



HAL
open science

Adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique : facteurs prédictifs de survie à 6 mois chez les patients traités par une deuxième ligne de chimiothérapie

Nicolas Lee

► **To cite this version:**

Nicolas Lee. Adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique : facteurs prédictifs de survie à 6 mois chez les patients traités par une deuxième ligne de chimiothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03204361

HAL Id: dumas-03204361

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03204361>

Submitted on 21 Apr 2021

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2020

par

M LEE Nicolas

Né (e) le 09/11/1991 à Paris (Ile de France)

TITRE DE LA THÈSE :

ADÉNOCARCINOME DU PANCRÉAS LOCALEMENT AVANCÉ ET MÉTASTATIQUE : FACTEURS PRÉDICTIFS DE SURVIE À 6 MOIS CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR UNE DEUXIÈME LIGNE DE CHIMIOTHÉRAPIE.

Président : Monsieur le Professeur Pr DAO Manh Thôn

Membres : Madame le Professeur PIQUET Marie-Astrid

Madame le Professeur JOLY Florence

Directeur de thèse : ***Dr BIGNON-BRETAGNE Anne-Laure***

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thôn	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie

M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale

Médecine générale

M. COUETTE Pierre-André

Médecine générale

Mme NOEL DE JAEGHER Sophie

Médecine générale

M. PITHON Anni

Médecine générale

M. SAINMONT Nicolas

Médecine générale

Mme SCHONBRODT Laure

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle

Pharmacologie fondamentale

Mme DERLON-BOREL Annie

Hématologie

Mme LEPORRIER Nathalie

Génétique

Remerciements

A ma directrice de thèse, le **Dr BIGNON-BRETAGNE Anne-Laure**, sans qui ce travail n'aurait pas été possible, pour son accompagnement et ses conseils.

Aux membres de mon jury :

M le **Professeur Pr DAO Manh Thông**, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail

Mme le **Professeur PIQUET Marie-Astrid**, pour son enseignement durant ces années d'internat

Madame le **Professeur JOLY Florence**, qui me fait l'honneur de juger mon travail

A **Mme BRIANT**, de l'unité de biostatistique du CHU de Caen, pour sa disponibilité et ses conseils pour les analyses statistiques de ce travail.

A toutes les équipes rencontrées durant mon internat :

A toute l'équipe de Lisieux : Dr Armand, Eric Kalinsky, Lakdhar Saadi, Mounia, Baptiste, Brice, Valérie, Claire, Elodie, Estelle, Elodie

A l'équipe du CHU de Caen qui m'ont transmis leurs connaissances durant mon internat : Khadija, Manon, Benoit Dupont, Stéphanie Viennot, Karine Bouhier, Maxime Lesouef, Thierry Collet.

A l'équipe médicale et paramédicale de réanimation d'Avranches.

A l'équipe de Bayeux pour leur bonne humeur et leur accueil : Laurent Eric, Catherine, Annie, Ludivine, Sabrina, Adela, Françoise, Olivier, Christelle, Mélanie, Valérie.

A mes co-internes sans qui mon internat aurait été bien triste ! :

Yoann, Claire, François, Thomas, Louise, Servane, Selma, Nga, Cyril, Ananda, Flore, Elise, Aurélie, Florent, Guillaume, Martin, Marin

A mes amis,

A Guillaume, Baptiste et Antoine, il s'en est passé du temps depuis toutes ces années !

Aux geeks et éternels gamers Arthur, Charlou, Clément, Antoine

A Elise, Manu, Thomas, Antoine, Pierre, Anne Sophie et Blandine, toujours le mot pour rire

A Arthur, Romain, Robin, Knaguigz, Damien, Pauline, le petit Victor, Valou (et quand même Thibaut) pour tous ces moments de qualité

A ceux rencontrés en Normandie : à Paul et Louis pour la colocation Vog-Lee et à Anaïs pour nous avoir supportés !

A Flavie et au petit Isaac, pour votre contribution statistique dans cette thèse !

A ma famille,

A mes parents qui ont toujours été présents, j'espère vous rendre fiers avec ce travail

A mes frères, Anthony et Philippe et à toute la famille de Hong Kong

A toute la famille de Paris, à mes cousins et cousines de Paris, Thomas, Alexandra, Cecilia, Maxime

Enfin à Lucie

Merci à toi pour tout ce tu m'apportes, pour ton soutien, ta présence, pour tous ces moments qu'on a passés ensemble et pour tous ceux à venir.

Tu me supportes depuis quelques années et tu continues d'illuminer ma vie quotidiennement ! J'ai vraiment beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés et j'espère vraiment te rendre heureuse comme tu le mérites.

Tu sais aussi que je ne suis pas très à l'aise avec les mots alors il faut rester simple :
Je t'aime.

Table des matières

Introduction	13
Matériel et méthodes	22
Population d'étude	22
Critères d'inclusion.....	22
Critères d'exclusion.....	22
Recueil de données	22
Objectifs	24
Objectif principal.....	24
Objectifs secondaires.....	24
Méthodes statistiques	24
Résultats	26
Analyse descriptive des patients ayant reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie	27
Traitement de 1 ^{ère} ligne	27
Traitement de 2 ^{ème} ligne.....	28
Comparaison des caractéristiques des patients selon le groupe de survie	33
Facteurs pronostics associés à une survie inférieure à 6 mois chez les patients après le début d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie	39
Facteurs pronostics associés à la survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie	42
Données de survie après la 2^{ème} ligne de chimiothérapie	48
Discussion	51
Conclusion	60
Bibliographie	63

Liste des tableaux

Tableau 1 Essais contrôlés et randomisés des traitements de 2ème ligne après progression sous gemcitabine dans les cancers du pancréas avancés	16
Tableau 2 Description des patients.....	30
Tableau 3 Caractéristiques des patients des groupes de survie supérieure à 6 mois et inférieure ou égale à 6 mois après le début de la 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie.....	36
Tableau 4 Facteurs de risque de décès avant 6 mois après le début d'une 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie	40
Tableau 5 Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostics associés à la survie globale après le début de la 2ème ligne de chimiothérapie	44
Tableau 6 Description de la survenue du décès et des facteurs de risque en fonction des scores prédictifs de décès	49

Liste des figures

Figure 1 Flowchart	26
Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de survie globale après le début de la 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie	47
Figure 3 Survie globale après le début de la 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie	48
Figure 4 Courbes de survie globale Kaplan Meier après le début de la 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie chez les patients stratifiés selon le groupe pronostic	50

Abréviations

5FU : 5 Fluorouracile

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ASAT : Aspartate amino-transferase

ALAT : Alanine amino-transferase

CA 19.9 : Antigène carbohydre 19.9

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CRP : Protéine C-reactive

GGT : Gamma-Glutamyl transpeptidase

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMC : Indice de masse corporelle

IQR : Ecart interquartile

KPS : Karnofsky performance status

LDH : Lactate deshydrogenase

NLR : Neutrophiles Lymphocytes ratio

OR : Odds ratio

OMS : Organisation mondiale de la sante

PACS : Picture archiving and communication system

PAL : Phosphatase alcaline

PLR : Platelets Lymphocytes ratio

PNI : Prognosis nutritional index

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

Introduction

Au niveau mondial en 2018, avec environ 459 000 cas incidents et 432 000 décès, même s'il ne se place qu'à la 12^{ème} place en termes de fréquence, le cancer du pancréas représente la 7^{ème} cause de mortalité par cancer (1).

Dans les pays développés, il se place à la 4^{ème} place de cause de décès par cancer, chez les hommes et chez les femmes (2).

Il s'agit plutôt d'un cancer de la personne âgée avec un âge médian au diagnostic de 71 ans, et il survient plus fréquemment chez l'homme avec un sex-ratio de 1.5.

En France, entre 1982 et 2012, son incidence a doublé chez les hommes en passant de 4.9 à 9.9 pour 100 000 personnes par année et triplé chez les femmes en passant de 2,0 à 6.6 pour 100 000 personnes. Cette augmentation d'incidence a été plus importante chez la femme avec plus de 3,8% de variation annuelle moyenne contre 2.2% chez l'homme (3).

D'ici 2030, il deviendra la 2^{ème} cause de mortalité par cancer en Europe avec 540 000 décès estimés (4).

Le cancer du pancréas est le cancer digestif au pronostic le plus défavorable avec une survie à 5 ans de 7 à 8% tous stades confondus. Le traitement chirurgical reste le seul traitement curatif à l'heure actuelle et permet une survie à 5 ans de l'ordre de 20 à 30%. Cependant seulement 15 à 20% des patients peuvent en bénéficier. La majorité des cancers du pancréas ne sont pas résécables et sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique avec des survies respectives estimées de 9 à 12 mois et de 6 à 9 mois (5).

Le cancer du pancréas exocrine ou adénocarcinome du pancréas est le type histologique le plus fréquent (95%). Nous ne traiterons pas des tumeurs endocrines (5%) qui présentent un pronostic plus favorable ainsi qu'une thérapeutique spécifique.

La chimiothérapie est le traitement de référence pour la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas localement avancés ou métastatiques. Les traitements de 1^{ère} ligne permettent d'obtenir une survie globale (SG) de 6 à 12 mois et une survie sans progression (SSP) de 3 à 6 mois (6–8) : la gemcitabine en monothérapie est restée le traitement de référence de 1997 à 2011. L'essai de Burris *et al.* avait montré

sa supériorité par rapport au 5-Fluorouracile (5FU) surtout en termes de bénéfice clinique, de SG (5.6 vs 4.4 mois) et de SSP (9 vs 4 semaines) (6).

De nombreux essais se sont intéressés à l'association de la gemcitabine à d'autres molécules cytotoxiques (5FU, oxaliplatine, irinotecan, cisplatine) (9–12). Aucune combinaison n'avait montré de bénéfice en termes de survie par rapport à la gemcitabine en monothérapie, excepté l'erlotinib en 2007, qui avait montré une supériorité statistiquement significative mais modeste de moins de un mois avec une SG de 6.24 vs 5.91 mois et une survie à 1 an de 23 vs 17% et n'a donc pas trouvé sa place en pratique courante (13).

En 2011, l'essai de Conroy *et al.* a marqué un changement de pratique avec l'avènement du FOLFIRINOX (5FU + oxaliplatine + irinotecan) qui a montré une supériorité en termes de SG (11.1 vs 6.8 mois) et de SSP (6.4 vs 3.3 mois) en première ligne de traitement chez les patients présentant un adénocarcinome pancréatique métastatique comparé à la gemcitabine en monothérapie. Néanmoins, son utilisation reste restreinte à une population ciblée ayant un état général conservé, statut OMS 0 ou 1, sans altération du bilan hépatique. De plus, il présente un profil de tolérance médiocre avec des toxicités grade 3-4 plus fréquentes à type de diarrhée, asthénie ou neutropénie (7).

En 2013, la combinaison gemcitabine-nab-paclitaxel a montré sa supériorité en termes de SG (8.5 vs 6.7 mois) et de SSP (5.5 vs 3.7 mois) comparé à la gemcitabine seule et est devenue une seconde option de 1^{ère} ligne chez les patients ne pouvant bénéficier du FOLFIRINOX notamment chez les patients ayant un état général moins bon avec un performance status OMS à 2 (8).

On ne dispose actuellement pas d'essais prospectifs comparant le FOLFIRINOX et le gemzar-nab-paclitaxel en 1^{ère} ligne. Une étude rétrospective multicentrique américaine de 2018 avait comparé les 2 protocoles chez 654 patients et n'avait pas montré de différence significative sur la survie globale qui était de 13.8 et de 12.1 mois respectivement (HR 0.99, p=0.96) (14).

Après progression sous une première ligne de chimiothérapie, 40 à 50% des patients sont en mesure de recevoir une ou plusieurs lignes ultérieures (15).

En 2^{ème} ligne, la majorité des essais ont été réalisés avant la validation du FOLFIRINOX et de l'association gemzar-nab-paclitaxel en 1^{ère} ligne. On ne dispose pas de données prospectives pour ces derniers protocoles. Dans une analyse de 34 essais, comportant plus de 1500 patients ayant reçu de la gemcitabine en 1^{ère} ligne, on retrouvait une SG de 6 mois après un traitement de 2^{ème} ligne contre 2.8 mois avec des soins de support ($p=0.013$) (16). Ces dernières années, un plus grand nombre de patients a pu recevoir un traitement de 2^{ème} ligne avec l'amélioration de la survie apportée par ces nouveaux protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne. Les protocoles utilisés en 2^{ème} ligne sont à base de 5-Fluorouracile (5FU), oxaliplatine, irinotecan et sa forme nanoliposomale, gemcitabine, nab-paclitaxel et cisplatine.

Les données concernant le FOLFOX en 2^{ème} ligne après une première ligne de gemcitabine sont contradictoires (17–19). En 2014, l'essai multicentrique allemand randomisé et contrôlé de phase III de Oettle *et al.* montrait une supériorité par rapport au 5FU seul en termes de SG (5.9 vs 3.3 mois, HR=0.6, $p=0.010$) (18), alors qu'en 2016, l'essai multicentrique canadien, randomisé et contrôlé de phase III de Gill *et al.* qui comparait également le 5FU avec ou sans oxaliplatine en 2^{ème} ligne de chimiothérapie après progression sous gemcitabine en 1^{ère} ligne montrait un avantage du 5FU seul avec une toxicité accrue avec le FOLFOX et une SG de 9.9 vs 6.1 mois (HR=1.78, $p=0.024$) (19).

Une option valide en 2^{ème} ligne après progression sous gemcitabine est la combinaison entre le 5FU et l'irinotecan nanoliposomal. Dans l'essai multicentrique international, contrôlé et randomisé de phase III de Wang-Gillam *et al.*, elle permettait une SG prolongée par rapport au 5FU (6.1 vs 4.2mois, HR=0.75, $p=0.039$)(20). Malheureusement en France, l'utilisation de la forme nanoliposomale reste encore limitée.

Les principaux essais contrôlés et randomisés évaluant un traitement de 2^{ème} ligne après progression sous gemcitabine ont été résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 Essais contrôlés et randomisés des traitements de 2ème ligne après progression sous gemcitabine dans les cancers du pancréas avancés

Essai	CJP	N	Bras de traitement	de SG (mois)	HR	p-value	SSP (mois)	HR	p-value
2011 Pelzer <i>et al.</i> (17)	SG	46	5FU	4,8	0,45	0,008	ND	ND	ND
			Soins de confort	2,8					
2014 Oettle <i>et al.</i> (18)	SG	160	FOLFOX	5,9	0,66	0,01	2,9	0,68	0,019
			5FU	3,3			2,0		
2016 Gill <i>et al.</i> (19)	SSP	108	FOLFOX	6,1	1,78	0,02	3,1	1	0,99
			5FU	9,9			2,9		
2016 Wang-Gillam <i>et al.</i> (20)	SG	417	5FU + Nal-IRI	6,1	0,67	0,01	3,1	0,56	0,001
			Nal-IRI	4,9	0,99	0,94	2,7	0,81	0,10
			5FU	4,2	ND	ND	1,5	ND	ND

CJP : critère de jugement principal, N : nombre de patients, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, HR : hazard ratio, ND : non disponible, Nal-IRI : irinotecan nanoliposomal

Après progression sous FOLFIRINOX en 1^{ère} ligne, une cohorte rétrospective retrouvait une SG de 8.8 mois et une SSP de 5.1 mois sous gemcitabine-nab-paclitaxel (21). Dans une analyse post hoc de l'étude MPACT ayant validé le gemcitabine-nab-paclitaxel en 1^{ère} ligne, il était mis en évidence une SG de 15.7 mois pour la séquence inverse (gemcitabine-nab-paclitaxel en 1^{ère} ligne et FOLFIRINOX et 2^{ème} ligne) (22).

La décision d'initier ainsi que le choix du protocole de 2^{ème} ligne de chimiothérapie va dépendre de la 1^{ère} ligne utilisée, des éventuelles toxicités résiduelles ainsi que l'état général du patient.

Les recommandations actuelles proposent en 2^{ème} ligne (23,24) :

- Après une progression sous FOLFIRINOX, une chimiothérapie par gemzar-nab-paclitaxel.
- Après une progression sous gemcitabine plus ou moins nab-paclitaxel, une chimiothérapie combinée de 5FU avec soit de l'irinotecan nanoliposomal, soit de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan. Le choix de la combinaison pouvant dépendre, par exemple, de la disponibilité de l'irinotecan nanoliposomal ou des toxicités neurologiques résiduelles secondaire à l'utilisation du nab-paclitaxel.
- En cas de statut OMS à 2 et de souhait de poursuivre une chimiothérapie, une monothérapie par gemcitabine ou 5FU.
- En cas de statut OMS >2, des soins de confort exclusifs

Pour ces alternatives thérapeutiques, devant une survie globale qui reste limitée en 2^{ème} ligne, des facteurs pronostics sont à prendre en considération pour adapter le traitement à chaque patient. La plupart des facteurs pronostics de survie ont été identifiés chez des patients recevant de la gemcitabine en 1^{ère} ligne dont l'état général, l'âge au diagnostic, la localisation de la tumeur primitive, la perte pondérale, la sarcopénie, la présence d'un ictère au diagnostic, les douleurs traitées par opioïdes, la présence de métastases hépatiques ou péritonéales, le taux initial de CA19.9 ainsi que sa cinétique. D'autres paramètres biologiques ont également montré leur rôle pronostic : les taux d'ACE, LDH, CRP, neutrophiles, ASAT, ALAT, le rapport neutrophiles/lymphocytes (25–32).

En 2016, une revue de la littérature concernant l'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique retrouvait l'âge, l'état général et le taux de CA19.9 comme principaux marqueurs pronostics liés à la survie globale quelle que soit la thérapeutique utilisée (30).

Dans l'étude princeps de Conroy *et al.* qui avait montré la supériorité du FOLFIRINOX par rapport à la gemcitabine dans l'adénocarcinome du pancréas métastatique, l'analyse multivariée avait retrouvé la présence de métastases synchrones (HR=2.47,

p<0.003), hépatiques (HR=1.58, p<0.051), une hypoalbuminémie (< 35g/L) (HR=1.85, p<0.001) et un âge de plus de 65 ans (HR=1.47, p<0.019) comme facteurs de mauvais pronostic associés à un risque majoré de décès(7).

Pour l'association gemzar-nab-paclitaxel, on retrouve dans l'étude initiale de Von Hoff *et al.*, le mauvais état général (KPS 70-80%) et la présence de métastases hépatiques comme des facteurs de mauvais pronostic associés à un risque majoré de décès dans l'analyse multivariée avec respectivement un HR à 1.49 (p<0.001) et 1.75 (p<0.001). (8). Dans une analyse post hoc de l'étude de Von Hoff, Tabernero *et al.* ont cherché à identifier des facteurs pronostics et confirmaient que le mauvais état général et la présence de métastases hépatiques étaient des facteurs de mauvais pronostic associés à un risque accru de décès avec des HR de 1.60 (p<0.001) et de 1.81 (p<0.001). Au contraire un âge de moins de 65 ans était un facteur associé à la survie globale(HR=0.81, p=0.019). Le nombre de sites métastatiques ne semblait pas influencer la SG (HR=1.08, p=0.086) (33).

Une étude française rétrospective multicentrique de 2017 avait inclus 195 patients ayant un adénocarcinome localement avancé ou métastatique qui avaient reçu de la gemcitabine en 1^{ère} ligne et avait recherché des facteurs associés à une survie globale de plus de 12 mois (après le diagnostic de la maladie) et établit un score prédictif de survie. Dans l'analyse multivariée, les 3 critères associés significativement à une survie prolongée étaient l'absence de métastases hépatiques (p=0,001), un taux de CA 19.9 < 250 U/mL (p=0.009) et le fait d'avoir une maladie localement avancée (p=0.015). Le score clinique pondéré par ces critères permettait de séparer leur population avec des médianes de survie de 7.7, 13.5, 19.7 et 21 mois (34).

Dans l'essai monocentrique rétrospectif de Sinn *et al.* (35) sur 208 patients atteints d'adénocarcinome du pancréas avancé ayant bénéficié d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie après progression sous gemcitabine, il avait été montré que l'état général (score KPS>90%), le taux de CA 19.9 (<37U/mL) et la durée de la 1^{ère} ligne de traitement (>4 mois) étaient des facteurs pronostics associés à la survie globale. Les auteurs avaient pondéré ces derniers critères qui permettaient de séparer les patients en 3 groupes de survie avec des médianes de survie respectives à 3,8 mois, 7,1 mois et 9,3 mois. Ainsi les auteurs proposaient de reconsidérer l'utilisation d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie chez les patients avec mauvais état général, un taux de

CA 19.9 élevé à l'initiation du traitement et une chimiothérapie de 1^{ère} ligne de durée courte.

Dans une autre série rétrospective française de 2017 incluant 261 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas avancé traité par une 2^{ème} ligne de chimiothérapie, l'âge, le tabagisme, la présence de métastases hépatiques, les douleurs, l'ictère, la présence d'ascite et la durée de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie avaient été identifiés comme des facteurs pronostics associés à la survie globale. Dans cette étude, le protocole de traitement de 1^{ère} ligne n'était pas un facteur pronostic : en effet 71% des patients avaient reçu une chimiothérapie à base de gemcitabine et 29%, un traitement à base de 5FU +/-oxaliplatine et/ou irinotecan. Les auteurs avaient par la suite établi un score pronostic permettant de séparer leur population en 3 groupes de survie avec des médianes de survies respectives de 11,3, 3,6 et 1.4 mois et celui-ci avait été validé sur une cohorte externe (36).

Une série rétrospective monocentrique italienne de 2018 incluant 144 patients (26) qui recherchait des facteurs pronostics chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas avancé et qui recevaient un traitement de 2^{ème} ligne, avait quant à elle identifié 3 facteurs pronostics associés à la survie globale (définie par le délai entre le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie et la date de décès ou de progression) en analyse multivariée, à savoir le bon état général (OMS = 0), le taux de CA19.9 (<10 fois la limite supérieure de la normale) et le taux de LDH (inférieur à la limite supérieure de la normale) avec respectivement, des survies de 8,55 vs 3,42 mois (HR =1.94, P=0.009), de 10,72 vs 3.91 mois (HR = 2.99, P=0.006) et de 10.72 vs 4,77 mois (HR=2.10, P=0.029). Dans cette série, la durée et le protocole de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, le nombre de sites métastatiques et le NLR ne sortaient pas en tant que facteurs associés à la survie. Le traitement de 1^{ère} ligne était pour 85% des patients un protocole à base de gemcitabine et 10% des patients avaient reçu du FOLFIRINOX.

Le CA 19.9 est le biomarqueur pronostic le plus utilisé dans l'adénocarcinome du pancréas, quel que soit le stade de la maladie. Il est utilisé à des fins diagnostiques, de suivi thérapeutique et en tant que facteur pronostic. Dans une large méta-analyse, Ballehaninna *et al.* (37) avaient montré en situation curative qu'un taux de CA 19.9 pré opératoire normal (<37 U/mL) était un facteur associé à une survie globale prolongée

avec une médiane de 32 à 36 mois contre 12 à 15 mois pour les patients ayant un taux anormal (> 37U/mL). Le rôle pronostic du CA 19.9 dans l'adénocarcinome du pancréas non résécable avait été suggéré dans une étude monocentrique rétrospective italienne de 181 patients : le groupe de patients avec un taux élevé de CA 19.9 (>37U/mL) avant initiation de la première ligne de chimiothérapie avait une survie globale moindre avec une médiane de 9.21 mois *versus* 18.49 mois comparé au groupe CA19.9 élevé (>37U/mL) (38).

Le rapport neutrophiles sur lymphocytes (NLR) figure également parmi les facteurs pronostics biologiques étudiés. Un NLR élevé était associé à une survie globale plus courte, une mauvaise réponse à la chirurgie en cas de tumeur opérable, et à la chimiothérapie (28,39). Dans un essai rétrospectif monocentrique de 146 patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique évaluant le NLR, il avait été montré qu'un NLR <3 était associé à une survie globale supérieure (8.7vs 4.9 mois, P= 0.003) et on retrouvait une tendance similaire pour la survie sans progression (6.2 vs3.7 mois, P=0.04). Cependant, il n'était pas retrouvé les mêmes résultats en ce qui concerne le rapport plaquettes sur lymphocytes (PLR) et le rapport neutrophiles sur plaquettes. Les autres facteurs pronostics associés à la survie globale identifiés dans cette étude étaient l'âge (≤ 60 ans), l'état général (OMS <2) alors que la présence d'une cholestase était associée à un pronostic défavorable (28). Dans une méta analyse de 11 études de Yang *et al.*, le NLR était également associé aux tumeurs de type indifférenciées, un taux élevé de CRP et d'albumine abaissé (39).

La qualité de vie est également un indicateur intéressant mais son accessibilité reste limitée en rétrospectif.

Malgré les différentes lignes de traitement disponibles, peu de patients sont aptes à recevoir plus d'une ligne de chimiothérapie. Devant l'efficacité avérée, bien que modeste de ces thérapies, il est indispensable de sélectionner les patients en mesure de recevoir plus d'une ligne de chimiothérapie et pour lesquels, l'utilisation d'un traitement ne sera pas délétère.

Nous nous sommes donc intéressés dans un premier temps aux facteurs prédictifs de survie inférieure à 6 mois chez les patients bénéficiant d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie. Dans un second temps, nous analyserons les facteurs pronostics

associés à la survie globale chez ces mêmes patients avec élaboration d'un score pronostic avec des variables facilement disponibles.

Matériel et méthodes

Population d'étude

Critères d'inclusion

- Patients âgés de plus de 18 ans au moment du diagnostic
- Adénocarcinome du pancréas localement avancé, métastatique synchrone et métachrone
- Chimiothérapie entre le 1^{er} janvier 2011 et le 1^{er} décembre 2018 dans l'unité de cancérologie digestive du CHU de Caen

Critères d'exclusion

- Types histologiques autres qu'adénocarcinome
- Adénocarcinome pancréatique réséqué sans récurrence
- Adénocarcinome pancréatique borderline sans évolution vers une forme localement avancée ou métastatique

Recueil de données

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique réalisée au CHU de Caen. La liste des patients ayant reçu une chimiothérapie par FOLFIRINOX, GEMZAR, GEMZAR-NAB-PACLITAXEL, FOLFOX, FOLFIRI, 5FU-CISPLASTINE ou GEMZAR-CISPLATINE entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2018 a été extraite à partir du logiciel CHIMIO® par le pharmacien référent de l'unité de reconstitution des chimiothérapies. A partir de cette liste, les patients ont été inclus dans l'étude selon les critères décrits. Les données suivantes étaient ensuite recueillies dans le dossier patient informatisé Crossway/USV2, logiciel informatique du CHU de Caen :

Caractéristiques du patient :

- Âge au début du traitement par chimiothérapie
- Sexe
- Score de Charlson : index de co-morbidités pondéré par l'âge (Annexe 1) (40)
- Mode de diagnostic
- Poids de forme
- Date des premiers symptômes
- Dates de la première imagerie
- Date de la première consultation au CHU

- Temps du trajet en minutes entre le CHU et le domicile en voiture selon les données de géolocalisation de Google Maps
- Traitement antérieur à la 2^{ème} ligne de chimiothérapie : chirurgie, chimiothérapie adjuvante, chimiothérapie(s) antérieure(s)
- Date de décès ou des dernières nouvelles

Caractéristiques de la tumeur avant la chimiothérapie

- Tumeur : localisation, taille, envahissement vasculaire
- Métastases : nombre, localisation des métastases et si présence de métastases hépatiques : nombre et taille de la plus grande
- Histologie : moyen de prélèvement, contributif et non contributif, si prélèvement par écho-endoscopie : taille de l'aiguille, nombre de passage

Drainage biliaire : Date, voie d'abord, type de prothèse

Avant l'initiation du traitement de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne :

- Poids, taille, IMC
- Statut OMS
- Chimiothérapie : molécule utilisée, ligne de traitement, date de début
- Présence de douleurs nécessitant des antalgiques paliers 3
- Biologie : hémoglobine, plaquettes, neutrophiles, lymphocytes, albumine, pré-albumine, créatinine, bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, PAL, LDH
- Marqueurs tumoraux : CA 19.9, ACE
- Imagerie sur le système d'archivage d'imagerie numérisée (PACS) : mesure de la densité du psoas droit et gauche en L3 en Houndsfield avec l'utilisation d'une ellipse à la hauteur de L3 au niveau des apophyses transverses

Après l'initiation du traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne:

- Nombres de cures et date des cures
- Report de cures et la cause
- Toxicité de grade 3 et 4
- Pause thérapeutique
- Réévaluation par l'oncologue référent (réponse, stabilité, progression) : ACE, CA 19.9, Imagerie

Objectifs

Objectif principal

- Identifier les facteurs prédictifs d'une survie inférieure à 6 mois chez les patients ayant un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique traités par une deuxième ligne de chimiothérapie.

Objectifs secondaires

- Identifier les facteurs prédictifs de survie globale chez les patients ayant un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique traités par une 2^{ème} ligne de chimiothérapie.
- Elaboration d'un score pronostic de survie chez les patients ayant un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique traités par une 2^{ème} ligne de chimiothérapie.

Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS par l'unité de biostatistique du CHU de Caen. Les tests statistiques étaient bilatéraux avec un risque de 1^{ère} espèce de 5%. Les données qualitatives ont été décrites selon leur fréquence et ont été comparées selon un test de Chi² ou un test exact de Fischer si les conditions pour le Chi² n'étaient pas valides. Les données quantitatives ont été décrites selon leur moyenne avec écart type et selon la médiane avec écart interquartile (IQR) 25-75 (Q1-Q3).

La recherche de facteurs prédictifs de survie inférieure à 6 mois a été réalisée en analyse univariée et multivariée selon une régression logistique avec une modélisation pour une survie inférieure à 6 mois. Les variables avec une p-value < 0.10 en analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié.

Un modèle de Cox multivarié avec sélection backward a été utilisé afin de déterminer les variables indépendamment associées à la survie. La survie globale était définie comme l'intervalle entre la date de début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie et la date de décès ou de dernières nouvelles.

Le score pronostic était ensuite élaboré selon les variables significatives avec pondération par un coefficient β . La probabilité de survie pour chaque patient était ensuite estimée selon le score prédictif et les patients étaient ensuite répartis en

quartiles avec 4 groupes de pronostics différents. La survie globale était ensuite analysée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Les tests statistiques ont été considérés comme significatifs pour $p < 0.05$.

Résultats

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2018, 817 patients ont reçu au moins un des protocoles de chimiothérapie suivant : FOLFIRINOX, FOLFOX, FOLFIRI, 5FU-CISPLATINE, GEMCITABINE, GEMCITABINE-NAB-PACLITAXEL, GEMCITABINE-CISPLATINE. Après consultation du dossier patient informatisé, 253 patients avaient reçu de la chimiothérapie pour un adénocarcinome du pancréas tous stades confondus, 17 patients avaient bénéficié d'une chirurgie à visée curative sans récurrence au moment du recueil, 5 patients n'avaient au final pas reçu de chimiothérapie, 6 patients n'ont pas été analysés du fait de données manquantes sur la survie. 222 patients avaient reçu une ligne de chimiothérapie et au moins 110 patients (49%) avaient reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie et ont donc été inclus dans l'analyse.

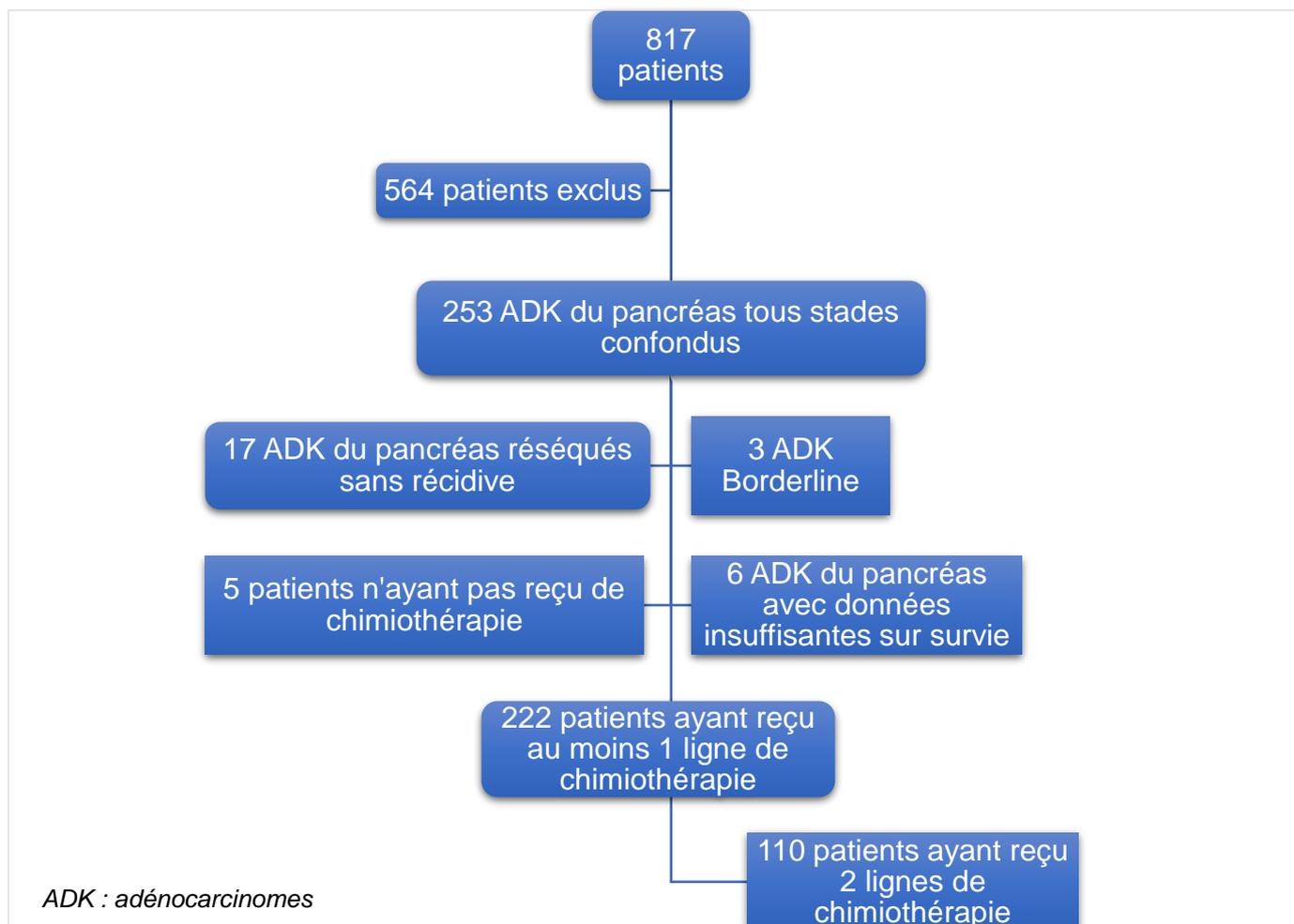


Figure 1 Flowchart

Analyse descriptive des patients ayant reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie

Parmi les 110 patients qui ont reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie, 4 patients étaient encore en vie à la date de fin du recueil. La médiane de survie après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie était de 6.33 mois (5.0-7.7), la médiane de survie des patients ayant bénéficié d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie, après le diagnostic de la maladie, était de 18.6 mois (11.9-33.5). La médiane de survie des patients qui n'ont reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie était de 8.4 mois (4.6-16.8).

L'âge moyen des patients était de 64.3 ans (± 9.8) avec un sex ratio à 1.4 : 64 (58%) patients étaient des hommes, 46 (42%) des femmes. Le score de Charlson médian était quant à lui de 8 (7-9).

Le mode de diagnostic reposait essentiellement sur des manifestations cliniques telles que les douleurs abdominales, l'altération de l'état général et l'ictère présents chez respectivement 61%, 41% et 34% des patients.

La majorité des tumeurs étaient situées au niveau de la tête et de l'isthme du pancréas, chez 84 patients soit pour 76% des patients. Chez 44% des patients, il existait des métastases synchrones.

Une preuve histologique était disponible pour 86% des patients avant l'instauration d'une chimiothérapie.

Une chirurgie curative avait été réalisée chez 27 patients (24%) et 22 patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante. Le délai moyen entre la chirurgie et l'apparition de lésion secondaire ou d'une récurrence locale était de 14.3 mois (11.0-20.4).

Traitement de 1^{ère} ligne

En ce qui concerne le traitement de 1^{ère} ligne, 59 patients (54%) avaient reçu de la chimiothérapie à base de 5FU (associé ou non à l'oxaliplatine et/ou l'irinotecan) dont 46 patients ayant reçu du FOLFIRINOX.

Cinquante et un patients (46%) avaient reçu une chimiothérapie à base de GEMCITABINE associée ou non à une autre molécule cytotoxique (NAB-PACLITAXEL ou OXALIPLATINE ou ERLOTINIB) avec 45 patients ayant reçu de la gemcitabine en monothérapie.

La durée médiane de chimiothérapie de 1^{ère} ligne était de 5.2 mois (3.0-9.0). Durant cette 1^{ère} ligne de chimiothérapie, 64% des patients avaient eu un report de cure, 39% une toxicité grade 3-4 et 38% des patients avaient eu une pause thérapeutique.

Un drainage des voies biliaires a été effectué pour 60 patients (54%) dont 44 (73%) avant la 1^{ère} ligne de chimiothérapie.

Au moment d'initier la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, le taux de CA19.9 était supérieur à 200 UI/mL pour 56 (58%) patients, 20 (21%) patients avaient un taux normal <37UI/mL. En ce qui concerne, le taux d'ACE, celui était augmenté pour 82% des patients.

Traitement de 2^{ème} ligne

A l'initiation de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie, 94 patients (85%) avaient une tumeur métastatique et 16 patients (14%) une tumeur localement avancée.

Les localisations secondaires étaient principalement hépatiques, péritonéales et pulmonaires qui étaient présentes chez respectivement 54%, 34% et 28% des patients. À noter que chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie curative antérieure, il existait 9 patients qui présentaient une récurrence locale.

Sur les 110 patients, plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été prescrits, 7 groupes de traitement de 2^{ème} ligne ont été identifiés, 34% des patients ont reçu de la gemcitabine en monothérapie, 26% du FOLFOX, 14% du FOLFIRINOX et 14% de la gemcitabine associée au nab-paclitaxel. Une radio-chimiothérapie de consolidation a été réalisée chez 4 patients après le traitement de 2^{ème} ligne.

La perte de poids moyenne entre le poids de forme et le poids avant le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie était de 15.5 kg (± 10).

L'état général était conservé au début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie chez 87 (79%) patients avec un score OMS à 0 pour 38 (34%) patients et à 1 pour 49 (45%) patients.

Les taux de CA19.9 et d'ACE avant traitement de 2^{ème} ligne étaient augmentés pour respectivement 80 et 71% des patients. Le pourcentage médian de variation des marqueurs entre le début de la 1^{ère} ligne et la 2^{ème} ligne de chimiothérapie était de +62.9% (0.0-287.9) pour le CA19.9 et de +54.0% (0.0-150.0) pour l'ACE avec à souligner 22 et 41% de données manquantes respectivement. Les taux de LDH n'ont pas été pris en compte dans l'analyse avec 99% de données manquantes.

La densité moyenne du psoas droit et gauche était de 54.3 UH (± 10.0) et 54.1 UH (± 10.3), il y avait 47% de données manquantes.

Les caractéristiques biologiques avant l'initiation de la 2^{ème} ligne sont présentées dans le tableau 2.

Les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne ont été répartis en 2 groupes : patients avec une survie inférieure ou égale à 6 mois (n=57) et patients avec une survie supérieure 6 mois (n=53).

Tableau 2 Description des patients

Caractéristiques initiales	Tous les patients (N=110)
Homme, n(%)	64 (58)
Âge au début du traitement (en année), moyenne \pm écart-type	64.3 \pm 9.8
Temps trajet domicile-CHU (en minutes), médiane (Q1-Q3)	45 (15-75)
Score de Charlson, médiane (Q1-Q3)	8 (7-9)
Mode de Diagnostic	
Altération de l'état général, n(%)	44 (41)
Douleurs, n(%)	66 (61)
Ictère, n(%)	37 (34)
Anémie, n(%)	2 (2)
Fortuit, n(%)	7 (6)
Diabète, n(%)	7 (6)
Diarrhée, n(%)	4 (4)
Localisation de la Tumeur, n(%)	
Tête/ Isthme	84 (76)
Corps / Queue	26 (24)
Métastases synchrones au diagnostic, n(%)	48 (44)
Preuve histologique, n(%)	95 (86)
Traitements antérieurs à la 2^{ème} ligne de chimiothérapie	
Chirurgie antérieure, n(%)	27 (24)
Délai entre chirurgie et récurrence (en mois), médiane (Q1-Q3) (n=27)	14.3 (11.0-20.4)
Drainage biliaire, n(%)	60 (54)
Premier drainage, n(%)	
1 ^{er} drainage avant 1 ^{ère} ligne	44 (73)
1 ^{er} drainage après 1 ^{ère} ligne	16 (27)
Protocole de chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne, n(%)	
FOLFIRINOX	46 (42)
GEMCITABINE	45 (41)
GEMCITABINE-NAB-PACLITAXEL	3 (3)
CA19.9 avant la 1 ^{ère} ligne (UI/mL)	
< 37, n(%)	20 (21)
37 - 200, n(%)	21 (22)
> 200, n(%)	56 (58)
ACE avant la 1 ^{ère} ligne (UI/mL)	
Normal, n(%)	15 (18)
Augmenté, n(%)	67 (82)
Tolérance de la 1^{ère} ligne	
Report de cure pendant la 1 ^{ère} ligne, n(%)	71 (64)
Toxicité grade 3-4 pendant la 1 ^{ère} ligne, n(%)	42 (39)
Durée de la 1 ^{ère} ligne (en mois), médiane (Q1-Q3)	5.2 (3.0-9.0)
Pause en 1 ^{ère} ligne, n(%)	42 (38)

Tableau 2 (suite)

Chimiothérapie de 2^{ème} ligne	Tous les patients (N=110)
Protocole de chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne	
FOLFIRINOX, n(%)	16 (14)
GEMZAR, n(%)	38 (34)
GEMZAR ABRAXANE, n(%)	15 (14)
FOLFOX, n(%)	29 (26)
5FU CISPLATINE, n(%)	2 (2)
GEMOX, n(%)	5 (4)
FOLFIRI, n(%)	5 (4)
Radio-chimiothérapie de consolidation, n(%)	4 (4)
Description de la maladie tumorale avant l'initiation de la 2^{ème} ligne	
Stade n(%)	
Localement avancé	16 (14)
Métastatique	94 (85)
Présence de métastases, n(%)	94 (85)
Nombre de sites métastatiques au début de la 2 ^{ème} ligne, n(%)	
	0 16 (14)
	1 57 (51)
	>1 37 (34)
Localisation des métastases	
Hépatique, n(%)	60 (54)
Péritonéal, n(%)	38 (34)
Pulmonaire, n(%)	31 (28)
Osseux, n(%)	2 (2)
Ganglionnaire, n(%)	7 (6)
Récidive locale, n(%)	9 (8)

Tableau 2 (suite)

Caractéristiques avant l'initiation de la 2^{ème} ligne	Tous les patients (N=110)
ΔPoids (Poids de forme - Poids début chimiothérapie en kg), moyenne ± écart-type	15.5 ± 10.0
Statut OMS, n(%)	
0	38 (35)
1	49 (45)
>1	21 (19)
IMC (kg/m ²), médiane (Q1-Q3)	21.4 (19.0-24.6)
Douleurs, n(%)	51 (47)
Densité du psoas droit (en Hounsfield), moyenne ± écart-type (n=58)	54.3 ± 10.0
Densité du psoas gauche (en Hounsfield), moyenne ± écart-type (n=58)	54.1 ± 10.3
CA19.9 avant la 2 ^{ème} ligne (UI/mL)	
< 37, n(%)	18 (20)
37 - 200, n(%)	13 (14)
> 200, n(%)	60 (66)
ACE avant la 2 ^{ème} ligne (UI/mL)	
Normal, n(%)	8 (10)
Augmenté, n(%)	71 (90)
Pourcentage de cinétique CA19.9 (Delta/ CA19.9 1 ^{ère} ligne) (en %), médiane (Q1-Q3)	+62.9 (0.0-287.9)
Pourcentage de cinétique ACE (Delta/ ACE 1 ^{ère} ligne) (en %), médiane (Q1-Q3)	+54.0 (0.0-150.0)
Biologie avant la 2^{ème} ligne	
Neutrophiles (/mm ³), médiane (Q1-Q3)	4395 (3333-5940)
Lymphocytes (/mm ³), moyenne ± écart-type (n=27)	1175.2 ± 595.8
Rapport neutrophiles/lymphocytes, moyenne ± écart-type (n=27)	6.26 ± 4.71
CRP (mg/L), médiane (Q1-Q3) (n=12)	10.5 (3.5-42.0)
Hémoglobine (g/dL), moyenne ± écart-type	12.13 ± 1.56
Plaquettes (G/L), médiane (Q1-Q3)	227 (176-302)
Rapport plaquettes/lymphocytes, médiane (Q1-Q3) (n=27)	0.24 (0.14-0.42)
Créatinine (μmol/L), médiane (Q1-Q3)	59.5 (50.0-70.0)
Albumine (g/L), moyenne ± écart-type (n=23)	30.43 ± 4.77
Bilirubine (μmol/L), n(%)	
Normale	71 (84)
Augmenté	13 (15)
ASAT (UI/L), n(%)	
Normal	58 (70)
Augmenté	25 (30)
ALAT (UI/L), n(%)	
Normal	57 (69)
Augmenté	25 (30)
GGT (UI/L), n(%)	
Normal	28 (29)
Augmenté	67 (70)
PAL (UI/L), n(%)	
Normal	20 (22)
Augmenté	71 (78)

Comparaison des caractéristiques des patients selon le groupe de survie

Les caractéristiques initiales étaient comparables entre les 2 groupes de survie. (Tableau 3). Le temps de trajet médian entre le domicile et le CHU était plus court de 35 minutes dans le groupe survie >6 mois sans que la différence ne soit statistiquement significative ($p=0.083$).

Le mode de diagnostic n'était pas significativement différent entre les 2 groupes de survie. Au diagnostic de la maladie néoplasique, 47% des patients du groupe survie ≤ 6 mois avaient des métastases synchrones. Une preuve histologique était disponible chez 83% des patients de ce groupe. L'analyse descriptive concernant la différenciation tumorale, la présence d'embols vasculaires, d'engainements périnerveux et la marge de résection n'a pas été prise en compte devant le taux de données manquantes.

Les patients ayant bénéficié d'une chirurgie curative avaient une survie plus prolongée, 35.1% des patients du groupe survie >6 mois avaient été opérés contre 13.2% des patients du groupe survie ≤ 6 mois avec une différence statistiquement significative ($p=0.008$). Le délai entre la chirurgie curative et la récurrence n'était pas différent dans nos groupes, avec une moyenne de 14.0 mois dans le groupe >6 mois.

Le traitement de 1^{ère} ligne comportait principalement du FOLFIRINOX et de la gemcitabine pour respectivement 42% et 40% des patients dans le groupe survie >6 mois et n'était pas différent par rapport au groupe survie ≤ 6 mois. La durée médiane de la 1^{ère} ligne de traitement était également comparable entre nos groupes de survie. La tolérance n'était pas différente dans les 2 groupes de survie en termes de report de cure, toxicité de grade 3-4 et de pause.

Les taux de CA19.9 en début de 1^{ère} ligne étaient répartis de façon équivalente dans les 2 groupes de survie alors qu'il existait une différence statistiquement significative concernant le taux d'ACE avec 92% des patients ayant un taux augmenté dans le groupe survie ≤ 6 mois contre 71% dans le groupe survie >6 mois ($p=0.021$). Ce résultat restant discutable devant la proportion de données manquantes (25%).

Dans le groupe survie ≤ 6 mois, un drainage biliaire avait été réalisé chez 66% des patients contre 44% dans le groupe survie >6 mois ($p=0.02$), 68% des drainages avaient été réalisés avant le début de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie et il n'y avait pas de différence dans les 2 groupes sur ce dernier critère.

Avant la 2^{ème} ligne de chimiothérapie, le stade tumoral, localement avancé ou métastatique, et le nombre de sites métastatiques étaient comparables dans les 2 groupes. Les patients avec une récurrence locale après chirurgie à visée curative semblaient avoir une survie plus prolongée ($p=0.033$) mais les effectifs étaient faibles ne permettant pas de réaliser des tests statistiques puissants.

L'état général était significativement moins bon avec un statut OMS à 0 et 1 pour respectivement 48% et 46% des patients du groupe survie >6 mois *versus* 21% et 44% dans le groupe ≤ 6 mois ($p=0.0001$).

La perte entre le poids de forme et le poids au début de la 2^{ème} ligne de traitement était significativement différente entre les 2 groupes ($p=0.0008$) avec une perte moyenne de 12.2 kg (± 9.1) dans le groupe survie >6 mois et de 18.9 kg (± 9.8) dans le groupe survie ≤ 6 mois. La densité moyenne du psoas droit et gauche n'était pas différente entre les 2 groupes ($p=0.603$ et $p=0.924$).

Aucune différence significative n'était mise en évidence quel que soit le protocole de 2^{ème} ligne utilisé entre les 2 groupes de survie. Les protocoles les plus utilisés étaient la gemcitabine, le FOLFOX, le FOLFIRINOX et le gemzar-abraxane. Tous les patients ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie de consolidation après le traitement de 2^{ème} ligne étaient dans le groupe survie >6 mois.

Sur le plan biologique, avant le début de la 2^{ème} ligne de traitement, le taux médian de polynucléaires neutrophiles était significativement plus élevé dans le groupe survie ≤ 6 mois ($p=0.013$), ce taux était de 5022 (3860-7027) contre 4061 (2912-5506) dans le groupe survie >6 mois. Le taux d'hémoglobine était quant à lui significativement plus élevé dans le groupe survie >6 mois ($p=0.004$) avec un taux moyen de 12.57 (± 1.55) contre 11.5 (± 1.46).

Le bilan hépatique n'était pas différent sur les 2 groupes en dehors de la bilirubinémie et de la PAL qui étaient significativement plus élevées dans le groupe survie ≤ 6 mois ($p=0.005$ et $p=0.049$ respectivement). Les données manquantes concernant l'albuminémie et le taux de lymphocytes ne nous ont pas permis de réaliser d'analyse fiable sur ces critères et par conséquent les rapports NLR et PLR n'ont pas été pris en compte.

Le taux de CA19.9 avant le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie était significativement plus élevé dans le groupe survie ≤ 6 mois ($p=0.022$), un taux >200 UI/mL était observé pour 82% des patients du groupe de survie ≤ 6 mois contre 54% des patients du groupe survie >6 mois. Cependant il n'existait pas de différence entre les 2 groupes de survie concernant le taux d'ACE avant le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie ($p=0.07$).

Le pourcentage de variations du CA19.9 entre le début de la 1^{ère} ligne et de la 2^{ème} ligne n'était pas différent entre les 2 groupes de survie. La cinétique de variation du taux d'ACE entre la 1^{ère} ligne et la 2^{ème} ligne était significativement plus importante dans le groupe survie ≤ 6 mois ($p=0.009$), elle était de +78.6% (43.6-280.0) contre +28.1% (0.0-113.7) dans le groupe survie >6 mois. Cependant nous émettons des réserves concernant ce résultat devant le taux de données manquantes.

Ces données sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 Caractéristiques des patients des groupes de survie supérieure à 6 mois et inférieure ou égale à 6 mois après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie

Caractéristiques initiales	Survie ≤ 6 mois (N=53)	Survie > 6mois (N=57)	p-value
Homme, n(%)	29 (55)	35 (61)	0.477
Age au début du traitement (en année), moyenne ± écart-type	64.8 ± 8.8	63.8 ± 10.7	0.600
Temps trajet domicile-CHU (en min), médiane (Q1-Q3)	60 (20-77)	25 (15-70)	0.083
Score de Charlson, médiane (Q1-Q3)	8 (7-9)	8 (7-9)	0.851
Mode de Diagnostic			
Altération de l'état général, n(%)	24 (45)	20 (36)	0.346
Douleurs, n(%)	36 (68)	30 (54)	0.154
Ictère, n(%)	18 (34)	19 (34)	0.949
Anémie, n(%)	1 (2)	1 (2)	1.000
Fortuit, n(%)	3 (6)	4 (7)	1.000
Diabète, n(%)	2 (4)	5 (9)	0.438
Diarrhée, n(%)	3 (6)	1 (2)	0.359
Localisation de la Tumeur, n(%)			
Tête/ Isthme	42 (79)	42 (74)	0.493
Corps / Queue	11 (21)	15 (26)	
Métastases synchrones au diagnostic, n(%)	25 (47)	23 (40)	0.471
Preuve histologique, n(%)	44 (83)	51 (89)	0.324
Traitements antérieurs à la 2^{ème} ligne de chimiothérapie			
Chirurgie antérieure, n(%)	7 (13)	20 (35)	0.008
Délai entre chirurgie et récidence (en mois), médiane (Q1-Q3) (n=27)	14.0 (11.0-37.5)	14.5 (11.3-19.4)	0.934
Drainage biliaire, n(%)	35 (66)	25 (44)	0.020
Premier drainage, n(%)			
1 ^{er} drainage avant 1 ^{ère} ligne	27 (77)	17 (68)	0.430
1 ^{er} drainage après 1 ^{ère} ligne	8 (23)	8 (32)	
Protocole de chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne, n(%)			
FOLFIRINOX	22 (41)	24 (42)	0.827
GEMCITABINE	22 (41)	23 (40)	
GEMCITABINE-NAB-PACLITAXEL	2 (4)	1 (2)	
CA19.9 avant la 1 ^{ère} ligne (UI/mL)			
< 37, n(%)	8 (19)	12 (22)	0.385
137 - 200, n(%)	7 (16)	14 (26)	
> 200, n(%)	28 (65)	28 (52)	
ACE avant la 1 ^{ère} ligne (UI/mL)			
Normal, n(%)	3 (7)	12 (29)	0.021
Augmenté, n(%)	37 (92)	30 (71)	
Tolérance de la 1^{ère} ligne			
Report de cure pendant la 1 ^{ère} ligne, n(%)	35 (66)	36 (63)	0.752
Toxicité grade 3-4 pendant la 1 ^{ère} ligne, n(%)	19 (37)	23 (40)	0.742
Durée de la 1 ^{ère} ligne (en mois), médiane (Q1-Q3)	5.2 (.0-8.1)	5.2 (3.1-9.3)	0.594
Pause en 1 ^{ère} ligne, n(%)	23 (43)	57 (52)	0.278

Tableau 3 (suite)

Chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne	Survie ≤ 6 mois (N=53)	Survie > 6 mois (N=57)	p-value
Type de chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne			
FOLFIRINOX, n(%)	6 (11)	10 (17)	0.355
GEMZAR, n(%)	21 (40)	17 (30)	0.280
GEMZAR ABRAXANE, n(%)	5 (9)	10 (17)	0.215
FOLFOX, n(%)	15 (28)	14 (25)	0.672
5FU CISPLATINE, n(%)	1 (2)	1 (2)	1.000
GEMOX, n(%)	3 (6)	2 (3)	0.671
FOLFIRI, n(%)	2 (4)	3 (5)	1.000
Radio-chimiothérapie de consolidation, n(%)	0 (0)	4 (7)	0.119
Description de la maladie tumorale avant l'initiation de la 2^{ème} ligne			
Stade n(%)			
Localement avancé	7 (13)	9 (16)	0.701
Métastatique	46 (87)	48 (84)	
Présence de métastases, n(%)	46 (87)	48 (86)	0.899
Nombre de sites métastatiques au début de la 2 ^{ème} ligne, n(%)			
0	8 (15)	9 (16)	0.670
1	25 (47)	31 (54)	
>1	20 (38)	17 (30)	
Localisation des métastases			
Hépatique, n(%)	31 (58)	29 (51)	0.423
Péritonéal, n(%)	22 (41)	16 (28)	0.139
Pulmonaire, n(%)	17 (32)	14 (25)	0.381
Osseux, n(%)	1 (2)	1 (2)	1.000
Ganglionnaire, n(%)	4 (7)	3 (5)	0.709
Récidive locale, n(%)	1 (2)	8 (14)	0.033
Caractéristiques avant l'initiation de la 2^{ème} ligne			
ΔPoids (Poids de forme - Poids début chimiothérapie en kg), moyenne ± écart-type	18.9 ± 9.8	12.2 ± 9.1	<0.001
Statut OMS, n(%)			
0	11 (21)	27 (48)	<0.001
1	23 (44)	26 (46)	
>1	18 (35)	3 (5)	
IMC (kg/m ²), médiane (Q1-Q3)	20.2 (18.1-23.2)	22.7 (20.1-26.8)	0.001
Douleurs, n(%)	24 (45)	27 (48)	0.759
Densité du psoas droit (en Hounsfield), moyenne ± écart-type	55.1 ± 11.2	53.7 ± 9.1	0.603
Densité du psoas gauche (en Hounsfield), moyenne ± écart-type	53.9 ± 12.0	54.2 ± 9.0	0.924
CA19.9 avant la 2 ^{ème} ligne (UI/mL), n(%)			
< 37, n(%)	4 (10)	14 (27)	0.022
137 - 200, n(%)	3 (8)	10 (19)	
> 200, n(%)	32 (82)	28 (54)	
ACE avant la 2 ^{ème} ligne (UI/mL), n(%)			
Normal, n(%)	1 (3)	7 (16)	0.070
Augmenté, n(%)	34 (97)	37 (84)	
Pourcentage de cinétique Ca 19.9 (Delta/ CA19.9 L1) (en %), médiane (Q1-Q3)	+140.0 (0.0-813.3)	+36.8 (0.0-237.3)	0.161
Pourcentage de cinétique ACE (Delta/ ACE L1), médiane (Q1-Q3)	+78.6 (43.6-280.0)	+28.1 (0.0-113.7)	0.009

Tableau 3 (suite)

Biologie avant la 2^{ème} ligne	Survie ≤ 6 mois (N=53)	Survie > 6mois (N=57)	p-value
Neutrophiles (mm ³), médiane (Q1-Q3)	5022 (3860-7027)	4061 (2912-5506)	0.013
Lymphocytes (mm ³), moyenne ± écart-type (n=27)	1101.4 ± 533.1	1282.6 ± 689.4	0.448
RNL, moyenne ± écart-type (n=27)	7.25 ± 5.43	4.81 ± 3.11	0.191
CRP (mg/L), médiane (Q1-Q3) (n=12)	24.0 (7.0-53.0)	5.0 (2.0-7.0)	0.162
Hémoglobine (g/dL), moyenne ± écart-type	11.70 ± 1.46	12.57 ± 1.55	0.004
Plaquettes (G/L), médiane (Q1-Q3)	233.5 (178.5-323.0)	223.0 (176.0-263.0)	0.205
Rapport plaquettes/lymphocytes, médiane (Q1-Q3) (n=27)	0.25 (0.15-0.45)	0.24 (0.11-0.42)	0.444
Créatinine (µmol/L), médiane (Q1-Q3)	57.0 (47.0-69.0)	63.0 (55.0-75.0)	0.076
Albumine (g/L), moyenne ± écart-type (n=23)	29.94 ± 5.61	31.57 ± 6.40	0.544
Bilirubine (µmol/L), n(%)			
Normal	29 (73)	42 (95)	0.005
Augmenté	11 (27)	2 (5)	
ASAT (UI/L), n(%)			
Normal	27 (66)	31 (74)	0.430
Augmenté	14 (34)	11 (26)	
ALAT (UI/L), n(%)			
Normal	26 (63)	31 (76)	0.230
Augmenté	15 (37)	10 (24)	
GGT (UI/L), n(%)			
Normal	12 (25)	16 (34)	0.334
Augmenté	36 (75)	31 (66)	
PAL (UI/L), n(%)			
Normal	6 (13)	14 (30)	0.049
Augmenté	39 (87)	32 (70)	

Facteurs pronostics associés à une survie inférieure à 6 mois chez les patients après le début d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie

L'association des variables à une survie inférieure à 6 mois a été analysée par une régression logistique (Tableau 4)

En analyse univariée, les variables associées à une survie ≤ 6 mois étaient une perte entre le poids de forme et le poids avant de débiter la 2^{ème} ligne de traitement (pour chaque unité de 5 kg perdus, OR=1.47, IC95% [1.15-1.88], $p=0.002$), un mauvais état général OMS >1 (OR=14.73, IC95% [3.60-60.26] $p<0.001$), le fait d'avoir eu un drainage biliaire (OR=2.49, IC95% [1.15-5.39], $p=0.021$), un taux de neutrophiles élevé avant la 2^{ème} ligne de chimiothérapie (pour chaque augmentation de 1000/mm³, OR=1.22, IC95% [1.03-1.46], $p=0.025$), une bilirubinémie augmentée (OR=7.96, IC95% [1.64-38.62], $p=0.01$), un taux de CA19.9 >200 UI/mL (OR=4.00, IC95% [1.18-13.57], $p=0.007$).

Un taux d'ACE augmenté était associé à une survie ≤ 6 mois (OR=4.93, IC95% [1.27-19.10], $p=0.021$) mais nous ne l'avons pas analysé en multivarié étant donné le nombre de données manquantes.

Les facteurs prédictifs de survie >6 mois étaient un antécédent de chirurgie curative (OR=0.28, IC95% [0.11-0.74], $p=0.001$), un IMC plus haut au début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie (pour chaque augmentation de 1kg/m², OR=0.90, IC95% [0.83-0.99], $p=0.024$), le taux d'hémoglobine avant l'initiation de la 2^{ème} ligne de traitement (pour une augmentation d'un 1g/dL, OR=0.68, IC95% [0.51-0.89], $p=0.006$).

Les variables suivantes étaient ensuite analysées par une régression logistique multivariée : chirurgie, drainage biliaire, différence entre le poids de forme et le poids avant de débiter la 2^{ème} ligne de traitement, le grade OMS, l'IMC, le taux de neutrophiles et le taux d'hémoglobine.

Celles qui étaient associées à une survie inférieure ou égale à 6 mois étaient la perte de poids (OR=1.55, IC95% [1.14-2.10], $p=0.005$), un état général OMS >1 (OR=7.77, IC95% [1.63-37.15], $p=0.017$) et l'IMC (OR=0.92, IC95% [0.85-0.99], $p=0.047$).

Tableau 4 Facteurs de risque de décès avant 6 mois après le début d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie

Variables	Analyses des facteurs de risque de décès avant 6 mois					
	Univariée			Multivariée		
	OR	95%IC	p-value	OR	95%IC	p-value
Caractéristiques initiales						
Sexe						
Homme	1					
Femme	1.32	[0.62 - 2.81]	0.478			
Age au début du traitement (unité=1)	1.00	[0.99 - 1.00]	0.647			
Temps trajet domicile-CHU (en min) (unité=15min)	1.21	[0.99 - 1.47]	0.062			
Score de Charlson (unité=1)	0.98	[0.82 - 1.17]	0.841			
Localisation de la Tumeur						
Tête/ Isthme	1					
Corps / Queue	0.73	[0.30 - 1.78]	0.493			
Métastases synchrones au diagnostic	1.32	[0.62 - 2.81]	0.472			
Traitements antérieurs à la 2^{ème} ligne de chimiothérapie						
Protocole de chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne						
5FU +/- OXALIPLATINE +/- IRINOTECAN +/- CISPLATINE	1					
GEMCITABINE	0.92	[0.43 - 1.95]	0.827			
+/- NAB PACLITAXEL +/- OXALIPLATINE +/-						
CISPLATINE +/- ERLOTINIB						
Chirurgie antérieure	0.28	[0.11 - 0.74]	0.010	-	-	-
Drainage biliaire	2.49	[1.15 - 5.39]	0.021	-	-	-
CA19.9 avant la 1 ^{ère} ligne (UI/mL)						
< 37	1					
137 – 200	0.75	[0.21 - 2.68]	0.358			
> 200	1.50	[0.53 - 4.23]	0.192			
Tolérance de la 1^{ère} ligne						
Report de cure pendant la 1 ^{ère} ligne	1.13	[0.52 - 2.48]	0.753			
Toxicité grade 3-4 pendant la 1 ^{ère} ligne	0.89	[0.40 - 1.91]	0.742			
Durée de la 1 ^{ère} ligne (unité=1 mois)	1.00	[0.96 - 1.03]	0.889			
Pause pendant la 1 ^{ère} ligne	1.53	[0.71 - 3.32]	0.279			
Chimiothérapie de 2^{ème} ligne						
Protocole de chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne						
FOLFIRINOX	0.60	[0.20 - 1.78]	0.358			
GEMZAR	1.54	[0.70 - 3.40]	0.281			
GEMZAR ABRAXANE	0.49	[0.16 - 1.54]	0.222			
FOLFOX	1.21	[0.52 - 2.83]	0.656			
5FU CISPLATINE	1.08	[0.07 - 17.66]	0.959			
GEMOX	1.65	[0.26 - 10.28]	0.592			
FOLFIRI	0.71	[0.11 - 4.40]	0.709			

Tableau 4 (suite)

Description de la maladie tumorale avant le début de la 2 ^{ème} ligne	Univariée			Multivariée		
	OR	95%IC	p-value	OR	95%IC	p-value
Stade						
Localement avancé	1					
Métastatique	1.23	[0.42 - 3.58]	0.701			
Présence de métastases	1.07	[0.36 - 3.19]	0.900			
Nombre de sites métastatiques au début de la 2 ^{ème} ligne						
0	1					
1	0.91	[0.31 - 2.69]	0.551			
>1	1.32	[0.41 - 4.18]	0.445			
Localisation des métastases						
Hépatique	1.36	[0.64 - 2.89]	0.423			
Péritonéal	1.82	[0.82 - 4.03]	0.140			
Pulmonaire	1.45	[0.63 - 3.34]	0.382			
Caractéristiques avant l'initiation de la 2^{ème} ligne						
ΔPoids (Poids de forme - Poids début chimiothérapie) (unité=5kg)	1.47	[1.15 - 1.88]	0.002	1.55	[1.14 - 2.10]	0.005
Statut OMS						
0	1			1		
1	2.17	[0.88 - 5.33]	0.215	1.90	[0.65 - 5.58]	0.467
>1	14.73	[3.60 - 60.26]	<0.001	7.77	[1.63 - 37.15]	0.017
IMC (unité=1 kg/m ²)	0.90	[0.83 - 0.99]	0.024	0.92	[0.85 - 0.99]	0.047
Douleurs	0.89	[0.42 - 1.89]	0.759			
CA19.9 avant la 2 ^{ème} ligne (UI/mL)	1.06	[0.99 - 1.13]	0.060			
< 37	1					
137 – 200	1.05	[0.19 - 5.76]	0.376			
> 200	4.00	[1.18 - 13.57]	0.007			
ACE avant la 2 ^{ème} ligne (UI/mL)						
Normal	1					
Augmenté	6.43	[0.75 - 55.02]	0.089			

Tableau 4 (suite)

Biologie avant la 2 ^{ème} ligne	Univariée			Multivariée		
	OR	95%IC	p-value	OR	95%IC	p-value
Neutrophiles (unité=1000/mm ³)	1.22	[1.03 - 1.46]	0.025	-	-	-
Hémoglobine (unité=1g/dL)	0.68	[0.51 - 0.89]	0.006	-	-	-
Plaquettes (unité=100G/L)	1.49	[0.94 - 2.36]	0.093			
Créatinine (unité=10µmol/L)	0.79	[0.63 - 1.00]	0.051			
Bilirubine (µmol/L)						
Normal	1					
Augmenté	7.96	[1.64 - 38.62]	0.010			
ASAT (UI/L)						
Normal	1					
Augmenté	1.46	[0.57 - 3.75]	0.431			
ALAT (UI/L)						
Normal	1					
Augmenté	1.79	[0.69 - 4.65]	0.233			
GGT (UI/L)						
Normal	1					
Augmenté	1.55	[0.64 - 3.77]	0.335			
PAL (UI/L)						
Normal	1					
Augmenté	2.84	[0.98 - 8.24]	0.054			

Facteurs pronostics associés à la survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie

Nos variables ont ensuite été analysées dans un modèle de Cox à la recherche de facteurs pronostics associés à la survie globale après le début de 2^{ème} ligne de chimiothérapie.

En analyse univariée, une augmentation du temps de trajet entre le CHU le domicile de 15 minutes (HR=1.12, IC95% [1.01-1.24], p=0.026), un état général OMS >1 (HR=2.52, IC95% [1.44-4.40], p=0.024), l'antécédent chirurgie à visée curative (HR=0.42, IC95% [0.34-0.85], p=0.009), l'augmentation de l'IMC de 1 kg/m² (HR=0.94, IC95% [0.90-0.99], p=0.0012), un CA19.9>200 UI/mL (HR=1.91, IC95% [1.08-3.39], p=0.027), une augmentation du taux d'hémoglobine de 1g/dL (HR=0.83, IC95% [0.73-0.94], p=0.005), une augmentation du taux de créatinine de 10 µmol/L (HR=0.85, IC95% [0.75-0.96], p=0.008) et un taux de bilirubine anormal (HR=3.00, IC95% [1.63-5.55], p<0.001) étaient des facteurs pronostics.

Les courbes de survie Kaplan Meier selon le taux de CA19.9, le stade OMS, la bilirubine et l'antécédent de chirurgie curative sont présentées dans la figure 2.

Les critères suivants ont ensuite été pris en compte pour le modèle multivarié : le temps de trajet entre le domicile et le CHU, l'antécédent de chirurgie à visée curative, la différence entre le poids de forme et le poids au début de la 2^{ème} ligne de traitement, l'état général, l'IMC, le taux de CA19.9, d'hémoglobine, de créatinine et de bilirubine.

Dans le modèle multivarié qui tournait sur 58 patients, les variables indépendamment associées à la mortalité avant la 2^{ème} ligne de chimiothérapie étaient la perte de poids (pour chaque perte de 5kg, OR=1.19, IC95% [1.02-1.40], p=0.029), un taux de bilirubine augmenté (OR=3.20, IC95% [1.14-8.99], p=0.027), un taux de CA 19.9 >200 UI/mL (OR=2.75, IC95% [1.21-6.24], p=0.016) et l'absence de chirurgie antérieure à visée curative (OR=0.42, IC95% [0.21-0.84], p=0.014).

Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostics associés à la survie globale après le début de la 2ème ligne de chimiothérapie

Variables	Univariée				Multivariée		
	N	HR	95%IC	p-value	HR	95%IC	p-value
Caractéristiques initiales							
Sexe	109						
Homme		1					
Femme		1.12	[0.76 - 1.66]	0.558			
Age au début du traitement (unité=10 ans)	109	1.00	[0.99 - 1.00]	0.662			
Temps trajet domicile-CHU (unité=15minutes)	108	1.12	[1.01 - 1.24]	0.026	-	-	-
Score de Charlson (unité=1)	109	0.95	[0.87 - 1.04]	0.279			
Localisation de la Tumeur	109						
Tête/ Isthme		1					
Corps / Queue		1.05	[0.67 - 1.65]	0.837			
Métastases synchrones au diagnostic	109	1.27	[0.86 - 1.87]	0.233			
Traitements antérieurs à la 2ème ligne							
Chirurgie antérieure	109	0.54	[0.34 - 0.85]	0.009	0.42	[0.21 - 0.84]	0.014
Drainage biliaire	109	1.29	[0.88 - 1.90]	0.198			
Protocole de chimiothérapie de 1ère ligne	109						
5FU+/-OXALIPLATINE+/-IRINOTECAN GEMCITABINE +/- NAB-PACLITAXEL+/- OXALIPLATINE+/-CISPLATINE+/- ERLOTINIB		1					
+/- NAB-PACLITAXEL+/- OXALIPLATINE+/-CISPLATINE+/- ERLOTINIB		0.73	[0.50 - 1.08]	0.119			
CA19.9 avant la 1ère ligne (UI/mL)							
< 37	96	1					
137 - 200		1.04	[0.55 - 1.97]	0.908			
> 200		1.31	[0.77 - 2.25]	0.319			
ACE avant la 1ère ligne (UI/mL)	81						
Normal		1					
Augmenté		1.39	[0.78 - 2.50]	0.266			
Tolérance de la 1ère ligne							
Report de cure pendant la 1ère ligne	109	0.96	[0.65 - 1.44]	0.860			
Toxicité grade 3-4 pendant la 1ère ligne	107	0.84	[0.56 - 1.26]	0.394			
Durée de la 1ère ligne	109	0.99	[0.97 - 1.01]	0.479			
Pause pendant la 1ère ligne	109	0.89	[0.60 - 1.33]	0.565			

Tableau 5 (suite)

Chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne	N	HR	95%IC	p-value	HR	95%IC	p-value
Protocole de chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne							
FOLFIRINOX	109	0.99	[0.57 - 1.70]	0.959			
GEMZAR	109	1.32	[0.88 - 1.98]	0.179			
GEMZAR ABRAXANE	109	0.93	[0.53 - 1.65]	0.814			
FOLFOX	109	0.87	[0.56 - 1.35]	0.538			
5FU CISPLATINE	109	0.72	[0.18 - 2.96]	0.653			
GEMOX	109	1.00	[0.41 - 2.48]	0.995			
FOLFIRI	109	0.70	[0.25 - 1.91]	0.486			
Radio-chimiothérapie de consolidation	109	0.43	[0.16 - 1.16]	0.097			
Description de la maladie tumorale avant la 2^{ème} ligne							
Stade	109						
Localement avancé		1					
Métastatique		1.05	[0.61 - 1.82]	0.852			
Présence de métastases	109	0.985	[0.56 - 1.73]	0.958			
Nombre de sites métastatiques au début de la 2 ^{ème} ligne	109						
0		1					
1		0.98	[0.56 - 1.73]	0.959			
>1		0.97	[0.54 - 1.76]	0.933			
Localisation des métastases							
Hépatique	109	1.21	[0.82 - 1.78]	0.334			
Péritonéal	109	1.04	[0.69 - 1.56]	0.854			
Pulmonaire	109	0.82	[0.53 - 1.27]	0.379			
Osseux	109	1.57	[0.38 - 6.41]	0.529			
Ganglionnaire	109	0.924	[0.43 - 2.00]	0.840			
Récidive locale	109	0.75	[0.38 - 1.50]	0.421			
Caractéristiques avant l'initiation de la 2^{ème} ligne							
Δ Poids (Poids de forme - Poids début chimiothérapie) (unité=5kg)	96	1.13	[1.02 - 1.26]	0.024	1.19	[1.02 - 1.40]	0.029
OMS	107						
0		1					
1		1.37	[0.88 - 2.13]	0.161	-	-	-
>1		2.52	[1.44 - 4.40]	0.001	-	-	-
IMC (unité=1kg/m ²)	108	0.94	[0.90 - 0.99]	0.012	-	-	-
Douleurs	108	1.14	[0.77 - 1.67]	0.520			
CA19.9 avant la 2 ^{ème} ligne	90						
< 37		1			1		
137 - 200		1.17	[0.56 - 2.46]	0.679	1.53	[0.55 - 4.27]	0.415
> 200		1.91	[1.08 - 3.39]	0.027	2.75	[1.21 - 6.24]	0.016
ACE avant la 2 ^{ème} ligne	79						
Normal		1					
Augmenté		1.38	[0.66 - 2.89]	0.388			

Tableau 5 (suite)

Biologie avant la 2^{ème} ligne	N	HR	95%IC	p-value	HR	95%IC	p-value
Neutrophiles (unité=1000/mm ³)	102	1.08	[0.98 - 1.19]	0.135			
Hémoglobine (unité=1g/dL)	102	0.83	[0.73 - 0.94]	0.005	-	-	-
Plaquettes (unité = 100G/L)	102	1.06	[0.84 - 1.35]	0.610			
Créatinine (unité=10µmol/L)	101	0.85	[0.75 - 0.96]	0.008	-	-	-
Bilirubine (µmol/L)	83						
Normal		1			1		
Augmenté		3.00	[1.63 - 5.55]	<0.001	3.20	[1.14 - 8.99]	0.027
ASAT (UI/L)	82						
Normal		1					
Augmenté		1.17	[0.72 - 1.89]	0.528			
ALAT (UI/L)	81						
Normal		1					
Augmenté		1.45	[0.89 - 2.34]	0.132			
GGT (UI/L)	94						
Normal		1					
Augmenté		1.51	[0.95 - 2.38]	0.079			
PAL (UI/L)	90						
Normal		1					
Augmenté		1.40	[0.84 - 2.34]	0.195			

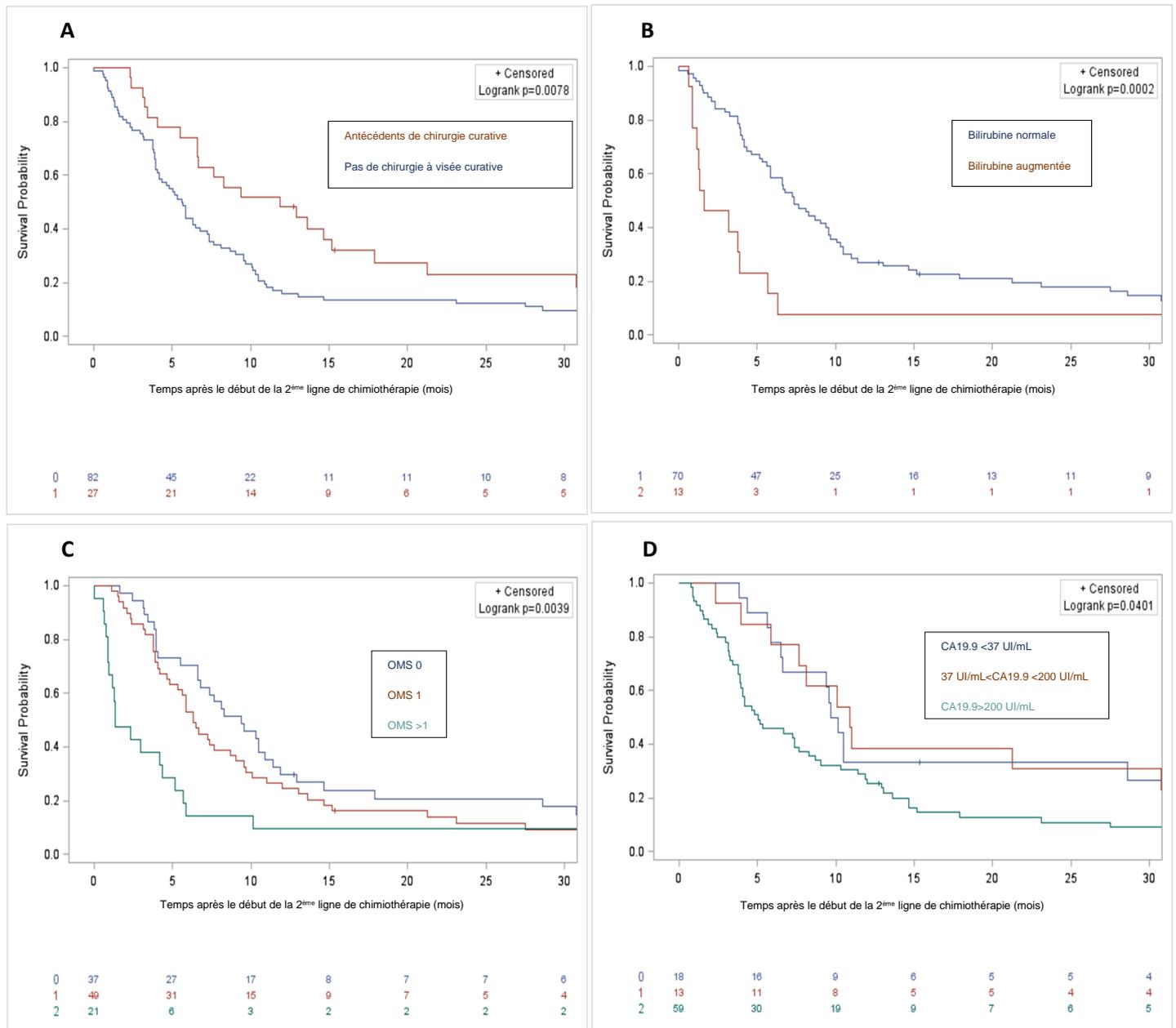


Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie

- (A) Survie globale en fonction de l'antécédent de chirurgie du primitif
- (B) Survie globale en fonction du taux de bilirubine
- (C) Survie globale en fonction de l'état général
- (D) Survie globale en fonction du taux de CA19.9

Données de survie après la 2^{ème} ligne de chimiothérapie

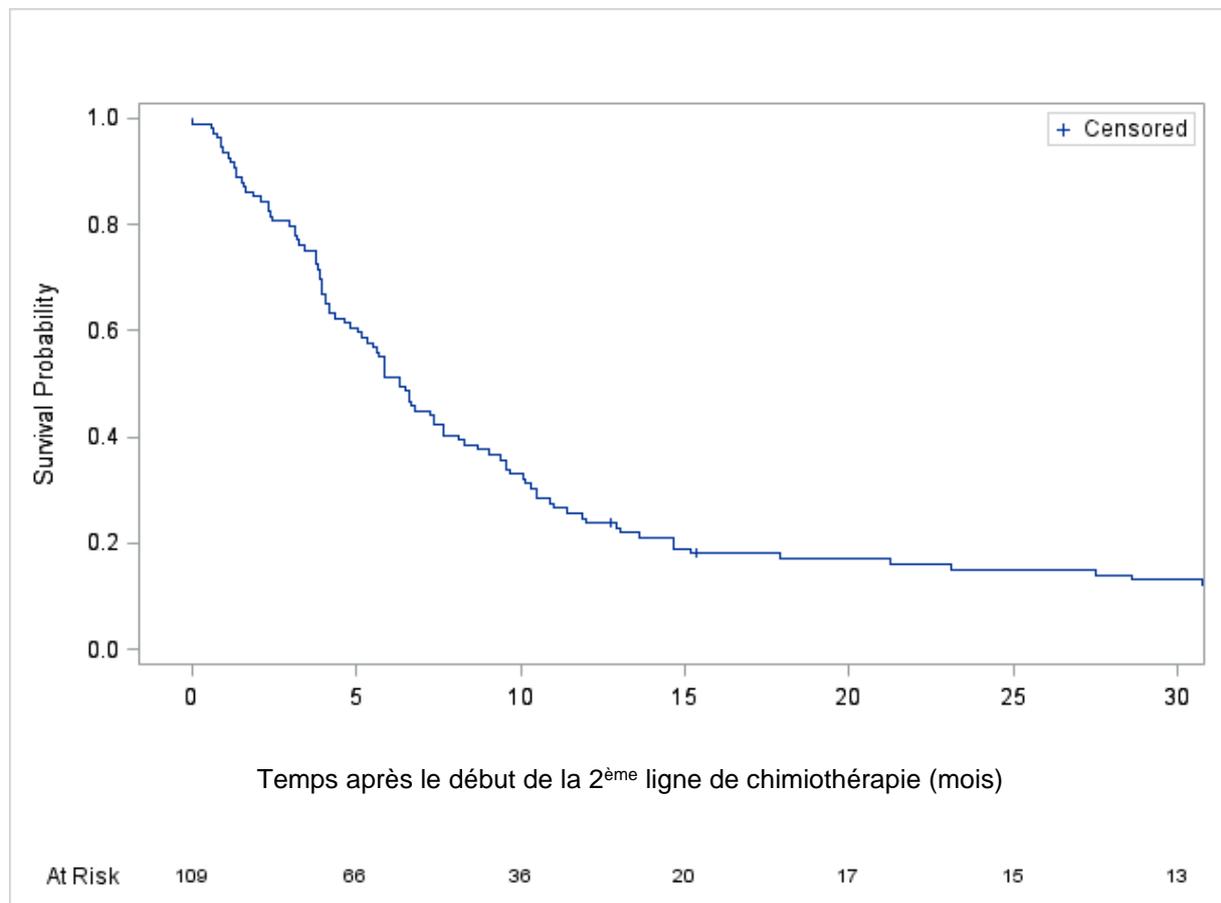


Figure 3 Survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie

La médiane de survie globale après la 2^{ème} ligne de chimiothérapie était de 6.33 mois (5.03-7.67). Vingt-cinq pour cent des décès survenaient après 3.77 mois (2.33-3.97) de traitement de 2^{ème} ligne et à 11.87 mois (9.7-17.9), la survie était de 25%. (Figure3)

Un coefficient β a ensuite été appliqué pour chaque facteur pronostic défini par le modèle de Cox multivarié. Le score pronostic était le suivant :

Score prédictif de décès = $0.03802 \times \Delta$ Poids de forme et poids en début de chimiothérapie de 2^{ème} ligne (kg) + $0.93292 \times$ (0 si résection du primitif, 1 si absence de chirurgie à visée curative) + $1.03351 \times$ (0 si bilirubine normale, 1 si bilirubine >20 μ mol) + $0.83352 \times$ (0 si CA19.9 < 200 UI/mL, 1 si CA19.9 > 200 UI/mL)

En utilisant ce score, les patients ont été regroupés en 4 groupes de survie. Le seuil du premier quartile était de 1.33946, la médiane était de 1.97555 et la valeur seuil du 3^{ème} quartile était de 2.35575.

Les patients ayant un score pronostic élevé ayant un temps de survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie plus court.

La répartition des groupes en fonction du score pronostic est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 Description de la survenue du décès et des facteurs de risque en fonction des scores prédictifs de décès

	1 ^{er} quartile	2 ^{ème} quartile	3 ^{ème} quartile	4 ^{ème} quartile
Survenue du décès (en mois)				
25% de décès	8.1 [2.3 - 10.1]	5.6 [1.6 - 9.7]	2.9 [0.9 - 3.9]	1.3 [0.9 - 3.8]
50% de décès	10.5 [6.7 - 21.2]	10.5 [4.4 - 13.0]	5.3 [2.1 - 8.7]	3.8 [1.1 - 5.1]
75% de décès	21.2 [10.5 - NA]	15.2 [10.5 - NA]	9.1 [5.3 - NA]	5.1 [3.8 - NA]
ΔPoids, moyenne ± écart-type	8.9 ± 11.9	13.9 ± 7.7	13.3 ± 9.7	22.5 ± 6.3
Chirurgie curative , n(%)	11 (73)	3 (20)	1 (7)	0 (0)
Bilirubine augmentée, n(%)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	4 (27)
Ca 19.9 2 ^{ème} ligne > 200, n(%)	6 (40)	6 (40)	14 (93)	15 (100)

La médiane de survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie des patients ayant une présence importante de facteurs de risque était de 3.8 mois (1.1-5.1) alors que pour les patients n'ayant pas de facteurs de risque la médiane de survie était de 10.5 mois (6.7-21.2). Les courbes de survie globale de chaque groupe selon le score pronostic sont présentées dans la figure 4.

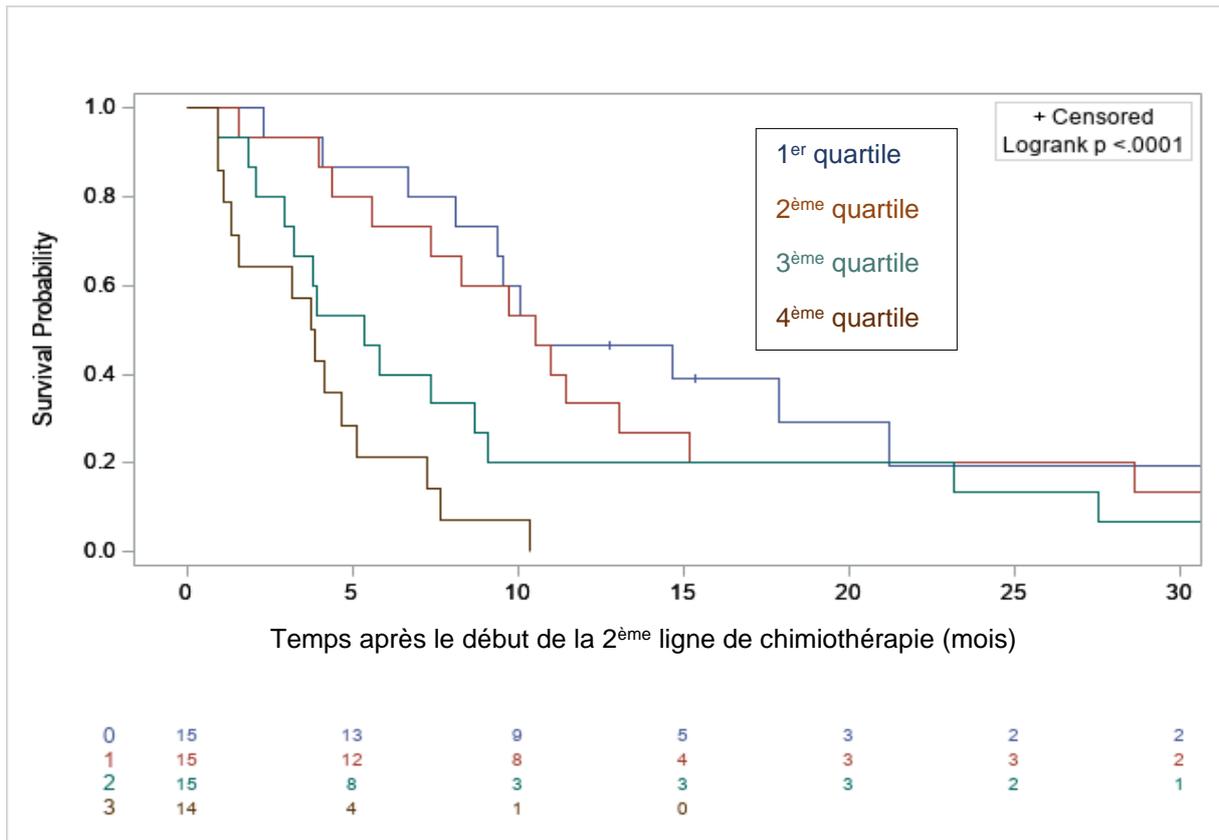


Figure 4 Courbes de survie globale Kaplan Meier après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie chez les patients stratifiés selon le groupe pronostic

Discussion

L'objectif de notre étude était d'identifier, chez les patients présentant un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique en progression après une première ligne de chimiothérapie, des facteurs facilement disponibles au cours de la consultation, prédictifs de la survie à 6 mois lors de l'initiation d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie dans l'objectif de ne pas détériorer la qualité de vie des patients par un traitement qui n'aurait pas de bénéfice en termes de survie.

Dans notre étude, parmi les patients ayant reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie, le traitement de 1^{ère} ligne était pour 42% du FOLFIRINOX et pour 41% de la gemcitabine. Le protocole gemzar nab-paclitaxel n'a été prescrit en 1^{ère} ligne que chez 3% de notre échantillon, malgré le bénéfice mis en évidence dans l'étude de Von Hoff *et al.* (8), cette utilisation restreinte du gemzar nab-paclitaxel s'explique par des restrictions financières liées à l'absence de remboursement des molécules au CHU de Caen sur une partie de la période étudiée. En 2^{ème} ligne, 34% de nos patients ont reçu un traitement par gemcitabine, 26% du FOLFOX et 4% du FOLFIRI. Le FOLFIRINOX a été utilisé en 2^{ème} ligne chez 14% de nos patients, qui n'est pas validé en 2^{ème} ligne. Cette utilisation a été faite principalement lorsque l'étude de Conroy a été publiée afin d'en faire bénéficier les patients en bon état général. Les patients ayant reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie étaient pour la plupart en bon état général avec un statut OMS à 0 ou 1 pour 79% de nos patients. Ces différentes données confirment que la pratique dans notre centre est en accord les recommandations actuelles de traitement (23,24).

La médiane de survie de notre population après le début de 2^{ème} ligne était de 6.33 mois, on retrouve un chiffre de survie globale de même ordre dans la méta-analyse de Rahma *et al.* qui étudiait l'impact d'une seconde ligne de chimiothérapie et qui montrait une survie globale 6 mois *versus* 2.8 mois pour les soins de confort ($p=0.013$).

Les forces de notre étude sont liées au fait que celle-ci soit une étude en vie réelle avec un recueil exhaustif sur une période de 8 ans avec inclusion de patients ayant un reçu des protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne en accord avec les recommandations actuelles. L'originalité réside dans l'évaluation de critères peu ou pas évalués dans la littérature dans un contexte d'adénocarcinomes pancréatiques métastatiques et localement avancés traités par une 2^{ème} ligne de traitement comme

la tolérance de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, le temps de trajet entre le domicile et le centre de référence ou encore la sarcopénie radiologique.

Les études s'intéressant aux facteurs prédictifs de survie après une première ligne de chimiothérapie comme l'étude de Inal *et al.* avait montré que la présence de métastases synchrones péritonéales était un facteur péjoratif de survie supérieure à 12 mois chez des patients ayant reçu une chimiothérapie de 1^{ère} ligne par gemcitabine plus ou moins cisplatine (41). Dans l'étude rétrospective de Ploquin *et al.*, l'absence de métastases hépatiques était associée à une survie prolongée chez les patients ayant reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie par gemcitabine (34). Ces résultats sont concordants avec l'étude prospective de Conroy *et al.* ayant validé le FOLFIRINOX avec un risque de décès majoré en cas de présence de métastases synchrones ou de métastases hépatiques (7). Von Hoff *et al.* et Tabernero *et al.* retrouvaient également la présence de métastases hépatiques en tant que facteur de mauvais pronostic chez les patients traités par gemcitabine-nab-paclitaxel (8,33). Nos résultats ne montrent pas l'impact pronostic des métastases synchrones au diagnostic et de la localisation des lésions secondaires quand ils sont pris en considération avant le début de la 2^{ème} ligne de traitement. La résection chirurgicale du primitif était par contre corrélée à la survie globale après la 2^{ème} ligne dans notre étude. Les données concernant la résection et son impact sur la survie globale après une 2^{ème} ligne sont mixtes, l'étude de Bittoni *et al.* ne la retrouvait pas associée à la survie globale en analyse uni et multivariée alors que l'étude de Vienot *et al.* montrait un impact sur la survie globale en analyse univarié mais cette donnée n'avait pas été prise en compte en analyse multivariée (26,36). Le délai d'apparition de lésions secondaires ou de récurrence locale après résection du site primitif n'est pas une donnée qui était disponible dans les études recherchant les facteurs pronostics après une 2^{ème} ligne de traitement. Dans notre étude, ce délai ne semblait pas être un facteur associé à la survie globale après une 2^{ème} ligne de traitement.

Au niveau biologique, un taux de bilirubine augmenté (>20 µmol/L) était un facteur de mauvais pronostic dans notre échantillon. Dans l'étude de Vienot *et al.*, la présence d'un ictère et d'une hyperbilirubinémie avant le début de la 2^{ème} ligne de traitement étaient des facteurs de mauvais pronostic (36). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'ictère ou l'hyperbilirubinémie peuvent être d'origine multifactorielle, soit par le fait d'un envahissement hépatique en rapport avec des lésions secondaires soit en rapport

avec une compression des voies biliaires liée à la tumeur primitive. Tous ces facteurs entraînent une vulnérabilité pouvant influencer l'état général avec une susceptibilité à la dénutrition, aux douleurs ou encore aux obstructions biliaires et les infections nécessitant parfois de multiples gestes de drainages biliaires avec leurs comorbidités associées. Les études de Ploquin *et al.* et de Chang *et al.* ne montraient pas l'impact de l'ictère chez des patients ayant reçu une 1^{ère} ligne de traitement à base de gemcitabine (27,34). L'évaluation de l'impact d'un drainage biliaire sur la survie globale au cours de la maladie néoplasique n'est pas une donnée que nous avons retrouvée dans la littérature. Dans notre échantillon, le fait d'avoir un drainage biliaire n'était pas associé à la survie globale en analyse multivariée, cependant dans notre régression logistique univariée, celui-ci était un facteur prédictif de survie inférieure ou égale à 6 mois. Ce résultat pouvant nous indiquer que les patients qui doivent avoir un drainage biliaire ont une maladie néoplasique plus avancée avec des risques de complications infectieuses pouvant compromettre la chimiothérapie.

Le rôle pronostic du CA19.9 chez les patients traités par une 2^{ème} ligne de chimiothérapie a été mis en évidence dans plusieurs études rétrospectives (26,35,36,38) ainsi que dans une large méta-analyse de Kasuga *et al.* regroupant 17 essais randomisés et contrôlés avec un total de 3253 patients (42). Dans notre étude, un taux élevé de CA19.9 avant le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie était associé à un mauvais pronostic. Cependant le taux de CA19.9 avant le début de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie ne semblait pas influencer la survie globale après le début du traitement de 2^{ème} ligne. Cela peut s'expliquer par la sélection de nos patients qui ont pu recevoir au moins 2 lignes de chimiothérapies indiquant une maladie possiblement moins agressive ou une meilleure réponse au traitement par rapport aux patients qui n'ont pu recevoir qu'une seule ligne de chimiothérapie après le diagnostic de la maladie. On souligne néanmoins que dans notre échantillon, un taux de CA19.9 > 200 UI/mL était associé à la survie globale après la 2^{ème} ligne de traitement.

L'étude de Kasuga *et al.* avait également montré l'intérêt des biomarqueurs inflammatoires dans cette situation avec l'utilisation du score inflammatoire pronostic modifié de Glasgow qui prend en compte l'albumine et la CRP (42). La réponse inflammatoire dans le micro-environnement tumoral a des effets promoteurs sur la tumeur, inhibe l'apoptose et favorise la néo-angiogénèse. De ce fait plusieurs marqueurs ont été évalués afin de prédire le pronostic. Plutôt que les valeurs absolues,

les rapports NLR et le PLR sont les plus évalués. Des essais rétrospectifs les ont identifiés comme des facteurs pronostics dans différentes tumeurs et notamment dans les adénocarcinomes du pancréas avancés (28,39). Bittoni *et al.* avaient également montré l'intérêt du dosage du taux de LDH (26). Malheureusement, nous n'avons pas pu étudier le NLR, le PLR et le taux de LDH dans notre population devant le nombre important de données manquantes. Nous restons convaincus que l'évaluation des marqueurs inflammatoires reste indispensable pour la prise en charge de nos patients. Malgré le rôle pronostic mis en évidence, la prise en compte de ces rapports en pratique courante reste compliquée. Le recueil de données sur les variables biologiques a été le plus difficile comme en témoigne le nombre important de données manquantes. Les valeurs biologiques, étant souvent obtenues en ambulatoire, elles n'étaient pas systématiquement retranscrites dans les courriers de consultation ou d'hospitalisation de jour. On peut supposer que ces rapports ne sont pas pris en compte en pratique courante notamment lors de consultation de réévaluation pendant laquelle le rapport n'est pas directement disponible et nécessite un calcul pouvant être trop chronophage. L'utilisation d'autres paramètres biologiques pronostics plus simples ne nécessitant pas de calcul et correspondant à des données de biologie courante, pourraient éventuellement guider nos choix thérapeutiques.

Le statut nutritionnel a un impact pronostic dans les pathologies néoplasiques quel que soit le stade de la maladie. La dénutrition est associée à un risque majoré d'infection, d'évènements thrombo-emboliques, de complications post opératoires et de toxicités liées à la chimiothérapie. Il n'existe pas de gold standard pour évaluer le statut nutritionnel de nos patients : l'index pronostic nutritionnel (PNI) a été largement utilisé dans ce but, notamment chez les patients atteints de néoplasie. Le calcul du PNI prend en compte l'albuminémie et le taux de lymphocytes. Chez les patients présentant un cancer du pancréas avancé, un PNI bas était associé à une survie globale moindre (43). Le taux d'albumine est une variable pour laquelle l'étude de Conroy *et al.* avait montré qu'un taux inférieur à 35g/L était un facteur de mauvais pronostic. Chang *et al.* montraient un résultat similaire pour des patients traités par gemcitabine et S1 en 1^{ère} ligne (dérivé oral de 5FU uniquement utilisé en Asie) avec la construction d'un score pronostic prenant en compte l'albuminémie, l'état général et le NLR (27). Le taux moyen d'albumine avant le début de la 2^{ème} ligne de traitement dans notre échantillon était de 30.4 g/L mais nous n'avons que 23 données disponibles. Par conséquent,

nous ne l'avons pas inclus dans la régression logistique et le modèle de Cox. L'IMC n'est pas une variable systématiquement disponible dans la littérature et lorsqu'elle est disponible, sa valeur ne semble pas être associée à la survie globale (27,36), ce qui semble concorder avec notre modèle de régression logistique mais pas avec le modèle de Cox.

Par contre, nous nous sommes intéressés à la différence entre le poids de forme et le poids de début de la 2^{ème} ligne qui n'est pas une valeur disponible dans la littérature et qui a un impact pronostic important. La perte de poids moyenne était de 15.5 kg dans notre échantillon. Ce critère était associé à une survie inférieure ou égale à 6 mois et ressortait comme facteur indépendamment associé à la mortalité. La dénutrition joue donc un rôle essentiel dans notre échantillon et sa prise en charge s'intègre dans les soins de support. Une optimisation de cette prise en charge pourrait avoir un effet bénéfique non seulement sur la survie et la qualité de vie qui font partie tous les deux de nos objectifs thérapeutiques. Il s'agit d'ailleurs d'une donnée très facilement accessible lors de la consultation.

L'évaluation de l'état nutritionnel en imagerie a également montré son intérêt pronostic. La sarcopénie peut être évaluée en imagerie, la méthode la plus évaluée est la mesure de l'aire du psoas en coupe axiale à hauteur de la vertèbre L3. Cette mesure bien que fiable, ne peut être réalisée que par les radiologues avec des outils logiciels auxquels les cliniciens n'ont pas accès. La plupart des interfaces de visualisation d'imagerie permettent l'utilisation d'outil simple comme par exemple la mesure de distance entre 2 points ou encore la mesure de la densité en Hounsfield sur une surface donnée. La mesure de la densité du psoas en L3 a montré son intérêt dans le cancer colo-rectal pour prédire la morbidité post opératoire, des seuils de 44.5 UH et 43.5 UH avaient été proposés dans cette étude pour définir la sarcopénie (44). Aucune étude n'avait évalué ce paramètre en situation de 2^{ème} ligne de traitement d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique. L'imagerie des patients ayant été recueillie sur le PACS, la mesure de la densité du psoas droit et gauche n'a pu se faire que si l'imagerie avant le début de la chimiothérapie avait été réalisée au CHU de Caen ou si les images étaient chargées dans le PACS lorsque la réévaluation avait été réalisée hors du CHU, nous avons environ 50% de données manquantes. L'ensemble des mesures et le recueil de données ont été réalisés par la même

personne. La mesure de cette densité dans notre échantillon, bien qu'elle soit intéressante ne ressort pas comme facteur pronostic.

Un autre critère que nous avons cherché à évaluer était le temps de trajet entre le centre de référence et le domicile. Ce critère n'avait jamais été pris en compte dans les études s'intéressant aux facteurs pronostics des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques ou localement avancés alors que l'on pourrait se poser la question d'une perte de chance chez les patients ayant un long temps de trajet entre leur domicile et le centre où ils bénéficient de leur traitement par chimiothérapie. Thobie *et al.* qui étudiaient l'impact du niveau socio-économique sur la survie et l'accès à une chirurgie curative dans l'adénocarcinome du pancréas dans la région du Calvados ne retrouvait pas d'impact sur la survie lié au temps de trajet domicile-CHU (45). Ce temps de trajet n'était pas un facteur associé à la survie dans notre étude. Nos résultats sont donc rassurants et pourraient être en lien avec une uniformisation de la prise en charge des patients sur le territoire secondaire à la mise en place des réunions de concertations pluridisciplinaires au début des années 2000 lors du premier plan cancer.

La possibilité de réaliser chez un patient une 2^{ème} ligne de chimiothérapie et le choix du protocole dépend en partie de la tolérance et des éventuelles toxicités séquellaires du traitement de 1^{ère} ligne. C'est pour cela que nous nous sommes intéressés à la durée de la 1^{ère} ligne dont l'impact sur la survie globale avait été mis en évidence par les études de Sinn *et al.* Bittoni *et al.* et Vienot *et al.* (26,35,36). L'étude de Vienot *et al.* s'était également intéressée à la présence de toxicité de grade 3-4 et celle-ci n'était pas un facteur associé à la survie globale après une 2^{ème} ligne de traitement. En ce qui concerne les pauses thérapeutiques et le report de cure durant la 1^{ère} ligne de traitement, ce ne sont pas des données prises en compte dans les études s'intéressant aux facteurs prédictifs de survie après une 2^{ème} ligne de traitement. Nous nous sommes donc intéressés à ces données de tolérance de façon exhaustive dans notre échantillon mais aucun de ces critères n'influencait la survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de traitement.

Dans les cancers du pancréas avancés, l'altération de l'état général fait partie intégrante de la maladie et quel que soit le stade de prise en charge : elle peut être le mode de diagnostic, liée à l'évolution de la pathologie néoplasique ou secondaire à la chimiothérapie. Son évaluation est indispensable et les données de la littérature

confirment cette nécessité devant l'impact pronostic majeur. L'étude de Von Hoff *et al.* et l'analyse post hoc de Taberero *et al.* avaient montré que chez les patients traités par gemcitabine-nab-paclitaxel, un mauvais état général était un facteur de mauvais pronostic (8,33). Des résultats similaires étaient mis en évidence après un traitement de 1^{ère} ligne par gemcitabine par Ploquin *et al.* et Chang *et al.* (27,34). Pour les patients traités avec 2 lignes de traitement, plusieurs séries rétrospectives montraient des résultats concordants (26,35,36,42). Nos résultats sont également en faveur de l'évaluation de l'état général grâce au stade OMS avant l'introduction d'un traitement de 2^{ème} ligne pour les résultats de la régression logistique mais pas dans le modèle de Cox avec un risque de survie inférieure ou égale à 6 mois pour les patients ayant un statut OMS>1.

Malgré le bénéfice en termes de survie globale des traitements de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne mis en évidence dans les essais randomisés et contrôlés (6–8,17–20), aucun des protocoles prescrits dans notre échantillon en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne n'a montré d'impact sur la survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie. Ce résultat est probablement lié à un manque de puissance avec des groupes de traitement qui étaient nombreux et par conséquent des effectifs respectifs faibles.

Le choix a été fait de s'intéresser aux facteurs prédictifs d'une survie à 6 mois lorsqu'une seconde ligne a été débutée afin d'avoir des effectifs de plus de 30 patients dans chaque groupe et permettre ainsi une analyse statistique satisfaisante, un seuil plus bas notamment à 3 mois aurait été intéressant afin d'identifier les patients ayant un réel bénéfice à l'introduction d'un traitement de 2^{ème} ligne. Cependant un tel seuil dans notre échantillon ne permettait pas d'obtenir des groupes comparables avec un déséquilibre en termes d'effectifs. En effet, le groupe survie >3 mois étant composé de 88 patients tandis que le groupe survie ≤3 mois de 22 patients. Toutefois même si ce seuil n'a pu être utilisé, cela montre que lorsqu'on fait le choix de traiter un patient par une seconde ligne de chimiothérapie, 80% ont une survie globale supérieure à 3 mois avec dans notre étude une médiane de survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de traitement à 6.33 mois ce qui correspond aux données de la littérature (16).

Les limites de notre étude sont liées à sa nature rétrospective. De nombreux paramètres avaient été identifiés en tant que facteurs pronostics mais le nombre de données manquantes ne nous a pas permis d'évaluer ces variables dans notre

population. Les données biologiques ont été les plus difficiles à récupérer, notamment quand il s'agit de paramètres qui ne sont pas demandés au quotidien ou lorsqu'ils nécessitent des calculs montrant l'intérêt pour le praticien de l'identification de paramètres pronostics facilement accessibles. La qualité de vie est également un paramètre indispensable à prendre en compte dans la prise en charge de cancers avancés mais l'évaluation de cette dernière dans un recueil rétrospectif reste limitée.

Il est important de signaler que notre travail comporte une population sélectionnée ayant reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie, ce qui suggère un meilleur état général que les patients ayant reçu uniquement une seule ligne de traitement. Néanmoins, ce biais témoigne d'une bonne identification par le clinicien des patients susceptibles de tolérer une 2^{ème} ligne de traitement dans une population où les recommandations en termes de bénéfice de 2^{ème} ligne sont peu importantes et chez qui compte tenu de la faible survie globale, la qualité de vie des patients ne doit pas ou être très peu altérée par ce traitement de 2^{ème} ligne.

Un autre biais potentiel est lié à la nature monocentrique de notre étude. Nous avons inclus des patients ayant des formes métastatiques et localement avancées qui ont chacune leur pronostic. Néanmoins on peut souligner que notre échantillon était composé de 85% de patients qui avaient une forme métastatique.

La score pronostic proposé basé sur notre modèle de Cox est intéressant avec des variables qui sont facilement disponibles en pratique mais la validité interne n'a pas été testée et il faudrait également une cohorte indépendante pour une validation externe.

L'identification de facteurs pronostics est indispensable en oncologie afin d'avoir des variables pouvant influencer notre thérapeutique. Pour donner plus de significativité aux facteurs pronostics identifiés dans notre étude, une alternative serait de réaliser une étude multicentrique pour majorer la puissance statistique et éventuellement valider notre score. Pour diminuer les biais et faciliter l'extraction des données, un compte rendu standardisé avec report des données biologiques systématiques pourrait être une option. Un recueil prospectif permettrait de limiter ces données manquantes et d'évaluer d'autres facteurs tels que la qualité de vie, qui dans une situation palliative ne doit pas être sous-estimée. En cas de progression après une première ligne et d'absence de bénéfice en termes de survie avec l'utilisation d'une

chimiothérapie de 2^{ème} ligne, celle-ci doit bien évidemment être reconsidérée en se focalisant sur les soins de support avec comme critère d'évaluation la qualité de vie.

Conclusion

Dans notre étude, les facteurs prédictifs de survie inférieure à 6 mois après la 2^{ème} ligne de chimiothérapie d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique étaient une perte de poids importante entre le poids de forme et le poids avant la 2^{ème} ligne de traitement, un état général avec un OMS supérieur à 1 et un IMC bas.

En termes de survie globale lors de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie, les facteurs de risque indépendants de mortalité étaient l'absence de chirurgie antérieure à visée curative, un taux de CA19.9 >200 UI/mL, une bilirubinémie augmentée >20 µmol/L et une perte de poids entre le poids de forme et le poids de début de traitement de 2^{ème} ligne.

La présence ou l'absence de ces facteurs nous permettraient ainsi rediscuter l'intérêt d'un traitement de 2^{ème} ligne chez les patients dont le rapport bénéfice risque est défavorable. Néanmoins ces facteurs nécessitent une validation dans une cohorte indépendante.

Annexe 1 : Score de Charlson

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
2	Hémiplégie (vasculaire ou autres)
	Diabète compliqué
	Insuffisance rénale modérée à terminale
	Tumeur solide
	Leucémie
	Lymphome
3	Cirrhose
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans SIDA)
Pondération selon l'âge	
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

Annexe 2 : Performance Status OMS

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).

Bibliographie

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* janv 2017;67(1):7-30.
3. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol.* 1 déc 2017;46(6):1764-72.
4. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 1 juin 2014;74(11):2913-21.
5. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Guizard V, Trétarre B, Bouvier A-M, Woronoff A-S, et al. Survie des personnes atteintes de cancers solides en France métropolitaine, 1989–2013. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 sept 2016;64:S201-2.
6. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, 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.* juin 1997;15(6):2403-13.
7. Thierry C, Françoise D, Marc Y, Olivier B, Rosine G, Yves B, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011;9.
8. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med.* 31 oct 2013;369(18):1691-703.
9. Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ, Flinker D, Blaszkowsky L, Harris JE, et al. A Phase II Study of Gemcitabine and 5-Fluorouracil in Metastatic Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3296). *Oncology.* 2000;58(3):215-8.

10. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekas H, Rost A, et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):3946-52.
11. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, 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*. 20 mai 2005;23(15):3509-16.
12. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate. *J Clin Oncol*. 15 sept 2004;22(18):3776-83.
13. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, 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*. 20 mai 2007;25(15):1960-6.
14. Kim S, Signorovitch JE, Yang H, Patterson-Lomba O, Xiang CQ, Ung B, et al. Comparative Effectiveness of nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine vs FOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Nationwide Chart Review in the United States. *Adv Ther*. oct 2018;35(10):1564-77.
15. Walker EJ. Beyond first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: An expanding array of therapeutic options? *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2224.
16. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol*. août 2013;24(8):1972-9.
17. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus

BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: A phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. juill 2011;47(11):1676-81.

18. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *J Clin Oncol*. 10 août 2014;32(23):2423-9.
19. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 10 nov 2016;34(32):3914-20.
20. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. févr 2016;387(10018):545-57.
21. Portal A, Pernot S, Tougeron D, Arbaud C, Bidault AT, de la Fouchardière C, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer*. sept 2015;113(7):989-95.
22. Chiorean EG, Von Hoff DD, Taberner J, El-Maraghi R, Ma WW, Reni M, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. juill 2016;115(2):188-94.
23. Tempero MA, Cha C, Hawkins WG, Obando J. NCCN Guidelines Pancreatic Adenocarcinoma. 2018;159.
24. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. déc 2018;50(12):1257-71.

25. Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 21 août 2014;20(31):10802-12.
26. Bittoni A, Pellei C, Lanese A, Giampieri R, D'Angelo A, Giglio E, et al. Prognostic factors in advanced pancreatic cancer patients receiving second-line chemotherapy: a single institution experience. *Transl Cancer Res*. oct 2018;7(5):1190-8.
27. Chang C-F, Huang P-W, Chen J-S, Chen Y-Y, Lu C-H, Chang P-H, et al. Prognostic Factors for Advanced Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabine Plus S-1: Retrospective Analysis and Development of a Prognostic Model. *Cancers*. 9 janv 2019;11(1):57.
28. Dogan M, Algin E, Guven ZT, Baykara M, Kos TF, Bal O, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio, neutrophil–platelet score and prognostic nutritional index: do they have prognostic significance in metastatic pancreas cancer? *Curr Med Res Opin*. 4 mai 2018;34(5):857-63.
29. Hang J, Wu L, Zhu L, Sun Z, Wang G, Pan J, et al. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study. *Cancer Med*. juill 2018;7(7):2974-84.
30. Le N, Sund M, Vinci A, Beyer G, Ashan Javed M, Krug S, et al. Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis*. mars 2016;48(3):223-30.
31. Park JK, Yoon YB, Kim Y-T, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH. Survival and Prognostic Factors of Unresectable Pancreatic Cancer: *J Clin Gastroenterol*. janv 2008;42(1):86-91.
32. Park I, Choi SJ, Kim YS, Ahn HK, Hong J, Sym SJ, et al. Prognostic Factors for Risk Stratification of Patients with Recurrent or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Who Were Treated with Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 15 oct 2016;48(4):1264-73.

33. Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, Hingorani SR, Ganju V, Weekes C, et al. Prognostic Factors of Survival in a Randomized Phase III Trial (MPACT) of Weekly nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *The Oncologist*. 1 févr 2015;20(2):143-50.
34. Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: Easily Available Factors of Predictive Prolonged Survival Under Gemcitabine. *In Vivo*. 26 juin 2017;31(4):731-5.
35. Sinn M, Dälken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, et al. Second-Line Treatment in Pancreatic Cancer Patients: Who Profits?—Results From the CONKO Study Group. *Pancreas*. avr 2016;45(4):601-5.
36. Vienot A, Beinse G, Louvet C, de Mestier L, Meurisse A, Fein F, et al. Overall Survival Prediction and Usefulness of Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]*. 1 oct 2017 [cité 22 juin 2020];109(10). Disponible sur: <http://academic.oup.com/jnci/article/doi/10.1093/jnci/djx037/3105956/Overall-Survival-Prediction-and-Usefulness-of>
37. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(2):15.
38. Berardi et al. Prognostic Factors in Pancreatic Cancer: The Role of Perineural, Vascular and Lymphatic Invasion and of Ca19-9. *J Gastrointest Dig Syst [Internet]*. 2013 [cité 6 sept 2020];03(03). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/prognostic-factors-in-pancreatic-cancer-the-role-of-perineural-vascular-and-lymphatic-invasion-and-of-ca-2161-069X-3-134.php?aid=17559>
39. Yang J-J, Hu Z-G, Shi W-X, Deng T, He S-Q, Yuan S-G. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 7 mars 2015;21(9):2807-15.

40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
41. Inal A, Ciltas A, Yildiz R, Berk V, Kos FT, Dane F, et al. Long Term Survivors with Metastatic Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabine Alone or Plus Cisplatin: a Retrospective Analysis of an Anatolian Society of Medical Oncology Multicenter Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 30 mai 2012;13(5):1841-4.
42. Kasuga A, Hamamoto Y, Takeuchi A, Okano N, Togasaki K, Aoki Y, et al. Post-progression survival following second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer previously treated with gemcitabine: a meta-analysis. *Invest New Drugs.* oct 2018;36(5):939-48.
43. Geng Y, Qi Q, Sun M, Chen H, Wang P, Chen Z. Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO.* nov 2015;41(11):1508-14.
44. Herrod PJJ, Boyd-Carson H, Doleman B, Trotter J, Schlichtemeier S, Sathanapally G, et al. Quick and simple; psoas density measurement is an independent predictor of anastomotic leak and other complications after colorectal resection. *Tech Coloproctology.* févr 2019;23(2):129-34.
45. Thobie A, Mulliri A, Dolet N, Eid Y, Bouvier V, Launoy G, et al. Socioeconomic status impacts survival and access to resection in pancreatic adenocarcinoma: A high-resolution population-based cancer registry study. *Surg Oncol.* déc 2018;27(4):759-66.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LEE Nicolas

TITRE DE LA THESE : Adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique : facteurs prédictifs de survie à 6 mois chez les patients traités par une deuxième ligne de chimiothérapie

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : En 2030, l'adénocarcinome pancréatique deviendra la 2^{ème} cause de mortalité par cancer en Europe, seulement 15 à 20% des patients sont opérables au diagnostic. En situation métastatique, le FOLFIRINOX et le GEMZAR-NAB PACLITAXEL ont permis une nette amélioration de la survie globale et de la qualité de vie permettant à 40-50% des patients l'accès à une seconde ligne de traitement. L'objectif de notre étude était d'identifier des facteurs prédictifs de survie à 6 mois et les facteurs associés à la survie globale des patients traités par une 2^{ème} ligne de chimiothérapie.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective monocentrique incluant des patients présentant un adénocarcinome pancréatique localement avancé et métastatique ayant reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie entre janvier 2011 et décembre 2018. Une analyse univariée et multivariée selon une régression logistique a permis d'identifier les facteurs prédictifs d'une survie inférieure à 6 mois lors de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie. Les facteurs associés à la survie globale ont été analysés par un modèle de Cox. Un score pronostic a ensuite été élaboré.

Résultats : 110 patients ont été inclus, 57 patients dans le groupe survie ≤6 mois et 53 patients dans le groupe survie >6 mois. La médiane de survie globale après le début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie était de 6.33 mois (5.03-7.67). En analyse multivariée, les facteurs associés à une survie ≤6 mois étaient une perte de poids entre le poids de forme et le poids au début de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie (pour 5kg, OR=1.55, IC95%[1.14-2.10], p=0.005), un stade OMS>1 (OR=7.77, IC95%[1.63-37.15], p=0.017) et l'IMC (pour 1kg/m², OR=0.92, IC95%[0.85-0.99], p=0.047). En termes de survie globale, en analyse multivariée, les variables indépendamment associées à un risque de mortalité étaient la perte de poids (OR=1.19, IC95%[1.02-1.40], p=0.029), un taux de bilirubine augmenté (OR=3.20, IC95%[1.14-8.99], p=0.027), un taux de CA 19.9 >200 UI/mL (OR=2.75, IC95%[1.21-6.24], p=0.016) et une absence de chirurgie curative antérieure (HR=0.42, IC95%[0.21-0.84], p=0.014).

Conclusion : Un traitement de 2^{ème} ligne de chimiothérapie est à reconsidérer en cas de présence d'un amaigrissement important, un état général altéré, une bilirubinémie augmentée et un taux de CA19.9>200UI/mL.

MOTS CLES : cancer du pancréas, deuxième ligne de chimiothérapie, facteurs pronostics, survie globale, dénutrition, CA19.9

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Locally advanced and metastatic pancreas adenocarcinoma : predictive factors of 6 months survival in patients receiving second line chemotherapy

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction : By 2030, pancreatic adenocarcinoma will become the second leading cause of deaths by cancer in Europe, only 15 to 20% can benefit surgical resection. In metastatic pancreatic adenocarcinoma, FOLFIRINOX and GEMCITABINE-NAB-PACLITAXEL have shown significant improvement in overall survival and quality of life allowing access to second line chemotherapy up to 40 to 50% of our patients. The aim of our study was to identify predictive factors of 6 months survival and the overall survival prognosis factors in patients receiving second line chemotherapy.

Materials and methods : Retrospective monocentric study on patients diagnosed with locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving second line chemotherapy between January 2011 and December 2018. Assessed variables were included in a univariate and multivariate analysis with logistic regression model for predictive factors below or equal to 6 months with second line chemotherapy. Overall survival prognosis factors were included in a Cox model. A prognosis model was constructed based on the independent prognosis factors found in the multivariate Cox model.

Results : We included 110 patients. Survival >6 months group had 53 patients whereas survival ≤6 months group had 57 patients Median overall survival after receiving second line chemotherapy was 6.33 months (5.03-7.67). Multivariate analysis has shown that predictive factors of survival ≤6 months was weight loss between baseline weight before diagnosis and weight at the beginning of second line chemotherapy (OR=1.55, CI95% [1.14-2.10], p=0.005), ECOG-PS>1 (OR=7.77, CI95% [1.63-37.15], p=0.017) and BMI (OR=0.92, IC95% [0.85-0.99], p=0.047). In multivariate analysis, independent prognostic factors for mortality was weight loss (HR=1.19, CI95% [1.02-1.40], p=0.029), abnormal bilirubin levels >20 μmol/L (HR=3.20, C95% [1.14-8.99], p=0.027), CA 19.9 level >200 IU/mL (HR=2.75, CI95% [1.21-6.24], p=0.016) and absence of prior tumor resection. (HR=0.42, CI95% [0.21-0.84], p=0.014).

Conclusion : Second line chemotherapy has to be discussed in cases of important weight loss, ECOG-PS>1, high bilirubin level, CA19.9 level>200IU/mL.

KEY WORDS : pancreatic cancer, second line chemotherapy, prognosis factors, overall survival, undernutrition, CA19.9