



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE- LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**RECHERCHE DE FACTEURS PRÉDICTIFS DE SURVIE PROLONGÉE
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER AVANCÉ DU PANCRÉAS.**

Etude rétrospective menée au CHRU de Lille.

Présentée et soutenue publiquement le 07 Octobre 2013 à 18h

Au Pôle Formation de la Faculté

Par Camille Cozzolino.

Jury

Président : Monsieur le Professeur Mohamed HEBBAR

Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe ZERBIB

Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE

Monsieur le Docteur Olivier ROMANO

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Mohamed HEBBAR

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

PRÉFACE

Tout médecin généraliste sera, (ou a été) amené, dans sa pratique, à prendre en charge un jour, un patient atteint d'un cancer.

Le médecin généraliste intervient à différents niveaux : prévention, dépistage, ou encore suivi et accompagnement du patient.

Si la prise en charge est pluridisciplinaire, il reste un acteur important et se doit d'actualiser ses connaissances de façon à améliorer la prise en charge du patient.

La cancérologie est une discipline m'ayant toujours intéressée de part la proximité et l'accompagnement avec le malade qu'elle requiert.

Après avoir réalisé, dans le cadre de mon cursus, différents stages et un semestre en Cancérologie (soins de support), mon intérêt pour le suivi de ces patients se confirmait, et je décidais alors d'entreprendre une thèse en lien avec la cancérologie.

C'est en remplaçant un médecin généraliste, au sein d'un service de soins palliatifs, que je faisais connaissance avec mon futur directeur de thèse.

Ce dernier me proposait de travailler sur un sujet lui tenant à cœur : étudier les facteurs potentiels expliquant la survie prolongée de quelques uns de ses patients atteints d'un cancer avancé du pancréas.

Ce fut le point de départ de ce travail de thèse.

Celle-ci se composera de 5 parties :

L'introduction, comprenant des généralités sur le cancer du pancréas pour aboutir à la justification du sujet de thèse, deux parties décriront notre étude puis ses résultats, viendra ensuite, une discussion des résultats au regard des études réalisées dans la littérature, puis, dans une dernière partie, nous évoquerons la façon dont le médecin généraliste peut contribuer, en collaboration étroite avec le spécialiste, à améliorer la prise en charge du patient atteint de cancer avancé du pancréas.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE

1. INTRODUCTION : GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DU PANCRÉAS	1
1.1. Rappels anatomiques et épidémiologie du cancer du pancréas.....	1
1.2. Anatomopathologie.....	2
1.3. Pronostic.....	2
1.4. Diagnostic positif du cancer du pancréas.....	2
1.4.1. Symptômes.....	2
1.4.2. Biologie.....	3
1.4.3. Imagerie.....	3
1.5. Prise en charge.....	4
1.5.1. Cancers du pancréas résécables	4
1.5.2. Cancers du pancréas non résécables : Cancers « avancés ».....	5
<i>Schéma : Prise en charge simplifiée des cancers exocrines du pancréas.....</i>	<i>7</i>
2. NOTRE ÉTUDE.....	8
2.1. Objectifs.....	8
2.2. Patients et méthodes.....	8
2.2.1. Patients.....	8
2.2.2. Méthode.....	9
2.2.3. Méthodologie statistique.....	11
3. RÉSULTATS	12
3.1. Présentation des patients de l'étude.....	12
<i>Tableau 1. Caractéristiques générales des patients de l'étude</i>	<i>16</i>
3.2. Caractéristiques des patients selon leur durée de survie, prolongée ou non.....	18
<i>Graphique: survie des patients.....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 2a. Comparaison des caractéristiques selon la durée de survie (seuil à 12 mois). Valeurs qualitatives.....</i>	<i>19</i>

Tableau 2b. Comparaison des caractéristiques selon la durée de survie (seuil à 12 mois). Valeurs quantitatives..... 20

3.3. Recherche de facteurs prédictifs de survie prolongée (≥ 12 mois) : Analyses uni -variée et multi -variée 20

Tableau 3. Recherche de facteurs prédictifs de survie prolongée en analyse uni variée (test du Chi²)...... 21

Tableau 4. Facteurs prédictifs de survie prolongée en analyse multi -variée...... 21

3.4. Recherche de facteurs prédictifs de survie très prolongée (\geq à 18 mois) 21

3.5. Présentation des 27 patients « très longs survivants » : *Tableau 5*..... 23

Tableau 6 : Caractéristiques des 27 très longs survivants...... 27

4. DISCUSSION..... **28**

5. CONTRIBUTION DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE À L'AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE CANCER AVANCÉ DU PANCRÉAS.
..... **32**

5.1. Messages émanants de ce travail de thèse 32

5.2. Le généraliste, une place particulière dans la prise en charge pluridisciplinaire. 32

5.3. Quelques missions. 33

CONCLUSION..... **36**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... **37**

ANNEXES **41**

Annexe 1 : Classification TNM des tumeurs exocrines du pancréas. 41

Annexe 2 : Quelques chimiothérapies utilisées dans le cancer du pancréas..... 42

Annexe 3 : Appréciation de l'état général : Score de Performance Status (PS)..... 43

Annexe 4 : Douleur..... 44

1. INTRODUCTION : GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DU PANCRÉAS.

1.1. Rappels anatomiques et épidémiologie du cancer du pancréas.

Le pancréas est un organe profond, situé dans la partie supérieure de l'abdomen, en arrière de l'estomac.

Il s'étend transversalement entre le foie et la rate. C'est un organe richement vascularisé mais aussi innervé, notamment par un réseau nerveux appelé « plexus cœliaque ». Il entre en contact étroit avec d'autres organes notamment: le duodénum, l'estomac, la rate. (1)

Le pancréas est une glande composée de trois parties (tête, corps, queue), ayant deux fonctions : l'une exocrine (production des sucs digestifs), l'autre endocrine (production d'hormones dont l'insuline).

L'incidence des tumeurs du pancréas est rare (10000 nouveaux cas par an en France) mais a légèrement augmentée ces vingt dernières années. C'est le 13^{ème} cancer chez l'homme dans le monde. (2)

L'âge moyen au diagnostic est de soixante ans, les hommes étant légèrement plus touchés que les femmes.

Il n'y a pas de facteur étiologique clairement défini, ce qui empêche la prévention. Néanmoins, les facteurs de risque identifiés sont:

- Un âge avancé,
- Le tabagisme, (20 % des cancers du pancréas y sont liés, le risque étant multiplié par 2,7 pour un fumeur régulier)
- L'alcoolisme, (pancréatite chronique liée à l'alcool)
- La pancréatite chronique (tropicale, auto immune, génétique...),

- L'obésité,
- Le diabète,
- Ou encore la susceptibilité génétique. (3)

1.2. Anatomopathologie.

Les cancers du pancréas les plus fréquemment rencontrés sont les cancers du pancréas exocrine (95% contre 5% de cancers endocrines); avec pour type le plus fréquent, les adénocarcinomes (85 % des cancers du pancréas exocrine). (4)

D'autres types se rencontrent plus rarement comme les ampullomes, cystadénomes, tumeurs endocrines, tumeurs intracanalaires papillaires ou mucineuses dégénérées (TIPMP).

Trois quart des tumeurs siègent dans la tête, un quart, dans le corps ou la queue. (5)

1.3. Pronostic.

Son pronostic est décrit comme très sévère avec un taux de survie inférieur à 5 % à 5 ans, tous stades confondus. (5)

C'est la 8^{ème} cause de mortalité par cancer à travers le monde et la 4^{ème} cause de décès par cancer aux USA. (6)

1.4. Diagnostic positif du cancer du pancréas.

1.4.1. Symptômes.

Le cancer du pancréas est une maladie silencieuse, avec des symptômes peu spécifiques et des modes de révélation variés : altération de l'état général, ictère, douleur abdominale, thrombose veineuse... d'où un retard au diagnostic et à la prise en charge. (7)

Il existe parfois une relation entre symptômes et localisation tumorale. Ainsi, si l'ictère est souvent en lien avec une localisation céphalique, la douleur ; elle, se retrouve plus souvent dans les localisations corporéo-caudales. (2)

1.4.2. Biologie.

Là aussi, les signes sont non spécifiques avec parfois un syndrome inflammatoire et dans les formes ictériques : cholestase, cytolyse, baisse du taux de prothrombine (TP). (7)

Les enzymes pancréatiques sont normales dans la majorité des cas. De plus, aucun examen de dépistage systématique ne peut être proposé dans ce cancer.

Si certains marqueurs biologiques (CA 19-9, chromogranine A) peuvent affiner le diagnostic, ils sont peu fiables pour le dépistage car leur spécificité est faible (ils sont augmentés dans d'autres tumeurs ou encore dans la cholestase quelque soit son origine), et leur sensibilité pour le dépistage des petites tumeurs est faible (4), (8).

1.4.3. Imagerie.

La mise en évidence de la lésion, son degré d'extension, et la résecabilité sont faits par le biais d'examen complémentaires tels que : l'échographie abdominale (en première intention), le scanner thoraco-abdomino-pelvien, l'écho-endoscopie.

La confirmation du diagnostic est apportée par l'anatomopathologie.

Celle-ci est réalisée sur pièce opératoire si le malade est opéré, ou par biopsie (de la tumeur pancréatique ou de métastases) pour les tumeurs non résecables ; mais n'est pas toujours contributive (9).

Pour les cancers du pancréas, la classification internationale TNM qui permet d'apprécier l'extension de la maladie (annexe 1) et qui est utilisée dans la plupart des autres cancers pour guider la prise en charge thérapeutique, est peu adaptée et, en pratique, on préfère distinguer :

1-les cancers résecables dit : « localisés au préalable »

2- les cancers non résecables dit : « avancés » regroupant :

- les cancers localement avancés (non métastatiques, mais non résecables),
- les cancers métastasés. (1,7)

Un cancer résecable (et opéré) peut secondairement récidiver et devenir non résecable.

Compte tenu de la gravité du pronostic, l'amélioration de la prise en charge est importante.

1.5. Prise en charge.

Elle repose sur : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Les soins de supports regroupant:« l'ensemble des soins et soutien au patient malade, permettant la réalisation des traitements spécifiques et la prévention de leurs effets secondaires » (10, 11) sont utiles à tous les patients.

Nous aborderons succinctement la prise en charge des cancers résecables, puis celle des cancers non résecables du pancréas.

1.5.1. Cancers du pancréas résecables :

Seuls 10 à 20% des cancers du pancréas sont opérables au moment du diagnostic avec, pour ces patients, un taux de survie après chirurgie qui reste sombre (15-20% de survie à 5 ans). (9)

Le geste consiste, le plus souvent, en une Duodéno Pancréatectomie Céphalique (DPC: ablation de la tête du pancréas, d'une partie de l'estomac et du duodénum) ou en une Spléno Pancréatectomie Caudale (SPC : ablation de la queue du pancréas mais aussi de la rate). (1)

Au décours, un traitement complémentaire, comme une chimiothérapie adjuvante peut être proposé, visant à compléter l'action de la chirurgie. (1)

Le seul traitement curatif est la chirurgie mais, au moment de la prise en charge 85 à 90% des patients ont déjà une maladie localement avancée ou métastatique (50% des cancers du pancréas

diagnostiqués à l'état métastatique et 35% au stade localement avancé) (7), empêchant toute chirurgie curative.

De plus, l'opérabilité du patient (état général, nutritionnel, cardio-vasculaire, respiratoire) guide aussi la décision thérapeutique.

1.5.2. Cancers du pancréas non résecables : Cancers avancés.

Pour les formes localement avancées ou métastatiques d'emblée -bien plus fréquentes-, le traitement de référence est la chimiothérapie +/- radiothérapie à visée palliative qui a montré un bénéfice en terme de qualité de vie durant la survie des patients. (12) (annexe 2)

Ce sont néanmoins des thérapeutiques non anodines pour des patients dont l'état général peut être altéré lors du diagnostic, qui sont réservées aux patients susceptibles de les tolérer.

La chimiothérapie de référence palliative était jusqu'il y a peu la Gemcitabine (GEMZAR®). Cette molécule, la plupart du temps bien tolérée par les patients, expose, comme tout produit, au risque d'effets indésirables dont les plus fréquents sont : frissons, fièvre, anorexie, asthénie, neutropénie, thrombopénie.

L'étude de Burris et al. (essai de phase III randomisé), avait démontré sa légère supériorité en terme de survie globale par rapport à une autre molécule utilisée en chimiothérapie : le 5-fluorouracile (5-FU) avec une médiane de survie de 5,6 contre 4,4 mois. (13)

La Gemcitabine a montré un bénéfice clinique sur la douleur, l'état général et le poids des patients avec toutefois, une réponse tumorale médiocre.

Une étude récente, de phase III, a comparé le schéma FOLFIRINOX à la Gemcitabine. Le FOLFIRINOX (5-FU, leucovorine, irinotecan, oxaliplatine) ; s'est avéré supérieur en terme de survie globale (11,1 mois versus 6,8 mois de survie médiane avec la Gemcitabine). (14)

Toutefois le schéma FOLFIRINOX est plus toxique et ne peut être utilisé que chez des patients très sélectionnés : état général correct (score de Performance (PS) 0 ou 1, absence de cholestase avec bilirubinémie normale) en raison des effets secondaires importants.

A l'heure actuelle de nouveaux traitements prometteurs, dénommés « thérapeutiques ciblées » émergent, mais sont encore insuffisants. Leur mode d'action, agissant sur les cellules tumorales de l'organisme de façon sélective, à pour but de diminuer la toxicité de la chimiothérapie conventionnelle. Ils sont parfois utilisés en compléments de celle-ci pour en majorer l'efficacité.
(1)

Si, toutes chimiothérapies confondues, dans ces stades avancés de cancer du pancréas, les résultats en termes de survie restent médiocres, avec peu de survivants au-delà de 12 mois, chez certains patients, on constate pourtant des survies prolongées (supérieures ou égales à 12 mois) voire très prolongées (supérieures ou égales à 18 mois).

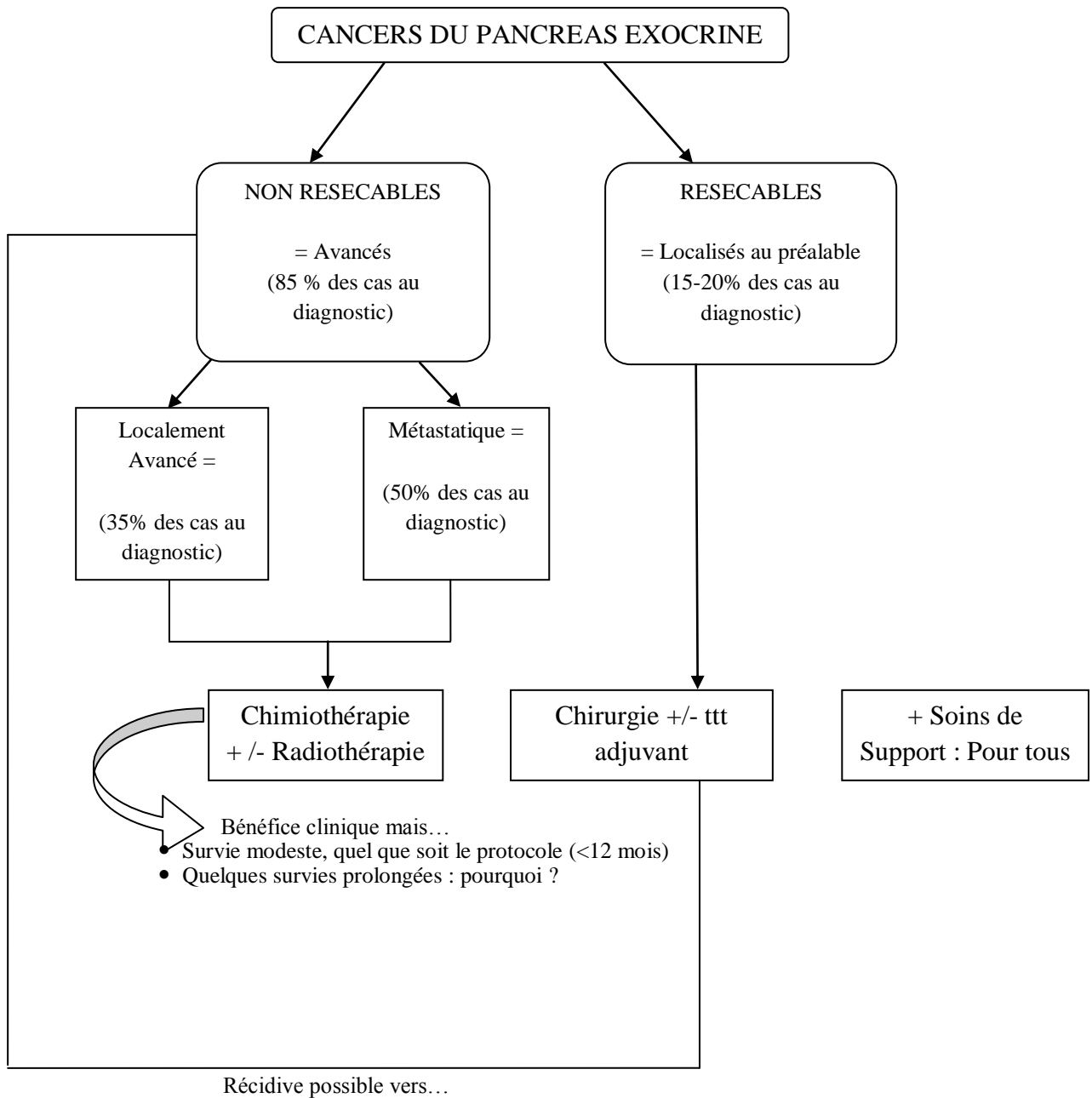


Schéma : Prise en charge simplifiée des cancers exocrines du Pancréas.

ttt adjuvant = traitement adjuvant (comme chimiothérapie adjuvante)

2. NOTRE ÉTUDE.

2.1. Objectifs.

Partant de ce constat, les objectifs principaux de notre étude étaient les suivants:

- Déterminer la fréquence des patients survivant au-delà de 12 mois, à compter du diagnostic de cancer avancé du pancréas, appelés : « longs survivants »
- Rechercher des facteurs prédictifs potentiels de cette survie prolongée (en excluant les variables sur les traitements autre que l'antécédent de chimiothérapie adjuvante), ce qui permettrait au praticien d'adapter sa prise en charge de façon plus individuelle et adaptée, avec le meilleur rapport bénéfice risque pour le patient.

L'objectif secondaire était d'isoler des facteurs prédictifs de survie très prolongée (survie supérieure ou égale à 18 mois).

2.2. Patients et méthodes.

2.2.1. Patients.

Critères d'inclusion dans l'étude :

L'étude était menée sur des patients suivis depuis le diagnostic pour **cancer exocrine du pancréas** confirmé histologiquement ou non.

En l'absence de preuve histologique, il devait exister une très forte suspicion de carcinome exocrine du pancréas (à la fois sur la clinique : douleur de type pancréatique, ictère, altération de l'état général (asthénie et amaigrissement récent), la biologie (marqueur CA 19,9 élevé) et l'imagerie.

Les patients pouvaient être inclus dans l'étude quelque soit le stade au moment du diagnostic initial (cancer localisé au préalable, localement avancé ou métastatique d'emblée), mais devaient

avoir présenté, à un moment donné (que ce soit au diagnostic ou au cours de leur suivi), pour être inclus dans l'étude, un **stade** de cancer **avancé** du pancréas (n'étant plus résecable) avec indication potentielle de chimiothérapie palliative.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Présenter une tumeur endocrine du pancréas,
- Ne jamais avoir présenté un stade avancé (tumeur du pancréas localisée au préalable, traitée par chirurgie et n'ayant jamais récidivé localement ou à distance, au cours du suivi).

2.2.2. Méthode.

Notre étude est une étude rétrospective, mono-centrique, menée sur des patients se voyant découvrir une tumeur du pancréas (ou avec très forte suspicion) des années 1995 à 2010, au sein du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Nous avons évalué la **durée de survie** de chacun des patients **depuis** le diagnostic de **tumeur avancée**.

Dans le cadre de notre étude, nous avons défini la « survie prolongée » comme une survie supérieure ou égale à 12 mois et la « survie très prolongée » comme étant supérieure ou égale à 18 mois.

Nous avons sélectionné **13 variables susceptibles d'avoir une valeur prédictive pour la durée de survie**.

Les variables étaient recueillies au stade de tumeur avancée.

Pour chaque patient étaient donc recueillis :

- **Le sexe**
- **L'âge**

- **Le mode de révélation de la maladie** : ictère ou autre mode de révélation
- **L'indice de performance (PS)** : 0, 1, 2, 3 ou 4. (Annexe 3)
- **Le taux de CA 19-9** : augmenté ou non, en prenant la norme de laboratoire suivante (normal = inférieur ou égal à 37 (UI/ml), et en notant sa valeur lorsqu'elle était disponible.
- **Le siège du primitif** : tête, corps ou queue du pancréas.
- **La preuve histologique de cancer du pancréas** : présence ou absence.
- **Le type histologique** : adénocarcinome canalaire, autre : (carcinome épidermoïde du pancréas, carcinome adénosquameux du pancréas...), mixte (endocrine et exocrine) ou doute, tumeur intra papillaire ou mucineuse du pancréas dégénérée (TIPMP).
- **Le degré de différenciation (grade) de la tumeur** : bien, moyen, ou peu différenciée.
- **Le stade de la tumeur au diagnostic initial** : localisé au préalable (résécable ayant récidivé ensuite), ou avancé : localement avancé ou métastatique d'emblée.
- **Le nombre de sites tumoraux atteints** : un ou plus d'un
- **Les localisations des sites métastatiques** : foie, poumon, péritoine, os, autre localisation métastatique.

Etaient également notés, pour information :

- Le traitement proposé : Chimiothérapie seule, chimiothérapie associée à une autre thérapeutique (chirurgie au préalable, ou radiothérapie), **antécédent de chimiothérapie adjuvante ou non** (si localisés au préalable opérés), soins palliatifs.
- Le type de produit reçu en 1^{ère} ligne : Gemcitabine, autre chimiothérapie, immunothérapie, aucun.
- Le nombre de lignes de chimiothérapies reçues.

Le recueil de données a pu être réalisé grâce à un système d'accès informatisé, propre au Centre Hospitalier Universitaire de Lille (SILLAGE), permettant la consultation du dossier médical de chaque patient, qu'il soit vivant ou décédé. Y étaient réunis, entre autres : lettres de consultation, biologies, comptes rendus d'imagerie, d'anatomopathologie, lettres de décès, coordonnées administratives des patients ou de leurs familles.

Une fois recueillies, les données ont été retranscrites dans un tableau EXCEL afin d'effectuer les statistiques.

On caractérisait dans un premier temps l'ensemble des patients, puis on cherchait à trouver des facteurs prédictifs de survie prolongée aux longs survivants.

Les très longs survivants étaient ensuite présentés sous forme d'un tableau.

2.2.3. Méthodologie statistique.

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées selon les méthodes classiques de la statistique descriptive : médiane et extrêmes pour les variables continues, fréquences et pourcentages pour les données qualitatives. La recherche de facteurs pronostiques de survie à 12 mois a été réalisée en analyse uni variée par le test du Chi² puis en analyse multi variée en incluant les variables significatives au seuil de 20% par régression logistique.

3. RÉSULTATS

3.1. Présentation des patients de l'étude.

Au départ, nous avons recensé 172 patients, s'étant vus découvrir, entre 1995 et 2010, une tumeur du pancréas. Douze ont été exclus de l'étude car ne répondant pas aux critères d'inclusion.

En effet, soit ils présentaient une tumeur du pancréas endocrine, soit leur tumeur n'avait jamais présenté un stade avancé.

L'étude a donc été réalisée sur 160 patients.

Les caractéristiques des patients étaient :

- Sexe :

93 hommes (58,1%) et 67 femmes.

- Age au diagnostic de maladie avancée :

L'âge médian était de 61,1 ans. Les extrêmes : (31,3-88,5 ans).

- Mode de révélation de la maladie par un ictère ou non :

62 patients ont présenté un ictère au diagnostic (38,8%) : pour 58 d'entre eux, il s'agissait d'un ictère nu, pour 4 d'entre eux d'un ictère accompagné d'un autre signe (1 ictère accompagné d'un événement thromboembolique, 1 ictère accompagné d'un déséquilibre de diabète, et 2 ictères accompagnés de douleurs).

92 patients ne présentaient pas d'ictère au diagnostic (57,4%) mais un ou plusieurs autres signes (59 une douleur, 6 un événement thromboembolique, 7 un déséquilibre de diabète, 8 une découverte fortuite dans le cadre d'une imagerie de surveillance d'un autre cancer, 14 une

altération de l'état général, 10 des troubles digestifs (1 occlusion, 2 diarrhées, 1 dyspepsie, 3 nausées ou vomissements, 3 sans précision), 3 un autre mode de révélation qu'un ictère, sans précision.

Pour 6 patients, le mode de révélation de la maladie n'était pas connu (non retrouvé dans les courriers) soit 3,8% de données manquantes.

- Etat général du patient :

14 patients avaient un score PS (Performance Status) à 0 (8,8%)

46 un PS à 1 (28,7%),

69 un PS à 2 (43,1%),

29 un PS à 3 soit (18,1 %)

Enfin pour 2 patients les données étaient manquantes soit 1,3% de données manquantes.

- Taux du marqueur CA 19,9 :

La médiane au diagnostic était un taux à 925,5 UI/ml. Les extrêmes (3-800 000 UI/ml)

Pour 92 patients, le taux du marqueur était augmenté (57,5%), normal pour 22, et on avait 46 patients pour lesquels les données étaient manquantes (28,7%).

- Siège du primitif :

110 patients avaient une tumeur située au niveau de la tête du pancréas, soit 68,8% des patients.

46, une localisation autre que céphalique : 19 patients avaient une tumeur du corps (11,9%) et 27 une tumeur de la queue du pancréas (16,9%),

Pour 4 patients, les données étaient manquantes (2,5% de données manquantes)

- Preuve histologique d'un cancer du pancréas :

124 patients avaient eu une confirmation histologique (77,5%) de cancer exocrine du pancréas, soit sur pièce opératoire si le patient avait été opéré, soit sur biopsie (cytoponction du pancréas, ponction de nodules hépatiques...)

36 patients n'avaient pas eu de preuve histologique.

- Type histologique :

Sur les 124 patients ayant eu une preuve histologique, on relevait :

113 adénocarcinomes canalaire exocrine (70,6%),

5 « autre type » regroupant les carcinomes épidermoïde, adénosquameux... du pancréas (3,1% des cas),

3 histologies douteuses ou de composante mixte (exocrine et endocrine) (1,9%),

3 patients ayant développé un cancer du pancréas exocrine sur une tumeur intra papillaire ou mucineuse du pancréas dégénérée (TIPMP) (1,9%)

- Grade de la tumeur :

20 patients avaient une tumeur bien différenciée (12,5%),

55 patients une tumeur moyennement différenciée (34,4%),

5 une tumeur peu différenciée (3,1%),

Pour 80 patients on ne connaissait pas le grade de la tumeur (50% de données manquantes).

- Stade de la tumeur au diagnostic initial :

36 patients avaient d'abord présenté une tumeur localisée au préalable prise en charge (soit 22,5%) et avaient ensuite récidivé,

28 avaient une tumeur localement avancée (17,5%),

96 avaient une tumeur métastatique d'emblée (60%).

- Nombre de sites tumoraux atteints :

Lorsque la tumeur était métastatique d'emblée, on comptait le site primitif auquel on ajoutait le (ou les) site(s) métastatique(s).

En cas de stade localement avancé ; ou de récurrence d'un stade localisé au préalable, le primitif comptait pour un site auquel on ajoutait le (ou les) sites métastatique(s).

Au minimum, un site tumoral était atteint. Au maximum, on pouvait trouver chez certains patients trois sites tumoraux atteints lors du diagnostic de maladie avancée.

La médiane était de 1 site tumoral atteint au diagnostic de maladie avancée.

- Localisation des sites métastatiques :

Il pouvait y avoir plusieurs localisations synchrones pour un même patient.

114 patients ont présenté des métastases hépatiques (soit 71,3%),

16 des métastases pulmonaires (10%),

45 une carcinose péritonéale (28,1%),

6 des métastases osseuses (3,8%).

- Type de traitement reçu en première intention :

124 patients ont reçu une chimiothérapie par Gemcitabine (GEMZAR®) (soit 77,5%),

21 (13,1%) une chimiothérapie autre que GEMZAR® en première intention (LV5FU2, FOLFIRINOX® ...)

2 (1,3%) n'ont pas reçu de chimiothérapie mais une immunothérapie

13 (8,1%) n'ont pas reçu de traitement de chimiothérapie mais une prise en charge symptomatique (soins palliatifs).

Parmi les patients localisés au préalable (opérés), 22 recevaient dans les suites une chimiothérapie adjuvante (13,7% des patients inclus dans l'étude).

Les patients recevaient de 0 à 5 lignes de chimiothérapie au maximum. La médiane était de 1 ligne de chimiothérapie reçue.

- Survie :

Tous patients confondus, la médiane de survie à partir du stade avancé était de 9,3 mois. Les extrêmes concernant la durée de survie étaient : 1,2 - 134,9 mois.

Les résultats sont résumés dans le tableau 1 (en page suivante)

Caractéristiques		Nombre	%	Médiane	Extrêmes (min-max)
Sexe	Hommes	93	58,1		
	Femmes	67	41,9		
Age au diagnostic				61,1 (ans)	31,3-88,5 (ans)
Mode de révélation de la maladie	ICTERE	62	38,8		
	-isolé	58			
	-accompagné de :	4			
	▫ <i>évènement TE</i>	1			
	▫ <i>déséquilibre diabète</i>	1			
	▫ <i>douleur</i>	2			
	PAS D'ICTERE (symptômes +/- associés par patient)	92	57,4		
	-douleur	59			
	-évènement TE	6			
	-déséquilibre diabète	7			
	-fortuit/imagerie	8			
	-altération de l'état général	14			
	- troubles digestifs :	10			
	▫ <i>Occlusion</i>	1			
▫ <i>Diarrhées</i>	2				
▫ <i>Dyspepsie</i>	1				
▫ <i>Vomissements</i>	3				
<i>Autres</i>	3				
	DM	6	3,8		
Etat général (Score de Performance Status)	0	14	8,8		
	1	46	28,7		
	2	69	43,1		
	3	29	18,1		
	DM	2	1,3		
Marqueur CA 19,9	Augmenté	92	57,5	925,5	3-800.000
	Normal	22	13,8		
	DM	46	28,7		
Siège primitif	Tête	110	68,8		
	Corps ou queue :	46	28,7		
	<i>Corps</i>	19	11,9		
	<i>Queue</i>	27	16,9		
	DM	4	2,5		

Caractéristiques		Nombre	%	Médiane	Extrêmes (min-max)
Preuve histologique	Oui	124	77,5		
	Non	36	22,5		
Type histologique	Adénocarcinome canalaire muco – sécrétant	113	70,6		
	Autre type	5	3,1		
	Doute ou mixte	3	1,9		
	TIPMP dégénérée	3	1,9		
	DM	36	22,5		
Différenciation	Bien	20	12,5		
	Moyen	55	34,4		
	Peu	5	3,1		
	DM	80	50,0		
Stade au diagnostic initial	Localisé au préalable	36	22,5		
	Localement avancé	28	17,5		
	Métastatique	96	60,0		
Nombre de sites tumoraux au stade avancé				1	1-3
Localisation métastases	Foie	114	71,3		
	Poumon	16	10,0		
	Péritoine	45	28,1		
	Os	6	3,8		
antécédent de chimiothérapie adjuvante (pour les localisés au préalable)	Oui	22	13,7		
Survie				9,3 (mois)	1,2-134,9 (mois)

DM = données manquantes TE= thromboembolique

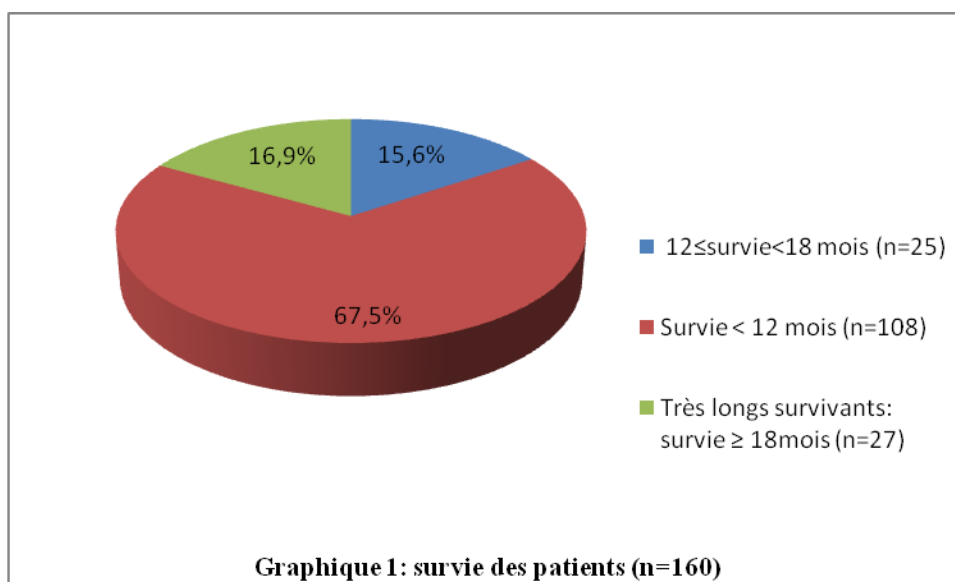
Tableau 1. Caractéristiques générales des patients de l'étude (n=160).

3.2. Caractéristiques des patients selon leur survie, prolongée ou non.

Ce sont les patients survivant douze mois et au-delà, **à compter du stade avancé**, qui nous ont particulièrement intéressés.

52 patients avaient une survie supérieure ou égale à 12 mois (32,5%)

27 patients avaient une survie supérieure ou égale à 18 mois (16,9%)



C'est plus particulièrement sur cette population que nous avons cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs potentiels de survie prolongée. Les patients ont été regroupés en 2 groupes : survie inférieure ou supérieure à 12 mois, les caractéristiques ont été comparées selon la durée de survie comme le montrent les tableaux 2a et 2b.

Caractéristiques		Survie ≥12 mois (n=52)		Survie ≤12 mois (n=108)	
		Nombre	%	Nombre	%
Sexe	Hommes	36	69,2	57	52,8
	Femmes	16	30,8	51	47,2
Mode de révélation de la maladie	Ictère	23	44,2	39	36,1
	Pas d'ictère	27	52	65	60,2
	DM	2	3,8	4	3,7
Etat général (Score de Performance Status)	0-1	23	44,2	37	34,2
	2-3	28	53,9	70	64,9
	DM	1	1,9	1	0,9
Marqueur CA 19.9	Augmenté	24	46,1	68	63
	Normal	9	17,3	13	12
	DM	19	36,6	27	25
Siège primitif	Tête	40	76,9	70	64,8
	Corps ou queue :	12	23,1	34	31,5
	DM	0		4	3,7
Preuve histologique	Oui	43	82,7	81	75
	Non	9	17,3	27	25
Type histologique	Adénocarcinome canalaire muco sécrétant	40	77	73	67,6
	Autre type	2	3,8	3	2,8
	Doute ou mixte	0		3	2,8
	TIPMP dégénérée	1	1,9	2	1,8
	DM	9	17,3	27	25
Différenciation	Bien	9	17,3	11	10,2
	Moyen	14	27	41	37,9
	Peu	2	3,8	3	2,8
	DM	27	51,9	53	49,1
Stade au diagnostic initial	Localisé au préalable	17	32,7	19	17,6
	Localement avancé	12	23,1	16	14,8
	Métastatique	23	44,2	73	67,6
Localisation métastases	Foie	37	71,1	77	71,2
	Poumon	6	11,5	10	9,25
	Péritoine	13	25	32	29,6
	Os	2	3,8	4	3,7
	Autre	6	11,5	2	1,8
Antécédent de chimiothérapie adjuvante si localisé au préalable	Oui	10	19,2	12	11,1

Tableau 2a. Comparaison des caractéristiques selon la durée de survie (seuil à 12 mois).

Valeurs qualitatives. DM= données manquantes, TIPMP= tumeur intra papillaire ou mucineuse.

	Survie ≥ 12 mois		Survie ≤ 12 mois	
	Médiane	Extrêmes (min-max)	Médiane	Extrêmes (min-max)
Âge au diagnostic	61,4 (ans)	31,3 - 83,2 (ans)	61,4(ans)	35,2 - 88,5 (ans)
Valeur CA 19,9		6 - 800 000		3 - 247 848
Nombre de sites tumoraux au stade avancé	2	1 à 3	2	1 à 4
Survie	25(mois)	12 - 134,9(mois)	6,5(mois)	1,2-11,7(mois)

Tableau 2b. Comparaison des caractéristiques des patients selon la durée de survie (seuil à 12 mois). Valeurs quantitatives.

La survie prolongée semblait être liée à certains facteurs.

3.3. Recherche de facteurs prédictifs de survie prolongée (≥ 12 mois): Analyse uni-variée et multi- variée sur les longs survivants.

Toutes les variables ont été testées une à une de façon indépendante dans l'analyse uni-variée.

Les variables ayant un degré de significativité notable ($p < 0,20$) ont été sélectionnées pour l'analyse multi-variée.

3 variables avaient un $p < 0,20$: le sexe, l'état général, le stade de la tumeur au diagnostic initial. (tableau 3).

VARIABLES	p (degré de significativité du test)
Sexe	0,048
Age au diagnostic	0,712
Révélation par un ictère	0,314
Etat général (PS)	0,111
Valeur du CA 19,9	0,477
Augmentation du CA 19,9	0,206
Siège du primitif	0,371
Preuve histologique	0,275
Type histologique	0,995
Différentiation de la tumeur	0,292

VARIABLES	p (degré de significativité du test)
Stade tumeur au diagnostic initial	0,046
Nombre de sites tumoraux au stade avancé	0,208
Localisation des métastases:	0,371
Métastase hépatique	0,255
Métastase pulmonaire	0,910
Carcinose péritonéale	0,542
Métastase osseuse	0,351
Autres métastases	0,716
Antécédent de chimiothérapie adjuvante	0,878

Tableau 3. Recherche de facteurs prédictifs de survie prolongée en analyse uni variée (test du Chi^2).

Seules les variables en gras ($p < 0,20$) sont prises en compte dans l'analyse multi-variée.

Les variables potentielles étaient ensuite étudiées en analyse multi-variée par la méthode descendante pas à pas.

VARIABLES	Coefficient	p
Sexe	0,46	0,037
Stade au diagnostic initial	1,6	0,023

Tableau 4. Facteurs prédictifs de survie prolongée en analyse multi -variée

Cette analyse montrait que le sexe et le stade de la tumeur au diagnostic initial pouvaient être considérés comme des facteurs indépendants, influençant significativement la survie à 12 mois ($p < 0,05$). En ce sens, sexe masculin et diagnostic initial de la tumeur à un stade localisé (et non avancé d'emblée) seraient de meilleur pronostique pour une survie ≥ 12 mois.

3.4. Recherche de facteurs prédictifs de survie très prolongée (≥ 18 mois) :

L'analyse avait été également réalisée, au préalable, sur les patients très longs survivants ; mais très peu de facteurs pronostiques de survie à plus de 18 mois ressortaient, de manière statistiquement significative :

Analyse uni- variée et multi- variée sur les très longs survivants (≥ 18 mois):

En analyse uni-variée, le sexe et le taux de CA 19,9 avaient un degré de significativité notable : ($p < 0,20$) et étaient sélectionnés pour l'analyse multi-variée, (sexe : $p = 0,157$, taux CA 19,9 : $p = 0,097$).

En analyse multi- variée, le taux de CA 19,9 pouvait être considéré un comme un facteur indépendant prédictif de survie très prolongée ($p = 0,019$).

Nous avons néanmoins tenu à décrire sous forme de tableaux, les 27 patients très longs survivants.

3.5. Présentation des 27 patients « Très longs survivants » : Tableau

L'histoire de chacun des 27 patients, du diagnostic au suivi, est ainsi retranscrite dans le tableau suivant : (tableau 5).

Les patients sont présentés par ordre croissant de survie. Ici, nous avons présenté, pour information, les traitements réalisés chez ces patients.

Patient	Sexe 1=M	Âge au stade Avancé (ans)	Mode de révélation 1= présence				État général : PS	Ca 19,9 : 1= augmenté et valeur	Siège : T=fête C=corps Q =queue	Histologie: 0=non, si oui: Type : de 1 à 4	Différentiation : 1=bien, 2=moyen, 3= peu	Stade initial (à la prise en charge)	Nombre de sites tumoraux atteints	Localisation des Métastases					Type de Traitement	Chimio. 1ère ligne (0=rien, 1=GEMZAR, 2=autre produit) avec détails des lignes	Nombre de chimio. reçues	Survie globale : (mois)
			Ictère : 1= Oui 0= Non	Douleur	AEG	Troubles digestifs								Foie	Péritoine	Poumon	Os	Autres				
1	2	62,5	0		1		3	DM	Q	1 *	2	M	2	1					Chimio	1 (GEMZAR, GEMOX)	2	18,4
2	2	73,9	1				2	DM	T	0		M	2	1					Chimio	1 (GEMZAR)	1	19,0
3	1	52,5	DM				2	DM	T	1	2	LP	3	1	1				Chir : (DPC), chimio	2 (LV5FU2, CISPLATINE, GEMZAR)	2	19,7
4	2	65,9	0	1			2	1(3264)	C	1	2	M	2	1					chimio	1 (GEMZAR), soins palliatifs	1	20,5
5	1	48,9	0		1	1	1	1(39)	T	0		LA	1	1					chimio	1 (GEMZAR, TOMUDEX, LV5FU2, CISPLATINE)	3	20,9
6	1	57,0	0	1			0	0	T	1*	2	M	3	1	1				chimio	1 (GEMZAR, TOMOX, LV5FU2, CISPLATINE)	3	21,0
7	2	81,3	1				0	1(94)	T	4		LA	1		1				chimio	1 (GEMZAR, FOLFOX, LV5FU2, FOLFIRI), soins palliatifs	4	22,5
8	1	67,7	1				3	1(337)	T	2**	2	M	2	1					chimio	1 (GEMZAR, LV5FU2, CISPLATINE, GEMZAR), soins palliatifs	3	23,7

Tableau 5 : 27 patients « très longs survivants » : histoire propre et prise en charge

Sexe : M : masculin, **Mode de révélation** : DM : données manquantes, AEG=altération de l'état général, **Etat général** : PS= score de performance status, **Histologie** : **Types** : **1** : adénocarcinome canalaire, **2** : autre, **3** : doute ou histologie mixte, **4** : tumeur intra papillaire ou mucineuse (TIPMP) dégénérée, *muco sécrétant **carcinome épidermoïde *** carcinome à cellules acineuses, **Stade initial** : LP :localisé au préalable, LA : localement avancé, M: métastatique d'emblée **Type de traitement** : chimio : chimiothérapie, adj. :adjuvante, chir. : Chirurgie, DPC : duodéno pancréatectomie céphalique, SPC : spléno pancréatectomie caudale

Patient	Sexe 1=M	Âge au stade Avancé (ans)	Mode de révélation 1= présence				État général : PS	Ca 19,9 : 1= augmenté et valeur	Siège : T=fête C=corps Q =queue	Histologie: 0=non, si oui: Type : de 1 à 4	Différentiation : 1=bien, 2=moyen, 3= peu	Stade initial (à la prise en charge)	Nombre de sites tumoraux atteints	Localisation des Métastases					Type de Traitement	Chimio. 1ère ligne (0=rien, 1=GEMZAR, 2=autre produit) avec détails des lignes	Nombre de chimio. reçues	Survie globale : (mois)
			Ictère : 1= Oui 0= Non	Douleur	AEG	Troubles digestifs								Foie	Péritoine	Poumon	Os	Autres				
9	2	62,8	0	1		1	1(55)	T	1		LA	1				1		chimio + thérapeuti- que ciblée, radiochimio, chimio	1 (GEMZAR, MASITINIB, XELODA, FOLFOX, FOLFIRI)	4	23,9	
10	1	31,3	0	1		1	DM	T	1		M	3	1	1				chimio	1 (GEMZAR)	1	24,4	
11	1	63,8	0	1		1	0	T	1		M	2	1					chimio	1 (GEMZAR)	1	25,7	
12	1	52,9	1	1		D M	DM	T	1	2	LA	1	1		1			Radiochimio . Chir. (DPC), chimio. adj.	0 (GEMZAR)	1	26,1	
13	2	61,0	0	1		0	0	T	1	1	LP	1						chir (DPC) + radio chimio.adj, chimio	1 (GEMZAR, FOLFIRINOX, LV5FU2)	2	26,6	
14	1	62,1	1			2	DM	T	1		M	2	1					chimio	1 (GEMZAR, GEMOX, TOMUDEX)	3	26,9	
15	1	59,5	1			1	DM	T	1	2	LP	2	1					chir (DPC) + chimio adj., chimio	1 (GEMZAR, GEMZAR, GEMOX, XELODA, TARCEVA, FOLFIRINOX)	5	27,6	

Tableau 5 : 27 patients « très longs survivants » : histoire propre et prise en charge

Sexe : M : masculin, **Mode de révélation** : DM : données manquantes, AEG=altération de l'état général, **Etat général** : PS= score de performance status, **Histologie** : **Types** : **1** : adénocarcinome canalaire, **2** : autre, **3** : doute ou histologie mixte, **4** : tumeur intra papillaire ou mucineuse (TIPMP) dégénérée, *muco sécrétant **carcinome épidermoïde *** carcinome à cellules acineuses, **Stade initial** : LP :localisé au préalable, LA : localement avancé, M: métastatique d'emblée **Type de traitement** : chimio : chimiothérapie, adj. :adjuvante, chir. : Chirurgie, DPC : duodéno pancréatectomie céphalique, SPC : spléno pancréatectomie caudale

Patient	Sexe 1=M	Âge au stade Avancé (ans)	Mode de révélation 1= présence				État général : PS	Ca 19,9 : 1= augmenté et valeur	Siège : T=fête C=corps Q =queue	Histologie: 0=non, si oui: Type : de 1 à 4	Différentiation : 1=bien, 2=moyen, 3= peu	Stade initial (à la prise en charge)	Nombre de sites tumoraux atteints	Localisation des Métastases					Type de Traitement	Chimio. 1ère ligne (0=rien, 1=GEMZAR, 2=autre produit) avec détails des lignes	Nombre de chimio. reçues	Survie globale : (mois)
			Ictère : 1= Oui 0= Non	Douleur	AEG	Troubles digestifs								Foie	Péritoine	Poumon	Os	Autres				
16	1	65,1	1			0	1(2240)	T	1	1	M	2	1					chimio	2 (FOLFIRINOX, FOLFIRI, GEMZAR)	3	28,7	
17	1	64,0	0		1	1	0	C	1		LP	1						chir (SPC), chimio	1 (GEMZAR)	1	29,0	
18	1	62,9	0	1		0	1(90)	C	0		M	3	1	1				chimio	1 (GEMZAR, FOLFOX, GEMZAR, FOLFIRINOX)	4	30,3	
19	1	62,2	1			0	0	T	1	2	M	2	1					chimio	1 (GEMZAR, EOX (épirubicine, oxaliplatine, xeloda), FOLFIRI)	3	34,4	
20	2	57,3	0	1	1	1	DM	T	1*	1	M	3		1			1	chimio	1 (GEMZAR, TOMUDEX, GEMZAR)	3	35,2	
21	1	58,9	0	1		0	1 (11290)	Q	1		M	3	1				1	chimio	2 (TOMUDEX, GEMOX, ANTI ANGIOGENIQUE OXALIPLATINE, IRINOTECAN, ELVORINE, 5FU)	6	35,4	
22	1	77,3	1			0	1(1932)	T	1	1	LP	3	1		1			chir (DPC) + chimio adj., chimio	1 (GEMZAR, GEMZAR), soins palliatifs	1	37,0	

Tableau 5 : 27 patients « très longs survivants » : histoire propre et prise en charge

Sexe : M : masculin, **Mode de révélation** : DM : données manquantes, AEG=altération de l'état général, **Etat général** : PS= score de performance status, **Histologie** : **Types** : **1** : adénocarcinome canalaire, **2** : autre, **3** : doute ou histologie mixte, **4** : tumeur intra papillaire ou mucineuse (TIPMP) dégénérée, *muco sécrétant **carcinome épidermoïde *** carcinome à cellules acineuses, **Stade initial** : LP :localisé au préalable, LA : localement avancé, M: métastatique d'emblée **Type de traitement** : chimio : chimiothérapie, adj. :adjuvante, chir. : Chirurgie, DPC : duodéno pancréatectomie céphalique, SPC : spléno pancréatectomie caudale

Patient	Sexe 1=M	Âge au stade Avancé (ans)	Mode de révélation 1= présence				État général : PS	Ca 19,9 : 1= augmenté et valeur	Siège : T=fête C=corps Q =queue	Histologie: 0=non, si oui: Type : de 1 à 4	Différentiation : 1=bien, 2=moyen, 3= peu	Stade initial (à la prise en charge)	Nombre de sites tumoraux atteints	Localisation des Métastases					Type de Traitement	Chimio. 1ère ligne (0=rien, 1=GEMZAR, 2=autre produit) avec détails des lignes	Nombre de chimio. reçues	Survie globale : (mois)
			Ictère : 1= Oui 0= Non	Douleur	AEG	Troubles digestifs								Foie	Péritoine	Poumon	Os	Autres				
23	1	64,6	1			0	DM	T	1	2	LP	1						chir (DPC) + chimio adj, chimio	1 (GEMZAR, GEMZAR)	1	38,9	
24	2	34,3	DM			1	DM	T	0		LP	2			1			chir (DPC) + chimio adj. chimio	0 (GEMZAR, GEMOX, TOMUDEX, XELODA, TARCEVA)	4	42,1	
25	1	64,8	0		1	2	DM	T	1*	3	LA	1	1					radiothérapie néo adj. + chir (DPC), chimio	1 (GEMZAR)	1	73,7	
26	1	63,9	1			1	DM	T	1	1	LP	1						chir (DPC) chimio adj. + radiochimio, chimio	1 (GEMZAR, GEMZAR, XELODA, GEMZAR)	3	80,3	
27	1	50,1	0	1		1	DM	Q	2***		M	2	1					chimio	2 (GEMOX)	1	134,9	

Tableau 5 : 27 patients « très longs survivants » : histoire propre et prise en charge

Sexe : M : masculin, **Mode de révélation** : DM : données manquantes, AEG=altération de l'état général, **Etat général** : PS= score de performance status, **Histologie** : **Types** : **1** : adénocarcinome canalaire, **2** : autre, **3** : doute ou histologie mixte, **4** : tumeur intra papillaire ou mucineuse (TIPMP) dégénérée, *muco sécrétant **carcinome épidermoïde *** carcinome à cellules acineuses, **Stade initial** : LP :localisé au préalable, LA : localement avancé, M: métastatique d'emblée **Type de traitement** : chimio : chimiothérapie, adj. :adjuvante, chir. : Chirurgie, DPC : duodéno pancréatectomie céphalique, SPC : spléno pancréatectomie caudale

CARACTERISTIQUES		nombre	%
Sexe	Hommes	19	70,3
	Femmes	8	29,7
Mode révélation	ICTÈRE	11	40,7
	→isolé	10	37,0
	→associé à un symptôme (douleur)	1	3,7
	ABSENCE ICTÈRE mais:	14	51,9
	→douleur	8	29,6
	→douleur + troubles digestifs	2	7,4
	→altération état général+ troubles digestifs	1	3,7
	→altération état général	3	11,2
	DONNÉES MANQUANTES	2	7,4
État général (PS)	0-1	19	70,3
	2-3	7	26
	Données manquantes	1	3,7
Marqueur CA 19,9	Normal	5	18,5
	Augmenté	9	33,3
	Données manquantes	13	48,2
Preuve histologique	OUI	23	85,2
	NON	4	14,8
Siège primitif	Tête	21	77,8
	corps ou queue	6	22,2
Type histologique	Adénocarcinome muco-sécrétant	20	74,1
	carcinome à cellules acineuses	1	3,7
	TIPMP dégénérée	1	3,7
	autre type	1	3,7
	non connu	4	14,8
Grade	bien différencié	5	18,5
	moyennement ou peu différencié	10	37,0
	non connu	12	44,5
Stade initial	localisé au préalable	8	29,6
	localement avancé	5	18,5
	métastatique d'emblée	14	51,9
Sites tumoraux atteints	1	9	33,3
	2	11	40,7
	3	7	26,0
Métastases et localisation	Foie	12	44,4
	foie, péritoine	4	14,8
	foie, poumon	2	7,4
	foie, os	1	3,7
	Péritoine	2	7,4
	Poumon	1	3,7
	Os	1	3,7
	Autre	1	3,7
	récidive locale	3	11,2
	Antécédent chimio adjuvante	Oui	8
	Moyenne	Extrêmes (min-max)	
Age au stade évolué	60,3 (ans)	31,3-81,3(ans)	
Valeur CA 19,9	19480(UI/l)	35-11290 (UI/l)	
Survie	35(mois)	18,4-134,9 (mois)	

Tableau 6 : Caractéristiques des 27 Très longs survivants.

4. DISCUSSION.

Les objectifs de notre étude ont été remplis. Parmi les 160 patients ayant un cancer avancé du pancréas, nous en avons relevé 52 ayant survécu plus de 12 mois(32,5 %) dont 27 ayant vécu au-delà de 18 mois (16,9 %).

L'influence de variables (cliniques, biologiques ou histologiques) sur la survie prolongée des patients a pu être évaluée. Dans notre étude, sur les treize variables, 2 ont été identifiées -de manière statistiquement significative- comme étant des facteurs ayant une valeur pronostique indépendante pour les survies de plus de 12 mois (sexe masculin et diagnostic initial de la tumeur à un stade localisé étant de meilleur pronostique.) Le taux initial du CA 19,9 a été identifié comme ayant une valeur pronostique indépendante pour les survies de plus de 18mois.

Nous comparons nos résultats avec ceux d'autres auteurs :

Concernant la fréquence de survies prolongées :

Avant l'utilisation de la Gemcitabine, les survies supérieures à 12 mois étaient exceptionnelles. Dans l'étude princeps de Burris ; validant le traitement par Gemcitabine, aucun patient n'avait survécu plus de 18 mois. (13) Nos résultats, issus d'une série de patients non sélectionnés, indiquent donc une amélioration du pronostic au cours de la dernière décennie.

Cette amélioration peut également s'expliquer par le fait qu'une seconde ligne de chimiothérapie est proposée systématiquement lorsque l'état général du patient le permet.

La deuxième ligne comportait généralement un sel de platine (cisplatine ou oxaliplatine).

Bien que la place de la chimiothérapie au delà de la première ligne ne soit pas formellement validée, des études de phase II ont suggéré son intérêt (15-17). Il est à signaler que dans notre étude, peu de patients ont reçu en première intention le nouveau standard FOLFIRINOX. Ce schéma n'a été validé que récemment et n'est utilisable que chez les patients ayant un état général conservé et avec bilirubinémie normale (14).

Le fait que des durées de survies relativement prolongées puissent être observées sous Gemcitabine, dont le profil de tolérance est bien meilleur que le FOLFIRINOX, justifie la recherche de facteurs pronostiques aisément disponibles.

La valeur pronostique du sexe a été décrite dans deux précédentes études. Dans l'étude d'Inal, le sexe masculin était aussi un facteur de bon pronostic (18). Toutefois l'étude Française de David, issue du registre des cancers digestifs de Bourgogne et portant sur 2986 cas, indiquait à l'inverse ; que les femmes avaient un meilleur pronostic (19). Il faut néanmoins signaler que cette étude a porté sur une période de 30 ans avec une majorité de patients traités avant l'ère de la Gemcitabine. Il est donc possible que le bénéfice octroyé par la Gemcitabine dépende en partie du sexe, mais ceci doit être vérifié.

Peu d'études (20) ont évalué la valeur pronostique du stade au diagnostic initial.

Dans l'étude d'Inal et al. (18) la présence de métastases d'emblée (carcinose péritonéale) était un facteur péjoratif pour une survie au-delà de 12 mois. Nous montrons que l'opportunité d'une prise en charge à un stade initialement peu étendu, localisé, est de meilleur pronostic que d'avoir un stade avancé d'emblée. Notre résultat rejoint celui d'Inal A et al.

Cette valeur pronostique peut s'expliquer par le fait que les tumeurs découvertes à un stade localisé et résécable, sont de plus petite taille, avec peut-être une évolutivité plus faible. La prise en charge des patients à un stade moins avancé, peut permettre d'envisager des thérapies complémentaires (chirurgie avec ou sans chimiothérapie adjuvante) et d'avoir un premier contrôle sur la maladie.

Ceci peut aussi s'expliquer par le fait que les patients sont soumis à une surveillance régulière après la résection du primitif. Cette surveillance peut déboucher d'une part, sur la découverte et la prise en charge des récurrences plus précocement, avec une masse tumorale moins importante qu'en cas de diagnostic inaugural à un stade avancé, et permet d'autre part, d'optimiser l'état général du patient en instaurant de manière anticipée des soins de support (gestion des douleurs, aide au maintien nutritionnel) . Ces soins, favorisant le maintien d'un état général correct, permettent certainement une meilleure tolérance aux traitements spécifiques proposés ensuite, en cas de récurrence (chimiothérapie) et améliorent donc indirectement la durée de survie.

Curieusement, pour les patients ayant une survie de plus de 18 mois, seul le taux initial de CA 19-9 avait une valeur pronostique, comme dans les études de David ou de Goulart (19,21) Ce marqueur n'avait néanmoins pas de valeur pronostique indépendante pour les survies de plus de 12 mois et ceci peut résulter d'un manque de puissance statistique, malgré l'effectif de 160 malades.

L'analyse détaillée des 27 patients ayant eu une survie de plus de 18 mois est informative. Sur les 27 patients, 17 ont reçu la gemcitabine dès la première ligne. 8 avaient un stade initial

localisé et ont été préalablement opérés pour la tumeur primitive. 19 patients avaient un état général conservé (PS 0-1). La différenciation tumorale ne semblait pas avoir de valeur particulière, la plupart des patients ayant une tumeur moyennement différenciée. Enfin, le patient qui a eu la survie la plus longue, étant toujours en vie après 135 mois, avait une tumeur adénocarcinome acinaire, type histologique semblant avoir un meilleur pronostic que le classique adénocarcinome canalaire (22). Ce patient avait une tumeur d'emblée métastatique. Le diagnostic a été porté après biopsie d'une métastase hépatique et a fait l'objet de deux relectures. Une réponse tumorale complète a été obtenue après 12 cures de chimiothérapie selon le protocole GEMOX (association de chimiothérapie : Gemcitabine et oxaliplatine). Depuis 11 ans, aucune reprise évolutive tumorale n'a été constatée, ce qui à notre connaissance n'a jamais été rapporté, même pour ce type histologique.

Les limites de notre étude sont d'abord représentées par son caractère rétrospectif. En effet, dans la Littérature, on retrouve d'autres travaux réalisés sur le sujet. Ueno et al. (2000), Ikeda et al. (2001), Engelken et al. (2003), Papadoniou et al. (2008), Shimoda et al. (2010) par exemple, ont cherché à identifier, des facteurs influençant la durée de survie des patients atteints de cancers avancés du pancréas.

Ces auteurs ont montré, que l'altération d'autres paramètres ; cliniques (score de Glasgow) ou biologiques (augmentation de la C Reactive Protein (CRP), de la bilirubine, des leucocytes ou encore des Gamma GT) influençait la survie. (23-27)

Le caractère rétrospectif de l'étude ne nous a pas, d'une part, permis l'étude de ces variables, et explique aussi certaines données manquantes pour les variables que nous avons choisi d'étudier.

De plus, à la différence des études cliniques prospectives, chez certains patients, nous n'avons pas obtenu de preuve histologique. Toutefois, les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients étaient très évocatrices d'adénocarcinome et non de formes histologiques ayant un pronostic très différent, telles les tumeurs endocrines.

Enfin, même si les critères d'inclusion étaient assez larges, notre étude reste menée sur une petite population, renforcé par le fait qu'elle soit mono- centrique.

Néanmoins, ce caractère mono-centrique, en générant une approche thérapeutique homogène, a pu préserver une puissance statistique suffisante. L'étude a porté sur tous les patients consécutivement suivis dans le service et il n'a pas été réalisé de calcul d'effectif préalable. Cependant un tel calcul ne nous a pas paru approprié car il aurait nécessité une hypothèse statistique de survie prolongée, or nous ne disposions pas de donnée solide issue de la littérature pour proposer une hypothèse. En ce sens, notre étude était descriptive.

Pour isoler d'avantage de facteurs prédictifs de survie prolongée, l'idéal serait d'agrandir la population d'étude (avoir plus de recul dans le temps ou effectuer une étude multicentrique pour réunir une population plus importante de longs survivants) cela donnerait plus de chance d'identifier des facteurs prédictifs de survie qui soient statistiquement significatifs.

Ce qui pourrait aussi s'avérer intéressant, serait d'étudier d'autres variables : modifiables (mode de vie, profession) ou non ; par exemple rechercher des causes génétiques pouvant expliquer la survie prolongée de certains patients. Certaines études commencent d'ailleurs à s'y intéresser (28).

Identifier d'autres facteurs associés à une survie prolongée pourrait aider à reconnaître les patients susceptibles de mieux répondre au traitement, et permettrait au praticien de proposer une prise en charge au patient plus individuelle et adaptée.

Dans une dernière courte partie, montrons ce qu'il faut retenir de ce travail de thèse, et comment ,à partir de là, le médecin généraliste peut participer à l' amélioration de la prise en charge du patient atteint de cancer avancé du pancréas.

5. CONTRIBUTION DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE À L'AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE CANCER AVANCÉ DU PANCRÉAS.

5.1. Messages émanant de ce travail de travail de thèse.

A l'issue de ce travail de thèse, le médecin généraliste doit retenir que le cancer du pancréas avancé n'est pas toujours associé à un pronostic effroyable, où la survie ne serait que de quelques mois.

Des survies prolongées sont constatées, certains patients répondant mieux que d'autres à la chimiothérapie.

Des facteurs associés à cette survie prolongée sont progressivement mis en évidence et permettront, prochainement peut être, une prise en charge plus individuelle du patient.

Il convient donc de ne pas « baisser les bras » à l'annonce du diagnostic, et de ne pas exclure - parfois à tort- ces patients du schéma thérapeutique.

5.2. Le médecin généraliste : une place particulière dans la prise en charge pluridisciplinaire.

Un des objectifs du Plan Cancer 2009-2013, était de renforcer le rôle du médecin traitant au sein de toutes les étapes de la prise en charge des patients. (10,29)

Si-comme nous l'avons vu, prévention et dépistage demeurent difficiles dans ces cancers, le médecin traitant est souvent le premier consulté à l'apparition des symptômes, et participera à l'élaboration du diagnostic.

Dès lors, il sera un acteur important dans la prise en charge pluridisciplinaire. La meilleure stratégie thérapeutique sera discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et le

médecin traitant en sera informé par le spécialiste. Les comptes-rendus de prise en charge, lui seront adressés régulièrement. (1,10).

Celui-ci restera le médecin de premier recours du patient et continuera à le côtoyer régulièrement à la faveur de consultations, parfois pour d'autres motifs. Il aura une « fonction de proximité avec le patient pendant la phase thérapeutique et la surveillance » (10) et sera amené à l'entourer, à veiller au bon déroulement de sa prise en charge.

Climat de confiance, information, écoute, disponibilité ou encore communication, seront utiles au médecin généraliste pour accompagner la prise en charge spécialisée.

5.3. Quelques missions pour le généraliste.

- 1- D'abord **transmettre au patient une information** claire et adaptée, **tout en conservant donc une part d'optimisme** et l'encourager à adhérer à son projet thérapeutique, si l'état général le permet.

« Passé le traumatisme de l'annonce, le patient se demande ce qu'il va devenir, craint pour son avenir » (1), il peut chercher un avis complémentaire auprès de son médecin généraliste. Il est important qu'il puisse être informé et que les avis ne divergent pas entre soignants pour rester en confiance.

- 2-Ensuite, **accompagner la prise en charge spécialisée en cherchant à potentialiser les effets des traitements spécifiques** du patient.

Pour cela, le médecin généraliste s'attachera, à chaque entretien avec son patient, à deux aspects essentiels :

-La recherche et l'atténuation des symptômes d'inconfort éventuels liés à la maladie ou aux traitements spécifiques (troubles du transit, dyspepsie, troubles du sommeil, souffrance psychologique, asthénie), pour renforcer l'adhérence du patient au traitement ;

-le maintien d'un état général correct : (gestion de la douleur, statut nutritionnel) pour diminuer l'asthénie et augmenter ainsi, la résistance aux traitements spécifiques.

Le médecin contribuera alors aux soins «de support»(11).

Nous avons choisi d'insister sur la douleur et la correction des troubles nutritionnels :

a) Gestion de la douleur:

Même si la chimiothérapie apporte un bénéfice réel sur la douleur, ce symptôme reste fréquent chez les patients atteints de cancer du pancréas. (1,10)

Le médecin doit la rechercher et l'évaluer (causes, mécanisme, intensité). En cancérologie, elles sont souvent de composante mixte (par excès de nociception et neuropathique). (30,31)

Les médicaments antalgiques regroupés en trois paliers par l'OMS (annexe 4) sont adaptés à la gestion des douleurs par excès de nociception. En général, les dérivés morphiniques sont efficaces dans les cancers avancés du pancréas. Anti épileptiques et antidépresseurs pourront eux, soulager les douleurs neuropathiques fréquentes. (30- 33)

La gestion de la douleur a fait l'objet de recommandations, synthétisées dans la revue Prescrire (31). Celles-ci étant applicables au cancer du pancréas, nous les rappelons ici :

Respecter les paliers selon l'intensité de la douleur mais savoir utiliser un médicament de palier 3 d'emblée si elle est forte (avec si possible du sulfate de morphine oral pour débiter) déterminer la posologie initialement par titration puis l'individualiser, rechercher un contrôle continu de la douleur en associant formes de morphine à libération prolongée et immédiate, enfin réévaluer de façon régulière le traitement pour s'assurer de son efficacité.

Les antalgiques par voie transcutanée peuvent être intéressants en relai, dès que la douleur est correctement équilibrée sous traitement.

En cas d'échec ou impossibilité de morphine orale, les voies sous cutanée ou intraveineuse peuvent être utilisées, en respectant les règles d'équi-analgésie entre voies d'administration. (30,31) (annexe 4)

Le traitement devient parfois difficile à équilibrer, et il faut en informer le spécialiste. Des techniques plus spécialisées (injection intra thécale de morphine, alcoolisation du plexus cœliaque) peuvent être utiles pour soulager le patient atteint de cancer avancé du pancréas. (1, 30,31)

b) Maintien d'un statut nutritionnel correct

Comme dans toute maladie néoplasique, le maintien pondéral est important à assurer puisqu'il améliore la résistance aux thérapeutiques.

Les patients atteints de cancer du pancréas peuvent présenter un amaigrissement et/ou une dénutrition rapide. Ainsi, la prévalence de la dénutrition dans le cancer du pancréas est de 66%. (34)

Ceci peut être dû à des symptômes digestifs mal contrôlés (diarrhées, dyspepsie, nausées et vomissement) causés par la maladie elle-même ou les traitements spécifiques.

Il est donc important que le médecin recherche ces symptômes et s'efforce de les atténuer.

Il doit veiller aux signes précurseurs de dénutrition. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande, dans sa « stratégie de prise en charge de la dénutrition » que soient évalués régulièrement ingestas, poids, indice de masse corporelle (IMC) et pourcentage de perte pondérale. (35)

La dénutrition se définit par une « perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois et/ ou $IMC < 18.5$ chez l'adulte, et < 21 chez le sujet âgé » (34,35)

Si la situation est correcte, des conseils nutritionnels adaptés, compléments oraux, ou traitements orexigènes pourront être utiles au maintien pondéral et la voie orale devra être privilégiée. (33) Si les apports oraux sont insuffisants ou impossibles au maintien pondéral, le médecin devra en aviser le spécialiste pour discuter de la mise en route d'une alimentation artificielle, s'il existe un bénéfice réel pour le patient. (1,33-35)

3-Enfin, le médecin doit s'inscrire dans la prise en charge pluridisciplinaire en communiquant avec le spécialiste.

Le médecin traitant, en relation étroite avec le spécialiste suivant régulièrement le patient en consultation, reçoit une mise à jour régulière du dossier, comprenant réponse au traitement et projets thérapeutiques en cours. Souvent appelé en premier recours, il doit pouvoir contribuer dans l'intervalle, au maintien de l'état général du patient, à son confort de vie quotidien et au bon déroulement de sa prise en charge. Il assure « la surveillance du patient en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée. » (10) Il ne doit pas hésiter à correspondre et adresser au spécialiste dès l'instant où la gestion en ville devient plus difficile ou s'il identifie des signes d'alerte pouvant témoigner d'une évolution de la maladie.

CONCLUSION

Le cancer du pancréas exocrine est une maladie pour laquelle il existe, à l'heure actuelle, peu de moyen de prévention et de dépistage. La prise en charge tardive qui en résulte ; à un stade déjà avancé ; reposera le plus souvent sur de la chimiothérapie, à visée palliative. (but de confort).

La durée de survie n'en sera que quelque peu améliorée.

Certains patients, pourtant, survivront plus longtemps que d'autres, comprendre pourquoi fut l'objet de notre étude.

Celle-ci, menée à Lille, a permis d'identifier comme facteurs de survie prolongée le sexe masculin et l'opportunité d'une prise en charge à un stade initial localisé et éclaire sur l'importance d'une prise en charge et d'un accompagnement précoce du patient dès lors que cela est réalisable.

Dans l'attente de résultats complémentaires, il faut considérer ces résultats comme encourageants, avec des perspectives d'amélioration prochaine de la prise en charge. En effet, identifier des facteurs pronostic de survie prolongée permettrait d'isoler les patients meilleurs répondeurs, pour décider au mieux de la prise en charge à observer.

Pour le moment, tous les professionnels de santé doivent s'entendre à rester optimistes et à assurer au patient atteint de cancer avancé du pancréas, le meilleur confort et la meilleure qualité de vie qui soient durant la prise en charge.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- (1) Andre T, Hammel P. Le cancer du pancréas en questions. 3^e éd. Paris : Fondation A.R.C.A.D. (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive) ; 2012, 110 p.
- (2) Nchimi A, Brisbois D, Materne R, Magotteaux P. Cancers du pancréas exocrine. EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE : Abdominale –Digestive. 2006 : 1-19, [art.33-653-A-10].
- (3) Tumeurs du pancréas. In : Balian A. Hépto- Gastro- Entérologie Médicale. 3^e éd. Paris : Vernazobres-Grego ; 2005. 291-98.
- (4) Buffet C. Explorations biologiques des tumeurs pancréatiques. EMC – Hépatologie. 2008 : 1-6. [Article 7-007-B-26].
- (5) Pariente A. Tumeurs du pancréas exocrine. EMC -AKOS (traité de Médecine). 1998 : 1-2 [article 4-0440].
- (6) Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. clinical review. BMJ. 2012 may ; 344 : e2476.
- (7) Buffet C. Cancer du pancréas exocrine. Clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. EMC –Hépatologie. 2009 : 1-10 [article7-106-A-12].
- (8) Eche N. Marqueurs des cancers digestifs côlon-rectum, pancréas, foie. IBS J sci. 2004 oct ; 19(5) : 279-85.
- (9) Andre T. Cancer du pancréas. In : Thésaurus national de cancérologie digestive. mis à jour Fév 2011. Site de la société nationale française de gastro-entérologie SNFGE [En ligne] (consulté le 02/09/12) disponible à l'URL : <http://www.tncd.org/>
- (10) Haute Autorité de Santé (HAS) /Institut National du Cancer (INCA). Guide affection longue durée. ALD 30 : cancer du pancréas. Nov. 2010. Site internet de l'INCA[En ligne] (consulté le 13/08/12) disponible à l'URL : <http://www.e-cancer.fr>

- (11) Ligue contre le cancer. Brochures de la ligue : Soins de Support. Site internet de la ligue contre le cancer. [En ligne] (consulté le 13/08/12) disponible à l'URL : <http://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/soins-de-support-2009-08.pdf>
- (12) Lombard-Bohas C, Mornex F, Saurin JC. Therapeutic management of locally unresectable pancreatic cancer. *Cancer Radiother.* 1997 Nov ; 1(5) : 547-54.
- (13) Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15(6) : 2403-13.
- (14) Folfirinox versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer (résumé). *N Engl J Med.* 2011 ; 364 : 1817-26 .
- (15) Pelzer U, Stieler J, Roll L, et al. Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. Results of a phase II study. *Oncology.* 2009 Mar; 32(3) : 99-102.
- (16) Novarino A, Satolli MA, Chiappino I, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as second-line treatment for advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol.* 2009 Feb; 32(1): 44-8.
- (17) Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2009 Nov 17; 101(10): 1658-63;
- (18) Inal A, Ciltas A, Yildiz R, et al. Long Term Survivors with Metastatic Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabine Alone or Plus Cisplatin: a Retrospective Analysis of an Anatolian Society of Medical Oncology Multicenter Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012 ; 13(5) : 1841-4.
- (19) David M, Lepage C, Jouve JL, et al. Management and prognosis of pancreatic cancer over a 30-year period. *Br J Cancer.* 2009 Jul 21; 101(2): 215-8.
- (20) Zhang DX, Dai YD, Yuan SX, Tao L. Prognostic factors in patients with pancreatic cancer. *Exp Ther Med.* 2012 Mar ; 3(3) : 423-32.

- (21) Goulart BH, Clark JW, Lauwers GY, et al. Long term survivors with metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine : a retrospective analysis. *J Hematol Oncol.* 2009 ; 16 : 2-13.
- (22) La Rosa S, Adsay V, Albarello L, et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas : insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. *Am J Surg Pathol.* 2012 Dec; 36(12):1782-95.
- (23) Ueno H, Okada S, Okusaka T, et al. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology.* 2000 ; 59(4) : 296-301.
- (24) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al. Pronostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer.* 2001 ; 91 : 490-5.
- (25) Engelken FJ, Bettschart V, Rahman MQ, et al. Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003 ; 29 : 368-73.
- (26) Papadoniou N, Kosmas C, Gennatas K, et al. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma : a retrospective analysis. *Anticancer Res.* 2008 ; 28 : 543-9.
- (27) Shimoda M, Katoh M, Kita J, et al. The Glasgow Prognostic score is a good predictor of treatment outcome in patients with unresectable pancreatic cancer. *Chemotherapy.* 2010 ; 56 : 501-6.
- (28) Woo Hi, Kim KK, Choi H, et al. Effect of genetic polymorphisms on therapeutic response and clinical outcomes in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine. *Pharmacogenomics.* 2012 Jul ; 13(9) : 1023-35.
- (29) Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan Cancer 2009-2013, axe soins : mesure 18. Site internet du plan cancer. [En ligne] (consulté le 08/05/13) disponible à l'URL : <http://www.plan-cancer.gouv.fr/le-plan-cancer/5-axes-30-mesures/axe-soins/mesure-18.html>
- (30) Pinchaux Sorin F, Lecompte F, membres de SFTG Paris-Nord. La douleur cancéreuse en médecine générale. [compte rendu de réunion] mars 2002 ; Site internet de la Société de

Formation Thérapeutique du généraliste (SFTG) Paris-Nord. [en ligne] (consulté le 20/04/12).
Disponible à l'URL : <http://www.paris-nord-sftg.com>

(31) Comité de Rédaction de la revue Prescrire. Synthèse : Savoir utiliser les antalgiques en fin de vie chez les adultes : Priorité à la qualité de la fin de vie. Prescrire. 2011 ; 31 (333) : 517-23.

(32) Heron JF. Faculté de Médecine Caen Soins palliatifs, soins continus. Site Internet Oncoprof. [en ligne]. (consulté le 15/05/12) Disponible à l'URL : <http://www.oncoprof.net>

(33) Laval G, Ngo Ton Sang B, Villard ML, Béziaud N. Principales thérapeutiques en soins palliatifs chez l'adulte et la personne âgée. 4^e éd. Montpellier : Sauramps médical ; 2009. 301 p.

(34) Hébuterne X. Prise en charge nutritionnelle des malades atteints de cancers digestifs. Site de formation médicale continue en hépato-gastro entérologie. [En ligne] (consulté le 02/08/13).disponible à l'URL :
http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/592_ppt.pdf

(35) Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Synthèse des recommandations professionnelles. HAS. 2007.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM des tumeurs exocrines du pancréas.

Tumeur (T) :

Tx : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ

T1 : Tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre

T2 : Tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre

T3 : Tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc cœliaque ni l'artère mésentérique supérieure.

T4 : Tumeur étendue au tronc cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

Adénopathies (N) : L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.

Nx : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales

N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : Envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

Métastases viscérales (M) :

M0 : Pas de métastase,

M1 : Présence de métastase(s) à distance

Synthèse : Les Stades

Stade 0 : Tis N0M0

Stade IA : T1, N0, M0

Stade IB : T2, N0, M0

Stade IIA : T3, N0, M0

Stade IIB : T1-3, N1, M0

Stade III : T4, tout N, M0

Stade IV : M1 quel que soit T et N.

→Repose sur des données anatomopathologiques de pièce opératoire dont on ne dispose que pour très peu de patients : donc classification peu utilisée. (*Issu de la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2009, 7ème version*).

Annexe 2 : Quelques chimiothérapies utilisées dans le cancer du pancréas.

-Antimétabolites : gemcitabine (GEMZAR®), 5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine(XELODA®) : administrés par voie veineuse (gemcitabine,5-FU) ou par voie orale (capécitabine),

-Dérivés du platine : oxaliplatine ou cisplatine,

-Inhibiteur de la topoisomérase I : irinotecan

-Associations de produits : Sels de platine (oxaliplatine) ou inhibiteur de topoisomérase 1 associés au 5-FU= respectivement « FOLFOX » ou « FOLFIRI » « FOLFIRINOX » = 5-FU, leucovorine, irinotécan, oxaliplatine.

(d'après : Andre T, Hammel P. Le cancer du pancréas en questions. 3^e éd. Paris : Fondation A.R.C.A.D. (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive) ; 2012, 110 p.)

Annexe 3 : Appréciation de l'état général : Score de Performance Status (PS)

Il s'agit d'un score utilisé par les professionnels de santé, permettant une évaluation de l'état fonctionnel des patients atteints de cancer.

Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.	0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.	2
Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.	3
Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.	4

Issu de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Annexe 4 : Douleur.

Les 3 paliers de la douleur :

Hiérarchie d'utilisation des antalgiques pour les douleurs nociceptives: 3 paliers d'efficacité croissante selon la cotation de la douleur. Progression par palier sauf en cas de nécessité: palier 3 d'emblée.

PALIER 1 DE L'OMS : ANTALGIQUES PÉRIPHÉRIQUES NON OPIOIDES : DOULEUR PEU INTENSE (EVA= DE 1 A 4)

- Paracétamol
- Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ibuprofène, naproxène)
- Aspirine

PALIER 2 : ANTALGIQUES CENTRAUX OPIOIDES FAIBLES : DOULEUR PLUS INTENSE (EVA=4 A 8)

- Codéine (antalgique de référence)
- Tramadol

PALIER 3 : ANTALGIQUES CENTRAUX OPIOIDES FORTS : DOULEUR D'INTENSITE FORTE :

- Morphine orale
- Morphine injectable
- Fentanyl
- Chlorhydrate d'Hydromorphone
- Chlorhydrate d'Oxycodone

PALIER 3 DÉPASSÉ :

- Consultation anti douleur,
- Techniques d'administration spécifique des morphiniques
- Chirurgie de la douleur

D'après :

- L'Organisation mondial de la santé (O.M.S.)*
- Oncoprof.net, soins palliatifs, échelle thérapeutique de la douleur.*
- Comité de rédaction Prescrire Savoir utiliser les antalgiques en fin de vie chez les adultes : priorité à la qualité de vie. Prescrire 2011 ; 31 (333) : 517-523.*

[Table pratique d'équianalgie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception \(en page suivante\)](#)

Issue de: *Table pratique d'équianalgie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception_version 5 janvier 2010, fédération soins de supports, soins palliatifs, CHU de Grenoble.*

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale)

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais action approximatifs de morphine LI : Per os : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn.
 1 morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.
 1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC.
 1 oxycodone orale = 1/2 oxycodone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).

Version 5 - Janvier 2010
 Fédération soins de support - soins palliatifs - CHU de Grenoble
 coordination.support@chu-grenoble.fr - soins.palliatifs@chu-grenoble.fr

Morphine en mg									Oxycodone en mg						Hydromorphone en mg	Fentanyl en µg		
PO			SC			IV			PO			SC - IV			PO	Transdermique	Transmuqueux	
Dose / 24h	Dose du bolus**		Dose par 24 heures	Dose du bolus**		Dose par 24 heures	Dose du bolus**		Dose / 24h	Dose / 24h	Dose du bolus**		Dose par 24 heures	Dose du bolus**		Dose / 24h	Dose / 72h	Dose du bolus
Moscontin cp LP Skenan gel LP 10 - 30 - 60 100 - 200 mg	Actiskénan gel LI 5 - 10 - 20 - 30 mg Sévradol cp LI 10 - 20 mg Dramorph sol buv unidose LI 10 - 30 - 100 mg/5ml	1/10		1/6	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg		1/10	1/6	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg	1/10	1/6	OxyContin cp LP 5 - 10 - 20 - 40 - 80 - 120 mg		Targinact* (oxycodone / naloxone) cp LP 5/2,5 - 10/5 - 20/10 - 40/20 mg	OxyNorm gel LI 5 - 10 - 20 mg	OxyNormORDO cp orodispersible LI 5 - 10 - 20 mg	OxyNorm sol inj amp 10 - 20 50 - 200 mg	Sophidone gel LP 4 - 8 - 16 - 24 mg
20	2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1	10	10	1	1,5	6,5	0,5	1			
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	15	15	1,5	2,5	10	1	1,5		12	Effentora cp gingival 100 - 200 - 400 - 600 - 800 µg
60	6	10	30	3	5	20	2	3	30	30	3	5	20	2	3	8	25	
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	45	45	4,5	7,5	30	3	5		37	
120	12	20	60	6	10	40	4	7	60	60	6	10	40	4	7	16	50	Instanyl* pulv nasal 50 - 100 - 200 µg
160	16	27	80	8	13	53	5	9	80	80	8	13	53	5	9			
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	80 + 10*	9	15	60	6	10	24	75	
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	80 + 20*	10	17	67	7	11			Pas de règles entre la dose du bolus et celle du traitement opioïde de fond. La dose initiale doit être le plus faible dosage avec augmentation de la posologie, si nécessaire, jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace avec une seule unité par accès douloureux paroxystique (Cf. AMM).
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	80 + 40*	12	20	80	8	13	32	100	
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	80 + 60*	14	23	93	9	16			
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	80 + 70*	15	25	100	10	17	40	125	
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	80 + 100*	18	30	120	12	20	48	150	
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	80 + 120*	20	33	133	13	22			
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	80 + 160*	24	40	160	16	27	64	200	
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	80 + 190*	27	45	180	18	30	72	225	
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	80 + 220*	30	50	200	20	33	80	250	
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	80 + 280*	36	60	240	24	40	96	300	
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	80 + 370*	45	75	300	30	50	120	375	
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	80 + 420*	50	83	333	33	56		412	

* À paraitre. ** Dose du supplément = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie. LP = Libération prolongée = durée d'action 12 h. LI = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6 h.
 ▲ Au-delà d'une dose de 80 mg par 24h, l'augmentation de la posologie se fait en associant OxyContinLP à Targinact.

