

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2012-2013

N° 214

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**DES ONCOLOGIE MEDICALE**

Par Julia QUINTIN-LAURENT

Née le 25/11/1983 à Saint-Nazaire

---

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2013

---

**PRISE EN CHARGE DES ADENOCARCINOMES DU PANCREAS AVANCES :  
A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS TRAITES A L'INSTITUT DE  
CANCEROLOGIE DE L'OUEST-SITE RENE GAUDUCHEAU**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Yves DOUILLARD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Yves Douillard,

Qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour vos enseignements au cours de ces années d'internat.

A Monsieur le Professeur Marc-André Mahé,

Je vous remercie de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre accueil et votre disponibilité au cours du stage de radiothérapie.

A Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna,

Je vous remercie de m'avoir dirigée dans ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre soutien et vos conseils durant ce travail mais aussi tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Véronique Barbarot,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Tu m'as fait découvrir le vaste domaine des soins palliatifs. A tes côtés, j'ai plus appris que dans n'importe quel livre et j'ai découvert ce que voulait dire accompagner ... Tu m'as donnée l'envie de suivre cette voie. Merci pour ton écoute, ton soutien et tes conseils si précieux.

A toute l'équipe d'oncologie médicale de l'ICO René Gauducheau.

Merci pour votre soutien et votre bonne humeur qui m'ont accompagnée ces cinq dernières années. Cela a été pour moi un vrai plaisir de travailler à vos côtés.

A tous mes amis pour leurs encouragements et en particulier Anne-Sophie et Guillaume, Aurélie et Benjamin, Naoile et Guillaume, Julie et Sam pour tous les moments que nous avons partagés.

Et enfin, un immense merci à ma famille.

A mon mari et à mon fils.

Yann, merci de m'avoir soutenue et supportée tout au long de ces années d'études. Ton amour et ta confiance font de moi une femme comblée.

Maël, ta naissance restera à jamais gravée dans ma mémoire. Jamais je n'aurais cru pouvoir aimer autant. Tu fais de moi la plus heureuse des mamans.

A mes parents qui ont toujours été là pour moi dans les moments de bonheur comme dans les périodes difficiles. Merci pour votre amour et votre confiance qui me rendent plus forte au quotidien.

A mes frères et mes grands-parents pour leur présence et leur soutien.

Je terminerai en vous remerciant tous, famille et proches, pour votre patience et votre compréhension lorsque le temps pour vous m'a manquée durant cette thèse.

<b>1. Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>2. La prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques avancés .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Les soins palliatifs en oncologie .....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Définition des soins palliatifs.....	4
2.1.2. Historique des soins palliatifs.....	5
2.1.3. Développement et impact des soins palliatifs en cancérologie.....	9
<b>2.2. Prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques avancés .....</b>	<b>11</b>
2.2.1. Epidémiologie et pronostic des cancers du pancréas.....	11
2.2.2. Histologie des cancers du pancréas .....	15
2.2.3. Une symptomatologie souvent bruyante responsable d'une altération de la qualité de vie	15
2.2.4. Prise en charge en 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique des cancers du pancréas .....	17
2.2.4.1. La Gemcitabine : le traitement de référence en 1ère ligne métastatique avant la validation du schéma Folfirinox .....	17
2.2.4.2. Les associations à base de gemcitabine : résultats décevants .....	19
2.2.4.3. Le Folfirinox : nouveau standard pour les patients en bon état général (OMS 0,1) .....	22
2.2.5. Facteurs prédictifs et pronostiques .....	29
2.2.5.1. Définitions.....	29
2.2.5.2. Application aux adénocarcinomes pancréatiques .....	29
<b>3. Etude des adénocarcinomes du pancréas localement avancés et métastatiques pris en charge entre 2006 et 2010 à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest –site René Gauducheau.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1. La prise en charge en oncologie médicale des adénocarcinomes pancréatiques à l'ICO-site René Gauducheau .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2. Matériels et méthodes.....</b>	<b>32</b>
3.2.1. Population.....	32
3.2.2. Analyses statistiques .....	33
<b>3.3. Résultats .....</b>	<b>34</b>
3.3.1. Points communs entre la prise en charge carcinologique et palliative.....	34
3.3.1.1. Caractéristiques des patients.....	34
3.3.1.2. Caractéristiques tumorales.....	35
3.3.1.3. Caractéristiques biologiques.....	36
3.3.1.4. Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique .....	37
3.3.2. Caractéristiques de la prise en charge en soins de support.....	39
3.3.2.1. Description de la prise en charge.....	39
3.3.2.2. Particularités de la prise en charge en soins de support .....	40
3.3.3. Survie globale de la population traitée .....	42
3.3.4. Facteurs pronostiques.....	44
3.3.5. Bénéfice clinique des différentes lignes de chimiothérapie .....	45

<b>4. Discussion.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1. La prise en charge palliative des adénocarcinomes pancréatiques avancés en 2010 ..</b>	<b>46</b>
4.1.1. Caractéristiques des patients ayant bénéficié de soins de support .....	46
4.1.2. Impact de la prise en charge palliative.....	47
4.1.3. Limites de la prise en charge palliative en 2010 .....	48
<b>4.2. Projet de prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques à l'ICO.....</b>	<b>49</b>
4.2.1. Enjeux d'une prise en charge palliative.....	49
4.2.2. Proposition d'un nouveau plan de soins .....	50
4.2.2.1. Définition des soins de support .....	51
4.2.2.2. Comment intégrer les soins de support.....	52
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>54</b>
<b>6. Annexes .....</b>	<b>55</b>
<b>7. Bibliographie .....</b>	<b>57</b>
<b>8. Abréviations .....</b>	<b>60</b>

## 1. Introduction

Les adénocarcinomes du pancréas avancés, même s'ils n'apparaissent qu'au 10<sup>ème</sup> rang de l'ensemble des cancers, sont un enjeu de santé publique majeur : en effet, avec le plus faible taux de survie à 5 ans, leur pronostic est très péjoratif. De diagnostic souvent tardif, ils se caractérisent par une symptomatologie bruyante et invalidante, responsable d'une altération de la qualité de vie des patients.

Au cours des deux dernières décennies, la notion de prise en charge globale et pluridisciplinaire a émergé dans le domaine de l'oncologie afin de garantir à tous, la meilleure qualité de soins possible. Les prises en charge oncologique et palliative sont ainsi devenues complémentaires et indissociables, et la continuité et la pluridisciplinarité des soins sont désormais une véritable priorité. Des études récentes ont montré qu'une prise en charge palliative précoce, dans les cancers au pronostic péjoratif, améliorerait la qualité de vie des patients, en évitant notamment des traitements lourds, parfois jugés déraisonnables, en fin de vie.

J'ai donc choisi de travailler sur la prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques localement avancés au sein de mon institution, à partir d'une série de cas traités à l'ICO René Gauducheau entre 2006 et 2010, et de m'intéresser plus particulièrement à la prise en charge palliative dont ils pouvaient bénéficier. L'objectif était de décrire le parcours de soin des patients au sein de la structure, d'apprécier le recours aux soins de support et d'analyser les points forts et les limites de notre prise en charge actuelle pour ensuite proposer un nouveau schéma de prise en charge qui d'une part, garantisse la continuité des soins entre la filière oncologique et palliative, et qui d'autre part, préserve la qualité de vie de ces patients dont la survie est limitée et leur assure le meilleur accompagnement possible.

## **2. La prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques avancés**

### **2.1. Les soins palliatifs en oncologie**

#### **2.1.1. Définition des soins palliatifs**

La définition la plus communément utilisée est celle de la SFAP, Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs, selon laquelle les soins palliatifs sont des « soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle.»(1)

Les soins palliatifs et l'accompagnement considèrent le malade comme un être vivant et la mort comme un processus naturel. Ceux qui les dispensent cherchent à éviter les investigations et les traitements déraisonnables. Ils se refusent à provoquer intentionnellement la mort. Ils s'efforcent de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'au décès et proposent un soutien aux proches en deuil. Ils s'emploient par leur pratique clinique, leur enseignement et leurs travaux de recherche à ce que ces principes puissent être appliqués (1).

Les soins de support représentent l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie, conjointement aux traitements anti-cancéreux spécifiques. Ils ont pour objectif de garantir la meilleure qualité de vie aux patients, sur les plans physique, psychologique et social. Cela suppose que l'ensemble des acteurs de soins impliqués en cancérologie prennent en compte la dimension des soins de support tout au long de la prise en charge de leurs patients, notamment en terme de continuité des soins.

### **2.1.2. Historique des soins palliatifs**

Le concept des soins palliatifs a émergé en Angleterre dans les années 1960. Cicely Saunders, médecin, développe le concept de «total pain» (douleur globale) prenant en considération la douleur physique mais aussi les souffrances psychologiques, sociales et spirituelles des malades en fin de vie. Elle fonde en 1967 le St Christopher's Hospice, véritable établissement pionnier du mouvement des soins palliatifs.

A la même époque, d'autres figures anglo-saxonnes s'intéressent à la prise en charge des malades en fin de vie : Elisabeth Kübler-Ross, médecin suisse, travaille sur le dialogue auprès des patients en fin de vie à Chicago tandis que le Dr Mount crée en 1974 la première unité d'hospitalisation portant l'appellation d'Unité de Soins Palliatifs au Royal Victoria Hospital au Canada.

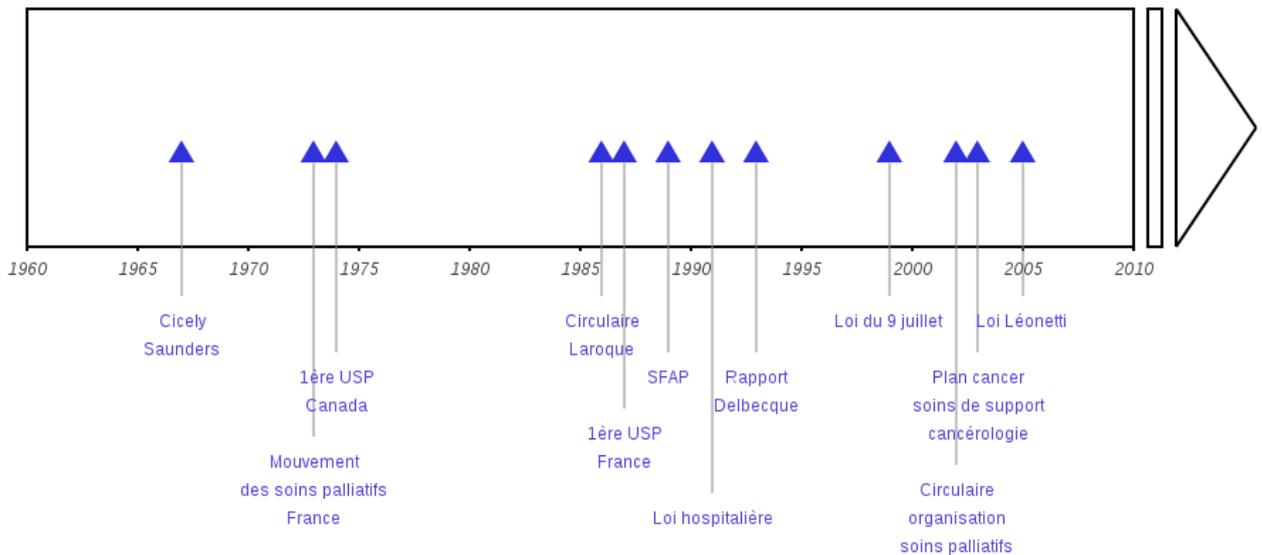
En France, le mouvement des soins palliatifs apparaît en 1973 suite aux travaux publiés par le père Patrick Verspieren à son retour d'un voyage d'étude au St Christopher's Hospice. Le ministère de la santé prend alors conscience de la nécessité de réfléchir à la prise en charge des malades en fin de vie. De nombreux soignants français partent se former au Québec où la réflexion éthique et le développement des soins palliatifs sont très avancés. Les premiers services ou consultations spécifiquement dédiés aux soins palliatifs vont ainsi se créer (ex : consultations de soins palliatifs à l'hôpital Paul Brousse sous l'égide du Dr Salamagne). En 1986, les soins palliatifs sont enfin reconnus d'un point de vue légal avec la circulaire Laroque, circulaire relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale. Ce texte donne une impulsion considérable à l'essor du mouvement des soins palliatifs en France : c'est ainsi que la première unité de soins palliatifs (USP) française est ouverte en 1987 par Maurice Abiven à l'hôpital international de la Cité Universitaire. L'offre des soins palliatifs se développe alors sous différentes formes : lits d'hospitalisation, hospitalisation à domicile, consultations et équipes mobiles.

En 1989, la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP) est fondée. Sa mission est de représenter, de stimuler et de faciliter l'action des personnes

impliquées dans le mouvement des soins palliatifs et de l'accompagnement des personnes en fin de vie, dans le but de développer et d'améliorer la prise en charge des personnes en fin de vie.

A partir des années 1990, une série de textes font progresser la reconnaissance des soins palliatifs et de l'accompagnement :

- 1991 : la loi hospitalière du 31 juillet introduit les soins palliatifs dans les missions de tout établissement de santé.
- 1993 : le rapport du Dr Delbecque oriente le développement des soins palliatifs selon trois axes : le développement des soins palliatifs à domicile, la planification des centres de soins palliatifs et l'enseignement des soins palliatifs, qui sera notamment permis par des actions de formation en faculté de médecine et dans les instituts de soins infirmiers (plan triennal 1999-2001).
- 1999 : la loi du 9 juin 1999 garantit un droit d'accès aux soins palliatifs pour toute personne en fin de vie et institue un congé d'accompagnement pour les personnes désireuses d'accompagner un proche en fin de vie.
- 2002 : la circulaire du 19 février 2002 précise l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement en fin de vie. Elle définit les missions et les modalités de fonctionnement des réseaux de soins palliatifs et de l'hospitalisation à domicile et développe la notion de démarche palliative dans tous les services avec notamment l'apparition des lits identifiés soins palliatifs (LISP). Suite à cette circulaire, le second programme national de développement des soins palliatifs 2002-2005 voit le jour.
- 2003 : le plan cancer insiste sur la nécessité de développer les soins de support en cancérologie afin de permettre une prise en charge globale du patient dans laquelle s'inscrivent les soins palliatifs et l'accompagnement.
- 2005 : la loi du 22 Avril 2005 dite LEONETTI, relative aux droits des malades en fin de vie, met l'accent sur le refus de l'obstination déraisonnable, la règle du double effet, le droit à l'abstention et à l'arrêt de tout traitement, l'importance des directives anticipées et le rôle de la personne de confiance.



**Figure 1** : Les grandes dates de l’histoire des soins palliatifs.

Grâce à l’ensemble de ces dispositifs, l’offre des soins palliatifs a considérablement augmenté en France au cours des 10 dernières années.

	2001	2004	2007	2010
USP	30	78	88	108
LISP	232	1281	3075	4826
EMSP	265	317	323	353

**Tableau 1** : Evolution de l’offre en soins palliatifs en France de 2001 à 2010 (en unités) (3).

L’offre de soins palliatifs se décline en plusieurs niveaux : les lits identifiés de soins palliatifs, les équipes mobiles de soins palliatifs et les unités de soins palliatifs. Chacun d’entre eux a ses propres spécificités (4) :

- Les lits identifiés de soins palliatifs (LISP) se situent dans des services qui sont confrontés à des fins de vie ou des décès fréquents, mais dont l'activité n'est pas exclusivement consacrée aux soins palliatifs. L'individualisation de LISP au sein d'un service permet d'optimiser son organisation pour apporter une réponse plus adaptée à des patients qui relèvent de soins palliatifs et d'un accompagnement. Les LISP permettent ainsi d'assurer une prise en charge de proximité et favorisent la continuité des soins puisque les soins sont prodigués par les mêmes équipes ayant pris en charge les soins curatifs des patients.
  
- L'équipe mobile de soins palliatifs (EMSP) est une équipe multidisciplinaire et pluri professionnelle, rattachée à un établissement de santé. Elle se déplace au lit du malade et auprès des soignants, à la demande des professionnels. Elle exerce un rôle de conseil et de soutien auprès des équipes soignantes des services et participe à la diffusion de la démarche palliative au sein de l'établissement. De manière générale, ses membres ne pratiquent pas directement d'actes de soins, la responsabilité de ceux-ci incombe au médecin prenant en charge le patient.
  
- Les unités de soins palliatifs (USP) sont des unités spécialisées qui ont une activité spécifique et exclusive en soins palliatifs. L'USP est une structure qui accueille, de façon temporaire ou permanente, toute personne atteinte de maladie grave, évolutive, mettant en jeu le pronostic vital, en phase avancée ou terminale, lorsque la prise en charge nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire ayant des compétences spécifiques. Elles sont les structures de référence et de recours pour les EMSP, les établissements disposant de LISP et les équipes de coordination des réseaux de soins palliatifs.

### **2.1.3. Développement et impact des soins palliatifs en cancérologie.**

La prise en charge palliative des patients atteints d'un cancer est une problématique qui suscite de plus en plus d'intérêt. Grâce à l'amélioration du dépistage et le développement de nouvelles thérapeutiques, les patients atteints d'un cancer vivent de plus en plus longtemps. Il est donc primordial que leur qualité de vie soit préservée tout au long de leur prise en charge avec une attention toute particulière portée à la fin de vie. En fin de vie, les soins palliatifs doivent permettre de soulager au mieux les symptômes, d'éviter des traitements jugés déraisonnables et d'accompagner au mieux le patient et ses proches.

De nombreuses études ont été réalisées pour démontrer le bénéfice des soins palliatifs dans la prise en charge des patients (7, 38, 39). La principale problématique, commune à l'ensemble de ces études, reste la méthode d'évaluation. A ce jour, il n'existe aucune méthode standardisée et validée qui permette d'évaluer la qualité et l'impact d'une prise en charge palliative. En effet, l'analyse des données de la littérature illustre la variabilité des évaluations de la qualité de vie, selon des échelles standardisées (QLQ-C30 de l'EORTC, SF-36 ou SF-20 : Medical Outcomes Study Short Form, QOLCA : Multidimensional Quality of Life Scale-Cancer, FLIC : Functional Living Index-Cancer, HQLI : Hospice Quality of Life Index, CQOLC : Caregiver Quality of Life Index-Cancer), ou basées sur la satisfaction des patients, sur le recours aux services de soins et le retentissement économique ou encore sur la survie globale (5, 6).

Une étude récente parue en 2011 a prouvé le bénéfice en termes de qualité et de survie globale d'une prise en charge palliative précoce dès le diagnostic de cancer du poumon métastatique (7).

Cette étude randomisée a été menée chez 151 patients, pour lesquels le diagnostic de cancer pulmonaire non à petites cellules venait d'être posé.

Elle a comparé deux groupes : le premier groupe bénéficiant d'une chimiothérapie classique en association avec une prise en charge palliative précoce et le second, avec une

chimiothérapie classique exclusive et des soins palliatifs non anticipés et initiés à la demande.

L'objectif principal était la qualité de vie mesurée à 12 semaines.

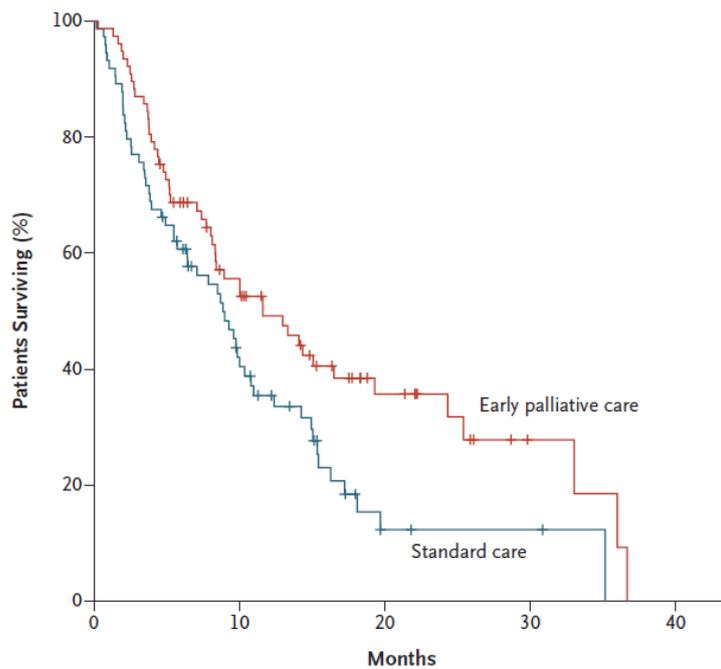
Les patients avec une prise en charge palliative précoce devaient rencontrer, dans les 3 semaines suivant la randomisation, au moins un membre de l'équipe de soins de support (dont un médecin ou un infirmier formés en Soins Palliatifs) puis bénéficiaient d'une consultation mensuelle au minimum jusqu'à leur fin de vie. Des consultations supplémentaires pouvaient être programmées à la demande du patient, de l'oncologue ou d'un membre de l'équipe de soins de support.

Cette étude a montré une différence significative (tableau 2) en terme de :

- qualité de vie : évaluée notamment à partir de l'échelle FACT-L, prenant en compte plusieurs aspects de la qualité de vie (capacités physiques, fonctionnelles, dimension émotionnelle, dimension sociale). Les scores obtenus peuvent aller de 0 à 136 ; plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.
- survie globale.
- limitation des soins agressifs en fin de vie (moins de chimiothérapie dans les 14 jours précédant le décès et moins d'hospitalisation dans les 3 jours précédant le décès)

	Soins palliatifs précoces + chimiothérapie N=77	Chimiothérapie seule N=74	Hazard ratio (95%CI)	P=
Qualité de vie (score FACT-L)	98	91.5	5.4 (0.7-10)	0.03
Survie Globale (en mois)	11.6	8.9		0.02
Soins agressifs en fin de vie (en %)	33	54		0.05

**Tableau 2** : Bénéfice d'une prise en charge palliative précoce en complément d'une chimiothérapie dans les cancers du poumon non à petites cellules métastatiques (7).



**Figure 2 :** Survie globale selon le groupe de traitement (7).

La question posée est de savoir si de tels résultats ne pourraient pas être transposés à d'autres cancers, et notamment au cancer du pancréas métastatique puisqu'il s'agit, comme le cancer du poumon métastatique, d'une pathologie au pronostic sombre, avec une survie globale inférieure à 1 an, de diagnostic tardif et avec lors du diagnostic, une symptomatologie souvent bruyante responsable d'une altération de la qualité de vie.

## **2.2. Prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques avancés**

### **2.2.1. Epidémiologie et pronostic des cancers du pancréas.**

En France, l'institut de Veille Sanitaire (InVS) a pour mission de surveiller l'état de santé de la population française et son évolution. Il recueille et met régulièrement à jour l'ensemble des données d'incidence et de mortalité des cancers dans le pays.

En 2011, l'InVs a publié sur son site internet des projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 (d'après plusieurs de bases de données dont le

réseau Francim, France-Cancer-Incidence–Mortalité). Les estimations nationales présentées sont issues d'une modélisation des données d'incidence observées sur le registre jusqu'en 2006 et des données de mortalité observées sur la France entière jusqu'en 2008.

En 2011, on estime à 365 500 le nombre de nouveaux diagnostics de cancer en France métropolitaine : 207 000 nouveaux cas chez l'homme et 158 500 nouveaux cas chez la femme (8).

Le cancer du pancréas se situe au 10<sup>ème</sup> rang avec 9040 nouveaux cas diagnostiqués en France, tous stades confondus, soit 2.5% de l'ensemble des cancers : 4475 nouveaux cas chez l'homme et 4563 nouveaux cas chez la femme (8). L'incidence du cancer du pancréas est en augmentation en France : entre 1980 et 2005, l'incidence a augmenté de 3,8 % chez les femmes et de 2,0 % chez les hommes (figure 3). La principale raison de cette augmentation est le vieillissement de la population. Les autres raisons sont l'absence de progrès concernant la prévention et la détection précoce des cancers du pancréas, contrairement à de nombreux autres cancers tels les cancers du côlon ou du sein.

En Europe, le cancer du pancréas se situe au 10<sup>ème</sup> rang avec 78654 nouveaux cas en 2012 (10) tandis qu'aux Etats-Unis, il se situe au 10<sup>ème</sup> rang (10<sup>ème</sup> rang chez l'homme et 9<sup>ème</sup> rang chez la femme) avec 43920 nouveaux cas en 2012 et 45220 nouveaux cas estimés pour 2013 (11).

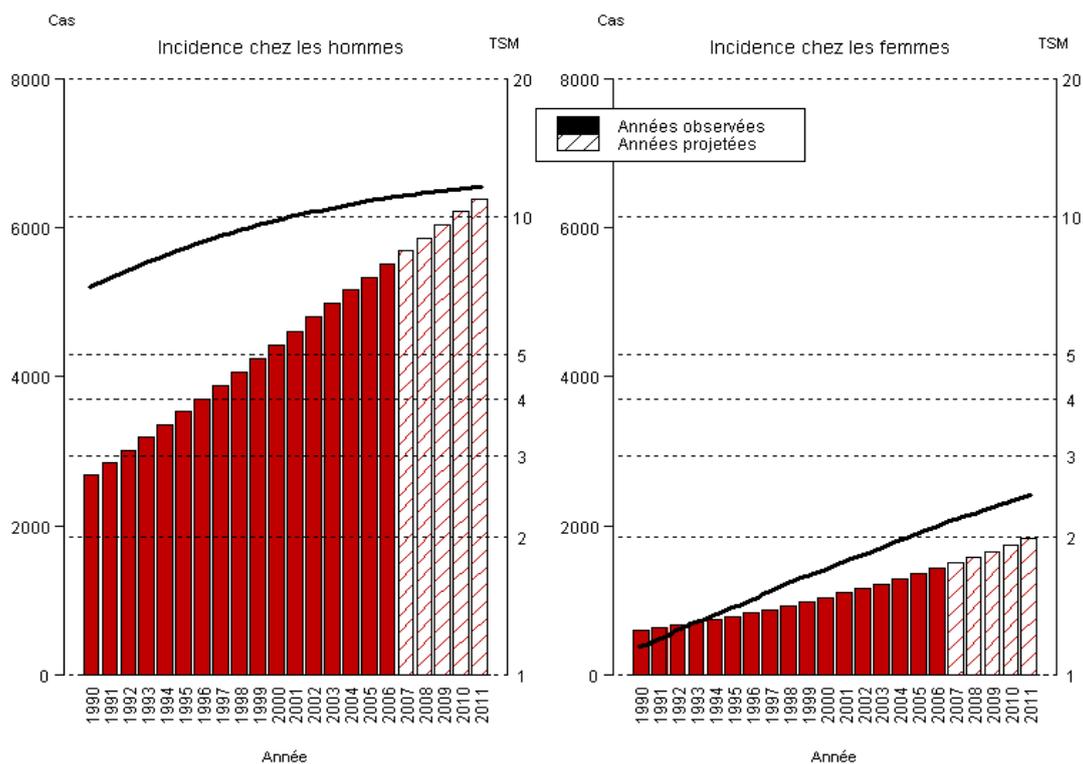


Figure 3 : Incidence du cancer du pancréas selon le sexe en France de 1990 à 2011 (8).

Concernant la mortalité par cancer du pancréas, aucune projection n'a été faite pour 2011 en raison de la difficulté à obtenir une estimation fiable compte tenu du faible effectif de la population. Sur la période de 2005 à 2009, on estimait à 8589 le nombre de décès par cancer du pancréas par an dont 4429 décès chez l'homme et 4160 décès chez la femme (9).

Le pronostic du cancer du pancréas reste sombre avec le plus faible taux de survie à 5 ans de l'ensemble des cancers (tableau 3). En 2010, le taux de survie à 5 ans était estimé entre 5 et 6% en Europe et aux Etats-Unis (12).

Selon le stade, le taux de survie à 5 ans est estimé à 24,7% pour les tumeurs de stades I et II (tumeurs résécables), 12,7% pour les tumeurs de stade III (localement avancées non résécables) et 2% pour les tumeurs de stade IV. Les médianes de survie sont les suivantes : 24.1 mois pour les tumeurs de stade IA, 20.6 mois pour les stades IB, 15.4 mois pour les stades IIA, 12.7 mois pour les stades IIB, 10.6 mois pour les stades III et 4.5 mois pour les stades IV.

Stade	Survie relative à 5 ans (%)	Médiane de survie (en mois)	Répartition des diagnostics (en %)
Stade I-II	24,7	12,7-24	8,8
Stade III	12,7	10,6	5,7
Stade IV	2,0	4,5	85,5
Tout stade confondu	4,1		100

**Tableau 3 :** Pronostic du cancer du pancréas selon le stade.

Le cancer du pancréas se développe en majorité après 65 ans. En 2011, 6315 nouveaux cas ont été diagnostiqués à partir de 65 ans (69,9%) contre 2292 nouveaux cas diagnostiqués entre 50 et 64 ans (25,4%) et 431 cas diagnostiqués avant 50 ans (4,7%). L'âge médian lors du décès est estimé à 74 ans : 71 ans pour l'homme et 78 ans pour la femme (tableau 4).

Classe d'âge (ans)	Incidence chez l'homme (%)	Incidence chez la femme (%)
0-14	0	2
15-49	232 (5,2%)	197 (4,3%)
50-64	1377 (30,8%)	915 (20%)
65-74	1348 (30,1%)	1066 (23,4%)
75-84	1173 (26,2%)	1489 (32,6%)
85 et plus	345 (7,7%)	897 (19,7%)
Total	4475	4563

**Tableau 4 :** Incidence des cancers du pancréas selon l'âge et le sexe.

### **2.2.2. Histologie des cancers du pancréas**

Les adénocarcinomes, développés à partir du pancréas exocrine, représentent environ 90% des tumeurs. Les 10% restant regroupent des tumeurs variées comme les ampullomes, les cystadénomes, les tumeurs endocrines et les tumeurs intracanalaires (papillaires ou mucineuses) qui nécessitent une prise en charge spécifique et qui ne seront donc pas abordées dans ce travail.

Les adénocarcinomes se localisent principalement au niveau de la tête du pancréas dans 70% des cas, plus rarement au niveau du corps (10%), de la queue (5%) ou de façon diffuse (15%).

### **2.2.3. Une symptomatologie souvent bruyante responsable d'une altération de la qualité de vie**

Le diagnostic de cancer du pancréas est le plus souvent réalisé à un stade avancé du fait d'une expression clinique tardive. Seuls 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable.

Les symptômes présents au diagnostic sont le plus souvent liés à la localisation tumorale (tête, corps ou queue) mais peuvent également être en rapport avec l'évolution générale de la maladie.

Les symptômes les plus fréquemment observés sont :

- l'ictère cholestatique pour les tumeurs de localisation céphalique : il est le plus souvent nu, sans fièvre ni douleur associées, parfois accompagné d'un prurit plus ou moins invalidant.
- les douleurs, principalement pour les tumeurs du corps et de la queue, liées à l'envahissement postérieur du plexus solaire : ce sont des douleurs d'installation progressive, de topographie épigastrique ayant un caractère

transfixiant. Elles peuvent être insomniantes. Souvent intenses, elles nécessitent fréquemment le recours aux morphiniques et parfois une consultation avec un médecin de la douleur. Lorsque les douleurs sont difficiles à équilibrer, une hospitalisation peut être nécessaire.

- l'altération de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement rapide et massif,
- l'apparition d'un diabète,
- la survenue d'une phlébite (15% des patients).

La douleur et l'altération de l'état général, très fréquents lors de l'évolution de la maladie, sont responsables d'une diminution de la qualité de vie :

- limitation des activités de la vie quotidienne voire alitement permanent ;
- sommeil perturbé notamment lorsque les douleurs sont mal contrôlées ;
- syndrome dépressif réactionnel ;
- difficultés à participer à la vie de famille et à la vie sociale ;
- hospitalisations à répétitions ...

Ainsi, devant un tel florilège de symptômes, le cancer du pancréas impose une prise en charge spécifique et notamment l'engagement de médecins spécialisés dans la douleur et/ou dans les soins palliatifs, de diététiciennes ou encore de psychologues et psychiatres.

## 2.2.4. Prise en charge en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique des cancers du pancréas

La prise en charge au stade métastatique des adénocarcinomes repose essentiellement sur la chimiothérapie.

### 2.2.4.1. La Gemcitabine : le traitement de référence en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique avant la validation du schéma Folfirinox

La gemcitabine est le traitement de référence en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique depuis une étude randomisée parue en 1997 et prouvant sa supériorité par rapport au 5 FU (13). Cette étude a randomisé 126 patients, avec un adénocarcinome du pancréas métastatique ou localement avancé non résécable, en deux bras : gemcitabine versus 5FU. L'objectif principal de l'étude était un bénéfice clinique sachant que la réponse clinique était évaluée sur trois paramètres : la douleur (diminution de l'intensité et/ou baisse de la consommation d'antalgiques), l'état général (mesuré par l'indice de Karnofsky) et le poids (stabilisation ou gain pondéral). Les objectifs secondaires étaient : le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale.

Cette étude a démontré la supériorité de la gemcitabine (tableau 5) en terme de :

- bénéfice clinique : bénéfice clinique chez 23.8% des patients traités par gemcitabine contre 4.8% des patients traités par 5 FU (p= 0.002).
- survie de globale: survie globale de 5.6 mois avec la gemcitabine contre 4.4 mois avec le 5 FU (p=0.0025)
- survie sans progression : survie sans progression de 9 semaines avec la gemcitabine contre 4 semaines avec le 5FU (p=0.0002)
- taux de réponse : 5,4% de réponse partielle dans le bras gemcitabine contre 0% dans le bras 5FU et 39% de stabilité dans le bras gemcitabine contre 19% dans le bras 5FU.

	Gemcitabine N= 63	5FU N=63	P value
Bénéfice clinique (en %)	23.8	4.8	0.002
SG (en mois)	5.6	4.4	0.0002
SSP (en semaines)	9	4	0.0025

**Tableau 5** : Efficacité de la gemcitabine en comparaison au 5FU chez les adénocarcinomes pancréatiques avancés (13).

D'autre part, la tolérance de la gemcitabine est acceptable avec peu de toxicités de grade 3 ou 4. Sur le plan clinique, la tolérance de la gemcitabine est satisfaisante avec seulement 9,5% de nausées et vomissements de grade 3 versus 4,8% dans le bras 5FU et 3,2% de nausées et vomissements de grade 4 versus 0%. Sur le plan hématologique, le taux de neutropénies de grade 3 est de 19% versus 1,6% ( $p < 0.001$ ), le taux de neutropénies de grade 4 est de 6,9% versus 3,3% ( $p = 0.1841$ ), le taux d'anémie de grade 3 ou 4 est de 9,7% versus 0%, le taux de thrombopénie de grade 3 est de 9,7% versus 1,6% tandis qu'on note une absence de thrombopénie de grade 4 dans chacun des deux bras. Toutefois, dans le bras 5FU, la dose de 5FU (600mg/m<sup>2</sup>) n'était pas la dose maximale possible utilisable dans les cancers du pancréas ce qui peut expliquer cette moindre toxicité dans le bras 5FU (tableau 6).

Effets secondaires Grade 3 et 4 en %	Gemcitabine	5FU
Neutropénie	25,9%	4,9%
Thrombopénie	9,7%	1,6%
Anémie	9,7%	0%
Nausées	12,7%	4,8%

**Tableau 6** : Toxicité de la gemcitabine en comparaison au 5 FU chez les adénocarcinomes pancréatiques avancés (13).

#### 2.2.4.2. Les associations à base de gemcitabine : résultats décevants

La plupart des études ayant comparé la gemcitabine en monothérapie à la gemcitabine en association à un autre agent cytotoxique ou à une thérapie ciblée n'ont pas montré de différence significative sur la survie globale.

Deux essais randomisés, dont les résultats sont statistiquement significatifs, peuvent cependant être cités :

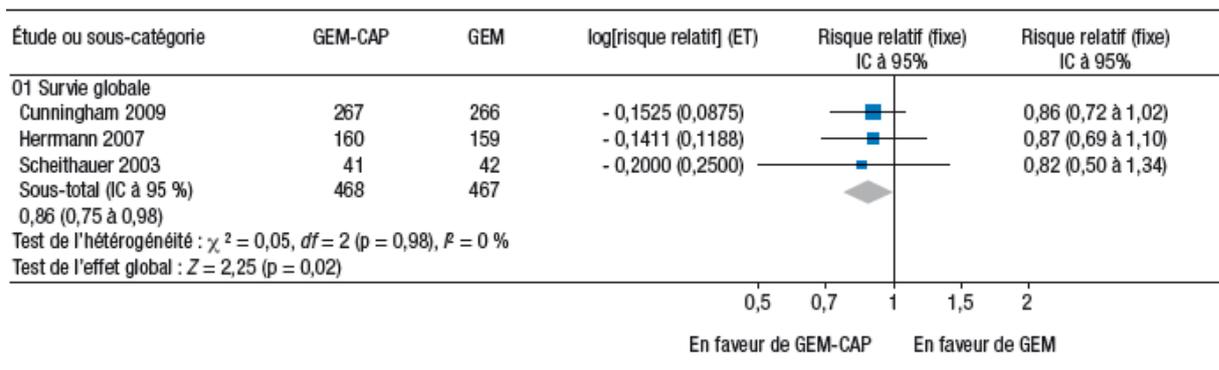
- La 1<sup>ère</sup> étude est une étude randomisée de phase 3, publiée en 2007 dans *Journal of Clinical Oncology*, comparant gemcitabine en monothérapie à l'association gemcitabine plus erlotinib chez 569 patients avec un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. L'objectif principal était la survie globale et les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse, la toxicité et la qualité de vie. Cette étude a montré une amélioration significative de la survie globale en faveur du bras expérimental (5,91 mois versus 6,24 mois ;  $p=0,038$  ; HR =0,82 ; IC 95% = 0.69-0.99). Toutefois, la signification clinique de ce gain statistique reste discutable et en pratique, l'erlotinib est peu ou pas utilisé dans les cancers du pancréas en l'absence de facteur prédictif d'efficacité identifié (14). Cette étude a également démontré que l'efficacité du traitement en termes de contrôle de la maladie et de survie globale était corrélée à la survenue d'une toxicité cutanée ( $p = 0.037$ ; HR=0.74 ; IC 95% = 0.56-0.98) : la médiane de survie globale pour les patients avec un rash cutané de grade 0, 1 ou  $\geq 2$  était respectivement de 5,3, 5,8 et 10,5 mois et le taux de survie à 1 an était respectivement de 16%, 11%, and 43% ( $p < .001$ ). La corrélation entre l'intensité du rash et le contrôle tumoral a été confirmée dans une étude ultérieure qui comparait l'association gemcitabine plus erlotinib plus bevacizumab versus gemcitabine plus erlotinib plus placebo (15). L'objectif principal de cette étude était la survie globale ; les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse objective et la tolérance du traitement (effets secondaires observés et gradés). Dans cette étude, une analyse complémentaire a été réalisée sur la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse en fonction

de la présence et de la sévérité de l'éruption cutanée. Les patients qui développaient une toxicité cutanée avaient un allongement significatif de la survie globale ( $p < 0.0001$ , HR= 0.54, IC 95%=0.44-0.65) et de la survie sans progression ( $p < 0.0001$ , HR=0.53, IC 95%=0.44-0.63) par rapport à ceux qui ne présentaient aucune toxicité cutanée.

- La seconde étude est une étude de phase 3, publiée en 2009 (16), comparant la gemcitabine en monothérapie à l'association gemcitabine-capecitabine chez 543 patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique. Les résultats de cette étude étaient en faveur de l'association gemcitabine-capecitabine pour :
  - le taux de réponse : 12,4% versus 19%,  $p = 0.03$ ,
  - la médiane de survie globale : 6,2 mois versus 7,1 mois,  $p = 0.08$ , HR= 0.86 , IC 95%= 0.72-1.02,
  - la survie sans progression :  $p = 0.04$ , HR= 0.78, IC 95% =0.66-0.93.

Cet essai est donc négatif sur le critère principal (survie globale), même s'il tend vers une amélioration de la survie globale, et significatif sur les deux critères secondaires (survie sans progression et taux de réponse objective).

Une méta-analyse sur données publiées, poolant cette étude (16) et deux autres essais randomisés contrôlés de plus petit effectif (17,18) et portant ainsi sur 935 patients, a retrouvé une amélioration significative de la survie globale en faveur de gemcitabine-capecitabine (HR=0,86 ; IC 95 % = 0,75-0,98 ;  $p = 0,02$ ), sans hétérogénéité significative ( $p = 0,98$ ). Toutefois, les résultats de cette méta-analyse ne peuvent valider en pratique clinique l'association gemcitabine-capecitabine.



**Tableau 7** : Résultats de la méta-analyse comparant l'association gemcitabine-capecitabine versus gemcitabine en terme de survie globale chez les adénocarcinomes pancréatiques (16).

Très récemment, une étude aux résultats prometteurs a été présentée à l'ASCO GI (Janvier 2013). Cette étude de phase III, MPACT, a randomisé 861 patients présentant un adénocarcinome métastatique du pancréas. Elle a comparé un traitement par gemcitabine en association au nab-paclitaxel (nouvelle génération de paclitaxel liée à des nanoparticules d'albumine) à une monothérapie par gemcitabine.

L'étude est positive pour son critère principal : l'association nab-paclitaxel+ gemcitabine permet une amélioration significative de la survie globale ainsi que de la survie sans progression et du taux de réponse (tableau 8).

Pour la première fois un doublet à base de gemcitabine montre sa supériorité face à la gemcitabine en monothérapie en terme de survie globale, celle-ci augmentant de 6.7 mois à 8.5 mois, soit un gain de presque 2 mois.

	Nab Paclitaxel +Gemcitabine N= 431	Gemcitabine N=430	Hazard ratio (95%CI)	P=
SG (en mois)	8,5	6,7	0,72 (0.617-0.835)	0,000015
SSP (en mois)	5,5	3,7	0,69 (0.581-0.821)	0,000024
TRO (en %)	99 (23%)	31 (7%)	3,19 (2,17-4,66)	1,1*10 <sup>-10</sup>

**Tableau 8 :** Efficacité du NabPaclitaxel en association à la gemcitabine dans les adénocarcinomes du pancréas métastatiques.

#### 2.2.4.3. Le Folfirinox : nouveau standard pour les patients en bon état général (OMS 0,1)

##### 2.2.4.3.1. Amélioration de la survie globale et de la survie sans progression

Jusqu'en 2011, la gemcitabine était le traitement de référence pour l'ensemble des patients en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

En 2011, une étude randomisée multicentrique (15 centres pour la phase 2 de l'étude et 48 centres pour la phase 3 de l'étude), comparant le folfirinox (5FU+ irinotecan+oxaliplatine) au traitement de référence la gemcitabine (19), a démontré la supériorité du triplet de chimiothérapie pour l'ensemble des paramètres avec amélioration statistiquement significative de :

- la survie globale : 11.1 mois contre 6.8 mois,
- la survie sans progression : 6.4 mois contre 3.3 mois,
- du taux de réponses objectives : 31.6% contre 9.4% (tableau 9).

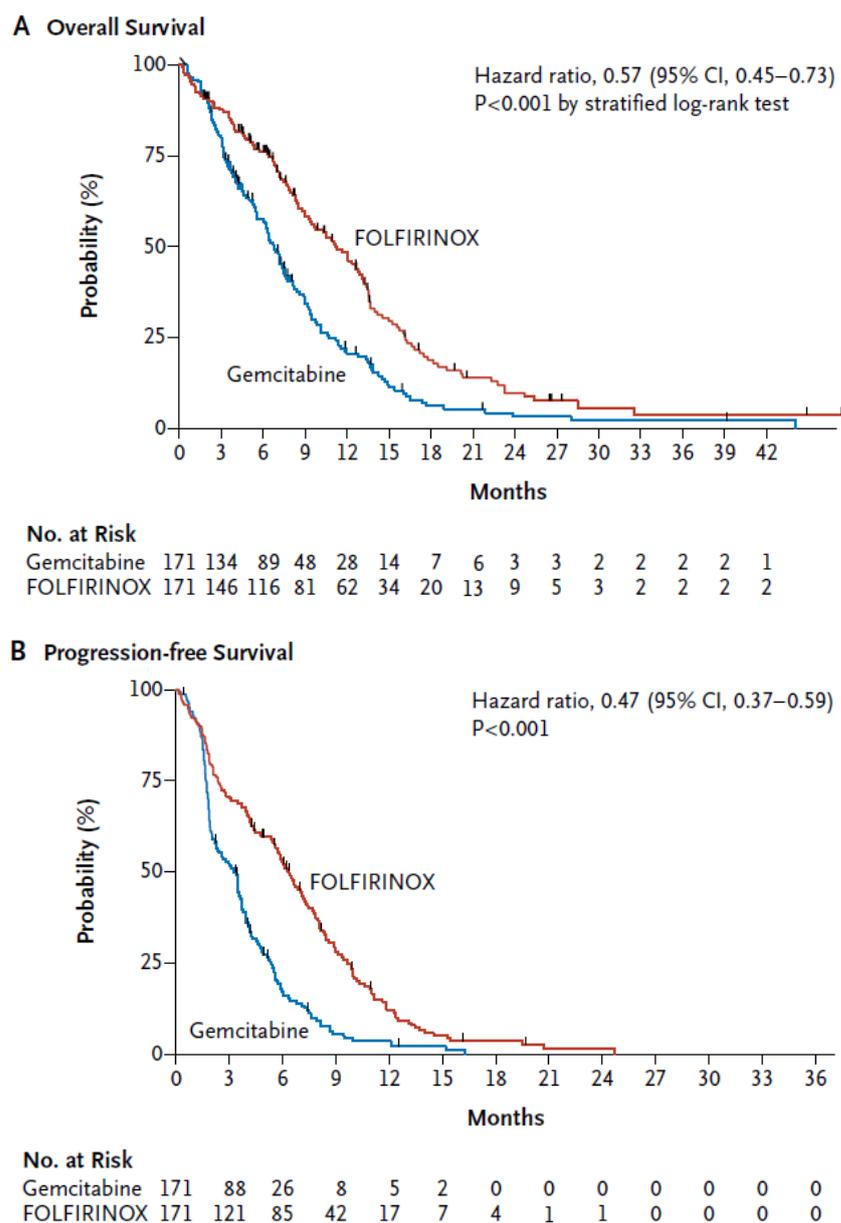
	Folfirinox N= 171	Gemcitabine N=171	Hazard ratio (95%CI)	P=
SG (en mois)	11.1	6.8	0.57 (0.45-0.73)	< 0.001
SSP (en mois)	6.4	3.3	0.47 (0.37-0.59)	<0.001
TRO (en %)	31.6	9.4		<0.001

Tableau 9 : Efficacité du folfirinox en comparaison à la gemcitabine chez les adénocarcinomes pancréatiques métastatiques en bon état général (19).

342 patients avec un adénocarcinome pancréatique métastatique ont été inclus avec pour principaux critères d'inclusion :

- âge <76 ans,
- absence de chimiothérapie antérieure,
- PS 0 ou 1,
- fonction hépatique normale avec un taux de bilirubine totale  $\leq 1,5$  N.

Avec une médiane de survie globale de presque 12 mois, le folfirinox est ainsi devenu une option en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les patients de moins de 76 ans (critère d'inclusion de l'étude), en bon état général et ne présentant pas de perturbation du bilan hépatique (bilirubine totale  $\leq 1,5$  N).



**Figure 4** : Survie globale(A) et survie sans progression(B) selon le groupe de traitement (19).

#### 2.2.4.3.2. Amélioration de la qualité de vie

Une étude complémentaire, évaluant l'impact du folfirinnox sur la qualité de vie comparé à la gemcitabine, a été publiée en 2012 (20). Certes, l'essai PRODIGE 4/ACCORD 11 avait démontré une amélioration significative de la survie globale avec le folfirinnox mais il était

également observé une toxicité plus importante de la tri-chimiothérapie en comparaison à la gemcitabine avec une augmentation significative des toxicités de grade 3 et 4 concernant les neutropénies, les neutropénies fébriles, les thrombopénies, les diarrhées et les neuropathies (tableau 10).

Effets secondaires	Folfinirox N= 171 Nb de patients avec l'effet secondaire/nb total (%)	Gemcitabine N=171 Nb de patients avec l'effet secondaire/nb total (%)	P value
Neutropénie	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)	<0.001
Neutropénie fébrile	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)	0.03
Thrombopénie	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)	0.04
Diarrhées	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)	<0.001
Neuropathie sensitive	15/166 (9.0)	0/169	<0.001

**Tableau 10** : Effets secondaires de grade 3 ou 4 observés selon le groupe de traitement (20).

L'étude a eu pour objectif de démontrer qu'un risque de toxicité plus élevé du folfinirox n'avait pas d'impact négatif sur la qualité de vie (poursuite de l'étude initiale PRODIGE 4). Pour mesurer la qualité de vie, un outil validé a été utilisé : le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC. Ce questionnaire évalue 5 dimensions : physique, fonctionnelle (vie quotidienne), cognitive, émotionnelle et sociale et 9 symptômes : asthénie, douleur, nausées, vomissements, anorexie, insomnie, constipation, diarrhées et difficultés financières. On obtient alors un score global allant de 0 à 100.

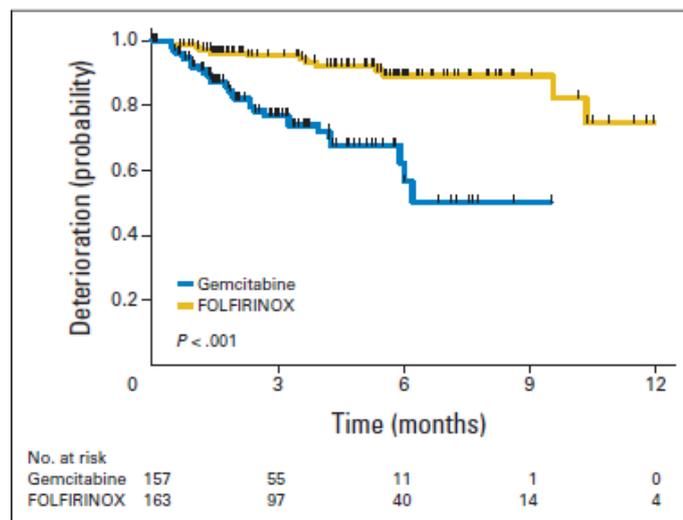
Le questionnaire était rempli avant la randomisation puis tous les 15 jours jusqu'à progression. Une modification de 5 à 10 points dans le score était considérée comme faible, de 10 à 20 points comme modérée et > 20 comme importante. Pour un score initial donné, une altération définitive de la qualité de vie (QDV) était définie par une diminution de 10 points par rapport au score initial et sans augmentation au cours du suivi de plus de 10 points par rapport au score initial. Le temps jusqu'à dégradation

définitive de la qualité de vie (TDDQ) était défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la première date de l'altération définitive de la QDV.

Cette étude a montré (tableau 11) :

- une augmentation du statut de santé globale (GHS) dans le bras folfirinox ( $p < 0,001$ ),
- une amélioration du score fonctionnel émotionnel dans les 2 bras ( $p < 0,001$ ),
- une augmentation des diarrhées durant les 2 premiers mois de traitement chez les patients traités par folfirinox en comparaison à ceux traités par gemcitabine ( $p = 0,009$ ), ce qui concordait avec les résultats de la 1<sup>ère</sup> partie de l'étude en terme de toxicité digestive du folfirinox,
- une amélioration modérée du score général de QDV chez 30,1% des patients du bras folfirinox et 18,5% du bras gemcitabine,
- un allongement du TDDQ dans le bras folfirinox pour les 5 domaines fonctionnels et 6 des 9 symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur, dyspnée, anorexie et constipation).

Le TDDQ pour une détérioration de plus de 10 points ( $HR = 2,3$  ;  $IC\ 95\% = 1,4-3,7$  ;  $p < 0,001$ ) ou de plus de 20 points ( $HR = 4,7$  ;  $IC\ 95\% = 3-9,5$  ;  $p < 0,001$ ) du score général de QDV était significativement plus long dans le bras folfirinox.



**Figure 5 :** Temps jusqu'à détérioration définitive de plus de 20 points du score général de QDV selon le groupe de traitement (20).

	Folfirinox N= 163 (nb d'événements)	Gemcitabine N=157 (nb d'événements)	Hazard ratio (95%CI)	P=
GHS	32	42	2.3 (1.4-3.7)	< 0.001
Capacité physique	47	59	1.9 (1.3-2.8)	0.001
Capacité fonctionnelle	44	59	2.2 (1.5-3.4)	<0.001
Capacité émotionnelle	18	26	2.9 (1.6-5.6)	<0.001
Capacité cognitive	30	49	3.0 (1.9-4.8)	<0.001
Capacité sociale	42	54	2.1 (1.4-3.1)	<0.001
Fatigue	52	62	1.9 (1.3-2.7)	0.001
Nausées/vomissements	40	53	2.1 (1.4-3.2)	<0.001
Douleur	27	36	2.7 (1.6-4.6)	<0.001
Dyspnée	32	38	2.3 (1.4-3.8)	<0.001
Insomnie	20	15	1.4 (0.7-2.9)	0.300
Anorexie	24	28	1.9 (1.1-3.4)	0.022
Constipation	18	21	2.0 (1.0-3.8)	0.033
Diarrhée	37	32	1.5 (0.9-2.5)	0.086
Difficultés financières	22	8	0.6 (0.2-1.4)	0.214

**Tableau 11** : Etude de la qualité de vie selon le questionnaire EORTC C30 chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique métastatique selon le groupe de traitement (20).

A noter qu'en analyse multivariée et en incluant les variables cliniques pronostiques, une des cinq dimensions et deux des neuf symptômes avaient une valeur pronostique : il s'agissait de la capacité physique, de la constipation et de la dyspnée. C'est la diminution du score de la capacité physique qui semblait être le plus pronostique : en effet, les patients avec un score inférieur à 33,3 points avaient une survie de 2,1 mois versus 9 mois pour ceux avec un score supérieur à 66,6.

2.2.4.4. Récapitulatif des grandes études sur la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique des adénocarcinomes du pancréas

Etudes	Survie globale	Survie sans progression
Gemcitabine versus 5FU (6)	+ 5,6 mois versus 4,4 mois P=0,0022	+ 9 semaines versus 4 semaines p=0.0002
Gemox versus Gemcitabine (14)	- 9,0 versus 7,1 mois P=0,13	+ 5,8 versus 3,7 mois P=0,04
Gemcitabine+Cisplatine versus Gemcitabine (15)	- 7,5 versus 6 mois P=0,15	+ 5,3 versus 3,1 mois P=0,053
Gemcitabine+Erlotinib versus Gemcitabine (7)	+ 6,2 versus 5,9 mois P= 0,0038	+ P=0,004
Gemcitabine+Capécitabine versus Gemcitabine (9)	- 7,1 versus 6,2 mois P= 0,08	+ P=0,04
Gemcitabine+Bevacuzimab versus Gemcitabine (16)	+ 5,8 versus 5,9 mois P= 0,055	+ 3,8 versus 2,9 mois P=0,07
Gemcitabine+Cetuximab versus Gemcitabine (17)	+ 6,3 versus 5,9 mois P= 0,23	-
Folfirinox versus Gemcitabine (12)	+ 11,1 versus 6,8 mois P< 0,001	+ 6,4 versus 3,3 mois P<0,001
NabPaclitaxel+Gemcitabine versus Gemcitabine	+ 8,5 versus 6,7 mois P< 0,001	+ 5,5 versus 3,7 mois P<0,001

Légende du tableau : + = étude positive ; - = étude négative

Tableau 12 : Récapitulatif des grandes études des 1<sup>ères</sup> lignes dans le cancer du pancréas métastatique.

## **2.2.5. Facteurs prédictifs et pronostiques**

### **2.2.5.1. Définitions**

Un facteur pronostique est associé à l'évolution de la maladie (survie sans rechute ou survie globale) indépendamment de la thérapeutique utilisée.

Un facteur prédictif est associé à la réponse ou à l'absence de réponse à un traitement donné ; une preuve de l'interaction entre ce facteur et la réponse au traitement est nécessaire pour le valider. Il permet au clinicien d'optimiser le choix du traitement.

Certains facteurs sont mixtes, pronostiques et prédictifs.

### **2.2.5.2. Application aux adénocarcinomes pancréatiques**

Le pronostic des adénocarcinomes pancréatiques localement avancés non résécables et métastatiques est sombre, avec une survie globale souvent inférieure à 12 mois et ce, malgré l'initiation de traitements de chimiothérapie.

De nombreuses études ont été réalisées à la recherche de facteurs pronostiques. Certaines études se sont axées sur la recherche de facteurs prédictifs d'une éventuelle réponse à certaines thérapeutiques, permettant ainsi d'aider les praticiens dans le choix de la stratégie thérapeutique tandis que d'autres études ont recherché des facteurs de mauvais pronostic qui témoigneraient d'une absence de réponse à la chimiothérapie et qui permettraient ainsi d'éviter d'enchaîner des lignes de chimiothérapie inutiles, souvent responsables d'une dégradation de la qualité de vie.

La plupart de ces études ont été menées sur de faibles échantillons, le plus souvent de façon rétrospective, ce qui explique qu'aucune grille de facteurs pronostiques ne soit à ce jour validée du fait de l'absence de fiabilité des résultats.

On s'intéressera essentiellement aux facteurs pronostiques que l'on classera en deux groupes : cliniques et biologiques.

#### 2.2.5.2.1. Facteurs pronostiques cliniques

D'après les données de la littérature, les principaux facteurs pronostiques validés sont : le PS, la localisation tumorale, le statut métastatique et la présence de symptômes.

Facteurs pronostiques cliniques validés	Références bibliographiques
Performance status	21, 22, 23, 25, 27, 31
Localisation tumorale	25,28
Statut métastatique	21, 22, 26
Symptômes : douleur, perte de poids > 10%	28, 29

**Tableau 13** : Revue bibliographique des facteurs pronostiques cliniques.

#### 2.2.5.2.2. Facteurs pronostiques biologiques

Les principaux facteurs pronostiques biologiques validés dans la littérature sont : l'albumine, la CRP, l'ACE et le Ca 19-9, les LDH et les phosphatases alcalines.

Facteurs pronostiques biologiques validés	Références bibliographiques
Hypoalbuminémie	26,29
Ca 19-9	23,26,27,28,29
CRP	23,25,28,31
ACE	21,28
LDH	26,32
Phosphatases Alcalines	26

**Tableau 14** : Revue bibliographique des facteurs pronostiques biologiques.

### **3. Etude des adénocarcinomes du pancréas localement avancés et métastatiques pris en charge entre 2006 et 2010 à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest –site René Gauducheau**

#### **3.1. La prise en charge en oncologie médicale des adénocarcinomes pancréatiques à l'ICO-site René Gauducheau**

Actuellement, le patient, pour lequel un diagnostic d'adénocarcinome pancréatique a été posé ou suspecté, est adressé à un des quatre oncologues médicaux spécialisés dans la prise en charge des cancers digestifs.

Au cours de son parcours médical, le patient peut bénéficier d'un accompagnement par un membre de l'équipe de soins de support à la demande de l'oncologue référent.

Un plateau de soins de support a été développé à l'ICO Centre René Gauducheau afin d'optimiser la prise en charge palliative en améliorant la gestion des symptômes comme la douleur, la dénutrition et la dépression.

L'équipe de soins de support est composée de :

- deux médecins de soins palliatifs (1,3 ETP) : ils exercent une activité de consultations ambulatoires et coordonnent les soins palliatifs en hospitalisation.
- deux médecins de la douleur (0,6 ETP) : activité de consultations ambulatoires.
- un psychiatre (0,8 ETP) : activité de consultations ambulatoires et d'intervention en hospitalisation, à la demande de l'oncologue ou des équipes.
- trois psychologues (2,2 ETP).
- quatre diététiciennes (2 ETP) : interviennent auprès des patients hospitalisés en secteur conventionnel et en hôpital de jour pour assurer la prise en charge nutritionnelle.
- trois assistantes sociales (2 ETP).
- deux kinésithérapeutes.

## **3.2. Matériels et méthodes**

### **3.2.1. Population**

Cette étude rétrospective inclut l'ensemble des nouveaux cas d'adénocarcinomes pancréatiques localement avancés non résécables ou d'emblée métastatiques, diagnostiqués entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2010.

Il s'agit une étude monocentrique, réalisée à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest –site René Gauducheau à Saint Herblain, France.

Le diagnostic d'adénocarcinome du pancréas devait être confirmé histologiquement.

Le caractère localement avancé ou métastatique devait être défini par l'imagerie (scanner, IRM, scintigraphie osseuse, Pet-Scanner).

Les caractéristiques initiales des patients ont été recueillies : le sexe, le PS et l'âge au diagnostic. La présence des symptômes suivants au diagnostic a été recherchée : asthénie, anorexie, douleur et ictère.

Les caractéristiques de la maladie, au diagnostic et lors de l'évolution, ont été recueillies : histologie, caractère métastatique ou non d'emblée, date d'évolution métastatique, sites métastatiques, paramètres biologiques (hémoglobine, plaquettes, LDH, Ca19-9, bilirubine totale et conjuguée).

Concernant la prise en charge, les différents traitements reçus ont été recensés : nombre de lignes de traitements (avant l'évolution métastatique et lors de l'évolution métastatique), types de traitements, inclusion ou non dans un essai thérapeutique, traitement par folfirinox ou non en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, durée sous chimiothérapie, durée de chaque ligne et bénéfice apporté par chaque ligne de chimiothérapie ainsi que la survenue ou non des événements intercurrents suivants : pose d'une prothèse biliaire et survenue d'une thrombose veineuse profonde.

Pour chaque patient, l'initiation ou non d'une prise en charge en soins de support, définie par l'existence d'au moins une consultation avec un médecin titulaire du diplôme universitaire de soins palliatifs ou de la capacité douleur, a été recherchée. En cas de prise en charge en soins de support, les caractéristiques suivantes étaient répertoriées : nombre et type d'intervenants (médecin titulaire du diplôme universitaire de soins palliatifs, médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur, psychologue, assistante sociale, diététicienne), nombre de consultations médicales, délai de prise en charge par rapport au diagnostic et au décès.

### **3.2.2. Analyses statistiques**

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne  $\pm$  écart-type tandis que les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de leurs modalités.

La survie globale était définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de décès (ou de dernières nouvelles en vie).

Les comparaisons entre groupe d'intérêt ont été faites :

- par le test t de Student (ou Mann-Whitney si nécessaire) entre les moyennes pour les variables continues,
- par le test du  $\chi^2$  de Pearson (ou de Fisher si nécessaire) entre modalités des variables qualitatives,
- par le test de Logrank pour la survie globale.

L'analyse multivariée a été faite grâce au modèle de régression semi-paramétrique de Cox.

### **3.3. Résultats**

Entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2006 et le 31 décembre 2010, 158 patients avec un adénocarcinome du pancréas localement avancés ou métastatiques, remplissant les critères de sélection, ont été pris en charge à l'ICO-René Gauducheau. Un des patients a été perdu de vue et par conséquent exclu de l'étude.

Une comparaison des caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une prise en charge en soins de support et de ceux n'en n'ayant pas bénéficié a été réalisée.

#### **3.3.1. Points communs entre la prise en charge carcinologique et palliative**

##### *3.3.1.1. Caractéristiques des patients*

L'âge moyen au diagnostic est similaire dans les deux groupes (soins de support versus absence de soins de support), en moyenne 68 ans.

Le ratio homme/femme est semblable dans les deux groupes, proche du 1/1.

L'état général des patients au diagnostic est comparable dans les deux groupes : 78,5% des patients n'ayant pas bénéficié d'une prise en charge en soins de support ont un PS évalué à 0-1 contre 79,7 % pour les patients ayant bénéficié d'une prise en charge en soins de support (tableau 15).

Caractéristiques patients	Tous patients traités (n=157)	Pas de soins de support (n=93)	Soins de support (n=64)	p
Age au diagnostic	66,6 ± 11,1 29,1-89,2	66,7 ± 10,3 67,9 [39,9-89,2]	66,2 ± 12,4 68,4 [29,1-88,7]	0,77
PS au diagnostic				
0	26 (16,6)	17 (18,3)	9 (14,1)	0,88
1	98 (62,4)	56 (60,2)	42 (65,6)	
2	26 (16,6)	16 (17,2)	10 (15,6)	
3	7 (4,4)	4 (4,3)	3 (4,7)	
Sexe				
F	76 (48,4)	46 (49,5)	30 (46,9)	0,75
H	81 (51,6)	47 (50,5)	34 (53,1)	

**Tableau 15 :** Comparaison des caractéristiques des patients suivis pour un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique selon l'existence d'une prise en charge palliative ou non.

### 3.3.1.2. Caractéristiques tumorales

La localisation tumorale diffère peu selon les deux groupes avec une prédominance de tumeurs de la tête du pancréas par rapport aux tumeurs du corps et de la queue :

- 63,4% de tumeurs de la tête versus 36,7% de tumeurs du corps et de la queue chez les patients n'ayant pas bénéficié de soins de support,
- 62,5% de tumeurs de la tête versus 37,5% de tumeurs du corps et de la queue chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge en soins de support.

La proportion de patients métastatiques d'emblée est globalement similaire dans les deux groupes : 55% dans le groupe soins de support et 61% dans le groupe sans soins de support.

Le délai d'apparition de métastases chez les patients non métastatiques d'emblée est semblable dans les deux groupes, compris entre 8 et 9 mois (tableau 16).

Au diagnostic, 90 patients étaient métastatiques d'emblée : 51 patients (54,8%) dans le groupe sans soins de support versus 39 patients (60,9%) dans le groupe soins de support (p=0,45). Parmi les 67 patients présentant un adénocarcinome localement avancé au diagnostic, 44 vont développer des métastases (66%) avec un délai médian d'apparition des métastases de 258 jours (7 -1482 jours), soit 8.5 mois.

Caractéristiques tumorales	Tous patients traités (n=157)	Pas de soins de support (n=93)	Soins de support (n=64)	p
Localisation tumorale				
Corps	26 (16,6)	14 (15,1)	12 (18,8)	
Corps et queue	4 (2,5)	4 (4,3)	0 (0)	
Isthme	2 (1,3)	1 (1,1)	1 (1,5)	
Queue	26 (16,6)	15 (16,1)	11 (17,2)	
Tête	96 (61,1)	58 (62,3)	38 (59,4)	
Tête et corps	3 (1,9)	1 (1,1)	2 (3,1)	0,54
Métastatique au diagnostic				
Non	67 (42,7)	42 (45,2)	25 (39,1)	
Oui	90 (57,3)	51 (54,8)	39 (60,9)	0,45
Délai de métastase si non métastatique au diagnostic		8,5 [0,2-31,7]	8,9 [1,2-48,7]	0,93

**Tableau 16** : Comparaison des caractéristiques tumorales des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique selon l'existence d'une prise en charge palliative ou non.

### 3.3.1.3. Caractéristiques biologiques

Les caractéristiques biologiques au diagnostic diffèrent peu que les patients bénéficient ou non d'une prise en charge en soins de support (tableau 17).

Caractéristiques biologiques	Tous patients traités (n=157)	Pas de soins de support (n=93)	Soins de support (n=64)	p
Hémoglobine				
[...-10[	11 (7,1)	6 (6,5)	5 (8,1)	0,60
[10-12[	58 (37,7)	36 (39,1)	22 (35,5)	
[12-14[	62 (40,3)	39 (42,4)	23 (37,1)	
[14-...[	23 (14,9)	11 (12,0)	12 (19,3)	
Plaquettes				
[...-100 000[	1 (0,7)	1 (1,1)	0 (0)	0,32
[100000-150000[	8 (5,3)	3 (3,3)	5 (8,2)	
[150000-450000[	122 (80,3)	72 (79,1)	50 (82,0)	
[450000-...[	21 (13,8)	15 (16,5)	6 (9,8)	
Ca 19-9				
[...-37[	27 (17,9)	15 (16,7)	12 (19,7)	0,74
[37-100[	13 (8,6)	7 (7,8)	6 (9,8)	
[100-1000[	40 (26,5)	27 (30,0)	13 (21,3)	
[1000-5000[	27 (17,9)	17 (18,8)	10 (16,4)	
[5000-...[	44 (29,1)	24 (26,7)	20 (32,8)	

**Tableau 17** : Comparaison des caractéristiques biologiques des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique selon l'existence d'une prise en charge palliative ou non.

#### 3.3.1.4. Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique

Le type de prise en charge oncologique est similaire dans les deux groupes :

- le taux d'inclusion dans un essai thérapeutique est proche : 26 patients, soit 28%, dans le groupe sans soins de support versus 14 patients, soit 21,9%, dans le groupe soins de support (p=0,39).
- le nombre de lignes de chimiothérapie est identique :  $1,48 \pm 0,83$  lignes de chimiothérapie dans le groupe sans soins de support versus  $1,47 \pm 0,98$  dans le groupe soins de support (p=0,92) et  $1,18 \pm 0,83$  lignes de chimiothérapie métastatique dans le groupe sans soins de support versus  $1,23 \pm 0,97$  dans le groupe soins de support (p=0,72).
- le temps sous chimiothérapie est plus important, mais de façon non significative, chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge en soins de support : 6,1 mois versus 4,1 mois chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une prise en charge en soins de support (p=0,79).

	Tous patients (n=157)	Pas de soins de support (n=93)	Soins de support (n=64)	p
Essai thérapeutique				
Non	117 (74,5)	67 (72,0)	50 (78,1)	0,39
Oui	40 (25,5)	26 (28,0)	14 (21,9)	
Nombre de lignes de chimiothérapie		1,48 ± 0,83	1,47 ± 0,98	0,92
Nombre de lignes de chimiothérapie				0,094
0	18(11,5)	7 (7,5)	11 (17,2)	
1	65(41,4)	45 (48,4)	20 (31,3)	
2	59(37,6)	32 (34,4)	27 (42,2)	
≥3	15 (9,5)	9 (9,7)	6 (9,3)	
Nombre de lignes de chimiothérapie métastatique		1,18 ± 0,83	1,23 ± 0,97	0,72
Nombre de lignes de chimiothérapie métastatique				0,16
0	31 (19,7)	16 (17,2)	15 (23,4)	
1	77 (49,0)	52 (55,9)	25 (39,1)	
2	38 (24,2)	18 (19,4)	20 (31,3)	
≥3	11 (7,1)	7 (7,5)	4 (6,2)	
Durée sous chimiothérapie		4,4 [0-45,3]	6,1 [0-44,7]	0,79
Durée avant chimiothérapie		0,7 [0-17,7]	0,6 [0-6,9]	0,38

**Tableau 18** : Comparaison des caractéristiques thérapeutiques des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique selon l'existence d'une prise en charge palliative ou non.

Le taux de survenue d'une thrombose veineuse profonde est presque identique dans les deux groupes : 24,7% de thrombose veineuse profonde dans le groupe sans soins de support et 26,6% dans le groupe avec soins de support (p=0,80).

	Tous patients traités (n=157)	Pas de soins de support (n=93)	Soins de support (n=64)	p
Survenue TVP				
Non	117 (74,5)	70 (75,3)	47 (73,4)	0,80
Oui	40 (25,5)	23 (24,7)	17 (26,6)	

**Tableau 19** : Survenue d'une thrombose veineuse profonde chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique selon l'existence d'une prise en charge palliative ou non.

### **3.3.2. Caractéristiques de la prise en charge en soins de support.**

#### *3.3.2.1. Description de la prise en charge*

Le délai de prise en charge en soins de support, défini par le délai entre la première consultation avec l'oncologue médical et la première consultation de soins de support ( consultation avec le médecin titulaire du diplôme universitaire de soins palliatifs ou avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur) est de 2,7 mois, chez des patients dont la survie globale est estimée à 7,5 mois.

Le délai de prise en charge par rapport au décès, défini par le délai entre la première consultation de soins de support et la date de décès, est de 1,8 mois ce qui démontre donc que la prise en charge en soins de support est trop tardive.

Le nombre moyen de consultations médicales est de 2,1+/-1,6. 51,7% des patients n'ont bénéficié que d'une seule consultation médicale, 23,3% des patients ont bénéficié de deux consultations médicales et 25% des patients ont bénéficié d'au moins trois consultations médicales.

	Pas de soins de support (n=93)	Soins de support (n=64)	P
Délai diagnostic – Soins de Support (en mois)	-	2,7 [0-45,6]	NC
Délai Soins de Support – décès (en mois)	-	1,8 [0-12,6]	NC
Nombre de Consultations MSP ou médecin de la douleur		2,1 ± 1,6 1 [1-9]	NC
Nombre de Consultations MSP ou médecin de la douleur			
1	-	31 (51,7)	NC
2	-	14 (23,3)	
3-4-5	-	13 (21,7)	
>5	-	2 (3,3)	
Nombre d'intervenants			
0	-	2 (3,1)	NC
1	-	28 (43,8)	
>1	-	34 (53,1)	
Médecin douleur			
Non	-	46 (71,9)	NC
Oui	-	18 (28,1)	
Médecin SP			
Non	-	20 (31,3)	NC
Oui	-	44 (68,7)	
Diététicienne			
Non	-	31 (48,4)	NC
Oui	-	33 (51,6)	
Psychiatre			
Non	-	54 (84,4)	NC
Oui	-	10 (15,6)	

**Tableau 20** : Caractéristiques de la prise en charge en soins de support.

### 3.3.2.2. Particularités de la prise en charge en soins de support

Le nombre de patients n'ayant bénéficié d'aucune chimiothérapie est plus important dans le groupe soins de support : 11 patients (17,2%) versus 7 patients (7,5%) dans le groupe sans soins de support.

Le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie dans le mois précédant le décès est plus important dans le groupe n'ayant pas bénéficié de soins de support : 37 patients (43,5%) n'ayant pas bénéficié de soins de support ont reçu une cure de chimiothérapie

dans les 31 jours précédant le décès contre 12 patients (22,7%) dans le groupe soins de support ( $p=0,042$ ).

Le délai moyen d'arrêt de la chimiothérapie par rapport au décès est plus court, même si non significatif, dans le groupe n'ayant pas bénéficié de soins de support : 1,2 mois versus 1,7 mois ( $p= 0,31$ ).

Concernant la présentation clinique, le nombre de symptômes au moment du diagnostic diffère peu selon les deux groupes ( $p=0,14$ ). Toutefois, 50% des patients ayant bénéficié de soins de support présentent 3 symptômes ou plus lors du diagnostic contre seulement 32,2% des patients n'ayant pas bénéficié de soins de support. Le type de symptômes présents au diagnostic (asthénie, anorexie et ictère) est similaire dans les deux groupes. Seul le symptôme douleur est significativement plus représenté dans le groupe soins de support : 73,4% de patients sont douloureux dans le groupe soins de support contre 50,5% dans le groupe sans soins de supports ( $p = 0,004$ ) (tableau 18). La douleur est donc le seul symptôme qui motive l'oncologue médical à adresser le patient à un médecin de soins palliatifs.

Symptômes au diagnostic	Tous patients traités (n=157)	Pas de soins de support (n=93)	Soins de support (n=64)	p
Nombre de symptômes différents				
0	8 (5,1)	6 (6,5)	2 (3,1)	0,14
1	52 (33,1)	33 (35,5)	19 (29,7)	
2	35 (22,3)	24 (25,8)	11 (17,2)	
≥3	62 (39,5)	30 (32,2)	32 (50,0)	
Asthénie				
Non	63 (40,1)	41 (44,1)	22 (34,4)	0,22
Oui	94 (59,9)	52 (55,9)	42 (65,6)	
Anorexie				
Non	69 (43,9)	43 (46,2)	26 (40,6)	0,49
Oui	88 (56,1)	50 (53,8)	38 (59,4)	
Douleur				
Non	63 (40,1)	46 (49,5)	17 (26,6)	0,004
Oui	94 (59,9)	47 (50,5)	47 (73,4)	
Ictère				
Non	123 (78,3)	70 (75,3)	53 (82,8)	0,26
Oui	34 (21,7)	23 (24,7)	11 (17,2)	

**Tableau 18** : Comparaison des symptômes des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique selon l'existence d'une prise en charge palliative ou non.

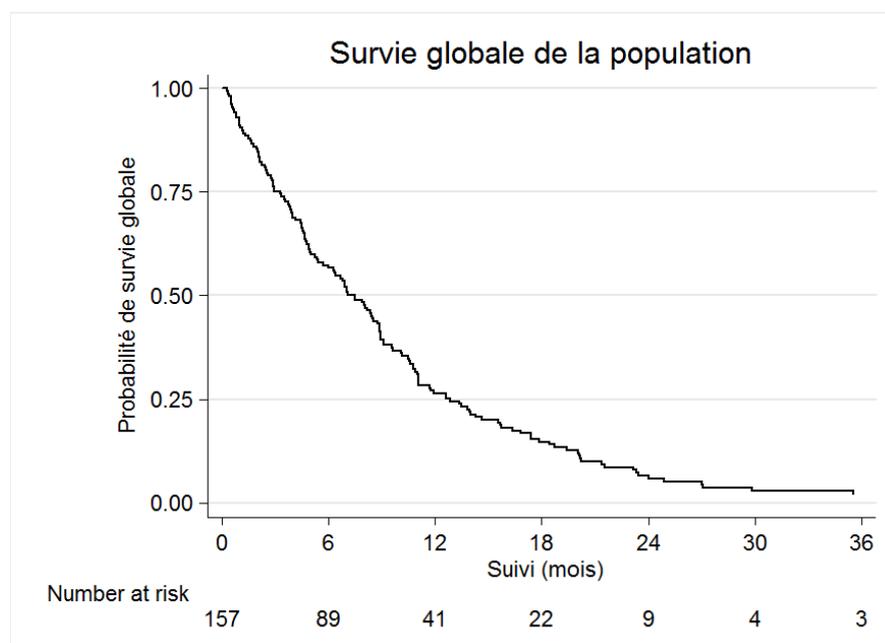
Le taux de pose de prothèse biliaire est plus important dans le groupe n'ayant pas bénéficié de soins de support (40,9% contre 26,6%,  $p=0.065$ ) (tableau 19).

	Tous patients traités (n=157)	Pas de soins de support (n=93)	Soins de support (n=64)	p
Prothèse biliaire				
Non	102 (65,0)	55 (59,1)	47 (73,4)	
Oui	55 (35,0)	38 (40,9)	17 (26,6)	0,065

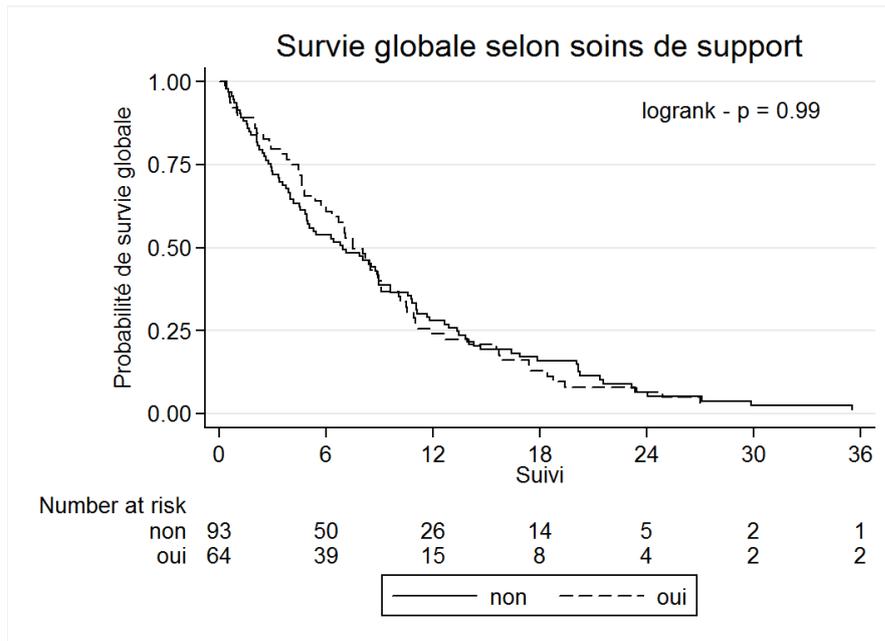
**Tableau 19** : Pose d'une prothèse biliaire selon le groupe de traitement.

### 3.3.3. Survie globale de la population traitée

La médiane de survie globale des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique est de 7,5 mois (IC 95% : 5,4-8,9 mois) (figure 6). La survie globale des patients ayant bénéficié de soins de support n'est pas statistiquement différente de celle des patients n'ayant pas bénéficié de soins de support (7,5 mois versus 6,9 mois,  $p = 0,99$ ) (figure 7).

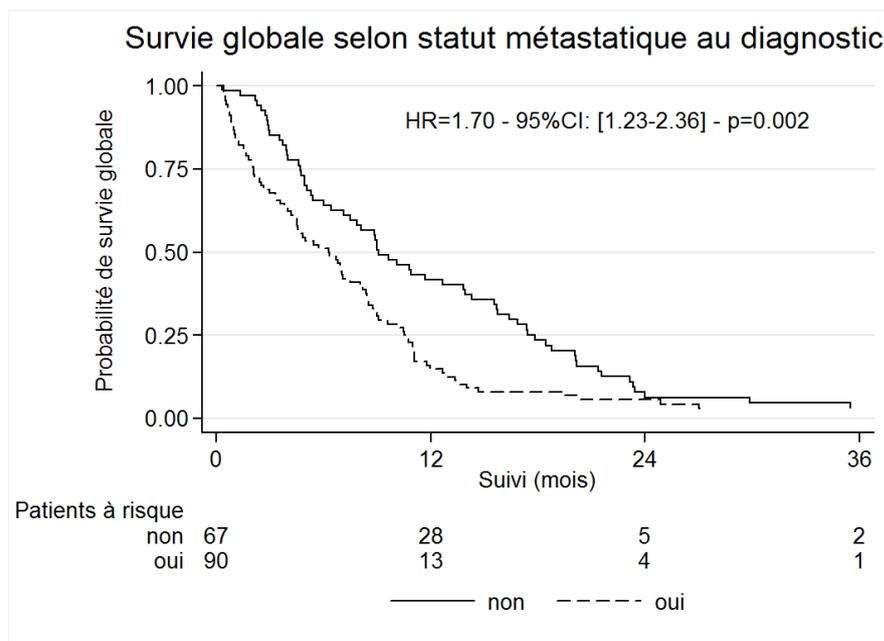


**Figure 6** : Survie globale de la population totale des adénocarcinomes pancréatiques localement avancés ou métastatiques.



**Figure 7 :** Survie globale des adénocarcinomes pancréatiques localement avancés ou métastatiques selon l’initiation ou non d’une prise en charge en soins de support.

La survie globale des patients non métastatiques d’emblée est significativement plus longue que celle des patients métastatiques d’emblée (figure 8).



**Figure 8 :** Comparaison de la survie globale des adénocarcinomes pancréatiques selon le statut métastatique.

### 3.3.4. Facteurs pronostiques

Le choix des facteurs étudiés en analyse multivariée est basé sur les critères connus comme pronostiques dans la littérature et sur certains critères pour lesquels un  $p < 0,05$  était trouvé en analyse univariée dans notre étude.

Ainsi, les critères suivants ont été étudiés : l'âge ( $\leq 75$  ans versus  $>75$  ans), le statut métastatique au diagnostic (M0 versus M1), le taux de Ca 19-9 ( $\leq 1000$  versus  $> 1000$ ), le taux de plaquettes ( $\leq 450\ 000/\text{mm}^3$  versus  $>450\ 000/\text{mm}^3$ ) et la survenue ou non d'une thrombose veineuse profonde.

Facteurs pronostiques	P	Intervalle de confiance 95%
Age $\leq 75$ ans versus $>75$ ans	0,013	1.132-2.807
Statut métastatique au diagnostic M0 versus M1	0,002	1.225-2.507
Taux de Ca 19-9	0,013	1,020-1.183
Taux de plaquettes $\leq 450\ 000/\text{mm}^3$ versus $>450\ 000/\text{mm}^3$	0,006	1.223-3.312
Thrombose veineuse profonde. Absence versus survenue	0,499	0.775-1.689

**Tableau 20** : Facteurs pronostiques de survie globale chez les adénocarcinomes pancréatiques.

En analyse multivariée, les facteurs pronostiques de la survie globale sont les critères au diagnostic suivants :

- l'âge ( $> 75$  ans vs  $\leq 75$  ans),
- le taux de Ca 19,9 ( $>1000$  versus  $\leq 1000$ ),
- le taux augmenté de plaquettes ( $> 450$  vs  $\leq 450$ ),
- le fait d'être métastatique dès le diagnostic.

### 3.3.5. Bénéfice clinique des différentes lignes de chimiothérapie

D'après les résultats précédents, les patients en évolution métastatique, dont la survie globale est courte, reçoivent plus d'une ligne de chimiothérapie métastatique (1,18 ligne dans le groupe sans soins de support et 1,23 ligne dans le groupe soins de support). L'un des objectifs de la chimiothérapie est alors une amélioration de la qualité de la vie. Nous nous sommes donc intéressés au bénéfice clinique apporté par la dernière ligne de chimiothérapie. On considérait comme bénéfice clinique : une amélioration du PS, une reprise d'appétit, une diminution de la douleur selon l'EVA et/ou une diminution de la consommation d'antalgiques.

Sur les 125 patients métastatiques ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie, 21 ont eu un bénéfice clinique de leur dernière ligne de chimiothérapie, soit 16,8%. La durée de la dernière ligne de chimiothérapie était significativement plus longue chez les patients qui en tiraient un bénéfice clinique (5 mois versus 1,5 mois,  $p=0,0001$ ).

	Pas de bénéfice clinique (n=104)	Bénéfice clinique (n=21)	P
Durée dernière ligne	1,5 [0,5-6]	5 [1-8,5]	<0,0001

Tableau 21 : Liaison durée de la dernière ligne selon bénéfice.

A partir de ces résultats, nous avons étudié, pour chaque ligne de chimiothérapie métastatique, l'existence ou non d'un bénéfice clinique :

- 35 patients tirent un bénéfice clinique de leur première ligne de chimiothérapie métastatique (28%) alors que 90 n'en n'ont pas (72%).
- sur les 48 patients ayant reçu une seconde ligne métastatique, 14 patients en tirent un bénéfice clinique (29,2%) alors que 34 n'en n'ont pas (70,8%).
- sur les 11 patients ayant reçu une troisième ligne métastatique, 2 en tirent un bénéfice clinique (18,2%) alors que 9 n'en n'ont pas (81,8%).

## 4. Discussion

### 4.1. La prise en charge palliative des adénocarcinomes pancréatiques avancés en 2010

40.7% des patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ont bénéficié d'une prise en charge palliative, ce qui témoigne de la volonté d'optimiser la prise en charge des patients en développant une approche globale et pluridisciplinaire. Toutefois, cette étude ne montre pas de différence significative de survie globale entre le groupe de patient ayant bénéficié de soins de support et le groupe de patients n'en ayant pas bénéficié : quelles en sont les raisons ?

#### 4.1.1. Caractéristiques des patients ayant bénéficié de soins de support

En comparant la typologie des patients, on s'aperçoit que le profil des patients du groupe soins de support est semblable à celui de l'autre groupe en terme de :

- caractéristiques tumorales : localisation tumorale, statut métastatique.
- caractéristiques biologiques : taux d'hémoglobine, de plaquettes et de Ca 19-9.
- caractéristiques démographiques : âge, PS et sexe.

La seule différence significative entre les deux groupes est la plus forte présence du symptôme douleur dans le groupe ayant bénéficié de soins de support (73,4% versus 50,5%).

A ce jour, à l'ICO, les patients bénéficiant d'une prise en charge palliative ne sont donc pas des patients sélectionnés. La douleur est le seul symptôme discriminant qui motive l'oncologue à adresser plus volontiers son patient à un médecin de la douleur ou de soins palliatifs.

#### 4.1.2. Impact de la prise en charge palliative

Dans le groupe de patients ayant bénéficié à la fois d'une prise en charge carcinologique et palliative, on trouve moins de prises en charge déraisonnables, ou agressives :

- moins de cures de chimiothérapie dans le mois précédant le décès, ce qui rejoint l'étude menée sur la prise en charge palliative des adénocarcinomes bronchiques (7).
- un délai plus long entre l'arrêt de la chimiothérapie et le décès : 1,7 mois dans le groupe soins de support versus 1,2 mois dans le groupe sans soins de support.
- moins d'initiation de chimiothérapie chez les patients précaires : on retrouve le même nombre de lignes de chimiothérapie dans les deux groupes mais par contre, un plus grand nombre de patients n'a reçu aucune ligne de chimiothérapie dans le groupe soins de support (23,4% versus 17,2%), très certainement car la question du bénéfice clinique et de l'amélioration de la qualité de vie est au premier plan loin devant la réponse tumorale.

Malgré cela, il n'y a pas d'amélioration significative de la survie globale dans le groupe soins de support (7,5 mois versus 6,9 mois), contrairement à ce qui avait été démontré auparavant dans l'étude portant sur le cancer du poumon métastatique et comparant une prise en charge carcinologique exclusive à une prise en charge carcinologique et palliative précoce dès le diagnostic (7). Cette absence de différence significative tient certainement au fait que, dans l'étude citée, la prise en charge palliative était précoce (dans les 3 semaines suivant la 1<sup>ère</sup> consultation avec l'oncologue) et que le suivi des patients était régulier, comportant au moins une consultation mensuelle avec un des membres de l'équipe de soins de support.

#### 4.1.3. Limites de la prise en charge palliative en 2010

Les principales limites de notre étude concernant la prise en charge palliative des adénocarcinomes pancréatiques avancés à l'ICO sont donc :

- une prise en charge trop tardive : celle-ci est évaluée à 2,7 mois à compter du diagnostic, soit un délai beaucoup trop long face à des patients dont la médiane de survie est courte (7,5 mois).
- une absence de suivi : plus de la moitié des patients (51,7%) n'ont bénéficié que d'une seule consultation médicale et seulement 25% ont eu plus de 3 consultations. Or, pour obtenir un impact positif, il est nécessaire que la prise en charge s'inscrive sur le long terme avec des consultations régulières.
- une absence de prise en charge pluridisciplinaire : on répertorie un seul intervenant (médecin, psychologue ou diététicienne) pour 43,8% des patients alors que nous sommes face à des patients fragiles, présentant souvent un florilège de symptômes et qui justifieraient donc une prise en charge spécialisée. A titre d'exemple, 73,4% des patients sont douloureux mais seuls 28,1% ont vu un médecin de la douleur ; 59,4% ont perdu du poids mais seuls 51,6% ont vu une diététicienne.

Cette étude montre que, malgré la présence d'un plateau technique développé et facilement accessible, le recours à la filière soins de support est non optimal.

Toutefois, il semble important de souligner que nous n'avons pas pu évaluer l'impact de la prise en charge palliative en terme de qualité de vie, ce qui reste pourtant l'objectif principal des soins de support. Effectivement, du fait du caractère rétrospectif de l'étude et de l'absence d'utilisation systématique d'une échelle d'évaluation de qualité de vie, nous ne savons pas si la qualité de vie des patients du groupe soins de support est meilleure que celle du groupe sans soins de support.

## **4.2. Projet de prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques à l'ICO**

### **4.2.1. Enjeux d'une prise en charge palliative**

Les objectifs de la prise en charge palliative sont :

- une amélioration de la qualité de vie,
- une meilleure gestion des symptômes,
- une prise en charge moins agressive en fin de vie : limitation des chimiothérapies dans le mois précédant le décès et des hospitalisations inappropriées en soins intensifs ou réanimation,
- une survie globale prolongée.

La prise en charge palliative doit être précoce de manière à :

- établir une confiance mutuelle entre le patient et le médecin de soins palliatifs. Les consultations successives sont l'occasion d'échanger et ainsi permettent au médecin d'apprendre à connaître le patient et inversement. Le médecin va tâcher de retracer l'histoire du patient, d'appréhender son environnement social et culturel afin de l'accompagner au mieux.
- lutter contre la douleur, la souffrance morale et les autres symptômes d'inconfort.
- informer le patient de ses droits : possibilité de désigner une personne de confiance, qui sera garante du respect de ses choix, rédaction de directives anticipées s'il le désire.

Aborder la fin de vie est toujours délicat et doit donc être fait sans brutalité. Les soins palliatifs doivent amener le patient à cheminer, en prenant le temps nécessaire et en s'adaptant à sa personnalité et à son histoire de vie .

Les bénéfices d'une prise en charge palliative précoce, en cas de maladie au pronostic péjoratif, ont déjà été prouvés par plusieurs études :

- Une étude multicentrique, publiée en 2001, a démontré qu'une prise en charge globale associant éducation thérapeutique, prise en charge nutritionnelle et réhabilitation, délivrée par une infirmière spécialisée en 4 sessions hebdomadaires suivies de consultations mensuelles, permet une amélioration significative de la qualité de vie et une diminution de l'intensité des symptômes, principalement de la douleur (38).
- Une seconde étude, publiée en 2012, a prouvé qu'aborder de façon précoce la fin de vie en cas de maladie incurable limitait les soins agressifs dans les dernières semaines de vie : cette étude, portant sur 1231 patients majoritairement atteints de cancers broncho-pulmonaires ou coliques métastatiques, montre que la moitié des patients a reçu des soins dits agressifs en fin de vie : 16% ont reçu une cure de chimiothérapie dans les 14 derniers jours, 9% ont été hospitalisés en réanimation et 40% ont été hospitalisés en soins intensifs. Les patients ayant bénéficié d'une discussion précoce sur le pronostic de leur maladie ont eu significativement moins de soins agressifs que les autres : moins de chimiothérapie ( $p=0,003$ ), moins de soins agressifs ( $p<0,001$ ). Ils ont également bénéficié plus fréquemment des soins palliatifs ( $p<0,001$ ) et ont été hospitalisés plus précocement en fin de vie ( $p<0,001$ )(39).

#### **4.2.2. Proposition d'un nouveau plan de soins**

Afin d'optimiser la prise en charge des patients en fin de vie, il faut définir un parcours de soins pour les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique, dès leur première venue à l'ICO. La priorité doit être de coordonner au mieux les soins entre la prise en charge carcinologique et la prise en charge palliative, en s'appuyant sur le plateau de soins de support existant.

#### 4.2.2.1. Définition des soins de support

Les soins de support sont un concept d'origine anglo-saxonne. Ils sont définis comme étant « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques spécifiques, lorsqu'il y en a ». Ils visent :

- à prendre en compte les besoins des patients et de leurs proches et ainsi à améliorer la qualité de vie des personnes malades,
- à coordonner les soins entre oncologues et acteurs de soins palliatifs (algologues, psychologues ...),
- à veiller au respect de la pluridisciplinarité et de la continuité des soins (40).

Les soins de support intègrent d'emblée les différentes composantes que sont les soins palliatifs, le traitement de la douleur, la diététique, la rééducation et défendent donc la prise en charge globale du patient.

« Les soins de support sont ainsi une organisation et non une discipline, visant à intégrer une approche spécialisée et généraliste, pour une meilleure efficacité et efficience des soins et pour une meilleure cohésion des équipes autour du malade. » (40)

C'est donc en s'appuyant sur le plateau de soins de support existant que nous pouvons réussir à coordonner la prise en charge du patient entre le versant carcinologique et le versant palliatif.

#### 4.2.2.2. *Comment intégrer les soins de support ?*

La consultation initiale avec l'oncologue référent est primordiale avec l'annonce du diagnostic au patient puis la proposition d'un projet de soins, le plus souvent la chimiothérapie.

On pourrait proposer une consultation systématique avec un membre de l'équipe de soins de support (très certainement le médecin de soins palliatifs) qui se chargerait par la suite de coordonner l'ensemble de la prise en charge. Cette première rencontre serait d'une part, l'occasion de présenter le plateau des soins de supports avec ses différents intervenants et de faire le point sur les besoins actuels du patient, et d'autre part, l'occasion de faire le point sur l'histoire du patient, sur son environnement social et professionnel. Elle permettrait ainsi d'amorcer la prise en charge en soins de support en dehors de tout caractère d'urgence.

A l'issue de cette consultation, deux situations sont alors envisageables :

- Le patient a des besoins identifiés qui justifie le recours au plateau de soins de support : le coordonnateur organise la prise en charge en sollicitant les intervenants adaptés parmi la diététicienne, le médecin de la douleur, le médecin de soins palliatifs, le kinésithérapeute, le psychologue, la psychiatre ou l'assistante sociale. Un suivi est alors amorcé.
- Le patient n'a pas de besoin particulier lors de la prise en charge initiale : de nouvelles consultations pourront être sollicitées à la demande du patient ou de l'oncologue en cas d'apparition de symptômes réfractaires, de dégradation de l'état général ou encore de décision de soins palliatifs.

Dans les deux cas, il faut ensuite réfléchir à la façon de faire le lien entre l'oncologue et les intervenants de soins de support pour que la prise en charge soit à la fois pluridisciplinaire et complémentaire.

Plusieurs solutions peuvent être proposées :

- Soit un staff pluridisciplinaire regroupant l'ensemble des acteurs intervenant dans la prise en charge du patient.
- Soit une consultation conjointe avec l'oncologue, le référent soins de support et le patient.

Quelle que soient les solutions retenues, le projet de soins du patient mérite donc d'être repensé depuis le début de la prise en charge pour assurer une prise en charge complémentaire entre le versant carcinologique et le versant palliatif. Le but est d'offrir au patient une prise en charge cohérente et harmonieuse et de lui garantir un accompagnement de qualité qui respecte ses volontés et préserve sa dignité jusqu'à la fin.

## 5. Conclusion

L'étude de la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas avancés, traités à l'ICO-Site René Gauducheau de janvier 2006 à décembre 2010, a mis en évidence une volonté de développer une approche globale et pluridisciplinaire en permettant à 40,7% des patients de bénéficier d'une prise en charge palliative, de façon complémentaire à la prise en charge carcinologique classique. Cette approche a ainsi limité les soins jugés déraisonnables en fin de vie, avec notamment un arrêt plus précoce de la chimiothérapie, un nombre moindre de cures de chimiothérapie dans le mois précédant le décès et une abstention thérapeutique plus fréquente chez les patients jugés précaires.

Cette étude n'a toutefois pas identifié de différence de survie globale entre les patients ayant bénéficié d'une prise en charge palliative et les autres patients, certainement parce que l'accès aux soins de support est encore non optimal. Effectivement, les résultats de l'étude montrent que les patients bénéficiant d'une prise en charge palliative ne sont pas des patients sélectionnés et que seule la présence d'une symptomatologie douloureuse, amène les oncologues à orienter les patients vers la filière des soins de support. A cela s'ajoute un délai de prise en charge trop tardif pour des patients dont la survie est courte et une absence de suivi sur long terme puisque la majorité des patients n'a bénéficié que d'une à deux consultations ponctuelles.

Cette étude ouvre donc des perspectives intéressantes pour améliorer la prise en charge des patients porteurs d'un adénocarcinome du pancréas avancé. En travaillant sur le parcours de soin dès l'annonce du diagnostic, nous devrions pouvoir amorcer une prise en charge plus précoce par la filière des soins de support et ainsi favoriser la pluridisciplinarité et la continuité des soins. A terme, l'objectif serait de généraliser cette prise en charge à l'ensemble des cancers de mauvais pronostic afin de garantir à tous la meilleure qualité de vie ainsi que le meilleur accompagnement possibles.

## 6. Annexes

### **Annexe 1 : La classification TNM (AJCC 2009, 7ème version)**

#### **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 coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure.

T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque 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.

## **Annexe 2 : Classification OMS du Performance Status**

Activité	PS
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	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 et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi Alité ou en chaise en permanence	4

## 7. Bibliographie

1,2.<http://www.sfap.org>

3. Rapport 2011 de l'Observatoire National de la Fin de Vie

4. Circulaire N°DHOS/O2/2008/99 du 25 mars 2008 - SFAP

5. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care, *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):880-7

6. Zimmermann C, Riechelmann R, Krzyzanowska M, Rodin G, Tannock I. Effectiveness of specialized care: A systematic review. *JAMA* 2008 Apr 9;299(14):1698-709

7. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA and al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 Aug 363(8):733-42

8. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Institut de veille sanitaire; 2008 dec p. 132. Available at: [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

9. Hill C, Doyon F, Mousannif A. Evolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Institut de veille sanitaire; 2009 may p. 272. Available at: [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.

11. Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63: 11–30.

12. David M, Lepage C, Jouve JL, Jooste V, Chauvenet M, Faivre J, Bouvier AM. Management and prognosis of pancreatic cancer over a 30-year period. *Br J Cancer*. 2009 Jul 21;101(2):215-8

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 June;15:2403-1

14. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May;25:1960-6

15. Verslype C, Vervenne W, Bannouna J, Humblet Y, Cosaert J, Van Cutsem E. Rash as a marker for the efficacy of gemcitabine plus erlotinib-based therapy in pancreatic cancer: Results from the AVITA Study. *ASCO* 2009, *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4532)

16. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 Nov ;27:5513-8.

17. Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Kornek GV. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: A randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003 Jan;14:97-104, 2003.
18. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, and al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007 Jun 1;25(16):2212-7
19. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25
20. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul J-L, Boige V, Bérille J, Conroy T. Impact of FOLFIRINOX compared with Gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: Results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013 Jan; 31:23-29
21. Ishii H, Okada S, Nose H, Yoshimori M, Aoki K, Okusaka T. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with systemic chemotherapy. *Pancreas*, 1996 Apr, 12(3): 267–271
22. Cubiella J, Castells A, Fondevila C, Sans M, Sabater L, Navarro S, Fernandez-Cruz L. Prognostic factors in nonresectable pancreatic adenocarcinoma: a rationale to design therapeutic trials. *AmJ Gastroenterol*, 1999 May, 94(5): 1271–1278
23. Ueno H, Okada S, Okusaka T, Ikeda M. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology*, 2000 Nov, 59(4): 296– 301
24. Ziske C, Schlie C, Gorschluter M, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer*. 2003 Oct;89(8):1413Y1417.
25. Sawaki A, Kanemitsu Y, Mizuno N, et al. Practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Aug;23:1292–713.
26. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 2008 Sept, 99(6):883–893
27. Ikeda W, Okada S, Tokuyue K, Ueno H, Okusaka T. Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer*.2001 Feb, 91(3): 490–495
28. Papadoniou N, Kosmas C, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, Skopelitis E, Tzivras M, Sougioultzis S, Papastratis G, Karatzas G, Papalambros E, Tsavaris N. Prognostic Factors in Patients with Locally Advanced (Unresectable) or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis. *Anticancer Res*. 2008 Jan-Feb, 28(1) 543-550
29. Maréchal R, Demols A, Gay F, et al. Prognostic factors and prognostic index for chemo-naïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2007;73:41–51.

30. Haas M, Laubender RP, Stieber P, Holdenrieder S, Bruns CJ, Wilkowski R, Mansmann U, Heinemann V, Boeck S. Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP, and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 2010 Aug;31(4):351-7.
31. Nakachi K, Furuse J, Ishii H, Suzuki E, Yoshino M. Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Feb;37:114–20.
32. Tas F, Aykan F, Alici S, et al. Prognostic factors in pancreatic carcinoma: serum LDH levels predict survival in metastatic disease. *Am J Clin Oncol.* 2001 Dec;24:547–50.
33. Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2000 Mar;82(5):1013-6.
34. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, de Braud F, André T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 May 20;23:3509-16.
35. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler M, Gonnermann M, Schonekas A, Rost H et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20; 20:3946-52.
36. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, Schrag H, Hurvitz h et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus Gemcitabine plus placebo in pts with advanced pancreatic cancer (PC): phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3617-22
37. PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3605-10
38. Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, Meyers FJ. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J Clin Oncol,* 2001 Apr 15;19(8):2206-12
39. Mack JW, Cronin A, Keating NL, Taback N, Huskamp HA, Malin JL, Earle CC, Weeks JC, Associations Between End-of-Life Discussion Characteristics and Care Received Near Death: A Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol,* 2012 Dec 10;30(35):4387-95
40. Aubry, R, D'Hérouville D, Dayde, M. C, Hirsch G. Soins palliatifs et soins de support. *Oncologie,* Volume 7, issue 3, May 2005, p. 203 - 208.

## 8. Abréviations

ASCO : American Society of Clinical Oncology

EMSP : Equipe Mobile de Soins Palliatifs

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EORTC QLQ-C30 : European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

ETP : Equivalent Temps Plein

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FACT-L : Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung

Francim : France Cancer Incidence Mortalité

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance de 95%

IC0 : Institut de Cancérologie de l'Ouest

IMC : Index de Masse Corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

LISP : Lits Identifiés de Soins Palliatifs

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PS : Performance Status

QDV : Qualité De Vie

SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TDDQ : Temps jusqu'à Dégradation Définitive de la qualité de vie

USP : Unité de Soins Palliatifs

**NOM :** QUINTIN      **PRENOM :** Julia

**TITRE DE THESE :** PRISE EN CHARGE DES ADENOCARCINOMES DU PANCREAS AVANCES : A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS TRAITES A L'INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE L'OUEST-SITE RENE GAUDUCHEAU

## **RESUME**

Les adénocarcinomes du pancréas avancés sont un enjeu de santé publique majeur de par leur pronostic péjoratif. L'amélioration de la survie globale permise par les traitements systémiques étant limitée, il est primordial de préserver la qualité de vie de ces patients. Cette étude rétrospective s'est intéressée à la prise en charge, oncologique et palliative, dont bénéficiaient les patients porteurs d'un adénocarcinome du pancréas avancé et aux avantages apportés par une prise en charge palliative. Parmi les 157 patients, 64 ont bénéficié d'une prise en charge palliative. Ces patients ont reçu moins de soins jugés raisonnables en fin de vie avec notamment un arrêt plus précoce de la chimiothérapie. Cette étude n'a pas montré de différence de survie globale entre les deux groupes car le recours à la filière soins palliatifs est encore non optimal. Ces résultats confirment que pour des pathologies au pronostic sombre, il est nécessaire d'initier une prise en charge palliative précoce, de façon complémentaire à la prise en charge carcinologique, pour favoriser la continuité et la pluridisciplinarité des soins et ainsi préserver la qualité de vie des patients.

**MOTS-CLES :** Adénocarcinomes du pancréas avancés - soins palliatifs - continuité et pluridisciplinarité des soins – qualité de vie