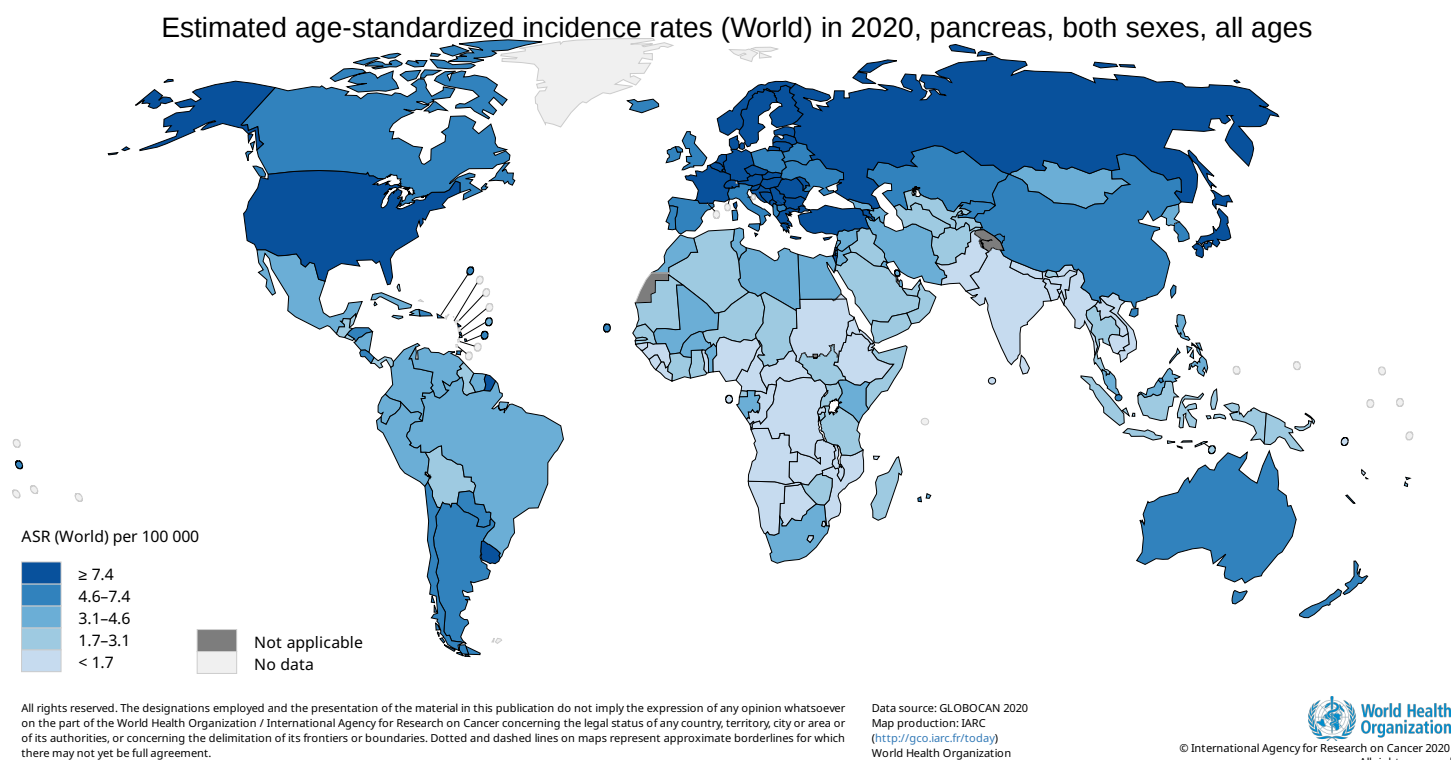
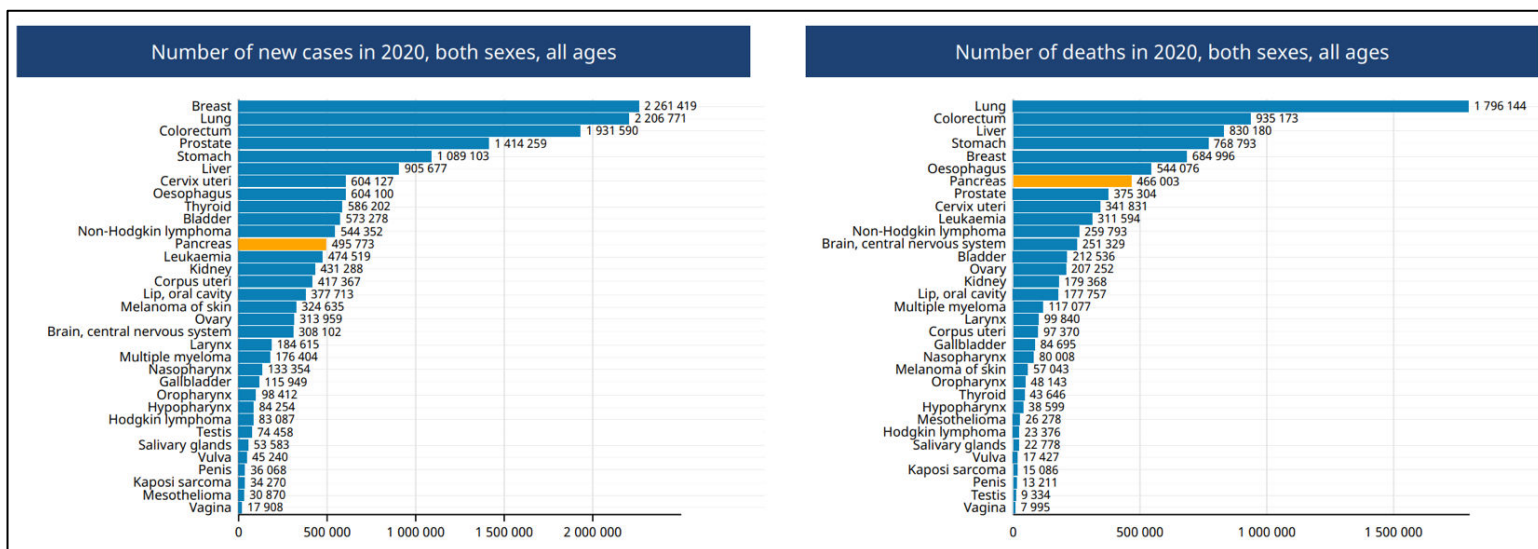


Figure 2. Incidence and mortalité en 2020 (GLOBOCAN)

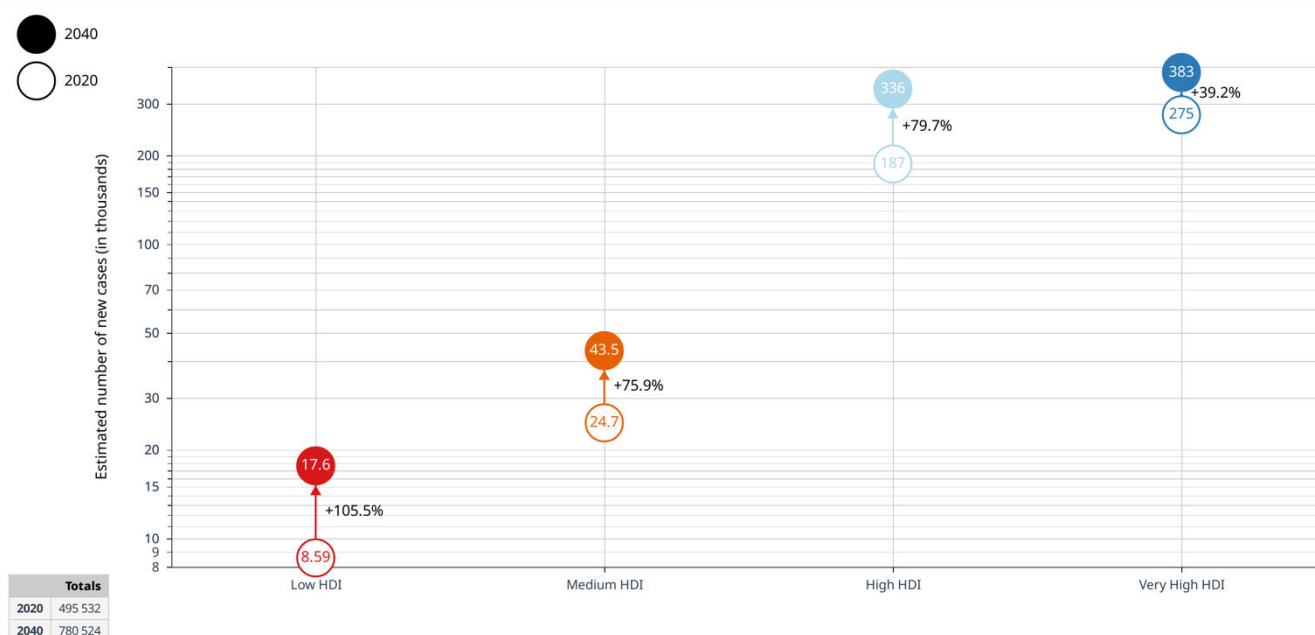


Les prévisions de GLOBOCAN pour 2040, prévoient un doublement de l'incidence mondiale avec environ 844 000 cas annuels. L'augmentation de l'incidence peut également être liée à l'augmentation des capacités à diagnostiquer le cancer du pancréas. Cet effet de l'augmentation de l'incidence sera d'autant plus important dans les pays à faible indice de développement humain (+105,5% dans les Very low HDI vs +79,7% dans les pays à Very high HDI). Le sex-ratio est de 1,06 pour les hommes. L'âge moyen au diagnostic est de 71 ans pour les hommes et 75 ans pour les femmes[2]. Seuls 20% des cancers pancréatiques surviennent avant 60 ans[7].

Figure 3. Variation du taux d'incidence du cancer pancréatique entre 2020 et 2040

(GLOBOCAN)

Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+]
Pancreas



CANCERTOMORROW | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 2020

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Par ailleurs, dans plusieurs régions du monde, on constate une augmentation de la population de plus de 65 ans, la plus à risque de développer un cancer pancréatique, avec un

doublement en 30 ans[8], notamment en Afrique, continent qui comptait jusqu'à présent peu de cas déclarés.

Les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM) mettent en évidence une augmentation importante de l'incidence en France, en faisant le 6^{ème} cancer en termes d'incidence avec 7301 cas chez les hommes et 6883 cas chez les femmes[9]. Entre 1990 et 2018, l'incidence a augmenté en moyenne de 2,7% par an chez les hommes et de 3,8% par an chez les femmes. En France, la mortalité était de 11 500 décès en 2018 pour 14184 cas incidents. Parallèlement, on constate une augmentation de la survie nette depuis le milieu des années 2000 sur les données de registre de 7 pays (GLOBOCAN).

Figure 4. Taux d'incidence et de mortalité du cancer du pancréas standardisés sur l'âge en France sur la période 1990-2014 (GLOBOCAN)

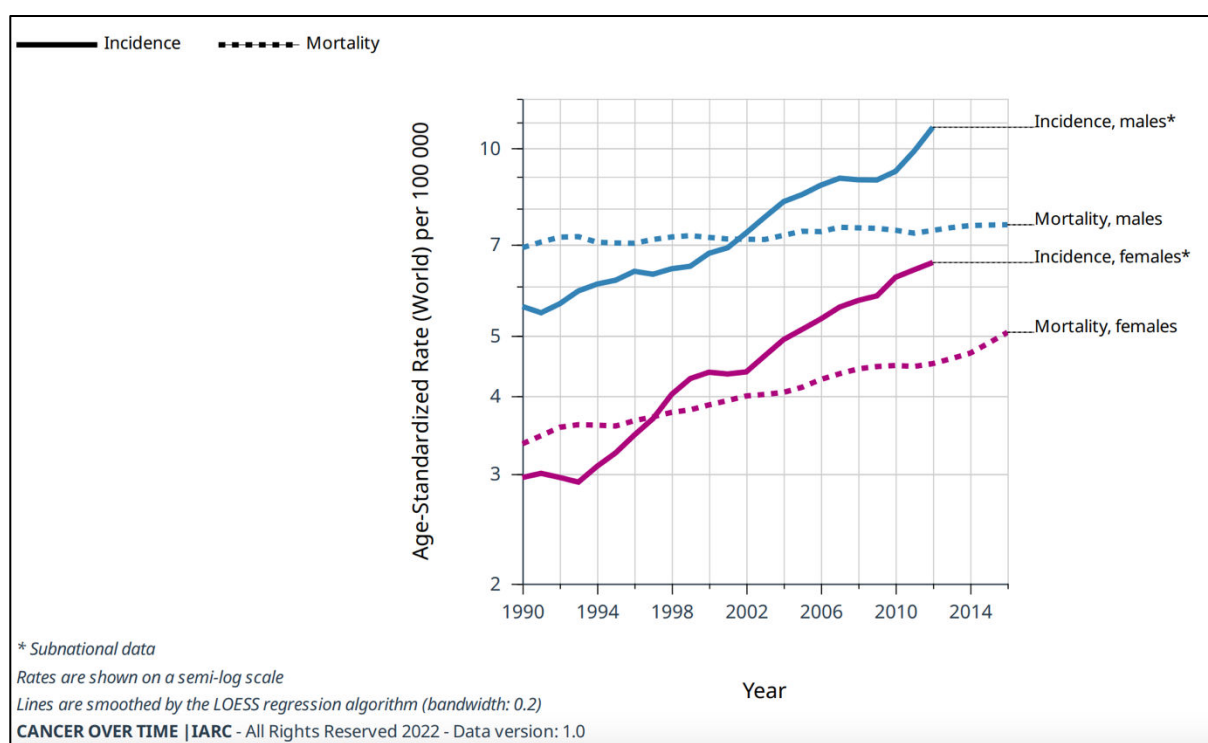
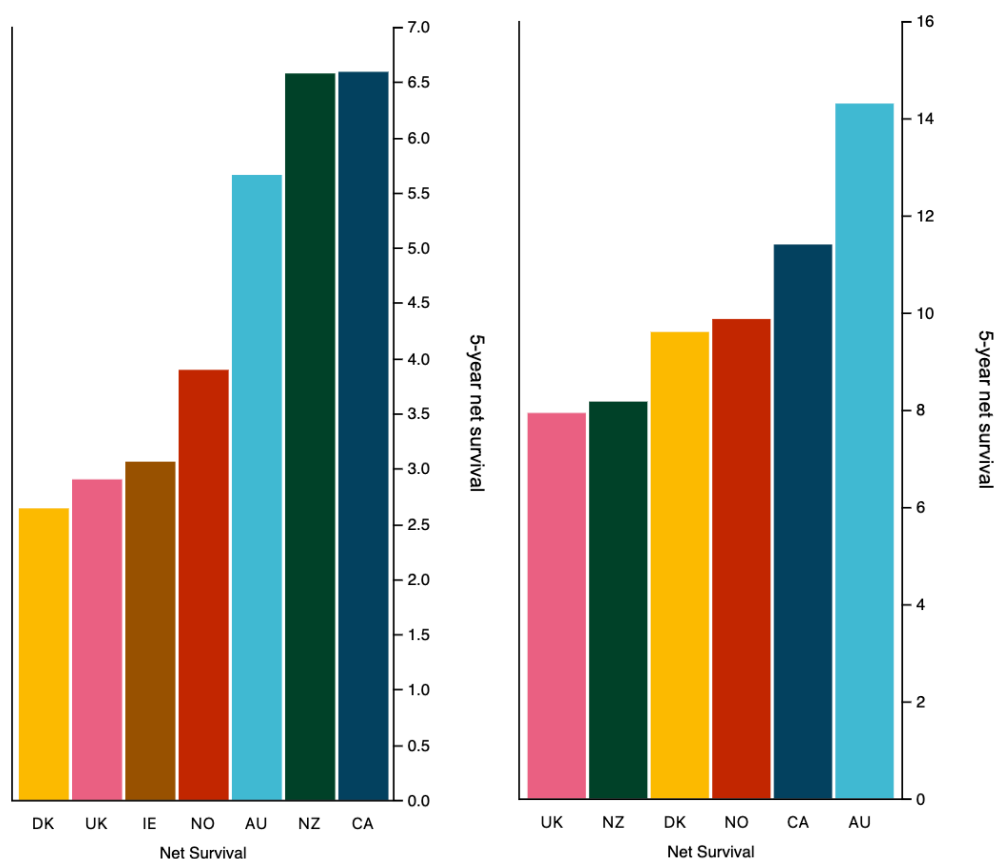


Figure 5. Survie nette à 5 ans en 1995 (gauche) et en 2014 (droite) (GLOBOCAN)



Facteurs de risques

Compte tenu de l'augmentation de l'incidence du PDAC au cours des deux dernières décennies, des efforts particuliers doivent être faits pour mieux comprendre les facteurs de risque contribuant au développement de la maladie afin de promouvoir des stratégies de prévention et de définir la population à risque qui pourrait bénéficier d'un dépistage protocolisé [10]. Les taux d'incidence du cancer pancréatique sont près de quatre fois plus élevés dans les pays à revenu élevé, comme les États-Unis et les pays d'Europe occidentale, que dans les pays à revenu moyen ou faible, ce qui suggère que l'apparition du cancer pancréatique peut être associée à des facteurs liés au mode de vie qui prévalent

spécifiquement dans le monde occidental. L'examen individuel des facteurs de risque de cancer pancréatique liés au mode de vie a permis d'identifier le tabagisme, ainsi que la graisse corporelle, la taille adulte, le diabète de type 2 et la consommation excessive d'alcool comme des facteurs de risque positifs, tandis que le régime alimentaire et l'activité physique ont été associés de manière incohérente au risque de cancer pancréatique [11]. Actuellement, les facteurs de risque connus n'expliquent pas entièrement l'augmentation de l'incidence et ses projections dramatiques pour l'avenir. L'adénocarcinome pancréatique est un paradigme de maladie complexe. Les facteurs de risque environnementaux connus n'expliquent qu'environ 40 % de la maladie. Les antécédents familiaux (fraction attribuable à la population, FAP = 3 %-10 %), le tabac (FAP = 11 %-32 %), le diabète sucré de type 2 (FAP = 1 %-16 %), l'obésité (FAP = 3 %-16 %), la pancréatite chronique (FAP $\leq$ 3 %), la consommation importante d'alcool (FAP $\leq$ 3 %) et le groupe sanguin A/B (FAP = 13 %-19 %) sont les seuls facteurs de risque environnementaux fermement établis pour le PDAC, tandis que l'allergie/asthme (FAP = 3 %-7 %) diminue le risque[12].

Les études menées sur de grandes cohortes de patients ont révélé plusieurs facteurs environnementaux et liés à des maladies chroniques qui augmentent le risque de développer un PDAC. Le tabagisme est un facteur de risque établi pour le cancer du pancréas, avec un OR de 1,74 pour les fumeurs actuels par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé et un risque attribuable à la population de 11 % à 32 %[13]. Les mécanismes par lesquels le tabagisme augmente le risque de PDAC sont probablement multifactoriels et comprennent les dommages à l'ADN ainsi que l'inflammation et la fibrose. De même, une forte consommation d'alcool (>6 verres par jour) multiplie le risque de PDAC par 1,6 par rapport aux témoins qui ne boivent pas. Les patients souffrant de diabète sucré présentent également un risque accru

de PDAC ; ce risque accru persiste chez les patients souffrant d'un diabète nouveau ou de longue durée. Un diabète de longue durée (>3 ans) multiplie le risque par 1,5 à 2,4[13]. De même, l'obésité et le surpoids à tout âge sont associés à une incidence accrue de PDAC, avec un rapport de risque allant de 1,15 à 1,53. Dans ce contexte, une plus longue durée d'IMC > 25 kg/m² est significativement associée au risque de PDAC (HR par incrément de 10 ans de durée : 1,06 IC 95 % : 1,05-1,32)[14].

De nombreuses méta-analyses, réalisées en rassemblant des ensembles de données provenant d'études incluant >3000 patients atteints de PDAC, ont évalué que les patients diabétiques présentaient un risque d'AP 1,8 fois plus élevé (IC 95 % : 1,5-2,1)[11]. Bien que le diabète de longue durée puisse jouer un rôle causal dans la tumorigenèse pancréatique, il semble que le diabète nouveau soit un effet plutôt qu'une cause du PDAC, et des études récentes se sont concentrées sur ce symptôme pour définir un groupe à haut risque pour le dépistage[15]. Environ 1 % ou moins des patients atteints de diabète de novo développent un PDAC dans les 3 ans[16]. L'incidence de PDAC chez les patients atteints d'un diabète de novo peut augmenter jusqu'à 3 % chez les hommes blancs après 50 ans ou se situer entre 1,5 % et 6 % lorsqu'on utilise un modèle prédictif qui tient compte de l'âge au moment de l'apparition, de la variation du poids et de la variation de la glycémie (Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer ou ENDPAC score)[16].

L'inflammation chronique est bien connue pour jouer un rôle important dans la carcinogenèse pancréatique. Pour la pancréatite chronique, les estimations du risque relatif groupé de PDAC varient de 2,7 à 13,3. La pancréatite chronique alcoolique est donc un facteur de risque de développer un cancer du pancréas. Le risque relatif est estimé entre 1,8 et 2 à dix ans d'évolution (risque relatif = risque de survenue d'un cancer par rapport à une population

témoin). Toutefois le risque cumulé de cancer est de 2 % après 5 ans d'évolution et de 4 % après 15 à 20 ans, donc à un stade tardif de la maladie (taux d'incidence standardisé par rapport à l'ensemble de la population PCC pour un âge donné). Le tabac jouerait un rôle de facteur favorisant avec un effet pro-inflammatoire sur le pancréas aggravant lésions de PCC alcoolique et augmentant donc le risque de cancer. Comme pour le diabète, le PDAC peut provoquer une pancréatite chronique par l'obstruction du système canalaire. Bien que le risque diminue avec le temps après le diagnostic de pancréatite chronique, le risque élevé persiste même après un suivi à long terme, ce qui suggère que cette association n'est pas uniquement le résultat d'une pancréatite chronique causée par un PDAC[17]. En outre, le tabagisme et la consommation d'alcool sont des facteurs de risque à la fois pour la pancréatite chronique et le PDAC, ce qui complique encore l'évaluation du risque spécifique associé à la pancréatite chronique.

La pancréatite héréditaire est liée à la mutation du gène PRSS1 qui code pour le trypsinogène cationique. Elle est de transmission autosomique dominante avec une pénétrance de 80 % (principales mutations : R122H et N29I). Il faut différencier la pancréatite héréditaire des PCC dites « génétiques » dues à des mutations de gènes dits de « susceptibilité » : le gène SPINK1 (Serine Protease Inhibitor Kazal type 1) est de transmission autosomique récessive, il code pour l'inhibiteur du trypsinogène cationique ; le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) code pour les canaux chlore des cellules canalaire pancréatiques et d'autres organes (également de transmission autosomique récessive) ; le gène CTSC codant pour la Chymotrypsine C ; plus rarement des gènes CASR (Calcium-sensing receptor), CLDN2 (protein claudin 2), cancer pancréatique A1 (carboxypeptidase A1), TRPV6 (calcium channel regulation) et l'allèle CEL-HYB (pseudogène de la carboxyl ester lipase). Au

cours des la pancréatite héréditaire (secondaire à la mutation du gène PRSS1), le risque de cancer est largement supérieur à celui de la PCC alcoolique. La durée d'évolution plus importante de cette forme de pancréatite chronique, une exposition plus longue aux phénomènes inflammatoires, évoluant depuis l'enfance, constituent l'explication la plus probable. Dans l'étude de Rebours et al. réalisée à partir de la cohorte nationale française de patients porteurs d'une mutation du gène PRSS1, les risques cumulés de cancer du pancréas à 50, 60 et 75 ans étaient respectivement de 10 %, 19 % et 53,5 %. De plus le risque de cancer du pancréas est estimé à 80 fois plus que la population générale[18]. Le type de mutation de PRSS1, l'origine de la transmission des mutations ou la présence d'autres types de mutations des gènes (CFTR et SPINK1) n'étaient pas associés à un risque accru de cancer, contrairement au diabète, au statut de fumeur et à un héritage paternel de la maladie génétique. En effet, le risque relatif de cancer chez les fumeurs était de 8,5 avec un risque cumulé supérieur à 50 % à l'âge de 70 ans.

En ce qui concerne les pancréatites chroniques génétiques dans le cadre d'une mutation du gène SPINK1, le travail récent de Muller et al., cumulant les résultats d'une cohorte française et anglaise, a observé un surrisque de cancer du pancréas, chiffré à 3,3% des patients de la cohorte par rapport à une cohorte témoin de pancréatite chronique idiopathiques[19]. Le risque de cancer (taux brut) était de 0,8 % avant 50 ans, 12 % à 60 ans, 28 % à 70 ans et 52 % à 80 ans. Soit un risque relatif significativement multiplié par 12 comparativement aux patients atteints de PCC idiopathique. Concernant les pancréatites chroniques liées à une mutation du gène CFTR, le risque d'adénocarcinome pancréatique est aussi augmenté comparativement aux patients témoins avec pancréatite chronique idiopathique ($p < 0,05$), le surrisque étant de 1,41 comparativement aux patients témoins[20].

Il n'y a pas de données disponibles en ce qui concerne les pancréatites dues aux autres gènes de susceptibilité, par ailleurs moins fréquentes.

Pour conclure ce chapitre, le risque relatif de développer un cancer sur pancréatite chronique est de 1,8 à 2 en particulier après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie. Un surrisque existe en cas de pancréatite héréditaire avec un facteur à la fois confondant et aggravant, la consommation chronique de tabac. Néanmoins, parmi les facteurs de risque du cancer du pancréas (endogènes, génétiques ou non, exogènes) la part relative de l'implication des pancréatites chroniques ne dépasse pas 5 à 7 % de l'ensemble des adénocarcinomes pancréatiques.

Il existe peu de preuves de l'association conjointe de différents facteurs liés au mode de vie à l'incidence du cancer pancréatique, en particulier dans les populations européennes. Un score à plusieurs composantes, appelé Healthy Lifestyle Index (HLI), combinant des informations sur le tabagisme, la consommation d'alcool, les habitudes alimentaires, l'indice de masse corporelle (IMC) et l'activité physique, a déjà été mis en relation avec les cancers colorectal, du sein, gastrique et général dans le cadre de l'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)[21]. Dans un travail récent, l'association entre le HLI et le risque de cancer pancréatique a été examinée dans le cadre de l'étude EPIC. Deux versions du score ont été utilisées, à savoir (i) avec l'IMC pour refléter l'adiposité globale et (ii) avec le rapport taille/hanche pour refléter l'adiposité centrale[22]. Dans cette vaste étude prospective européenne, les habitudes de vie saines exprimées par un score HLI étaient fortement inversement liées au risque de cancer pancréatique. L'adhésion à des comportements sains correspondant à une augmentation de trois points du score était associée à un risque de cancer pancréatique inférieur de 16 % (IC95 % : 11 %, 21 %) pour un

score incluant l'IMC, et de 23 % (18 %, 28 %) pour un score basé sur le WHR. Ces résultats soutiennent l'adoption de modes de vie sains dans la prévention des PC. Cette étude est à ce jour la première évaluation de l'association entre une combinaison de facteurs liés à un mode de vie sain et l'incidence du cancer pancréatique dans les populations européennes, corroborant ainsi les preuves précédentes d'une étude américaine[23]. Les associations inverses ont été observées même après avoir écarté, à leur tour, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'adiposité. L'adhésion à des habitudes de vie saines, en particulier dès le plus jeune âge, pourrait être une stratégie de prévention primaire efficace pour contrôler l'incidence du cancer pancréatique.

Aux facteurs de risque strictement environnementaux s'ajoutent le cancer du pancréas familial et les syndromes génétiques (syndrome du cancer héréditaire du sein et des ovaires, syndrome de Lynch, mélanome multiple atypique familial, syndrome de Peutz-Jegher, syndrome de Li-Fraumeni et pancréatite héréditaire). Le cancer du pancréas familial est défini par la survenue d'un PDAC chez au moins deux parents au premier degré et représente jusqu'à 10 % de tous les cas de PDAC [22].

Les variantes héréditaires de l'ADN jouent un rôle important dans le risque de PDAC, et environ 10 % des PDAC surviennent chez des patients ayant des antécédents familiaux de cancer du pancréas. L'augmentation du risque de PDAC est une composante de plusieurs syndromes héréditaires. Ceux-ci comprennent les syndromes familiaux de prédisposition au cancer, tels que le syndrome du mélanome atypique familial (causé par des mutations constitutionnelles de CDKN2A) et le syndrome de Peutz-Jeghers (causé par des mutations constitutionnelles de STK11), qui présentent tous deux des risques étonnamment élevés de PDAC[24]. Les patients atteints de ces syndromes présentent un risque accru d'AP ainsi que

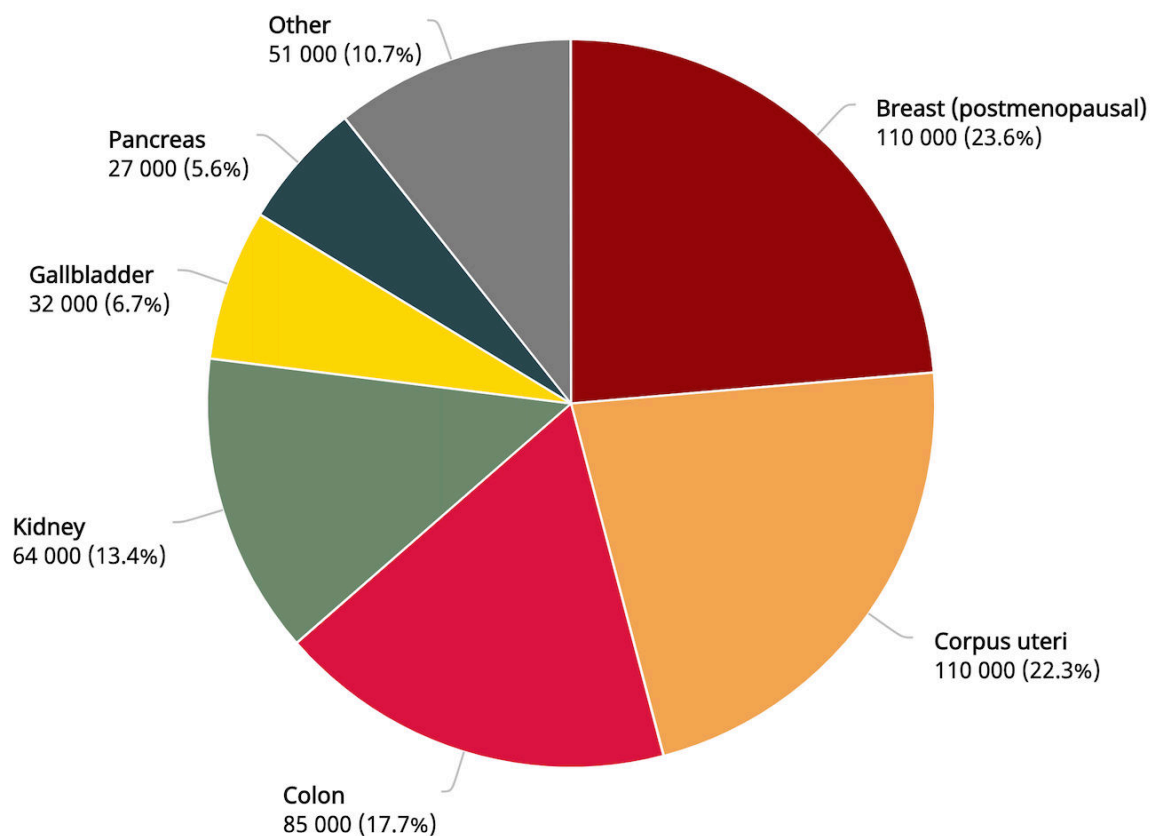
d'autres organes. Les patients atteints de pancréatite héréditaire ont un risque accru de cancer limité au pancréas, probablement en raison des épisodes répétés d'inflammation et de réparation[25].

En dehors de ces syndromes héréditaires bien caractérisés, les patients ayant des antécédents familiaux de cancer du pancréas présentent un risque accru d'AP, le risque le plus élevé étant celui des parents au premier degré de patients atteints de PDAC. Bien que certains cas de cancer du pancréas familial soient associés à des altérations constitutionnelles dans des gènes de prédisposition au cancer bien caractérisés (tels que BRCA2, ATM), la base génétique de la plupart des cancers du pancréas familiaux reste inconnue[26]. -Des variantes germinales pathogènes dans les gènes de prédisposition au cancer du pancréas sont identifiées chez des patients présentant un PDAC apparemment sporadique, chez près de 4% des patients non sélectionnés présentant un PDAC dans une étude. Ces résultats soulignent que les altérations héréditaires de l'ADN peuvent augmenter le risque de PDAC même chez les patients sans antécédents familiaux de cancer du pancréas. Dans l'ensemble, les mutations héréditaires jouent probablement un rôle dans 10 à 15 % des cancers du pancréas.

En résumé, plusieurs facteurs de risque modifiables et non modifiables sont corrélés au PDAC. Les facteurs de risque non modifiables comprennent l'âge, l'origine ethnique, le sexe, le groupe sanguin, le microbiote, le diabète sucré, les antécédents familiaux et la prédisposition génétique du patient, tandis que les facteurs de risque modifiables comprennent le tabagisme, la consommation d'alcool, le régime alimentaire, la pancréatite, l'obésité et le statut socio-économique. Selon certaines études, un tiers de tous les cancers pourrait être évité par une amélioration du mode de vie. L'étude EPIC, par exemple, a évalué l'association entre le score de l'indice de mode de vie sain et le cancer du pancréas[22]. Une

augmentation de trois points de ce score, obtenue par l'adhésion à des comportements sains, est associée à une diminution du risque de 16 % à 23 %. Ne pas fumer, faire de son domicile ou de son lieu de travail un espace non-fumeur, maintenir un poids corporel normal, avoir une alimentation riche en céréales, légumineuses et légumes et limiter la consommation d'alcool sont des facteurs clés dans la prévention du PDAC.

Figure 6. Part des cancers attribuables à l'obésité (GLOBOCAN)



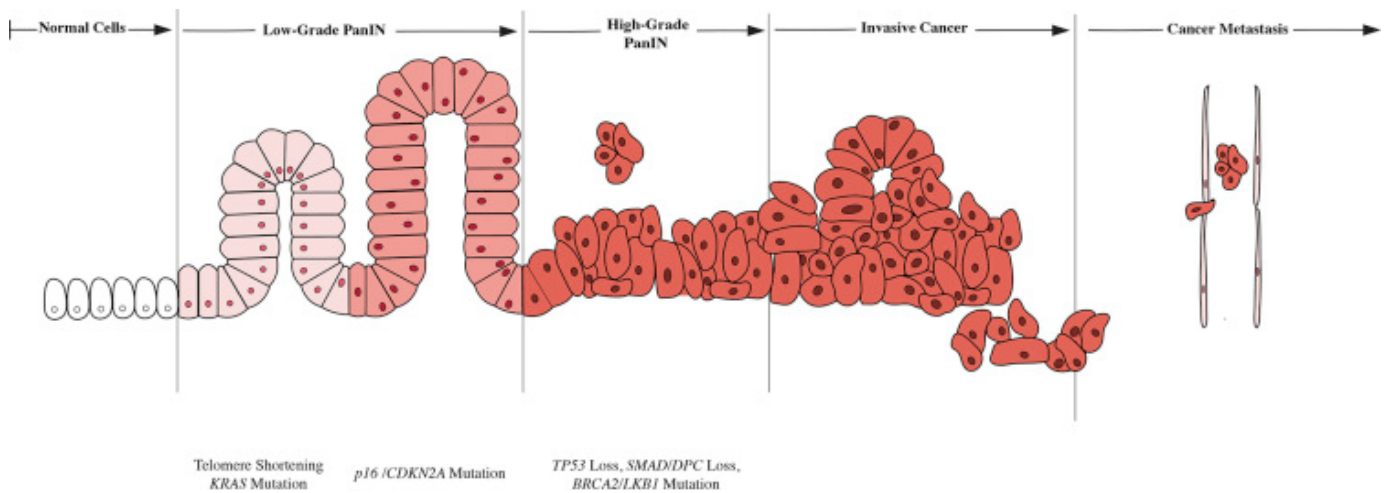
2. Histoire naturelle de la maladie

Histopathologie

L'**adénocarcinome ductulaire pancréatique** ou **Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)** est la plus fréquente des lésions malignes pancréatiques (80%). Le PDAC se développe à partir de lésions de PanINs pour Pancreatic Intra-epithelial Neoplasias (**Figure 9**). Ces lésions précancéreuses sont indétectables en imagerie (<5 mm). Elles sont classées en 2 grades : les PanINs de bas grade qui regroupent les PanIN 1A, 1B, 2 et 3 de l'ancienne classification et les PanINs de haut grade (anciennement PanIN 3)[27]. Ce système de classification à deux niveaux (bas grade vs haut grade) est une révision relativement récente d'un système de classification à trois niveaux précédemment utilisé pour les lésions précancéreuses du pancréas ; le passage à un système à deux niveaux a été motivé par une meilleure reproductibilité inter-observateur ainsi que par l'impact clinique du système révisé.

Il existe d'autres lésions pré-cancéreuses telles que les néoplasies kystiques mucineuses ou les TIPMP (tumeurs intra-pancréatiques papillaires et mucineuses)[28]. Les néoplasies kystiques mucineuses sont des lésions kystiques multiloculaires à revêtement épithélial sécrétant de la mucine et un stroma de type ovarien[29]. Elles touchent le plus souvent les femmes (sexe ratio 9/1) de 40-50 ans. Les facteurs de risques de dégénérescence sont une taille $\geq 40\text{mm}$ et l'existence de nodules prenant le contraste.

Figure 9. Nouvelle Classification des PanIN[30]



Les TIPMP touchent le canal principal et/ou les canaux secondaires. Le risque de dégénérescence plus important en cas d'atteinte du canal principal [31]. Il n'y a pas de stroma de type ovarien dans les TIPMP, contrairement aux néoplasmes kystiques mucineux[32]. Selon les guidelines révisées de Fukuoka (2017)[33], les TIPMP sont divisés en trois types : TIPMP du canal principal, TIPMP des canaux secondaires, et TIPMP mixte diagnostiqués lors d'investigations radiologiques/histologiques. Dans les TIPMP du canal pancréatique principal, on note une dilatation segmentaire ou diffuse du MPD de > 5 mm sans autres raisons d'obstruction. Bien qu'une dilatation du canal principal de 5 à 9 mm ne soit pas une indication absolue de chirurgie, elle constitue l'une des "caractéristiques inquiétantes". Un diamètre du canal principal ≥ 10 mm est l'un des signes à haut risque de dégénérescence. Les TIPMP des canaux secondaires sont des lésions kystiques du pancréas mesurant > 5 mm qui communiquent avec le canal pancréatique principal. Dans les TIPMP mixtes, les caractéristiques des TIPMP des canaux secondaires et du canal principal sont présentes.

La prévalence de ces lésions est estimée à 7% de la population adulte et à plus de 10% pour la population > 60 ans. Pour les TIPMP des canaux secondaires, le risque de dégénérescence est de 3.3%, 6.6%, et 15.0% à 5, 10, et 15 ans[34]. Dans une étude sur le

registre français des patients en attente de greffe hépatique, la prévalence des TIPMP était de 6,6%[35]. Les TIPMP et les néoplasmes kystiques mucineux sont collectivement appelés lésions kystiques mucineuses. Contrairement à la lésion précurseur, la PanIN, qui ne peut être identifiée qu'à l'histopathologie chirurgicale, les lésions kystiques mucineuses sont faciles à détecter et sont trouvées fortuitement chez 3 % des sujets de CT. Par conséquent, leur identification offre la possibilité d'un diagnostic précoce du PDAC. Cependant, deux problèmes se posent. Premièrement, toutes les lésions kystiques pancréatiques ne sont pas des TIPMP ou des néoplasmes kystiques mucineux. Beaucoup sont des lésions kystiques sans risque de transformation maligne, et ne nécessitent donc pas de surveillance. Deuxièmement, la plupart des TIPMP et des néoplasmes kystiques mucineux ne se transforment pas en PDAC. Au fil des ans, on a trouvé des éléments permettant de prédire la possibilité d'évolution vers un PDAC. Dans les néoplasmes kystiques mucineux, la présence d'une calcification en coquille d'œuf, d'une tumeur de plus grande taille ou d'un nodule mural sur l'imagerie en coupe est évocatrice de malignité.

D'un point de vue histologique, les TIPMP sont des néoplasmes épithéliaux non invasifs provenant de cellules qui produisent de la mucine, situées dans le canal de Wirsung ou ses ramifications[36]. Selon le degré d'atypie cytologique et d'encombrement anormal de l'épithélium, on distingue les NIPM de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade de dysplasie[37]. On distingue quatre types histopathologiques de TIPMP : le type gastrique (49%-63%), le type intestinal (18%-36%), le type pancréatobiliaire (7%-18%) et le type oncocyttaire (1%- 8%). Le type gastrique est le plus fréquemment observé. Il s'agit généralement de lésions de bas grade, qui évoluent rarement vers un cancer. Le cancer du pancréas se développant à partir de ce type de TIPMP est généralement de type tubulaire et

est similaire à l'adénocarcinome canalaire pancréatique ordinaire. Le type intestinal est rapporté dans de nombreuses TIPMP du canal principal. Le type pancréatobiliaire est peu fréquent. Selon certains auteurs, il s'agit d'une variation de dysplasie de haut grade du type gastrique des TIPMP. Les PDAC agressifs sont souvent liés à ce type de TIPMP. Le type oncocyttaire est la variante la moins fréquente. Ces lésions sont peu fréquentes et ont une capacité d'invasion limitée.

Pour les TIPMP, les facteurs de risques élevés de dégénérescence sont l'atteinte du canal principal avec une dilatation supérieure à 10 mm, la présence d'une masse tissulaire parenchymateuse, la présence de nodule mural intrakystique de plus de 5 mm et prenant le contraste, l'ictère, une cytologie positive à la ponction sous échoendoscopie. La présence d'un ou plusieurs de ces éléments à une valeur prédictive positive de dégénérescence de 56 à 89%[38]. Pour les formes non opérées, les facteurs d'inquiétude sont : l'existence de pancréatites aiguës, le diamètre d'un kyste d'un canal secondaire > 3 cm, un nodule mural prenant le contraste ≤ 5 mm (au-delà de ce seuil, une indication opératoire doit être portée), l'épaississement des parois du kyste, le canal pancréatique principal de diamètre entre 5 et 9 mm, la modification brutale du calibre du canal pancréatique principal avec atrophie en amont, la présence d'adénomégalias régionales et l'augmentation de taille d'un kyste de plus de 5 mm en deux ans.

3. Le diagnostic

Biologie

L'élévation du marqueur tumoral CA (carbohydrate antigen) 19-9 est présente chez 80% des patients avec une maladie au stade avancé. Cependant, ce marqueur n'est pas

spécifique de l'adénocarcinome pancréatique et peut s'élever pour toute cause de cholestase. Il est surtout utilisé pour sa valeur pronostique (un taux de CA 19-9 ≥ 500 UI/mL est un facteur pronostic péjoratif)[2]. Le CA 19-9 a une sensibilité de 79-81% et une spécificité de 82 à 90% chez les patients symptomatiques[39]. Un taux élevé de CA19-9 préopératoire peut également aider à identifier les patients dont les interventions chirurgicales sont moins susceptibles d'aboutir à une résection R0[40]. Le marqueur ACE (antigène carcino-embryonnaire), marqueur des adénocarcinomes, peut également être élevé [41,42].

Imagerie

L'examen recommandé est le scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste et la réalisation de séquences scannographiques aux temps artériel et portal[43,44]. Cet examen a un double objectif diagnostique et d'évaluation de la résécabilité de la lésion.

Un des éléments diagnostiques scannographiques est la présence d'une lésion hypodense dans 80% des cas (37). Il existe également des éléments indirects faisant suspecter le diagnostic : une dilatation bicanalaire de la voie biliaire principale et du canal de Wirsung.

Le scanner permet également d'évaluer la résécabilité vasculaire de la lésion. On recherche des signes d'envahissement veineux au niveau du système mésentérico-porte, une sténose, une irrégularité pariétale (« teardrop sign »), l'occlusion ou thrombose. On recherche également des signes d'envahissement artériel : la sténose ou l'engainement tissulaire circonférentiel, l'irrégularité de la paroi, l'infiltration de la graisse périvasculaire.

L'évaluation de l'extension ganglionnaire par le scanner est inférieure à l'échoendoscopie (sensibilité 14%, spécificité 85%).

Le scanner thoracique est recommandé pour éliminer des lésions secondaires à l'étage thoracique qui pourraient contre-indiquer la résection[45]. L'IRM est recommandée afin

d'éliminer la présence de lésions hépatiques secondaires qui contre-indiquerait tout geste chirurgical à visée carcinologique. Le PET-scan n'est pas recommandé et moins spécifique que le scanner injecté pour la détection des petites lésions[46].

Le scanner permet également d'évaluer l'opérabilité technique du patient et de rechercher certaines particularités anatomiques pour préparer le geste chirurgical. On recherche l'existence d'une artère hépatique droite, naissant de l'artère mésentérique supérieure et la présence d'une sténose du tronc coélique par un ligament arqué ou une plaque d'athérome.

Après traitement néoadjuvant, la performance diagnostique du scanner, dans l'évaluation de la résécabilité, est de 58% contre 83% chez les patients n'ayant pas reçu de traitements néoadjuvants (40).

Endoscopie

L'écho-endoscopie est un examen primordial dans le diagnostic car il permet la réalisation de biopsies ciblées afin de faire le diagnostic positif histologique de la lésion[47,48]. Elle atteint une sensibilité de 99% pour les lésions < 2-3 cm contre 55% pour le scanner [49–51]. Elle est déterminante dans l'évaluation de la résécabilité sur le plan vasculaire avec une sensibilité et une spécificité respective de 90% et 86%. L'écho-endoscopie permet également de détecter la présence d'éventuelles métastases ganglionnaires[52].

4. Une place pour le dépistage ?

Le dépistage n'est actuellement pas recommandé pour le cancer du pancréas. Toutefois, il existe un intérêt chez les patients à haut risque. Selon le Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), il s'applique aux individus ayant un risque théorique >5% ou

un risque relatif >5 (≥ 2 apparentés atteints d'un PDAC dont ≥ 1 au premier degré, porteurs d'une mutation germinale d'un gène de prédisposition et ayant ≥ 2 apparentés atteints d'un PDAC ou ≥ 1 au premier degré, tout patient atteint d'un syndrome de Peutz-Jeghers, les pancréatites chroniques PRSS1, les mélanomes multiples CDKN2A)[53]. Pour ces patients, un dépistage est proposé dès l'âge de 50 ans ou 10 ans avant le cas index le plus jeune, par IRM et/ou échoendoscopie, annuellement. Une étude menée aux États-Unis sur 225 patients à haut risque de développer un cancer du pancréas (syndrome de Peutz-Jeghers, cancers familiaux du sein et de l'ovaire avec au moins un parent du premier ou du second degré atteint d'un PDAC et les parents de patients atteints d'un Cancer Pancréatique Familial ayant au moins un parent au premier degré atteint), a permis de détecter 85 lésions pancréatiques. L'IRM et l'écho-endoscopie étaient plus sensibles que le scanner[54].

5. La résécabilité

Une des particularités du cancer du pancréas réside notamment dans sa stadification ou « staging ». Au contraire de la plupart des localisations cancéreuses qui se basent sur la définition TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) pour établir des recommandations thérapeutiques, la prise en charge du cancer du pancréas se base sur la définition de résécabilité, déterminante pour orienter le patient vers une prise en charge à visée curative ou palliative. Cette donnée n'est pas toujours disponible dans les dossiers médicaux et soumise à l'interprétation de plusieurs spécialistes (radiologues, oncologues et chirurgiens). On peut donc classer le patient dans 3 grades selon ce statut : résécable d'emblée (**Figure 11**), « *borderline* » (**Figure 12**) et localement avancée (**Figure 13**) [55]. Cette définition se base sur l'envahissement local des vaisseaux mésentériques et coeliaques : l'artère mésentérique

supérieure, l'artère hépatique commune, le tronc cœliaque pour les éléments artériels, et la veine mésentérique supérieure, la veine porte, la veine cave inférieure pour les éléments veineux. On estime que 30 à 40% des patients présentent une maladie localement avancée au diagnostic[56].

Figure 10. Définition de la résécabilité selon les recommandations NCCN

Table 3. Definition of resectability according to NCCN guidelines [19]		
Resectability status	Arterial	Venous
Resectable	No arterial tumour contact [coeliac axis (CA), superior mesenteric artery (SMA), or common hepatic artery (CHA)]	No tumour contact with the superior mesenteric vein (SMV), or portal vein (PV) or <180° contact without vein contour irregularity
Borderline resectable	Pancreatic head/uncinate process • Solid tumour with CHA without extension to coeliac axis or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction • Solid tumour contact with the SMA ≤180° • Presence of variant arterial anatomy (e.g. accessory right hepatic artery) and the presence and degree of tumour contact should be noted if present as it may affect surgical planning Pancreatic body/tail • Solid tumour contact with the CA of ≤180° • Solid tumour contact with the CA of >180° without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery (some members prefer these criteria to be in the unresectable category)	• Solid tumour contact with the SMV or PV of >180°, contact of ≤180° with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessels proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction • Solid tumour contact with the inferior vena cava (IVC)
Unresectable	• Distant metastases Pancreatic head/uncinate process • Solid tumour contact with SMA >180° • Solid tumour contact with the CA >180° • Solid tumour contact with the first jejunal SMA branch Body and tail • Solid tumour contact with the SMA and CA • Solid tumour contact with the CA and aorta	Pancreatic head/uncinate process • Unreconstructible SMV/PV due to tumour involvement or occlusion (can be due to tumour or bland thrombus) • Contact with most proximal draining jejunal branch into SMV Body and tail • Unreconstructible SMV/PV due to tumour involvement or occlusion (can be due to tumour or bland thrombus)

Figure 11. Lésion résécable d'emblée (pas de contact avec la veine porte, ni l'artère mésentérique supérieure)

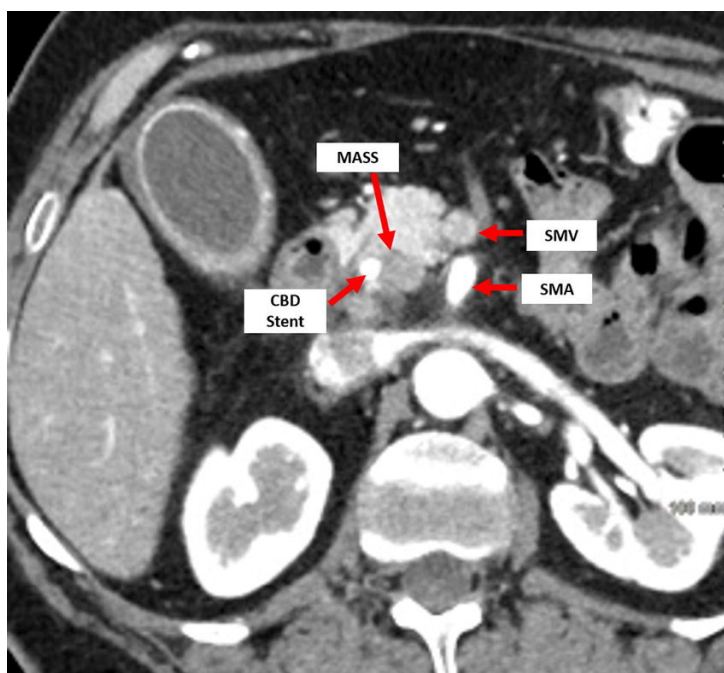


Figure 12. Lésion « *Borderline* », à gauche, envahissement de la veine porte sur <180°, à droite, envahissement de l'artère mésentérique supérieure sur <180°.

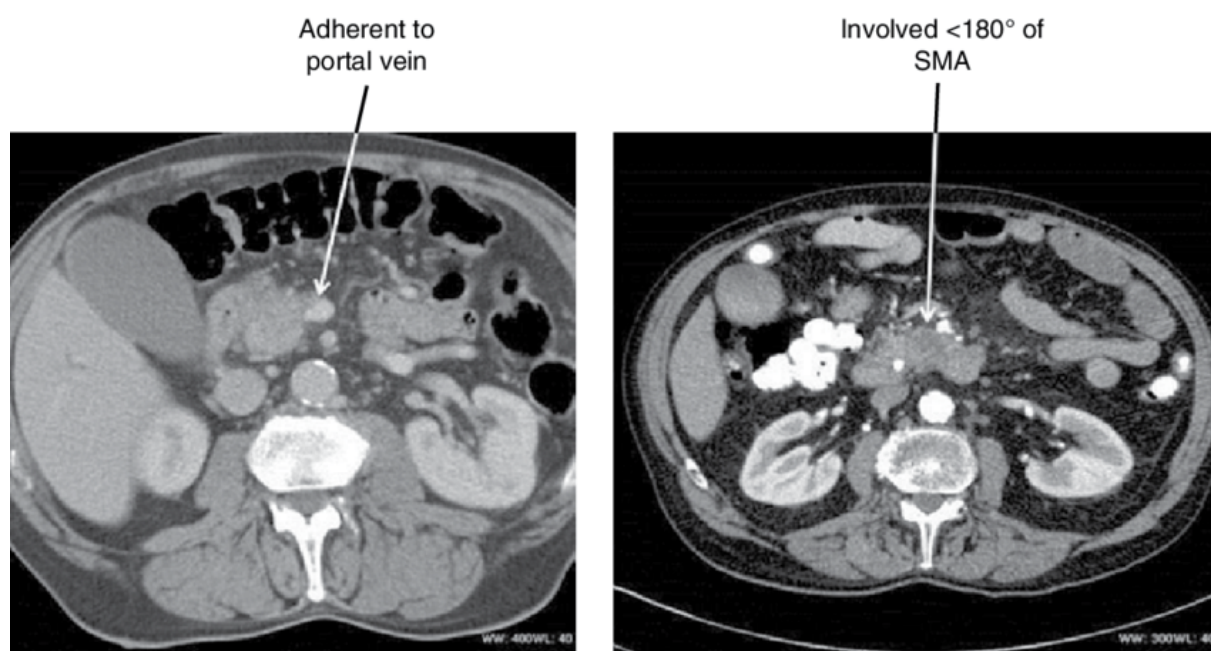
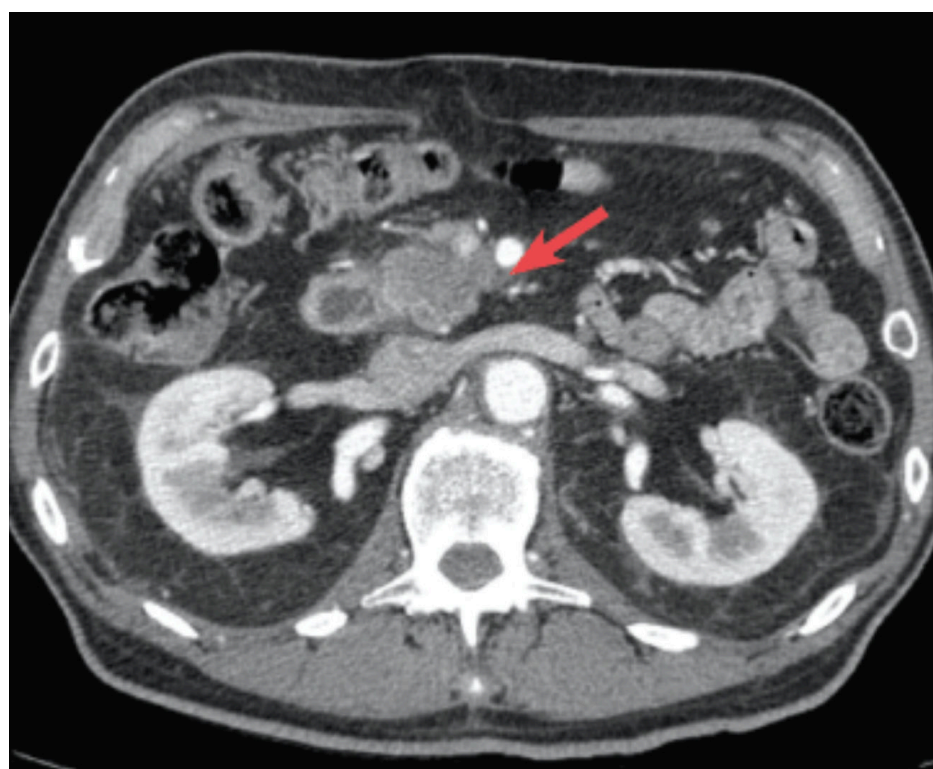


Figure 13. Lésion non résécable (envahissement AMS > 180°)



6. Les possibilités thérapeutiques

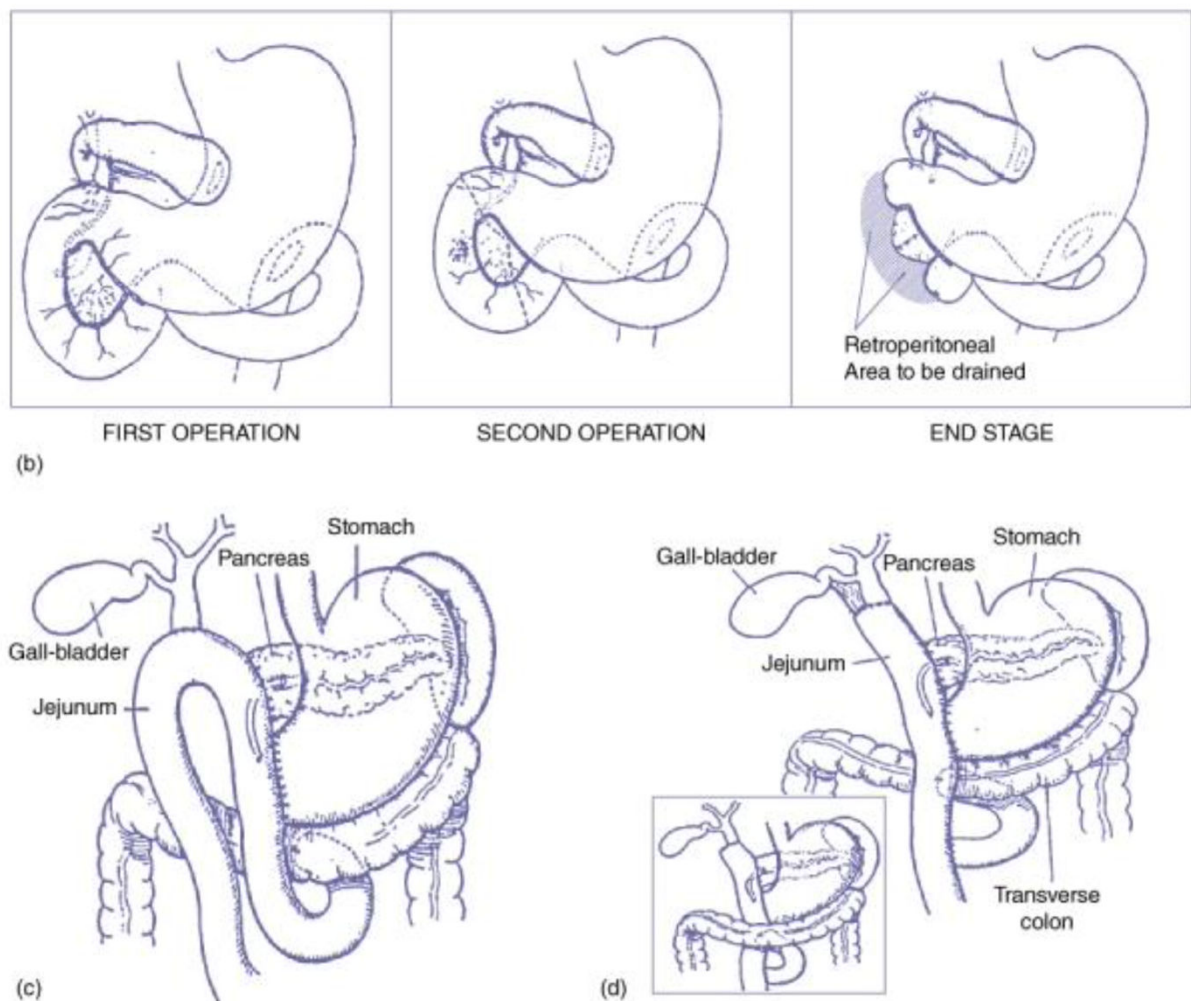
La chirurgie

La chirurgie reste la seule option curative à l'heure actuelle. Moins de 15% des patients atteints d'un cancer du pancréas sont considérés comme résécables d'emblée au diagnostic. La chirurgie consiste en la résection complète dite « R0 » de la lésion pancréatique. Cette résection s'effectue soit aux dépens du bloc duodéno pancréatique à travers une duodéno pancréatectomie céphalique ou intervention de Whipple pour les lésions de la tête pancréatique et de l'isthme, soit une spléno pancréatectomie caudale pour les lésions du corps et de la queue du pancréas. La voie d'abord recommandée reste la laparotomie. Des études rétrospectives ont observé que la coelioscopie et la voie robotique avaient des résultats comparables à la laparotomie en termes de morbi-mortalité post-opératoire[57]. Toutefois, une récente méta-analyse de 3 essais cliniques randomisés, publiée dans *Annals of Surgery* en 2020, montrait l'absence de supériorité de la coelioscopie par rapport à la laparotomie en termes de morbi-mortalité et de résultats oncologiques[58]. Cette résection peut s'accompagner d'un geste de résection vasculaire, le plus souvent veineux, lors d'un envahissement ou d'un contact portal. L'impossibilité d'une résection complète contre-indique tout geste car l'envahissement des marges de résection est corrélé à un pronostic aussi péjoratif que l'absence de résection.

La chirurgie pancréatique resta longtemps l'apanage de quelques téméraires comme le dit Theodor Billroth, *"God put the pancreas in the back because he did not want surgeons messing with it"*. La première DPC, réalisé en 1898 par Codivilla, comportait une anastomose cholécysto-jéjunale et abandonnait le moignon pancréatique sans anastomose[59]. En 1935,

Whipple, Parsons et Mullins publièrent la première série de résection complète du bloc duodénopancréatique au Columbia Presbyterian Hospital à New-York. Cette technique réalisée initialement en 2 temps puis en un temps à partir de 1940, fut ensuite publiée sous le seul nom de Whipple au travers d'une série de 10 ans en 1946 (**Figure 14**)[59].

Figure 14. Technique de la DPC selon Whipple (b. procédure en 2 temps, c. procédure en 1 temps avec anse c. anse jéjunale « en boucle » montée en antécolique, d. anse jéjunale verticale montée en anté/rétrocolique.



La DPC emporte en monobloc la tête du pancréas, le cadre duodénal, avec ou sans la région antropylorique et la voie biliaire principale distale. Il doit être réaliser un curage ganglionnaire, emportant au moins 15 ganglions et une résection de la lame rétroporte mettant à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure[60]. Une lymphadénectomie étendue et une résection artérielle en bloc, n'améliore pas la survie à long terme et n'est pas recommandée[60,61].

La technique de reconstruction a été décrite par Child en 1943[62]. Trois anastomoses sont réalisées entre la première anse jéjunale et successivement le pancréas, la voie biliaire principale et l'estomac. L'intervention se termine par le drainage des anastomoses.

Pour les lésions du corps ou de la queue du pancréas, il est recommandé de réaliser une pancréatectomie gauche ou « distal pancreatectomy » associé à une splénectomie afin de réaliser un curage ganglionnaire complet des relais lymphatiques au niveau du hile splénique. Le curage ganglionnaire doit emporter 15 à 20 ganglions[63]. La procédure chirurgicale appelée « RAMPS » pour Radical Anterograde Modular Pancreatosplenectomy semble être une technique sûre et avec des résultats oncologiques supérieurs à l'approche standard, avec un taux de R0 supérieur (OR 2.19)[64]. Elle associe une dissection de l'hémi-circonférence gauche de l'artère mésentérique supérieure et du tronc coeliaque.

Longtemps associée à une mortalité et une morbidité élevée, la chirurgie d'exérèse pancréatique a connu une amélioration importante des suites post-opératoires[65,66]. La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), reste une procédure morbide avec 40% de complications[67,68]. La fistule pancréatique (FP) est la complication la plus fréquente, sa prévalence pouvant atteindre 30% selon les séries[69]. Il s'agit d'une complication grave, associée à un taux de mortalité allant de 7,1% à 23,3%[70,71]. Le taux de mortalité après DPC

dans les centres de haut volume est entre 3 et 5%[72–74]. Les complications à 90 jours post-opératoires sont dominées par la POPF (jusqu'à 30% d'incidence[69]), les complications hémorragiques, les complications septiques intra-abdominales (jusqu'à 17% d'incidence selon les séries[75]) et la gastroparésie (incidence de 13,5% à 40%[76]). A moyen et long terme, les complications sont le diabète secondaire par insuffisance pancréatique endocrine et la stéatorrhée par insuffisance pancréatique exocrine.

Marges de résection

L'objectif de la chirurgie est de réaliser une résection complète de la lésion, se traduisant par des marges de résection en zone saine dite « R0 », au niveau microscopique. Les recommandations pour la définition des marges saines sont basées sur la définition de l'ISGPS (International Study Group of Pancreatic Surgery) : est définie comme R1, une résection avec des marges < 1 mm. Ces marges doivent être saines sur 7 localisations : sillon mésentérique antérieur, postérieur, médian et supérieur, artère mésentérique supérieure, tranche pancréatique, voie biliaire principale et section jéjunale[5].

La chimiothérapie

La chimiothérapie est recommandée en traitement adjuvant après chirurgie d'exérèse [77–79]. Elle peut être proposée en néo-adjuvant en cas de lésion dite « borderline »[80]. Elle est la seule option thérapeutique recommandée en cas de maladie localement avancée ou métastatique.

En adjuvant

Le traitement adjuvant par FOLFIRINOX a clairement montré sa supériorité par rapport à la Gemcitabine dans l'essai Prodigé 24 en termes de survie globale (54,4 mois versus 35 mois) et de survie sans récurrence (21,6 versus 12,8 mois)[79]. L'option Gemcitabine associée à la capécitabine reste le protocole de choix en cas d'impossibilité ou d'intolérance au FOLFIRINOX[81].

En néo-adjuvant

1. Lésions classées borderline et localement avancées

En France, pour les patients présentant une maladie localement avancée ou une lésion borderline, il n'existe pas de recommandation formelle. Toutefois, un traitement par FOLFIRINOX modifié ou Gemcitabine associée au nab-paclitaxel peut être proposé[82–84]. La chimiothérapie est suivie d'une réévaluation scannographique de la résécabilité et d'une chirurgie si le patient est devenu résécable. L'essai clinique randomisé PANDAS doit évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante par mFOLFIRINOX, suivie ou non d'une radiochimiothérapie concomitante avant chirurgie pour les lésions « *borderline* ». Un autre essai français, PRODIGE 29 (NEOPAN), doit comparer une chimiothérapie par mFOLFIRINOX à la gemcitabine dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé.

En 2022 ont été publiés les résultats de l'essai clinique randomisé PREOPANC évaluant l'intérêt d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chirurgie première pour les lésions résécables d'emblée et classées « *borderline* »[85]. La survie globale était meilleure dans le groupe radio-chimiothérapie néoadjuvante que dans le groupe chirurgie première à 59 mois (HR 0.73 [0.56-0.96] $p=0.025$). Le taux de survie globale à 5 ans était de 20,5 % avec

la radio-chimiothérapie néoadjuvante et de 6,5 % avec la chirurgie première. Chez les 66 patients opérés ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant, il n'était pas constaté d'augmentation de la morbi-mortalité chirurgicale par rapport à ceux opérés en première intention[86]. On constatait que 71% des patients du bras radio-chimiothérapie néoadjuvante avaient une résection R0 contre seulement 40% des patients du bras chirurgie première. Un essai clinique américain plus récent, a montré que la chimiothérapie seule par mFOLFIRINOX était meilleure sur la survie globale que la radio-chimiothérapie par mFOLFIRINOX dans les lésions borderline[87].

2. Lésions résécables d'emblée

Alors que beaucoup d'équipes se tournent vers la chimiothérapie néoadjuvante pour les lésions résécables d'emblée, cette option n'est actuellement pas recommandée. Elle pourrait en effet avoir plusieurs avantages : augmenter l'accès des patients à la chimiothérapie (la moitié des patients n'y ont pas accès en post-opératoire d'une résection), augmenter le taux de résection R0. De nombreux essais cliniques sont en cours pour l'évaluer, et notamment l'essai français PANACHE-PRODIGE 48 actuellement en cours, évaluant l'intérêt du mFOLFIRINOX en néoadjuvant (le bras FOLFOX néoadjuvant ayant été arrêté pour manque d'efficacité).

L'essai clinique de Reni et al., a montré une augmentation de la médiane de survie à 38.2 mois après chimiothérapie néoadjuvante par PEXG contre 20.4 mois après traitement adjuvant par Gemcitabine et 26.2 mois après adjuvant par PEXG[56]. Dans l'essai PREOPANC, comparant radiochimiothérapie néoadjuvante et chirurgie d'emblée, il n'y avait pas de

différence en termes de survie globale et sans récurrence, de taux de résection ni de taux de résection R0 dans le sous-groupe des patients résécables[85].

Cancer métastatique

Le FOLFIRINOX est le traitement de référence en première ligne pour les patients présentant une maladie métastatique[88].

Figure 15. Chimiothérapies recommandées dans le cancer du pancréas (Lancet, 2020)

	Recommended management	Evidence	Comments
Resectable	Surgical resection → 6 months of postoperative chemotherapy or preoperative chemotherapy with or without chemoradiotherapy → surgical resection → postoperative chemotherapy	Adjuvant gemcitabine plus capecitabine ²⁴ and mFOLFIRINOX ⁷⁸ both showed improved OS in phase 3 studies; neoadjuvant chemotherapy is increasingly used, with retrospective data suggesting improved survival, ⁸⁴ but lack of strong evidence precludes routine use	Consider mFOLFIRINOX only for patients with ECOG performance status of 0 or 1; if preoperative chemotherapy is given, total duration of chemotherapy should be 6 months; advise clinical trial enrolment
Borderline resectable	Same as for resectable	Subgroup analysis from PREOPANC-1 study showed improved survival with preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy ⁸⁵	Same as for resectable
Locally advanced	Systemic chemotherapy → surgical resection for down-staged patients	Multiple phase 2 and 3 studies of first-line systemic chemotherapy for locally advanced disease show benefit of induction chemotherapy ⁸⁶	For non-operative patients not progressing on chemotherapy, consider consolidative chemoradiotherapy or treatment break; no OS benefit found for chemoradiotherapy in this setting; ³¹ advise clinical trial enrolment
Metastatic	Systemic chemotherapy	FOLFIRINOX ⁹² or gemcitabine plus nab-paclitaxel ⁹³ as first-line regimens in phase 3 studies showed improved OS when compared to gemcitabine alone	Consider FOLFIRINOX only for patients with ECOG performance status of 0 or 1; supportive care is a crucial component of management of advanced pancreatic cancer; advise clinical trial enrolment

La radiothérapie

Longtemps utilisée dans le traitement du cancer du pancréas, la radiothérapie n'a, à l'heure actuelle, plus d'indication en routine dans la prise en charge[2].

Les thérapies ciblées

Le cancer du pancréas présente une faible immunogénicité (faible charge mutationnelle et taux faible de lymphocytes infiltrants). Les immunothérapies seules ont peu

d'efficacité sur l'adénocarcinome pancréatique mais peuvent être utilisées en synergie avec une chimiothérapie[89].

7. L'avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

La concertation d'une équipe pluridisciplinaire comprenant gastro-entérologues, oncologues, radiologues et chirurgiens est nécessaire[2]. Une étude récente publiée dans *British Journal of Surgery* a montré un haut taux de discordance entre 7 équipes pluridisciplinaires d'Europe du Nord, avec un accord inter-équipes pour moins de 50% des patients[90]. L'un des éléments les plus discordants était la résecabilité. En revanche, à statut de résecabilité identique, les décisions thérapeutiques étaient similaires. Si la définition de la résecabilité est claire, son interprétation radiologique est dépendante des praticiens (radiologues, oncologues, chirurgien), de leur expérience, et donc soumise à la subjectivité.

8. Bilan d'opérabilité

Comorbidités

Un bilan des comorbidités doit être fait afin d'éliminer l'absence de contre-indication à la chirurgie. Le patient est évalué par un anesthésiste puis éventuellement par d'autres spécialistes en fonction des antécédents médicaux (cardiologues, pneumologues, endocrinologues, et oncogériatrie).

Etat général

L'état général et notamment nutritionnel du patient doit être évalué en préopératoire. La dénutrition sévère est un facteur de risque de complications post-opératoires.

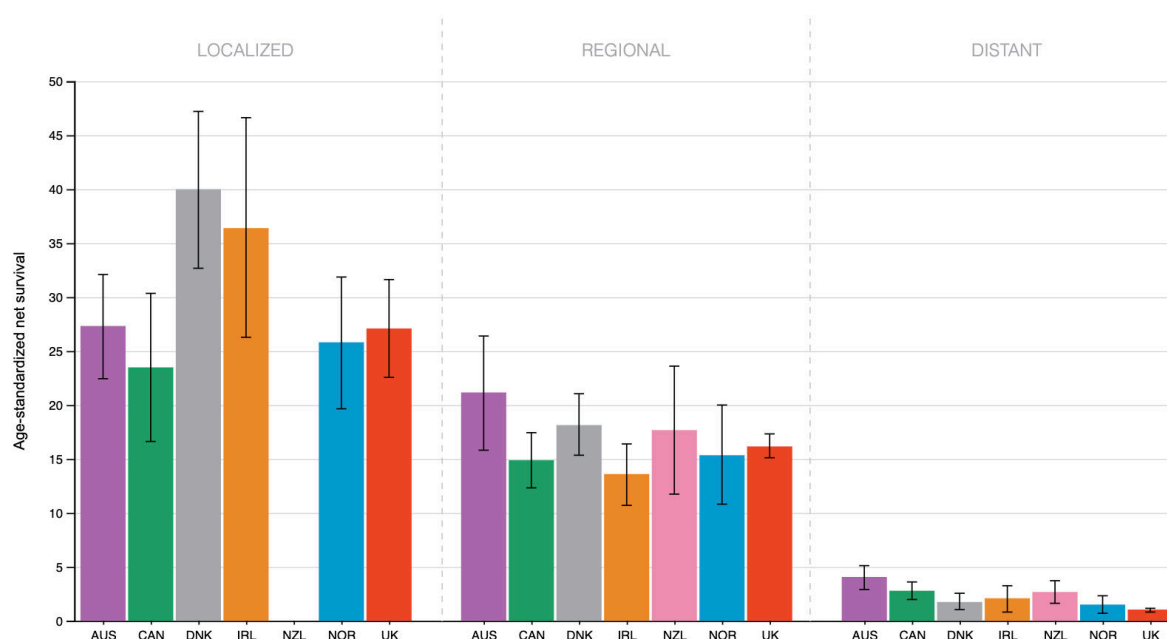
Ictère

Bien que pratiqué en routine, le drainage biliaire préopératoire systématique n'est pas recommandé au niveau international. Un essai clinique randomisé mené en 2010 sur 202 patients, a montré un taux de complications graves supérieur dans le groupe drainage par rapport au groupe chirurgie première toutefois les patients inclus avaient des taux de bilirubine < 250 $\mu\text{mol/L}$ [91]. Il est recommandé de drainer les patients qui présentent une angiocholite, une chirurgie au-delà des 2 semaines ou un taux de bilirubine > 250 $\mu\text{mol/L}$ [2].

9. Survie

Avec une survie inférieure à 5% à 5 ans, le pronostic de l'adénocarcinome pancréatique est un des plus péjoratifs en oncologie. Cette survie est de 20 à 25% à 5 ans pour les patients opérés à visée curative, mais seuls 15% d'entre eux sont résécables au diagnostic[92,93]. Dans une étude internationale de 2018 sur les registres de cancer, la survie était quasi nulle à 5 ans pour les patients de plus de 60 ans présentant un stade III-IV au diagnostic, pour un cancer où l'âge moyen au diagnostic est de 73 ans. Plus de la moitié des cancers du pancréas sont diagnostiqués à un stade avancé[92,93].

Figure 16. Survie nette à 3 ans standardisée sur l'âge, tous sexe, âge (15-99), cancer pancréatique, 2012-2014 (GLOBOCAN)



Des progrès en termes de survie ont toutefois été faits : ainsi selon EUROCORE-5, les taux de survie globale à 1, 3, et 5 ans des patients diagnostiqués au cours de la période 1999-2007 en Europe n'étaient respectivement que de 26%, 9%, et 7 % [94]. Pour les pays européens de l'étude de Huang et al. (Pays-Bas, Belgique, Norvège, Slovaquie), la survie à 1 an était de 19-34% et la survie à 5 ans était de 4-11%. Dans le cas de cancers pancréatiques localement avancés, la survie globale moyenne reste < 1 an [95] et dans les tumeurs métastatiques, la survie médiane est < 6 mois [96], avec une survie à 5 ans de seulement 2 %. Il a été montré que même pour les personnes âgées de moins de 60 ans, la survie globale à 3 et 5 ans était aussi faible que pour les plus de 60 ans, 2-5% et 1-4% respectivement [97]. Cette situation pourrait toutefois s'améliorer dans les années à venir avec l'utilisation croissante du FOLFIRINOX.

La survie péri-opératoire est dépendante du volume, et principalement influencée par l'échec du sauvetage (ou *failure to rescue*) [73] et l'expertise chirurgicale [98]. Pour les patients

réséqués, la survie a augmenté de 5% entre la période 2003-2005 et 2009-2011, en partie avec l'amélioration de la technique chirurgicale et des soins intensifs post-opératoires. Le statut R0, l'exérèse en marges saines, et le statut ganglionnaire restent les principaux facteurs pronostiques. Dans une étude parue dans *Annals of Surgery* en 2017, les durées médianes de survie et les taux de survie à 5 ans étaient de 41,6 mois et 30,1 % pour les patients R0, et de 27,5 mois et 37,7 %, pour les R1 ($P < 0,0001$)[99]. La survie reste meilleure pour les patients R1 ayant bénéficié ou non d'un traitement néoadjuvant par rapport aux patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule dans les stades II[100].

10. Accès au traitement

Aux USA, une étude a montré que seuls 34,5% des patients atteints d'un PDAC bénéficiaient du traitement recommandé pour le stade de leur maladie[101]. Dans une autre étude, 30% seulement des patients classés stade I de la classification TNM accédaient à la chirurgie[102]. Dans une étude plus récente, menée sur le National Cancer Data Base aux États-Unis, 41,1% seulement des patients présentant un stade I/II dit « early », recevaient un traitement adéquat donc une chirurgie de résection. Parmi les 58,9% restant, les trois-quarts ne se voyaient pas offrir la possibilité d'une chirurgie et 9% étaient contre-indiqués[103]. En analyse multivariée, l'âge avancé, l'ethnicité non-blanche, un statut socioéconomique faible, être non assuré ou sous régime Medicaid, avoir des comorbidités importantes, être pris en charge dans un centre non universitaire ou à faible volume opératoire étaient autant de facteurs prédictifs de recevoir un traitement non adéquat. La décision thérapeutique n'est pas guidée par la seule composante du cancer et de ses caractéristiques mais bien par un ensemble de facteurs individuels, médicaux ou institutionnels, indépendants du patient.

Inégalités territoriales et socioéconomiques

Déterminants de santé

« Ce sont les circonstances dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent ainsi que les systèmes de soins mis en place pour faire face à la maladie » Organisation mondiale de la santé, 2008

L'âge, le sexe et les facteurs héréditaires sont des facteurs individuels non modifiables. Il existe cependant d'autres facteurs qui influencent notre santé. Leur impact sur notre santé peut être modifié par un changement de comportement individuel et/ou sociétal. Ces facteurs comprennent :

- **Des facteurs liés au mode de vie individuel** : le tabagisme, l'activité physique, la consommation d'alcool.
- **Les influences sociales et communautaires** : l'appartenance à des réseaux sociaux solides, le fait de se sentir valorisé et l'habilité à faire des choix.
- **Les conditions de vie et de travail** : le fait de vivre dans un logement décent, de bénéficier de conditions de travail décentes.
- **Les conditions socio-économiques et environnementales générales** : la position dans société, y compris le revenu, l'éducation et l'emploi.

Deux modèles sont utilisés pour comprendre la façon dont agissent les déterminants de santé : le **modèle de Dahlgren et Whitehead** [104] (typologie des déterminants) (**Figure 17**) et le **modèle « Pathway »** (processus causal allant des déterminants socioéconomiques macroscopiques aux déterminants individuels).

Figure 17. Schéma de Dahlgren et Whitehead sur les déterminants de santé



Les déterminants de la santé (1992) Dahlgren et Whitehead

Inégalités de santé

Les inégalités de santé sont des « différences systématiques, évitables et importantes dans le domaine de la santé » observées entre des groupes sociaux. Elles sont le fruit d'une inégalité de distribution de plusieurs déterminants tels que le genre, le pays de naissance, la composition familiale, le salaire, le niveau d'étude, la catégorie socio-professionnelle, le support social mais aussi des politiques sociales. Ces inégalités s'accompagnent d'inégalités territoriales d'accès à des services ou à l'emploi mais aussi de disparités de qualité de vie, d'environnement et de travail.

Les inégalités sociales et territoriales de santé concernent toute la population, sur l'ensemble du gradient social et ne peuvent se résumer à une simple opposition entre les plus précaires et le reste de la société. De nombreuses études mettent en avant l'influence des

déterminants sociaux sur la santé et ce pour un très grand nombre de pathologies et notamment parmi les plus étudiés, les maladies cardiovasculaires, les cancers, etc... :

- moins bonne survie du cancer pour les personnes vivant dans des zones les plus défavorisées[105].
- une augmentation des hospitalisations et de la mortalité pour certaines maladies cardio-neuro-vasculaires (AVC, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et embolie pulmonaire) lorsque le niveau socio-économique des patients diminue[106].
- une plus grande difficulté à arrêter de fumer pour les personnes socialement défavorisées, plus grosses consommatrices de tabac, bien qu'étant autant désireuses que le reste de la population[107].

Les inégalités de santé traversent toutes les couches de la population selon un gradient et concernent l'ensemble de la population. Les inégalités sociales en santé sont au cœur des préoccupations européennes depuis près de 40 ans. Les pays de l'Union Européenne ont signé en 1985 le principe de santé pour tous, défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dont l'objectif était de réduire de 25% les différences d'état de santé entre pays et entre groupes. Trois pays, le Royaume-Uni, les Pays-Bas[108] et la Suède, ont mis en œuvre une politique de santé publique de lutte contre les inégalités sociales en santé en luttant contre les facteurs défavorables à une bonne santé : logement, revenus, emploi, condition socioéconomique, éducation. En France, la lutte contre les inégalités sociales en santé correspond à une préoccupation récente. Le rapport Wresinski en 1987 relatait les mécanismes en cause[109] : le retentissement de décalages culturels sur les résultats scolaires, puis sur l'accès à l'emploi, le retentissement de problèmes professionnels ou de

santé sur les revenus puis sur la qualité de l'habitat accessible, l'éclatement de la famille et ses conséquences diverses.

En 1998, le Haut Comité de la Santé Publique (HCSP) dans son rapport « *La progression de la précarité en France et ses effets de santé* » a fixé quatre objectifs à moyen terme :

- **Réduire les décès évitables,**
- **Réduire les incapacités évitables,**
- **Améliorer la qualité de vie des personnes handicapés et malades,**
- **Réduire les inégalités face à la santé,**
- Et deux objectifs intermédiaires : assurer des conditions de vie décentes aux personnes en situation très précaire et favoriser leur réinsertion sociale, et améliorer l'accès aux services médicaux et sociaux des populations défavorisés.

En 2000, la création de la Couverture Maladie Universelle (CMU) a constitué une avancée majeure dans vers l'objectif d'égalité d'accès aux soins, en généralisant la couverture maladie de base à l'ensemble des personnes résidant en France de façon stable et régulière et en offrant une couverture complémentaire gratuite, sous conditions de ressource.

Dans la lutte contre les inégalités sociales en santé, l'objectif est donc dans un premier temps d'objectiver ces inégalités et leurs causes puis dans un second temps, de mettre en place des interventions afin de lutter contre ces inégalités[110]. Ces interventions, selon le rapport de 2010 des inégalités face au cancer du *Plan Cancer*, peuvent être réalisées à 4 niveaux :

- **Renforcer l'individu ;**
- **Renforcer la communauté ;**
- **Améliorer les infrastructures et l'accès à un environnement favorisant la santé ;**

- **Promouvoir des macro-mesures en faveur de la santé.**

Contexte des inégalités en cancérologie digestive

Les inégalités sociales sont un ensemble de facteurs socio-environnementaux qui peuvent impacter l'incidence, la prise en charge et la survie des cancers. Une mortalité plus élevée dans une sous-population peut être le résultat soit d'une sur-incidence dans cette sous-population, soit d'une survie plus faible dans cette même population ou d'une combinaison de ces deux facteurs.

Des disparités de prise en charge sont documentées pour la quasi-totalité des pathologies (cancers, maladies neurodégénératives, SIDA...). Différents facteurs peuvent influencer sur la prise en charge des patients au niveau individuel (âge, sexe, statut marital, défaveur sociale) ou environnemental (niveau de défavorisation sociale du lieu de résidence, accessibilité des structures de soins).

Une étude réalisée sur l'ensemble des cas de cancers enregistrés dans les registres de cancer en France a montré que si certains cancers étaient plus fréquents dans les populations défavorisées d'autres étaient plus fréquents chez les patients favorisés [89]. Les localisations pour lesquelles le gradient social était en défaveur des plus défavorisés étaient le plus souvent des localisations dépistables (colorectal, sein, mélanome, prostate). Ce résultat est donc à mettre en relation avec les inégalités de participation au dépistage organisé ou non.

En revanche, concernant la survie, les patients défavorisés ont systématiquement un pronostic moins bon que les patients favorisés[111]. Une étude conduite sur l'ensemble des cas de cancer enregistré par le réseau FRANCIM a montré par exemple que l'écart de survie

entre les plus défavorisés et les plus favorisés à 1 an pouvait atteindre 6.7% [1.7-11.8] de la survie attendue pour le cancer pancréatique[111].

Les facteurs explicatifs des inégalités d'incidence et de survie sont différents. Concernant les disparités sociales en termes d'incidence, l'exposition aux facteurs de risque, socialement stratifiée, explique une part des disparités observées. Néanmoins, concernant les cancers des voies aérodigestives supérieures, une étude française a montré qu'après prise en compte du niveau socioéconomique individuel, le niveau de défavorisation social du lieu de résidence du patient avait toujours une influence sur la probabilité de développer ce type de cancer[112,113]. Ainsi, une exposition socialement stratifiée aux facteurs de risque ne peut expliquer à elle seule les inégalités sociales d'incidence.

A propos des facteurs explicatifs des inégalités de survie, les déterminants des inégalités diffèrent d'un pays à l'autre. Le stade au diagnostic est un élément important permettant d'expliquer une part des inégalités sociales de survie. Bien que la relation ne soit pas universelle, la majorité des études observent que les patients les plus défavorisés présentent plus de risque de se présenter à un stade tardif[114]. Toutefois, à stade de diagnostic identique, de nombreuses études mettent en évidence l'existence d'inégalités sociales de survie.

Concernant les inégalités géographiques de survie, l'organisation du système de soins peut être à l'origine de disparités de prise en charge des patients qui peuvent conduire à d'importantes pertes de chance, les patients les plus éloignés d'une structure de soins ayant un recours moindre à cette structure. Les conséquences en termes de résultats oncologiques de ce défaut d'accès restent à éclaircir [114].

Objectifs de la thèse

Le cancer du pancréas impose une prise en charge multidisciplinaire et mobilise des moyens diagnostiques et thérapeutiques complexes. Entre l'apparition des premiers symptômes et le début du traitement, le patient est confronté à plusieurs spécialistes, parfois dans plusieurs centres différents. Cette prise en charge complexe peut être la source d'inégalités entre les patients. Les disparités en matière de qualité des soins constituent l'un des plus grands défis à relever. Si des éléments scientifiques et des recommandations des sociétés savantes guident le praticien dans son choix, ils ne sont pas les seuls éléments pris en compte dans la décision thérapeutique. D'autres facteurs environnementaux ou sociétaux peuvent modifier la décision des praticiens mais également des patients. Ces facteurs pourraient aussi influencer l'accès au parcours de soins.

L'objectif général de ce travail de thèse a été d'évaluer l'influence des déterminants cliniques et non cliniques sur l'histoire naturelle du cancer du pancréas. Pour étudier au mieux ces déterminants, cet objectif général a été décomposé en plusieurs objectifs secondaires afin de couvrir au mieux l'intégralité de la thématique.

- Le premier objectif a été de réaliser un état des connaissances sur l'influence des inégalités sociales sur l'accès à une chirurgie curative dans le monde. Ce travail a été réalisé grâce à une revue de littérature présentée dans le premier chapitre de ce document[115].

- Après avoir identifié les études conduites sur ce sujet, le second objectif de cette thèse a été d'étudier l'influence des déterminants non cliniques sur la prise en charge et la survie des patients diagnostiqué dans le Calvados[116] et, dans le but d'étudier le rôle d'autres déterminants non cliniques tels que le centre de prise en charge, une étude multicentrique,

sur les 3 registres spécialisés de cancers digestifs français a également été conduite à partir d'un échantillon représentatif de patients atteints d'un cancer du pancréas¹.

- La chirurgie étant la pierre angulaire de tout traitement curatif, le dernier objectif de ce travail a été d'étudier l'influence d'un événement clinique post-opératoire redouté, la complication hémorragique lors de la DPC, sur la survie des patients atteints d'un cancer du pancréas².

¹ Etude en cours de soumission au journal *European Journal of Surgical Oncology*

² **The influence of hemorrhagic complication after pancreatoduodenectomy in patient with cancer on mortality at short and long term.** Alexandre Thobie, Fabien Robin, Benjamin Menahem, Jean Lubrano, Karim Boudjema, Arnaud Alves, Olivier Dejardin et Laurent Sulpice. Soumis au journal *Cancers*

Axe 1 : L'influence des inégalités socio-économiques sur la prise en charge du cancer du pancréas

Partie 1 : État des connaissances de la littérature

Introduction

Le parcours de soins en oncologie est un élément déterminant de la prise en charge du patient atteint d'un cancer du pancréas. Du diagnostic à la réalisation du traitement, plusieurs étapes se succèdent et peuvent être influencées par le contexte socio-économique du patient. Peu d'études se sont intéressées à l'influence du milieu socio-économique du patient sur la prise en charge curative du cancer du pancréas. Les interrogations auxquelles font face les praticiens en charge de patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique, sont donc celles du diagnostic précoce des lésions, du bilan diagnostic et préopératoire rapide et de l'accessibilité, tant sur le plan du parcours de soins que sur l'opérabilité des malades. Il est donc primordial d'étudier l'influence des facteurs environnementaux, dont le contexte socio-économique du patient, sur ces éléments.

Ces inégalités peuvent avoir un impact à différents niveaux : au niveau individuel, influençant le moment de consultation du patient (et potentiellement le stade de la maladie au diagnostic), sa compréhension du parcours de soin, sa prise de décision. Au niveau collectif, les inégalités socio-économiques peuvent également impacter la prise en charge, à travers la couverture des soins, l'assurance, la répartition et la distribution géographiques des moyens de santé. Le but de ce premier travail était de faire un état des lieux des connaissances internationales sur l'influence des inégalités socio-économiques sur la prise en charge chirurgicale curative du cancer du pancréas.

Matériel et méthodes

Une revue exhaustive de la littérature a été effectuée à partir de 3 bases de données en ligne : MEDLINE, Scopus et Web Of Science. Nous avons utilisé les termes MESH suivants pour la recherche : pancreatic neoplasm, socioeconomic status, resection, curative, social classes. Tous les articles en lien avec ces termes ont donc été ensuite triés. Nous avons pris la date du 15 octobre 2018 comme date d'arrêt de notre recherche bibliographique.

Définition du statut socio-économique

La multiplicité des scores et des définitions du statut socio-économique a nécessité de ne garder que les éléments comparables entre les différents pays d'origine des études. Ainsi, la notion d'ethnicité utilisée aux États-Unis comme un marqueur représentatif du statut socio-économique, n'est pas utilisée voire interdite dans certains pays comme la France. Il a donc été décidé de ne pas reprendre les résultats concernant l'ethnicité.

La définition du SES dépend donc de la zone géographique et du pays de recherche. Les chercheurs utilisent les outils mis à leur disposition. On distingue ainsi plusieurs moyens épidémiologiques pour attribuer le SES d'un individu.

Les marqueurs individuels

Plusieurs marqueurs individuels peuvent être utilisés : le revenu annuel, le niveau d'étude.... Certains marqueurs individuels sont également propres au pays de recherche : statut d'assurance aux États-Unis par exemple. D'autres marqueurs ont également une utilisation limitée à certains pays et ne sont pas reproductibles, rendant la validation extrinsèque impossible. C'est le cas de l'ethnicité qui est considérée comme un proxy de la déprivation sociale aux États-Unis car elle est le reflet d'un phénomène unique de société. Son

utilisation apparaît complètement justifiée sur le plan scientifique dans le contexte nord-américain mais ne permet pas de comparer les résultats à la situation européenne.

Les marqueurs individuels d'inégalités sociales sont intéressants dans leur simplicité d'interprétation et leur reproductibilité (salaire moyen, niveau d'éducation, catégorie socio-professionnelle). Ils apparaissent toutefois limités car ils ne prennent en compte qu'une seule dimension. De plus ils sont souvent absents des bases de données médico-chirurgicales, en particulier en France

Les marqueurs collectifs

La déprivation a été définie par Wrezinski comme *"l'absence de sécurité, comme un emploi, permettant aux individus et aux familles d'assumer leurs responsabilités professionnelles, familiales et sociales et de jouir des droits fondamentaux"*[117]. Townsend a défini le concept de déprivation comme un *"état de désavantage observable et démontrable par rapport à la communauté locale ou à la société plus large à laquelle un individu, une famille ou un groupe appartient"*[118]. A partir de cette dernière définition, une différence a été faite entre pauvreté et déprivation, en caractérisant cette dernière par une précarité des conditions de vie plus que par de faibles ressources. L'un des indices les plus utilisés est celui de Castairs et Townsend créé dans les années 1970[119]. Cet indice "basé sur le recensement" utilise des variables des zones résidentielles pour obtenir un indice de déprivation écologique, qui est utilisé comme un *"proxy"* de la mesure de la déprivation individuelle sans prendre en compte l'expérience individuelle de déprivation. Partant de ce postulat, plusieurs index ou scores ont été créés afin de se rapprocher au plus près de la déprivation en prenant en compte des variables associées à la déprivation aussi bien à l'échelle individuelle que collective : le score EPICES en 2015[120], le score EDI en 2012[121]. Le score European Deprivation Index est un

score européen mais adaptable selon le pays, partant du principe que la notion de déprivation varie selon la culture et le pays.

Figure 18. Tableau extrait de l'article de Pernet et al. 2012 sur la construction de l'EDI[121]

Table 1 Fundamental needs for people: goods/services indicated by a minority of households (<50%) that they were not within their means, French EU–SILC survey 2006 (N=10 036)*

Fundamental needs for people	Proportion of households who indicated that certain goods/services were not within their means, %*
Using your own means to cover a necessary yet unplanned expense of €800	34.1
Replacing worn-out furniture	32.7
Taking a week's annual holiday away from home	32.4
Buying new clothes	11.8
Having friends/family for a drink or a meal at least once a month	10.0
Offering presents to family or to friends at least once a year	9.4
Having a computer	8.2
Having two pairs of shoes (for each adult in the household)	7.4
Eating a meal containing some meat or some fish or the vegetarian equivalent once every 2 days	6.7
Keeping your house sufficiently warm	6.7
Having a car	4.6
Spending a day with at least one complete meal over the past 2 weeks	2.9
Having a video recorder or DVD reader	2.8
Having a freezer	2.4
Having a washing machine	1.4
Having a microwave oven	1.3
Having a phone (including a mobile phone)	0.9
Having a colour TV	0.4
Having a refrigerator	0.1

*Data weighted on non-response and adjusted on sample design of the French EU–SILC survey 2006.

EU–SILC, European Union–Statistics on Income and Living Conditions.

L'EDI est utilisé ainsi comme un proxy individuel de déprivation mais peut faussement classer les individus dans des zones défavorisées. On peut être riche et habiter une zone défavorisée. Toutefois, les scores sont réalisés à l'échelle des IRIS, ou « Ilots Regroupés pour l'Information Statistique », c'est-à-dire les plus petites unités géographiques en France. Ceci diminue le biais écologique, car la précision des mesures socio-économiques diminue avec la

taille de l'unité géographique utilisée. De plus, la construction de l'EDI français est basée sur la sélection du meilleur sous-groupe de variables écologiques liées à la déprivation au niveau individuel. En comparaison, dans les techniques utilisées pour construire des indices basés sur le recensement, les corrélations entre les variables écologiques sont analysées sans référence à la situation socioéconomique individuelle. Un des intérêts des index de déprivation est donc leur reproductibilité à l'échelle d'un territoire.

Déprivation et système de santé

On peut retenir plusieurs types de déterminants de santé évalués dans les études retenues pour cette revue : des déterminants de santé socio-économiques mais également les politiques de santé publique qui contribuent à une forte disparité interpays. Ainsi le système américain, qui n'est pas un système de santé universel, fait appel à la participation et à la couverture de santé individuelle par les assurances.

Le système américain comprend plusieurs types de statut d'assurance santé : Medicare, Medicaid, Assurance privée (private insurance) et les personnes non assurées.

- **Medicare** : le système d'assurance-santé géré par le gouvernement fédéral des États-Unis au bénéfice des personnes de plus de 65 ans, des handicapés ou stade terminal d'une maladie rénale. Le nom provient d'une contraction des mots anglais medical (« médical ») et care (« prise en charge », « soin »). Elle ne finance pas entièrement le coût des soins.
- **Medicaid** (créé en 1965 par Lyndon Johnson dans le cadre du Social Security Act): est un programme créé aux États-Unis ayant pour but de fournir une assurance maladie aux individus et aux familles à faible revenu et ressource. Parmi les types de personnes

qui sont susceptibles de bénéficier de ce programme, on retrouve : les parents à faible revenu, les enfants, les personnes âgées et les personnes handicapées.

- **PPO** (*Preferred Providers Organizations*) : compagnies d'assurance santé privées qui fournissent aux salariés, par le biais de la société qui les emploie, des prestations et remboursements « comparables » au système français, à la condition que le malade se réfère aux praticiens et hôpitaux du réseau défini par la compagnie.
- **HMO** (*Health Maintenance Organizations*) regroupent sous une même entité, la compagnie d'assurance santé et le système de prestations de soins. Parfois, le personnel de santé est salarié de la compagnie, parfois, il est rémunéré à l'acte et peut gérer une patientèle personnelle.
- **Les II** (*Indemnity Insurances*) sont de véritables sociétés privées d'assurance, qui proposent leurs services, indépendamment de toute activité salariale, et fonctionnent uniquement à la probabilité de réalisation du dommage.

Les proxys utilisés pour juger des inégalités de santé ne sont pas les mêmes en fonction des pays mais traduisent tous une stratification de la précarité de l'accès aux soins dans la population étudiée. Il paraît justifié d'utiliser le critère ethnique aux U.S.A. car il est un reflet pertinent de la déprivation sociale[122]. Dans d'autres contextes tels que les systèmes de santé dits « universels », le critère assurantiel n'est pas un critère pertinent. Des proxys simples sont utilisés mais leur caractère unidimensionnel (salaire par exemple) occulte en partie la réalité des inégalités. C'est en Europe qu'on retrouve ainsi la construction d'index de déprivation.

En réalisant cette revue de la littérature, il n'était donc pas possible de regrouper les résultats des études sous la forme d'une méta-analyse car les marqueurs socio-économiques variaient selon le pays. De plus les études nord-américaines utilisent souvent le marqueur ethnique peu transposable à notre contexte européen. Nous avons donc fait le choix de ne pas utiliser l'ethnicité dans nos résultats et de ne garder que les proxys individuels (statut d'assurance, revenu, niveau d'éducation, adresse) ou collectifs (index de déprivation, quartier résidentiel, classe sociale).

Résection

Seules les études incluant des patients ayant été opérés d'une chirurgie de résection à visée curative pour un adénocarcinome du pancréas ont été inclus dans la revue de la littérature.

Résultats (publié dans le journal *Health Equity*)

Same Chance of Accessing Resection? Impact of Socioeconomic Status on Resection Rates Among Patients with Pancreatic Adenocarcinoma—A Systematic Review

Alexandre Thobie,^{1,2,*} Andrea Mulliri,¹ Véronique Bouvier,²⁻⁴ Guy Launoy,²⁻⁴ Arnaud Alves,¹⁻⁴ and Olivier Dejjardin^{2,4}

Abstract

Background: The incidence of pancreatic cancer is growing and the survival rate remains one of the worst in oncology. Surgical resection is currently a crucial curative option for pancreatic adenocarcinoma (PA). Socioeconomic factors could influence access to surgery. This article reviews the literature on the impact of socioeconomic status (SES) on access to curative surgery among patients with PA.

Methods: The EMBASE, MEDLINE, Web of Science, and Scopus databases were searched by three investigators to generate 16 studies for review.

Results: Patients with the lowest SES are less likely to undergo surgery than high SES. Low income, low levels of education, not being insured, and living in deprived and rural areas have all been associated with decreased rates of surgical resection. Given the type of health care system and geographic disparities, results in North American populations are difficult to transpose to European countries. However, a similar trend is observed in difficulty for the poorest patients in accessing resection. Low SES seems to be less likely to be offered surgery and more likely to refuse it.

Conclusions: Inequalities in insurance coverage and living in poor/lower educational level areas are all demonstrated factors of a lower likelihood of resection populations. It is important to assess the causal effect of socioeconomic deprivation to improve understanding of this disease and improve access to care.

Keywords: pancreatic adenocarcinoma; socioeconomic status; surgery

Introduction

Pancreatic adenocarcinoma (PA) is currently the twelfth most common cancer in the world and is one of the most lethal.¹ It is forecast to become the second most important cause of cancer mortality by 2030.² An increase in risk factors like smoking³⁻⁵ and chronic medical conditions such as diabetes mellitus,^{4,6,7} chronic pancreatitis,⁷ and obesity⁸ are associated with growing incidence. Since its mortality equals its inci-

dence, a major question is to find a potential curative treatment for this cancer. Even though 5-year survival is dramatically poor for PA with fewer than 5% of survivors, survival among resected patients has been reported to be 20%.

For nontreated patients with PA, the key to curative therapy is resection, yet only 15–20% of patients with PA are resectable. A major challenge is to increase the number of resectable patients to improve access to

¹Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Caen Cedex, France.

²UMR INSERM 1086 UCN 'ANTICIPE,' Caen, France.

³Registre des Tumeurs Digestives du Calvados, Caen, France.

⁴Department of Research, University Hospital of Caen, Caen Cedex, France.

*Address correspondence to: Alexandre Thobie, MD, Msc, Service de Chirurgie Digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, Caen Cedex 14000, France, E-mail: alexandre.thobie@inserm.fr

© Alexandre Thobie *et al.*, 2021; Published by Mary Ann Liebert, Inc. This Open Access article is distributed under the terms of the Creative Commons License [CC-BY] (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



curative treatment, yet diagnosis is often made late with 50% of PA diagnosed at a metastatic stage.

The question of the influence of social environment in PA is not widely accepted, with a social gradient of higher mortality and higher morbidity from highest to lowest affluence level. This effect is present in both low-income countries as well as high-income ones. Social inequalities could affect the management of each patient at different steps. At patient level, awareness of symptoms, stage, and living and working conditions are potential sources of inequalities in care. The health care system may also be responsible for inequalities when deprived patients are either not referred to the same center, are subjected to a long delay between presentation and diagnosis, or do not benefit from the same management guidelines. Although these aspects were regularly investigated for almost every cancer localization and regularly highlighted as an important determinant of cancer outcomes, such influences of cancer inequalities were not deeply investigated for PA, potentially due to the dramatically poor survival for PA. Nonetheless, when resected, the survival of PA cancer is comparable to other localizations in which social inequalities play role, such as lung, liver, biliary tract, and esophagus.

Health systems are notably different between Europe and the United States, so they have a different impact on access to health care and its social determination. In the United States, health disparities in cancer have been found to be linked with insurance coverage.^{9,10} The sociodemographic environment has an influence relatively early on the cancer care continuum, affecting presentation and therefore influencing which patients undergo surgical resection. Several studies have shown that non-medical factors such as insurance status,¹¹ socioeconomic status (SES), place of residence, and provider characteristics¹¹ are associated with disparities in treatment and survival rates of PA.^{12–14} This systematic review analyzed the impact of SES on access to curative surgery among patients with PA.

Methods

Selection of studies

Articles included in the review were selected using MEDLINE, Web of Science, and Scopus databases with the following MESH terms: pancreatic neoplasm, SES, social classes, curative, and resection. Selection was restricted to English-language articles indexed from database inception to October 15, 2018. The search retrieved 114 abstracts that were carefully

reviewed by two oncologic surgeons and one epidemiologist for clinical relevance. Two narrative reviews were excluded. The bibliographies of all full-text articles selected were manually searched to identify any additional study that might be relevant. To be included in the final selection, articles had to be conducted on PA, as defined by the International Statistical Classification of Diseases for Oncology, describing access to oncological resection with curative intent. Articles with results on surgery without any information on curative intent were excluded.

Definition of SES

The definition of SES and its mode of assessment, when specified, varied greatly between articles. Some articles relied on unique parameters such as income, occupation, or insurance status to categorize their population. Others used a score combining several parameters, which is more relevant to assess the complexity of SES, which is classically defined by cultural, financial, and social dimensions. U.S. studies often incorporate an ethnic dimension because of disparities between racial groups. Since this factor was not comparable with European studies, studies that used ethnic dimension as socioeconomic parameter were excluded. Moreover, a growing number of articles used an aggregated approach to integrate items pertaining to geographical context. We therefore considered articles that used any of the following as proxies for socioeconomic factors: income, insurance status, level of education, area of residency, and deprivation index (when explained).

Finally, 16 suitable studies were identified for review: 10 based on populations from the United States, 1 from United Kingdom, 1 from Canada, 1 from France, and 2 from the Netherlands (Fig. 1 shows the process).

The submission has received all authors' Internal Review Board approvals.

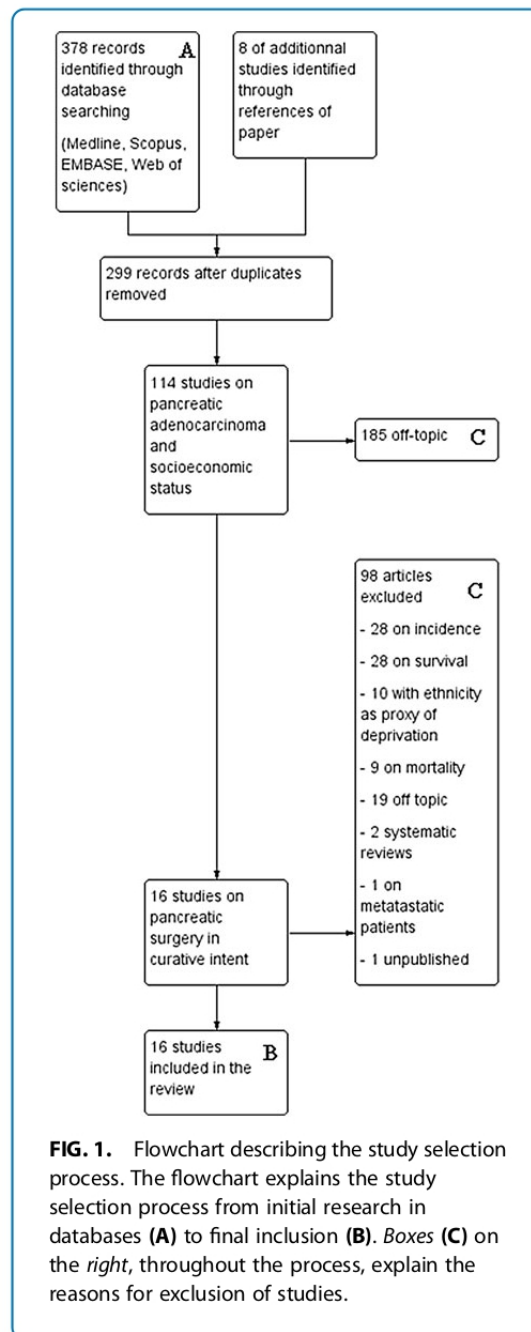
Results

Table 1 summarizes studies on the links between SES and access to surgery. Most concern U.S. cancer registries. The results concerning the impact of deprivation on resection rates are globally similar: socioeconomic deprivation is associated with a lower likelihood of access to resection. At individual and institutional level, various factors explain these inequalities.

Status of insurance

Insurance status is a predictor of undergoing resection in the United States: uninsured patients and those on





non-Medicare/Medicaid are less likely to receive curative surgery than patients on private insurance and Medicaid.^{11,15-17} Abraham et al. using the California Cancer Registry found that patients on non-Medicare/Medicaid, Medicare and of unknown insurance status were more likely to undergo surgery than those on Medicaid, after adjustment for patients characteristics and tumor factors.¹⁷ A similar effect was found for both non-Medicare/Medicaid and Medicare patients. Only the lowest SES, that is, those with Medicaid and having no insurance, had a lower access to resection. This finding was confirmed by Shapiro et al.¹¹ Using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry, they found that being insured, irrespective of the type of insurance program, was an independent predictor of being more likely to be resected in multivariate analysis among resectable patients. Only Bilimoria et al. using the National Cancer Data Base found no difference in resection rates between privately insured and uninsured persons, but only 1.8% in that study were not insured.¹⁵ Another issue is refusal of surgery, beneficiaries of Medicaid and Medicare refusing it more than persons with private insurance. Patients receiving Medicare might have been more reticent to be operated because most of them were older than 65 years. On the other hand, Chang et al. found that beneficiaries of Medicare were more likely to receive surgery than persons not on Medicare.¹⁸

Area of poverty

In summary, insurance status is an established predictor of access to resection in U.S. studies. Persons with the lowest SES, as identified by noninsured and Medicare/Medicaid status, are less likely to undergo surgery than non-Medicare/Medicaid status.

Living in a resource poor area also seems to be associated with less access to resection in the United States.¹² Four studies conducted on U.S. registries used place of residency with the zip code to score SES.^{12,15,19,20} Results from these four registry studies were relatively homogeneous since patients living in the areas with the high deprivation index scores were less operated than those living in the lower deprivation index scores. An interesting finding was the proportional/dose effect of median income areas in the study by Bilimoria et al.: the poorer the area of residency, the lesser the access to resection ($p < 0.0001$) and the greater the risk of refusing surgery ($p = 0.04$). A similar significant trend was found in the same study in persons with a lower level of education ($p < 0.0001$). More people had no insurance or benefited



Table 1. Studies Describing Impact of Socioeconomic Status on Access to Resection Among Patients with Pancreatic Adenocarcinoma

Study	Country	Period of study	Population (n)	Type of variables for SES	Calculation of SES	Access to resection
Shavers ¹⁶	United States	1998	2404	Individuals	Insurance status: no insurance, private insurance only, HMO or other managed care plan, Medicaid/Medicare only and other insurance	Uninsured less often were recommended for or received surgery (OR 0.09 [0.01–0.62]) and (OR 0.07 [0.01–0.49]).
Seyedin ²⁸	United States	1988–2002	5908	Individuals	Median family income	Low and middle income vs. high income: ORa 0.52 [0.35–0.78] and ORa 0.83 [0.71–0.97] respectively.
Shah ²⁷	United States	1988–2009	35,944	Individuals	Family below poverty, Education below High school, rural/urban residency	Areas with lower educational attainment: adjusted OR 1.011 [1.005–1.018], $p=0.001$ Areas of higher poverty: adjusted OR 0.969 [0.959–0.979], $p<0.001$.
Abraham ¹⁷	United States	1994–2008	20,312	Individuals	Insurance Status: Medicaid, Non Medicaid/Medicare, Medicare, None, Unknown.	Non-Medicare/Medicaid vs. Medicaid OR 1.7 [1.4–2.2] Medicare vs. Medicaid OR 1.8 [1.4–2.4].
Shapiro ¹¹	United States	2004–2011	17,530	Individuals	Insured/Noninsured status, marital status	Insured vs. uninsured: OR 1.63 [1.22–2.18]
Markossian ²²	United States	2013	245	Individuals	Area of residency: small rural or isolated, large rural, urban	No differences between areas of residency ($p=0.115$).
Chang ¹⁸	United States	2006–2014	2103	Individuals	Income, High school graduate, insurance status	Medicare more likely to undergo surgery: adjusted OR 1.72 (1.14–2.59) $p=0.01$.
Cress ¹⁹	United States	1994–2000	10,612	Collective	Block-group quintiles based on statewide measurement of SES (Census data by block-group of residence)	HSES vs. LSES (48% versus 44%, $p=0.02$).
Blilimoria ¹⁵	United States	1995–2004	9559	Collective	Median household income and education assessed at the zip code level based on U.S. Census data insurance (individuals)	Lower annual incomes vs. higher (OR 0.56 [0.33–0.94]), less education, were on Medicare or Medicaid (OR 0.63 and 0.78) ($p<0.0001$). More likely to refuse if on Medicaid insurance ($p<0.0001$). LSES vs. HSES: 9.9% vs. 12.4%, $p=0.02$.
Zell ²⁰	United States	1989–2003	17,326	Collective	5 quintiles: single index variable in California Cancer Registry using statewide measures of education, income, and occupation from census data	
Cheung ¹²	United States	1998–2002	2877	Collective	Divided in 4 quartiles of area of poverty	LSES vs. HSES: 16.5% vs. 19.8%, $p<0.001$.
Kagedan ²¹	Canada	2005–2010	6296	Collective	Ontario Marginalization Index (ON-Margi): 4 dimensions: residential instability, material deprivation, dependence and ethnic concentration. Each area of marginalization was divided into quintiles	Rural areas (OR 0.68 [0.51–0.91]) and urban areas with lower incomes (OR range [0.49–0.77]) vs. urban areas with higher incomes. Material deprivation (OR 0.86 [0.79–0.94]), increasing levels of residential instability (OR 0.86 [0.80–0.94]) Most affluent vs. most deprived: 9.1% vs. 7.2% ($p<0.001$).
Coupland ²⁵	UK	2005–2009	31,973	Collective	Income domain of indices of deprivation, Divided in 5 quintiles	HSES vs. LSES: 10% vs. 9% ($p=0.006$).
Van Roest ²⁴	Netherlands	1989–2011	34,757	Collective	SES score provided by the Netherlands Institute for Social Research, divided in three groups	
Bakens ²³	Netherlands	2005–2013	698	Collective	Neighborhood level using postal codes combined with mean value of housing and mean household income (Netherlands Statistics Agency) divided into 3 categories.	Low and intermediate SES (32% vs. 37%) vs. HSES (48%) ($p=0.002$; multivariable analysis: LSES: OR 0.63 [0.40–0.98]; intermediate SES: OR 0.62 [0.42–0.92]).
Thobie ²⁶	France	2000–2014	1451	Collective	European Deprivation Index, divided in 5 quintiles	Less deprived areas vs. more deprived areas: ORa 1.73 [1.08–2.47], $p=0.013$.

HMO, Health Maintenance Organization; HSES, high socioeconomic status; LSES, low socioeconomic status; OR, odds ratio; ORa, adjusted odds ratio; SES, socioeconomic status.



from a health program for the poorest like Medicaid/Medicare in the poorest areas.¹² Only Cheung et al. found a difference in tumor characteristics: more patients in poorer areas had tumors > 5 cm, but no differences were observed with regard to stage, differentiation, and lymph node status.¹² However, in that study, persons with low SES were older and more of them were smokers, two factors that impact access to surgery.

Geographic disparities

An important factor not taken into account by the notion of areas of poverty is geographic remoteness. Although they did not take the distance to the specialized center into account, Kagedan et al. divided their population into rural and urban areas.²¹ In urban areas, persons in the highest urban income quintile were more likely to be resected than those in the other quintiles. After adjustment on age comorbidity and geographic region, patients living in rural areas also had a significantly lower likelihood of undergoing surgical resection than those living in the highest urban income neighborhoods.²¹ Increasing levels of residential instability (odds ratio, OR 0.86 [0.80–0.94]) and material deprivation (OR 0.86 [0.79–0.94]) predicted a decreased likelihood of undergoing resection, but the two other dimensions did not. In another study, Markossian et al. found no difference in univariate analysis between rural and urban areas with regard to receiving surgery.²²

The issue of socioeconomic deprivation has received little attention in Europe. Among metastasis-free patients, it was found that low SES (low median income based on zip code) patients were more likely to undergo laparotomy (probability of resection was not analyzed) than high SES ones in multivariate analysis: adjusted OR 0.63 [0.40–0.98].²³ High SES patients had more advanced stages at diagnosis as suggested by results for stage: 80% of stage II/III among high SES versus 65% among low SES ($p=0.002$). Tumor stage was not a predictor of resection in multivariable analysis probably because there were nonresectable patients among those with stages II/III. Patients with a high SES were diagnosed more in specialized pancreatic centers ($p=0.026$). Others studies in Dutch registry and English National Cancer Data Repository found slightly better access to resection for patients from high SES neighborhoods (10% vs. 9%, $p=0.006$ and 9.1% vs. 7.2%, $p<0.001$, respectively).^{24,25} On a specialized registry, Thobie et al. showed that living in less deprived areas was a predictor of resection in multivariable analysis (ORa 1.73 [1.08–2.47], $p=0.013$).²⁶

A study on the SEER registry by Seyedin et al., concerning resectable cases only, is in line with the previous study. Patients with low or middle incomes were less likely to undergo resection than those with a high income: ORa 0.52 [0.35–0.78] and ORa 0.83 [0.71–0.97], respectively. There were significantly more regional diseases (stages IIA–IIB) among low (51.2%) and middle SES (50.4%) patients than among those with high SES (43.3%) and less localized disease ($p=0.001$).

Therapeutic decisions

Three hypotheses to explain nonaccess to surgery have been put forward by Shah et al.: not being resectable, refusing surgery if recommended, and not undergoing surgery if recommended for.²⁷ Patients from areas with a lower educational level were more likely to undergo resection (adjusted OR 1.011 [1.005–1.018], $p=0.001$), more likely to be resected if given the offer (adjusted OR 1.037 [1.026–1.049], $p<0.001$), and more likely to refuse surgery (adjusted OR 1.03 [1.01–1.05], $p=0.005$). Patients living in areas of greater poverty were less likely to undergo resection (adjusted OR 0.969 [0.959–0.979], $p<0.001$) and less likely to be resected if given the offer (adjusted OR 0.960 [0.945–0.976], $p<0.001$), but were not more likely to refuse it than those living in areas, where there was less poverty. These findings suggest that the poorest patients are less resected, even if it is recommended for them and they are offered it. However, they do not seem to refuse surgery more than persons with the highest SES. Patients from areas with a lower educational level are slightly more likely to be resected and more likely to refuse.

Inequalities in insurance coverage, living in remote and poor areas, and having a lower educational level are all demonstrated factors of a lower likelihood of resection in American and Canadian populations. Because the health care systems are different and given the urban and geographic disparities, results from North American populations are difficult to transpose to European countries. Despite these differences a similar trend is observed in difficulty of accessing resection in the poorest patients.

Discussion

Inequalities in access to care in pancreatic cancer are a global concern, but this subject has received poor consideration in Europe. Studies have been essentially led on U.S. registries. Low income,^{15,21,28} low levels of education,¹⁵ not being insured,^{11,15–17,29} and living in



deprived and rural areas^{21,24–27} have all been associated with decreased rates of surgical resection. People from low socioeconomic groups are therefore less likely to receive surgery than those from higher classes. Several explanations can be advanced: factors related to patient and disease, and factors related to health care system and providers.

Factors related to patients and disease

Resectability. Results are discording. Most of the studies have shown no clear difference on stage at presentation or resectability status between low and high SES.^{11,26,30,31} Patients who are non-Medicare/Medicaid are slightly more likely to have a resectable disease.¹⁷ Others studies found that patients in the lowest socioeconomic groups are more likely to present with a tumor > 5 cm or with more advanced diseases.^{12,28} On the contrary, it has been found that patients with low SES had slightly more local disease, less disease beyond the pancreas, and a lower stage than those with high SES.^{23,24,26} Resectability for PA is different from TNM staging as defined by UJCC classification. Resectability has been defined for tumors with no arterial tumor contact (celiac axis, superior mesenteric artery, or common hepatic artery), no tumor contact with the superior mesenteric vein, or portal vein or < 180° contact without vein contour irregularity.³² Heterogeneity in these results could be explained by heterogeneity in staging and grading PA among the studies. Resectability should be the main criterion for staging PA because it determines access to resection and through curative intent treatment.

Operability: comorbidities and decisions. Even with equal resectability status, the opportunities are not the same for everyone. Low-income patients, rural inhabitants, and uninsured/Medicaid patients are not offered surgery as often as the richest patients, even when their tumor is considered resectable.^{15,28} This may be because they have more contraindications to surgery because of comorbidities and chronic diseases.^{33,34} Those from lower socioeconomic groups are less likely to follow recommendations for treatment.³⁵ On the California Cancer Registry, it has been shown that in lower SES patients, the less NCCN guidelines were followed.³⁵ These disparities were directly associated with poorer survival in patients for whom recommendations were not followed. On the other hand, low SES patients are less resected, even if it is recommended and they are offered it, but they do not refuse surgery more than the

highest SES. Patients from areas with a lower educational level are more likely to refuse.²⁷ Lack of education, understanding, and information may also lead to unwillingness to undergo surgery.

Factors related to health care system and providers

Delays of access to treatment. PA evolves rapidly so time is of essence. In a study assessing time between first symptoms and first consultation, SES was not associated with longer delays until consultation.³⁶ Patients with the lowest SES had a longer treatment time between consultation and treatment in univariate analysis, almost reaching significance in multivariable analysis.

Access to specialized centers. Access to specialized centers for diagnosis seems to be impacted by SES in Europe. Patients with high SES are significantly more diagnosed in specialized centers (≥ 20 pancreatoduodenectomies annually) than those with low SES.²³ Patients were more likely to undergo surgery in such centers than those diagnosed elsewhere. Being diagnosed in a pancreatic center probably gives patients more likelihood of being cured. Each case is discussed in a multidisciplinary meeting with at least a hepatobiliary surgeon, a radiologist, and an oncologist, as recommended by ASCO and ESMO.^{32,37} Patients with high SES are more likely to be addressed to high-volume centers (HVC).¹² Beyond the obvious geographical disparities linked to distance, socioeconomic disparities may impact access to specialized centers and to consultations with specialists. Patients with lower SES are less likely to be treated in high-volume centers and teaching facilities (TFs).¹² Whatever the extension of the tumor, high SES patients had more access to HVC and TFs. Patients from rural areas are significantly less likely to see a medical oncologist than urban residents.²² Globally, the results suggested that SES impacted access to specialized centers and consultations with specialists. Only one study has examined the impact of SES on margin, reporting lower R0 resection rates among lower SES.³⁸

Postoperative morbidity remains high in pancreatic surgery. Patients from low socioeconomic groups are more likely to have operations in a low volume hospital,³⁹ which is an independent risk factor for poor outcomes in pancreatic surgery.^{40,41} Lower 30-day mortality rates among those from higher socioeconomic groups have been found.¹² However, it is important to



understand how and why SES could affect surgical morbidity. Access to adjuvant therapy may be affected by SES, because the poorest people are less likely to receive chemotherapy.^{12,33,37,42}

Survival following resection. Lower overall survival rates following resection have been highlighted for those from lower socioeconomic groups.^{12,19,38} Lin et al. found a huge gap in 5-year survival rates.³⁸ Two other studies,^{12,19} both conducted in the United States, found lower median overall survival for low SES.^{12,19} On the contrary, on a French registry, no impact of SES on survival following resection was found in multivariable analysis, suggesting that SES impacted essential access to resection.

The different ways of scoring SES and score create difficulties in comparisons. Using a validated index could reduce problems of comparability.^{43,44} The health system could play also a major role in this effect. In a system where payment for cancer-related care depends on insurance status, as in the United States, decisions about the therapeutic course could depend on SES. Donelan et al. noted that access to care is more difficult in the United States than in Germany, where there is a universal multipayer system.⁴⁵ Too few studies have been carried out on the subject in Europe where the mechanisms of inequalities are not the same because of different health systems and different living standards.

One of the major challenges in the management of pancreatic cancer is access to resection. Since there is no screening test for specific symptoms associated with early-stage disease, inequalities seem to have little impact on presentation and timing of presentation. Rather, they affect access to resection through access to specialist consultations, specialists' and patients' decision, and the application of recommendations and access to specialized centers. These points need to be improved by setting up a detailed network for the management of PA, the systematic discussion of each case by a multidisciplinary college of specialists, and providing appropriate information to decrease refusal rates.²⁷ Ensuring access to surgical resection is a key step toward improving equity in the treatment of PA, even within a universal health care system. SES also has an effect on both the likelihood of receiving adjuvant treatment and subsequent survival. The impact of SES on patients with pancreatic cancer is an important factor for increasing the understanding of this disease and improving care.

Acknowledgment

We thank Ray Cooke for editing the article. We thank the "Ligue Contre le Cancer" for technical support.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

Funding Information

No funding was received.

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87–108.
2. Are C, Chowdhury S, Ahmad H, et al. Predictive global trends in the incidence and mortality of pancreatic cancer based on geographic location, socio-economic status, and demographic shift. *J Surg Oncol*. 2016;114:736–742.
3. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:535–545.
4. Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas*. 2003;27:143–149.
5. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Limburg P, et al. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol*. 2002;155:294.
6. Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR, et al. Hyperglycemia, insulin resistance, impaired pancreatic β -cell function, and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1027–1035.
7. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2696–2707.
8. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*. 2009;301:2553–2562.
9. Bleyer A, Ulrich C, Martin S. Young adults, cancer, health insurance, socioeconomic status, and the Patient Protection and Affordable Care Act: Young Adults, Cancer, and Health Insurance. *Cancer*. 2012;118:6018–6021.
10. Smith JK, Ng SC, Zhou Z, et al. Does increasing insurance improve outcomes for US cancer patients? *J Surg Res*. 2013;185:15–20.
11. Shapiro M, Chen Q, Huang Q, et al. Associations of socioeconomic variables with resection, stage, and survival in patients with early-stage pancreatic cancer. *JAMA Surg*. 2016;151:338–345.
12. Cheung MC, Yang R, Byrne MM, et al. Are patients of low socioeconomic status receiving suboptimal management for pancreatic adenocarcinoma? *Cancer*. 2010;116:723–733.
13. Chang KJ, Parasher G, Christie C, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma: disparity between African Americans and other race/ethnic groups. *Cancer*. 2005;103:349–357.
14. Riall TS, Townsend Jr. CM, Kuo Y-F, et al. Dissecting racial disparities in the treatment of patients with locoregional pancreatic cancer: a 2-step process. *Cancer*. 2010;116:930–939.
15. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2007;246:173–180.
16. Shavers VL, Harlan LC, Jackson M, et al. Racial/Ethnic patterns of care for pancreatic cancer. *J Palliat Med*. 2009;12:623–630.
17. Abraham A, Al-Refaie WB, Parsons HM, et al. Disparities in pancreas cancer care. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2078–2087.
18. Chang JI, Huang BZ, Wu BU. Impact of integrated health care delivery on racial and ethnic disparities in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2018;47:221–226.
19. Cress RD, Yin D, Clarke L, et al. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17:403–409.
20. Zell JA, Rhee JM, Ziogas A, et al. Race, socioeconomic status, treatment, and survival time among pancreatic cancer cases in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:546–552.
21. Kagedan DJ, Abraham L, Goyert N, et al. Beyond the dollar: influence of sociodemographic marginalization on surgical resection, adjuvant therapy, and survival in patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 2016;122:3175–3182.



22. Markossian TW, O'Neal C-M, Senkowski C. Geographic disparities in pancreatic cancer survival in a southeastern safety-net academic medical center. *Aust J Rural Health*. 2016;24:73–78.
23. Bakens MJAM, Lemmens VEPP, de Hingh IHJT. Socio-economic status influences the likelihood of undergoing surgical treatment for pancreatic cancer in the Netherlands. *HPB*. 2017;19:443–448.
24. Van Roest MHG, Van Der Aa MA, Van Der Geest LGM, et al. The impact of socioeconomic status, surgical resection and type of hospital on survival in patients with pancreatic cancer. A population-based study in The Netherlands. *PLoS One*. 2016;11:e0166449.
25. Coupland VH, Konfortion J, Jack RH, et al. Resection rate, hospital procedure volume and survival in pancreatic cancer patients in England: population-based study, 2005–2009. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:190–196.
26. Thobie A, Mulliri A, Dolet N, et al. Socioeconomic status impacts survival and access to resection in pancreatic adenocarcinoma: a high-resolution population-based cancer registry study. *Surg Oncol*. 2018;27:759–766.
27. Shah A, Chao KSC, Østbye T, et al. Trends in racial disparities in pancreatic cancer surgery. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1897–1906.
28. Seyedin S, Luu C, Stabile BE, et al. Effect of socioeconomic status on surgery for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg*. 2012;78:1128–1131.
29. Chang C-M, Su Y-C, Lai N-S, et al. The combined effect of individual and neighborhood socioeconomic status on cancer survival rates. *PLoS One*. 2015;10:e013325.
30. Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, et al. Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9:222–231.
31. Enewold L, Harlan LC, Tucker T, et al. Pancreatic cancer in the USA: persistence of undertreatment and poor outcome. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:9–20.
32. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v56–v68.
33. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg*. 2003;237:74–85.
34. Louwman WJ, Aarts MJ, Houterman S, et al. A 50% higher prevalence of life-shortening chronic conditions among cancer patients with low socioeconomic status. *Br J Cancer*. 2010;103:1742–1748.
35. Visser BC, Ma Y, Zak Y, et al. Failure to comply with NCCN guidelines for the management of pancreatic cancer compromises outcomes. *HPB*. 2012;14:539–547.
36. Jooste V, Dejardin O, Bouvier V, et al. Pancreatic cancer: wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. *Int J Cancer*. 2016;139:1073–1080.
37. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:2541–2556.
38. Lin H, Ma Y, Wang J-Z, et al. Analysis of 300 consecutive cases of pancreatic adenocarcinoma in a single-center in China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD Int*. 2016;15:189–197.
39. Liu JB, Bilimoria KY, Mallin K, et al. Patient characteristics associated with undergoing cancer operations at low-volume hospitals. *Surg U S*. 2017;161:433–443.
40. Janes RH, Niederhuber JE, Chmiel JS, et al. National patterns of care for pancreatic cancer. Results of a survey by the Commission on Cancer. *Ann Surg*. 1996;223:261–272.
41. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med*. 2011;364:2128–2137.
42. Davila JA, Chiao EY, Hasche JC, et al. Utilization and determinants of adjuvant therapy among older patients who receive curative surgery for pancreatic cancer. *Pancreas*. 2009;38:e18–e25.
43. Guillaume E, Pomet C, Dejardin O, et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70:493–499.
44. Moriceau G, Bourmaud A, Tinquart F, et al. Social inequalities and cancer: can the European deprivation index predict patients' difficulties in health care access? a pilot study. *Oncotarget*. 2016;7:e1055–e1065.
45. Donelan K, Blendon RJ, Benson J, et al. All payer, single payer, managed care, no payer: patients' perspectives in three nations. *Health Aff Proj Hope*. 1996;15:254–265.

Cite this article as: Thobie A, Mulliri A, Bouvier V, Launoy G, Alves A, Dejardin O (2021) Same chance of accessing resection? Impact of socioeconomic status on resection rates among patients with pancreatic adenocarcinoma—a systematic review, *Health Equity* 5:1, 143–150, DOI: 10.1089/heq.2019.0099

Abbreviations Used

HMO = Health Maintenance Organization
HSES = high socioeconomic status
LSES = low socioeconomic status
OR = odds ratio
ORA = adjusted odds ratio
PA = pancreatic adenocarcinoma
SEER = surveillance, epidemiology, and end results
SES = socioeconomic status
TFs = teaching facilities

Publish in Health Equity



- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous peer review
- Compliance with open access mandates
- Authors retain copyright
- Highly indexed
- Targeted email marketing

liebertpub.com/heq



Discussion et perspectives

A travers cette revue de la littérature préliminaire, nous avons donc pu mettre en évidence que différents facteurs socio-économiques et environnementaux influençaient l'accès à la chirurgie de résection dans l'adénocarcinome pancréatique.

Le statut d'assurance

Le statut d'assurance était prédictif de résection aux États-Unis. Les patients bénéficiant des régimes Medicaid et Medicare semblent avoir moins accès à la chirurgie de résection que les patients bénéficiant de régime d'assurances privés[102,123–125]. Plusieurs études retrouvent en effet, des taux de résection 1,6 à 1,7 fois supérieurs pour les patients non-Medicare/Medicaid par rapports aux Medicaid[126]. L'influence du statut d'assurance sur l'accès à la chirurgie est connue dans la littérature[127,128]. Il a été reporté pour d'autres localisations néoplasiques[129–131], une moins bonne qualité des soins pour les patients non assurés ou sous Medicaid. Les patients bénéficiant d'un régime autre que les assurances privées, ou n'ayant pas d'assurance, se présentent avec un stade plus évolué[132,133]. Cette donnée explique une partie du taux de résection plus faible pour les moins bien assurés. Cependant, ils sont aussi moins susceptibles d'être proposés pour une évaluation chirurgicale, indépendamment de la résécabilité [132]. Même si les patients sont résécables, ils sont moins susceptibles d'être adressés à des centres de haut volume[101,134]. Les patients les plus pauvres sont plus susceptibles également de refuser la chirurgie[135].

Une étude réalisée en 2016 dans l'état du Massachussetts aux USA, a montré une diminution de l'écart entre les populations bénéficiant d'assurances privées et les autres après

la réforme sur l'assurance de 2006, permettant un meilleur accès aux soins aux patients les plus déprivés[123].

Zone de déprivation

Les patients habitant les quartiers les plus pauvres bénéficient moins et refusent le plus la chirurgie[136,137]. La littérature nord-américaine est assez homogène sur ce résultat. Un effet « dose » est même retrouvé par Bilimoria al., avec une probabilité de résection de moins en moins importante plus le lieu d'habitation est déprivé[102]. Dans une étude de 2021, les patients les plus déprivés sont plus souvent opérés en urgence et étaient plus pris en charge dans des centres de bas volume que les patients les plus favorisés[138]. Swords et al. ont montré une relation inverse entre pronostic du cancer et inégalités d'accès à la chirurgie[139]. L'ARD ou adjusted difference rate entre les quintiles les plus extrêmes de la population était de - 14.1 (95% CI - 16.5, -11.7). La même équipe d'auteurs a également mis en évidence le fait que les disparités d'accès à la chirurgie pouvaient varier lorsque le proxy, utilisé pour déterminer le statut socio-économique du patient, changeait. En effet, l'utilisation d'une échelle géographique différente entre le quartier (« neighbourhood ») et le comté (« county ») creusait l'écart d'accès entre les patients des quintiles extrêmes.

Inégalités géographiques et territoriales

Des disparités peuvent exister entre les régions au sein d'un même pays. Celles-ci peuvent être liées à des inégalités dans les équipements de santé ou à la géographie de la région, qui peut être source d'éloignement des centres de prise en charge. Les patients vivant en zone rurale et donc plus susceptibles d'être éloignés des hôpitaux, ont moins de chance d'être réséqués que les patients vivant en zone urbaine[125]. Dans une étude parue en 2020,

Mehta et al., ont mis en évidence des disparités importantes d'accès à la résection pour les cancers localisés du pancréas entre les comtés aux USA[140]. Le taux de résection variait de 57.1% à 83.3% entre les comtés. Les facteurs prédictifs de non-accès à la résection étaient les comtés comprenant la plus grande part de leur population vivant sous le seuil de pauvreté, un faible ratio chirurgien-population et lits d'hôpital-population. Dans une étude sur le registre américain SEER sur 24408 patients ayant un stade AJCC I ou II, il existait des inégalités d'accès à la résection[141]. Après ajustement sur les facteurs individuels (âge, sexe, stade, statut socio-économique), les patients habitant dans l'Ouest et le Sud Est des Etats-Unis étaient moins susceptibles d'être opérés que ceux habitant de le Midwest, au contraire des patients habitant le Nord Est qui avaient plus accès à la résection. La région était également un facteur pronostique indépendant. Comme hypothèse explicative, les auteurs avançaient un plus grand nombre de centre de lutte contre le cancer (Commission on Cancer) dans le Nord Est des Etats-Unis. Ces résultats avaient déjà été décrits par Shapiro et al.[123]

Résécabilité et présentation au diagnostic

La littérature est discordante sur le stade au diagnostic. En effet, la plupart des études ne mettent pas en évidence de différence sur la présentation au diagnostic[116,142], tandis que d'autres retrouvent un stade plus précoce[143,144] ou plus avancé chez les patients les plus pauvres[137,145,146]. Peu d'études utilisent le statut de résécabilité permettant d'orienter vers une prise curative ou non. Dans l'étude d'Abraham et al., les patients assurés par une assurance autre que Medicare/Medicaid (donc plus aisés) se présentaient plus souvent avec un stade résécable au diagnostic[133].

L'étude de Hoehn et al., en 2021 montrait que l'expansion du système Medicaid, bénéficiant aux plus pauvres, avait permis d'augmenter le nombre de stade précoce au diagnostic[147].

Les patients plus pauvres se présentent également plus souvent en contexte d'urgence que les patients les plus riches (Medicaid/non assuré 24% vs. 7%, zone d'habitation à faibles revenus 33% vs. 21% ; $p < 0,0001$)[138].

Accès aux centres spécialisés

L'accès aux centres spécialisés pour le diagnostic semble être influencé par le SES en Europe. Les patients dont le SES est élevé sont significativement plus diagnostiqués dans des centres spécialisés (>20 DPC par an) que ceux dont le SES est bas[143]. Les patients dont le SES est élevé sont plus susceptibles d'être adressés à des centres à haut volume (HVC)[148]. Au-delà des disparités géographiques évidentes liées à la distance, les disparités socio-économiques peuvent avoir un impact sur l'accès aux centres spécialisés et aux consultations avec des spécialistes. Les patients dont le statut socio-économique est faible ont moins de chances d'être traités dans des centres à haut volume et des établissements d'enseignement[148]. Quelle que soit l'extension de la tumeur, les patients dont le statut socio-économique est élevé ont davantage accès aux HVC et aux centres universitaires. Les patients des zones rurales sont significativement moins susceptibles de consulter un oncologue que les résidents urbains[149]. Les résultats suggèrent que le SES a un impact sur l'accès aux centres spécialisés et aux consultations avec des spécialistes. Une seule étude a examiné l'impact du SES sur la marge de résection, et a rapporté des taux de résection R0 plus faibles chez les personnes de SES inférieur[150].

Les patients issus de groupes socioéconomiques faibles sont plus susceptibles d'être opérés dans un hôpital à faible volume[151], où la morbi-mortalité est plus importante qu'en centre de haut volume[152,153]. Des taux de mortalité à 30 jours plus faibles ont été constatés chez les personnes issues de groupes socioéconomiques plus élevés[148].

La décision thérapeutique

Les patients les plus pauvres ont moins de chance d'accéder à la résection même si celle-ci est recommandée[102,103,146,154]. Les patients avec un faible niveau d'éducation ont plus de risque de refuser la chirurgie. Toutefois, la décision thérapeutique est influencée par différents acteurs : le médecin traitant, les spécialistes et le patient. Une étude de Woodmass et al., aux USA, observait que les médecins généralistes avaient des idées préconçues sur le potentiel curatif de la résection et le risque de mortalité opératoire associé à ces procédures[155]. Seuls 27 % des médecins généralistes estimaient que le taux de mortalité des pancréatectomies était inférieur à 5 %, tandis que près d'un tiers d'entre eux estimaient que le taux de mortalité était supérieur à 10 %. Seuls 41 % des médecins de famille considéraient la pancréatectomie comme potentiellement curative pour le cancer du pancréas, contre 77 % des chirurgiens, et seuls 39 % des patients atteints d'un cancer du pancréas à un stade précoce dans cette cohorte d'étude ont été adressés à un chirurgien du pancréas pour évaluation. Cette étude a également révélé que les patients de plus de 65 ans étaient moins susceptibles d'être adressés à un chirurgien pancréatique, malgré des études montrant la sécurité des résections pancréatiques chez les octogénaires. Tohme et al., ont montré, au sein d'une population de lésions résécables d'emblée, que les patients ayant une moins bonne couverture de santé (Medicaid) avaient plus de risque de refuser la chirurgie (OR

= 2.75)[135]. Dans l'étude de Moaven et al., le fait de ne pas avoir d'assurance et d'avoir un revenu faible était associé à une plus grande probabilité de ne pas accéder à la chirurgie même si elle a été proposée[132].

Un moindre accès à la résection chez les patients les plus pauvres et ayant un niveau d'éducation plus faible est donc plurifactoriel : une moins bonne compréhension des enjeux et des risques de la chirurgie, des dépenses de santé élevées (aux États-Unis), une décision thérapeutique influencée par le statut socioéconomique.

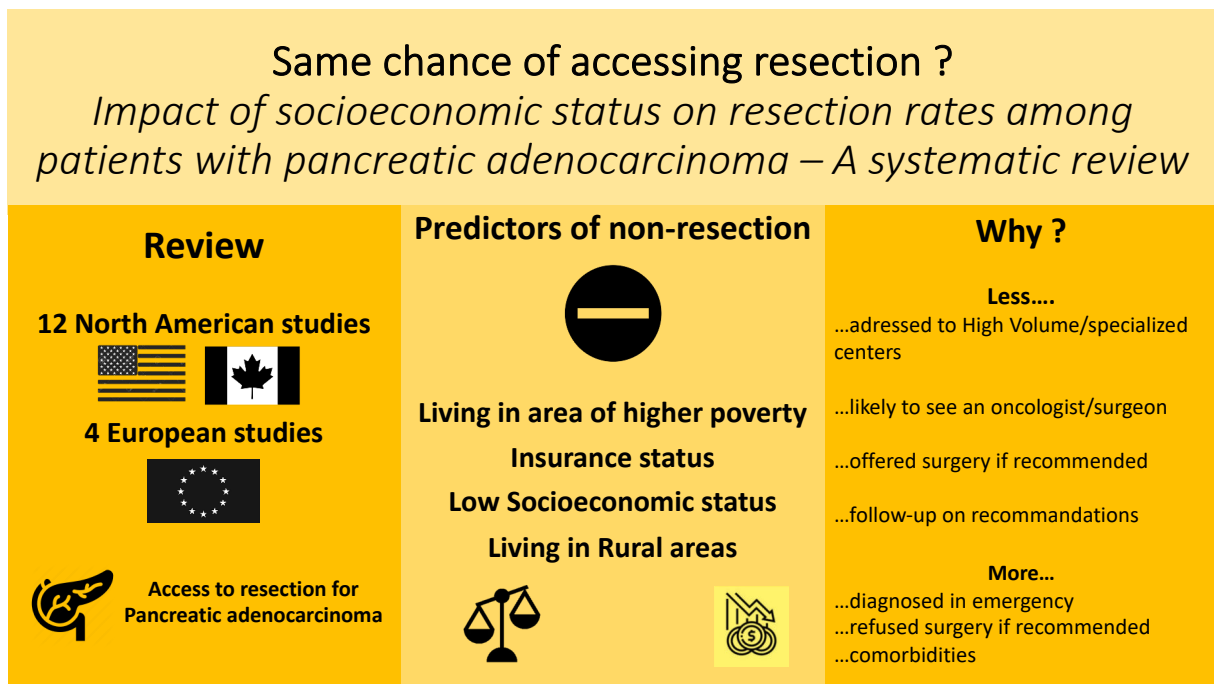
Conclusion

L'accès à la résection est impactée par différents facteurs socio-économiques : les patients les plus pauvres, habitant des quartiers pauvres, ayant un faible niveau d'éducation, une moins bonne assurance, sont moins opérés à visée curative que les autres patients. Les résultats discordants sur le stade au diagnostic ne permettent pas de conclure à un éventuel retard ou stade plus avancé au diagnostic. Plusieurs hypothèses ont été investiguées dans la littérature. A statut de résécabilité égale, les patients défavorisés sont moins opérés, refusent plus la chirurgie ou se voient moins offrir la possibilité d'une chirurgie. Les patients plus pauvres peuvent être moins orientés vers les spécialistes comme l'ont montré Carroll et al. en 2010[156]. Après ajustement sur le stade et les caractéristiques individuelles, les patients défavorisés avaient moins de chance de voir en consultation un oncologue et un chirurgien. Ils sont également moins adressés à des centres spécialisés ou de haut volume chirurgical[148,157]. Une moins bonne compréhension des enjeux de la chirurgie et du traitement curatif pourrait être à l'origine d'un refus de se faire opérer. Les patients plus

défavorisés pourraient également avoir plus de comorbidités[158], bien que cela n'ait pas été observé dans les études s'intéressant spécifiquement au cancer du pancréas[116,143].

Toutefois, une partie de ces résultats, valables aux USA, n'est pas transposable à notre contexte Européen voire même français. En effet, nous bénéficions d'un système de santé universel qui couvre l'ensemble des dépenses de santé liées au cancer. Cependant il persiste des inégalités d'accès à la résection liées à d'autres facteurs.

Visual Abstract



Partie 2 : L'impact des inégalités socioéconomiques sur l'accès à la résection et la survie des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique : une étude sur le registre du Calvados

Introduction

La complexité de la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique pourrait être source d'inégalités. En effet, 3 éléments conditionnent une prise en charge adéquate : la disponibilité d'une équipe pluridisciplinaire composée de radiologues experts, d'onco-gastroentérologues et de chirurgiens pancréatiques, l'accès aux examens spécialisés (scanner, IRM et endoscopie interventionnelle) et enfin, le délai de prise en charge. Il a été démontré pour d'autres cancers digestifs [159,160], présentant également une prise en charge complexe, que les disparités socioéconomiques influaient sur le parcours de soins. Investiguer l'influence des inégalités socio-économiques sur l'accès au parcours thérapeutique dans le cancer pancréatique apparaît crucial afin d'améliorer la survie des patients. Si la littérature est abondante aux Etats-Unis[101,102,123,125,146,148,161], l'impact des inégalités socio-économiques et géographiques sur la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique a été peu étudié en Europe et, notamment, en France. Les recommandations en termes de prises en charge diagnostique et thérapeutique sont en grande partie similaires. Toutefois, le contexte socio-économique, le système de santé ainsi que la géographie du territoire sont peu transposables à notre contexte européen. Si on reprend les principes des déterminants de santé de Dahlgren et Whitehead, on note des différences majeures des 2 côtés de l'Atlantique[104]. En termes de facteurs de risques individuels et de mode de vie, on observe une prévalence plus importante de l'obésité aux États-Unis. Les gradients d'inégalités sont reflétés par l'ethnicité, ce qui n'est pas le cas en Europe. Le système de santé américain n'est

pas un système de santé universel comme la plupart des pays européens. De plus, les distances et temps de trajet aux Etats-Unis ne sont pas transposables au maillage territorial européen.

Le but de cette étude était d'observer à l'échelle d'un territoire français, le département du Calvados, l'impact des inégalités socioéconomiques sur la prise en charge et la survie de l'adénocarcinome pancréatique.

Matériel et méthodes

Population

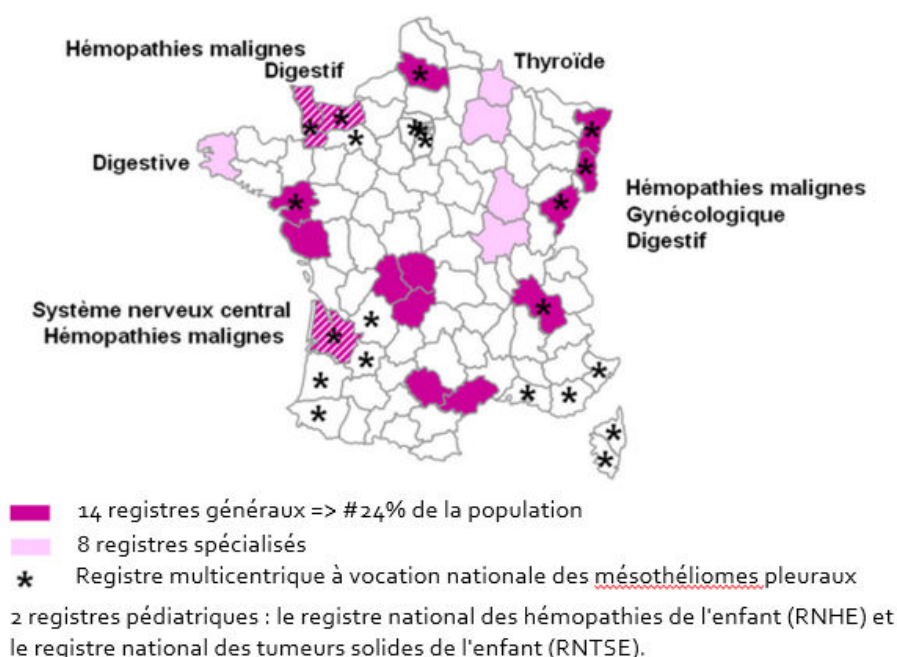
Nous avons utilisé le Registre des Cancers Digestifs du Calvados, qui est un des quatre registres français spécialisés dans les tumeurs digestives. L'exploitation des données s'est faite dans le respect des lois de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2014, nous avons inclus 1451 cas incidents d'adénocarcinome pancréatique dans le Calvados.

Les registres de tumeurs digestives

Selon la définition du Journal Officiel, « les registres réalisent un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie à des fins de recherche et de santé publique par une équipe ayant les compétences appropriées » [*Journal Officiel du 6 novembre 1995, consolidé le 8 novembre 2006*]. Les registres assurent la confidentialité et la sécurité des données et l'information des personnes concernées par le recueil de données. Ils sont régis par le Comité Consultatif pour le Traitement de l'information dans la Recherche en Santé (CCTIRS), la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL), un Comité d'évaluation des Registres et des évaluations quinquennales. Le réseau FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité) a pour objectif de coordonner des travaux utilisant les données collectées par ses registres.

Figure 19. Carte de France des registres FRANCIM qualifiés

Les registres FRANCIM qualifiés



En 1978 a été créé le registre des tumeurs digestives du Calvados. Les données proviennent des données anatomo-pathologiques et des directions de l'information médicale du CHU et des établissements publics et privés du département. Ce registre a été utilisé dans le cadre de cette première étude. Pour l'étude inter-registre, l'ensemble des quatre départements (Calvados, Côte d'Or, Finistère et Saône et Loire) couverts par un registre spécialisé en cancérologie digestive a été inclus.

Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients en utilisant la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie 3^{ème} édition (CIMO-3). Les codes pour les cancers du pancréas ont été utilisés (codes C25). Les patients présentant une histologie de tumeur neuroendocrine et

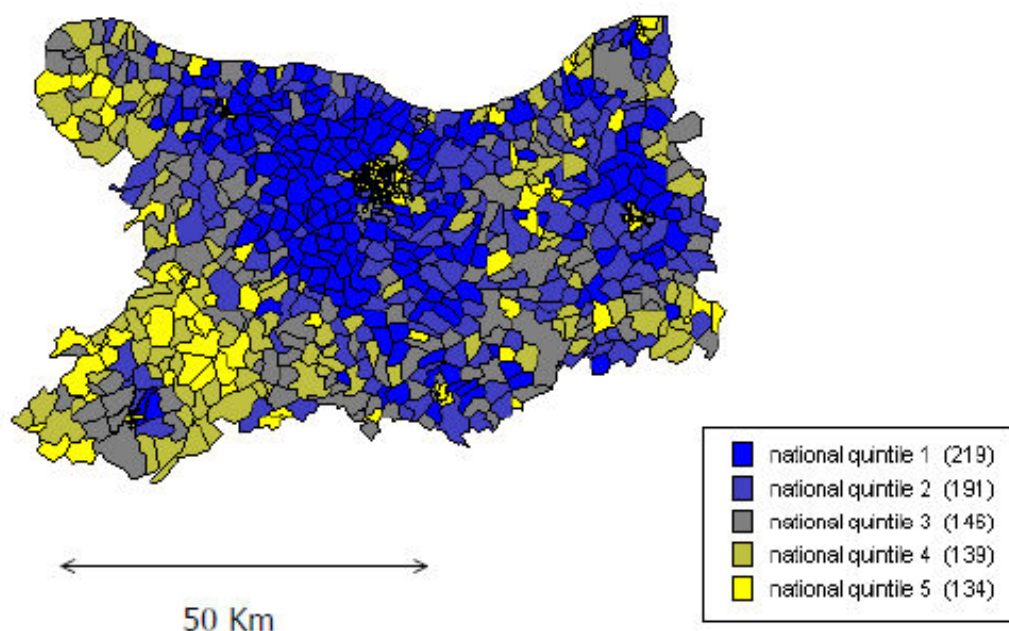
d'autres histologies ont été exclus de l'étude (carcinome épidermoïde non kératinisant, adénocarcinome tubulovillaire, adénocarcinome à cellules claires, adénocarcinome à cellules en anneau de signet). Nous avons également recherché le type de chirurgie dont avait bénéficié le patient : chirurgie de résection à visée curative (duodénopancréatectomie céphalique, spléno pancréatectomie gauche, pancréatectomie totale) ou chirurgie palliative (doubles dérivation, anastomose gastro-jéjunale). Les stades ont été déterminés en fonction de l'atteinte ganglionnaire et du statut métastatique. Pour les patients réséqués, les caractéristiques histopathologiques ont été obtenues à partir des rapports de pathologie.

Statut socio-économique

La détermination du statut socio-économique (SES) a été faite sur la base de l'indice de déprivation européen (EDI). L'EDI est un indice validé au niveau européen, utilisé comme indicateur de la déprivation dans la zone de résidence. L'EDI est calculé pour chaque unité géographique, zone agrégée pour l'information statistique (IRIS). Les IRIS sont utilisés pour le recensement en France et sont définis par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Chaque IRIS inclut donc environ 2000 personnes avec une relative homogénéité vis à vis de leurs caractéristiques sociales. Les informations sur les adresses ont été recherchées dans la base de données pour chaque patient afin de déterminer l'IRIS et l'EDI. L'utilisation de l'EDI permet une diminution du biais de classement écologique par rapport à des indices utilisant comme niveau géographique de référence : la commune. L'EDI a été divisé en 5 quintiles : quintile 1 pour le statut socioéconomique élevé et quintile 5 pour le statut socioéconomique faible.

Figure 20. EDI dans le département du Calvados basé sur le recensement de la population de 1999.

(Source : http://www.jms-insee.fr/2012/S22_1_PRESENTATION_PORNET_JMS2012.PDF)



Temps de trajet vers l'hôpital

Le temps de trajet jusqu'au centre universitaire a été calculé en minutes pour chaque sujet, en fonction de la vitesse de déplacement en voiture. Un système d'information géographique (ArcGIS 10.5® - Esri France) a été utilisé, associé à une base de données de cartes routières (Navstreets®, fourni par HERE et Esri France). Le temps a été estimé en minutes et divisé en 4 classes.

Analyses statistiques

Analyses de survie

La survie globale a été calculée à partir du moment du diagnostic initial jusqu'à la date du décès ou des dernières nouvelles. La fin de l'étude était le 31 décembre de 2017 : 18 sujets (1,24%) ont été perdus de vue au point final. Les taux de survie médians ont été calculés selon

la méthode de Kaplan-Meier. Le test non paramétrique de Log-Rank a été utilisé pour comparer les courbes de survie.

Nous avons utilisé un modèle de régression multivarié des risques proportionnels de Cox afin d'observer l'impact des différentes variables sur la survenue de l'évènement « décès ».

Afin de déterminer les facteurs prédictifs d'accès à la résection, une régression logistique a été réalisée en analyse univariée pour chaque variable des modèles et en analyse multivariée. Afin d'étudier l'effet période, nous avons réalisé une analyse complémentaire située en annexe modélisant l'accès à la résection et la survie (**Tableaux S1 et S2**), comparant la période 2000-2007 et la période 2008-2014.

L'imputation multiple

Certaines variables présentaient des valeurs manquantes. L'indice de comorbidité de Charlson et le stade tumoral étaient les deux principales variables présentant des valeurs manquantes, avec respectivement 26,95 % et 9,65 % de valeurs manquantes. Afin de traiter ces données manquantes, nous avons décidé d'utiliser l'imputation multiple. L'imputation multiple en équation chaînée (MICE) est une technique d'analyse des ensembles de données avec des valeurs manquantes décrite par Rubin en 1987[162].

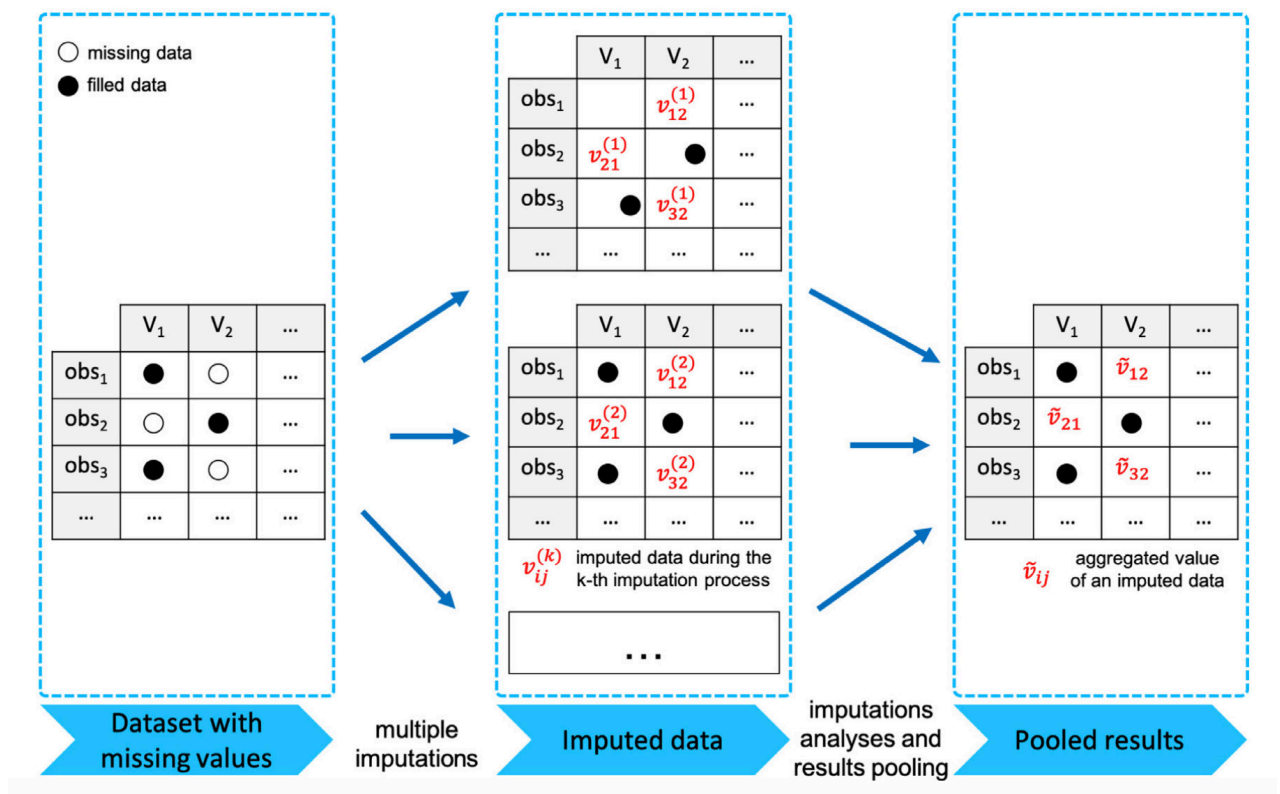
Les données manquantes sont un problème courant dans la recherche. L'imputation multivariée par équations chaînées (MICE) est une méthode permettant de traiter les données manquantes. Pour chaque valeur manquante, un ensemble de valeurs plausibles a été généré (**Figure 21**). La création d'imputations multiples, au contraire des imputations simples, tient compte de l'incertitude statistique des imputations. Ainsi l'approche des équations chaînées est très flexible et peut traiter des variables de types différents (par exemple, continues ou

binaires). Dans certains cas (lorsqu'il y a moins de 5 % de données manquantes et que les données manquantes sont aléatoires et ne dépendent pas de valeurs observées ou non observées), l'analyse des cas complets ou « *complete case analyses* » peut être utilisée pour traiter les données manquantes[163,164]. L'analyse de cas complets peut entraîner des estimations biaisées et une réduction de la puissance[163]. Les méthodes de maximum de vraisemblance sont parfois une approche viable pour traiter les données manquantes ; toutefois, ces méthodes ne sont disponibles que pour certains types de modèles, tels que les modèles longitudinaux ou les modèles d'équations structurelles.

L'imputation multiple présente un certain nombre d'avantages par rapport à ces autres approches de données manquantes. Elle consiste à compléter les valeurs manquantes plusieurs fois, créant ainsi plusieurs ensembles ou « set » de données " complets ". Décrites en détail par Schafer et Graham (2002)[163,164], les valeurs manquantes sont imputées en fonction des valeurs observées pour un individu donné et des relations observées dans les données pour les autres participants, en supposant que les variables observées soient incluses dans le modèle d'imputation. Étant donné que l'imputation multiple implique la création de plusieurs prédictions pour chaque valeur manquante, les analyses des données à imputation multiple tiennent compte de l'incertitude des imputations et produisent des erreurs types précises.

Si les données observées (utilisées dans le modèle d'imputation) contiennent peu d'informations concernant les valeurs manquantes, les imputations seront très variables, ce qui entraînera des erreurs types élevées. En revanche, si les données observées sont très prédictives des valeurs manquantes, les imputations seront plus cohérentes d'une imputation à l'autre, ce qui se traduira par des erreurs types plus faibles[165].

Figure 21. Modèle d'imputation multiple : les données manquantes du jeu de données initiales sont remplacées par des valeurs possibles au sein de sets de données différents. Les valeurs sont ensuite regroupées au sein d'un set de données globales. (Ratolojanahary 2019)[166]



Résultats (publié dans le journal *Surgical Oncology*)



Socioeconomic status impacts survival and access to resection in pancreatic adenocarcinoma: A high-resolution population-based cancer registry study



Alexandre Thobie^{a,b,d,*}, Andrea Mulliri^{a,c}, Nathan Dolet^{b,d}, Yassine Eid^{a,b,d},
Véronique Bouvier^{b,c,d}, Guy Launoy^{b,c,d}, Arnaud Alves^{a,b,c,d}, Olivier Dejardin^{b,d}

^a Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Caen cedex, France

^b UMR INSERM 1086 « ANTICIPE », University of Normandy, Caen, France

^c Registre des tumeurs digestives du Calvados, France

^d Department of Research, University Hospital of Caen, Caen cedex, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Socioeconomic status
Pancreatic adenocarcinoma
Surgery
Survival
Deprivation

ABSTRACT

Background: Survival of patients with pancreatic adenocarcinoma (PA) is very poor. Resection status is highly associated with prognosis but only 15%–20% are resectable. The aim of this study was to analyse the impact of socioeconomic deprivation on PA survival and to define which management steps are affected.

Methods: Between 01/01/2000 and 31/12/2014, 1451 incident cases of PA recorded in the digestive cancer registry of the French department of Calvados were included. The population was divided between less deprived areas (quintile 1) and more deprived areas (quintile 2,3,4,5 aggregated).

Results: Patients from less deprived areas were younger at diagnosis than those from more deprived areas (69.9 vs 72.3 years, $p = 0.01$). There was no difference in stage or comorbidities. Three- and 5-year survival rates were significantly higher for less deprived areas than more deprived areas: 10.5% vs 5.15% and 4.7% vs 1.7% respectively ($p = 0.01$). In univariate analysis, those living in less deprived areas had a better survival than those in more deprived areas (HR = 0.81 [0.69–0.95], $p = 0.009$) but not in multivariable analysis (HRA = 0.93 [0.79–1.11], $p = 0.383$) or analysis stratified on resection. In multivariable regression, less deprived areas had more access to surgery than more deprived areas (ORA = 1.73 [1.08–2.47], $p = 0.013$). No difference was observed on access to adjuvant chemotherapy (ORA = 0.95 [0.38–2.34], $p = 0.681$).

Conclusion: The key to reducing survival inequalities in PA is access to resection, so future studies should investigate the factors impacting this issue.

1. Introduction

Pancreatic adenocarcinoma (PA) is the twelfth most common cancer worldwide and is a significant cause of cancer-related death [1]. In France, the incidence increased between 1982 and 2012, the age-standardised incidence increasing from 4.8 in 1980 to 9.6 per 100 000 in men and from 2.3 to 6.8 in women [2]. By 2030 it is likely to become the second leading cause of cancer-related death [3] as a result of global demographic shift [2,4] and a higher prevalence of some risk factors associated with PA like tobacco consumption and chronic medical conditions such as diabetes mellitus, chronic pancreatitis and obesity [5–7].

Survival of patients with PA is one of the worst in cancer with a 5-year survival rate of 8.5% in USA [8]. Access to oncological resection remains the cornerstone to improving survival. The difference in

survival is significant between resected and non-resected patients since median survival is 20–22 months and 6 months respectively [9]. Socioeconomic status (SES) could influence presentation and therapeutic management. In pancreatic cancer, low SES has been associated with late presentation, less access to chemotherapy, worse quality of care, worse survival and recurrence [10–12]. Several studies have shown that non-medical factors such as race, ethnicity, insurance status, SES, residence location and provider characteristics were associated with disparities in receiving adequate PA treatment and survival [13–15]. In USA, it has been shown that disparities exist even in patients eligible for resection [16].

Several studies have investigated the associations between social inequalities and management of PA but the heterogeneity of results makes comparisons difficult. Differences in SES scoring systems, health care systems, costs and therapies could explain the heterogeneity of the

* Corresponding author. Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14032, Caen cedex, France.
E-mail address: alexandre.thobie@inserm.fr (A. Thobie).

<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.10.008>

Received 4 July 2018; Received in revised form 5 October 2018; Accepted 15 October 2018
0960-7404/ © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

results. Moreover, many US studies use ethnicity as a proxy of deprivation, which is relevant in the US context but unfeasible in France because there are no available data on ethnicity. European studies have shown the impact of SES on survival in PA cohorts [17–20]. In England, Rachet et al. observed a parallel between an increasing deprivation gap and 1-year survival between 1996 and 2006 [21].

In Europe geographical remoteness or residing in an area of greater economic and social precariousness reduces the likelihood of access to better care. A European deprivation score has been recently validated in order to improve comparisons between countries [22].

Understanding how socioeconomic disparities impact PA management is important for improving survival. This study therefore analysed the impact of socioeconomic deprivation on survival to establish which management steps are affected in the population patients with a PA in the French department of Calvados.

2. Methods

2.1. Population

The population was obtained from the digestive cancer registry of Calvados which is a registry including the population of Calvados, a department located in Northwest France. It is specialized in digestive cancers with updated follow-up, high-resolution data on treatment and living conditions. Data processing complied with the laws of the CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés), the French data privacy authority. All incident cases of PA in Calvados between January 1st 2000 and December 31st 2014 were included in the study.

2.2. Demographic variables

Baseline demographic characteristics were recorded including age and sex. Comorbidities were recorded using the Charlson Comorbidity Index (CCI), which is used to classify comorbidities based on the International Classification of Diseases [23].

2.3. Tumour characteristics

The digestive cancer registry of Calvados uses the International Classification of Disease for Oncology 3rd edition (ICDO-3). The ICDO-3 was also used for tumour topography. The codes for pancreatic malignant neoplasms were used (codes C25): malignant neoplasm of head of pancreas, malignant neoplasm of body of pancreas, malignant neoplasm of tail of pancreas, malignant neoplasm of pancreatic duct of pancreas, malignant neoplasm of other parts of pancreas, malignant neoplasm of overlapping sites of pancreas, malignant neoplasm of pancreas, unspecified. Patients with neuroendocrine tumour histology were excluded (ICDO-3 codes: 81503, 81513, 81523, 82403, 82463 and 82493). Other histologies were also excluded: non-keratinizing squamous cell carcinoma, tubulovillous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma, signet ring cell adenocarcinoma: 80723, 82633, 83103 and 84903, respectively.

The digestive cancer registry of Calvados database records the type of surgical treatment. The following codes were considered for anatomic and oncologic resection: total pancreatectomy without duodenectomy, splenopancreatectomy, total pancreatectomy without duodenectomy, pancreaticoduodenectomy. Palliative surgical procedures, which were not included in resection, were the following: gastroenterostomy, partial gastrectomy with gastroenterostomy, jejunostomy, cholecystectomy with biliary bypass, biliary bypass, explorative laparotomy or laparoscopy.

The stage was recorded at diagnosis for patient who did not undergo resection (obtained by clinical examination and medical imaging: CT scan, MRI or ultrasonography) and on histopathological reports for patients who underwent surgery. For each patient, stage at diagnosis was expressed as T classification and was reported without details

about involvement of the coeliac axis or superior mesenteric artery (recommended by 7th edition of UICC staging). Stage was determined according to lymph node involvement and metastatic status: local stage (no lymph node involvement and no metastasis), regional stage (one or more involved lymph nodes, no metastasis) and distant stage (one site of metastasis or more). For resected patients, histopathological characteristics were obtained from pathology reports, including size of tumour, number of lymphatic nodes, and metastatic status, tumour grade, microscopic tumour extension, surgical margin status and lymph node ratio. Resectability status was not available in the registry because vascular involvement was not recorded.

2.4. Chemotherapy

Information on chemotherapy (adjuvant or not) was recorded in the registry. Adjuvant chemotherapy was defined as receiving chemotherapy within 12 months after oncological resection, as recommended by French and European oncological societies [24]. In France, chemoradiation is no longer recommended since the ESPAC-1 trial published in 2001 [24].

2.5. Socioeconomic status

Socioeconomic status (SES) was determined with the European Deprivation Index (EDI). The EDI is a validated index used as a proxy of deprivation in area of residence. It is calculated for each geographic unit known as an IRIS, which is an aggregated area for statistical information. The IRIS are used for census purposes in France and were defined by INSEE, which is the French National Institute for Statistics and Economic studies. Information on addresses was searched on the database for each patient to determine his/her IRIS and EDI. The EDI were divided into five quintiles: quintile 1 for highest SES to quintile 5 for lowest SES. Population was divided in two parts: less deprived areas (quintile 1) and more deprived areas (quintiles 2, 3, 4 and 5).

2.6. Travel time to reference care centre

Travel time to reference care centre, the university hospital, was used as an indicator of geographic remoteness. Travel time to the university cancer centre was calculated in minutes for each subject, based on travelling time in a car. A geographical information system (ArcGIS 10.5[®] – Esri France) was used in association with a roadmap database (Navstreets[®], provided by HERE and Esri France). Time was estimated in minutes and divided into four classes: < 10 min, 10–20 min, 21–30 min and > 30 min.

2.7. Statistical analyses

The association between SES quintiles and demographic and clinical factors was tested using Chi-square tests. A p-value under 0.05 was defined as statistically significant. Logistic regression was performed in univariate analysis for each variable of the models and in multivariable analysis. Probabilities of resection and of receiving adjuvant or not chemotherapy were modelled with adjustment on the following variables: socioeconomic status, age, sex, CCI, travel time to centre, stage, resection status, and histopathological variables for resected patients. Null hypothesis were tested with likelihood ratio test for each model.

The STATA procedure *xtmixed* has been used to fit an *intercept-model* only to test the contribution of hierarchical structure into the total variance (patient nested into IRIS) [25]. Since LR test comparing multilevel model to simple logistic model was not significant, all results were conducted without hierarchical structure in accordance to principle of parsimony.

2.8. Survival analyses

Overall survival was calculated from the time of the initial diagnosis to the date of either death or latest news. End of the study was on 31st December 2017: 18 subjects (1.24%) were lost to follow-up at the endpoint. Median survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method. The non-parametric log-rank test was used to compare survival curves. A multivariable Cox proportional hazards regression was used to determine the risk of death by using significant variables that were identified from univariate analysis.

Some variables presented missing values. CCI and tumour stage were the two main variables with missing values with 26.95% and 9.65% of missing values, respectively. The mechanism of missing values was assumed to be missing at random. Multiple imputation in chained equation (MICE) is a technique used to analyse data sets with missing values described by Rubin in 1987 [26]. For each missing value, a set of

20 plausible values was generated so results are shown as a percentage for imputed data. Complete case analysis was performed before imputation of missing values and after imputation.

STATA (version 13.1, Copyright 1996–2018 StataCorp LLC, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA) was used for statistical analyses.

3. Results

3.1. Demographic and clinical characteristics

Between January 1st 2000 and December 31st 2014, 1451 incident cases of PA in Calvados were identified. Demographic and clinical characteristics of the overall population before imputation of missing data with MICE are detailed in [Supplementary Data 1. Table 1](#) summarizes demographic and clinical characteristics, median survival and

Table 1
Demographic and Clinical characteristics of population with pancreatic adenocarcinoma (n = 1451) after Multiple Imputation Chained Equation (MICE).

Variable	Less deprived areas (Quintile 1)	More deprived areas (Quintiles 2,3,4,5)	P value	Median of survival (months) ^b	Univariate HR ^c	CI 95 ^d	P value
Sex			0.003 ^a				0.319 ^g
Male	62.11%	50.28%		5 [5–6]	Ref		
Female	37.89%	49.72%		6 [5–7]	0.95	[0.85–1.05]	
Age			0.01 ^e				< 0.0001 ^f
Mean (years), standard deviation	69.9 ± 12.2	72.3 ± 12.2					
< 50 years	5.26%	4.20%	0.014 ^a	8 [5–10]	Ref		
51–60 years	14.74%	12.37%		8 [7–10]	0.98	[0.73–1.33]	
61–70 years	29.47%	23.79%		8 [7–10]	1.05	[0.79–1.4]	
71–80 years	27.37%	29.03%		5 [5–6]	1.4	[1.06–1.85]	
> 80 years	23.16%	30.61%		4 [3–4]	1.79	[1.35–2.36]	
Charlson Comorbidity Index (CCI)			0.381 ^a				0.015 ^f
0	47.95%	46.15%		7 [6–8]	Ref		
1	35.29%	31.51%		6 [5–7]	1.08	[0.94–1.23]	
≥ 2	16.76%	22.34%		5 [3–6]	1.21	[1.03–1.42]	
Deprivation							0.009 ^g
More deprived areas (Quintiles 2,3,4,5)	–	–		5 [5–6]	Ref		
Less deprived area (Quintile 1)	–	–		7 [6–9]	0.81	[0.69–0.95]	
Stage			0.147 ^a				< 0.0001 ^f
Local (N0 - M0)	33.84%	30.20%		11 [9–14]	Ref		
Regional (N1 - M0)	19.00%	15.97%		10 [8–11]	1.2	[1.00–1.43]	
Distant (N0/1 - M1)	47.16%	53.83%		4 [3–4]	2.25	[1.94–2.61]	
Resection			< 0.0001 ^a				< 0.0001 ^g
Resected	22.63%	12.85%		20 [17–23]	Ref		
Non resected	77.37%	87.15%		5 [4–5]	3.31	[2.77–3.92]	
Travel Time to reference care centre							0.245 ^f
Mean (minutes), standard deviation	19.3 ± 11	25.3 ± 14.2	< 0.0001 ^e				
< 10 min	20.00%	18.64%	< 0.0001 ^a	6 [5–7]	Ref		
10–20 min	46.32%	23.08%		6 [5–7]	0.95	[0.81–1.12]	
21–30 min	17.37%	20.62%		6 [5–7]	0.93	[0.78–1.10]	
> 30 min	16.31%	37.66%		5 [4–6]	1.07	[0.92–1.25]	
Chemotherapy			0.041 ^a				< 0.0001 ^g
Chemotherapy	51.05%	58.92%		3 [3–4]	Ref		
No Chemotherapy	48.95%	41.08%		9 [8–9]	1.73	[1.55–1.93]	

^a P-value for chi-square test.

^b Median survival with 95% confidence intervals.

^c HR = Hazard Ratio for univariate Cox-regression analysis.

^d CI 95 = 95% Confidence interval for univariate HR.

^e P-value for student test.

^f P-value for trend.

^g P-value for heterogeneity.

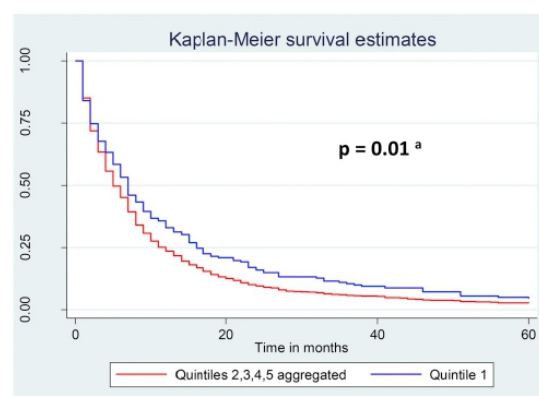
univariate Cox regression of population divided into quintile 1 (less deprived areas) and quintiles 2–5 aggregated (more deprived areas) after MICE.

The population included 51.83% of males and 48.17% of females. Less deprived areas represented 13.1% of the population and more deprived areas, 86.9%. Less deprived areas contained more men (62.11%) than the more deprived areas (50.28%) and fewer women, 37.89% vs 49.72% ($p = 0.003$). Mean age was 72 years (standard deviation ± 0.32 years). Patients from less deprived areas were younger at diagnosis than those from more deprived areas: 69.95 years vs 72.30 years. There were significantly more patients from less deprived areas than more deprived areas in age groups < 50 years, 51–60 years and 61–70 years ($p = 0.014$). There were no significant differences in comorbidities between patients from less deprived areas and those in more deprived areas ($p = 0.381$). No significant differences in stage were observed between less deprived and more deprived ($p = 0.147$). Fourteen percent of patients were resected and 42.11% received chemotherapy (adjuvant or not). Patients in less deprived areas underwent significantly more resection than those in more deprived areas: 22.63% vs 12.85% ($p < 0.0001$). They also lived significantly closer to the cancer centre than those in the other quintiles aggregated (19.3 min vs 25.3 min, $p < 0.0001$).

Among resected patients, there were no significant differences between less deprived areas and more deprived areas aggregated regarding age, sex, comorbidities and tumour characteristics (stage, tumour size, lymph node invasion and resection margin) (Table 2). 70.24% of patients had histopathologically confirmed lymph node involvement. Rate of access to adjuvant chemotherapy was not significantly different between patients in less deprived areas and those in more deprived areas (69.77% vs 65.43%, $p = 0.593$). No significant difference on sex and travel time was found between resected and non-resected patients ($p = 0.43$ and $p = 0.50$). Resected patients had significantly fewer comorbidities than non-resected (CCI > 2, OR 0.65 [0.47–0.90], $p = 0.01$), were younger than non-resected ones ($p = 0.01$), had a less advanced disease ($p < 0.0001$) and were more likely to be less deprived (OR 1.98 [1.36–2.89], $p < 0.0001$).

3.2. Survival analyses

Supplemental Fig. 1 shows Kaplan-Meier survival curves regarding deprivation status. Median survival in the overall population was 6 months [5,6]. It was 20 months [17–23] and 5 months [4,5] in resected and non-resected patients, respectively. In Kaplan-Meier analysis, no significant differences between quintiles (Log-Rank test = 0.09) were observed but survival curves for less deprived area were different from those from more deprived areas. There was a significant difference in survival between patients in less deprived areas and those of more deprived areas (Log-Rank test = 0.01) (Fig. 1). Three- and 5-year survival rates were 10.5% [6.7–15.4] and 4.7% [2.3–8.4] for patients in



^a P value is for Log-Rank test.

Fig. 1. Differences of survival between patients from more deprived areas (quintiles 2,3,4,5) aggregated and less deprived areas (quintile 1) illustrated by Kaplan-Meier curves.

Table 2

Histopathological characteristics and adjuvant chemotherapy information of resected patients (n = 205) after Multiple Imputation Chained Equation (MICE).

Variable	Less deprived areas	More deprived areas	P value ^a	Median of survival (months) ^b	Univariate HR ^c	CI 95 ^d	P value
Tumour size			0.815				0.109 ^e
< 2 cm	19.42%	26.27%		23 [15–32]	Ref		
2–4 cm	64.30%	47.59%		23 [20–28]	1.14	[0.77–1.68]	
> 4 cm	16.28%	26.14%		14 [9–19]	1.48	[0.92–2.38]	
Lymph nodes involvement			0.741				< 0.0001 ^f
N0	30.58%	27.99%		35 [23–56]	Ref		
N+	69.42%	72.01%		17 [15–20]	2.39	[1.63–3.50]	
Resection Margins			0.219				0.434 ^f
R0 (disease free margin)	82.91%	73.61%		22 [18–26]	Ref		
R1–R2 (invaded margin)	17.01%	26.39%		17 [13–26]	1.16	[0.80–1.66]	
Adjuvant chemotherapy			0.593				0.867 ^f
No adjuvant chemotherapy	32.56%	34.57%		17 [14–24]	Ref		
Adjuvant chemotherapy	67.44%	65.43%		21 [18–27]	1.03	[0.74–1.43]	

^a P value for chi-square test.

^b Median survival with 95% confidence intervals.

^c HR = Hazard Ratio for univariate Cox-regression survival analysis.

^d CI 95 = 95% Confidence interval for univariate HR.

^e P-value for trend.

^f P-value for heterogeneity.

Table 3
Multivariable Cox-regression survival model on population with pancreatic adenocarcinoma after MICE (n = 1451).

Variables	Percentage (%)	HR ^a	CI 95 ^b		P trend
EDI quintiles					
More deprived areas	86.9%	Ref			0.383 ^d
Less deprived areas	13.1%	0.93	0.79	1.11	
Sex					
Male	51.8%	Ref			0.152 ^d
Female	48.2%	0.91	0.81	1.03	
Age					
< 50 years	4.4%	Ref			< 0.0001 ^c
51–60 years	12.7%	1.01	0.74	1.38	
61–70 years	24.5%	1.08	0.81	1.44	
71–80 years	28.8%	1.37	1.02	1.83	
> 80 years	29.6%	1.58	1.17	2.13	
CCI					
0	46.4%	Ref			0.602 ^c
1	32.0%	1.03	0.89	1.20	
≥ 2	21.6%	1.04	0.87	1.24	
Stage					
local	30.7%	Ref			< 0.0001 ^c
regional	16.3%	1.11	0.93	1.33	
distant	53.0%	1.74	1.49	2.05	
Resection					
Resected	85.9%	Ref			< 0.0001 ^d
Non resected	14.1%	2.38	1.97	2.86	
Travel Time to reference care centre					
< 10 min	18.8%	Ref			0.54 ^c
10–20 min	26.1%	1.01	0.85	1.20	
21–30 min	20.2%	0.93	0.78	1.11	
> 30 min	34.9%	1.05	0.90	1.23	

^a HRa = adjusted Hazard Ratio for multivariable Cox-regression model with adjustment on sex and EDI quintile, age, CCI, stage, resection and travel time.

^b CI 95 = 95% confidence interval.

^c P value for trend.

^d P value for heterogeneity.

less deprived areas, and 5.15% [4–6.5] and 1.7% [1.1–2.5] for patients in more deprived areas.

Multivariable analyses on complete case analysis (with missing values) are available in Supplemental Data 2 and 3 for survival and access to resection. In univariate analysis with Cox regression (Tables 1 and 2), being older than 71 years (HR 1.4 [1.06–1.85]), distant stage (HR 2.25 [1.94–2.61]), a CCI ≥ 2 (HR 1.21 [1.03–1.42]), not being resected (HR 3.31 [2.77–3.92]) and not receiving chemotherapy (HR 1.73 [1.55–1.93]) were predictors of poor survival, in comparison with being younger than 50 years, having a local stage, being resected and receiving chemotherapy respectively. In univariate analysis, living in less deprived areas was a predictor of better survival than living in more deprived areas: HR 0.81 [0.69–0.95] (p = 0.009). Sex and travel time to the cancer centre were not predictors of survival (p = 0.319 and p = 0.245 respectively).

In multivariable analyses for the overall population, living in less deprived areas was still a significant predictor of a better prognosis after adjustment on sex, age and comorbidities: HRa 0.84 [0.71–0.96] (p = 0.031). It became non-significant when stage was added to the adjustment model, HRa 0.88 [0.74–1.04] (p = 0.113). In the complete multivariable model, SES was not a prognostic factor. Age, stage and resection were the three prognostic factors (p trend < 0.0001) (Table 3).

After stratification on resected patients, deprivation was not a prognostic factor in univariate (p = 0.553) and multivariable analysis (p = 0.97). Age and positive lymph node involvement were prognostic factors in univariate and multivariable analysis. Sexes, CCI, travel time to cancer centre and resection margin were not prognostic factors.

3.3. Access to resection

In univariate logistic regression, patients aged over 71 years, with a CCI ≥ 2, and regional or distant disease were less likely to be resected

Table 4
Multivariable logistic regression of access to resection on population with pancreatic adenocarcinoma after MICE (n = 1451).

Variable	Percentage (%)	Univariate analysis			Multivariable analysis		
		OR ^a	CI 95 ^b	P value	ORa ^c	CI 95 ^b	P value
EDI quintiles							
More deprived areas	86.9%	Ref		< 0.0001 ^c	Ref		0.013 ^e
Less deprived areas	13.1%	1.98	1.36		1.73	1.08	
Sex							
Male	51.8%	Ref		0.429 ^c	Ref		0.17 ^e
Females	48.2%	1.13	0.84		1.41	0.98	
Age							
< 50 years	4.4%	Ref		< 0.0001 ^d	Ref		< 0.0001 ^d
51–60 years	12.7%	0.9	0.46		0.68	0.29	
61–70 years	24.5%	0.73	0.39		0.49	0.22	
71–80 years	28.8%	0.51	0.27		0.34	0.15	
> 80 years	29.6%	0.09	0.04		.04	0.02	
CCI							
0	46.4%	Ref		0.008 ^d	Ref		0.172 ^d
1	32.0%	0.73	0.5		0.68	0.43	
≥ 2	21.6%	0.57	0.36		0.70	0.39	
Stage							
local	30.7%	Ref		< 0.0001 ^d	Ref		< 0.0001 ^d
regional	16.3%	0.62	0.42		0.52	0.34	
distant	53.0%	0.06	0.03		0.04	0.02	
Travel Time to reference care centre							
< 10 min	18.8%	Ref		0.514 ^d	Ref		0.587 ^d
10–20 min	26.1%	1.14	0.73		0.68	0.40	
21–30 min	20.2%	1.03	0.64		0.75	0.43	
30–40 min	34.9%	0.93	0.60		0.72	0.43	

^a OR = univariate Odds ratio.

^b CI 95 = 95% confidence interval.

^c ORa = adjusted Odds Ratio, multivariable logistic regression model with adjustment on sex and EDI quintile, age, CCI, stage, travel time.

^d P value for trend.

^e P value for heterogeneity.

(Table 4). Patients from less deprived areas were more likely to be resected than those in more deprived areas: OR 1.98 [1.36–2.90] ($p < 0.0001$). After adjustment on sex and age, less deprived patients had a better access to resection than more deprived patients, ORa 1.89 [1.28–2.81] ($p = 0.001$). In multivariable analysis, CCI, stage of extension of tumour and travel time, and living in less deprived areas were still predictors of resection, ORa 1.73 [1.08–2.76] ($p = 0.013$). Being older and having a regional or distant stage were factors predictive of less resection.

3.4. Access to adjuvant chemotherapy

Results are summarized in Table 5. Patients older than 71 years (71–80 years: OR 0.15 [0.03–0.78], > 81 years: OR 0.01 [0.00–0.15]) and with a CCI ≥ 2 (OR 0.21 [0.08–0.56]) were less likely to receive adjuvant chemotherapy in univariate analysis. Deprivation was not associated with receiving adjuvant chemotherapy either in univariate or multivariable analysis (ORa 0.95 [0.38–2.34], $p = 0.681$). In multivariable analysis, positive lymph node involvement and being older than 81 years remained the only significant predictors of not receiving adjuvant chemotherapy.

4. Discussion

Patients with the highest SES had a better survival than the others with two-fold higher 3-year and 5-year overall survival rates. Moreover, highest

SES was found to be a factor of better prognosis even after adjustment on age, sex and comorbidities. An important finding was that patients living in less deprived areas progress more to resection than those in the more deprived areas. With stage and age, SES was the only independent factor for resection. At equal stage, patients with the highest SES were more likely to be resected but did not have better survival. No difference was found between SES groups regarding stage or comorbidities as scored by the CCI. Furthermore, patients with the highest SES were younger. Deprivation seem to impact the patient's journey between diagnosis and surgery.

Fourteen percent of the population underwent resection, which is consistent with the literature where resection rates of 15–20% have been reported [27]. Mean age was 72 years, which is also consistent with French data [28]. This is the first study describing the impact of SES on PA management to use the EDI. Difficulties in comparing results of studies on this subject could mainly be due to the different ways of scoring deprivation and health care systems, because international recommendations on PA management are largely the same [24,29]. In France, the health care system provides the same coverage for cancer-related care, which is different from the USA where insurance status is a prognostic factor and a predictor of resection [16,29,30]. The EDI has been validated in Europe so the results are more transposable [22]. However, it is a geographic index used as a proxy of deprivation, so it may generate a misclassification bias. Geographic disparities did exist between the SES groups, but they had no impact on survival or on access to resection and adjuvant therapy. Using a single department registry provided high-resolution information and completeness because each medical file is individually scanned with the same method and live

Table 5
Univariate and multivariable logistic regression of access to adjuvant chemotherapy following resection after MICE (resected patients: $n = 205$).

Variable	Percentage (%)	Univariate analysis			Multivariable analysis		
		OR ^a	CI 95 ^b	P value	ORa ^c	CI 95 ^b	P value
EDI quintiles							
More deprived areas	79.0%	Ref			Ref		
Less deprived areas	21.0%	1.22	0.59	2.52	0.95	0.38	2.34
Sex							
Male	49.3%	Ref			Ref		
Female	50.7%	1.42	0.79	2.54	1.93	0.93	4.01
Age							
< 50 years	7.8%	Ref			Ref		
51–60 years	21.0%	0.42	0.08	2.13	0.38	0.06	2.28
61–70 years	34.6%	0.58	0.12	2.86	0.62	0.11	3.6
71–80 years	30.2%	0.15	0.03	0.73	0.7	0.03	0.96
> 80 years	6.4%	0.01	< 0.01	0.15	< 0.01	< 0.01	< 0.01
CCI							
0	55.6%	Ref			Ref		
1	28.8%	0.57	0.24	1.35	0.69	0.24	1.93
≥ 2	15.6%	0.23	0.09	0.59	0.36	0.12	1.11
Travel time to reference care centre							
< 10 min	18.5%	Ref			Ref		
10–20 min	28.8%	0.88	0.35	2.20	0.44	0.13	1.49
21–30 min	20.5%	0.53	0.20	1.36	0.30	0.09	1
> 30 min	32.2%	0.59	0.24	1.41	0.28	0.08	0.89
Tumour size							
< 2 cm	24.8%	Ref			Ref		
2–4 cm	51.1%	1.48	0.71	3.06	1.32	0.54	3.23
> 4 cm	24.1%	1.55	0.66	3.62	1.36	0.48	3.86
Lymph nodes involvement							
N0	30.5%	Ref			Ref		
N1	69.5%	2.63	1.39	5.00	2.6	1.13	6.02
Resection Margin							
Disease Free margin	75.6%	Ref			Ref		
Invaded Margin	24.4%	1.19	0.6	2.38	1.06	0.43	2.65

^a OR = univariate Odds ratio.

^b CI 95 = 95% confidence interval.

^c ORa = adjusted Odds Ratio. multivariable logistic regression model with adjustment on sex and EDI quintile, age, CCI, travel time, tumour size, lymph nodes involvement, resection margin.

^d P value for trend.

^e P value for heterogeneity.

monitoring. Missing values were significant only for CCI and tumour stage. Missing data were assumed to be missing at random (MAR) but a not missing at random (NMAR) mechanism cannot be excluded. As recommended by Sterne and al. in their guidelines about management of missing data, analyses were made in complete case analysis and after MICE [31,32].

The study covered a 14-year inclusion period and the CCI was not used until December 2002. When tumour stage was not known, it was due to missing imagery reports and clinical reports. Strength was that we used the MICE for missing values, providing a complete set of data for analysis.

Similar findings have been observed with US registries. In a study conducted on the Florida Cancer Registry with the PA population and including resected and non-resected patients, living in the most deprived area was an independent factor of poor prognosis (HRa 1.09 $p < 0.001$) [14]. Cress et al. using the California Cancer Registry observed a decreased median survival for the lowest SES quintile compared to the highest one [13]. Both studies demonstrated that patients with low SES were less likely to be resected.

In our resected population, SES was not a prognostic factor either in univariate or multivariable analysis. This finding is consistent with the literature. Using the largest population-based cancer registry study in Europe, Van Roest et al. found that low SES was a risk factor of poor survival in the overall population only but not in the resected population [20]. Kuhn et al. found no difference in survival only in resected patients [33].

A major finding in the present study concerns access to resection, which remains the key to improving survival. Patients with the highest SES were more likely to be resected than the others. With stage and age, SES was a predictive factor for resection. Similar results were found on access to resection by Cheung and al. using the Florida cancer registry: low SES patients were less likely to receive resection than high SES ones (16.5% vs 19.8%; $P < 0.001$) [13]. In the California cancer registry, low SES patients were also less likely to undergo resection (9.9% vs 12.4%, $p = 0.02$) [14] and more likely to refuse it [16]. In lung cancer survival, it has been shown that comorbidity can influence the choice of surgery or adjuvant chemotherapy or radiotherapy. Therefore, if the most deprived patients have more comorbidities, this could indirectly influence the deprivation gap in survival [34]. The Calvados registry includes only the CCI, which is a validated comorbidity score. However, the American Society of Anaesthesiology score is the one used in France to evaluate whether a patient is eligible for surgery. It may be that the CCI does not fully reveal the true gap in comorbidity between SES groups. Moreover, no information on tobacco and alcohol consumption or BMI was recorded, even though these factors influence access to major abdominal surgery. Then, no adjustments were made on the treatment site. However, volume of resection of centre is a known predictor of resection (Cheung) and could have modified decision of treatment. Hepatobiliary surgeon, who are essentials for decision-making, are only present in University centre. Finally, although not significant, remoteness could influence access to adjuvant therapy, which is the curative option that should be associated with resection.

It is essential to fully inform patients and significant others about treatment issues so that their management is optimal. The key to reducing inequalities in PA management is finding ways to making resection an available option. First, a rapid diagnosis and evaluation of resectability status is needed. Thereafter, all resectable patients should receive the same information about resection and how to agree to it. At a time when the issue of neoadjuvant therapy in PA management is again topical [35], understanding how to reduce inequalities between patients so that they receive the best therapeutic management is a major objective. Several studies, mainly conducted on US samples, found that low income, low education level, not being white and being uninsured or covered by Medicaid were associated with decreased rates of surgical resection. In Europe, Van Roest et al., using a population-based cancer registry, found that low SES patients had less access to resection than high SES ones (9% vs 10%, $p = 0.006$). In a more recent European study on the Dutch cancer registry, Bakens et al. showed that low SES patients were less likely to be resected than high SES ones (0.63 [0.40–0.98]) [36]. In this study, SES was not a prognostic factor in multivariable analysis [36].

At equal stage, highest SES patients were more likely to be resected but

did not have a better survival. The absence of difference in survival may be explained by the fact that some operated patients are borderline. Patients with borderline disease (defined by contact with vessels) [24] could be offered surgery more if they were from the highest SES than from the lower ones. However, the registry did not provide information on contact with vessels. Abraham et al. found that in multivariable analysis, non-Medicare/Medicaid insured patients were more likely to present with resectable disease than Medicaid-insured ones [37]. Among patients with resectable disease, non-Medicare/Medicaid and Medicare insurance predicted undergoing pancreatectomy. Bilimoria et al. reported that 38.2% of patients with pancreatic cancers with resectable disease (only stage 1 included) were not offered surgery. Patients were more likely to refuse or not to be offered surgery if they were on Medicare or Medicaid, earned lower annual incomes, or had less education in univariate analysis ($P < 0.0001$) [16]. However, in adjusted analysis, the p trend for these three variables was not significant. It seems that in the USA, insurance status is a predictor of resectability and resection. In the US health care system, insurance status is used as a proxy of deprivation. The present findings differ from those obtained in the two US registry studies, since no difference was found in stage between SES groups. This is in agreement with previous studies [38–41]. In France, the impact of SES on access to resection could lie more in the delay between diagnosis and resection, being offered surgery and acceptance of it.

Between SES groups, no difference was observed in comorbidities as scored by the CCI. However, patients with the highest SES were younger, which could be an important factor in the decision to offer surgery. This contrasts with the findings of Cheung et al. who found that patients with low SES were younger at diagnosis than those with high SES [14].

Access to adjuvant chemotherapy was not impacted by SES but a trend toward less access to adjuvant chemotherapy with remoteness was observed, even if it was not significant in multivariable analysis. High SES patients lived significantly nearer the cancer centre than the other groups, but distance was neither a predictor of resection nor a prognostic factor both in univariate and multivariable analysis. Results of a recent study conducted in Netherlands are consistent with these findings: patients in URR (urban/rural remote area) areas were less likely to receive adjuvant chemotherapy than those living in URA (urban/rural adjacent to a metro area) or metro areas (55.3% vs 55.6% vs 58.8%, $P = 0.011$). However, on multivariable analysis URR inhabitancy was not a predictor of receiving adjuvant therapy (OR = 0.911 $P = 0.125$) [42].

It seems that in the clinical history of PA patients in Calvados, the greatest inequality in care concerned access to resection. Otherwise, stage at presentation, comorbidities and post-operative therapeutic course and survival did not seem to be impacted by SES when stratified on resection status. Another European study conducted on 117 resected patients is consistent with this hypothesis since no disparities in survival were highlighted [33]. However, there could be inequalities in the timing of the consultation with a specialist, the timing of pre-operative medical examinations, and in the moment when the decision to treat is made. In a Swedish cohort study on 349 resectable patients, resection within 32 days of diagnosis reduced the risk of tumour progression to unresectable disease from 26.2% to 13% compared with a longer waiting time [43], but there was no difference in survival. In a study conducted on the Calvados and Côte d'Or cancer registers in France, Jooste and al. found no difference between the quintiles of deprivation regarding the time between diagnosis and treatment [44]. Furthermore, surgeons and oncologists might be influenced by SES. Some studies found that, even when resectability status was the same, low SES patients were less likely to be recommended resection.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

Authors thank the 'Ligue contre le Cancer' for its support.

The authors thank 'MAP in Med' platform for its technical support and Ray Cooke for copyediting the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.10.008>.

References

- [1] L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal, Global cancer Statistics, 2012, *CA. Cancer J. Clin.* 65 (2015) 87–108, <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
- [2] A.-M. Bouvier, Z. Uhry, V. Jooste, A. Drouillard, L. Remontet, G. Launoy, N. Leone, The French Network of Cancer Registries (FRANCIM), Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France, *Int. J. Epidemiol.* 46 (2017) 1764–1772, <https://doi.org/10.1093/ije/dyx088>.
- [3] C. Are, S. Chowdhury, H. Ahmad, A. Ravipati, T. Song, S. Shrikandhe, L. Smith, Predictive global trends in the incidence and mortality of pancreatic cancer based on geographic location, socio-economic status, and demographic shift, *J. Surg. Oncol.* 114 (2016) 736–742, <https://doi.org/10.1002/jso.24410>.
- [4] M.C.S. Wong, J.Y. Jiang, M. Liang, Y. Fang, M.S. Yeung, J.J.Y. Sung, Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development, *Sci. Rep.* 7 (2017), <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02997-2>.
- [5] M.M. Hassan, A. Phan, D. Li, C.G. Dagohoy, C. Leary, J.C. Yao, Risk factors associated with neuroendocrine tumors: a U.S.-based case-control study, *Int. J. Cancer* 123 (2008) 867–873, <https://doi.org/10.1002/ijc.23529>.
- [6] S. Iodice, S. Gandini, P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels, Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis, *Langenbeck's Arch. Surg.* 393 (2008) 535–545, <https://doi.org/10.1007/s00423-007-0266-2>.
- [7] D. Li, Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer, *J. Am. Med. Assoc.* 301 (2009) 2553, <https://doi.org/10.1001/jama.2009.886>.
- [8] SEER Cancer Statistics Factsheets: Pancreas Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, (n.d.). <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
- [9] D. Ansari, B. Tingstedt, B. Andersson, F. Holmquist, C. Stureson, C. Williamson, A. Sator, D. Borg, M. Bauden, R. Andersson, Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow, *Future Oncol.* 12 (2016) 1929–1946, <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0010>.
- [10] E.A. Burmeister, M. Waterhouse, S.J. Jordan, D.L. O'Connell, N.D. Merrett, D. Goldstein, D. Wyld, V. Beesley, H. Gooden, M. Janda, R.E. Neale, Determinants of survival and attempted resection in patients with non-metastatic pancreatic cancer: an Australian population-based study, *Pancreatol.* 16 (2016) 873–881, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.010>.
- [11] M.A. Waterhouse, E.A. Burmeister, D.L. O'Connell, E.L. Ballard, S.J. Jordan, N.D. Merrett, D. Goldstein, D. Wyld, M. Janda, V.L. Beesley, M.E. Payne, H.M. Gooden, R.E. Neale, Determinants of outcomes following resection for pancreatic cancer—a population-based study, *J. Gastrointest. Surg.* 20 (2016) 1471–1481, <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3157-4>.
- [12] E.A. Burmeister, D.L. O'Connell, S.J. Jordan, D. Goldstein, N. Merrett, D.K. Wyld, V.L. Beesley, H.M. Gooden, M. Janda, R.E. Neale, Factors associated with quality of care for patients with pancreatic cancer in Australia, *Med. J. Aust.* 205 (2016) 459–465, <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3157-4>.
- [13] R.D. Cress, D. Yin, L. Clarke, B. Bold, E.A. Holly, Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States), *Cancer Causes Control* 17 (2006) 403–409, <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0539-4>.
- [14] M.C. Cheung, R. Yang, M.M. Byrne, C.C. Solorzano, A. Nakeeb, L.G. Koniaris, Are patients of low socioeconomic status receiving suboptimal management for pancreatic adenocarcinoma? *Cancer* 116 (2010) 723–733, <https://doi.org/10.1002/cncr.24758>.
- [15] M. Shapiro, Q. Chen, Q. Huang, V.A. Boosalis, C.H. Yoon, M.S. Saund, E.E. Whang, J.S. Gold, Associations of socioeconomic variables with resection, stage, and survival in patients with early-stage pancreatic cancer, *JAMA Surg* 151 (2016) 338–345, <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4239>.
- [16] K.Y. Bilimoria, D.J. Bentrem, C.Y. Ko, A.K. Stewart, D.P. Winchester, M.S. Talamonti, National failure to operate on early stage pancreatic cancer, *Ann. Surg.* 246 (2007) 173–180, <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180691579>.
- [17] R. Bastrup, M. Sorensen, J. Hansen, R.D. Hansen, H. Wurtzen, J.F. Winther, Social inequality and incidence of and survival from cancers of the oesophagus, stomach and pancreas in a population-based study in Denmark, 1994–2003, *Eur. J. Cancer* 44 (2008) 1962–1977, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.06.013>.
- [18] E. Mitry, B. Rachet, M.J. Quinn, N. Cooper, M.P. Coleman, Survival from cancer of the pancreas in England and Wales up to 2001, *Br. J. Cancer* 99 (Suppl 1) (2008) S21–S23, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604576>.
- [19] G.D. Batty, M. Kivimaki, D. Morrison, R. Huxley, G.D. Smith, R. Clarke, M.G. Marmot, M.J. Shipley, Risk factors for pancreatic cancer mortality: Extended follow-up of the original Whitehall study, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 18 (2009) 673–675, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1032>.
- [20] M.H.G. van Roest, M.A. van der Aa, L.G.M. van der Geest, K.P. de Jong, The impact of socioeconomic status, surgical resection and type of hospital on survival in patients with pancreatic cancer. A population-based study in The Netherlands, *PLoS One* 11 (2016) e0166449, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166449>.
- [21] B. Rachet, L. Ellis, C. Maringe, T. Chu, U. Nur, M. Quaresma, A. Shah, S. Walters, L. Woods, D. Forman, M.P. Coleman, Socioeconomic inequalities in cancer survival in England after the NHS cancer plan, *Br. J. Cancer* 103 (2010) 446–453, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605752>.
- [22] E. Guillaume, C. Pomet, O. Dejardin, L. Launay, R. Lillini, M. Vercelli, M. Mari-Dell'Olmo, A. Fernández Fontelo, C. Borrell, A.I. Ribeiro, M.F. de Pina, A. Mayer, C. Delpierre, B. Rachet, G. Launoy, Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries, *J. Epidemiol. Community Health* 70 (2016) 493–499, <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205729>.
- [23] M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J. Chron. Dis.* 40 (1987) 373–383.
- [24] M. Ducreux, A.S. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J.L. Van Laethem, T. Conroy, D. Arnold, Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.* 26 (2015) v56–v68, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>.
- [25] J.J. Hox, *Applied Multilevel Analysis*, TT-Publikaties, Amsterdam, 1995.
- [26] D.B. Rubin (Ed.), *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 1987, <https://doi.org/10.1002/9780470316696>.
- [27] E.L. Fogel, S. Shahda, K. Sandrasegaran, J. DeWitt, J.J. Easter, D.M. Agarwal, M. Eagleson, N.J. Zyromski, M.G. House, S. Ellsworth, I. El Hajj, B.H. O'Neil, A. Nakeeb, S. Sherman, A multidisciplinary approach to pancreas cancer in 2016: a review, *Am. J. Gastroenterol.* 112 (2017) 537–554, <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.610>.
- [28] F. Maire, J.-O. Cibo, C. Compagne, O. Hentic, P. Hammel, N. Muller, P. Ponsot, P. Levy, P. Ruszniewski, Epidemiology of pancreatic cancer in France: descriptive study from the French national hospital database, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 29 (2017) 904–908, <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000901>.
- [29] A.A. Khorana, P.B. Mangu, J. Berlin, A. Engbertson, T.S. Hong, A. Maitra, S.G. Mohile, M. Mumber, R. Schulick, M. Shapiro, S. Urba, H.J. Zeh, M.H.G. Katz, Potentially curable pancreatic cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline, *J. Clin. Oncol.* 34 (2016) 2541–2556, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5553>.
- [30] V.L. Shavers, L.C. Harlan, M. Jackson, J. Robinson, Racial/ethnic patterns of care for pancreatic cancer, *J. Palliat. Med.* 12 (2009) 623–630, <https://doi.org/10.1089/jpm.2009.0036>.
- [31] J.A.C. Sterne, I.R. White, J.B. Carlin, M. Spratt, P. Royston, M.G. Kenward, A.M. Wood, J.R. Carpenter, Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls, *BMJ* 338 (2009), <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>.
- [32] J.L. Schafer, J.W. Graham, Missing data: our view of the state of the art, *Psychol. Methods* 7 (2002) 147–177, <https://doi.org/10.1037/1082-989X.7.2.147>.
- [33] Y. Kuhn, A. Koscielny, T. Glowka, A. Hirner, J.C. Kalf, J. Standop, Postresection survival outcomes of pancreatic cancer according to demographic factors and socioeconomic status, *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 36 (2010) 496–500, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.08.006>.
- [34] Y.K. Zee, T. Eisen, Survival from lung cancer in England and Wales up to 2001, *Br. J. Cancer* 99 (2008) S43–S46, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604584>.
- [35] T.J. Vreeland, M.H.G. Katz, Timing of pancreatic resection and patient outcomes, *Surg. Clin.* 98 (2018) 57–71, <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.09.006>.
- [36] M.J.A.M. Bakens, V.E.P.P. Lemmens, I.H.J.T. de Hingh, Socio-economic status influences the likelihood of undergoing surgical treatment for pancreatic cancer in The Netherlands, *HPB* 19 (2017) 443–448, <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.01.010>.
- [37] A. Abraham, W.B. Al-Refaie, H.M. Parsons, V. Dudeja, S.M. Vickers, E.B. Habermann, Disparities in pancreas cancer care, *Ann. Surg. Oncol.* 20 (2013) 2078–2087, <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2843-z>.
- [38] J.A. Zell, J.M. Rhee, A. Ziogas, S.M. Lipkin, H. Anton-Culver, Race, socioeconomic status, treatment, and survival time among pancreatic cancer cases in California, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 16 (2007) 546–552, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0893>.
- [39] M. Chirumbole, N. Gusani, A. Howard, T. Leonard, P. Lewis, J. Muscat, A comparison of stage of presentation for pancreatic and colorectal cancer in Pennsylvania 2000–2005, *Anticancer Res.* 29 (2009) 3427–3431.
- [40] L. Enewold, L.C. Harlan, T. Tucker, S. McKenzie, Pancreatic cancer in the USA: persistence of undertreatment and poor outcome, *J. Gastrointest. Cancer* 46 (2015) 9–20, <https://doi.org/10.1007/s12029-014-9668-x>.
- [41] T.W. Markossian, C.-M. O'Neal, C. Senkowski, Geographic disparities in pancreatic cancer survival in a southeastern safety-net academic medical center, *Aust. J. Rural Health* 24 (2016) 73–78, <https://doi.org/10.1111/ajr.12200>.
- [42] K.A. Bertens, J.D. Massman, S. Helton, S. Garbus, M.M. Mandelson, B. Lin, V.J. Picozzi, T. Biehl, A.A. Alseidi, F.G. Rocha, Initiation of adjuvant therapy following surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): are patients from rural, remote areas disadvantaged? *J. Surg. Oncol.* (2018), <https://doi.org/10.1002/jso.25060>.
- [43] S. Sanjeevi, T. Ivanics, L. Lundell, N. Kartalis, Å. Andrén-Sandberg, J. Blomberg, M. Del Chiaro, C. Ansorge, Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer: timing of surgery in patients with potentially curable pancreatic cancer, *Br. J. Surg.* 103 (2016) 267–275, <https://doi.org/10.1002/bjs.10046>.
- [44] V. Jooste, O. Dejardin, V. Bouvier, P. Arveux, M. Maynadie, G. Launoy, A.-M. Bouvier, Pancreatic cancer: Wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study, *Int. J. Cancer* 139 (2016) 1073–1080, <https://doi.org/10.1002/ijc.30166>.

Discussion et perspectives

La médiane de survie globale était meilleure pour les patients issus du Quintile 1 de déprivation par rapport au reste de la population (7 mois versus 5 mois) dans l'analyse de survie sur la population globale. Les patients les moins défavorisés (Quintile 1) avaient 73% plus de chance d'accéder à la résection que les autres patients après ajustement sur l'âge, le sexe, les comorbidités, le stade de la maladie et le temps de trajet (aOR 1.73 [1.08-2.73], $p=0.013$). Le statut socioéconomique n'était pas un facteur pronostique en analyse multivariée chez le sous-groupe des patients réséqués.

Nous avons pu constater des différences entre les 2 groupes de déprivation en termes de caractéristiques individuelles. Les patients les moins défavorisés (Quintile 1) étaient plus jeunes de 2 ans (69.9 vs 72.3 ans) que les autres patients, il y avait plus d'hommes (62.1% vs 50.3%) mais il n'y avait pas de différence en termes de comorbidités. L'âge est un facteur majeur d'orientation de la décision chirurgicale bien que l'âge physiologique (déterminé par d'autres scores, non disponibles ici, tels que le score OMS) soit plus prédictif de l'état général et de la réserve fonctionnelle du patient. Toutefois l'âge n'était pas un facteur explicatif à lui seul de la différence d'accès à la résection car même après ajustement sur l'âge, les patients du Quintile 1 avaient plus accès à la chirurgie. Les patients du Quintile 1 habitaient également plus près du centre de référence (19 vs 25 minutes) de manière significative. Toutefois la distance au centre de référence n'était pas prédictive de non résection en analyse multivariée. La différence restait faible (6 minutes) et était à mettre en comparaison d'autres études, surtout nord-américaines, qui ont observées des différences d'accès à la résection liées à des distances beaucoup plus importantes. Le centre de référence du Calvados (CHU de Caen) a une position assez centrale au sein du département, permettant un accès plutôt homogène à

l'ensemble des habitants. Nous avons pu constater que les patients habitant le plus loin du centre de référence, avec un temps de trajet > 21 minutes, avaient moins accès à la chimiothérapie adjuvante. Le parcours de soins post-opératoires nécessite des allers-retours vers le centre de soins pour la réalisation des cures de chimiothérapie. Ainsi une différence de temps de trajet pourrait être un obstacle pour certains patients pour se rendre sur le lieu de la chimiothérapie. Le relais de prise en charge vers les centres de périphérie peut être complexe et expliquer la moindre réalisation de la chimiothérapie pour les patients habitant loin.

Nous n'avons pas observé de différence sur le stade au diagnostic entre les 2 sous-groupes de déprivation. Ce résultat a également été décrit dans la littérature[116,123,142,161,167]. Toutefois, nous avons dû redéfinir le stade en fonction des données que nous avons, à savoir le statut ganglionnaire et métastatique. Nous n'avons pas le statut de résécabilité et pas accès au contenu des RCPs décisionnaires des prises en charges thérapeutiques. L'accès à ces informations pourrait permettre de mieux comprendre la différence de résection. Environ 50% des patients étaient métastatiques au diagnostic, ce qui est concordant avec la littérature[5]. Parmi les patients réséqués, il n'y avait pas de différence en termes de taille tumorale, de statut ganglionnaire ni de marges de résection. Les patients moins défavorisés ne semblaient donc pas avoir une maladie moins avancée au moment de la chirurgie que les autres patients. Parmi les patients réséqués, on n'observait pas de différence en termes de survie globale, un résultat déjà observé dans la littérature[168].

Une des forces de cette étude résidait dans l'utilisation de l'imputation multiple permettant de prendre en compte des variables avec des données manquantes. Nous avons pu ainsi intégrer les comorbidités à notre modèle de survie bien qu'il existait 26.6% de

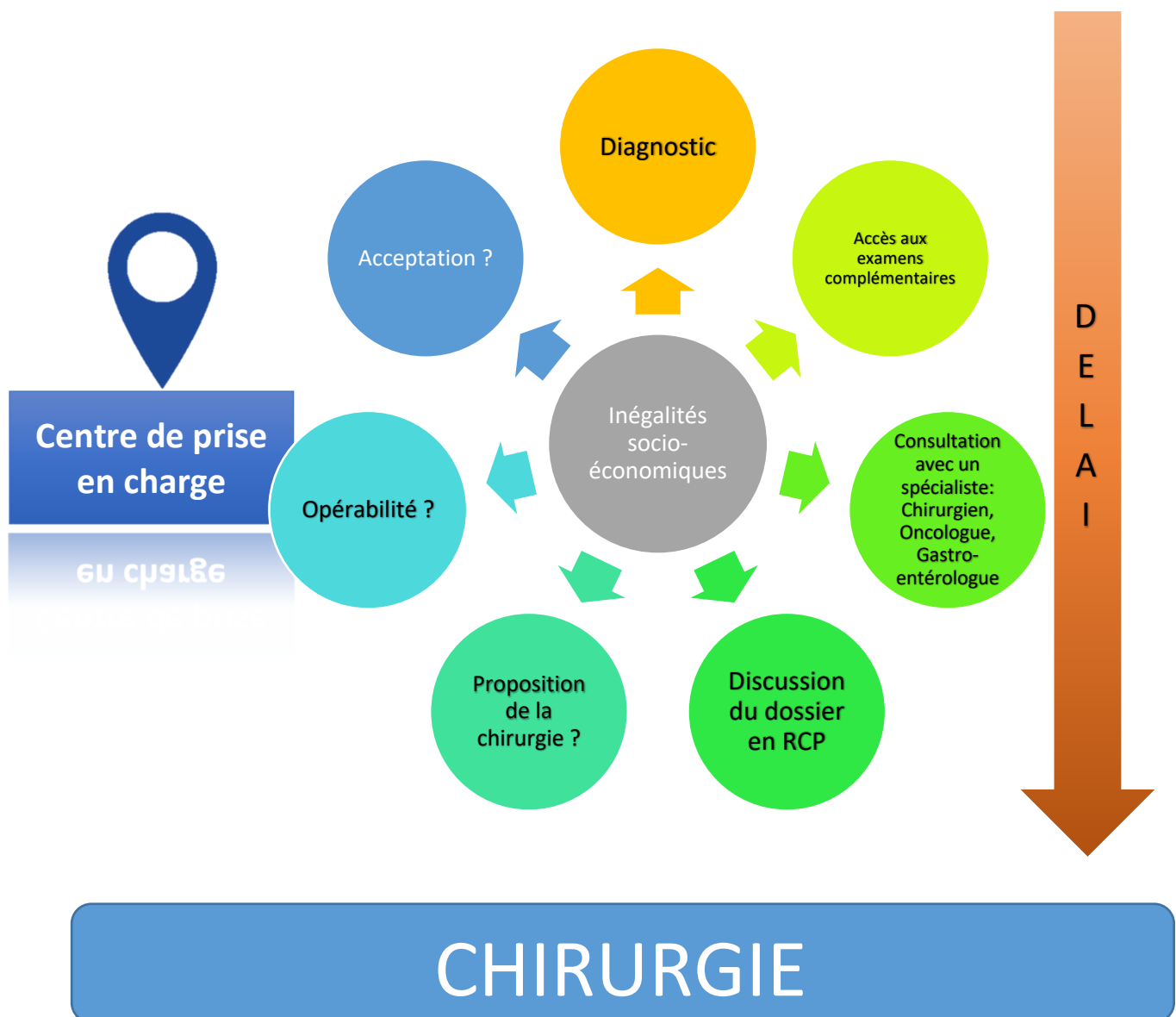
données manquantes. Comme nous avons pu le voir dans le chapitre décrivant l'imputation multiple, la variable CCI était considérée comme « missing at random ». Aucune autre variable ne prédisait donc la valeur de score de Charlson. Ceci peut être donc associé à un risque d'erreur type plus élevé.

Malgré des limites inhérentes au caractère rétrospectif de cette étude (données manquantes, manque de précision sur le stade), ce premier travail observationnel nous a permis de mettre en évidence l'influence du statut socioéconomique dans la prise en charge à visée curative de l'adénocarcinome du pancréas. Il nous a également permis de confronter nos résultats à ceux de la littérature. Nous avons donc pu observer que l'accès à la résection étaient directement impactée par la déprivation. Cette étude est la première en France à s'intéresser à l'influence des inégalités sociales dans la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique. Dans un système de santé universel où les soins liés au cancer sont pris en charge de la même manière quel que soit le statut socioéconomique, il ne paraissait pas évident que les inégalités sociales puissent impacter la prise en charge. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce taux de résection plus élevé chez les patients les moins défavorisés :

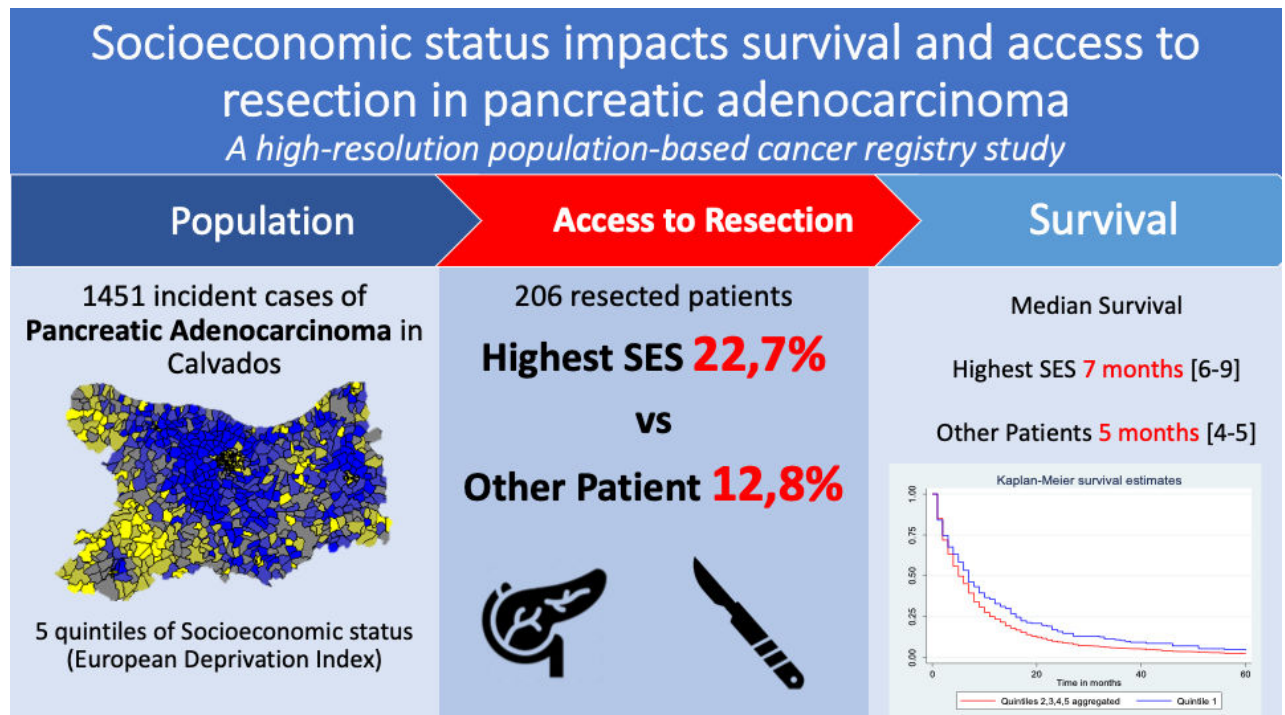
- Un meilleur état général
- Un diagnostic moins tardif
- Un accès plus rapide aux examens et/ou aux consultations
- Un meilleur réseau social permettant un accès aux spécialistes.
- Plus de chance d'accès à une RCP.
- Une meilleure compréhension des enjeux liés à la rapidité de la prise en charge et à la nécessité de la chirurgie.

- Une différence dans l'acceptation de la chirurgie et/ou dans le fait de voir offrir la possibilité d'être opéré.

Figure 22. Étapes de prise en charge avant la chirurgie pouvant être impactée par les inégalités socioéconomiques



Dans une étude publiée dans la revue française des affaires sociales en 2021, Beltran et al. analysaient les causes de « non-recours » au parcours de soins dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire[169]. Ils soumettaient l'idée qu'il existait 3 types de « non-recours » : la non-demande, la non-proposition et la non-réception. Ces 3 trajectoires sont à rapprocher de ce que nous avons pu observer dans la littérature et à travers les résultats de notre première étude. Dans notre étude, il y avait plus de « non-recours » à la résection pour les patients plus défavorisés. Malheureusement, nous n'avions pas les données permettant de retracer l'histoire du patient. Pour cela, il faudrait reprendre chaque compte-rendu de RCP, de consultation afin de savoir si la non-résection est le résultat d'un choix du/des praticiens ou du patient. Les perspectives de ce travail sont d'explorer chacune des étapes avant la chirurgie de résection et d'observer comment elle peut être impactée par les inégalités socio-économiques.



Partie 3 : L'influence des caractéristiques hospitalières sur la survie et la prise en charge du cancer du pancréas : une étude multiregistre.

Introduction

La prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique est complexe en raison du grand nombre d'examens nécessaires au bilan diagnostiques et au caractère multidisciplinaire des soins, du diagnostic au traitement. Comme nous avons pu l'observer sur la population du registre du Calvados[116], les inégalités socio-économiques peuvent impacter l'accès à la résection et les inégalités géographiques peuvent influencer sur l'accès à la chimiothérapie adjuvante. La diversité des examens paracliniques et des spécialistes intervenants ainsi que la nécessité d'une prise en charge rapide sont autant de facteurs qui peuvent impacter le parcours du patient. Ces éléments sont souvent dépendants du centre hospitalier. La chirurgie du cancer pancréatique est elle-même complexe et nécessite une expertise technique tant du point de vue chirurgical que médical pour la gestion des suites post-opératoires. Le volume opératoire est un marqueur souvent utilisé afin de refléter l'expertise du centre. De nombreuses études ont ainsi mis en évidence que la morbi-mortalité post-opératoire était plus faible dans les centres dits de haut volume[98,170–174]. Ces centres ne sont pas accessibles à tous les patients et leur accès est également impacté par les inégalités socio-économiques et/ou géographiques. Le virage de la centralisation de la prise en charge du PDAC, adopté dans plusieurs pays, apparaît bénéfique à travers l'augmentation du taux de résection et de la survie dans les centres de haut volume[175,176]. La contrepartie de cette centralisation est la diminution de nombre de centres, augmentant ainsi la distance à parcourir pour un certain nombre de patient et/ou pouvant créer une attente plus longue du

fait de l'augmentation du nombre de patients dans les centres spécialisés. En France, la chirurgie pancréatique n'est pas centralisée et est soumise uniquement à des seuils annuels (5 par an pour le pancréas). Ces seuils ont récemment été remis en question en raison de la morbi-mortalité importante dans les centres pratiquant moins de 25 pancréatectomies par an[73]. Peu de données existent cependant en France sur l'impact du volume opératoire sur la survie après résection pour PDAC. Le but de cette étude, réalisée sur les 4 registres français spécialisés de tumeurs digestives, était d'étudier l'impact de l'effet du centre chirurgical sur la survie après résection pour PDAC.

Matériel et méthodes

Population

Pour cette seconde étude observationnelle, nous avons poursuivi le travail sur l'ensemble des registres français de tumeurs digestives. Nous avons donc utilisé les données des 3 autres départements : la Côte d'Or, le Finistère et la Saône-et-Loire, en plus de celles du Calvados, recueillies lors de la précédente étude. Entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2014, nous avons inclus 5196 cas incidents d'adénocarcinome pancréatique.

Analyse statistique

Le modèle multiniveau

Les modèles multiniveaux permettent l'étude de populations présentant un environnement structuré selon plusieurs niveaux ou strates. La structure peut être vue comme une structure hiérarchique, allant du niveau de « base », le niveau individu par exemple, au niveau supérieur, l'école, la région, le centre hospitalier par exemple. Le modèle multiniveau permet donc d'étudier l'impact du niveau structurel d'une population et l'hétérogénéité entre individus. Ainsi les patients d'un même hôpital partagent un ensemble de caractéristiques communes qui peuvent influencer sur la survenue d'un événement. Les patients d'un même hôpital peuvent partager certaines caractéristiques du centre, le caractère public ou privé de la structure, les pratiques médicales du centre qu'ils consultent, l'expérience de l'équipe chirurgicale et/ou du plateau technique associé par exemple. En conséquence, l'hypothèse, fondamentale en statistique, d'indépendance des observations est violée ce qui requière l'utilisation de modèle spécifique.

Les modèles multiniveaux ont été développés pour traiter cette structure des données. On peut prendre l'exemple de résultats scolaires d'élèves répartis dans différentes classes. Le résultat d'un élève dépendra bien entendu de ces capacités propres mais également d'éléments provenant des caractéristiques de la classe (niveau du professeur, ambiance propice au travail etc...). En supposant que les variables sont disponibles, on peut parfaitement estimer la part imputable à l'effet classe dans le résultat d'un élève. On peut mettre en évidence et quantifier les différences au niveau des classes (attribuable à un "effet professeur") et étudier dans quelle mesure ces différences persistent, lorsque l'on tient compte de la composition élèves. Lorsque l'analyse porte sur les déterminants individuels des résultats scolaires, il faut tenir compte de l'existence des **"effets de contexte"**.

Modèle à effets aléatoires (random intercept model)

Ce modèle suppose que les effets spécifiques des groupes ont une distribution normale. On cherche à estimer la variance totale du modèle qui est une combinaison entre la variance liée à l'individu et la variance liée à l'appartenance à un groupe (niveau 2). Cela se fait au prix de deux hypothèses : la première hypothèse impose que la distribution des effets groupes inobservés suit une loi normale. La seconde hypothèse est que ces effets groupes sont indépendants des variables explicatives. Si la première hypothèse peut être simplement relâchée, la seconde hypothèse est particulièrement forte et peut ne pas être vérifiée. Dans le cas de l'étude inter-registre, un modèle à effets aléatoires a été utilisé afin d'estimer l'effet hôpital.

Modèle à effets aléatoires

$$y_{ij} = \beta_0 + x_{ij}\beta + x_j\gamma + \alpha_j + \varepsilon_{ij} \quad j = 1, \dots, J \quad i = 1, \dots, n_j$$

Modèle à effets fixes

A contrario, le modèle à effets fixes consiste à considérer ces effets non observés spécifiques à chaque groupe comme autant de paramètres à estimer dans l'équation. On peut estimer directement le modèle comme une régression linéaire classique, c'est-à-dire une méthode de moindres carrés ordinaires de y sur x et les indicatrices de groupes.

Modèle à effets fixes

$$y_{ij} - \bar{y}_{.j} = (x_{ij} - \bar{x}_{.j})\beta + \varepsilon_{ij} - \bar{\varepsilon}_j$$

Modèle mixte

On appelle donc modèle mixte, un modèle qui intègre des facteurs dits « à effets fixes » (entrant dans la définition de la moyenne du modèle) et des facteurs « à effets aléatoires » (entrant dans la définition de la variance du modèle).

Analyse de la variance

La variance totale pour chaque patient est constante et est composée par la variance de chaque niveau. Le coefficient de corrélation intraclasse exprimant la proportion de la variance qui est due aux effets de contexte (de niveau 2) est défini par la formule ci-dessous :

$$\rho(Y_{ij}, Y_{i'j}) = \frac{\text{variance} - \text{groupe}}{\text{variance} - \text{totale}} = \frac{\sigma_{u0}^2}{\sigma_{u0}^2 + \sigma_e^2} = \frac{V2}{V2 + V1}$$

(avec V2 : variance de niveau 2 et V1 variance de niveau 1)

Ce coefficient est également qualifié de VPC (« variation partition coefficient »). D'un point de vue clinique, cette information est utile car elle permet mettre en rapport

l'influence des déterminants individuels et l'influence des déterminants liés aux centre de soins. L'évolution de ce coefficient entre les différents modèles permet de quantifier l'apport d'une variable sur la réduction de l'hétérogénéité entre les centres.

Survival variability across hospitals after resection for pancreatic adenocarcinoma: A multilevel survival analysis on a high-resolution population-based study

Alexandre Thobie^{1,2}, MD, MSc, Anne-Marie Bouvier^{4,8}, MD, Véronique Bouvier^{2,3,7}, MD, Valérie Jooste^{4,8}, PhD, Lucille Queneherve^{5,9}, MD, Jean-Baptiste Nousbaum^{5,9}, MD, PhD, Arnaud Alves^{2,3,6}, MD, PhD, Olivier Dejardin^{2,7}, PhD

¹ *Department of Digestive Surgery, Hospital of Avranches-Granville, Avranches, France*

² *UMR INSERM 1086 'ANTICIPE', Centre François Baclesse, Caen, France*

³ *Registre des cancers digestifs du Calvados, University Hospital of Caen, Caen, France*

⁴ *Registre des cancers digestifs de Bourgogne, University Hospital of Dijon, Dijon, France*

⁵ *Registre des cancers digestifs du Finistère, University Hospital of Brest, Brest, France*

⁶ *Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Caen, France*

⁷ *Department of Research: Epidemiology Research and Evaluation Unit, University Hospital of Caen, Caen, France*

⁸ *INSERM UMR 1231, University of Burgundy, Dijon, France*

⁹ *EA7479 SPURBO, University of Western Brittany, Brest, France*

Corresponding author:

Alexandre Thobie, MD, MSc

Department of Digestive Surgery, Hospital of Avranches-Granville, Avranches, France

59, rue de la liberté 50300 Avranches, France

email: alexandre.thobie@hotmail.fr

Abstract

Introduction: Resection is the cornerstone of curative management for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Hospital surgical volume influence post-operative mortality. Few is known about impact on survival.

Methods: Population included 763 patients resected for PDAC within the 4 French digestive tumor registries between 2000 and 2014. Spline method was used to determine annual surgical volume thresholds influencing survival. A multilevel survival regression model was used to study center effect.

Results: Population was divided into three groups: low-volume (LVC) (<41 hepatobiliary/pancreatic procedures/year), medium-volume (MVC) (41–233) and high-volume centers (HVC) (>233). Patients in LVC were older ($p = 0.02$), had a lower rate of disease-free margins (76.7% vs. 77.2% and 69.5%, $p = 0.028$) and a higher post-operative mortality than in MVC and HVC (12.5% and 7.5% vs. 2.2%; $p = 0.004$). Median survival was higher in HVC than in other centers (25 vs. 15.2 months, $p < 0.0001$). Survival variance attributable to center effect accounted for 3.7% of total variance. In multilevel survival analysis, surgical volume explained the inter-hospital survival heterogeneity (non-significant variance after adding the volume to the model $p = 0.3$). Patients resected in HVC had a better survival than in LVC (HR 0.64 [0.50–0.82], $p < 0.0001$). There was no difference between MVC and HVC.

Conclusion: Regarding center effect, individual characteristics had little impact on survival variability across hospitals. Hospital volume was a major contributor to the center effect. Given the difficulty of centralizing pancreatic surgery, it would be wise to determine which factors would indicate management in a HVC.

Keywords: Hospital Volume; Pancreatic Ductal Adenocarcinoma; surgery; survival; Center effect

1. Introduction

Resection remains the cornerstone of curative management for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Without any surgical intervention, the 5-year survival rate is a mere 5%; however, PDAC resection dramatically increases the 5-year survival up to 25%[1]. The surgical procedures used for PDAC resection are technically complex and require both surgical expertise and advanced technical facilities to manage post-operative complications. In recent years, mortality and morbidity for patients undergoing PDAC resection have improved due to advances in diagnostic and interventional imaging techniques, perioperative management, and resuscitation. Patient survival is dependent on many factors, including individual factors (age, sex, and comorbidities)[2,3], factors related to disease (stage, lymph node status, and metastatic disease), and non-clinical factors (socioeconomic status, geographic disparities, and location of care)[4–8]. An American study published in 2002 which observed a 5-fold lower mortality in the largest volume centers compared to the smallest volume centers is one of numerous recent studies that has suggested the reduction of postoperative mortality in "high-volume" centers[9–14]. Furthermore, a meta-analysis reported an inverse association between high hospital volume and postoperative mortality (odds ratio [OR] 0.32 [0.16–0.64])[9]. Annual operative volume thresholds have been described to identify specialized "high-volume" centers and centralize the management of PDAC[15]. A recent French study suggested a threshold of 65 annual pancreatectomies to define "high-volume" centers. However, this study focused on post-operative mortality and did not provide information on survival[15,16]. Post operative mortality and operative volume are two of the six indicators used by the Lancet Commission on Global Surgery to evaluate the quality of care in surgical centers[16]. Notably, patients managed in high-volume centers may be significantly different from those in low-volume centers on various metrics: individual characteristics (age, sex,

socioeconomic status, and comorbidities) and disease-related characteristics (stage, lymph node involvement, and metastasis).

Studies using hospital discharge databases are limited because of the lack of disease-related data, such as stage at diagnosis, information on adjuvant treatment, and complete follow-up of patients. Hospital series that usually contain such information are mainly led by specialized centers that do not reflect real-world practice. Although observational, population-based studies from specialized cancer registries ensure exhaustiveness; they are crucial for describing the mechanism of survival variability. The objective of this multi-register study was to describe the variability of survival after oncologic resection for PDAC and measure the impact of center volume on survival variability.

2. Material and methods

2.1. Population

The study population included all incident cases of PDAC within four specialized digestive cancer registries in France: Calvados, Finistère, Côte-d'Or, and Saône-et-Loire departments. All incident cases between January 1st, 2000, and December 31st, 2014, were included. All data were processed and used with the authorization of the National Committee on Data Processing and Liberties (CNIL) (number for data exploitation: 998018).

2.2. Demographic variables

Digestive cancer registries collect high-resolution data. Clinical variables included age, sex, socioeconomic status, and disease[17]. The Charlson Comorbidity Index was available only for the period between 2004 and 2014. Multivariate mixed-effects analyses integrating the Charlson Comorbidity Index during this period are presented in **Supplemental Data S2**.

2.3. Tumor characteristics

The four digestive cancer registries use the International Classification of Disease for Oncology 3rd edition (ICDO-3). The codes for pancreatic malignant neoplasms were used (code C25), including malignant neoplasm of the head of pancreas, body of pancreas, tail of pancreas, pancreatic duct of pancreas, other parts of pancreas, overlapping sites of pancreas, and unspecified pancreatic site.

Patients with neuroendocrine tumors and other histological types than PDAC were excluded from the study. The type of surgical treatment is recorded in the digestive cancer registry database. For each patient, the stage at diagnosis was obtained from clinical examinations and medical imaging (computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasonography). Histopathological characteristics, including the number of examined lymph nodes, metastatic status, and surgical margin status, were obtained from pathology reports.

Invaded resection margins (R1) were defined as resection margins < 1 mm, as recommended by the International Study Group of Pancreatic Surgery[18].

2.4. Treatment

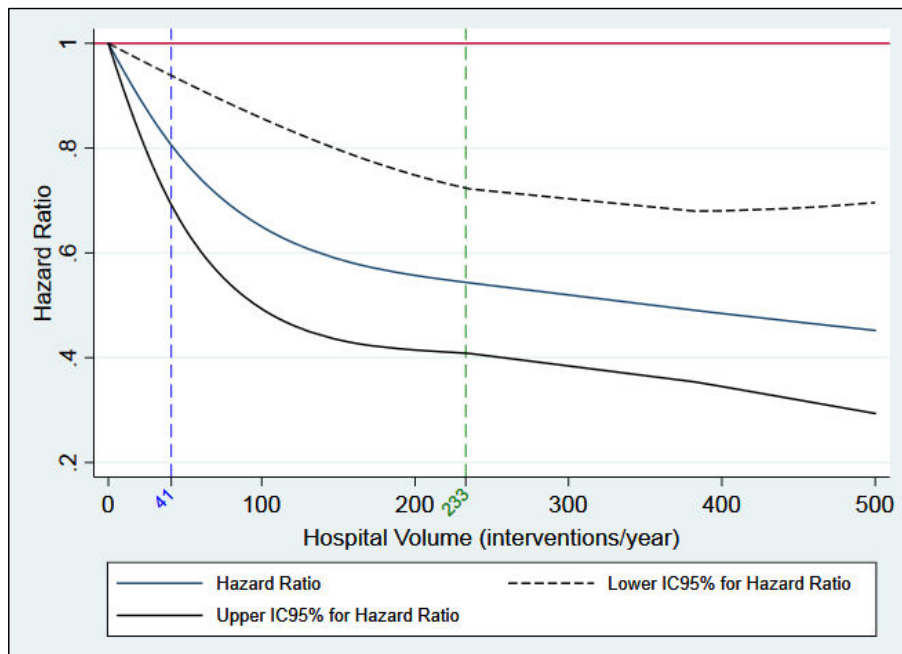
The following codes were considered for anatomical and oncologic resection of the pancreas: total pancreatectomy, distal pancreatectomy, and pancreatoduodenectomy. Palliative surgical procedures were not included. Data were also collected regarding access to adjuvant chemotherapy and radiotherapy.

2.5. Definition of hospital volume

The Technical Agency for Hospital Information (ATIH) site was used to determine the operative volume of the hospitals. Because data on pancreatic surgery were not available, the number of hepatobiliary surgery procedures was used as a proxy. The following procedures were considered as hepatobiliary surgery: hepatic or biliary surgery, liver transplantation, and pancreatic resection. As previously described by Farges et al. in pancreatic surgery[15], surgical volume thresholds affecting survival were determined using a restricted cubic spline with three nodes.

Spline modelization was used with the Stata procedure "*mk spline*" to determine the points or nodes[19]. Nodes were chosen before the survival models. Two nodes were identified at 41 and 233 procedures per year, allowing the determination of the three volume groups (**Figure 1**). The centers were then classified according to their number of annual procedures (see the volume table) into low (LVC)(<41 procedures/year), medium (MVC)(between 41 and 233), and high (HVC)(>233 procedures/year) operative volumes.

Figure 1. Spline modelling of Hazard function to find cut-off of annual resection for PDAC.
(Line for nodes are drawn in blue and green).



2.6. Socioeconomic status

Socioeconomic status (SES) was determined using the European Deprivation Index (EDI). The EDI is a validated index used as a proxy for individual deprivation. It was calculated for each geographic unit known as the IRIS defined by the French National Institute for Statistical and Economic Studies (INSEE), which is the smallest area for which census data are available[20]. Information on addresses was provided by the cancer registries for each patient to determine their EDI. The EDI variable was divided into five quintiles; quintile 1 represented the highest SES while quintile 5 represented the lowest SES.

2.7. Statistical analysis

2.7.1. Survival model

For survival, the endpoint of the study was on December 31st, 2017 (patients lost to follow-up, 0.8%). To account for the hierarchical structure of data, survival analysis was performed using a multilevel parametric survival model with two levels: a patient level (individual) and a hospital level (cluster)[21]. To estimate the importance of hierarchical structure, the first step of such hierarchical models is to fit an empty model (i.e., a model without any covariable [only intercept and random intercept]). If the hierarchical structure is significant (using a likelihood ratio test), it must be incorporated into the model. From a clinical point of view, this allows us to determine whether survival differs across hospitals (i.e., inter-hospital variance) and the repartition of variance between levels (intra-class coefficient).

An analysis of variance at the hospital level was then performed to observe its evolution after the introduction of the individual variables in the model. The "*mestreg*" procedure on the STATA software was used for this parametric survival multilevel model.

STATA (version 15.1, Copyright 1996–2018 StataCorp LLC, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA) was used for the statistical analyses.

3. Results

3.1. Population

The data of resected patients are presented in Table 1. The characteristics of the total population are presented in Supplementary Table 1. The mean age at diagnosis was 73 (+/- 0.2). At diagnosis, 56.5% of patients presented with metastatic disease. In the total population, 14.7% of patients underwent curative surgery. Among patients who underwent resection, 62.3% had a positive lymph node status, and 73.8% had a R0 resection. The 763 patients who underwent resection were divided into three groups (based on spline modelization) of surgical management centers: 367 patients in LVC (41 procedures/year), 306 in MVC (41–233 procedures/year), and 90 in HVC (233 procedures/year).

There were no significant differences between the center groups in terms of sex, comorbidities, or EDI score. However, patients in low-volume centers were older than those in HVC ($p = 0.02$). There was also a higher rate of disease-free margins in the HVC and MVC than in the LVC (76.7% vs. 77.2% and 69.5%, respectively; $p = 0.028$). Post-operative mortality at 90 days was higher in LVC and MVC than in HVC (12.5% and 7.5% vs. 2.2%, respectively; $p = 0.004$). There were no significant differences in volume between chemo and radiotherapy administration between the groups.

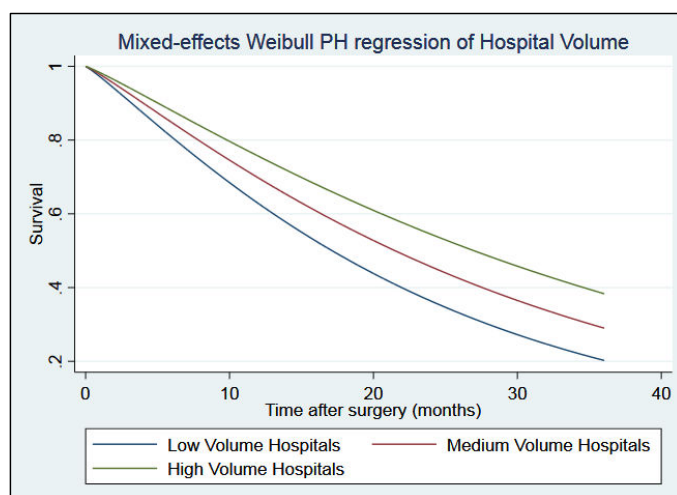
Table 1. Demographic and tumor variables of the total population and among the three groups of volume ([†]Chi-2 test)

Variable	Low volume (n=367, 48.1%)	Medium volume (n=306, 40.1%)	High volume (n=90, 11.8%)	p value [†]
Sexe (H/F)	200 (54.5%) / 167 (45.5%)	148 (48.4%) / 158 (51.6%)	52 (57.8%) / 38 (42.2%)	0.2
Age (years)				
Mean age (+/- standard deviation)	68,2 +/- 0,5	65,5 +/- 0,7	64,8 +/- 0,9	-
<60 years	78 (21.3%)	91 (29.7%)	32 (35.6%)	0.01
60-75 years	181 (49.3%)	149 (48.7%)	37 (41.1%)	
≥75 years	108 (29.4%)	66 (21.6%)	21 (23.3%)	
EDI score				0.09
Quintile 1	84 (23.2%)	87 (28.8%)	21 (23.9%)	
Quintile 2	71 (19.6%)	47 (15.6%)	18 (20.5%)	
Quintile 3	72 (19.9%)	61 (20.2%)	10 (11.4%)	
Quintile 4	75 (20.7%)	44 (14.6%)	21 (23.9%)	
Quintile 5	60 (16.6%)	63 (20.9%)	18 (20.5%)	
Registries				<0.0001
1	81 (22.1%)	84 (27.5%)	3 (3.3%)	
2	120 (32.7%)	46 (15.0%)	51 (56.7%)	
3	73 (19.9%)	101 (33.0%)	31 (34.4%)	
4	93 (25.3%)	75 (24.5%)	5 (5.6%)	
Lymph nodes status				0.2
pN0	116 (31.6%)	87 (28.4%)	38 (42.2%)	
pN+	178 (48.5%)	172 (56.2%)	48 (53.3%)	
Missing values	73 (19.9%)	47 (15.4%)	4 (4.4%)	
Metastatic status				0.054
M0	309 (84.4%)	272 (90.4%)	80 (89.9%)	
M+	57 (15.7%)	29 (9.6%)	9 (10.1%)	
Resection				
Resected	-	-	-	
Non resected	-	-	-	
Type of surgery				0.4
Pancreatoduodenectomy	282 (77.5%)	237 (78.5%)	67 (74.4%)	
Distal Pancreatectomy	68 (18.7%)	58 (19.2%)	17 (18.9%)	
Others	14 (3.8%)	7 (2.3%)	6 (6.7%)	
Resection margin				0.028
Free margin (R0)	253 (68.9%)	234 (76.5%)	69 (76.7%)	
Invaded margin (R1)	111 (30.2%)	69 (22.5%)	17 (18.9%)	
Missing values	3 (0.8%)	3 (1.0%)	4 (4.4%)	
Postoperative mortality at 90 days	46 (12.5%)	23 (7.5%)	2 (2.2%)	0.004
Chemotherapy				0.3
Yes	242 (66.5%)	187 (61.1%)	54 (60.0%)	
No	244 (33.5%)	119 (38.9%)	36 (40.0%)	
Radiotherapy				0.06
Yes	30 (8.2%)	13 (4.3%)	9 (10.0%)	
No	336 (91.8%)	293 (95.7%)	81 (90.0%)	

3.2. Survival Analyses

For resected patients, the median survival was 19.4 months. Additionally, the median survival was significantly higher for patients operated in HVC than in other centers (25 months vs. 15.2 months, respectively; $p < 0.0001$) (**Figure 2**).

Figure 2. Mixed-effects survival estimates comparing survival between 3 groups of volume.



3.3. Multi-level survival analysis

3.3.1. Center effect

In the empty model without covariates (in the univariate analysis column), the variance attributable to the center effect or hospital effect was 0.050 (0.02–0.18), which was significantly different from the non-multilevel logistic empty model ($p < 0.0001$) (**Table 2**). This variance, attributable to the center effect, accounted for 3.7% of the total variance in risk of death. The remaining variance (96.3%) in risk of death was attributable to level-1 individual characteristics: age, sex, lymph node status, and resection margins.

3.3.2. Univariate analysis

In the univariate analysis for level-1 variables, advanced age ≥ 75 years ($p < 0.0001$), positive lymph node status (hazards ratio [HR] 1.75 [1.45–2.12], $p < 0.0001$), positive resection margins (HR 1.58 [1.31–1.89], $p < 0.0001$), and metastases (HR 2.50 [1.97–3.17], $p < 0.0001$) were significant prognostic factors. Receipt of chemotherapy was a positive prognostic factor (HR 0.71 [0.59–0.86], $p < 0.0001$). Meanwhile, sex and socioeconomic status were not found to be prognostic factors. For the level-2 variables, patients who underwent surgery in HVC had a better survival than those who underwent surgery in LVC (HR 0.64 [0.50–0.82], $p < 0.0001$). There was no significant difference in survival between the MVC and HVC.

During the period between 2004 and 2014, the Charlson Comorbidity Index was not a prognostic factor in the univariate analysis ($p = 0.9$) (**Supplemental Data S2**).

3.3.3. Multivariate analysis

In multivariate multilevel analysis, adding age and sex to the model (M1) decreased Intraclass Correlation Coefficient (ICC) by 10.0%. After adding metastatic status and lymph node status to the model in M2, the inter-hospital variance was the same as in the previous model (0.045, $p = 0.015$). In M2, inter-hospital variance accounted for 3.5% of total survival variance (+0.0% compared with previous model M1). After adding resection margin and chemotherapy to the model in M3, the interhospital variance increased to 0.061 ($p = 0.015$). In M3, inter-hospital variance accounted for 4.9% of total survival variance (+35.5% compared with previous model M2). After adjustment for the level-2 variable (operative volume) in M4, the inter-hospital variance was not significant, indicating that surgical volume explained the inter-hospital survival heterogeneity (0.010 [0.00–0.46] $p = 0.3$). The addition of operative volume to the model reduced the heterogeneity of interhospital survival by 83.6%. Low hospital volume, advanced age, positive resection margins, positive lymph node status, and

metastases were negative prognostic factors. There was no difference between the MVC and HVC.

Table 2. Multilevel mixed-effect survival analyses with variance analysis and ICC. ([†]ICC: Intraclass Correlation Coefficient, [‡]PCV: Proportionnal Change in Variance, [§]HR: Hazard Ratio, [¶]HRa: adjusted Hazard Ratio)

Variables	Univariate		M1 (+ Age, Sexe)		M2 (M1 + Metastatic status, Lymph node status)		M3 (M2 + Margin, Chemotherapy)		M4 (M3 + Volume)	
	HR [†] [IC95%]	p value	HRa [†] [IC95%]	p value	HRa [†] [IC95%]	p value	HRa [†] [IC95%]	p value	HRa [†] [IC95%]	p value
Level 1										
Age		0.005		0.004		0.007		0.1		0.1
< 60 years	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
60-75 years	1.14 [0.94-1.39]		1.18 [0.95-1.46]		1.18 [0.95-1.46]		1.11 [0.88-1.41]		1.11 [0.88-1.41]	
≥ 75 years	1.33 [1.05-1.65]		1.36 [1.07-1.73]		1.36 [1.07-1.73]		1.25 [0.95-1.64]		1.26 [0.96-1.66]	
Sexe		0.3		0.2		0.3		0.3		0.3
Male	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Female	0.91 [0.78-1.07]		0.89 [0.75-1.06]		0.91 [0.75-1.10]		0.90 [0.75-1.10]		0.89 [0.74-1.08]	
Socioeconomic status		0.4								
Quintile 1	Ref.									
Quintile 2	1.02 [0.79-1.31]									
Quintile 3	0.95 [0.74-1.22]									
Quintile 4	1.03 [0.80-1.32]									
Quintile 5	0.87 [0.67-1.12]									
Metastatic status		<0.0001				<0.0001		<0.0001		<0.0001
M0	Ref.									
M+	2.50 [1.97-3.17]					Ref.		Ref.		
Lymph node status		<0.0001				2.58 [1.97-3.38]		2.58 [1.94-3.43]		2.71 [2.05-3.59]
N0	Ref.					Ref.		Ref.		
N+	1.75 [1.45-2.12]					1.74 [1.41-2.15]		1.96 [1.58-2.44]		1.88 [1.52-2.34]
Resection Margin		<0.0001								0.003
R0	Ref.							Ref.		
R1	1.58 [1.31-1.89]							1.36 [1.09-1.69]		1.39 [1.12-1.72]
Chemotherapy		<0.0001						Ref.		
No	Ref.							Ref.		
Yes	0.71 [0.59-0.86]							0.56 [0.45-0.70]		<0.0001
Radiotherapy		0.9								
No	Ref.									
Yes	0.99 [0.70-1.39]									
Level 2										
Volume		<0.0001								0.001
< 41 / year	Ref.								Ref.	
[41-233] / year	0.77 [0.62-0.95]								0.71 [0.56-0.89]	
>233 / year	0.64 [0.50-0.82]								0.58 [0.42-0.81]	
Inter-hospital variance		<0.0001		0.003		0.015		0.061 [0.02-0.23]		0.010 [0.00-0.46]
	0.050 [0.02-0.18]		0.045 [0.01-0.16]		0.045 [0.01-0.21]		0.049		0.009	
[†] ICC	0.037		0.031		0.035		0.009		0.009	
[‡] PCV	-		-10.0%		0.0%		+35.5%		- 81.6%	

4. Discussion

Using a multilevel model, our results highlighted that survival after resection for PDAC is clearly explained by individual characteristics (age, sex, comorbidities, and stage). Meanwhile, 3.7% of the variation in survival was attributable to the hospital level. As underlined by the test of the hierarchical structure of the empty model, this proportion constitutes a significant amount of total variation in survival across hospitals. Our results should be interpreted on two different scales. First, at the individual level, both clinical and hospital volumes influence prognosis after resection for PDAC. Finally, regarding the center effect (i.e., the variation in survival across hospitals), individual characteristics have little impact on the variation in survival across hospitals. Hospital volume was a major contributor to the center effect (83.6%).

Age, positive lymph nodes, invaded resection margins, and metastases were the clinical prognostic factors. These are known prognostic factors for PDAC. Clinical factors accounted for 96.4% of variation of survival. PDAC survival after resection is influenced mainly by individual characteristics. Age influences operability, comorbidities, post-operative complications, and access to adjuvant chemotherapy. Lymph nodes involvement and invaded resection margins influenced distant and local recurrence.

In surgery, an inverse relationship between operative volume and mortality has been reported in various contexts[9,22]. In 2017, Farges et al. highlighted the annual thresholds of 25 and 65 pancreatectomies, decreasing the risk of postoperative mortality compared to LVC with less than 25 resections per year[15]. The authors highlighted the large number of LVC, especially the large proportion of patients operated on in these centers (56.6%). Meanwhile, in the present study, there were 47 LVC (47/63, i.e., 74.6% of the centers) which accounted for 47.4% of the patients operated on. The HVC operated on only 11.0 % of patients, which is

less than the rate reported in the Farges et al. study (23.3%). The authors emphasized the impossibility of centralization in HVC (>65 pancreatectomies) due to the large volume of patients and the impossibility of absorbing this flow. Reviews of the literature that pooled several studies on centralization of pancreatic surgery found an inverse relationship between center volume and postoperative mortality [23][9].

Even after adjusting for individual characteristics, a significant center effect persisted. This finding is consistent with the results of previous studies[23–25]. After adjusting for age and sex, inter-hospital variance decreased. Therefore, some of the heterogeneity in survival between centers is explained by differences in the age of patients treated at different hospitals. On average, patients operated on in HVC were 3.4 years younger than those operated on in LVC. After adjusting for stage and treatment variables, inter-hospital heterogeneity in survival increased. Therefore, we hypothesized that the quality of resection does not explain this difference. This finding is in line with the hypotheses formulated by other teams, who suggest that both expertise and quality of multidisciplinary care (i.e., interventional radiology, resuscitation) remain essential[26].

As Blanco et al. pointed out[27], systematic referral to HVC could lead to longer delays in management or no management at all with an increase in distance to a referral center. Patient heterogeneity also plays a role in survival variability. Patients referred to HVC were selected based on several factors (patients and specialists). First, older patients and those with more comorbidities are less likely to be referred to specialized centers. El Amrani et al. demonstrated that LVC managed older patients relative to HVC[28]. Independent of comorbidities and centers, the post-operative mortality was higher in older patients. Similarly, patients who underwent pancreatic surgery in LVC had more comorbidities (12.6% vs. 7.2%). In contrast, Lapar et al. observed that volume center was not a significant predictor of

less than the rate reported in the Farges et al. study (23.3%). The authors emphasized the impossibility of centralization in HVC (>65 pancreatectomies) due to the large volume of patients and the impossibility of absorbing this flow. Reviews of the literature that pooled several studies on centralization of pancreatic surgery found an inverse relationship between center volume and postoperative mortality [23][9].

Even after adjusting for individual characteristics, a significant center effect persisted. This finding is consistent with the results of previous studies[23–25]. After adjusting for age and sex, inter-hospital variance decreased. Therefore, some of the heterogeneity in survival between centers is explained by differences in the age of patients treated at different hospitals. On average, patients operated on in HVC were 3.4 years younger than those operated on in LVC. After adjusting for stage and treatment variables, inter-hospital heterogeneity in survival increased. Therefore, we hypothesized that the quality of resection does not explain this difference. This finding is in line with the hypotheses formulated by other teams, who suggest that both expertise and quality of multidisciplinary care (i.e., interventional radiology, resuscitation) remain essential[26].

As Blanco et al. pointed out[27], systematic referral to HVC could lead to longer delays in management or no management at all with an increase in distance to a referral center. Patient heterogeneity also plays a role in survival variability. Patients referred to HVC were selected based on several factors (patients and specialists). First, older patients and those with more comorbidities are less likely to be referred to specialized centers. El Amrani et al. demonstrated that LVC managed older patients relative to HVC[28]. Independent of comorbidities and centers, the post-operative mortality was higher in older patients. Similarly, patients who underwent pancreatic surgery in LVC had more comorbidities (12.6% vs. 7.2%). In contrast, Lapar et al. observed that volume center was not a significant predictor of

mortality for the performance of pancreatectomy[29]. They hypothesized that patient-level characteristics or other unmeasured factors (nurse-to-patient care ratio, differences in individual surgeon/surgical team experience, differences in other specialists' experience, and technical facilities) may influence mortality. Other factors, such as patient choices and socioeconomic environment, may also play a role in the orientation of care[30,31]. Some patients prefer to be treated close to their homes when possible while other patients prioritize the financial impacts of distance[27].

Based on observations regarding the difficulty of centralizing pancreatic surgery, El Amrani et al. were interested in the possibility of transferring patients to referral centers in cases of major complications[32]. The transfer of patients from LVC to HVC during major post-operative complications increases the risk of failure-to-rescue and, therefore, morbidity. In our study, postoperative mortality within 90 days after the date of surgery was six times higher in LVC compared to HVC (12.5% vs. 2.2%; $p < 0.0001$).

This study is the first French registry study to investigate the effect of center volume on the survival of patients who underwent surgery for PDAC. A strength of this study was the use of specialized cancer registries. As a counterpart to high-resolution data, our study was limited to four geographical areas. In our study, we observed three different situations linked to the geography and context of the three registries. The Calvados Department has a reference center located in Caen, which is centrally located in the department and is fairly accessible. Furthermore, in the registry study based only on the Calvados department, travel time to the referral center did not have an impact on access to resection. In the department of Finistère, there is no HVC. In the departments of Saône-et-Loire and Côte-d'Or (side-by-side), the only HVC was Dijon University Hospital, located north of the area.

However, this study has some limitations. Surgical morbidity data, as well as data on the presentation of the patient's file in a multidisciplinary consultation meeting, were not available in the registry for the entire study period. Resectability status was not available in the databases; thus, we could not exclude the possibility that patients treated in LVC were less resectable than their counterparts treated in HVC. Resectability status is difficult to collect because it depends on the reading of the surgeon and radiologist, and is not always determined in multidisciplinary meetings. The stage was determined based on the lymph node status and metastatic status. Further analysis to compare the resectability status between the centers may be of interest. Low-volume centers could operate on unresectable or borderline patients due to the absence of a specialized multidisciplinary team, which could explain for some differences in patient survival rates. Unfortunately, resectability status was not available in the databases. Surprisingly, 15.5% and 9.5% of patients who underwent pancreatic resection had metastasis at diagnosis in LVC and HVC, respectively. These results could be explained by the lack of sensitivity in metastatic detection in the early 2000s due to the lack of MRI.

5. Conclusion

The volume of resection, which can be used as a proxy for center specialization, explained the differences in survival rate between centers after resection for PDAC. Individual (older patients and those with more comorbidities in LVC) and unmeasured (technical facilities and availability of multidisciplinary teams) factors could explain these differences. In light of this, it would be wise to determine which factors allow for appropriate patient management in a LVC versus those factors that indicate referral to a HVC[33]. Systematization of neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer will allow better selection of patients who will benefit from surgery[34]. As the incidence of pancreatic cancer continues to increase, HVC

may be unable to handle the increased patient volume. It will be crucial to bring together multidisciplinary teams and pillars of support for peripheral teams.

Bibliography

- [1] Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26:v56–68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>.
- [2] Amin S, Lucas AL, Frucht H. Evidence for Treatment and Survival Disparities by Age in Pancreatic Adenocarcinoma: A Population-Based Analysis. *Pancreas* 2013;42:249–53. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31825f3af4>.
- [3] Dias-Santos D, Ferrone CR, Zheng H, Lillemoe KD, Fernández-del Castillo C. The Charlson age comorbidity index predicts early mortality after surgery for pancreatic cancer. *Surgery* 2015;157:881–7. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.12.006>.
- [4] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Annals of Surgery* 2007;246:173–80. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180691579>.
- [5] Shavers VL, Harlan LC, Jackson M, Robinson J. Racial/Ethnic Patterns of Care for Pancreatic Cancer. *Journal of Palliative Medicine* 2009;12:623–30. <https://doi.org/10.1089/jpm.2009.0036>.
- [6] Cheung R. Racial and social economic factors impact on the cause specific survival of pancreatic cancer: a SEER survey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:159–63.
- [7] Kagedan DJ, Abraham L, Goyert N, Li Q, Paszat LF, Kiss A, et al. Beyond the dollar: Influence of sociodemographic marginalization on surgical resection, adjuvant therapy, and survival in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2016;122:3175–82. <https://doi.org/10.1002/cncr.30148>.
- [8] Thobie A, Mulliri A, Dolet N, Eid Y, Bouvier V, Launoy G, et al. Socioeconomic status impacts survival and access to resection in pancreatic adenocarcinoma: A high-resolution population-based cancer registry study. *Surg Oncol* 2018;27:759–66. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.10.008>.
- [9] Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MWJM, Post PN, van de Velde CJH, Tollenaar RAEM. Systematic review and meta-analysis of the volume–outcome relationship in pancreatic surgery. *British Journal of Surgery* 2011;98:485–94. <https://doi.org/10.1002/bjs.7413>.
- [10] Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. Importance of Hospital Volume in the Overall Management of Pancreatic Cancer: *Annals of Surgery* 1998;228:429–38. <https://doi.org/10.1097/00000658-199809000-00016>.
- [11] Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital Volume and Surgical Mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa012337>.
- [12] Gordon TA, Bowman HM, Tielsch JM, Bass EB, Burleyson GP, Cameron JL. Statewide Regionalization of Pancreaticoduodenectomy and its Effect on In-Hospital Mortality: *Annals of Surgery* 1998;228:71–8. <https://doi.org/10.1097/00000658-199807000-00011>.
- [13] van Heek NT, Kuhlmann KFD, Scholten RJ, de Castro SMM, Busch ORC, van Gulik TM, et al. Hospital Volume and Mortality After Pancreatic Resection: A Systematic Review and an Evaluation of Intervention in The Netherlands. *Annals of Surgery* 2005;242:781–90. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000188462.00249.36>.
- [14] Coupland VH, Konfortion J, Jack RH, Allum W, Kocher HM, Riaz SP, et al. Resection rate, hospital procedure volume and survival in pancreatic cancer patients in England:

- Population-based study, 2005-2009. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.11.003>.
- [15] Farges O, Bendersky N, Truant S, Delpero JR, Pruvot FR, Sauvanet A. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Annals of Surgery* 2017;266:797–804. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002399>.
- [16] Meara JG, Leather AJM, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *The Lancet* 2015;386:569–624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60160-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60160-X).
- [17] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [18] Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;155:977–88. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.02.001>.
- [19] Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer., 2001.
- [20] Guillaume E, Pornet C, Dejardin O, Launay L, Lillini R, Vercelli M, et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2016;70:493–9. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205729>.
- [21] Andersson TM, Dickman PW, Eloranta S, Lambert PC. Estimating and modelling cure in population-based cancer studies within the framework of flexible parametric survival models. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:96. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-96>.
- [22] Thomas F, Bouvier A-M, Cariou M, Bouvier V, Jooste V, Pouchucq C, et al. Influence of non-clinical factors on restorative rectal cancer surgery: An analysis of four specialized population-based digestive cancer registries in France. *Digestive and Liver Disease* 2022;54:258–67. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.029>.
- [23] Ahola R, Sand J, Laukkanen J. Centralization of Pancreatic Surgery Improves Results: Review. *Scand J Surg* 2020;109:4–10. <https://doi.org/10.1177/1457496919900411>.
- [24] Urbach DR. Pledging to Eliminate Low-Volume Surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1388–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1508472>.
- [25] Urbach DR. Does it matter what a hospital is “high volume” for? Specificity of hospital volume-outcome associations for surgical procedures: analysis of administrative data. *Quality and Safety in Health Care* 2004;13:379–83. <https://doi.org/10.1136/qhc.13.5.379>.
- [26] Smits FJ, Henry AC, Besselink MG, Busch OR, van Eijck CH, Arntz M, et al. Algorithm-based care versus usual care for the early recognition and management of complications after pancreatic resection in the Netherlands: an open-label, nationwide, stepped-wedge cluster-randomised trial. *The Lancet* 2022;399:1867–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00182-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00182-9).
- [27] Blanco BA, Kothari AN, Blackwell RH, Brownlee SA, Yau RM, Attisha JP, et al. “Take the Volume Pledge” may result in disparity in access to care. *Surgery* 2017;161:837–45. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.07.017>.
- [28] El amrani M, Clément G, Lenne X, Laueriere C, Turpin A, Theis D, et al. Should all pancreatic surgery be centralized regardless of patients’ comorbidity? *HPB* 2020;22:1057–66. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.2443>.

- [29] LaPar DJ, Kron IL, Jones DR, Stukenborg GJ, Kozower BD. Hospital Procedure Volume Should Not Be Used as a Measure of Surgical Quality. *Annals of Surgery* 2012;256:606–15. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826b4be6>.
- [30] Tohme S, Kaltenmeier C, Bou-Samra P, Varley PR, Tsung A. Race and Health Disparities in Patient Refusal of Surgery for Early-Stage Pancreatic Cancer: An NCDB Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3427–35. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6680-6>.
- [31] Thobie A, Mulliri A, Bouvier V, Launoy G, Alves A, Dejardin O. Same Chance of Accessing Resection? Impact of Socioeconomic Status on Resection Rates Among Patients with Pancreatic Adenocarcinoma—A Systematic Review. *Health Equity* 2021;5:143–50. <https://doi.org/10.1089/heq.2019.0099>.
- [32] El Amrani M, Lenne X, Clément G, Turrini O, Theis D, Pruvot F-R, et al. Referring Patients to Expert Centers After Pancreatectomy Is Too Late to Improve Outcome. Inter-hospital Transfer Analysis in Nationwide Study of 19,938 Patients. *Annals of Surgery* 2020;272:723–30. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004342>.
- [33] Sánchez-Velázquez P, Muller X, Malleo G, Park J-S, Hwang H-K, Napoli N, et al. Benchmarks in Pancreatic Surgery: A Novel Tool for Unbiased Outcome Comparisons. *Annals of Surgery* 2019;270:211–8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003223>.
- [34] van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer* 2022;160:140–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.023>.

Supplemental data S1. Characteristics of total population (n=5,196)

Variable	Total population (n=5,196)	Côte d'Or (n=1,150)	Saône-et-Loire (n=1,375)	Calvados (n=1,451)	Finistère (n=1,220)	P value
Sexe (M/F)	2666 (51.31%) / 2530 (48.69%)	603 (52.4%) / 547 (47.6%)	704 (51.2%) / 671 (48.8%)	752 (51.8%) / 699 (48.2%)	607 (49.7%) / 613 (50.3%)	0.6
Age (years) (mean, sd)	73.0 +/- 0.2	73.5 +/- 0.4	74.1 +/- 0.3	72.0 +/- 0.3	72.5 +/- 0.3	
EDI score						<0.0001
Quintile 1	1019 (20.03%)	299 (26.6%)	227 (17.2%)	191 (13.3%)	302 (24.9%)	
Quintile 2	1017 (19.99%)	179 (15.9%)	252 (19.1%)	230 (16.0%)	356 (29.3%)	
Quintile 3	1017 (19.99%)	207 (18.4%)	237 (18.0%)	269 (18.8%)	304 (25.0%)	
Quintile 4	1018 (20.01%)	214 (19.1%)	299 (22.7%)	345 (24.1%)	160 (13.2%)	
Quintile 5	1016 (19.99%)	224 (20.0%)	302 (22.9%)	398 (27.8%)	93 (7.6%)	
Metastatic status						<0.0001
M0	2202 (43.48%)	523 (46.0%)	673 (49.0%)	550 (41.3%)	456 (37.4%)	
M1	2862 (56.52%)	615 (54.0%)	701 (51.0%)	783 (58.7%)	763 (62.6%)	
Missing values	132 (2.5%)	12 (1.0%)	1 (0.1%)	118 (8.1%)	1 (0.1%)	
Resection						0.6
Resected	763 (14.68%)	168 (14.6%)	217 (15.8%)	205 (14.13%)	173 (14.18%)	
Non resected	4433 (85.32%)	982 (85.4%)	1,158 (84.2%)	1,246 (84.87%)	1,047 (85.82%)	
Chemotherapy						0.004
Yes	2874 (55.31%)	605 (52.6%)	587 (42.7%)	611 (42.1%)	579 (47.5%)	
No	2322 (44.69%)	545 (47.4%)	788 (57.3%)	840 (57.9%)	641 (52.5%)	
Radiotherapy						<0.0001
Yes	338 (6.52%)	33 (2.9%)	126 (9.2%)	139 (9.6%)	40 (3.3%)	
No	4858 (93.48%)	1,117	1,249	1,304	1,180	

Supplemental data S2. Multilevel mixed-effect survival analyses integrating Charlson Comorbidity Index on period 2004-2014 with variance analysis and ICC. ([†]ICC: Intraclass Correlation Coefficient, [‡]VRC: Variance Reduction Coefficient, [§]HR: Hazard Ratio, [¶]HRA: adjusted Hazard Ratio)

Variables	Univarié	P value	M0 (modèle vide)	p value	M1 (+âge, sexe)	p value	M2 (+âge, sexe, CCI)	p value	M3 (+âge, sexe, CCI, Statut N, Statut R)	p value	M4 (+âge, sexe, CCI, Statut N, Statut R, Volume)	p value
Niveau 1												
Age												
< 60 ans	Ref.	0.002	Ref.	0.007	Ref.	0.01	Ref.	0.01	Ref.	0.01	Ref.	0.005
60-75 ans	1.13 [0.88-1.45]		-		1.15 [0.95-1.40]		1.14 [0.86-1.47]		1.07 [0.80-1.41]		1.03 [0.79-1.37]	
≥ 75 ans	1.45 [1.11-1.92]		-	0.7	1.33 [1.05-1.65]		1.49 [1.12-1.96]	0.7	1.54 [1.12-2.12]	0.9	1.54 [1.13-2.12]	0.9
Sexe												
Homme	Ref.	0.8	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Femme	0.98 [0.80-1.19]		-		0.96 [0.79-1.17]		0.96 [0.78-1.17]		0.99 [0.79-1.24]		0.98 [0.78-1.23]	
CCI												
CCI=0	Ref.	0.9	Ref.		Ref.		Ref.	0.8	Ref.	0.6	Ref.	0.1
CCI=1	0.94 [0.74-1.20]		-		-		0.90 [0.71-1.15]		0.86 [0.65-1.14]		0.86 [0.65-1.14]	
CCI≥2	1.01 [0.78-1.29]		-		-		0.96 [0.74-1.24]		1.14 [0.85-1.51]		1.11 [0.84-1.48]	
Quintile EDI		0.5										
Quintile 1	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Quintile 2	0.92 [0.68-1.25]		-		-		-		-		-	
Quintile 3	0.94 [0.70-1.26]		-		-		-		-		-	
Quintile 4	1.29 [0.96-1.72]		-		-		-		-		-	
Quintile 5	0.81 [0.59-1.12]		-		-		-		-		-	
Statut ganglionnaire		<0.0001								<0.0001		<0.0001
N0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
N+	1.79 [1.38-2.32]		-		-		-		1.80 [1.39-2.35]		1.75 [1.35-2.28]	
Marges de résection		<0.0001										
R0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
R1	1.60 [1.28-2.00]		-		-		-		Ref.	0.002	1.54 [1.19-1.98]	0.001
Niveau 2												
Volume		0.023										0.056
< 38 / an	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
[38-190]	0.82 [0.62-1.09]		-		-		-		-		0.75 [0.60-0.94]	
>190 / an	0.71 [0.47-1.06]		-		-		-		-		0.70 [0.56-0.87]	
Variance inter-hôpital												0.08
ICC			0.08 [0.02-0.25]	0.001	0.07 [0.02-0.23]	0.002	0.07 [0.05-0.22]	0.002	0.08 [0.02-0.34]	0.017	0.05 [0.01-0.32]	0.08
			0.056		0.052		0.044		0.058		0.034	

Discussions et perspectives

Les résultats de cette étude soulignent que la variabilité de la survie après résection pour PDAC est essentiellement expliquée par les caractéristiques individuelles (âge, sexe, comorbidités). La part de l'effet centre, dans les variations de survie était de 3,7%, représentant une part significative de la variation totale de la survie entre les hôpitaux. Les caractéristiques individuelles ont peu d'impact sur l'explication de l'effet centre, qui est essentiellement expliqué, dans notre modèle, par le volume opératoire.

Nous avons pu constater des différences entre les populations des 3 groupes de volume. Les patients opérés en centre de bas volume étaient significativement plus âgés, avaient plus de risques d'avoir des marges de résection positives et avaient une mortalité post-opératoire plus importante que les centres de haut volume. Toutefois, même après ajustement sur les caractéristiques individuelles (âge, sexe, stade, marges de résection, chimiothérapie), l'effet centre persistait. L'ajustement sur le volume opératoire expliquait l'effet centre car après l'introduction de la variable dans le modèle, l'effet centre n'était plus significatif. Le volume opératoire permet d'expliquer les variabilités de survie entre les centres. Nous avons choisi d'identifier les centres « experts » ou « spécialisés » à travers le volume opératoire, car cette donnée est publique, valable pour tous les centres et pouvait être recueillie sur toute la période que couvrait notre étude. Il s'agit donc d'un proxy reflétant l'importance et la spécialisation du centre. Mais le volume chirurgical, à lui seul, ne saurait expliquer la variabilité de la survie inter-centre. On peut prendre l'exemple d'un chirurgien pancréatique expérimenté, seul au sein de sa structure, opérant un moindre volume que l'équipe du Centre Hospitalo-Universitaire voisin, mais dont les résultats oncologiques sont

similaires. Il existe donc d'autres facteurs non visibles dans cette étude qui expliquent également l'effet centre. La présence d'une RCP spécialisée, d'un plateau technique avec radiologie et endoscopie interventionnelle, d'une réanimation chirurgicale sont autant de facteurs qui peuvent expliquer cette variabilité.

Nous avons pu mettre en évidence que le volume était un facteur pronostic indépendant de survie chez les patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas. Ce résultat est en adéquation avec la littérature. Notre étude est la première en France à mettre en évidence un effet centre sur la survie après résection pour PDAC. Deux études ont observé des différences significatives dans la survie médiane entre les LVC et les HVC (16 mois pour les LVC contre 20-26 mois pour les HVC)[177,178]. Parue dans *British Journal of Surgery*, l'étude d'Ahola et al., reportait un taux de survie à 3 ans significativement plus élevé pour les patients opérés en HVC par rapport au LVC (25,4% vs 14,1%). Gooiker et al. ont retrouvé que la survie à 1 et 2 ans était plus élevée chez les patients opérés dans des HVC que dans des LVC (survie à 1 an 72% vs 57% et survie à 2 ans 40% vs 31%)[170]. L'étude de Westgaard et al. observait que la survie à 5 ans parmi les patients opérés d'une DPC pour PDAC était plus élevée dans les HVC que dans les LVC (26% vs 13%)[179]. Dans une autre étude, Waterhouse et al. (36) retrouvaient que les patients opérés par des chirurgiens pratiquant moins de quatre DPC par an présentaient des taux de mortalité plus élevés et des taux de survie plus faibles jusqu'à 1,5 ans après l'opération.

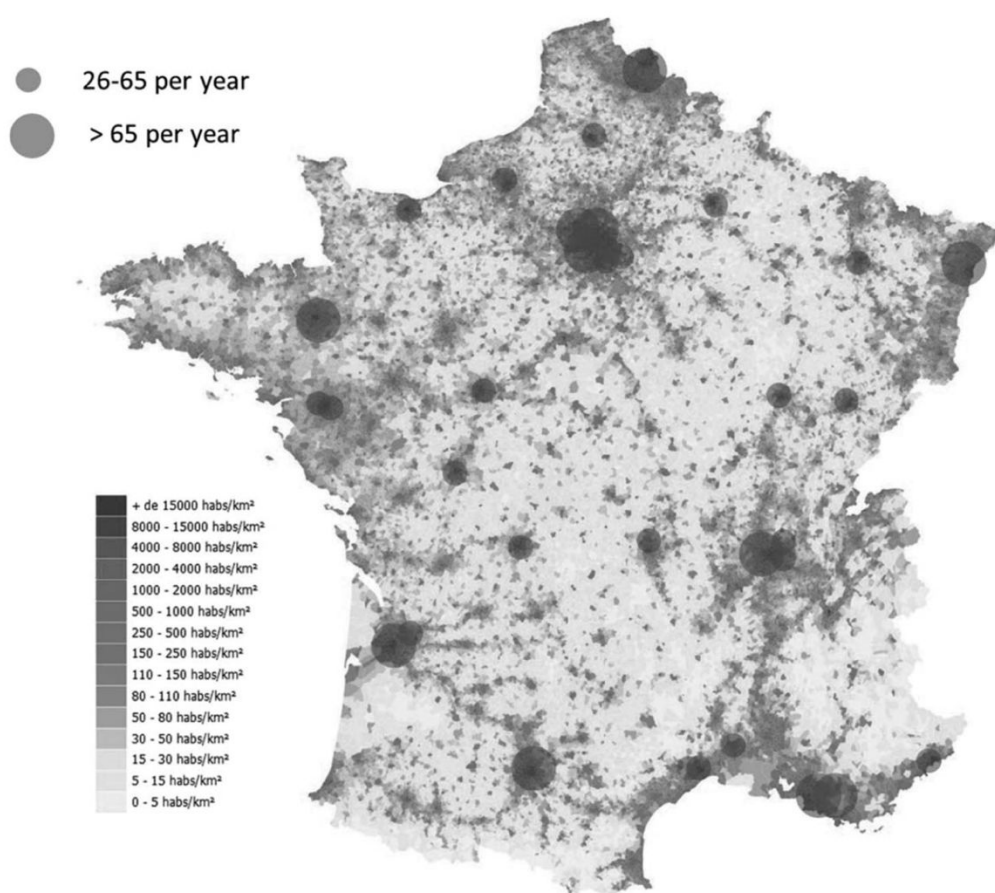
De nombreuses études ont observées que la morbi-mortalité était inférieure dans les centres de haut volume. L'étude de Farges et al. [180] mettait en évidence des cut-offs de résection pancréatique pour distinguer les centres de haut (>65 pancréatectomies/an) et bas volume (>25 pancréatectomies/an) basés sur les différences de mortalité post-opératoire

(Figure 23). D'autres études (El Amrani x 2) ont également établi des recommandations sur des critères chirurgicaux (failure to rescue)[73,181,182]. Dans notre étude, la mortalité post-opératoire à 90 jours était de 12,5% pour les centres de bas volume et 2,4% pour les haut volume. Dans une revue de la littérature récente[178], on retrouve des résultats similaires avec une mortalité variant de 0 à 5,3% pour les centres de haut volume et de 9,3 à 16,1% pour les bas volumes. La comparaison avec la littérature sur le volume opératoire s'avère limitée par la variable que nous avons utilisée pour définir le volume. En effet, nous n'avions pas le nombre exact de pancréatectomie par centre et nous ne pouvons, par conséquent, pas déterminer de cut-off de pancréatectomies annuelles.

La centralisation de la chirurgie pancréatique a fait l'objet de débat dans de nombreux pays. Les Etats-Unis, le Royaume-Uni et les Pays-Bas ont ainsi fait le choix d'une politique de centralisation en réservant la chirurgie pancréatique aux centres spécialisés. Ces politiques menées depuis plusieurs années, ont été évaluées. Ainsi aux Pays-Bas, Latenstein et al. ont observé une augmentation du taux de résection après la centralisation. Ils avancent l'hypothèse de meilleures techniques d'imagerie et une standardisation des interprétations[183]. La prise en charge en centre spécialisé permettrait également d'augmenter le taux de résection de patients classés Borderline ou localement avancés. Ces résultats sont à nuancer par la systématisation du traitement néoadjuvant par Folfirinox sur la période de centralisation. En revanche, la survie restait meilleure dans les centres spécialisés. Cette différence pourrait être expliquée par plusieurs facteurs : l'initiation plus rapide d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant, la présence d'une infrastructure spécialisée. Ces résultats venaient confirmer l'étude de Gooiker et al. également réalisée aux Pays-Bas en 2014[176]. Une revue de la littérature publiée en 2019 dans *Journal of Gastrointestinal*

Surgery, s'est intéressée à la centralisation de la chirurgie pancréatique en Europe [184]. Ils notent que le Royaume-Uni et les Pays-Bas ont fait le choix d'une centralisation différente : là où les Pays-Bas ont opté pour une régionalisation autour de centres spécialisés, sans retirer la chirurgie de centres de moindre envergure, le Royaume-Uni a privilégié une chirurgie réalisée uniquement dans les centres respectant les cut-offs annuels de résection. Au travers des études réalisés dans d'autres pays, on observe des limites à la politique de centralisation : le système de santé et la répartition inégale des centres de haut volume (Allemagne et France), la faible densité de population (Finlande), les facteurs socio-économiques ou l'inefficacité de l'application de la réglementation des cut-offs annuels, ainsi que des raisons de réputation (Allemagne).

Figure 23. Carte de France des centres de haut et moyen volume selon les critères définis par Farges et al., Ann. Of Surg., 2017.



L'originalité de cette étude réside dans l'utilisation de l'analyse multiniveau. Ce modèle est adapté aux données contextuelles car il tient compte de la structure hiérarchique des données. Il s'agissait de prendre en compte l'agrégation des patients au sein des différents établissements hospitaliers ou privés. Les patients d'une même structure partagent des caractéristiques communes qui les différencient des autres patients d'une autre structure. La probabilité que deux patients d'un même centre se ressemblent est plus importante que celle de deux patients de centres différents. Le modèle multiniveau permettait donc de prendre en compte ces effets qui reflètent les différences inter-individuelles au sein des établissements. Nous avons observé qu'ils étaient plus âgés, mais il n'y avait pas de différences en termes de comorbidités, de sexe et de statut socio-économique. Le stade de la maladie, uniquement reflété ici par l'atteinte ganglionnaire et métastatique, ne différait pas entre les centres. Toutefois, ces éléments d'extension de la maladie sont moins pertinents que le statut de résécabilité, non disponible dans nos données. On peut ainsi se demander si les patients opérés dans des centres de bas volume, et n'ayant pas été discuté au sein d'une RCP spécialisée, ne sont pas moins résécables que les patients des hauts volumes. A l'inverse, ces derniers pourraient avoir des maladies localement plus avancées, raison pour laquelle ils seraient sélectionnés et orientés vers un centre de haut volume.

Cette étude permet également d'avoir une photographie sur une période longue de 14 ans de la chirurgie du pancréas au sein de 4 départements français. On constate que quasiment la moitié des résections pour PDAC est réalisée au sein des centres de bas volumes, ce qui est compatible avec les résultats de Farges et al. (56,6% opérés dans les bas volume). On ne retrouvait pas de différences entre les centres en termes de statut socio-économiques. Il semblerait qu'il n'y ait pas d'impact de la déprivation sur l'accès aux centres spécialisés sur

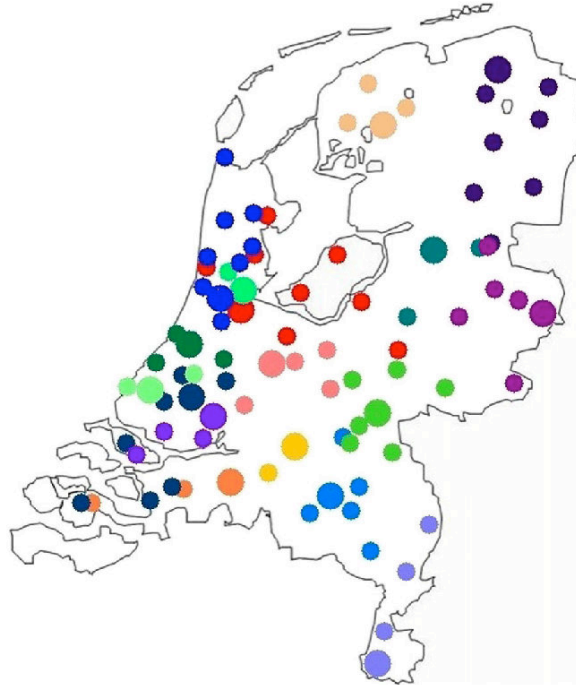
ces 4 départements mais cette hypothèse doit être explorée dans une autre étude. Il existe des disparités géographiques importantes : seuls 1,8% et 2,9% des patients provenant de Côte d'Or et du Finistère, respectivement, sont opérés en centre de haut volume contre 14,3% et 23,5% dans les départements du Calvados et de la Saône-et-Loire, respectivement. Toutefois, dans 3 départements on observe une proportion similaire de patients opérés en centre de bas volume (48,2%, 55,3% et 53,8% pour la Côte d'Or, Saône-et-Loire et Finistère respectivement), le Calvados faisant exception avec 36% de patients opérés en centre de bas volume. Parmi les centres dits de haut volume, seul 2 centres universitaires, situés en Côte d'Or et dans le Calvados répondait à cette définition.

Une des limites importantes de notre étude réside dans la localisation des registres et la population couverte. En effet, nos données ne couvrent qu'une petite partie de la France et ne sont pas représentatives des densités de population d'autres régions situées autour d'agglomérations plus importantes. Les résultats concernant l'effet centre pourrait être différents dans une région qui comprend plus de centres de haut volume. De plus, il nous manquait certaines données importantes qui auraient pu nous permettre de préciser nos résultats : comorbidités sur l'ensemble de la période, statut de résécabilité. Nous n'avons pas pu utiliser l'imputation multiple (MICE) car nous avons utilisé un modèle mixte et cela rendait trop hasardeux l'interprétation des résultats. Enfin, il nous manquait également la distance aux centres spécialisés qui aurait pu nous permettre de mieux comprendre les inégalités géographiques liées à la répartition des centres.

Conclusion

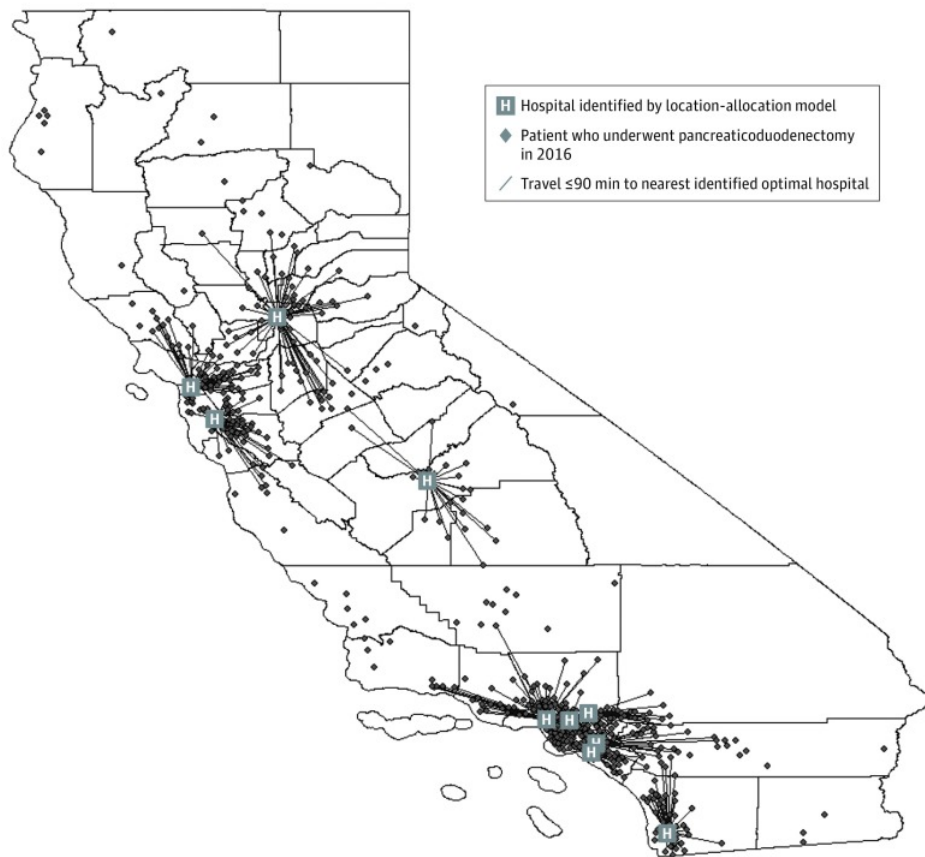
Le volume du centre est un facteur pronostic chez les patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique. Par ailleurs, l'effet centre explique une partie des variations de survie inter-centres. Cette variabilité de survie était essentiellement expliquée par le volume chirurgical annuel dans notre étude. La survie globale est meilleure dans les centres de haut volume. De nombreux facteurs peuvent expliquer ces différences (plateau technique, expérience chirurgicale, marqueurs individuels, morbi-mortalité post-opératoire, les patients les plus comorbides sont moins adressés dans les centres experts...). La centralisation de la chirurgie pancréatique en France paraît difficile devant la disparité de la répartition des centres spécialisés et des particularités régionales (faibles densités, distance au centre). Certains modèles européens (Pays-Bas, Royaume-Uni) adaptés aux particularités régionales ont montré leur efficacité sur l'amélioration de la prise en charge péri-opératoire et de la survie après résection pour PDAC. Les Pays-Bas ont fait le choix d'une centralisation régionale (**Figure 24**). Dix-huit centres sont spécialisés en chirurgie pancréatique et réalisent environ 1000 pancréatectomies par an (soit environ 55 par centre par an). Le seuil de volume est de 20 pancréatectomies par an. L'audit réalisé en 2013 par le Dutch Pancreatic Cancer Audit retrouvait un respect des critères de volume à plus de 90%[185]. La centralisation a toutefois impacté les distances de trajet vers les centres experts mais cela restait très limité au regard de la faible taille du territoire néerlandais[175].

Figure 24. Répartition des centres spécialisés en chirurgie pancréatique (Chaque point de grande taille représente un centre spécialisé avec, en petit et de la même couleur, ses centres de périphérie) *Mackay 2020*



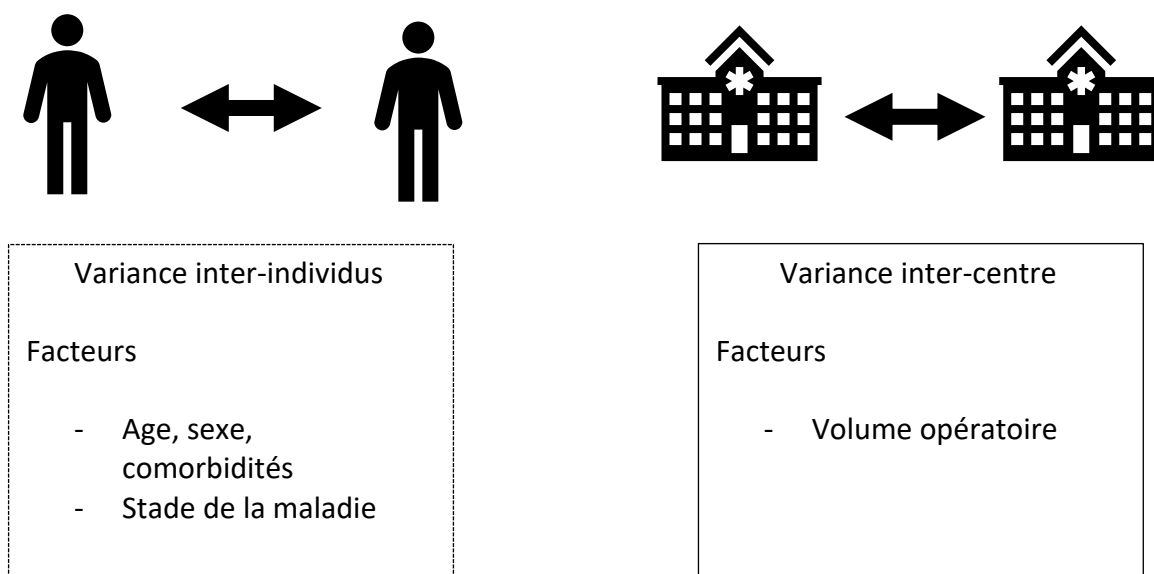
Des états américains comme la Californie, ont adopté une centralisation basée sur le temps de trajet (<90 minutes)(**Figure 25**)[186].

Figure 25. Carte des hôpitaux à localisation optimale identifiés effectuant une DPC et des patients ayant subi une DPC en 2016. Diaz et Pawlik, 2020

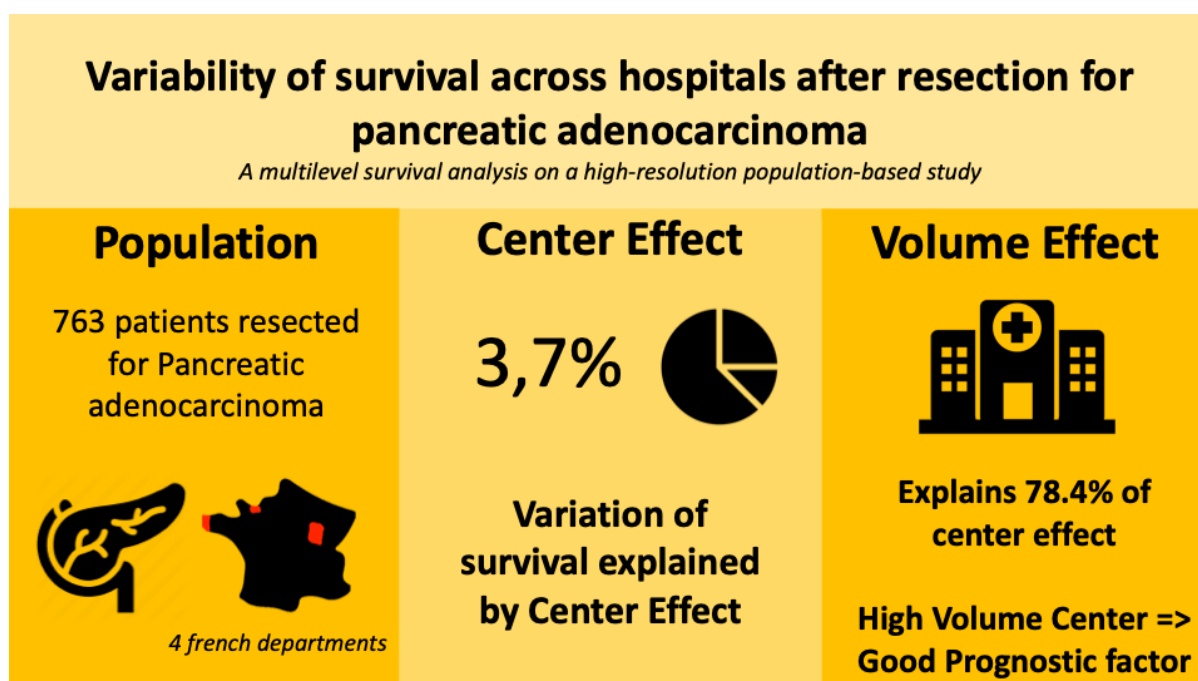


L'échelle et la densité du territoire néerlandais ne sont pas les mêmes qu'en France mais on pourrait appliquer certains aspects de ce modèle aux particularités de notre territoire. On pourrait ainsi affecter aux centres de haut volume existants, la collaboration de centres de moyens et bas volumes au sein de RCP régionales communes. La centralisation doit avoir la vocation de systématiser la prise en charge des patients (du diagnostic au traitement) et de faire collaborer les équipes et non d'exclure certains centres de la chaîne.

Figure 26. Deux échelles de lecture



Visual Abstract



Axe 2 : Les déterminants cliniques

L'impact des complications hémorragiques sur la survie après duodéno pancréatectomie céphalique pour adénocarcinome pancréatique

Introduction

Pierre angulaire du traitement curatif de l'adénocarcinome pancréatique, la chirurgie pancréatique reste associée à une morbidité élevée. L'amélioration récente, à l'échelle de l'histoire de la chirurgie, des techniques d'anesthésie, de réanimation, chirurgicales, d'imagerie médicale diagnostique et interventionnelle ont contribué à la diminution du taux de mortalité et de complications post-opératoires. Toutefois une étude récente mettait en évidence que 73% des patients présentaient des complications suite à une chirurgie pancréatique[187]. La duodéno pancréatectomie céphalique est l'intervention la plus complexe sur le plan anatomique (carrefour vasculaire) et technique (reconstruction pancréatique, biliaire et digestive). Le groupe international d'étude sur la chirurgie pancréatique (ISGPS) a récemment défini des repères ou « benchmarks » sur le taux de complications post-opératoires : 2% pour la mortalité post-opératoire, 53% toutes complications confondues et 14% pour la fistule pancréatique. L'hémorragie post-pancréatectomie ou PPH selon la définition ISGPS est une complication rare et redoutée de la DPC. Associée à une mortalité importante, elle entraîne souvent une reprise chirurgicale ou des thérapeutiques invasives (radiologie/endoscopie interventionnelles) et d'autres complications qui prolongent le séjour du patient. Elle pourrait également engendrer un délai d'accès aux traitements adjuvants, partie indissociable du traitement adjuvant du cancer pancréatique. Les conséquences à court terme (hospitaliers) de la PPH ont été largement décrites dans la littérature. En revanche, la survie à moyen et long terme des patients ayant

souffert d'une PPH n'ont pas été décrits. Le but de ce travail était donc d'explorer les conséquences sur la survie à moyen et long terme, de la PPH après DPC pour cancer.

Matériel et méthodes

Population

Nous avons travaillé sur une population issue de 2 centres chirurgicaux spécialisés en chirurgie pancréatique : les centres hospitalo-universitaires de Rennes et Caen. Nous avons inclus toutes les DPC pour cancers réalisées entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2017. Nous avons exclu les autres interventions pancréatiques (spléno pancréatectomie gauche, pancréatectomie totale) et les indications chirurgicales non oncologiques (pancréatite chronique, tumeurs neuroendocrines bénigne, tumeurs kystiques bénignes).

Définition de la PPH

Figure 27. Définition de la PPH selon l'ISGPS

International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of PPH

Grade	Time of onset, location, severity and clinical impact of bleeding	Clinical condition	Diagnostic consequence	Therapeutic consequence
A	Early (< 24 hours after the surgery), intra- or extraluminal, Mild	Well	Observation, blood count, US and, if necessary, CT	No
B	Early, intra- or extraluminal, severe or Later (> 24 hours after the surgery), intra- or extraluminal, Mild ^a	Often well/intermediate, very rarely life-threatening	Observation, blood count, US, CT, angiography, endoscopy ^b	Transfusion of fluid-blood, intermediate care unit (or ICU), therapeutic endoscopy, ^b embolization, relaparotomy for early PPH
C	Late, intra- or extraluminal, severe	Severely impaired, life-threatening	CT, angiography, endoscopy ^b	Localization of bleeding, angiography and embolization, (endoscopy ^b) or relaparotomy, ICU

^aLate, intra- or extraluminal, mild bleeding may not be immediately life-threatening to the patient but may be a warning sign of later severe hemorrhage ('sentinel bleed') and is therefore grade B.

^bEndoscopy should be performed when signs of intraluminal bleeding are present (melena, hematemesis or blood loss via nasogastric tube).

US, ultrasonography; CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; PPH, postpancreatectomy hemorrhage.

Adapted from Wente et al

Nous avons recensé toutes les complications hémorragiques répondant à la définition ISGPS (**Figure 27**) [188].

Données cliniques pré-, per- et post-opératoires

Les caractéristiques démographiques suivantes des patients ont été recueillies : l'âge, le sexe, poids au moment de l'opération, taille, indice de masse corporelle (IMC), surface corporelle, score ASA (American Society of Anesthesiologists), les comorbidités. Les caractéristiques de la pathologie pancréatique comprenaient l'indication, le drainage biliaire préopératoire endoscopique ou radiologique, et la survenue d'une cholangite avec ou sans pancréatite aiguë, le traitement néoadjuvant. Les résultats suivants des rapports opératoires et des dossiers d'anesthésie ont été recueillis : voie d'abord chirurgicale, durée de l'opération, perte hémorragique peropératoire, nécessité d'une transfusion sanguine peropératoire, l'exérèse d'organes adjacents, l'exérèse vasculaire, la nécessité d'un clampage portal, et le type d'anastomose pancréatique. Les données sur la qualité macroscopique du pancréas (aspect mou ou dur) ont été évaluées par un chirurgien.

Les données postopératoires comprenaient la durée totale de séjour, l'hospitalisation en unité de soins intensifs, la morbidité et la mortalité à 90 jours postopératoires selon la classification de Clavien-Dindo. Les données sur les complications chirurgicales comprenaient la complication hémorragique et son grade (selon la classification ISGPS)[188]. En outre, les variables de la fistule digestive, de la POPF et de son grade (selon la classification de l'International Study Group for Pancreatic Fistula)[189], la présence de collections intra-abdominales sur la tomodensitométrie postopératoire, les complications médicales et le besoin de réintervention ont été enregistrés.

Les résultats pathologiques suivants ont été recueillis : type histologique, taille de la tumeur, nombre de ganglions envahis et retirés, et marges R0/R1 envahies. Les données de survie, y compris la date du dernier suivi, l'état clinique au dernier suivi (vivant/décédé) et la date du décès, ont également été recueillies.

Analyse statistique

Afin d'évaluer l'impact de la survenue de la PPH sur la survie du patient et de mieux comprendre l'histoire naturelle de cette complication, nous avons fait le choix d'utiliser un modèle de survie flexible et non un modèle semi-paramétrique tel que le modèle de Cox. Classiquement utilisé pour les analyses de survie, le modèle de Cox définit un risque de mortalité pour une unité de temps. Le résultat est donc un rapport de risque Hazard Ratio que l'on définit par rapport à un risque de mortalité constante au cours du temps. D'autres hypothèses sont également imposées comme la log-linéarité et la proportionnalité des risques. Cela suppose également que les effets des covariables agissent proportionnellement sur la fonction de risque de base, indépendamment du temps. C'est l'hypothèse des risques proportionnels. Or cette hypothèse n'est pas toujours vérifiée.

Par exemple, le risque de développer un AVC ischémique est de 1,78 (Hazard Ratio) pour un tabagique par rapport à un non tabagique[190]. Ce résultat sous-entend que ce risque est constant au cours du temps et ne tient pas compte de variables dépendantes du temps telles que l'âge, les autres facteurs de risques cardiovasculaires dont l'incidence augmente au cours du temps.

Certains facteurs sont ainsi décrits comme pronostiques sans présager de leur impact sur la survie à moyen ou long terme. L'avantage des modèles paramétriques flexibles est de ne pas faire d'hypothèse sur le risque de base.

Dans le contexte de notre étude, nous voulions étudier l'influence d'un évènement, la complication hémorragique, survenue à un temps t , dans les 90 jours post-opératoires, sur la survie. Notre hypothèse était que cet impact pouvait varier au cours du temps :

- A court terme : En augmentant la mortalité post-opératoire.
- A moyen terme : En diminuant l'accès au traitement adjuvant.
- A long terme, en augmentant la récurrence de la maladie.

Nous avons utilisé la procédure *stpm2* sur le logiciel Stata.



Influence of hemorrhagic complications of pancreatoduodenectomy in patients with cancer on short and long term mortality.

Alexandre Thobie a,b,*, Fabien Robin c, Benjamin Menahe m a,b, Jean Lubrano a, Karim Boudjema c, Arnaud Alves a,b, Olivier Dejardin d,b, Laurent Sulpice c

aDepartment of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Normandie, France

b“ANTICIPE” U1086 INSERM - University of Caen Normandy, Team Ligue contre le Cancer, Centre François Baclesse, Caen, Normandie, France

cDepartment of Digestive Surgery, University Hospital of Rennes, Bretagne, France

dDepartment of Clinical Research, University Hospital of Caen, Normandie, France

* Correspondence: alexandre.thobie@hotmail.fr

Simple Summary: With a mortality rate of up to 30%, Post pancreatotomy hemorrhage (PPH) remain the most lethal surgical complication that can occur after pancreatoduodenectomy (PD). PPH is associated with surgical reintervention, septic complications which lead to longer hospital stay and delay in receipt of adjuvant therapy. The aim of this study was to evaluate impact of PPH on long term survival after PD for cancer in a bicentric population (830 patients). We used a survival model of Royston-Parmar to observe evolution of mortality risk over time. PPH negatively impacted survival until 6th month post-operatively in PPH-group (n=101, 12.2%). After this 6-month period, the PPH had no more influence on mortality. Time window between the postoperative day 90 and the sixth month following PPH after PD appeared to be a critical period to improve survival outcomes of PPH patients.

Citation: Lastname, F.; Lastname, F.; Last-name, F. Title. *Cancers* **2021**, *13*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Received: date

Accepted: date

Published: date

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: With a mortality rate of up to 30%, post-pancreatectomy hemorrhage (PPH) remains a serious complication after pancreatoduodenectomy (PD) for cancer. Little is known about the long-term survival of patients after PPH. This retrospective study aimed to evaluate the impact of PPH on long-term survival after PD. Methods: The study included 830 patients (PPH, n=101; non-PPH, n=729) from two centers, who underwent PD for oncological indications. PPH was defined as any bleeding event occurring within 90 days after surgery. A flexible parametric survival model was used to determine the evolution of the risk of death over time. Results: At postoperative day 90, PPH significantly increased the mortality rate (PPH vs. non-PPH: 19.8% vs. 3.7%, $p<0.0001$), severe postoperative complication rate (85.1% vs. 14.1%, $p<0.0001$), and decreased median survival (18.6 months vs. 30.1 months, $p=0.0001$). PPH was associated with an increased mortality risk until the sixth postoperative month. After this 6-month period, the PPH had no more influence on mortality. Conclusions: PPH had a negative impact on the short-term overall survival beyond postoperative day 90 and up to six months after PD. However, compare to non-PPH patients, this adverse event had no impact on mortality after a 6-month period.

Keywords: Pancreatoduodenectomy, hemorrhage, survival.

1. Introduction

Although pancreatic surgery is associated with an increased risk of morbidity and mortality, multidisciplinary care at specialized centers has significantly improved postoperative surgical outcomes.[1,2] Pancreatoduodenectomy (PD) remains a surgically challenging procedure, with a high morbidity rate of 40%.[3,4] Postoperative pancreatic fistula (POPF) is the most frequent complication of PD, with a prevalence of up to 30%

depending on the studies.[5] This serious complication has a mortality rate of 7.1–23.3%.[6,7] Hemorrhage after PD or postpancreatectomy hemorrhage (PPH) is the second most serious postoperative complication, which could worsen POPF. More than 10 years ago, the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) defined PPH as “any postoperative hemorrhagic event after PD, including the severity of the clinical picture and the time of onset.”[8] Despite a prevalence of 2–16%,[9–11] PPH remains a lethal complication, with mortality of up to 30%, which is known to many digestive surgeons. First, PPH could be life-threatening in the short term. Second, PPH could lead to septic complications in the medium term and delay hospital discharge. Furthermore, the diagnostic and therapeutic management of PPH is complex, multidisciplinary care, including an interventional radiologist, resuscitator, anesthetist, and gastroenterologist, and prevention of pancreatic leak is necessary.[12] While medium- and long-term surgical outcomes of esogastric and colorectal cancer surgery[13–15] and pancreatic surgery[16,17] have been investigated, only few studies have evaluated these parameters for PPH. Pancreatic leak after PD has been reported to be a negative prognostic factor and an independent prognostic markers of disease-free survival[16,18,19]. Hypotheses suggest that severe complications may lead to delayed adjuvant treatment or early recurrence due to local inflammation [20]. Literature is poor concerning impact of PPH on long term outcomes after PD for cancer. This bicentric study aimed to assess the impact of PPH on the postoperative survival of cancer patients who underwent PD.

2. Materials and Methods

Population

In this retrospective study, we identified all consecutive patients, >18 years old, who underwent PD for oncological indications at two university hospital centers (University Hospital of Caen and University Hospital of Rennes) from the hospital databases between January 1, 2005, and December 31, 2017, and examined the date retrospectively. According to hospital volume, these two university hospital centers were defined as high-volume centers for pancreatic surgery (≥ 20 resections annually).[22] Oncological indications included pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), common bile duct carcinoma (CBDC), neuroendocrine tumors, duodenal adenocarcinoma, ampullary cancers, malignant intra-ductal papillary mucinous neoplasms, kidney cancers metastasis. Other non-oncological indications, such as chronic pancreatitis, pancreatic pseudocyst, duodenal polyps, were excluded. This study was approved by the Institutional Ethics Committee of the two participating centers (approval number: 1776).

Exclusion criteria

Patients with the following criteria were excluded: age <18 years old, non-oncologic indication (chronic pancreatitis, benign pancreatic cyst, others pancreatic surgery than PD).

PPH definition

PPH was defined as any bleeding event occurring within 90 days after surgery, according to the ISGPS classification, with three parameters: time of onset (early, ≤ 24 hours after the end of the index operation; or late, >24 hours), location (intraluminal, within the digestive tract; or extraluminal, within the peritoneal cavity or drainages), and severity (moderate or severe).[8] Three different grades of PPH (grades A, B, and C) were defined according to the onset time, location, and severity of bleeding as well as its clinical impact. Population was divided into 2 groups: PPH and Non-PPH group.

Clinical variables

The following demographic characteristics of the patients were collected: age, sex, weight at time of surgery, height, body mass index (BMI), body surface area, American

Society of Anesthesiologists (ASA) score, comorbidities (including diabetes), and neurological, cardiological, and pneumological histories. The characteristics of pancreatic pathology comprised indication, preoperative endoscopic or radiological biliary drainage, and occurrence of cholangitis with or without acute pancreatitis. Information on neoadjuvant treatment was also recorded.

Intraoperative and postoperative variables

The following findings of operative reports and anesthetic records were collected: surgical approach (laparotomy, laparoscopy, or robot), requirement of conversion in cases of laparoscopic or robotic approach, operating time (in minutes), intraoperative hemorrhage loss (in mL), requirement for intraoperative blood transfusion, number of transfusion units of red blood cells, removal of contiguous organs, vascular removal (venous, arterial, and type of removal), vascular reconstruction, requirement for portal clamping and its duration (in minutes), and pancreatic anastomosis type (pancreatojejunostomy or pancreatogastrostomy). Data on the macroscopic quality of the pancreas (soft or hard aspect) were evaluated by a surgeon. Drainage data at the end of surgery were also collected.

Postoperative data included the total length of stay (LOS), hospitalization in the intensive care unit (in days), morbidity at postoperative day 90 according to the Clavien–Dindo classification,[23] and mortality at postoperative day 90. Data on surgical complications included hemorrhagic complication and its grade (according to the ISGPS classification)[8] and biliary fistula occurrence. Furthermore, variables of digestive fistula, POPF and its grade (according to the International Study Group for Pancreatic Fistula classification),[24] the presence of intra-abdominal collections on postoperative computed tomography scan, medical complications (neurological, cardiological, nephrological, and septic), and reintervention requirement were recorded.

Histopathological data

The following pathological findings were collected: histological type, tumor size, number of nodes invaded and removed, and invaded R0/R1 margins. Survival data, including the last follow-up date, clinical status at the last follow-up (alive/deceased), and death date, were also collected.

Statistical analysis

Overall survival was calculated as the time from the initial diagnosis to the death date or last follow-up date. The end of the study period was April 30, 2020, with no patients lost to follow-up. Median survival rates were calculated using the Kaplan–Meier method. A non-parametric log-rank test was used to compare survival curves.

A flexible parametric survival model (Royston–Parmar model) was used to elucidate the evolution of risk of death over time. While Cox logistic regression model is commonly used to study survival, this method does not account for the evolution of baseline mortality risk over time, which could be achieved with a flexible parametric survival model; therefore, the flexible parametric Royston–Parmar model was used to determine the survival probability at the third postoperative year as a function of PPH and the evolution of mortality risk over time.[25] The stpm2 procedure on the Stata statistical software was used for this analysis.[26] Stata software (version 13.1, StataCorp LLC, College Station, TX, USA) was used for the statistical analyses. A value of 0.05 was set for significance.

Survival analyses were performed in the short term (6 months postoperatively) and in the long term (after exclusion of patients who died within 6 months postoperatively). Survival analyses were not stratified according to of histological subgroups due to small numbers within each subtype.

3. Results

Perioperative characteristics

1. Clinical and operative characteristics

A total of 830 consecutive patients (PPH, n=101; non-PPH, n=729) were included in this study. Among these patients, 59.3% were men and 40.7% were women. The average age of the patients was 65.5 ± 10.9 years (**Table 1**). The number of women was significantly higher in the non-PPH group than in the PPH group (42.0% vs. 31.7%, $p=0.048$). The incidence of preoperative cholangitis was significantly higher in PPH patients than in non-PPH patients (7.1% vs. 2.2%, $p=0.006$). No significant differences were noted in age, ASA score, mean BMI or BSA comorbidities of diabetes mellitus or cardiovascular diseases, and neoadjuvant treatment. There were significantly more patients with cardiovascular diseases and fewer patients with preoperative biliary drainage in the PPH subgroup with grade C than in the non-PPH subgroup ($p=0.004$ and $p=0.03$, respectively). There were twice as many patients with neoadjuvant chemotherapy in the PPH subgroup with grade C as that in the non-PPH group; however, the difference was not statistically significant (7.8% vs. 14.0%, $p=0.2$).

Table 1. Clinical and operative characteristics of the PPH (n=101) and non-PPH (n=729) groups (* Chi-squared test, † Student's t test). Grade B and C PPH groups are compared to the non-PPH group (With only 3 patients, the Grade A PPH group does not appear in the table).

Variables	Total (n=830)	Non-PPH (n=729) (87.8%)	PPH (n=101) (12.2%)	P values*	Grade B PPH (n=48) (5.8%)	p value*	Grade C PPH (n=50) (6.0%)	p value*
Sex (M/F)	492 (59.3%)/338 (40.7%)	423(58.0%)/306 (42.0%)	69 (68.3%)/32(31.7%)	0.048	29(60.4%)/19(39.6%)	0.7	37(74.0%)/13(26.0%)	0.03
Mean Age (years) (standard deviation)	65.5 +/- 10.9	65.4 +/- 11.0	66.0 +/- 10.3	0.6†	64.4 +/- 1.7	0.6†	66.9 +/- 1.1	0.2†
ASA score				0.6		0.4		0.5
1	134 (16.7%)	121 (17.2%)	13 (13.0%)		7 (14.6%)		5 (10.0%)	
2	508 (63.2%)	443 (62.9%)	65 (65.0%)		32 (66.7%)		32 (64.0%)	
3	158 (19.6%)	137 (19.5%)	21 (21.0%)		8 (16.7%)		12 (24.0%)	
4	5 (0.5%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)		1 (2.0%)		0 (0.0%)	
missing	26	25	1		0 (0.0%)		1 (2.0%)	
Mean BMI (kg/m ² +/-sd)	24.8 +/- 4.2	24.8 +/- 4.2	25.2 +/- 3.7	0.3†	25.02 +/- 0.5	0.3†	25.3 +/- 0.6	0.2†
Mean Body Surface (m ² +/-sd)	1.83 +/- 0.22	1.82 +/- 0.21	1.87 +/- 0.23	0.05†	1.86 +/- 0.03	0.08†	1.87 +/- 0.3	0.08†
Diabete mellitus	144 (17.4%)	132 (18.2%)	12 (11.9%)	0.1	4 (8.3%)	0.08	8 (16.0%)	0.7
Cardiovascular diseases	333 (40.1%)	285 (39.1%)	48 (47.5%)	0.1	17 (35.4%)	0.6	30 (60.0%)	0.004
Loss of weight	320 (38.8%)	287 (39.7%)	33 (32.7%)	0.2	15 (31.3%)	0.2	16 (32.0%)	0.3
Preoperative acute pancreatitis	115 (13.9%)	102 (14.0%)	13 (12.9%)	0.8	6 (12.5%)	0.8	7 (14.0%)	1
Preoperative cholangitis	23 (2.8%)	16 (2.2%)	7 (7.1%)	0.006	4 (8.5%)	0.01	3 (6.0%)	0.08
Preoperative biliary drainage	265 (32.2%)	238 (33.0%)	27 (26.7%)	0.2	17 (35.4%)	0.8	9 (18.0%)	0.03

Neoadjuvant treatment (chemo/radiochemotherapy)	65 (7.8%)	57 (7.8%)	8 (7.9%)	1	1 (2.1%)	0.3	7 (14.0%)	0.2
Operative characteristics								
Surgical approach				0.2		0.4		0.05
Open	806 (97.1%)	710 (97.4%)	95 (95.0%)		46 (95.8%)		46 (92.0%)	
Laparoscopy / Robotic	22 (2.7%)	19 (2.6%)	6 (5.0%)		2 (4.2%)		4 (8.0%)	
Operative time (min) (mean, CI95%)	314.3 [306.9-321.7]	311.4 [303.5-319.2]	334.5 [313.5-355.5]	0.04†	348.5 [310.7-386.3]	0.03†	328.3 [297.0-359.5]	0.3†
Operative blood transfusion	182 (28.3%)	156 (27.3%)	26 (35.6%)	0.1	13 (28.3%)	0.2	15 (33.0%)	0.5
Mean number of blood units (sd)	3.0 +/- 1.8	3.1 +/- 1.7	2.5 +/- 1.9	0.1†	2.4 +/- 0.5	0.2†	2.5 +/- 0.6	0.3†
Extensive resection (other organs)	77 (9.3%)	68 (9.4%)	9 (8.9%)	0.9	2 (4.2%)	0.2	7 (14.0%)	0.3
Vascular resection	192 (23.1%)	164 (22.5%)	28 (27.7%)	0.2	11 (22.9%)	0.9	16 (32.0%)	0.1
Venous resection	164/192 (85.4%)	140/164 (85.4%)	24/28 (85.7%)	1	9 (18.8%)	0.9	14 (28.0%)	0.1
Arterial resection	26 (13.5%)	20 (12.2%)	6 (21.4%)	0.2	3 (6.3%)	0.2	3 (6.0%)	0.2
Quality of pancreatic (soft)	382 (53.0%)	316 (49.9%)	66 (75.0%)	<0.0001	31 (77.5%)	0.001	34 (68.0%)	0.001
Pancreatic anastomosis				1		0.8		0.7
Pancreatogastrostomy	219 (26.5%)	192 (26.4%)	27 (26.7%)		13 (27.1%)		12 (24.0%)	
Pancreatojejunostomy	582 (70.4%)	512 (70.4%)	71 (70.3%)		32 (66.7%)		37 (74.0%)	
None	26 (3.1%)	23 (3.2%)	3 (3.0%)		3 (6.3%)		1 (2.0%)	

2. Operative outcomes

Compared with non-PHH patients, PPH patients were significantly associated with a soft pancreatic texture (PPH vs. non-PPH: 75.0% vs. 49.9%, $p<0.0001$) and a longer operating time (334.5 vs. 311.4 minutes, $p=0.04$) (Table 1). No significant differences were noted in vascular resection, intraoperative transfusion, and the average number of transfused red blood cell units between the two groups.

3. Surgical outcomes

On postoperative day 90, the overall mortality rate of all patients who underwent PD was 5.7%. The mortality and severe morbidity (grade $\geq$ IIIb) rates of the PPH group in cases of PPH were four (19.8% vs. 3.7%, $p<0.0001$) and six (85.1% vs. 17.1%, $p<0.0001$) times higher than those of the non-PPH group, respectively. PPH occurrence was significantly correlated with an increased prevalence of pancreatic fistula, biliary fistula, gastro-jejunal fistula, and intra-abdominal collections (Table 2). There were 3 PPH patients with grade A (3.0%), 48 with grade B (47.5%), and 50 with grade C (49.5%). The characteristics of each PPH grade were reported in Table S1. Total LOS was higher in the PPH group than in the non-PPH group (28.8 vs. 17.4 days, $p<0.0001$). In addition, the number of patients admitted to the intensive care unit (60.3% vs. 18.4%) and the LOS in the intensive care unit (10.2 vs. 1.6 days, $p<0.0001$) were higher in the PPH group than in the non-PPH group (Table 2). Time of onset for Grade B PPH and Grade C PPH was 8.9 and 13.2 days (Supplementary Data 1). In Grade B PPH, 41.8% of patients needed a reintervention to control bleeding versus 72.0% in Grade C PPH ($p=0.005$). Detailed results on onset, locations and management of PPH are shown in Supplementary Table 1.

Table 2. Morbidity and mortality in the PPH and non-PPH group (* Chi-squared test, † Student test). Grade B and C PPH groups are compared to the non-PPH group (With only 3 patients, the Grade A PPH group does not appear in the table).

Variables	Total (n=830)	Non-PPH (n=729) (87.8%)	PPH (n=101) (12.2%)	p values*	Grade B PPH (n=48) (5.8%)	p value	Grade C PPH (n=50) (6.0%)	p value
Length of stay (days) (median, range)	18.7 +/- 11.4	17.4 +/- 9.4	28.8 +/- 17.3	<0.0001†	23.7 +/- 14.5	<0.0001†	33.9 +/- 18.7	<0.0001†
Morbidity								
Day 90 Mortality	47 (5.7%)	27 (3.7%)	20 (19.8%)	<0.0001	5 (10.4%)	0.02	15 (30.0%)	<0.0001
Day 90 Dindo-Clavien > IIIb	210 (25.4%)	124 (17.1%)	86 (85.1%)	<0.0001	35 (72.9%)	<0.0001	50 (100.0%)	<0.0001
Surgical complications								
Pancreatic fistula (POPF)	245 (29.8%)	188 (26.1%)	57 (56.4%)	<0.0001	23 (47.9%)	0.001	33 (66.0%)	<0.0001
Biliary fistula	42 (5.1%)	27 (3.7%)	15 (14.9%)	<0.0001	5 (10.4%)	0.03	10 (20.0%)	<0.0001
Digestive fistula	14 (1.7%)	5 (0.7%)	9 (9.1%)	<0.0001	4 (8.7%)	<0.0001	5 (10.0%)	<0.0001
Collections	194 (23.4%)	149 (20.4%)	45 (44.6%)	<0.0001	18 (37.5%)	0.005	27 (54.0%)	<0.0001
Delayed gastric emptying	442 (53.3%)	382 (52.4%)	60 (59.4%)	0.2	25 (52.1%)	1	33 (66.0%)	0.06
Medical complications								
Infection	176 (21.5%)	134 (18.7%)	42 (42.4%)	<0.0001	17 (36.2%)	0.003	25 (50.0%)	<0.0001
Pulmonary disease	33 (4.0%)	27 (3.7%)	6 (5.9%)	0.3	2 (4.2%)	0.8	4 (8.0%)	0.1
Heart failure	13 (1.6%)	8 (1.1%)	5 (5.0%)	0.003	1 (2.1%)	0.5	4 (8.0%)	<0.0001

4. Oncological outcomes

Oncological outcomes are presented in **Table 3**. No significant differences were noted in surgical indication ($p=0.2$), tumor size (PPH vs. non-PPH: 2.7 vs. 3 cm, $p=0.3$), removed lymph nodes (15.7 vs. 17.8, $p=0.07$), invaded lymph nodes (1.5 vs. 2, $p=0.8$), or invaded margins (16.3% vs. 15.2%, $p=0.8$) between the two groups. For PDAC, no significant difference in the AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2017 stage was observed ($p=0.4$).

Table 3. Histological characteristics of the PPH (n=101) and non-PPH (n=729) groups (* Chi-squared test, † Student test). Grade B and C PPH groups are compared to the non-PPH group (With only 3 patients, the Grade A PPH group does not appear in the table).

Variables	Total (n=830)	non PPH (n=729)	PPH (n=101)	p values*	Grade B PPH (n=48) (5.8%)	p value	Grade C PPH (n=50) (6.0%)	p value
Histological type				0.2		0.2		0.4
Pancreatic ductal adenocarcinoma	421 (50.7%)	377 (45.4%)	43 (42.6%)		18 (37.5%)		23 (46.0%)	
Common Bile Duct carcinoma	110 (12.0%)	88 (12.1%)	22 (21.8%)		12 (25.0%)		9 (18.0%)	
Malignant Ampulloma	118 (14.2%)	105 (14.4%)	13 (12.9%)		8 (16.7%)		5 (10.0%)	
Intraductal papillary mucinous neoplasm	65 (7.8%)	58 (7.9%)	8 (7.9%)		5 (10.4%)		3 (6.0%)	
Neuro-endocrine tumor	44 (5.3%)	39 (5.3%)	5 (4.9%)		3 (6.3%)		2 (4.0%)	
Duodenal adenocarcinoma	57 (6.9%)	49 (6.7%)	8 (7.9%)		2 (4.2%)		6 (12.0%)	
Kidney cancer metastasis	15 (1.8%)	13 (1.8%)	2 (2.0%)		0 (0.0%)		2 (4.0%)	
Tumor size (cm)(mean, sd)	2.9 +/- 2.0	3.0 +/- 2.0	2.7 +/- 1.6	0.3†	2.6 +/- 2.0	0.2†	2.9 +/- 1.6	0.8†
Number of lymph node removed (mean, sd)	17.5 +/- 10.9	17.8 +/- 10.8	15.7 +/- 11.1	0.07†	13.7 +/- 7.6	0.013†	17.6 +/- 13.7	0.9†
Number of lymph node invaded (mean, sd)	1.9 +/- 2.9	2.0 +/- 3.0	1.5 +/- 2.5	0.1†	1.4 +/- 2.4	0.2†	1.5 +/- 2.4	0.3†
Invaded margin (R1)	123 (15.4%)	107 (15.2%)	16 (16.3%)	0.8†	8 (16.7%)	0.7	8 (16.0%)	0.8
AJCC 2017 Stage for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma				0.4		0.5		0.3
IA	20 (4.8%)	16 (4.2%)	4 (9.1%)		1 (5.6%)		2 (8.7%)	
IB	28 (6.7%)	25 (6.6%)	3 (6.8%)		1 (5.6%)		1 (4.3%)	
IIA	75 (17.7%)	66 (17.5%)	9 (20.5%)		3 (16.7%)		6 (26.1%)	
IIB	261 (62.0%)	237 (62.9%)	24 (54.5%)		12 (66.7%)		11 (47.8%)	
III	23 (5.5%)	23 (6.1%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
Unknown	14 (3.3%)	10 (2.7%)	4 (9.1%)		0 (0.0%)		3 (13.0%)	

Survival analysis

The median survival times were 30.1 months (28.2–35.0 months) and 18.6 months (11.4–24.0 months) in the non-PPH and PPH groups, respectively (log-rank test, $p=0.0001$). **Figure 1** shows the evolution of mortality risk over time with a parametric flexible survival model. The mortality risk was significantly higher in PPH patients than in non-PPH patients until six months post operation. After this 6-month period, the mortality for PPH patients was comparable to non PPH patients.

Results on short-term and long-term overall survival are presented in **Table 4**. Short-term overall survival was performed at 6 months post-operation. In the multivariate analysis, PPH ($p<0.0001$ was a pejorative short-term prognostic factor), especially Grade B and C PPH. The others short-term prognostic factors were receipt of adjuvant chemotherapy, resection margin and indications of resection other than PDAC and CBDC. In long-term overall survival, patients who died before 6 months were excluded from analysis. PPH was no longer a prognostic factor ($p=0.2$). Advanced age, lymph node invasion, invaded resection margins, adjuvant chemotherapy and PDAC were pejorative prognostic factors.

Figure 1. The functions of mortality risk over time in the PPH (red, $n=101$) and non-PPH (blue, $n=729$) groups in the flexible parametric survival analysis.

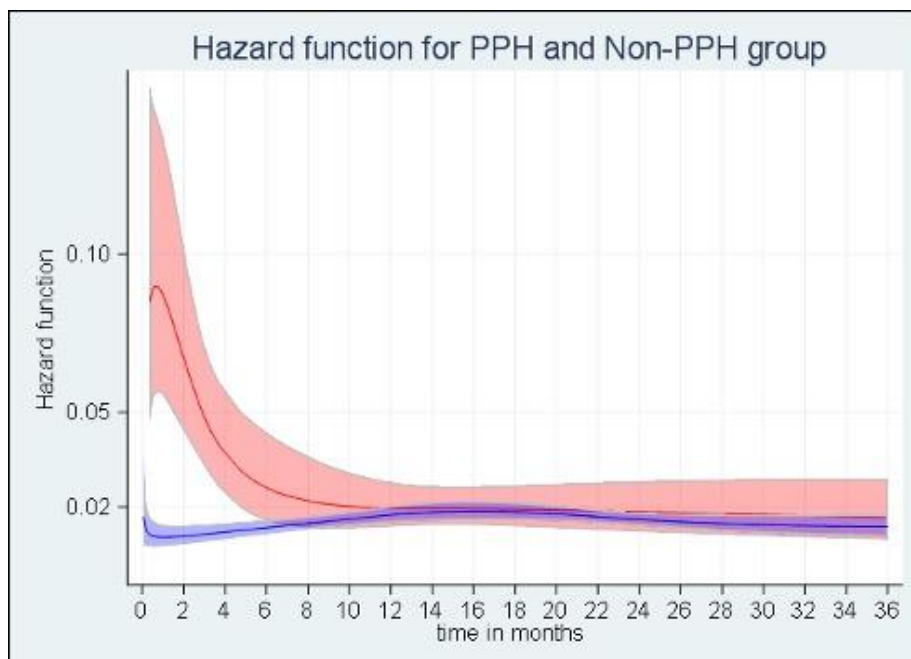


Table 4. Multivariate flexible survival analyses of short and long term survival. (With only 3 patients, the Grade A PPH group does not appear in the table).

Variables	Short-term survival analyses (until 6 months)		Long-term survival analyses (after 6 months)	
	HRa [†] [95%CI]	p	HRa [†] [95%CI]	p
Sex		0.2		0.9
<i>Male</i>	Ref.		Ref.	
<i>Female</i>	0.68 [0.40-1.17]		0.98 [0.77-1.26]	
Age (years)		0.8		0.003
<60 years	Ref.		Ref.	
60-75 years	0.62 [0.32-1.20]		1.03 [0.75-1.42]	
>75 years	0.83 [0.45-1.54]		1.49 [1.09-2.03]	
ASA score		0.7		0.4
≤2	Ref.		Ref.	
>2	0.92 [0.52-1.62]		1.11 [0.83-1.49]	
Histological type		0.001		0.4
<i>PDAC</i>	Ref.		Ref.	
<i>CBDC</i>	1.25 [0.68-2.32]		0.68 [0.46-0.99]	
<i>Others</i>	0.28 [0.13-0.64]		0.53 [0.38-0.74]	
Lymph node invasion[§]		0.5		0.006
<i>No</i>	Ref.-		Ref.	
<i>Yes</i>	1.12 [0.75-1.95]		1.41 [1.06-1.89]	
Tumor size (TNM classification)		0.06		0.01
≤T2	Ref.		Ref.	
>T2	1.98 [0.99-4.01]		1.40 [1.01-1.97]	
Resection margins		0.009		0.02
<i>Disease-free margins</i>	Ref.		Ref.	
<i>Invaded margins</i>	2.09 [1.17-3.74]		1.43 [1.06-1.94]	
Grade PPH		<0.0001		0.2
<i>Non-PPH</i>	Ref.		Ref.	
<i>PPH B</i>	2.31 [1.06-5.04]		1.23 [0.71-2.14]	
<i>PPH C</i>	5.35 [2.75-10.39]		1.35 [0.76-2.40]	
POPF		0.4		0.6
<i>No POPF</i>	Ref.		Ref.	
<i>POPF</i>	1.47 [0.85-2.52]		1.04 [0.77-1.41]	
Adjuvant Chemotherapy		<0.0001		<0.0001
<i>No</i>	Ref.		Ref.	
<i>Yes</i>	0.13 [0.06-0.28]		1.75 [1.34-2.28]	
Neoadjuvant treatment (Chemo/radio-therapy)		0.6		0.7
<i>No</i>	Ref.		Ref.	
<i>Yes</i>	1.16 [0.45-2.99]		1.06 [0.63-1.78]	

*For short-term survival analyses, end point was 6 months post-operatively, for long-term survival analyses, end point was 36 months post-operatively and deaths within 6 months was excluded from analyses

4. Discussion

Our results highlight that the influence of PPH after cancer resection on mortality is limited to short term survival. Considering only patients who survived at least 6 months, PPH patients and non-PPH patients had comparable mortality risks. Thus, for those patients, PPH is no longer associated with a pejorative prognosis compared to non PPH patients. This result could have interesting implications for patient's psychologic well-being.

Our study highlights the dynamic of mortality associated with PPH. Even though the effect of PPH on mortality was not significant after 6 months, mortality increased immediately during the first month after PD then decreased quickly until six months post operation. Thus, mortality risk should be assessed until six months post PD, rather than until day 90 post operation, as is common practice. This result should be considered in daily practice for the active follow up of patients after a PPH.

In this study, the prevalence of PPH after PD was 12.2%, [11] consistent with previously published data (2–23%) [10,27–29]. In large retrospective studies with all types of pancreatectomies, the prevalence of PPH ranged from 7% to 16% [6][30][31–34]. However, the inclusion of left and total pancreatectomies tended to underestimate the prevalence of PPH because these procedures have a lower incidence of bleeding events. In fact, in a large cohort of 2,429 patients, PD, which represented 60.8% of total pancreatectomies, had a PPH incidence of 8.7%, while distal and total pancreatectomies had an incidence of 4.5% and 8%, respectively [32]. A more recent meta-analysis of 7,400 patients showed an incidence of 1.6–12.3% for late PPH after 24 hours. However, the incidence of PPH was approximately 3% in studies with a more extended cut-off time at postoperative days 5 or 7. [2] In a previous study, mortality related to bleeding complications was reported to be 21.5% in all PPH grades, with a range of 3.0–66.7% [27,35–37]. In our study, the mortality rate reached 30.7% in PPH patients with grade C, which was comparable to the 35% mortality rate in late PPH patients, as reported in a meta-analysis by Roulin et al. [10]. As described in literature, Grade C PPH occurred later in the second post-operative period and was associated with higher mortality rates than grade B PPH [34,38]. POPF occurred 56.4% of PPH group. Yekebas et al. reported 55% of PPH associated with POPF [30]. In our centers, Somatostatin analogs were used during operative and post-operative period to prevent POPF and every patient has a passive drainage. Lipase and/or amylase were measured on drainage at postoperative days 1, 3 and 5. Control CT-scan was performed at postoperative day 7. There was more preoperative cholangitis in PPH group than in non-PPH group (7.1% vs 2.2%, $p=0.006$). Preoperative cholangitis has been observed as an independent predictor of POPF, which can lead to PPH [39].

The impact of PPH on medium- and long-term outcomes has been scarcely reported. The impact of PPH on survival without major complications has been the subject of several studies [16,40–44]. In pancreatic surgery, the impact of severe complications has mainly been described for pancreatic cancer [45]. Major complications, such as those with Clavien–Dindo grades III and IV, were pejorative prognostic factors in patients who underwent surgery for borderline or locally advanced carcinoma but not in resectable patients. The absence or delayed completion of chemotherapy might explain the negative impact of PPH on survival and earlier tumor recurrence [21]. Many studies have demonstrated that postoperative complications might influence early cancer recurrence via immunomodulatory mechanisms [17,46,47]. Nathan et al. analyzed Surveillance Epidemiology and End Results program data and highlighted that patients who underwent resection for pancreas cancer with serious postoperative complications had worse survival outcomes even if these complications were successfully treated [42]. Furthermore, patients who experienced serious complications had a more restricted access to adjuvant chemotherapy. Even after excluding deaths within the first 6 months, serious complications had a negative impact on long-term survival. However, serious complications were defined by the length of hospital stay and differed from the Dindo–Clavien classification. These results are conflicting with our findings. For long-term survival, after exclusion of deaths

within the first 6 months, there was no difference in survival between patients in the PPH group and those in the non-PPH group. Other studies are in agreement with these results[49]. In a recent systematic review on the impact of POPF on long term outcomes, only one study among sixteen found lower overall survival for patients with POPF[50]. Most of these studies used a Cox regression model which does not take into account the baseline risk or the variation in mortality risk over time.

Compared with the classical semi-parametric regression analysis (Cox model), statistical analysis using a flexible parametric survival model represents an innovative and optimized approach to assess the change over time in the impact of prognostic factors. One of the main strengths of the present study was the use of a flexible parametric survival model (Royston–Parmar model) to better understand the time-dependent postoperative mortality risk of patients [25]. Survival analysis is usually conducted using a semi-parametric Cox model that poorly reflects the clinical significance of the duration of this postoperative outcome. In contrast, this flexible Royston–Parmar model allowed the evaluation of mortality risk overtime to better determine the prognostic utility of different factors. In this regard, the Royston–Parmar model provided information on when and how long a prognostic factor could influence survival. Moreover, HR estimation at all time points, which was not possible using the Cox model, could be achieved with the Royston–Parmar model. The present study showed that PPH had a significant impact on survival until the sixth postoperative month. Beyond this period, the survival curves of patients with and without PPH were similar. While the prognostic factors identified in this study might influence the survival outcomes of patients in the short (postoperative mortality) and medium term, they had little impact on long-term survival, as demonstrated with the Royston–Parmar model. Since most investigations of the impact of complications on survival after PD used semi-parametric models, the application of flexible parametric survival models could allow a better understanding of postoperative outcomes.

This study has some limitations. First, due to the retrospective nature of the study, the broad spectrum of histological characteristics, and the absence of cancer recurrence data, the study results should be interpreted with caution; these limitations could result in a bias. Some data were missing. For example, it would have been interesting to evaluate pancreatic fistula risk score since POPF is associated with PPH [51,52], but Wirsung diameter was missing in a large part of our database. Second, the study results were derived from two high-volume specialized centers, wherein the volume of patients might have influenced PD morbidity and mortality, as shown in a recent French multicenter study [22]. Third, no histological difference was noted between the PPH and non-PPH groups in the subgroup analyses of PDAC and CBDC. Fourth, factors contributing to the influence of PPH on survival until the sixth postoperative month were not determined. In this regard, the delay in chemotherapy or the inability to perform adjuvant chemotherapy might be accountable for this observation. PPH could delay access to chemotherapy and decrease disease-free survival. Even though post-operative complications were the main contributing causes of death for such patients, the accurate cause of death was unknown. It would be of interest to have this information to benefit from a better comprehension of mortality risk during the first 6 months after PPH events. Unfortunately, patients who died outside the two hospitals included had unknown causes of death. Our main result is that after a 6-month delay from PPH, mortality in excess was comparable in both groups. Finally, data on disease recurrence was not available. Given the aforementioned limitations, future multicenter studies are warranted to validate these results.

5. Conclusion

This study demonstrated that PPH worsened medium-term survival in patients undergoing PD but not long-term survival. Therefore, mitigative measures must be integrated into therapeutic decisions after PD. The time window between the postoperative day 90 and the sixth month following PPH after PD appeared to be a critical period to improve the survival outcomes of PPH patients. However, the increased mortality risk of

PPH patients disappeared after six months, providing some prognostic reassurance for PPH patients with a survival of at least 6 months. Nevertheless, these observations suggested that the six-month mortality rate should be included in PD outcome assessment.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1, Table S1. Clinical presentation and therapeutic management of PPH grade B(n=48) and C (n=50) (*chi2-test, ?Student t-test).

Author Contributions: Conceptualization, Karim Boudjema, Arnaud Alves and Olivier Dejardin; Data curation, Alexandre Thobie and Fabien Robin; Formal analysis, Fabien Robin and Laurent Sulpice; Investigation, Alexandre Thobie, Benjamin Menahem, Arnaud Alves and Laurent Sulpice; Methodology, Alexandre Thobie, Benjamin Menahem, Jean Lubrano, Arnaud Alves and Olivier Dejardin; Validation, Benjamin Menahem, Jean Lubrano, Karim Boudjema, Arnaud Alves and Laurent Sulpice; Writing – original draft, Alexandre Thobie, Jean Lubrano, Karim Boudjema, Arnaud Alves and Olivier Dejardin; Writing – review & editing, Olivier Dejardin and Laurent Sulpice. **Funding:** This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of University Hospital of Caen, Caen, France and University Hospital of Rennes, Rennes, France (protocol code 1776 / 10th November, 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to decision of local ethical committee.

Acknowledgments: We sincerely thank the “post-pancreatectomy hemorrhage” Working Group: Chiche L., Salamé E., Samama G., Leroux Y., Lebreton G., Mulliri A., Alkofer B., Plard L., Leporrier J., Bazille C., Eid Y., Pelage J.P., Fohlen A., Le Pennec V., Bouhier-Leporrier K., Bignon A.L., Dupont B., Bouvier V., Gardy J., Bergeat D., Henno S., Leconte B., Lièvre A., Rigault E., Quehen E., and Jegonday M.A.

We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

Conflicts of Interest: The authors have no related conflicts of interest to declare regarding the content of this article.

References

1. Cameron, J.L.; Riall, T.S.; Coleman, J.; Belcher, K.A. One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies: Annals of Surgery 2006, 244, 10–15, doi:10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
2. Fernández-del Castillo, C.; Morales-Oyarvide, V.; McGrath, D.; Wargo, J.A.; Ferrone, C.R.; Thayer, S.P.; Lillemoe, K.D.; Warshaw, A.L. Evolution of the Whipple Procedure at the Massachusetts General Hospital. Surgery 2012, 152, S56–S63, doi:10.1016/j.surg.2012.05.022.
3. Addeo, P.; Delpero, J.R.; Paye, F.; Oussoultzoglou, E.; Fuchshuber, P.R.; Sauvanet, A.; Sa Cunha, A.; Le Treut, Y.P.; Adham, M.; Mabrut, J.-Y.; et al. Pancreatic Fistula after a Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma and Its Association with Morbidity: A Multicentre Study of the French Surgical Association. HPB 2014, 16, 46–55, doi:10.1111/hpb.12063.
4. Glazer, E.S.; Amini, A.; Jie, T.; Gruessner, R.W.G.; Krouse, R.S.; Ong, E.S. Recognition of Complications After Pancreaticoduodenectomy for Cancer Determines Inpatient Mortality. JOP. Journal of the Pancreas 2013, Vol 14, 626–631 Pages, doi:10.6092/1590-8577/1883.
5. Pedrazzoli, S. Pancreatoduodenectomy (PD) and Postoperative Pancreatic Fistula (POPF): A Systematic Review and Analysis of the POPF-Related Mortality Rate in 60,739 Patients Retrieved from the English Literature Published between 1990 and 2015. Medicine 2017, 96, e6858, doi:10.1097/MD.00000000000006858.
6. Wellner, U.F.; Kulemann, B.; Lapshyn, H.; Hoepfner, J.; Sick, O.; Makowiec, F.; Bausch, D.; Hopt, U.T.; Keck, T. Postpancreatectomy Hemorrhage—Incidence, Treatment, and Risk Factors in over 1,000 Pancreatic Resections. J Gastrointest Surg 2014, 18, 464–475, doi:10.1007/s11605-013-2437-5.

7. Tien, Y.-W.; Wu, Y.-M.; Liu, K.-L.; Ho, C.-M.; Lee, P.-H. Angiography Is Indicated for Every Sentinel Bleed after Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2008, 15, 1855–1861, doi:10.1245/s10434-008-9894-1. 158
8. Wente, M.N.; Veit, J.A.; Bassi, C.; Dervenis, C.; Fingerhut, A.; Gouma, D.J.; Izbicki, J.R.; Neoptolemos, J.P.; Padbury, R.T.; Sarr, M.G.; et al. Postpancreatectomy Hemorrhage (PPH): An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Definition. *Surgery* 2007, 142, 20–25, doi:10.1016/j.surg.2007.02.001. 159
9. Balachandran, P.; Sikora, S.S.; Raghavendra Rao, R.V.; Kumar, A.; Saxena, R.; Kapoor, V.K. Haemorrhagic Complications of Pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg* 2004, 74, 945–950, doi:10.1111/j.1445-1433.2004.03212.x. 160
10. Roulin, D.; Cerantola, Y.; Demartines, N.; Schäfer, M. Systematic Review of Delayed Postoperative Hemorrhage after Pancreatic Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2011, 15, 1055–1062, doi:10.1007/s11605-011-1427-8. 161
11. Floortje van Oosten, A.; Smits, F.J.; van den Heuvel, D.A.F.; van Santvoort, H.C.; Molenaar, I.Q. Diagnosis and Management of Postpancreatectomy Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *HPB* 2019, 21, 953–961, doi:10.1016/j.hpb.2019.02.011. 162
12. Biondetti, P.; Fumarola, E.M.; Ierardi, A.M.; Carrafiello, G. Bleeding Complications after Pancreatic Surgery: Interventional Radiology Management. *Gland Surgery* 2019, 8, 150–163, doi:10.21037/gs.2019.01.06. 163
13. Spolverato, G.; Yakoob, M.Y.; Kim, Y.; Alexandrescu, S.; Marques, H.P.; Lamelas, J.; Aldrighetti, L.; Gamblin, T.C.; Maithel, S.K.; Pulitano, C.; et al. Impact of Complications on Long-Term Survival after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Impact of Morbidity on Long-Term Outcomes of ICC. *Cancer* 2015, 121, 2730–2739, doi:10.1002/cncr.29419. 164
14. Artinyan, A.; Orcutt, S.T.; Anaya, D.A.; Richardson, P.; Chen, G.J.; Berger, D.H. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-Term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer: A Study of 12,075 Patients. *Annals of Surgery* 2015, 261, 497–505, doi:10.1097/SLA.0000000000000854. 165
15. Osseis, M.; Esposito, F.; Lim, C.; Doussot, A.; Lahat, E.; Fuentes, L.; Moussallem, T.; Salloum, C.; Azoulay, D. Impact of Postoperative Complications on Long-Term Survival Following Surgery for T4 Colorectal Cancer. *BMC Surgery* 2018, 18, doi:10.1186/s12893-018-0419-y. 166
16. Lubrano, J.; Bachelier, P.; Paye, F.; Le Treut, Y.P.; Chiche, L.; Sa-Cunha, A.; Turrini, O.; Menahem, B.; Launoy, G.; Delperio, J.-R. Severe Postoperative Complications Decrease Overall and Disease Free Survival in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy. *European Journal of Surgical Oncology* 2018, 44, 1078–1082, doi:10.1016/j.ejso.2018.03.024. 167
17. Mokart, D.; Giauvi, E.; Barbier, L.; Lambert, J.; Sannini, A.; Chow-Chine, L.; Brun, J.-P.; Faucher, M.; Guiramand, J.; Ewald, J.; et al. Postoperative Sepsis in Cancer Patients Undergoing Major Elective Digestive Surgery Is Associated with Increased Long-Term Mortality. *Journal of Critical Care* 2016, 31, 48–53, doi:10.1016/j.jcrc.2015.10.001. 168
18. Dhayat, S.A.; Tamim, A.N.J.; Jacob, M.; Ebeling, G.; Kerschke, L.; Kabar, I.; Senninger, N. Postoperative Pancreatic Fistula Affects Recurrence-Free Survival of Pancreatic Cancer Patients. *PLoS ONE* 2021, 16, e0252727, doi:10.1371/journal.pone.0252727. 169
19. Bonaroti, J.W.; Zenati, M.S.; Al-abbas, A.I.; Rieser, C.J.; Zureikat, A.H.; Hogg, M.E.; Zeh, H.J.; Boone, B.A. Impact of Postoperative Pancreatic Fistula on Long-Term Oncologic Outcomes after Pancreatic Resection. *HPB* 2021, 23, 1269–1276, doi:10.1016/j.hpb.2020.12.010. 170
20. Fujiwara, Y.; Haruki, K.; Shiba, H.; Hamura, R.; Shirai, Y.; Furukawa, K.; Gocho, T.; Yanaga, K. The Comparison of Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients With Extrahepatic Bile Duct Cancer After Pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Research* 2019, 238, 102–112, doi:10.1016/j.jss.2019.01.033. 171
21. Mackay, T.M.; Smits, F.J.; Roos, D.; Bonsing, B.A.; Bosscha, K.; Busch, O.R.; Creemers, G.-J.; van Dam, R.M.; van Eijck, C.H.J.; Gerhards, M.F.; et al. The Risk of Not Receiving Adjuvant Chemotherapy after Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Nationwide Analysis. *HPB* 2020, 22, 233–240, doi:10.1016/j.hpb.2019.06.019. 172
22. El Amrani, M.; Clement, G.; Lenne, X.; Farges, O.; Delperio, J.-R.; Theis, D.; Pruvot, F.-R.; Truant, S. Failure-to-Rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Annals of Surgery* 2018, 268, 799–807, doi:10.1097/SLA.0000000000002945. 173
23. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann. Surg.* 2004, 240, 205–213. 174
24. Bassi, C.; Dervenis, C.; Butturini, G.; Fingerhut, A.; Yeo, C.; Izbicki, J.; Neoptolemos, J.; Sarr, M.; Traverso, W.; Buchler, M. Postoperative Pancreatic Fistula: An International Study Group (ISGPF) Definition. *Surgery* 2005, 138, 8–13, doi:10.1016/j.surg.2005.05.001. 175
25. Royston, P.; Parmar, M.K.B. Flexible Parametric Proportional-Hazards and Proportional-Odds Models for Censored Survival Data, with Application to Prognostic Modelling and Estimation of Treatment Effects. *Statistics in Medicine* 2002, 21, 2175–2197, doi:10.1002/sim.1203. 176
26. Lambert, P.C.; Royston, P. Further Development of Flexible Parametric Models for Survival Analysis. *Stata Journal* 2009, 9, 265–290. 177
27. Rumstadt, B.; Schwab, M.; Korth, P.; Samman, M.; Trede, M. Hemorrhage after Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998, 227, 236–241, doi:10.1097/0000658-199802000-00013. 178
28. van Berge Henegouwen, M.I.; Allema, J.H.; van Gulik, Th.M.; Verbeek, P.C.M.; Obertop, H.; Gouma, D.J. Delayed Massive Haemorrhage after Pancreatic and Biliary Surgery. *British Journal of Surgery* 1995, 82, 1527–1531, doi:10.1002/bjs.1800821124. 179
29. Tien, Y.-W.; Lee, P.-H.; Yang, C.-Y.; Ho, M.-C.; Chiu, Y.-F. Risk Factors of Massive Bleeding Related to Pancreatic Leak after Pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2005, 201, 554–559, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.05.007. 180

30. Yekebas, E.F.; Wolfram, L.; Cataldegirmen, G.; Habermann, C.R.; Bogoevski, D.; Koenig, A.M.; Kaifi, J.; Schurr, P.G.; Bubenheim, M.; Nolte-Ernsting, C.; et al. Postpancreatectomy Hemorrhage: Diagnosis and Treatment: An Analysis in 1669 Consecutive Pancreatic Resections. *Annals of Surgery* **2007**, *246*, 269–280, doi:10.1097/01.sla.0000262953.77735.db. 217
31. Choi, S.H.; Moon, H.J.; Heo, J.S.; Joh, J.W.; Kim, Y.I. Delayed Hemorrhage after Pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* **2004**, *199*, 186–191, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.005. 218
32. Duarte Garcés, A.A.; Andrianello, S.; Marchegiani, G.; Piccolo, R.; Secchettin, E.; Paiella, S.; Malleo, G.; Salvia, R.; Bassi, C. Reappraisal of Post-Pancreatectomy Hemorrhage (PPH) Classifications: Do We Need to Redefine Grades A and B? *HPB* **2018**, *20*, 702–707, doi:10.1016/j.hpb.2018.01.013. 219
33. Chen, J.; Xu, S.; Zhao, W.; Tian, Y.; Gong, L.; Yuan, W.; Dong, J.-H. Diagnostic and Therapeutic Strategies to Manage Post-Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage. *World J Surg* **2015**, *39*, 509–515, doi:10.1007/s00268-014-2809-3. 220
34. Kasumova, G.G.; Eskander, M.F.; Kent, T.S.; Ng, S.C.; Moser, A.J.; Ahmed, M.; Pleskow, D.K.; Callery, M.P.; Tseng, J.F. Hemorrhage after Pancreaticoduodenectomy: Does Timing Matter? *HPB (Oxford)* **2016**, *18*, 861–869, doi:10.1016/j.hpb.2016.07.001. 221
35. Asai, K.; Zaydfudim, V.; Truty, M.; Reid-Lombardo, K.M.; Kendrick, M.; Que, F.; Nagorney, D.; Andrews, J.; Farnell, M. Management of a Delayed Post-Pancreatoduodenectomy Haemorrhage Using Endovascular Techniques. *HPB (Oxford)* **2015**, *17*, 902–908, doi:10.1111/hpb.12464. 222
36. Asari, S.; Matsumoto, I.; Toyama, H.; Yamaguchi, M.; Okada, T.; Shinzeki, M.; Goto, T.; Ajiki, T.; Fukumoto, T.; Ku, Y. Recommendation of Treatment Strategy for Postpancreatectomy Hemorrhage: Lessons from a Single-Center Experience in 35 Patients. *Pancreatology* **2016**, *16*, 454–463, doi:10.1016/j.pan.2016.02.003. 223
37. Tsirlis, T.; Vasilades, G.; Koliopoulos, A.; Kopanakis, N.; Katseli, A.; Tspiras, H.; Margaritis, H. Pancreatic Leak Related Hemorrhage Following Pancreaticoduodenectomy. A Case Series. *JOP* **2009**, *10*, 492–495. 224
38. Ansari, D.; Tingstedt, B.; Lindell, G.; Keussen, I.; Ansari, D.; Andersson, R. Hemorrhage after Major Pancreatic Resection: Incidence, Risk Factors, Management, and Outcome. *Scand J Surg* **2017**, *106*, 47–53, doi:10.1177/1457496916631854. 225
39. Yanagimoto, H.; Sato, S.; Yamamoto, T.; Toyokawa, H.; Hirooka, S.; Yui, R.; Yamaki, S.; Ryota, H.; Inoue, K.; Michiura, T.; et al. Clinical Impact of Preoperative Cholangitis after Biliary Drainage in Patients Who Undergo Pancreaticoduodenectomy on Postoperative Pancreatic Fistula. *Am Surg* **2014**, *80*, 36–42. 226
40. van der Gaag, N.A.; Harmsen, K.; Eshuis, W.J.; Busch, O.R.C.; van Gulik, T.M.; Gouma, D.J. Pancreatoduodenectomy Associated Complications Influence Cancer Recurrence and Time Interval to Death. *European Journal of Surgical Oncology* **2014**, *40*, 551–558, doi:10.1016/j.ejso.2013.12.012. 227
41. Labori, K.J.; Katz, M.H.; Tzeng, C.W.; Bjørneth, B.A.; Cvancarova, M.; Edwin, B.; Kure, E.H.; Eide, T.J.; Dueland, S.; Buanes, T.; et al. Impact of Early Disease Progression and Surgical Complications on Adjuvant Chemotherapy Completion Rates and Survival in Patients Undergoing the Surgery First Approach for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – A Population-Based Cohort Study. *Acta Oncologica* **2016**, *55*, 265–277, doi:10.3109/0284186X.2015.1068445. 228
42. Nathan, H.; Yin, H.; Wong, S.L. Postoperative Complications and Long-Term Survival After Complex Cancer Resection. *Annals of Surgical Oncology* **2017**, *24*, 638–644, doi:10.1245/s10434-016-5569-5. 229
43. Sandini, M.; Ruscic, K.J.; Ferrone, C.R.; Qadan, M.; Eikermann, M.; Warshaw, A.L.; Lillemoe, K.D.; Castillo, C.F. Major Complications Independently Increase Long-Term Mortality After Pancreatoduodenectomy for Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **2019**, *23*, 1984–1990, doi:10.1007/s11605-018-3939-y. 230
44. Petermann, D.; Demartines, N.; Schäfer, M. Severe Postoperative Complications Adversely Affect Long-Term Survival After R1 Resection for Pancreatic Head Adenocarcinoma. *World Journal of Surgery* **2013**, *37*, 1901–1908, doi:10.1007/s00268-013-2023-8. 231
45. Kondo, N.; Murakami, Y.; Uemura, K.; Nakagawa, N.; Okada, K.; Takahashi, S.; Sueda, T. Prognostic Impact of Postoperative Complication after Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma Stratified by the Resectability Status. *Journal of Surgical Oncology* **2018**, *118*, 1105–1114, doi:10.1002/jso.25066. 232
46. Andalib, A.; Ramana-Kumar, A.V.; Bartlett, G.; Franco, E.L.; Ferri, L.E. Influence of Postoperative Infectious Complications on Long-Term Survival of Lung Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Thoracic Oncology* **2013**, *8*, 554–561, doi:10.1097/JTO.0b013e3182862e7e. 233
47. Tokunaga, M.; Tanizawa, Y.; Bando, E.; Kawamura, T.; Terashima, M. Poor Survival Rate in Patients with Postoperative Intra-Abdominal Infectious Complications Following Curative Gastrectomy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* **2013**, *20*, 1575–1583, doi:10.1245/s10434-012-2720-9. 234
48. Yokoyama, Y.; Ebata, T.; Igami, T.; Sugawara, G.; Mizuno, T.; Yamaguchi, J.; Nagino, M. Different Clinical Characteristics Between Distal Cholangiocarcinoma and Pancreatic Head Carcinoma With Biliary Obstruction: *Pancreas* **2017**, *46*, 1322–1326, doi:10.1097/MPA.0000000000000942. 235
49. Pugalenth, A.; Protic, M.; Gonen, M.; Kingham, T.P.; Angelica, M.I.D.; Dematteo, R.P.; Fong, Y.; Jarnagin, W.R.; Allen, P.J. Postoperative Complications and Overall Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Postoperative Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Oncology* **2016**, *113*, 188–193, doi:10.1002/jso.24125. 236
50. Grego, A.; Friziero, A.; Serafini, S.; Belluzzi, A.; Moletta, L.; Saadeh, L.M.; Sperti, C. Does Pancreatic Fistula Affect Long-Term Survival after Resection for Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* **2021**, *13*, 5803, doi:10.3390/cancers13225803. 237
51. Lao, M.; Zhang, X.; Guo, C.; Chen, W.; Zhang, Q.; Ma, T.; Bai, X.; Liang, T. External Validation of Alternative Fistula Risk Score (a-FRS) for Predicting Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy. *HPB* **2020**, *22*, 58–66, doi:10.1016/j.hpb.2019.05.007. 238

52. Callery, M.P.; Pratt, W.B.; Kent, T.S.; Chaikof, E.L.; Vollmer, C.M. A Prospectively Validated Clinical Risk Score Accurately Predicts Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons* **2013**, *216*, 1–14, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002. 277
278
279

Discussion et perspectives

Dans cette étude, nous avons observé que les complications hémorragiques n'avaient plus d'impact sur la survie après les 6 mois post-opératoires. Ce résultat permet de dégager un message important à la fois pour le praticien et le patient. En effet, l'utilisation d'un modèle flexible nous a permis de mieux comprendre le rôle pronostic d'une des complications majeures de la DPC. Seule la survie à court terme était impactée par la survenue d'une PPH. La plupart des études ayant étudié l'impact pronostic des complications après pancréatectomies ont utilisé un modèle de Cox, c'est-à-dire un modèle des risques proportionnels, prenant pour hypothèse que le risque de mortalité lié à ces complications était constant dans le temps. Une méta-analyse récente[191] retrouvait une moins bonne survie sans récurrence chez les patients présentant une POPF (HR 1.59, $p = 0.0025$) et une moins bonne survie globale chez les patients présentant une « clinically relevant » POPF (HR 1.15, $p = 0.0043$) et une POPF grade-C (HR 2.21, $p = 0.0007$), après résection pour PDAC. Ces résultats délivrent un autre message : l'impact global de la survenue d'une fistule pancréatique sur la mortalité au sein d'une population. L'utilisation du modèle flexible permet de comprendre durant quelle période la survie est impactée et si ce risque évolue au cours du temps. A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant à l'impact de la PPH sur la survie.

En chirurgie pancréatique, l'impact des complications sévères a été décrit pour le cancer du pancréas[192]. Il a été montré que les complications majeures, Clavien-Dindo III et IV, étaient des facteurs pronostiques péjoratifs. L'absence ou la réalisation tardive de la chimiothérapie pourrait expliquer l'impact négatif de l'PPH sur la survie et la récurrence tumorale plus précoce[193]. De nombreuses études ont démontré que les complications postopératoires pouvaient influencer la récurrence précoce du cancer par le biais de mécanismes

immunomodulateurs [194–196]. Sur des données du programme Surveillance Epidemiology and End Results, Nathan et al. ont mis en évidence que les patients ayant subi une résection pour un PDAC et présentant des complications postopératoires graves avaient des résultats de survie plus mauvais, même si ces complications étaient traitées avec succès[197]. Les patients ayant subi des complications graves avaient un accès plus restreint à la chimiothérapie adjuvante. Même après avoir exclu les décès survenus dans les six premiers mois, les complications graves avaient un impact négatif sur la survie à long terme. Ces résultats sont en contradiction avec nos conclusions. Pour la survie à long terme, après exclusion des décès dans les 6 premiers mois, il n'y avait pas de différence de survie entre les patients du groupe PPH et ceux du groupe non PPH. D'autres études sont en accord avec ces résultats[198]. Dans une revue systématique récente sur l'impact de la PPH sur les résultats à long terme, une seule étude parmi seize a trouvé une survie globale inférieure pour les patients avec PPH[191]. La plupart de ces études ont utilisé un modèle de régression de Cox qui ne tient pas compte du risque de base ni de la variation du risque de mortalité dans le temps.

Par rapport à l'analyse de régression semi-paramétrique classique (modèle de Cox), l'analyse statistique utilisant un modèle de survie paramétrique flexible représente une approche innovante et optimisée pour évaluer la variation dans le temps de l'impact des facteurs pronostiques. L'un des principaux atouts de cette étude est l'utilisation d'un modèle de survie paramétrique flexible (modèle de Royston-Parmar) pour mieux comprendre le risque de mortalité postopératoire des patients en fonction du temps[199]. L'analyse de survie est généralement réalisée à l'aide d'un modèle semi-paramétrique de Cox qui reflète mal l'importance clinique de la durée de cette issue postopératoire. En revanche, le modèle

flexible de Royston-Parmar a permis d'évaluer l'évolution du risque de mortalité dans le temps. Ainsi, le modèle de Royston-Parmar permet de déterminer la période et la durée pendant lesquelles un facteur pronostique peut influencer la survie. La plupart des études sur l'impact des complications sur la survie après une DPC ont utilisé des modèles semi-paramétriques, l'application de modèles de survie paramétriques flexibles pourrait permettre une meilleure compréhension des résultats postopératoires.

Il y a cependant des limites liées au caractère rétrospectif de cette étude. Nous n'avions pas de données sur la survie sans récurrence, qui auraient pu nous permettre de mieux comprendre l'histoire de l'impact des PPH.

Perspectives

Ce travail sur les complications hémorragiques après DPC nous a permis d'étudier leur impact sur la survie. La rareté et la létalité de cette complication en font une complication redoutée du chirurgien pancréatique. Toutefois, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations concernant leur prise en charge et de nombreuses séries, de faibles effectifs, ont publié des algorithmes du management diagnostique et thérapeutique des PPH. Une des perspectives de ce travail préliminaire sur les PPH est donc de collecter au niveau national des données afin d'établir les facteurs de risques liés à la survenue de cette complication et de faire un état des lieux de leur management. Une étude est actuellement en cours avec l'ACHBT.

Visual abstract

The occurrence of hemorrhagic complications after pancreatoduodenectomy for cancer negatively impacts survival until the sixth month after surgery.

Aimed to evaluate medium- and long-term impact of PPH after PD on surgical and survival outcomes.



830 PD



**101 PPH
(12.2%)**

Within 90 POD

**MORTALITY
X 7**

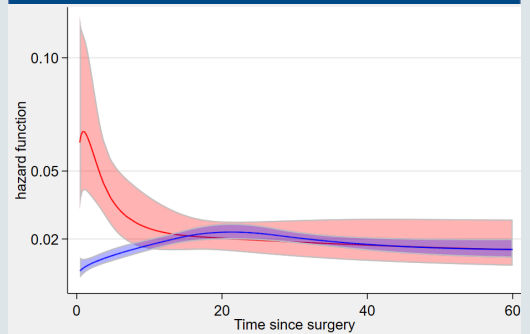


**SEVERE
COMPLICATIONS
X 5**



Up to 6 months

6 months after HPP, the initial mortality in excess following an HPP has disappeared



Alexandre Thobie, Fabien Robin, Benjamin Menahem, Jean Lubrano, Karim Boudjema, Arnaud Alves, Olivier Dejardin, Laurent Sulpice

Discussion générale

Le pronostic et la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique restent largement impactés par les caractéristiques liées à l'individu et à la maladie. L'histoire naturelle de la maladie est caractérisée par : (i) l'absence de facteurs de risque bien identifiables rendant son dépistage en population générale à l'heure actuelle impossible, (ii) des signes cliniques peu spécifiques en dehors de l'ictère cholestatique aboutissant à un diagnostic tardif à un stade localement avancé et (iii) une progression rapide, rendant plus de 85% des patients inéligibles à un traitement curatif au diagnostic. De plus, les facteurs de risques sont peu connus, hormis les prédispositions génétiques et familiales qui représentent moins de 10% des cancers pancréatiques. La possibilité d'accès à un traitement curatif est donc liée en grande partie au stade au diagnostic et à la capacité individuelle du patient de prétendre au traitement (âge, comorbidités, opérabilité). L'opérabilité technique de la lésion définie par le statut de résécabilité est un facteur pronostic indépendant de survie. L'émergence de nouveaux schémas thérapeutiques, et notamment du traitement néoadjuvant (chimio- ou radiochimiothérapie), nécessite une approche multidisciplinaire (oncologues, gastro-entérologues, chirurgiens hépatobiliaires, radiologues) et adaptée au patient. Cependant, une partie des différences de survie et de prise en charge pourrait être expliquée par des éléments non cliniques : le statut socio-économique, les inégalités géographiques, le lieu de prise en charge. L'environnement du malade et son lieu de prise en charge influent sur les décisions thérapeutiques et les choix du patient.

Le but de ce travail de thèse était donc, à travers une approche multiniveau, d'étudier dans un premier temps, l'impact des déterminants non cliniques (statut socio-économique, les inégalités géographiques, le lieu de prise en charge) sur la prise en charge à visée curative

de l'adénocarcinome pancréatique. Nous avons pu observer que le statut socio-économique influençait l'accès à la résection chirurgicale. Dans la littérature, essentiellement nord-américaine, un niveau socio-économique bas est associé à un moindre accès à la résection. Dans notre revue de la littérature, un statut d'assurance précaire aux Etats-Unis (Medicaid, Medicare ou non assuré) était associé à des taux de résection significativement plus bas [123,124,133,134]. Les patients vivant dans des zones défavorisées ou avec un niveau inférieur d'éducation sont moins susceptibles d'être opérés[146,148]. Au Massachusetts, en 2006, une réforme d'état permettant de faire bénéficier à tous les citoyens d'une assurance, a permis d'augmenter de 67% l'accès à la résection pancréatique par rapport aux autres états[126]. Plus le patient vit dans une zone défavorisée et moins il a accès à la chirurgie de résection[102]. Toutefois, ces résultats sont difficilement exportables à notre contexte européen pour plusieurs raisons : système de santé différent, répartition différente de la pauvreté, géographie et territoire différents.

Dans notre première étude sur le registre du Calvados, les patients les plus favorisés (Quintile 1) avaient 76% plus de chances d'être opérés à visée curative que le reste des patients de même âge, sexe, score de Charlson, stade et localisation géographique. On peut noter que les patients les plus favorisés étaient moins âgés et vivaient plus près du centre hospitalier de référence que les autres patients. Toutefois il n'y avait pas de différences sur le stade au diagnostic. Les facteurs prédictifs de résection, en analyse multivariée, étaient l'âge, le stade de la maladie et le statut socio-économique. Les patients les plus favorisés avaient un meilleur pronostic que le reste des patients, après ajustement sur l'âge, le sexe et les comorbidités. Toutefois, le SES n'était pas un facteur pronostic en analyse multivariée après l'ajout du stade au modèle. Il n'y avait pas de différence entre les patients les plus favorisés

et le reste des patients sur le stade de la maladie au diagnostic. A stade égal, l'impact de la défavorisation était surtout observé au moment de l'accès à la résection. Une fois réséqué, l'impact de la défavorisation n'avait pas d'effet sur la survie.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées concernant un moindre accès à la résection pour les patients plus défavorisés : 1) ils sont moins résécables en raison d'une maladie plus avancée au diagnostic 2) ils sont moins opérables en raison de comorbidités multiples et/ou d'un âge avancé, 3) le traitement chirurgical leur est moins souvent proposé 4) ils refusent la chirurgie en raison d'une méconnaissance ou d'une peur des suites opératoires (peur/croyance ?), 5) ils sont moins souvent adressés vers des centres spécialisés de référence et/ou refusent de s'y rendre.

1) Une différence de résécabilité ?

Dans notre étude sur le registre du Calvados, il n'y avait pas de différence entre les différents quintiles de déprivation sur le stade au diagnostic[116]. La littérature semble discordante sur ce résultat[133,137,200]. Cheung et al., ont trouvé que les patients plus défavorisés ont un volume tumoral plus important sans différence toutefois sur le stade et la présence d'adénopathies[145]. Une étude néerlandaise a observé une plus grande part de stades III chez les patients les plus favorisés, sans différence d'accès à la résection[144]. D'autres études ont montré que les patients les plus pauvres ont plus de lésion localisée et un stade moins avancé[144,146]. Une des rares études utilisant le statut de résécabilité[133] a observé que les patients non-Medicare/Medicaid (avec une assurance privée et donc plus aisés) avaient plus de chance de se présenter avec une maladie résécable au diagnostic (aOR 1.1 [1.0-1.3], p=0.045). Toutefois, à statut égal de résécabilité, les inégalités d'accès à la

chirurgie persistaient en faveur des plus aisés. Le statut de résécabilité n'était pas disponible dans notre étude. Une explication possible à l'absence de différence de survie malgré un plus grand taux de résection, pourrait être l'absence de différence de résécabilité. Les patients les plus favorisés dit « *borderline* » pourraient être plus réséqués que les autres patients.

En comparaison, un autre facteur environnemental, le statut marital, a été mis en évidence comme un facteur non clinique prédictif de résécabilité et d'accès à la résection. Dans l'étude de Shapiro et al., les patients non-mariés avaient un stade plus avancé au diagnostic et bénéficiaient moins de la résection[123]. On peut avancer l'hypothèse que les patients mariés sont plus susceptibles de consulter précocement devant l'apparition des premiers symptômes car ils y sont « observés » par leur conjoint. On peut également penser qu'ils sont plus à même d'être observant[201] et enfin, ils bénéficient d'un soutien psychologique quotidien[202]. Il aurait été intéressant d'étudier ce facteur sur notre population d'étude.

2) Une moindre opérabilité ?

Dans le contexte spécifique du cancer, il a été observé que les patients les plus défavorisés présentaient plus de comorbidités[158]. Dans notre étude de registre, nous n'avons pas mis en évidence de différence de score de Charlson entre les quintiles de déprivation. Toutefois, les patients les plus défavorisés étaient plus âgés que les patients du Quintile 1 (69,9 vs 72,3 ans, $p < 0,01$). Nous n'avons pas accès au score ASA, primordial d'ans l'évaluation anesthésique de l'opérabilité du patient.

3) La chirurgie moins proposée

Comme l'ont observé Bilimoria et al. dans leur étude sur le SEER, le non accès à la chirurgie n'est pas imputable seulement aux contraintes d'opérabilité chirurgicale ou intrinsèques au patient[102]. Leur étude comprenait uniquement des lésions de stade I, localisée, et donc potentiellement résécables. Seul 27.5% de la population était finalement opérée. Le reste des patients n'accédait pas à la chirurgie soit à cause des comorbidités ou d'un âge avancé (15.5%), soit parce que l'option ne leur était pas proposée (38.2%) ou parce qu'ils refusaient (4.2%). Parmi les facteurs explicatifs, le statut d'assurance et le niveau d'étude étaient des facteurs prédictifs de ne pas se voir proposer la chirurgie comme option thérapeutique possible. Dans une autre étude sur le NCCN, Visser et al., ont montré que seul 34.5% des patients étaient traités selon les recommandations[101]. Parmi les facteurs explicatifs, un âge avancé et un statut socio-économique bas étaient prédictifs de non suivi des recommandations.

Dans notre étude sur le registre du Calvados[116], après ajustement sur le stade, les comorbidités et l'âge, les patients les plus favorisés avaient un meilleur accès à la chirurgie. Au-delà des recommandations oncologiques de prise en charge et anesthésiques d'opérabilité, il existe donc une part non négligeable d'échappement au traitement adéquat. Toutefois les patients n'étaient pas parfaitement comparables (études rétrospectives et variables individuelles limitées). Cette attrition peut donc être due à une décision/choix du praticien et/ou une décision/choix du patient. Il peut également être lié à une méconnaissance des recommandations et l'absence de consultation spécialisée.

4) *Un refus de l'option chirurgicale*

Bilimoria et al. ont observé que les patients moins bien assurés ou aux revenus plus faibles avaient plus de risques de refuser la chirurgie[102]. Ces résultats ont été également observés par Coffman et al., sur le National Cancer Database[203]. Les patients pris en charge dans des centres non spécialisés, les patients les plus éloignés étaient également plus à risque de refuser la résection[135–137]. Les facteurs prédictifs de refus comprenaient également le statut avancé de la maladie, un bas revenu, un habitat situé en zone géographique défavorisée et le statut d'assurance. Dans notre étude rétrospective, cette donnée n'était pas disponible[116].

Il serait intéressant de pouvoir collecter ces données sur la décision du patient et les motivations d'un éventuel refus. Certains facteurs comme le manque d'information du patient, source de confusion pour lui et son entourage, peuvent être source d'erreur. Plusieurs raisons pourraient expliquer le refus de la chirurgie : le pronostic sombre lié à la maladie, le coût dans certains pays sans système de santé universel, la peur de la chirurgie et de ses complications, l'impact sur la qualité de vie post-opératoire, les difficultés d'accès à des centres spécialisés éloignés. Ces questions peuvent en grande partie être éclaircies par les spécialistes en charge du patient.

Les patients plus pauvres ou avec un niveau d'éducation plus faible pourraient avoir moins accès aux informations ou à un réseau social leur permettant d'avoir accès plus facilement à des renseignements concernant leur maladie[204].

5) Des différences sur le lieu de prise en charge

Des disparités peuvent être liées au centre hospitalier de prise en charge du patient. Dans la deuxième partie du premier axe, nous avons étudié l'effet du centre où avait été opéré le patient sur la survie sur une population issue des 3 registres français spécialisés de tumeurs digestives. Tout d'abord l'effet centre expliquait environ 3.7% de la variabilité de la survie. En effet, 96,3% de la variabilité de la survie était expliquée par des facteurs individuels : l'âge, le stade au diagnostic, les marges de résection. L'ajout de ces facteurs individuels au modèle de survie ne permettait pas d'expliquer l'effet centre qui était toujours présent. Seul l'ajout du volume opératoire au modèle, permettait d'expliquer 78.4% de l'effet centre. Le volume opératoire était un facteur pronostique en analyse multivariée. Les patients opérés dans les centres dits de « haut volume » avaient un meilleur pronostic que les patients opérés en centre de « bas volume » après ajustement sur l'âge, le sexe, le stade et les marges de résection. La survie après résection pour cancer du pancréas reste largement impactée par les marqueurs individuels que sont l'âge, les comorbidités et le stade au diagnostic. Nous n'avons pas observé de différence entre les centres en termes d'inégalités sociales.

L'influence du volume opératoire sur la survie et la mortalité après chirurgie majeure a déjà été démontrée dans la littérature, avec une mortalité pouvant être jusqu'à 4 fois plus importante en centre de bas volume[73,172,174]. Les centres de bas volume suivent moins les recommandations de prise en charge[101]. L'initiative « Take the Volume Pledge » menée aux Etats-Unis prônait une centralisation de la chirurgie pancréatique dans les centres spécialisés réalisant > 20 pancréatectomies par an[173]. Toutefois Blanco et al., observaient que cette centralisation dans les centres de haut volume était source d'inégalités d'accès pour

certain patients (patients non-caucasiens âgés, en centre urbains et patients caucasiens âgés vivant en ruralité) du fait de distances plus grandes par rapport aux centres de haut-volumes mais également, de délai de prise en charge, par conséquent, rallongés. La distance au centre peut en effet influencer sur la prise en charge chirurgicale[205]. La centralisation, discutée dans l'étude de Farges et al., semble se heurter à des barrières géographiques et/ou de géolocalisation des centres de références. Elle s'avère possible à l'échelle de certains territoires[186]. Certains patients optent également pour une prise en charge dans un centre de plus bas volume mais plus proche de chez eux[206]. Ces choix peuvent être déterminés par l'environnement socio-culturel du patient. La centralisation de la chirurgie pancréatique ne doit pas conduire au dénudement et à la paupérisation des centres de moyens ou petits volumes au profit des centres de haut volume. En effet certains centres de faible volume ont les mêmes résultats post-opératoires que des centres de haut volume. Une grande part des inégalités de survie étant liée aux caractéristiques individuelles, certains patients sélectionnés doivent être référés en centre de haut volume. Les centres de hauts volumes ne peuvent pas absorber l'ensemble du flux de patients. L'avènement de nouveaux schémas thérapeutiques avec la probable systématisation du traitement néoadjuvant va de pair avec une complexification de la prise en charge thérapeutique à plusieurs niveaux.

A l'échelle du patient, la multiplication des examens, des consultations et des spécialistes intervenants peut être source de difficultés de compréhension, de moins bonne observance (en particulier en cas de réévaluation après traitement néoadjuvants). Cette multiplication d'examens et de consultations peut également amener le patient à préférer une proximité des soins. La centralisation de ces patients pourrait même creuser les inégalités. La possibilité d'un accès à un parcours de soins, tracé, rapide, accessible à tous, dans un délai

cours, primordial dans le PDAC, est une des clefs. Un certain nombre de structures françaises ont déjà mis en place des parcours « diagnostic en un jour » (I.H.U. de Strasbourg, HOPE à Beaujon, Centre Paul Brousse à Villejuif). A l'échelle du spécialiste et de la structure hospitalière, la complexité du parcours diagnostic et thérapeutique peut engendrer des difficultés d'organisation et un retard de prise en charge. Il a été montré que les milieux les plus défavorisés étaient sujets à des délais de prise en charge plus longs, à refuser plus la chirurgie.

Les résultats de notre étude sur le registre du Calvados ne mettaient pas en évidence de différence de survie significative entre les quintiles de déprivation. Ces résultats ont été confirmés dans des résultats supplémentaires sur les 4 registres de tumeurs digestives (**Tableau S5** en Annexe). Il semblerait donc que les inégalités socio-économiques aient peu d'impact sur la survie après la résection. Toutefois nous n'avons pas pu explorer cette hypothèse dans l'étude hospitalière réalisée sur les CHU de Rennes et Caen. Il aurait en effet été intéressant d'étudier l'impact des inégalités socio-économiques sur les suites opératoires et la survie post-opératoires au sein d'une population issue de 2 centres de haut volume.

Nous avons étudié l'impact d'une des complications les plus graves de la DPC sur la survie des patients opérés d'un cancer pancréatique. La morbidité importante de la chirurgie pancréatique est un facteur qui conditionne l'accès aux thérapeutiques adjuvantes, association à la résection indispensable dans une optique curative. Les complications hémorragiques, bien que leur incidence soit faible, restent une des complications chirurgicales les plus léthales après DPC. Nous avons observé, à l'aide d'un modèle de survie flexible, que leur impact négatif sur la survie allait jusqu'au 6^{ème} mois post-opératoire mais que le pronostic

des patients ayant souffert d'une PPH rejoignait celui des autres patients, passé ce délai. Ce résultat important permet d'informer le praticien (chirurgien, oncologue, médecin généraliste) de l'évolution après la survenue d'une telle complication, et de rassurer le patient quant à son impact sur la survie.

Conclusion

Au travers de cette thèse, nous avons pu étudier différents facteurs non cliniques qui influencent la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique. Dans un pays où les coûts liés aux soins du cancer sont pris en charge par le système de santé universel, il ne paraissait pas évident que le SES puisse impacter la prise en charge thérapeutique. De plus, le PDAC est un cancer dont l'évolution est rapide, où nous pensions que les inégalités socio-économiques n'avaient pas le temps de creuser des écarts. Parallèlement, il aurait pu paraître évident de penser que les patients les plus défavorisés sont moins bien traités et survivent moins longtemps. Finalement, seuls les patients les plus riches ou les moins défavorisés (quintile 1) ont plus de chance d'être opérés et malgré cela, il n'y a pas de différence de survie significative. Bien que l'impact soit différent par rapport à des pays comme les États-Unis où les inégalités sont bien plus importantes, toute la population ne se voit pas offrir les mêmes chances d'accès au traitement curatif du PDAC. Ce résultat est également valable pour l'accès aux centres de haut volume chirurgicaux. La disparité de la répartition sur le territoire national des centres experts et l'inégalité d'accès à ces centres posent question. En fonction de son lieu d'habitation, le patient n'a pas la même chance d'accéder à un centre spécialisé. Or il existe de réelles différences de survie après résection entre les centres. Comment atténuer ces différences et tendre vers une prise en charge à la fois égalitaire et meilleure pour tous les patients ? Comment atteindre le taux de résection des patients les moins défavorisés ?

La prise en charge doit être systématisée au sein d'un réseau de soin. On peut se rapprocher du modèle néerlandais et définir pour chaque région une unité de chirurgie pancréatique experte, référente régionale pour des centres satellites de moindres envergures. Ce modèle ne prive ni n'enlève la chirurgie pancréatique des centres de moindre volume mais

permet de coordonner la prise en charge et rediriger les patients qui doivent être opérés en centre spécialisé. Chaque dossier est également discuté au sein d'une RCP régionale (sur le modèle des RCPs RENATEN, RENAPE) de cancers pancréatiques. L'optimisation de parcours de soins rapides, exhaustifs et faciles d'accès pourrait permettre d'atténuer l'effet des inégalités sociales et géographiques, qui impactent les délais de prise en charge. Enfin, l'information sur la résection doit être adaptée au patient afin de diminuer au maximum l'attrition due à la méconnaissance de la chirurgie et à la crainte des séquelles induites par d'éventuelles complications ou l'impact sur la qualité de vie. L'étude d'une des complications majeures de la DPC, la complication hémorragique, nous permet également d'adapter le discours et de rassurer le patient quant à son pronostic en cas de survenue d'un tel événement. La qualité de vie, critère majeur, est souvent le grand oublié des consultations avec le praticien, la survie globale étant au centre des questions. L'impact de la chirurgie pancréatique et en particulier de la DPC sur la qualité de vie peut être important à court terme mais semble s'améliorer après un délai de 6 mois post-opératoire[207,208].

Devant l'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome pancréatique, il paraît urgent de continuer à évaluer ces déterminants non cliniques et de proposer des études interventionnelles nationales afin de réduire les inégalités sociales et géographiques dans la prise en charge des PDAC. L'objectif est à terme de proposer des interventions, comme le préconise Margareth Whitehead[209], à un ou plusieurs niveaux (cf. chapitre inégalités territoriales et socioéconomiques), afin de réduire les inégalités sociales en santé. Il apparaît également primordial de répondre aux questions des patients et des praticiens sur la qualité de vie après traitement afin de guider au mieux la décision thérapeutique.

Bibliographie

1. Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M.; Parkin, D.M.; Forman, D.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* **2015**, *136*, E359-386, doi:10.1002/ijc.29210.
2. Ducreux, M.; Cuhna, A.Sa.; Caramella, C.; Hollebecque, A.; Burtin, P.; Goéré, D.; Seufferlein, T.; Haustermans, K.; Van Laethem, J.L.; Conroy, T.; et al. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology* **2015**, *26*, v56–v68, doi:10.1093/annonc/mdv295.
3. Yamamoto, T. Long-Term Survival after Resection of Pancreatic Cancer: A Single-Center Retrospective Analysis. *WJG* **2015**, *21*, 262, doi:10.3748/wjg.v21.i1.262.
4. Jones, R.P.; Psarelli, E.-E.; Jackson, R.; Ghaneh, P.; Halloran, C.M.; Palmer, D.H.; Campbell, F.; Valle, J.W.; Faluyi, O.; O'Reilly, D.A.; et al. Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial. *JAMA Surg* **2019**, *154*, 1038, doi:10.1001/jamasurg.2019.3337.
5. Bockhorn, M.; Uzunoglu, F.G.; Adham, M.; Imrie, C.; Milicevic, M.; Sandberg, A.A.; Asbun, H.J.; Bassi, C.; Büchler, M.; Charnley, R.M.; et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Consensus Statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* **2014**, *155*, 977–988, doi:10.1016/j.surg.2014.02.001.
6. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin* **2021**, *71*, 209–249, doi:10.3322/caac.21660.
7. Mizrahi, J.D.; Surana, R.; Valle, J.W.; Shroff, R.T. Pancreatic Cancer. *The Lancet* **2020**, *395*, 2008–2020, doi:10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
8. He W, Goodkind D & Kowal P *An Aging World: 2015. US Census Bureau Report Number P95/16–1 (US Government Publishing Office, 2016;*
9. Gautier Defosse; Sandra Le Guyader-Peyrou; Zoé Uhry; Pascale Grosclaude; Marc Colonna; Emmanuelle Dantony; Patricia Delafosse; Florence Molinié; Anne-Sophie Woronoff; Anne-Marie Bouvier; et al. *Estimations Nationales de l'incidence et de La Mortalité Par Cancer En France Métropolitaine Entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs Solides : Étude à Partir Des Registres Des Cancers Du Réseau Francim;*
10. Barone, E.; Corrado, A.; Gemignani, F.; Landi, S. Environmental Risk Factors for Pancreatic Cancer: An Update. *Arch Toxicol* **2016**, *90*, 2617–2642, doi:10.1007/s00204-016-1821-9.
11. Maisonneuve, P.; Lowenfels, A.B. Risk Factors for Pancreatic Cancer: A Summary Review of Meta-Analytical Studies. *International Journal of Epidemiology* **2015**, *44*, 186–198, doi:10.1093/ije/dyu240.
12. Michl, P.; Löhr, M.; Neoptolemos, J.P.; Capurso, G.; Rebours, V.; Malats, N.; Ollivier, M.; Ricciardiello, L. UEG Position Paper on Pancreatic Cancer. Bringing Pancreatic Cancer to the 21st Century: Prevent, Detect, and Treat the Disease Earlier and Better. *United European Gastroenterol. j.* **2021**, *9*, 860–871, doi:10.1002/ueg2.12123.
13. Klein, A.P. Pancreatic Cancer Epidemiology: Understanding the Role of Lifestyle and Inherited Risk Factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2021**, *18*, 493–502, doi:10.1038/s41575-021-00457-x.
14. Stolzenberg-Solomon, R.Z.; Schairer, C.; Moore, S.; Hollenbeck, A.; Silverman, D.T.

Lifetime Adiposity and Risk of Pancreatic Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2013**, *98*, 1057–1065, doi:10.3945/ajcn.113.058123.

15. Maitra, A.; Sharma, A.; Brand, R.E.; Van Den Eeden, S.K.; Fisher, W.E.; Hart, P.A.; Hughes, S.J.; Mather, K.J.; Pandol, S.J.; Park, W.G.; et al. A Prospective Study to Establish a New-Onset Diabetes Cohort: From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas* **2018**, *47*, 1244–1248, doi:10.1097/MPA.0000000000001169.

16. Sharma, A.; Kandlakunta, H.; Nagpal, S.J.S.; Feng, Z.; Hoos, W.; Petersen, G.M.; Chari, S.T. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* **2018**, *155*, 730–739.e3, doi:10.1053/j.gastro.2018.05.023.

17. Kirkegård, J.; Mortensen, F.V.; Cronin-Fenton, D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* **2017**, *112*, 1366–1372, doi:10.1038/ajg.2017.218.

18. Rebours, V.; Boutron-Ruault, M.-C.; Schnee, M.; Férec, C.; Le Marechal, C.; Hentic, O.; Maire, F.; Hammel, P.; Ruzsniewski, P.; Levy, P. The Natural History of Hereditary Pancreatitis: A National Series. *Gut* **2009**, *58*, 97–103, doi:10.1136/gut.2008.149179.

19. Muller, N.; Sarantis, I.; Rouanet, M.; de Mestier, L.; Halloran, C.; Greenhalf, W.; Férec, C.; Masson, E.; Ruzsniewski, P.; Lévy, P.; et al. Natural History of SPINK1 Germline Mutation Related-Pancreatitis. *EBioMedicine* **2019**, *48*, 581–591, doi:10.1016/j.ebiom.2019.09.032.

20. Cazacu, I.M.; Farkas, N.; Garami, A.; Balaskó, M.; Mosdósi, B.; Alizadeh, H.; Gyöngyi, Z.; Rakonczay, Z.; Vigh, É.; Habon, T.; et al. Pancreatitis-Associated Genes and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas* **2018**, *47*, 1078–1086, doi:10.1097/MPA.0000000000001145.

21. McKenzie, F.; Biessy, C.; Ferrari, P.; Freisling, H.; Rinaldi, S.; Chajès, V.; Dahm, C.C.; Overvad, K.; Dossus, L.; Lagiou, P.; et al. Healthy Lifestyle and Risk of Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* **2016**, *95*, e2850, doi:10.1097/MD.0000000000002850.

22. Naudin, S.; Viallon, V.; Hashim, D.; Freisling, H.; Jenab, M.; Weiderpass, E.; Perrier, F.; McKenzie, F.; Bueno-de-Mesquita, H.B.; Olsen, A.; et al. Healthy Lifestyle and the Risk of Pancreatic Cancer in the EPIC Study. *Eur J Epidemiol* **2020**, *35*, 975–986, doi:10.1007/s10654-019-00559-6.

23. Jiao, L.; Mitrou, P.N.; Reedy, J.; Graubard, B.I.; Hollenbeck, A.R.; Schatzkin, A.; Stolzenberg-Solomon, R. A Combined Healthy Lifestyle Score and Risk of Pancreatic Cancer in a Large Cohort Study. *Arch Intern Med* **2009**, *169*, 764–770, doi:10.1001/archinternmed.2009.46.

24. Wood, H.E.; Gupta, S.; Kang, J.Y.; Quinn, M.J.; Maxwell, J.D.; Mudan, S.; Majeed, A. Pancreatic Cancer in England and Wales 1975–2000: Patterns and Trends in Incidence, Survival and Mortality. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **2006**, *23*, 1205–1214, doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02860.x.

25. Rebours, V.; Boutron-Ruault, M.-C.; Schnee, M.; Férec, C.; Maire, F.; Hammel, P.; Ruzsniewski, P.; Lévy, P. Risk of Pancreatic Adenocarcinoma in Patients With Hereditary Pancreatitis: A National Exhaustive Series. *Am J Gastroenterol* **2008**, *103*, 111–119, doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x.

26. Roberts, N.J.; Norris, A.L.; Petersen, G.M.; Bondy, M.L.; Brand, R.; Gallinger, S.; Kurtz, R.C.; Olson, S.H.; Rustgi, A.K.; Schwartz, A.G.; et al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discovery* **2016**, *6*, 166–175, doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0402.

27. Basturk, O.; Hong, S.-M.; Wood, L.D.; Adsay, N.V.; Albores-Saavedra, J.; Biankin, A.V.; Brosens, L.A.A.; Fukushima, N.; Goggins, M.; Hruban, R.H.; et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *American Journal of Surgical Pathology* **2015**, *39*, 1730–1741, doi:10.1097/PAS.0000000000000533.
28. Jabłońska, B.; Szmigiel, P.; Mrowiec, S. Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Current Diagnosis and Management. *WJGO* **2021**, *13*, 1880–1895, doi:10.4251/wjgo.v13.i12.1880.
29. Xiao, S.-Y.; Ye, Z. Pancreatic Cystic Tumors: An Update. *Journal of Pancreatology* **2018**, *1*, 2–18, doi:10.1097/JP9.0000000000000003.
30. Chhoda, A.; Lu, L.; Clerkin, B.M.; Risch, H.; Farrell, J.J. Current Approaches to Pancreatic Cancer Screening. *The American Journal of Pathology* **2019**, *189*, 22–35, doi:10.1016/j.ajpath.2018.09.013.
31. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms. *Gut* **2018**, *67*, 789–804, doi:10.1136/gutjnl-2018-316027.
32. Jabłońska, B. Pancreatic Cysts: Etiology, Diagnosis and Management. *Open Medicine* **2014**, *9*, 92–107, doi:10.2478/s11536-013-0244-8.
33. Tanaka, M.; Fernández-del Castillo, C.; Kamisawa, T.; Jang, J.Y.; Levy, P.; Ohtsuka, T.; Salvia, R.; Shimizu, Y.; Tada, M.; Wolfgang, C.L. Revisions of International Consensus Fukuoka Guidelines for the Management of IPMN of the Pancreas. *Pancreatology* **2017**, *17*, 738–753, doi:10.1016/j.pan.2017.07.007.
34. Oyama, H.; Tada, M.; Takagi, K.; Tateishi, K.; Hamada, T.; Nakai, Y.; Hakuta, R.; Ijichi, H.; Ishigaki, K.; Kanai, S.; et al. Long-Term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology* **2020**, *158*, 226–237.e5, doi:10.1053/j.gastro.2019.08.032.
35. Laurent, L.; Vullierme, M.; Rebours, V.; Maire, F.; Hentic, O.; Francoz, C.; Durand, F.; Ruszniewski, P.; Lévy, P. Estimation of the Prevalence of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas in the French Population through Patients Waiting for Liver Transplantation. *United European Gastroenterol. j.* **2017**, *5*, 499–503, doi:10.1177/2050640616664842.
36. Castellano-Megías, V.M. Pathological Features and Diagnosis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *WJGO* **2014**, *6*, 311, doi:10.4251/wjgo.v6.i9.311.
37. Venkatesh, P.G.K.; Navaneethan, U.; Vege, S.S. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm and Acute Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* **2011**, *45*, 755–758, doi:10.1097/MCG.0b013e31821b1081.
38. Roch, A.M.; Ceppa, E.P.; DeWitt, J.M.; Al-Haddad, M.A.; House, M.G.; Nakeeb, A.; Schmidt, C.M. International Consensus Guidelines Parameters for the Prediction of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Are Not Properly Weighted and Are Not Cumulative. *HPB* **2014**, *16*, 929–935, doi:10.1111/hpb.12305.
39. Ballehaninna, U.K.; Chamberlain, R.S. The Clinical Utility of Serum CA 19-9 in the Diagnosis, Prognosis and Management of Pancreatic Adenocarcinoma: An Evidence Based Appraisal. *J Gastrointest Oncol* **2012**, *3*, 105–119, doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021.
40. Hartwig, W.; Strobel, O.; Hinz, U.; Fritz, S.; Hackert, T.; Roth, C.; Büchler, M.W.; Werner, J. CA19-9 in Potentially Resectable Pancreatic Cancer: Perspective to Adjust Surgical and Perioperative Therapy. *Ann Surg Oncol* **2013**, *20*, 2188–2196, doi:10.1245/s10434-012-2809-1.
41. Meng, Q.; Valentini, D.; Rao, M.; Liu, Z.; Xie, S.; Morgell, A.; Dodoo, E.; Löhr, M.; Rangelova, E.; del Chiaro, M.; et al. Prediction of Improved Survival in Patients with Pancreatic

Cancer via IL-21 Enhanced Detection of Mesothelin Epitope-Reactive T-Cell Responses. *Oncotarget* **2018**, 9, 22451–22459, doi:10.18632/oncotarget.25121.

42. Zubarik, R.; Gordon, S.R.; Lidofsky, S.D.; Anderson, S.R.; Pipas, J.M.; Badger, G.; Ganguly, E.; Vecchio, J. Screening for Pancreatic Cancer in a High-Risk Population with Serum CA 19-9 and Targeted EUS: A Feasibility Study. *Gastrointestinal Endoscopy* **2011**, 74, 87–95, doi:10.1016/j.gie.2011.03.1235.

43. Bipat, S.; Phoa, S.S.K.S.; van Delden, O.M.; Bossuyt, P.M.M.; Gouma, D.J.; Lambris, J.S.; Stoker, J. Ultrasonography, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis and Determining Resectability of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Journal of Computer Assisted Tomography* **2005**, 29, 438–445, doi:10.1097/01.rct.0000164513.23407.b3.

44. Al-Hawary, M.M.; Francis, I.R.; Chari, S.T.; Fishman, E.K.; Hough, D.M.; Lu, D.S.; Macari, M.; Megibow, A.J.; Miller, F.H.; Morteale, K.J.; et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Radiology Reporting Template: Consensus Statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* **2014**, 270, 248–260, doi:10.1148/radiol.13131184.

45. Nordback, I.; Saaristo, R.; Piironen, A.; Sand, J. Chest Computed Tomography in the Staging of Pancreatic and Periapillary Carcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **2004**, 39, 81–86, doi:10.1080/00365520310007323.

46. Wang, X.-Y. Utility of PET/CT in Diagnosis, Staging, Assessment of Resectability and Metabolic Response of Pancreatic Cancer. *WJG* **2014**, 20, 15580, doi:10.3748/wjg.v20.i42.15580.

47. Moutinho-Ribeiro, P.; Iglesias-Garcia, J.; Gaspar, R.; Macedo, G. Early Pancreatic Cancer — The Role of Endoscopic Ultrasound with or without Tissue Acquisition in Diagnosis and Staging. *Digestive and Liver Disease* **2019**, 51, 4–9, doi:10.1016/j.dld.2018.09.027.

48. Nawaz, H.; Fan, C.Y.; Kloke, J.; Khalid, A.; McGrath, K.; Landsittel, D.; Papachristou, G.I. Performance Characteristics of Endoscopic Ultrasound in the Staging of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *JOP. Journal of the Pancreas* **2013**, Vol 14, 484–497. *Paginazione*, doi:10.6092/1590-8577/1512.

49. Rösch, T.; Lorenz, R.; Braig, C.; Feuerbach, S.; Rudiger Siewert, J.; Schusdziarra, V.; Classen, M. Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Tumor Diagnosis. *Gastrointestinal Endoscopy* **1991**, 37, 347–352, doi:10.1016/S0016-5107(91)70729-3.

50. Gress, F.; Savides, T.; Cummings, O.; Sherman, S.; Lehman, G.; Zaidi, S.; Hawes, R. Radial Scanning and Linear Array Endosonography for Staging Pancreatic Cancer: A Prospective Randomized Comparison. *Gastrointestinal Endoscopy* **1997**, 45, 138–142, doi:10.1016/S0016-5107(97)70236-0.

51. Owens, D.J.; Savides, T.J. Endoscopic Ultrasound Staging and Novel Therapeutics for Pancreatic Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* **2010**, 19, 255–266, doi:10.1016/j.soc.2009.11.009.

52. Gonzalo-Marin, J. Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. *WJGO* **2014**, 6, 360, doi:10.4251/wjgo.v6.i9.360.

53. Neuzillet, C.; Gaujoux, S.; Williet, N.; Bachet, J.-B.; Baugeon, L.; Colson Durand, L.; Conroy, T.; Dahan, L.; Gilibert, M.; Huguet, F.; et al. Pancreatic Cancer: French Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Digestive and Liver Disease* **2018**, 50, 1257–1271, doi:10.1016/j.dld.2018.08.008.

54. Canto, M.I.; Hruban, R.H.; Fishman, E.K.; Kamel, I.R.; Schulick, R.; Zhang, Z.; Topazian, M.; Takahashi, N.; Fletcher, J.; Petersen, G.; et al. Frequent Detection of Pancreatic Lesions in Asymptomatic High-Risk Individuals. *Gastroenterology* **2012**, 142, 796–804,

doi:10.1053/j.gastro.2012.01.005.

55. *National Comprehensive Cancer Network Web-Site. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2015.*; 2015;
56. Seufferlein, T.; Hammel, P.; Delpero, J.R.; Macarulla, T.; Pfeiffer, P.; Prager, G.W.; Reni, M.; Falconi, M.; Philip, P.A.; Van Cutsem, E. Optimizing the Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer with a Focus on Induction Chemotherapy: Expert Opinion Based on a Review of Current Evidence. *Cancer Treatment Reviews* **2019**, *77*, 1–10, doi:10.1016/j.ctrv.2019.05.007.
57. Palanivelu, C.; Jani, K.; Senthilnathan, P.; Parthasarathi, R.; Rajapandian, S.; Madhankumar, M.V. Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Technique and Outcomes. *Journal of the American College of Surgeons* **2007**, *205*, 222–230, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.04.004.
58. Nickel, F.; Haney, C.M.; Kowalewski, K.F.; Probst, P.; Limen, E.F.; Kalkum, E.; Diener, M.K.; Strobel, O.; Müller-Stich, B.P.; Hackert, T. Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Surgery* **2020**, *271*, 54–66, doi:10.1097/SLA.0000000000003309.
59. Are, C.; Dhir, M.; Ravipati, L. History of Pancreaticoduodenectomy: Early Misconceptions, Initial Milestones and the Pioneers. *HPB* **2011**, *13*, 377–384, doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00305.x.
60. Tol, J.A.M.G.; Gouma, D.J.; Bassi, C.; Dervenis, C.; Montorsi, M.; Adham, M.; Andrén-Sandberg, A.; Asbun, H.J.; Bockhorn, M.; Büchler, M.W.; et al. Definition of a Standard Lymphadenectomy in Surgery for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Consensus Statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* **2014**, *156*, 591–600, doi:10.1016/j.surg.2014.06.016.
61. Martin, R.C.G. Arterial and Venous Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: Operative and Long-Term Outcomes. *Arch Surg* **2009**, *144*, 154, doi:10.1001/archsurg.2008.547.
62. Child, C.G. PANCREATICOJEJUNOSTOMY AND OTHER PROBLEMS ASSOCIATED WITH THE SURGICAL MANAGEMENT OF CARCINOMA INVOLVING THE HEAD OF THE PANCREAS REPORT OF FIVE ADDITIONAL CASES OF RADICAL. PANCREATICOUDUODENECTOMY: *Annals of Surgery* **1944**, *119*, 845–855, doi:10.1097/0000658-194406000-00004.
63. Malleo, G.; Maggino, L.; Ferrone, C.R.; Marchegiani, G.; Mino-Kenudson, M.; Capelli, P.; Rusev, B.; Lillemoe, K.D.; Bassi, C.; Fernández-del Castillo, C.; et al. Number of Examined Lymph Nodes and Nodal Status Assessment in Distal Pancreatectomy for Body/Tail Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgery* **2019**, *270*, 1138–1146, doi:10.1097/SLA.0000000000002781.
64. Cao, F.; Li, J.; Li, A.; Li, F. Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy versus Standard Procedure in the Treatment of Left-Sided Pancreatic Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *BMC Surg* **2017**, *17*, 67, doi:10.1186/s12893-017-0259-1.
65. Cameron, J.L.; Riall, T.S.; Coleman, J.; Belcher, K.A. One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies: *Annals of Surgery* **2006**, *244*, 10–15, doi:10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
66. Fernández-del Castillo, C.; Morales-Oyarvide, V.; McGrath, D.; Wargo, J.A.; Ferrone, C.R.; Thayer, S.P.; Lillemoe, K.D.; Warshaw, A.L. Evolution of the Whipple Procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* **2012**, *152*, S56–S63, doi:10.1016/j.surg.2012.05.022.
67. Addeo, P.; Delpero, J.R.; Paye, F.; Oussoultzoglou, E.; Fuchshuber, P.R.; Sauvanet, A.; Sa Cunha, A.; Le Treut, Y.P.; Adham, M.; Mabrut, J.-Y.; et al. Pancreatic Fistula after a Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma and Its Association with Morbidity: A

Multicentre Study of the French Surgical Association. *HPB* **2014**, *16*, 46–55, doi:10.1111/hpb.12063.

68. Glazer, E.S.; Amini, A.; Jie, T.; Gruessner, R.W.G.; Krouse, R.S.; Ong, E.S. Recognition of Complications After Pancreaticoduodenectomy for Cancer Determines Inpatient Mortality. *JOP. Journal of the Pancreas* **2013**, *Vol 14*, 626–631 Pages, doi:10.6092/1590-8577/1883.

69. Pedrazzoli, S. Pancreatoduodenectomy (PD) and Postoperative Pancreatic Fistula (POPF): A Systematic Review and Analysis of the POPF-Related Mortality Rate in 60,739 Patients Retrieved from the English Literature Published between 1990 and 2015. *Medicine* **2017**, *96*, e6858, doi:10.1097/MD.00000000000006858.

70. Wellner, U.F.; Kulemann, B.; Lapshyn, H.; Hoeppner, J.; Sick, O.; Makowiec, F.; Bausch, D.; Hopt, U.T.; Keck, T. Postpancreatectomy Hemorrhage—Incidence, Treatment, and Risk Factors in over 1,000 Pancreatic Resections. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* **2014**, *18*, 464–475, doi:10.1007/s11605-013-2437-5.

71. Tien, Y.-W.; Wu, Y.-M.; Liu, K.-L.; Ho, C.-M.; Lee, P.-H. Angiography Is Indicated for Every Sentinel Bleed after Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* **2008**, *15*, 1855–1861, doi:10.1245/s10434-008-9894-1.

72. Shrikhande, S.V.; Shinde, R.S.; Chaudhari, V.A.; Kurunkar, S.R.; Desouza, A.L.; Agarwal, V.; Bhandare, M.S. Twelve Hundred Consecutive Pancreato-Duodenectomies from Single Centre: Impact of Centre of Excellence on Pancreatic Cancer Surgery Across India. *World J Surg* **2020**, *44*, 2784–2793, doi:10.1007/s00268-019-05235-0.

73. El Amrani, M.; Clement, G.; Lenne, X.; Farges, O.; Delpero, J.-R.; Theis, D.; Pruvot, F.-R.; Truant, S. Failure-to-Rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Annals of Surgery* **2018**, *268*, 799–807, doi:10.1097/SLA.0000000000002945.

74. Yoshioka, R.; Yasunaga, H.; Hasegawa, K.; Horiguchi, H.; Fushimi, K.; Aoki, T.; Sakamoto, Y.; Sugawara, Y.; Kokudo, N. Impact of Hospital Volume on Hospital Mortality, Length of Stay and Total Costs after Pancreaticoduodenectomy: Outcome-Volume Relationship for Pancreaticoduodenectomy. *British Journal of Surgery* **2014**, *101*, 523–529, doi:10.1002/bjs.9420.

75. Zhao, N.; Cui, J.; Yang, Z.; Xiong, J.; Wu, H.; Wang, C.; Peng, T. Natural History and Therapeutic Strategies of Post-Pancreatoduodenectomy Abdominal Fluid Collections: Ten-Year Experience in a Single Institution. *Medicine* **2019**, *98*, e15792, doi:10.1097/MD.00000000000015792.

76. Busquets, J.; Martín, S.; Fabregat, J.; Secanella, L.; Pelaez, N.; Ramos, E. Randomized Trial of Two Types of Gastrojejunostomy after Pancreatoduodenectomy and Risk of Delayed Gastric Emptying (PAUDA Trial): Type of Gastrojejunostomy after Pancreatoduodenectomy and Risk of Delayed Gastric Emptying. *British Journal of Surgery* **2019**, *106*, 46–54, doi:10.1002/bjs.11023.

77. Neoptolemos, J.; Dunn, J.; Stocken, D.; Almond, J.; Link, K.; Beger, H.; Bassi, C.; Falconi, M.; Pederzoli, P.; Dervenis, C.; et al. Adjuvant Chemoradiotherapy and Chemotherapy in Resectable Pancreatic Cancer: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet* **2001**, *358*, 1576–1585, doi:10.1016/S0140-6736(01)06651-X.

78. Oettle, H.; Post, S.; Neuhaus, P.; Gellert, K.; Langrehr, J.; Ridwelski, K.; Schramm, H.; Fahlke, J.; Zuelke, C.; Burkart, C.; et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **2007**, *297*, 267, doi:10.1001/jama.297.3.267.

79. Conroy, T.; Hammel, P.; Hebbar, M.; Ben Abdelghani, M.; Wei, A.C.; Raoul, J.-L.;

Choné, L.; Francois, E.; Artru, P.; Biagi, J.J.; et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* **2018**, *379*, 2395–2406, doi:10.1056/NEJMoa1809775.

80. Janssen, Q.P.; Buettner, S.; Suker, M.; Beumer, B.R.; Addeo, P.; Bachellier, P.; Bahary, N.; Bekaii-Saab, T.; Bali, M.A.; Besselink, M.G.; et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **2019**, *111*, 782–794, doi:10.1093/jnci/djz073.

81. Neoptolemos, J.P.; Palmer, D.H.; Ghaneh, P.; Psarelli, E.E.; Valle, J.W.; Halloran, C.M.; Faluyi, O.; O'Reilly, D.A.; Cunningham, D.; Wadsley, J.; et al. Comparison of Adjuvant Gemcitabine and Capecitabine with Gemcitabine Monotherapy in Patients with Resected Pancreatic Cancer (ESPAC-4): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet* **2017**, *389*, 1011–1024, doi:10.1016/S0140-6736(16)32409-6.

82. Hackert, T.; Sachsenmaier, M.; Hinz, U.; Schneider, L.; Michalski, C.W.; Springfield, C.; Strobel, O.; Jäger, D.; Ulrich, A.; Büchler, M.W. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Annals of Surgery* **2016**, *264*, 457–463, doi:10.1097/SLA.0000000000001850.

83. Macedo, F.I.; Ryon, E.; Maithel, S.K.; Lee, R.M.; Kooby, D.A.; Fields, R.C.; Hawkins, W.G.; Williams, G.; Maduekwe, U.; Kim, H.J.; et al. Survival Outcomes Associated With Clinical and Pathological Response Following Neoadjuvant FOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery* **2019**, *270*, 400–413, doi:10.1097/SLA.0000000000003468.

84. Fietkau, R.; Ghadimi, M.; Grützmann, R.; Wittel, U.A.; Jacobasch, L.; Uhl, W.; Croner, R.S.; Bechstein, W.O.; Neumann, U.P.; Waldschmidt, D.; et al. Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy or Chemotherapy Alone for Nonresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: First Results of the CONKO-007 Trial. *JCO* **2022**, *40*, 4008–4008, doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4008.

85. Versteijne, E.; van Dam, J.L.; Suker, M.; Janssen, Q.P.; Groothuis, K.; Akkermans-Vogelaar, J.M.; Besselink, M.G.; Bonsing, B.A.; Buijsen, J.; Busch, O.R.; et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *JCO* **2022**, *40*, 1220–1230, doi:10.1200/JCO.21.02233.

86. van Dongen, J.C.; Suker, M.; Versteijne, E.; Bonsing, B.A.; Mieog, J.S.D.; de Vos-Geelen, J.; van der Harst, E.; Patijn, G.A.; de Hingh, I.H.; Festen, S.; et al. Surgical Complications in a Multicenter Randomized Trial Comparing Preoperative Chemoradiotherapy and Immediate Surgery in Patients With Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer (PREOPANC Trial). *Annals of Surgery* **2022**, *275*, 979–984, doi:10.1097/SLA.0000000000004313.

87. Katz, M.H.G.; Shi, Q.; Meyers, J.; Herman, J.M.; Chuong, M.; Wolpin, B.M.; Ahmad, S.; Marsh, R.; Schwartz, L.; Behr, S.; et al. Efficacy of Preoperative MFOLFIRINOX vs MFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* **2022**, *8*, 1263, doi:10.1001/jamaoncol.2022.2319.

88. Conroy, T.; Desseigne, F.; Ychou, M.; Bouché, O.; Guimbaud, R.; Bécouarn, Y.; Adenis, A.; Raoul, J.-L.; Gourgou-Bourgade, S.; de la Fouchardière, C.; et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* **2011**, *364*, 1817–1825, doi:10.1056/NEJMoa1011923.

89. Schizas, D.; Charalampakis, N.; Kole, C.; Economopoulou, P.; Koustas, E.; Gkotsis, E.; Ziogas, D.; Psyrri, A.; Karamouzis, M.V. Immunotherapy for Pancreatic Cancer: A 2020

Update. *Cancer Treatment Reviews* **2020**, 86, 102016, doi:10.1016/j.ctrv.2020.102016.

90. Kirkegård, J.; Aahlin, E.K.; Al-Saiddi, M.; Bratlie, S.O.; Coolsen, M.; de Haas, R.J.; den Dulk, M.; Frstrup, C.; Harrison, E.M.; Mortensen, M.B.; et al. Multicentre Study of Multidisciplinary Team Assessment of Pancreatic Cancer Resectability and Treatment Allocation. *British Journal of Surgery* **2019**, 106, 756–764, doi:10.1002/bjs.11093.

91. van der Gaag, N.A.; Rauws, E.A.J.; van Eijck, C.H.J.; Bruno, M.J.; van der Harst, E.; Kubben, F.J.G.M.; Gerritsen, J.J.G.M.; Greve, J.W.; Gerhards, M.F.; de Hingh, I.H.J.T.; et al. Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas. *N Engl J Med* **2010**, 362, 129–137, doi:10.1056/NEJMoa0903230.

92. David P Ryan, Theodore S Hong, Nabeel Bardeesy Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med* **2014**, 371, 2139–2141, doi:10.1056/NEJMc1412266.

93. Wolfgang, C.L.; Herman, J.M.; Laheru, D.A.; Klein, A.P.; Erdek, M.A.; Fishman, E.K.; Hruban, R.H. Recent Progress in Pancreatic Cancer: Pancreatic Cancer. *CA A Cancer Journal for Clinicians* **2013**, 63, 318–348, doi:10.3322/caac.21190.

94. Lepage, C.; Capocaccia, R.; Hackl, M.; Lemmens, V.; Molina, E.; Pierannunzio, D.; Sant, M.; Trama, A.; Faivre, J.; Hackl, M.; et al. Survival in Patients with Primary Liver Cancer, Gallbladder and Extrahepatic Biliary Tract Cancer and Pancreatic Cancer in Europe 1999–2007: Results of EUROCARE-5. *European Journal of Cancer* **2015**, 51, 2169–2178, doi:10.1016/j.ejca.2015.07.034.

95. Loehrer, P.J.; Feng, Y.; Cardenes, H.; Wagner, L.; Brell, J.M.; Cella, D.; Flynn, P.; Ramanathan, R.K.; Crane, C.H.; Alberts, S.R.; et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *JCO* **2011**, 29, 4105–4112, doi:10.1200/JCO.2011.34.8904.

96. Hammel, P.; Huguet, F.; van Laethem, J.-L.; Goldstein, D.; Glimelius, B.; Artru, P.; Borbath, I.; Bouché, O.; Shannon, J.; André, T.; et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2016**, 315, 1844, doi:10.1001/jama.2016.4324.

97. Huang, L.; Jansen, L.; Balavarca, Y.; Babaei, M.; van der Geest, L.; Lemmens, V.; Van Eycken, L.; De Schutter, H.; Johannesen, T.B.; Primic-Zakelj, M.; et al. Stratified Survival of Resected and Overall Pancreatic Cancer Patients in Europe and the USA in the Early Twenty-First Century: A Large, International Population-Based Study. *BMC Med* **2018**, 16, 125, doi:10.1186/s12916-018-1120-9.

98. Krautz, C.; Nimptsch, U.; Weber, G.F.; Mansky, T.; Grützmann, R. Effect of Hospital Volume on In-Hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Annals of Surgery* **2018**, 267, 411–417, doi:10.1097/SLA.0000000000002248.

99. Strobel, O.; Hank, T.; Hinz, U.; Bergmann, F.; Schneider, L.; Springfield, C.; Jäger, D.; Schirmacher, P.; Hackert, T.; Büchler, M.W. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-Status Counts. *Annals of Surgery* **2017**, 265, 565–573, doi:10.1097/SLA.0000000000001731.

100. Arrington, A.K.; Hsu, C.-H.; Schaefer, K.L.; O’Grady, C.L.; Khreiss, M.; Riall, T.S. Survival after Margin-Positive Resection in the Era of Modern Chemotherapy for Pancreatic Cancer: Do Patients Still Benefit? *Journal of the American College of Surgeons* **2021**, 233, 100–109, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2021.02.020.

101. Visser, B.C.; Ma, Y.; Zak, Y.; Poultides, G.A.; Norton, J.A.; Rhoads, K.F. Failure to Comply with NCCN Guidelines for the Management of Pancreatic Cancer Compromises Outcomes. *HPB* **2012**, 14, 539–547, doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00496.x.

102. Bilimoria, K.Y.; Bentrem, D.J.; Ko, C.Y.; Stewart, A.K.; Winchester, D.P.; Talamonti, M.S. National Failure to Operate on Early Stage Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery* **2007**,

246, 173–180, doi:10.1097/SLA.0b013e3180691579.

103. Lutfi, W.; Zenati, M.S.; Zureikat, A.H.; Zeh, H.J.; Hogg, M.E. Health Disparities Impact Expected Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Nationally. *Ann Surg Oncol* **2018**, *25*, 1860–1867, doi:10.1245/s10434-018-6487-5.

104. Whitehead, M.; Dahlgren, G. What Can Be Done about Inequalities in Health? *The Lancet* **1991**, *338*, 1059–1063, doi:10.1016/0140-6736(91)91911-D.

105. Tron, L.; Fauvernier, M.; Bouvier, A.-M.; Robaszkiewicz, M.; Bouvier, V.; Cariou, M.; Jooste, V.; Dejardin, O.; Remontet, L.; Alves, A.; et al. Socioeconomic Environment and Survival in Patients with Digestive Cancers: A French Population-Based Study. *Cancers* **2021**, *13*, 5156, doi:10.3390/cancers13205156.

106. Lecoffre C, Decool E, Olié V. Hospitalisations Pour Maladies Cardio-Neuro-Vasculaires et Désavantage Social En France En 2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2016.

107. Guignard, R.; Nguyen-Thanh, V.; Delmer, O.; Lenormand, M.-C.; Blanchoz, J.-M.; Arwidson, P. Interventions pour l'arrêt du tabac chez les fumeurs de faible niveau socio-économique : synthèse de la littérature. *Santé Publique* **2018**, *30*, 45, doi:10.3917/spub.181.0045.

108. Mackenbach, J.P.; Stronks, K. The Development of a Strategy for Tackling Health Inequalities in the Netherlands. *Int J Equity Health* **2004**, *3*, 11, doi:10.1186/1475-9276-3-11.

109. Wresinski J. *Grande Pauvreté et Précarité Économique et Sociale. Rapport Au Conseil Économique et Social.*; Paris; p. Journal officiel, n° 4074, 1987.;

110. Pierre AÏACH; Pierre DUCIMETIERE; Jean-Pierre GRUNFELD, Thierry LANG; • Jean-Paul MOATTI; Louise POTVIN *Inégalités Face Au Cancer: Chercher et Intervenir.*; Institut Montsouris, 2010;

111. Tron, L.; Belot, A.; Fauvernier, M.; Remontet, L.; Bossard, N.; Launay, L.; Bryere, J.; Monnereau, A.; Dejardin, O.; Launoy, G.; et al. Socioeconomic Environment and Disparities in Cancer Survival for 19 Solid Tumor Sites: An Analysis of the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) Data. *Int J Cancer* **2019**, *144*, 1262–1274, doi:10.1002/ijc.31951.

112. Bryere, J.; Dejardin, O.; Launay, L.; Colonna, M.; Grosclaude, P.; Launoy, G. Socioeconomic Status and Site-Specific Cancer Incidence, a Bayesian Approach in a French Cancer Registries Network Study: *European Journal of Cancer Prevention* **2016**, *1*, doi:10.1097/CEJ.0000000000000326.

113. Dejardin, O.; Bouvier, A.M.; Faivre, J.; Boutuex, S.; De Pouvourville, G.; Launoy, G. Access to Care, Socioeconomic Deprivation and Colon Cancer Survival: ACCESS TO CARE, SOCIOECONOMIC DEPRIVATION AND COLON CANCER SURVIVAL. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **2008**, *27*, 940–949, doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03673.x.

114. Woods, L.M.; Rachet, B.; Coleman, M.P. Origins of Socio-Economic Inequalities in Cancer Survival: A Review. *Ann Oncol* **2006**, *17*, 5–19, doi:10.1093/annonc/mdj007.

115. Thobie, A.; Mulliri, A.; Bouvier, V.; Launoy, G.; Alves, A.; Dejardin, O. Same Chance of Accessing Resection? Impact of Socioeconomic Status on Resection Rates Among Patients with Pancreatic Adenocarcinoma—A Systematic Review. *Health Equity* **2021**, *5*, 143–150, doi:10.1089/heq.2019.0099.

116. Thobie, A.; Mulliri, A.; Dolet, N.; Eid, Y.; Bouvier, V.; Launoy, G.; Alves, A.; Dejardin, O. Socioeconomic Status Impacts Survival and Access to Resection in Pancreatic Adenocarcinoma: A High-Resolution Population-Based Cancer Registry Study. *Surg Oncol* **2018**, *27*, 759–766, doi:10.1016/j.suronc.2018.10.008.

117. Wrezinski J. *Grande Pauvreté et Précarité Économique et Sociale. Rapport Présenté Au Nom Du Conseil Économique et Social.*, *Journal officiel* 1987.

118. Townsend, P. Deprivation. *J. Soc. Pol.* **1987**, *16*, 125–146, doi:10.1017/S0047279400020341.

119. Hoy, R. Health and Deprivation P Townsend P Phillimore A Beattie Health and Deprivation Published by Croom Helm 212pp £19.95 0-7099-4351-2. *Nursing Standard* **1988**, 2, 34–34, doi:10.7748/ns.2.17.34.s66.
120. Labbe, E.; Blanquet, M.; Gerbaud, L.; Poirier, G.; Sass, C.; Vendittelli, F.; Moulin, J.-J. A New Reliable Index to Measure Individual Deprivation: The EPICES Score. *Eur J Public Health* **2015**, 25, 604–609, doi:10.1093/eurpub/cku231.
121. Pernet, C.; Delpierre, C.; Dejardin, O.; Grosclaude, P.; Launay, L.; Guittet, L.; Lang, T.; Launoy, G. Construction of an Adaptable European Transnational Ecological Deprivation Index: The French Version. *J Epidemiol Community Health* **2012**, 66, 982–989, doi:10.1136/jech-2011-200311.
122. Janis Bowdler, Benjamin Harris *Racial Inequality in the United States*;
123. Shapiro, M.; Chen, Q.; Huang, Q.; Boosalis, V.A.; Yoon, C.H.; Saund, M.S.; Whang, E.E.; Gold, J.S. Associations of Socioeconomic Variables With Resection, Stage, and Survival in Patients With Early-Stage Pancreatic Cancer. *JAMA Surg* **2016**, 151, 338–345, doi:10.1001/jamasurg.2015.4239.
124. Shavers, V.L.; Harlan, L.C.; Jackson, M.; Robinson, J. Racial/Ethnic Patterns of Care for Pancreatic Cancer. *Journal of Palliative Medicine* **2009**, 12, 623–630, doi:10.1089/jpm.2009.0036.
125. Kagedan, D.J.; Abraham, L.; Goyert, N.; Li, Q.; Paszat, L.F.; Kiss, A.; Earle, C.C.; Mittmann, N.; Coburn, N.G. Beyond the Dollar: Influence of Sociodemographic Marginalization on Surgical Resection, Adjuvant Therapy, and Survival in Patients with Pancreatic Cancer. *Cancer* **2016**, 122, 3175–3182, doi:10.1002/cncr.30148.
126. Loehrer, A.P.; Chang, D.C.; Hutter, M.M.; Song, Z.; Lillemoe, K.D.; Warshaw, A.L.; Ferrone, C.R. Health Insurance Expansion and Treatment of Pancreatic Cancer: Does Increased Access Lead to Improved Care? *Journal of the American College of Surgeons* **2015**, 221, 1015–1022, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.010.
127. Calfee, R.P.; Shah, C.M.; Canham, C.D.; Wong, A.H.W.; Gelberman, R.H.; Goldfarb, C.A. The Influence of Insurance Status on Access to and Utilization of a Tertiary Hand Surgery Referral Center. *Journal of Bone and Joint Surgery* **2012**, 94, 2177–2184, doi:10.2106/JBJS.J.01966.
128. de Jager, E.; Levine, A.A.; Udyavar, N.R.; Burstin, H.R.; Bhulani, N.; Hoyt, D.B.; Ko, C.Y.; Weissman, J.S.; Britt, L.D.; Haider, A.H.; et al. Disparities in Surgical Access: A Systematic Literature Review, Conceptual Model, and Evidence Map. *Journal of the American College of Surgeons* **2019**, 228, 276–298, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.028.
129. Coburn, N.; Fulton, J.; Pearlman, D.N.; Law, C.; DiPaolo, B.; Cady, B. Treatment Variation by Insurance Status for Breast Cancer Patients. *Breast Journal* **2008**, 14, 128–134, doi:10.1111/j.1524-4741.2007.00542.x.
130. Bradley, C.J.; Yabroff, K.R.; Dahman, B.; Feuer, E.J.; Mariotto, A.; Brown, M.L. Productivity Costs of Cancer Mortality in the United States: 2000–2020. *J Natl Cancer Inst* **2008**, 100, 1763–1770, doi:10.1093/jnci/djn384.
131. Roetzheim, R.G.; Gonzalez, E.C.; Ferrante, J.M.; Pal, N.; Van Durme, D.J.; Krischer, J.P. Effects of Health Insurance and Race on Breast Carcinoma Treatments and Outcomes. *Cancer* **2000**, 89, 2202–2213, doi:10.1002/1097-0142(20001201)89:11<2202::aid-cncr8>3.0.co;2-l.
132. Moaven, O.; Richman, J.S.; Reddy, S.; Wang, T.; Heslin, M.J.; Contreras, C.M. Healthcare Disparities in Outcomes of Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Am J Surg* **2019**, 217, 725–731, doi:10.1016/j.amjsurg.2018.12.007.
133. Abraham, A.; Al-Refaie, W.B.; Parsons, H.M.; Dudeja, V.; Vickers, S.M.; Habermann, E.B. Disparities in Pancreas Cancer Care. *Annals of Surgical Oncology* **2013**, 20, 2078–2087,

doi:10.1245/s10434-012-2843-z.

134. Chang, C.-M.; Su, Y.-C.; Lai, N.-S.; Huang, K.-Y.; Chien, S.-H.; Chang, Y.-H.; Lian, W.-C.; Hsu, T.-W.; Lee, C.-C. The Combined Effect of Individual and Neighborhood Socioeconomic Status on Cancer Survival Rates. *PLoS ONE* **2012**, *7*, doi:10.1371/journal.pone.0044325.

135. Tohme, S.; Kaltenmeier, C.; Bou-Samra, P.; Varley, P.R.; Tsung, A. Race and Health Disparities in Patient Refusal of Surgery for Early-Stage Pancreatic Cancer: An NCDB Cohort Study. *Ann Surg Oncol* **2018**, *25*, 3427–3435, doi:10.1245/s10434-018-6680-6.

136. Swords, D.S.; Mulvihill, S.J.; Brooke, B.S.; Skarda, D.E.; Firpo, M.A.; Scaife, C.L. Disparities in Utilization of Treatment for Clinical Stage I-II Pancreatic Adenocarcinoma by Area Socioeconomic Status and Race/Ethnicity. *Surgery* **2019**, *165*, 751–759, doi:10.1016/j.surg.2018.10.035.

137. Abdel-Rahman, O. Impact of Socioeconomic Status on Presentation, Treatment and Outcomes of Patients with Pancreatic Cancer. *J Comp Eff Res* **2020**, *9*, 1233–1241, doi:10.2217/ce-2020-0079.

138. Mehta, V.V.; Friedmann, P.; McAuliffe, J.C.; Muscarella, P.; In, H. Pancreatic Cancer Surgery Following Emergency Department Admission: Understanding Poor Outcomes and Disparities in Care. *J Gastrointest Surg* **2021**, *25*, 1261–1270, doi:10.1007/s11605-020-04614-6.

139. Swords, D.S.; Mulvihill, S.J.; Brooke, B.S.; Firpo, M.A.; Scaife, C.L. Size and Importance of Socioeconomic Status-Based Disparities in Use of Surgery in Nonadvanced Stage Gastrointestinal Cancers. *Ann Surg Oncol* **2020**, *27*, 333–341, doi:10.1245/s10434-019-07922-7.

140. Mehta, R.; Tsilimigras, D.I.; Paredes, A.Z.; Hyer, M.; Dillhoff, M.; Cloyd, J.M.; Ejaz, A.; Tsung, A.; Pawlik, T.M. County-Level Variation in Utilization of Surgical Resection for Early-Stage Hepatopancreatic Cancer Among Medicare Beneficiaries in the USA. *J Gastrointest Surg* **2021**, *25*, 1736–1744, doi:10.1007/s11605-020-04778-1.

141. Salami, A.; Alvarez, N.H.; Joshi, A.R.T. Geographic Disparities in Surgical Treatment Recommendation Patterns and Survival for Pancreatic Adenocarcinoma. *HPB* **2017**, *19*, 1008–1015, doi:10.1016/j.hpb.2017.07.009.

142. Eskander, M.F.; Hamad, A.; Li, Y.; Fisher, J.L.; Oppong, B.; Obeng-Gyasi, S.; Tsung, A. From Street Address to Survival: Neighborhood Socioeconomic Status and Pancreatic Cancer Outcomes. *Surgery* **2022**, *171*, 770–776, doi:10.1016/j.surg.2021.10.027.

143. Bakens, M.J.A.M.; Lemmens, V.E.P.P.; de Hingh, I.H.J.T. Socio-Economic Status Influences the Likelihood of Undergoing Surgical Treatment for Pancreatic Cancer in the Netherlands. *HPB (Oxford)* **2017**, *19*, 443–448, doi:10.1016/j.hpb.2017.01.010.

144. van Roest, M.H.G.; van der Aa, M.A.; van der Geest, L.G.M.; de Jong, K.P. The Impact of Socioeconomic Status, Surgical Resection and Type of Hospital on Survival in Patients with Pancreatic Cancer. A Population-Based Study in The Netherlands. *PLoS One* **2016**, *11*, e0166449, doi:10.1371/journal.pone.0166449.

145. Cheung, R. Racial and Social Economic Factors Impact on the Cause Specific Survival of Pancreatic Cancer: A SEER Survey. *Asian Pac J Cancer Prev* **2013**, *14*, 159–163.

146. Seyedin, S.; Luu, C.; Stabile, B.E.; Lee, B. Effect of Socioeconomic Status on Surgery for Pancreatic Adenocarcinoma. *Am Surg* **2012**, *78*, 1128–1131.

147. Hoehn, R.S.; Rieser, C.J.; Phelos, H.; Sabik, L.M.; Nassour, I.; Khan, S.; Kaltenmeier, C.; Paniccia, A.; Zureikat, A.H.; Tohme, S.T. Medicaid Expansion and the Management of Pancreatic Cancer. *J Surg Oncol* **2021**, *124*, 324–333, doi:10.1002/jso.26515.

148. Cheung, M.C.; Yang, R.; Byrne, M.M.; Solorzano, C.C.; Nakeeb, A.; Koniaris, L.G. Are Patients of Low Socioeconomic Status Receiving Suboptimal Management for Pancreatic

Adenocarcinoma? *Cancer* **2010**, *116*, 723–733, doi:10.1002/cncr.24758.

149. Markossian, T.W.; O’Neal, C.-M.; Senkowski, C. Geographic Disparities in Pancreatic Cancer Survival in a Southeastern Safety-Net Academic Medical Center. *Aust J Rural Health* **2016**, *24*, 73–78, doi:10.1111/ajr.12200.

150. Lin, H.; Ma, Y.; Wang, J.-Z.; Pan, H.-Y.; Liu, L.-X.; Qiao, H.-Q.; Sun, B.; Jiang, H.-C. Analysis of 300 Consecutive Cases of Pancreatic Adenocarcinoma in a Single-Center in China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* **2016**, *15*, 189–197.

151. Liu, J.B.; Bilimoria, K.Y.; Mallin, K.; Winchester, D.P. Patient Characteristics Associated with Undergoing Cancer Operations at Low-Volume Hospitals. *Surgery (United States)* **2017**, *161*, 433–443, doi:10.1016/j.surg.2016.07.027.

152. Janes, R.H.; Niederhuber, J.E.; Chmiel, J.S.; Winchester, D.P.; Ocwieja, K.C.; Karnell, J.H.; Clive, R.E.; Menck, H.R. National Patterns of Care for Pancreatic Cancer. Results of a Survey by the Commission on Cancer. *Ann. Surg.* **1996**, *223*, 261–272.

153. Finks, J.F.; Osborne, N.H.; Birkmeyer, J.D. Trends in Hospital Volume and Operative Mortality for High-Risk Surgery. *New England Journal of Medicine* **2011**, *364*, 2128–2137, doi:10.1056/NEJMsa1010705.

154. Shah, A.; Chao, K.S.C.; Østbye, T.; Castleberry, A.W.; Pietrobon, R.; Gloor, B.; Clary, B.M.; White, R.R.; Worni, M. Trends in Racial Disparities in Pancreatic Cancer Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **2013**, *17*, 1897–1906, doi:10.1007/s11605-013-2304-4.

155. Woodmass, J.; Lipschitz, J.; McKay, A. Physician Attitudes and Treatment Patterns for Pancreatic Cancer. *World J Surg Onc* **2011**, *9*, 21, doi:10.1186/1477-7819-9-21.

156. Carroll, J.E.; Murphy, M.M.; Smith, J.K.; Simons, J.P.; Ng, S.; Zhou, Z.; Tseng, J.F. The Impact of Socioeconomic Status upon Specialist Consultation, Treatment, and Outcomes for Pancreatic Adenocarcinoma. *JCO* **2010**, *28*, 4077–4077, doi:10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4077.

157. Makar, M.; Worple, E.; Dove, J.; Hunsinger, M.; Arora, T.; Oxenberg, J.; Blansfield, J.A. Disparities in Care: Impact of Socioeconomic Factors on Pancreatic Surgery: Exploring the National Cancer Database. *Am Surg* **2019**, *85*, 327–334.

158. Louwman, W.J.; Aarts, M.J.; Houterman, S.; Van Lenthe, F.J.; Coebergh, J.W.W.; Janssen-Heijnen, M.L.G. A 50% Higher Prevalence of Life-Shortening Chronic Conditions among Cancer Patients with Low Socioeconomic Status. *British Journal of Cancer* **2010**, *103*, 1742–1748, doi:10.1038/sj.bjc.6605949.

159. Manser, C.N.; Bauerfeind, P. Impact of Socioeconomic Status on Incidence, Mortality, and Survival of Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review. *Gastrointestinal Endoscopy* **2014**, *80*, 42–60.e9, doi:10.1016/j.gie.2014.03.011.

160. Dolet, N.; Bouvier, V.; Eid, Y.; Thobie, A.; Boyer, A.; Haffreingue, A.; Renier, M.; Launoy, G.; Alves, A.; Dejardin, O. Influence of Social Deprivation and Remoteness on the Likelihood of Sphincter Amputation for Rectal Cancer: A High-Resolution Population-Based Study. *Int J Colorectal Dis* **2019**, *34*, 927–931, doi:10.1007/s00384-019-03272-8.

161. Enewold, L.; Harlan, L.C.; Tucker, T.; McKenzie, S. Pancreatic Cancer in the USA: Persistence of Undertreatment and Poor Outcome. *J Gastrointest Cancer* **2015**, *46*, 9–20, doi:10.1007/s12029-014-9668-x.

162. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*; Rubin, D.B., Ed.; Wiley Series in Probability and Statistics; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1987; ISBN 978-0-470-31669-6.

163. Graham, J.W. Missing Data Analysis: Making It Work in the Real World. *Annu. Rev. Psychol.* **2009**, *60*, 549–576, doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085530.

164. Schafer, J.L. Multiple Imputation: A Primer. *Stat Methods Med Res* **1999**, *8*, 3–15, doi:10.1177/096228029900800102.

165. Greenland, S.; Finkle, W.D. A Critical Look at Methods for Handling Missing Covariates in Epidemiologic Regression Analyses. *American Journal of Epidemiology* **1995**, *142*, 1255–1264, doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117592.
166. Ratolojanahary, R.; Houé Ngouna, R.; Medjaher, K.; Junca-Bourié, J.; Dauriac, F.; Sebilo, M. Model Selection to Improve Multiple Imputation for Handling High Rate Missingness in a Water Quality Dataset. *Expert Systems with Applications* **2019**, *131*, 299–307, doi:10.1016/j.eswa.2019.04.049.
167. Halpern, M.T.; Ward, E.M.; Pavluck, A.L.; Schrag, N.M.; Bian, J.; Chen, A.Y. Association of Insurance Status and Ethnicity with Cancer Stage at Diagnosis for 12 Cancer Sites: A Retrospective Analysis. *LANCET ONCOLOGY* **2008**, *9*, 222–231, doi:10.1016/S1470-2045(08)70032-9.
168. Powers, B.D.; Fulp, W.; Dhahri, A.; DePeralta, D.K.; Ogami, T.; Rothermel, L.; Permuth, J.B.; Vadaparampil, S.T.; Kim, J.-K.; Pimiento, J.; et al. The Impact of Socioeconomic Deprivation on Clinical Outcomes for Pancreatic Adenocarcinoma at a High-Volume Cancer Center: A Retrospective Cohort Analysis. *Annals of Surgery* **2021**, *274*, e564–e573, doi:10.1097/SLA.0000000000003706.
169. Beltran, G.; Revil, H.; Costentin, C. Comprendre la mécanique des inégalités sociales de santé dans les trajectoires vers un diagnostic de cancer du foie : l'entrée par le non-recours. *Revue française des affaires sociales* **2021**, 159–178, doi:10.3917/rfas.213.0159.
170. Gooiker, G.A.; van Gijn, W.; Wouters, M.W.J.M.; Post, P.N.; van de Velde, C.J.H.; Tollenaar, R.A.E.M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Volume–Outcome Relationship in Pancreatic Surgery. *British Journal of Surgery* **2011**, *98*, 485–494, doi:10.1002/bjs.7413.
171. Amini, N.; Spolverato, G.; Kim, Y.; Pawlik, T.M. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg* **2015**, *19*, 1581–1592, doi:10.1007/s11605-015-2800-9.
172. Birkmeyer, J.D.; Siewers, A.E.; Finlayson, E.V.A.; Stukel, T.A.; Lucas, F.L.; Batista, I.; Welch, H.G.; Wennberg, D.E. Hospital Volume and Surgical Mortality in the United States. *N Engl J Med* **2002**, *346*, 1128–1137, doi:10.1056/NEJMsa012337.
173. Blanco, B.A.; Kothari, A.N.; Blackwell, R.H.; Brownlee, S.A.; Yau, R.M.; Attisha, J.P.; Ezure, Y.; Pappas, S.; Kuo, P.C.; Abood, G.J. “Take the Volume Pledge” May Result in Disparity in Access to Care. *Surgery* **2017**, *161*, 837–845, doi:10.1016/j.surg.2016.07.017.
174. Coupland, V.H.; Konfortion, J.; Jack, R.H.; Allum, W.; Kocher, H.M.; Riaz, S.P.; Luchtenborg, M.; Moller, H. Resection Rate, Hospital Procedure Volume and Survival in Pancreatic Cancer Patients in England: Population-Based Study, 2005–2009. *Eur J Surg Oncol* **2016**, *42*, 190–196, doi:10.1016/j.ejso.2015.11.003.
175. Luijten, J.C.H.B.M.; Nieuwenhuijzen, G.A.P.; Sosef, M.N.; de Hingh, I.H.J.T.; Rosman, C.; Ruurda, J.P.; van Duijvendijk, P.; Heisterkamp, J.; de Steur, W.O.; van Laarhoven, H.W.M.; et al. Impact of Nationwide Centralization of Oesophageal, Gastric, and Pancreatic Surgery on Travel Distance and Experienced Burden in the Netherlands. *European Journal of Surgical Oncology* **2022**, *48*, 348–355, doi:10.1016/j.ejso.2021.07.023.
176. Gooiker, G.A.; Lemmens, V.E.P.P.; Besselink, M.G.; Busch, O.R.; Bonsing, B.A.; Molenaar, I.Q.; Tollenaar, R.A.E.M.; de Hingh, I.H.J.T.; Wouters, M.W.J.M. Impact of Centralization of Pancreatic Cancer Surgery on Resection Rates and Survival. *British Journal of Surgery* **2014**, *101*, 1000–1005, doi:10.1002/bjs.9468.
177. Lidsky, M.E.; Sun, Z.; Nussbaum, D.P. Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-Volume Centers. *Ann Surg* **2017**, 266.
178. Ahola, R.; Sand, J.; Laukkanen, J. Centralization of Pancreatic Surgery Improves Results: Review. *Scand J Surg* **2020**, *109*, 4–10, doi:10.1177/1457496919900411.

179. Westgaard, A.; Larønningen, S.; Mellem, C.; Eide, T.J.; Clausen, O.P.F.; Møller, B.; Gladhaug, I.P. Are Survival Predictions Reliable? Hospital Volume versus Standardisation of Histopathologic Reporting for Accuracy of Survival Estimates after Pancreatoduodenectomy for Adenocarcinoma. *European Journal of Cancer* **2009**, *45*, 2850–2859, doi:10.1016/j.ejca.2009.03.019.
180. Farges, O.; Bendersky, N.; Truant, S.; Delpero, J.R.; Pruvot, F.R.; Sauvanet, A. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Annals of Surgery* **2017**, *266*, 797–804, doi:10.1097/SLA.0000000000002399.
181. El amrani, M.; Clément, G.; Lenne, X.; Laueriere, C.; Turpin, A.; Theis, D.; Pruvot, F.-R.; Truant, S. Should All Pancreatic Surgery Be Centralized Regardless of Patients' Comorbidity? *HPB* **2020**, *22*, 1057–1066, doi:10.1016/j.hpb.2019.10.2443.
182. El Amrani, M.; Lenne, X.; Clément, G.; Turrini, O.; Theis, D.; Pruvot, F.-R.; Bruandet, A.; Truant, S. Referring Patients to Expert Centers After Pancreatectomy Is Too Late to Improve Outcome. Inter-Hospital Transfer Analysis in Nationwide Study of 19,938 Patients. *Annals of Surgery* **2020**, *272*, 723–730, doi:10.1097/SLA.0000000000004342.
183. Latenstein, A.E.J.; Mackay, T.M.; van der Geest, L.G.M.; van Eijck, C.H.J.; de Meijer, V.E.; Stommel, M.W.J.; Vissers, P.A.J.; Besselink, M.G.; de Hingh, I.H.J.T.; the Dutch Pancreatic Cancer Group Effect of Centralization and Regionalization of Pancreatic Surgery on Resection Rates and Survival. *British Journal of Surgery* **2021**, *108*, 826–833, doi:10.1093/bjs/znaa146.
184. Polonski, A.; Izbicki, J.R.; Uzunoglu, F.G. Centralization of Pancreatic Surgery in Europe. *J Gastrointest Surg* **2019**, *23*, 2081–2092, doi:10.1007/s11605-019-04215-y.
185. Tara Mackay *The Dutch Pancreatic Cancer Project: Towards Nationwide Improvement of Outcomes*;
186. Diaz, A.; Pawlik, T.M. Optimal Location for Centralization of Hospitals Performing Pancreas Resection in California. *JAMA Surg* **2020**, *155*.
187. Sánchez-Velázquez, P.; Muller, X.; Malleo, G.; Park, J.-S.; Hwang, H.-K.; Napoli, N.; Javed, A.A.; Inoue, Y.; Beghdadi, N.; Kalisvaart, M.; et al. Benchmarks in Pancreatic Surgery: A Novel Tool for Unbiased Outcome Comparisons. *Annals of Surgery* **2019**, *270*, 211–218, doi:10.1097/SLA.0000000000003223.
188. Wente, M.N.; Veit, J.A.; Bassi, C.; Dervenis, C.; Fingerhut, A.; Gouma, D.J.; Izbicki, J.R.; Neoptolemos, J.P.; Padbury, R.T.; Sarr, M.G.; et al. Postpancreatectomy Hemorrhage (PPH): An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Definition. *Surgery* **2007**, *142*, 20–25, doi:10.1016/j.surg.2007.02.001.
189. Bassi, C.; Dervenis, C.; Butturini, G.; Fingerhut, A.; Yeo, C.; Izbicki, J.; Neoptolemos, J.; Sarr, M.; Traverso, W.; Buchler, M. Postoperative Pancreatic Fistula: An International Study Group (ISGPF) Definition. *Surgery* **2005**, *138*, 8–13, doi:10.1016/j.surg.2005.05.001.
190. Blomstrand, A.; Blomstrand, C.; Ariai, N.; Bengtsson, C.; Björkelund, C. Stroke Incidence and Association with Risk Factors in Women: A 32-Year Follow-up of the Prospective Population Study of Women in Gothenburg. *BMJ Open* **2014**, *4*, e005173, doi:10.1136/bmjopen-2014-005173.
191. Grego, A.; Friziero, A.; Serafini, S.; Belluzzi, A.; Moletta, L.; Saadeh, L.M.; Sperti, C. Does Pancreatic Fistula Affect Long-Term Survival after Resection for Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* **2021**, *13*, 5803, doi:10.3390/cancers13225803.
192. Kondo, N.; Murakami, Y.; Uemura, K.; Nakagawa, N.; Okada, K.; Takahashi, S.; Sueda, T. Prognostic Impact of Postoperative Complication after Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma Stratified by the Resectability Status. *Journal of Surgical Oncology* **2018**, *118*, 1105–1114, doi:10.1002/jso.25066.

193. Mackay, T.M.; Smits, F.J.; Roos, D.; Bonsing, B.A.; Bosscha, K.; Busch, O.R.; Creemers, G.-J.; van Dam, R.M.; van Eijck, C.H.J.; Gerhards, M.F.; et al. The Risk of Not Receiving Adjuvant Chemotherapy after Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Nationwide Analysis. *HPB* **2020**, *22*, 233–240, doi:10.1016/j.hpb.2019.06.019.
194. Mokart, D.; Giaoui, E.; Barbier, L.; Lambert, J.; Sannini, A.; Chow-Chine, L.; Brun, J.-P.; Faucher, M.; Guiramand, J.; Ewald, J.; et al. Postoperative Sepsis in Cancer Patients Undergoing Major Elective Digestive Surgery Is Associated with Increased Long-Term Mortality. *Journal of Critical Care* **2016**, *31*, 48–53, doi:10.1016/j.jcrc.2015.10.001.
195. Andalib, A.; Ramana-Kumar, A.V.; Bartlett, G.; Franco, E.L.; Ferri, L.E. Influence of Postoperative Infectious Complications on Long-Term Survival of Lung Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Thoracic Oncology* **2013**, *8*, 554–561, doi:10.1097/JTO.0b013e3182862e7e.
196. Tokunaga, M.; Tanizawa, Y.; Bando, E.; Kawamura, T.; Terashima, M. Poor Survival Rate in Patients with Postoperative Intra-Abdominal Infectious Complications Following Curative Gastrectomy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* **2013**, *20*, 1575–1583, doi:10.1245/s10434-012-2720-9.
197. Nathan, H.; Yin, H.; Wong, S.L. Postoperative Complications and Long-Term Survival After Complex Cancer Resection. *Annals of Surgical Oncology* **2017**, *24*, 638–644, doi:10.1245/s10434-016-5569-5.
198. Pugalenthi, A.; Protic, M.; Gonen, M.; Kingham, T.P.; Angelica, M.I.D.; Dematteo, R.P.; Fong, Y.; Jarnagin, W.R.; Allen, P.J. Postoperative Complications and Overall Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Postoperative Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Oncology* **2016**, *113*, 188–193, doi:10.1002/jso.24125.
199. Royston, P.; Parmar, M.K.B. Flexible Parametric Proportional-Hazards and Proportional-Odds Models for Censored Survival Data, with Application to Prognostic Modelling and Estimation of Treatment Effects. *Statistics in Medicine* **2002**, *21*, 2175–2197, doi:10.1002/sim.1203.
200. Fabregas, J.C.; Riley, K.E.; Brant, J.M.; George, T.J.; Orav, E.J.; Lam, M.B. Association of Social Determinants of Health with Late Diagnosis and Survival of Patients with Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Oncol* **2022**, *13*, 1204–1214, doi:10.21037/jgo-21-788.
201. Iwashyna, T.J.; Christakis, N.A. Marriage, Widowhood, and Health-Care Use. *Social Science & Medicine* **2003**, *57*, 2137–2147, doi:10.1016/S0277-9536(02)00546-4.
202. Goldzweig, G.; Andritsch, E.; Hubert, A.; Brenner, B.; Walach, N.; Perry, S.; Baider, L. Psychological Distress among Male Patients and Male Spouses: What Do Oncologists Need to Know? *Annals of Oncology* **2010**, *21*, 877–883, doi:10.1093/annonc/mdp398.
203. Coffman, A.; Torgeson, A.; Lloyd, S. Correlates of Refusal of Surgery in the Treatment of Non-Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* **2019**, *26*, 98–108, doi:10.1245/s10434-018-6708-y.
204. Merletti, F.; Galassi, C.; Spadea, T. The Socioeconomic Determinants of Cancer. *Environ Health* **2011**, *10*, S7, doi:10.1186/1476-069X-10-S1-S7.
205. Thomas, F.; Bouvier, A.-M.; Cariou, M.; Bouvier, V.; Jooste, V.; Pouchucq, C.; Gardy, J.; Queneherve, L.; Launoy, G.; Alves, A.; et al. Influence of Non-Clinical Factors on Restorative Rectal Cancer Surgery: An Analysis of Four Specialized Population-Based Digestive Cancer Registries in France. *Digestive and Liver Disease* **2022**, *54*, 258–267, doi:10.1016/j.dld.2021.06.029.
206. Finlayson, S.R.; Birkmeyer, J.D.; Tosteson, A.N. Patient Preferences for Location of Care: Implications for Regionalization. *Med Care*. **1999**, *37*.
207. James, N.E.; Chidambaram, S.; Gall, T.M.H.; Sodergren, M.H. Quality of Life after

- Pancreatic Surgery – A Systematic Review. *HPB* **2022**, 24, 1223–1237, doi:10.1016/j.hpb.2022.02.013.
208. van Dijk, S.M.; Heerkens, H.D.; Tseng, D.S.J.; Intven, M.; Molenaar, I.Q.; van Santvoort, H.C. Systematic Review on the Impact of Pancreatoduodenectomy on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer. *HPB* **2018**, 20, 204–215, doi:10.1016/j.hpb.2017.11.002.
209. Whitehead, M. A Typology of Actions to Tackle Social Inequalities in Health. *Journal of Epidemiology & Community Health* **2007**, 61, 473–478, doi:10.1136/jech.2005.037242.
210. Biondetti, P.; Fumarola, E.M.; Ierardi, A.M.; Carrafiello, G. Bleeding Complications after Pancreatic Surgery: Interventional Radiology Management. *Gland Surgery* **2019**, 8, 150–163, doi:10.21037/gs.2019.01.06.

Annexes

Étude inter-registre (Axe 1, Partie 2)

Tableau supplémentaire S1. Régression logistique multivariée modélisant l'accès à la résection (ajout de l'effet période par rapport au modèle initial).

Variable	ORa	[95% Conf. Interval]	P trend
Période			0.5
2000-2007	Ref.		
2008-2014	1.12	0.79 1.59	
Quintiles EDI			0.012
Autres quintiles	Ref.		
Quintile 1	1.77	1.13 2.76	
Sexe			0.17
Homme	Ref		
Femme	1.27	0,90 1,81	
Âge			<0.0001
<50 ans	Ref		
51-60 ans	0.68	0.82 1.67	
61-70 ans	0.49	0.22 1.08	
71-80 ans	0.34	0.15 0.79	
>80 ans	0.04	0.02 0.11	
CCI			0.17
0	Ref		
1	0.67	0.43 1.06	
≥2	0.70	0.39 1.26	
Stade			<0.0001
Local	Ref.		
Régional	0.52	0.34 0.80	
Métastatique	0.04	0.02 0.07	
Temps de Trajet			0.6
<10 min	Ref.		
11-20 min	0.69	0.40 1.18	
21-30 min	0.77	0.43 1.35	
➤ 31 min	0.73	0.43 1.21	

Tableau supplémentaire S2. Modèle de Cox multivarié (ajout de l'effet période par rapport au modèle initial).

Variable	HRa	[95% Conf.	Interval]	P trend
Période				0.03
2000-2007	Ref.			
2008-2014	0.88	0.79	0.98	
Quintiles EDI				0.4
Autres quintiles	Ref.			
Quintile 1	0.93	1.13	2.76	
Sexe				0.2
Homme	Ref			
Femme	0.92	0.82	1.03	
Âge				<0.0001
<50 ans	Ref			
51-60 ans	1.02	0.75	1.38	
61-70 ans	1.07	0.80	1.44	
71-80 ans	1.35	1.01	1.81	
>80 ans	1.58	1.17	2.13	
CCI				0.6
0	Ref			
1	1.04	0.90	1.21	
≥2	1.04	0.87	1.24	
Stade				<0.0001
Local	Ref.			
Régional	1.13	0.93	1.34	
Métastatique	1.76	1.50	2.07	
Résection				<0.0001
Non	Ref.			
Oui	0.42	0.35	0.51	
Temps de Trajet				0.6
<10 min	Ref.			
11-20 min	1.00	0.84	1.18	
21-30 min	0.92	0.77	1.10	
➤ 31 min	1.05	0.89	1.22	

Étude inter-registre (Axe 1, Partie 3)

Tableau supplémentaire. Volumes des centres (résection carcinologique) (moyenne d'interventions de chirurgie hépato-biliaire par an, sur la période 2000-2014)

Centre Chirurgie	Nb patients	Moyenne	Centre Chirurgie	Nb patients	Moyenne
Clinique d'Aix en Provence	1	NC	Polyclinique de Quimper Sud	10	17,9
Clinique Lyon	1	NC	Centre Hospitalier des pays de Morlaix (Finistère)	9	14,9
Clinique Marseille	1	NC	Centre Hospitalier de Bayeux	7	13,3
Étranger	2	NC	Clinique de Macon	3	13,0
Centre Hospitalier Paul Brousse (Villejuif,)*	2	AP-HP	Centre Hospitalier de Macon	17	13,0
Centre hospitalier Saint-Antoine*	1	AP-HP	Clinique de Talant	1	12,7
Centre hospitalier Beaujon*	2	AP-HP	HIA Clermont-Tonnerre	2	9,0
Centre Hospitalier Universitaire de Lyon	46	460,7	Centre Hospitalier d'Aubervilliers	1	12,5
Centre Hospitalier Universitaire de Rennes	1	377,5	Clinique de Lisieux (Calvados)	1	12,4
Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg	1	351,6	Clinique ST MICHEL ET ST	12	12,2
Centre Hospitalier Universitaire de de Caen	113	190,1	Centre Hospitalier de Dole	1	11,5
Centre Hospitalier Universitaire de de Besançon	3	147,6	Centre Hospitalier de Chalon-sur-Saône (Saône-et-Loire)	5	10,7
Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand	1	145,1	Centre Hospitalier de Falaise	10	9,5
Institut Gustave Roussy (Villejuif,)	1	99,0	HIA Clermont-Tonnerre	2	9,0
Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (Côte-d'Or)	122	88,7	Centre François Baclesse (Caen, Calvados)	13	8,3
Centre anti cancer Léon Bérard (Lyon, Rhône Alpes)	1	85,7	CGFL	4	8,0
Institut mutualiste Montsouris (Paris)	2	77,1	HOTEL DIEU DE PONT-L'ABBE	1	8,0
Centre hospitalier de Saint Grégoire (Saint-Grégoire, Ille-et-Vilaine)	1	69,0	Centre Hospitalier de Beaune	2	6,1
Centre Hospitalier Régional Universitaire de la Cavale Blanche (Brest, Finistère)	50	51,8	Clinique St Jean (Saint Lô, Manche)	1	5,9
Polyclinique de Keraudré (Finistère)	12	51,3	Clinique de Deauville/Criqueboeuf	1	5,5
Groupe Hospitalier Croix Saint-Simon (Paris)	2	40,9	Centre Hospitalier Ferdinand Grall (Landerneau, Finistère)	4	4,9
Centre Hospitalier Intercommunal de Concarneau/Quimper (Finistère)	45	38,5	Centre Hospitalier Saint Michel (Paris)	1	4,0
Clinique mutualiste porte de l'Orient (Lorient, Morbihan)	3	37,8	Clinique Sainte Marthe (Dijon, Côte d'Or)	2	1,7
Centre Hospitalier Chubert (Vannes, Morbihan)	2	31,8	Centre Hospitalier de Douarnenez (Finistère)	3	1,1
Clinique Saint Martin (Caen, Calvados)	15	29,5	Institut de Cancérologie de la Loire	1	0,1
Clinique du Parc (Caen, Calvados)	26	26,7	Centre Hospitalier de Semur	1	0,0
Centre Hospitalier Lons-Le-Saunier	1	24,7	INCONNU	3	-
Centre hospitalier de Lorient (Morbihan)	5	24,7	TOTAL	763	
Clinique de Vire (Calvados)	12	23,6			
Clinique Drevon (Dijon, Côte d'Or)	84	23,5			
Centre Hospitalier Paray le Monial	43	21,5			
Clinique Pasteur (Saint Etienne, Loire)	23	20,4			
Clinique Sainte Marie (Chalon sur Saône, Saône-et-Loire)	23	19,2			
Centre Hospitalier du Creusot	11	18,6			
Clinique de Roanne	2	17,9			

Tableau S1. Caractéristiques et comparatifs démographiques des 3 registres spécialisés de cancers digestifs français sur la population des adénocarcinomes du pancréas.

Variable	Population totale	Bourgogne	Calvados	Finistère	P
Sexe (H/F)	2666 (51.31%) / 2530 (48.69%)	1307 (51.76%) / 1218 (48.24%)	752 (51.83%) / 699 (48.17%)	607 (49.75%) / 613 (50.25%)	0.462
Age (moyenne,e-t)	73.02 +/- 0.17 ans	73.85 +/- 0.24	72 +/- 0.32	72.51 +/- 0.34	
Comorbidités					<0.0001
CCI=0	1881 (48.6%)	845 (45.33%)	495 (46.70%)	541 (57.19%)	
CCI=1	1097 (28.35%)	501 (26.88%)	336 (31.70%)	260 (27.48%)	
CCI>2	892 (23.05%)	518 (27.79%)	229 (21.60%)	145 (15.33%)	
Missing values	1326	26.2%	26.9%	22.4%	
EDI					<0.0001
Quintile 1	1019 (20.03%)	526 (21.56%)	191 (13.33%)	302 (24.88%)	
Quintile 2	1017 (19.99%)	431 (17.66%)	230 (16.05%)	356 (29.32%)	
Quintile 3	1017 (19.99%)	444 (18.20%)	269 (18.77%)	304 (25.04%)	
Quintile 4	1018 (20.01%)	513 (21.02%)	345 (24.08%)	160 (13.18%)	
Quintile 5	1016 (19.99%)	526 (21.56%)	398 (27.77%)	93 (7.58%)	
Département					-
Bourgogne	2252 (48.60%)	-	-	-	
Calvados	1451 (27.93%)	-	-	-	
Finistère	1220 (23.48%)	-	-	-	
Statut Méstatatique					<0.0001
M0	2202 (43.48%)	1196 (47.61%)	550 (41.26%)	456 (37.41%)	
M1	2862 (56.52%)	1316 (52.39%)	783 (58.74%)	763 (62.59%)	
Missing values	132 (2.5%)				
Résection					0.537
Réséqués	763 (14.68%)	385 (15.25%)	205 (14.13%)	173 (14.18%)	
Non réséqués	4433 (85.32%)	2140 (84.75%)	1246 (84.87%)	1047 (85.82%)	
Chimiothérapie					0.021
Oui	2874 (55.31%)	1132 (44.83%)	611 (42.11%)	579 (47.46%)	
Non	2322 (44.69%)	1393 (55.17%)	840 (57.89%)	641 (52.54%)	
Radiothérapie					<0.0001
Oui	338 (6.52%)				
Non	4858 (93.48%)				

Survie

Figure S1. Courbe de survie selon méthode de Kaplan-Meier dans la population totale des 4 registres (n=5196)

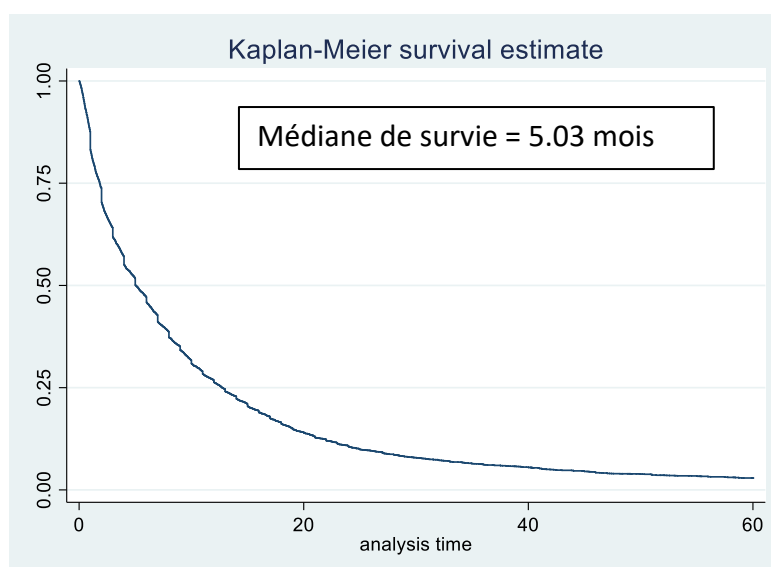


Figure S2. Courbe de survie selon méthode de Kaplan-Meier pour chaque registre (n=5196).

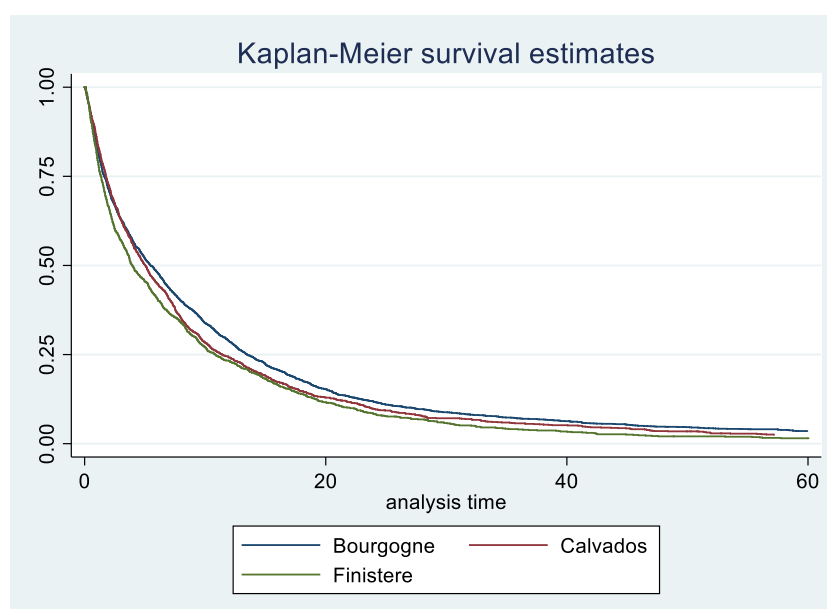


Figure S3. Courbes de survie selon le statut métastatique

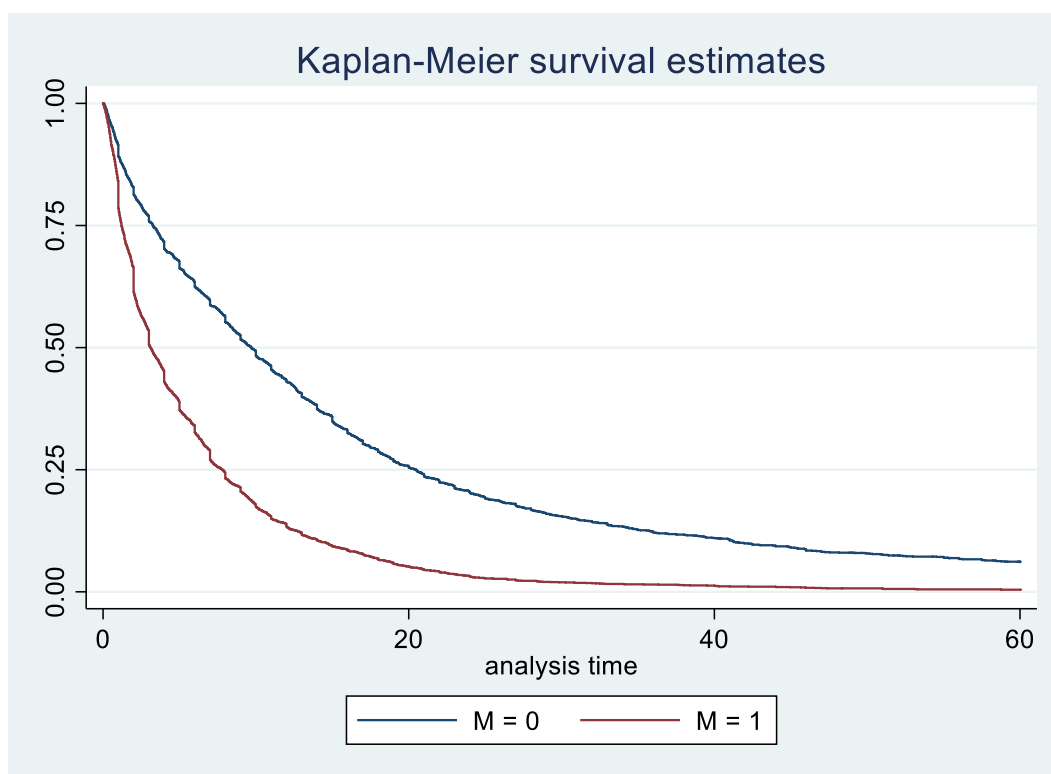


Figure S4. Courbes de survie selon le statut réséqués ou non

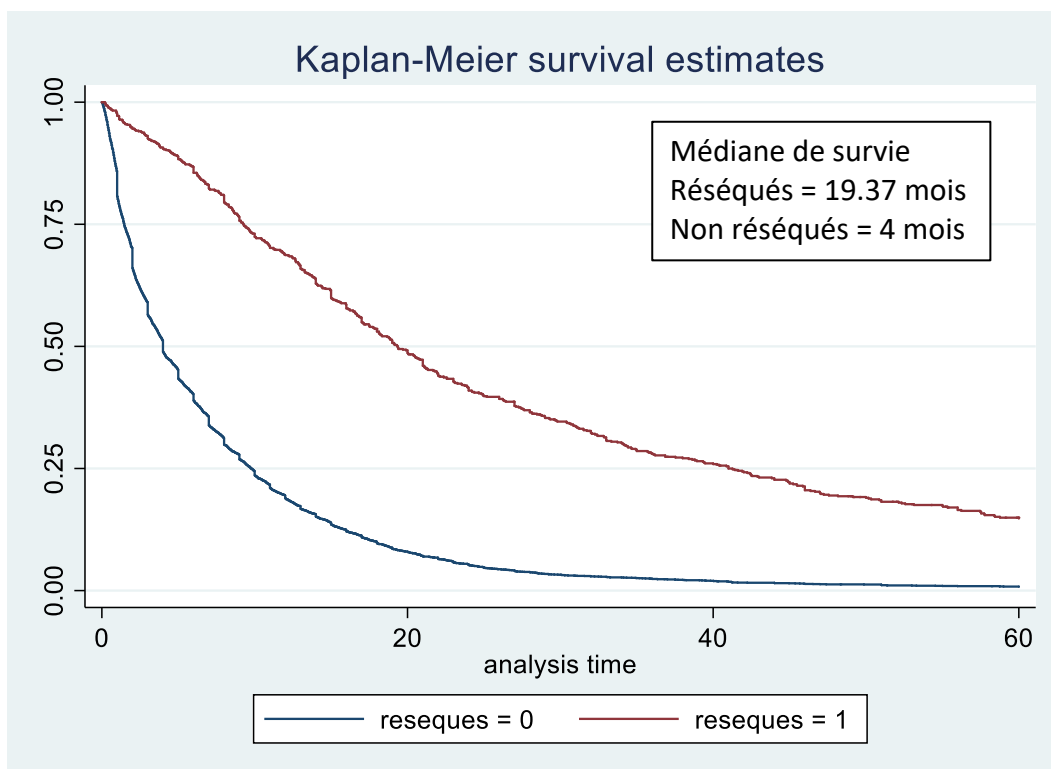


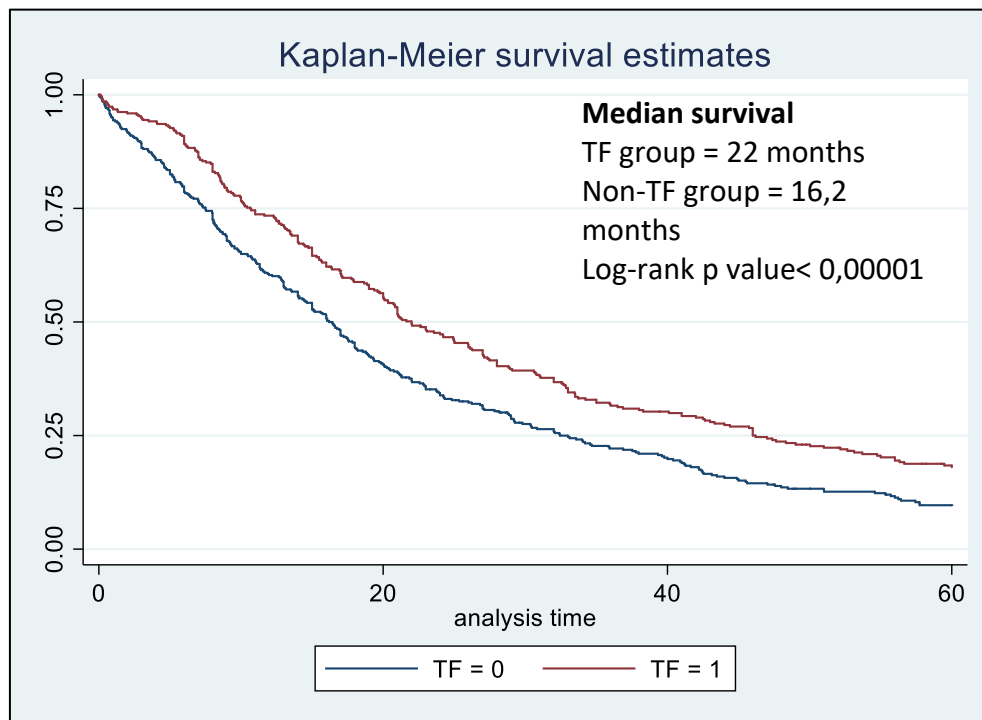
Tableau supplémentaire 3. Modèle de Cox multivarié sur la population totale.

Variable	HRa	[95% Conf.	Interval]	P trend
Sexe				
Homme	Ref			0.464
Femme	0,96	0,90	1,03	
Âge				
<50 ans	Ref			<0.0001
50-60 ans	1,07	0,89	1,30	
60-70 ans	1,17	0,98	1,40	
70-80 ans	1,51	1,27	1,80	
80-90 ans	2,24	1,87	2,67	
≥90 ans	3,43	2,75	4,27	
CCI				
0	Ref			0.001
1	1,05	0,97	1,14	
≥2	1,17	1,07	1,28	
Département				
Bourgogne	Ref			<0.0001
Calvados	1,04	0,96	1,13	
Finistère	1,20	1,11	1,31	
Quintile EDI				
1	Ref			0.043
2	1,02	0,92	1,14	
3	1,10	1,00	1,23	
4	1,07	0,96	1,19	
5	1,10	0,99	1,23	
Statut Métastatique				
M0	Ref			<0.0001
M+	2,52	2,35	2,71	

Tableau supplémentaire 4. Modèle de Cox multivarié sur les réséqués.

Variable		Hra	[95% Conf	Interval]	P trend
Sexe					0,3
	Homme	Ref			
	Femme	0,91	0,76	1,08	
Âge					0,007
	< 60 ans	Ref			
	60-75 ans	1,15	0,92	1,44	
	≥ 75 ans	1,50	1,16	1,94	
CCI					0,1
	0	Ref			
	1	0,85	0,66	1,10	
	≥2	1,19	0,97	1,46	
Quintile EDI					0,2
	1	Ref			
	2	0,88	0,67	1,17	
	3	0,84	0,63	1,12	
	4	0,87	0,65	1,15	
	5	0,78	0,59	1,04	
Volume du centre					0,001
	Haut Volume	Ref			
	Moyen Volume	1,26	0,96	1,65	
	Bas Volume	1,33	1,09	1,62	
Statut métastatique					<0,0001
	Non métastatique	Ref			
	Métastatique	2,33	1,76	3,08	
Statut ganglionnaire					<0,0001
	N0	Ref.			
	N+	1,77	1,45	2,16	
Marges de résection					0,01
	R0	Ref.			
	R1	1,32	1,07	1,62	

Figure S5. Survie selon Kaplan-Meier en fonction du caractère universitaire du centre. (TF = Teaching Facilities)



Reviewer #1: "The occurrence of hemorrhagic complications after pancreatoduodenectomy for cancer negatively impacts survival until the sixth month after surgery" is a two university hospital centers retrospective cohort study from France (University Hospital of Caen and University Hospital of Rennes), including patients from 2005 to 2017.

The study aims to assess the impact of bleeding complications after pancreatoduodenectomy on postoperative survival.

I have a few comments that I have listed as minor (typos, style) or major (potential bias, major concern) in the order wherein they appear in the manuscript:

GENERAL: the present paper would benefit from a native English speaker's revision for grammar and syntax (major)

Answer: We would like to thank Reviewer 1 for all the comments, which have considerably helped us to improve our manuscript. We have made revisions based on your comments and have provided our point-by-point responses below. We hope that our responses and revisions appropriately address your comments.

As explained in the cover letter, the manuscript has been corrected by a native English speaker (Editage service) before the initial submission. However, in the light of this comment, we understood that another round of editing is necessary. Thus, it was re-checked by an expert editor from Editage.

ABSTRACT: the absence of PPH definition in your abstract is quite misleading and I do not understand if the results refer to PPH "overall" (major).

Answer: Based on your comment, we have added a definition of PPH in the Abstract and Methods in the revised version of the manuscript as proposed by the reviewer.

Page 2, lines 34-35: PPH was defined as any bleeding event occurring within 90 days after surgery.

Page 4, lines 85-91: PPH was defined as any bleeding event occurring within 90 days after surgery, according to the ISGPS classification, with three parameters: time of onset (early, ≤ 24 hours after the end of the index operation; or late, >24 hours), location (intraluminal, within the digestive tract; or extraluminal, within the peritoneal cavity or drainages), and severity (moderate or severe).[188] Three different grades of PPH (grades A, B, and C) were defined according to the onset time, location, and severity of bleeding as well as its clinical impact.

INTRODUCTION: POPF should be addressed to "postoperative pancreatic fistula" and not only to "pancreatic fistula" as you write in lines 11-12. As previously stated, your manuscript would merit a native English speaker's certified revision (major)

Answer: As stated by the reviewer, we have corrected in the revised version of the manuscript the following sentence:

Page 3, lines 54-55: Postoperative pancreatic fistula (POPF) is the most frequent complication of PD, with a prevalence of up to 30% depending on the study.[69]

METHODS: I would rephrase lines 20-24 ("These were defined as high-volume centers for pancreatic surgery") because it is not clear, nor definition is given. Since only two centers did participate in the current study I would state if these were within the definition of high-volume centers with experienced surgeons (major)

Answer: We agree with this comment and have thus removed this sentence and corrected the revised version of the manuscript with the following sentence.

Pages 3 and 4, lines 76-78: According to hospital volume, these two university hospital centers were defined as high-volume centers for pancreatic surgery (≥ 20 resections annually).[73]

METHODS & RESULTS: Why did you classify patients in non-PPH and PPH instead of subclassifying according to the ISGPS definition that you stated in your methods section? Each PPH grade should be compared to non-PPH patients to compare the real outcomes of PPH (major)

Answer: We agree with reviewer's comment. Since PPH events is fortunately a rare event, we initially analyzed this event regardless of its severity. However, we agree that PPH grade is an important addition to our analysis. Thus, a subgroup analysis has been added in the revised version of the manuscript

according to the ISGPS definition of PPH grade. For survival analyses, comparisons among PPH grades were already performed in Table 4.

Page 6, lines 149-154: There were significantly more patients with cardiovascular diseases and fewer patients with preoperative biliary drainage in the PPH subgroup with grade C than in the non-PPH subgroup ($p=0.004$ and $p=0.03$, respectively).

Page 7, lines 169-170: There were 3 PPH patients with grade A (3.0%), 48 with grade B (47.5%), and 50 with grade C (49.5%).

Page 8, lines 194-195: PPH patients with grade C had the highest mortality risk (hazard ratio [HR]: 1.67 [1.03-2.70]).

Page 8, lines 204-205: PPH patients with grade C had the highest mortality risk (HR: 4.39 [1.95-9.88]).

Consequently, all over the manuscript detailed results taking into account PPH grade were added. RESULTS: did you consider stratifying patients according to neoadjuvant chemotherapy? This could influence the intra- and postoperative outcomes related to PPH (major)

Answer: During the study period (2005-2017), very few patients benefited from neoadjuvant chemotherapy (7.8%). As suggested by the reviewers 1 and 2, we have added information on neoadjuvant chemotherapy. There was no difference in neoadjuvant treatment between PPH and non-PPH groups. However, there were twice as many patients with neoadjuvant chemotherapy in Grade C PPH group as in non-PPH group. We hypothesized that neoadjuvant treatment could be associated with serious bleeding complications.

Neoadjuvant treatment was not a prognostic factor in PDAC subgroup in univariate analysis. In Common bile duct carcinoma subgroup, receiving a neoadjuvant treatment was associated with a higher risk of death (3.71 [1.15-11.9], $p=0.03$) in univariate analysis but was not a prognostic factor in multivariate analysis.

Page 6, lines 152-154: There were twice as many patients with neoadjuvant chemotherapy in the PPH subgroup with grade C as that in the non-PPH group; however, the difference was not statistically significant (7.8% vs. 14.0%, $p=0.2$).

Page 8, lines 210-212: While neoadjuvant treatment was associated with a higher mortality risk (HR: 3.71 [1.15-11.9], $p=0.03$) in the univariate analysis, this parameter was not a significant prognostic factor in the multivariate analysis.

RESULTS: there are no PPH patients for stage III PDAC, this appears to be peculiar. Is it because the pancreas was hard, the pancreatic anastomosis was different, and the patient underwent preoperative chemotherapy? You should address this in your discussion (major)

Answer: As highlighted by the reviewer, this low number of PPH is surprising and worth discussing. In stage III PDAC, 21.7% (5/23) had POPF, 73.9% (17/23) had a hard pancreas, 69.6% (16/23) had a pancreato-jejunal anastomosis. These PDAC related observations might partially explain this peculiar result. However, due to the low number of expected PPH in this category, we could also suspect that this low number of PPH would be a chance event. We added the following sentences in the discussion:

Page 10, lines 248-251: In our study, no PPH event was noted in patients with stage III PDAC. In this subgroup, 21.7% (5/23) patients had POPF and 73.9% (17/23) had a hard pancreas texture. The low number of POPF could explain absence of PPH in patients with stage III PDAC. Alternatively, this observation might have been a chance event, given the expected low probability of PPH in stage III PDAC.

LIMITATIONS: in my opinion, the current manuscript is poorly designed, and the Authors did not evaluate the PPH according to all the variables that might concur with these postoperative complications. Indeed, the absence of correlation to surgical technique, pancreatic anastomosis management, use of mitigation strategy, and other factors might have influenced the results. Indeed, the main problem is the retrospective nature of the study, which might represent a serious limitation in stratifying patients according to ISGPS classification (such as the site of PPH). Moreover, it is not clear if patients had worst outcome in PPH group AFTER the hospital stay and if this was related to the recurrence of the specific disease or other concurrent complications along with PPH (major). The broad spectrum of histological characteristics of included patients represents another important bias when evaluating patients' survival (major).

Answer: As suggested by the reviewer, additional analyses taking into account the surgical approach and the type of pancreatic anastomosis have been added to both Tables 1 and 4 of the revised manuscript. No significant differences were observed in these new analyses. As the reviewer pointed out, we could not determine the causality of the impact of bleeding complications on survival up to 6 months after

surgery. Several factors, such as early recurrence, long delays in adjuvant chemotherapy, might be accountable for this observation. Data on disease-free survival were also not available. We think that it is important to inform practitioners and patients that a bleeding complication after pancreatic cancer surgery can affect survival up to 6 months postoperatively, regardless of the histological nature of the cancer, the surgical approach and the type of pancreatic anastomosis. Concurrently, the mortality in excess for PPH patients disappeared after 6 months. This last fact could be reassuring for patients, who survived at least 6 months after this complication. This paragraph on the limitations of the study has been added to the discussion section of the revised manuscript.

Page 8 and 9, lines 215-220: To the best of our best knowledge, this study is the first to document an increased mortality risk due to PPH after postoperative day 90 until the sixth postoperative month in cancer patients who underwent PD. After 6 months, PPH and non-PPH patients had similar mortality risks. As such, practitioners and patients need to be informed preoperatively about this increased mortality risk. Furthermore, mortality risk should be assessed until the sixth postoperative month after PD, rather than until postoperative day 90, as performed commonly.

Page 11, lines 279-287: This study has some limitations. First, due to the retrospective nature of the study, the broad spectrum of histological characteristics, and the absence of cancer recurrence data, the study results should be interpreted with caution; these limitations could result in a bias. Second, the study results were derived from two high-volume specialized centers, wherein the volume of patients might have influenced PD morbidity and mortality, as shown in a recent French multicenter study.[73] Third, no histological difference was noted between the PPH and non-PPH groups in the subgroup analyses of PDAC and CBDC. Fourth, factors contributing to the influence of PPH on survival until the sixth postoperative month were not determined. In this regard, the delay in chemotherapy or the inability to perform adjuvant chemotherapy might be accountable for this observation.

Reviewer #2: This study includes over 800 patients who underwent pancreaticoduodenectomy and concludes post-pancreatectomy hemorrhage impacts longer term survival up to 6 months postoperatively. Although the impact of complications and PPH has been reported previously, the paper adds some value to the collective understanding of this complication.

The cohort is inclusive of patients receiving operation from 2005-17. Patient selection, perioperative care, and treatment algorithms have significantly evolved over this period, which very likely impacted the finding of this analysis. The authors should list this as a limitation and consider discussing the implications. In addition, why are patients after 2017 not included in the cohort?

Answer: We would like to thank Reviewer 2 for all the comments, which have considerably helped us improve our manuscript. We have made revisions based on your comments and have provided our point-by-point responses below. We hope that our responses and revisions appropriately address your comments.

We completely agree with reviewer's comment. We did not include patients after 2017 because we wanted to study survival at 36 months (the last date for inclusion was December, 31st, 2017). In accordance with reviewer's remark, we have studied the impact of the study period. We have separated the patient population in 2 subgroups: [2005-2010] and [2011-2017]. The period of surgery was not a prognostic factor in univariate analysis in PDAC and CBDC subgroups.

Page 8, lines 196-198: Sex, age, ASA score, and surgical time period (2005-2010 vs. 2011-2017) were not significant prognostic factors for PDAC in the univariate analysis.

Page 8, lines 207-208: Sex, age, ASA score, and surgical time period (2005-2010 vs. 2011-2017) were not significant prognostic factors for CBDC in the univariate analysis.

The influence of chemo/radiotherapy on the survival for this patient population cannot be underestimated. Unfortunately, no information regarding this or the cause of death is provided. Without that it makes it difficult to evaluate the results. Please comment and revise.

Answer: As proposed by the reviewer, the impact of adjuvant chemotherapy was tested in a new analysis and added in Table 4 of the revised manuscript. As expected, patients who benefited from chemotherapy had a better survival. As suggested by Reviewers 1 and 2, we have added information on neoadjuvant chemotherapy. There was no difference in neoadjuvant treatment between PPH and non-PPH groups.

However, there were twice as many patients with neoadjuvant chemotherapy in Grade C PPH group as in non-PPH group. We hypothesized that neoadjuvant treatment could be associated with serious bleeding complications.

Page 8, lines 152-154: There were twice as many patients with neoadjuvant chemotherapy in the PPH subgroup with grade C as that in the non-PPH group; however, the difference was not statistically significant (7.8% vs. 14.0%, $p=0.2$).

What is the mechanism by which cholangitis contributed to the risk of PPH?

Answer: Preoperative cholangitis is often the consequence of biliary drainage (Yanagimoto H, Satoi S, Yamamoto T, Toyokawa H, Hirooka S, Yui R, Yamaki S, Ryota H, Inoue K, Michiura T, Matsui Y, Kwon AH. Clinical impact of preoperative cholangitis after biliary drainage in patients who undergo pancreaticoduodenectomy on postoperative pancreatic fistula. *Am Surg*. 2014 Jan;80(1):36-42. PMID: 24401513). Preoperative cholangitis has been observed as an independent predictor of POPF, which can lead to PPH.

Page 9, lines 241-243: There was more preoperative cholangitis in PPH group than in non-PPH group (7.1% vs 2.2%, $p=0.006$). Preoperative cholangitis has been observed as an independent predictor of POPF, which can lead to PPH³⁶.

Supplement table 1: the time to hemorrhage seems quite delayed in both groups, especially the grade C group. In our experience PPH occurs in the first 6-7 days and is almost always associated with a pancreatic leak. Pancreatic leaks manifest within this time period so I am interested to know more about how the authors assess and manage thee. Drains/no drains/drain amylase/CT scan, ect. A comment in the paper on this would be useful.

Answer: Grade C PPH occurred later in the second post-operative period and was associated with higher mortality rates than grade B PPH (Ansari D, Tingstedt B, Lindell G, Keussen I, Ansari D, Andersson R. Hemorrhage after Major Pancreatic Resection: Incidence, Risk Factors, Management, and Outcome. *Scand J Surg*. 2017 Mar;106(1):47-53. doi: 10.1177/1457496916631854. Epub 2016 Jul 8. PMID: 26929287/ Kasumova GG, Eskander MF, Kent TS, Ng SC, Moser AJ, Ahmed M, Pleskow DK, Callery MP, Tseng JF. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: does timing matter? *HPB (Oxford)*. 2016

Oct;18(10):861-869. doi: 10.1016/j.hpb.2016.07.001. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27524733; PMCID: PMC5061014.)

Pancreatic fistula is one of the most frequent mechanisms of PPH. Erosion of the vessels by pancreatic enzymes leads to pseudo-aneurisms and subsequent bleeding. Yekebas et al. reported 55% of PPH associated with POPF (Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, Kaifi J, Schurr PG, Bubenheim M, Nolte-Ernsting C, Adam G, Izbicki JR. *Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. Ann Surg. 2007 Aug;246(2):269-80. doi: 10.1097/01.sla.0000262953.77735.db. PMID: 17667506; PMCID: PMC1933568.*). Other mechanisms, such as septic collections, biliary or digestive fistula, bleeding on pancreatic stump, omental bleeding, can cause PPH. In our centers, every patient has a passive drainage. Somatostatin analogs were used during operative and post-operative period to prevent POPF. Lipase and/or amylase were measured on drainage at postoperative days 1, 3 and 5. Control CT-scan was performed at postoperative day 7.

Page 9, lines 236-241: As described in literature, Grade C PPH occurred later in the second post-operative period and was associated with higher mortality rates than grade B PPH^{31,35}. POPF occurred 56.4% of PPH group. Yekebas et al. reported 55% of PPH associated with POPF²⁷. In our centers, Somatostatin analogs were used during operative and post-operative period to prevent POPF and every patient has a passive drainage. Lipase and/or amylase were measured on drainage at postoperative days 1, 3 and 5. Control CT-scan was performed at postoperative day 7.

How can PPH be prevented? The findings suggest this is a serious complication but there is no discussion on this topic.

Answer: As highlighted by the reviewer, PPH remains a lethal complication. The prevention of PPH involves the prevention of pancreatic leak, which is one of its main causes. Others risks factors include preoperative cholangitis and longer operative time, biliary and digestive leak, intra-abdominal septic complications.

Page 3, lines 63-65: Furthermore, the diagnostic and therapeutic management of PPH is complex, multidisciplinary care, including an interventional radiologist, resuscitator, anesthetist, and gastroenterologist, and prevention of pancreatic leak is necessary.[210]

Clinical and nonclinical determinants of surgical management of pancreatic cancer.

Abstract

The incidence of pancreatic cancer (PDAC) has been steadily increasing for several years. By 2025, it will be the 3rd most common cancer in terms of mortality. The only curative option remains surgery associated with neo- and/or adjuvant therapies, allowing a 5-years survival up to 20%. In case of non-resection, 5-years survival is <5%. Due to a late diagnosis, only 15% of patients can access it. The complex management of PDAC may be impacted by socioeconomic and/or geographic inequalities. The high morbidity and mortality associated with resection surgery has an impact on further management and survival. The aim of this thesis was to study the influence of non-clinical factors (socioeconomic status (SES), distance to surgical center, operative volume) and clinical factors (impact of a major postoperative complication, post-pancreatectomy hemorrhage (PPH)) on access to resection (SES, distance) and survival (volume, PPH) of PDAC. First, we performed a systematic review of the literature on the impact of SES on the curative management of PDAC. The data, mainly from North America, showed a lower access to resection for patients living in poor and/or rural areas, insured by Medicare/Medicaid. European data were lacking. In a second step, we conducted a study on Calvados digestive tumor registry to investigate the impact of SES, calculated using the European Deprivation Index, a validated deprivation score, and distance to the center on access to resection and survival. The least deprived patients (Quintile 1) had significantly more access to resection than other patients (22.7% vs. 12.8%, $p < 0.0001$). SES was not a prognostic factor in multivariate analysis. In a 3rd study of the 4 French digestive tumor registries, we observed that the center effect accounted for 3.7% of survival variability between surgical centers. Individual variables explained the remaining part of variance. Being resected in a medium or high-volume center was predictive of better survival than in a low volume center (HRa 0.71 and 0.58 respectively, $p = 0.001$). Half of the patients were operated in low volume center. Finally, in our last study, we observed that PPH was a pejorative prognostic factor after pancreatoduodenectomy until the postoperative 6th-month but it had no further impact on long-term survival. In France, SES inequalities impact access to resection. There are multiple hypotheses for non-use of resection: lower resectability/operability, higher risk of not being offered/refused surgery, lower referral to specialized centers. SES does not appear to have an impact on survival after resection. Further studies are needed to understand the mechanisms of these inequalities. It seems essential to improve patient information regarding complications after pancreatectomy and their prognostic impact. There are geographical inequalities in access to specialized centers. In France, although the idea of centralizing pancreatic surgery based on volume is difficult to implement, there are areas for improvement of quick diagnosis and selection of patients for specialized centers as done in countries like Netherlands. Given the increase in the incidence of PDAC, it seems urgent to continue to evaluate these non-clinical determinants and to propose national interventional studies in order to reduce social and geographic inequalities in management. It seems essential to answer patients' and practitioners' questions about quality of life after resection in order to better assist therapeutic decision.

Keywords: Pancreatic ductal adenocarcinoma - Resection - Socioeconomic inequalities - Geographic inequalities - Survival – Post Pancreatectomy Hemorrhage - Center effect - Operating volume

Déterminants cliniques et non cliniques de la prise en charge chirurgicale du cancer du pancréas.

Résumé

L'incidence du cancer du pancréas (PDAC) est en augmentation continue depuis plusieurs années. En 2025, il sera le 3^{ème} cancer en termes de mortalité. La seule option curative reste actuellement la chirurgie associée à des thérapeutiques néo- et/ou adjuvantes, permettant d'obtenir une survie de 20% à 5 ans. En cas de non résection, la survie est <5% à 5 ans. En raison d'un diagnostic souvent tardif, seuls 15% des patients peuvent en bénéficier. La prise en charge complexe du PDAC pourrait être source d'inégalités à la fois socioéconomiques et/ou territoriales. La morbi-mortalité importante liée aux procédures de résection impacte la suite de sa prise en charge et la survie. Le but de cette thèse était d'étudier l'influence de déterminants non cliniques (statut socio-économique (SES), distance au centre, volume opératoire du centre) et cliniques (impact d'une complication post-opératoire majeure, l'hémorragie post-pancréatectomie (PPH)) sur l'accès à la résection (SES, distance) et la survie (volume, PPH) des PDAC. Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue de la littérature sur l'impact du SES sur la prise en charge à visée curative des PDAC. Les données, surtout Nord-Américaines, retrouvaient un moindre accès à la résection pour les patients vivant dans des quartiers pauvres et/ou ruraux, moins bien assurés. Il y avait peu de données européennes. Dans un 2nd temps, nous avons mené une étude sur le registre des tumeurs digestives du Calvados afin d'étudier l'impact du SES, calculé à l'aide de l'European Deprivation Index, score validé de déprivation, et de la distance au centre sur l'accès à la résection et la survie. Les patients les moins défavorisés (Quintile 1) avaient significativement plus accès à la résection que les autres patients (22,7% vs 12,8%, $p < 0,0001$). Le SES n'était pas un facteur pronostic en analyse multivariée. Dans une 3^{ème} étude sur les 4 registres français de tumeurs digestives, nous avons observé que l'effet centre représentait 3,7% de la variabilité de la survie entre les centres chirurgicaux, le reste étant liés aux variables individuelles. Être opéré en centre de moyen et haut volume était prédictif d'une meilleure survie qu'en centre de bas volume (HRa 0,71 et 0,58 respectivement, $p = 0,001$). La moitié des patients étaient opérés en centre de bas volume. Enfin, dans notre dernière étude, nous avons observé que la PPH était un facteur pronostic péjoratif après duodénopancréatectomie céphalique jusqu'au 6^{ème} mois post-opératoire mais qu'elle n'avait plus d'impact sur la survie à long terme. En France, les inégalités socio-économiques impactent l'accès à la résection. Les hypothèses du non-recours à la résection sont multiples : moindre résécabilité/opérabilité, plus grand risque de ne pas se voir offrir/de refuser la chirurgie, moindre adressage vers des centres spécialisés. Le SES ne semble pas avoir d'impact sur la survie après résection. Il est nécessaire de mener des études complémentaires afin de comprendre les mécanismes de ces inégalités. Il paraît primordial d'améliorer l'information au patient concernant les complications après pancréatectomie et leur impact pronostic. Il existe des inégalités géographiques d'accès aux centres spécialisés. En France, bien que l'idée d'une centralisation de la chirurgie pancréatique basée sur le volume soit difficile à mettre en œuvre, il existe des axes d'amélioration en termes de diagnostic rapide et de sélection des patients pour les centres spécialisés comme l'ont fait certains pays tels que les Pays-Bas. Devant l'augmentation de l'incidence du PDAC, il paraît urgent de continuer à évaluer ces déterminants non cliniques et de proposer des études interventionnelles nationales afin de réduire les inégalités sociales et géographiques de prise en charge. Il apparaît primordial de répondre aux questions des patients et des praticiens sur la qualité de vie après résection afin de guider au mieux la décision thérapeutique.

Mots clefs : Adénocarcinome pancréatique – Résection – Inégalités socioéconomiques – Inégalités géographiques – Survie – Complications hémorragiques post pancréatectomie – Effet centre – Volume opératoire