

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Vittoria BALZANO

Née le 15 mai 1992 à Montmorency (95)

Parcours et impact pronostique des délais de prise en charge des patients atteints de cancer du pancréas en région Centre – Val de Loire

Présentée et soutenue publiquement le **11 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Pascal HAMMEL, Gastro-entérologie et hépatologie, Université de Paris - Paris

Membres du Jury :

Professeur Driffa MOUSSATA, Gastro-entérologie et hépatologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Morgane CAULET, Gastro-entérologie et hépatologie, PH, CHRU de Tours – Tours

Docteur Leslie GRAMMATICO-GUILLON, Épidémiologie, économie de la santé, prévention, MCU-PH, CHRU de Tours – Tours

Docteur Patrick HEITZMANN, Oto-rhino-laryngologie, PH, CHRU de Tours – Tours

Directeur de thèse : Professeur Thierry LECOMTE, Gastroentérologie et hépatologie, Faculté de Médecine - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens - relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURE'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'École de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie - gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Parcours et impact pronostique des délais de prise en charge des patients atteints de cancer du pancréas en région Centre – Val de Loire

Introduction : La mesure des délais de prise en charge est un élément important de la qualité du parcours des patients atteints de cancer, avec toutefois un impact discordant selon les études concernant le cancer du pancréas. L'objectif de cette étude était de décrire les étapes et délais de prise en charge des patients atteints d'un cancer du pancréas en région Centre -Val de Loire (CVL), puis d'analyser l'impact des principaux délais sur la survie à un an.

Méthodes : Cette étude rétrospective observationnelle multicentrique incluait tous les patients adultes avec cancer du pancréas présentés pour la première fois en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en 2017 en région CVL. Un appariement probabiliste a été réalisé entre les données cliniques issues du dossier communiquant de cancérologie régional et les données médico-administratives du Système National des Données de Santé, afin d'estimer les délais médians pour les deux principaux types de parcours de prise en charge correspondant aux tumeurs réséquées ou non. Les facteurs associés à la survie à un an ont été étudiés par modèle de Cox.

Résultats : Ont été appariés et inclus 324 patients : 54 % d'hommes, âge moyen 72 ans ($\pm 9,2$), 47,4 % (n=146) métastatiques ; 16 % (n=53) ont eu une résection tumorale. A un an, 57 % étaient décédés (17 % si résection, 65 % sinon). Le délai médian « dernière consultation – imagerie diagnostique » était de 15 jours [Q1-Q3 : 8-44] si la consultation avait lieu avec un spécialiste relatif à l'organe, vs 24 [6-115] avec un médecin généraliste et 33 [10-88] avec un autre spécialiste. Après « imagerie diagnostique », les délais médians de diagnostic de certitude et de premier traitement étaient de 11 et 20 jours, respectivement. Le risque de décès à un an était significativement associé au statut OMS >1 (HR 2,1 [1,4–3,0]), au stade métastatique (HR 2,7 [1,9–3,9]), à l'absence de résection tumorale (HR 2,7 [1,3–5,6]), et à un délai « dernière consultation - imagerie diagnostique » > 25 jours (HR 1,7 [1,2– 2,3]).

Conclusion : Le délai d'accès à l'imagerie diagnostique impacte la survie des patients atteints de cancer du pancréas, qu'il y ait ou non résection tumorale. Par conséquent, toute suspicion de diagnostic de cancer du pancréas doit être considérée comme une urgence au moyen de filières de soins adaptées et spécifiques à la prise en charge de ce cancer.

Mots-clés : cancer du pancréas, parcours de soins, délais, pronostic

Timeline of care, delays and their prognostic impact in patients with a pancreatic cancer in the Centre – Val de Loire region.

Background: Multiple independent studies of the potential impact of care pathway delays support contradictory results for pancreatic cancer. The objectives of our study were to provide an accurate description of the key time intervals for patients with a new diagnosis of pancreatic cancer in the Centre – Val de Loire region (CVL), then to analyze their potential prognostic impact on survival at one year.

Methods: This retrospective observational multicentre study included all patients with a pancreatic cancer seen for the first time during the year 2017 in a multidisciplinary team meeting (MTM) in the CVL region. Data were extracted from the medico-administrative French national healthcare database (SNDS) and a probabilistic matching was performed with clinical data of medical records during MTMs to estimate median key time intervals of the two main healthcare pathways (resected or unresected tumour). Factors associated with 1-year survival were studied using Cox model.

Results: A total of 324 patients were matched and included: male 54%, mean age 72 years \pm 9.2, metastasis 47.4%, tumour resection 16%. At one year, 57% had died (17% if resected, 65% if not). The median time interval from the referral consultation to diagnostic imaging was 15 days [Q1-Q3: 8-44] when it was conducted by a gastroenterologist or a gastrointestinal oncologist vs 24 [6-115] with a general practitioner and 33 [10-88] with another specialist. After diagnostic imaging, median time intervals to definitive diagnosis and first treatment were 11 and 20 days, respectively. Significant prognostic factors associated with 1-year survival were ECOG PS>1 (HR 2.1 [1.4-3.0]), metastasis (HR 2.7 [1.9-3.9]), no tumour resection (HR 2.7 [1.3-5.6]), and a median time interval between the referral consultation and diagnostic imaging \geq 25 days (HR 1.7 [1.2- 2.3]).

Conclusions: Delay in access to diagnostic imaging impacted survival in patients with pancreatic cancer, regardless of whether tumour resection had been performed. Therefore, any suspected diagnosis of pancreatic cancer should be treated as an emergency through appropriate and specific care pathways for the management of this cancer.

Keywords: pancreatic cancer, care pathways, delay, prognosis

Table des matières

Abréviations.....	17
<u>Partie A</u> : Mise au point : Impact pronostique des délais de prise en charge du cancer du pancréas	18
I. Introduction.....	18
II. Épidémiologie et généralités	18
III. Délais de prise en charge et impact pronostique	24
IV. En 2021, le diagnostic du cancer du pancréas reste une urgence	28
V. Conclusion.....	31
<u>Partie B</u> : Article original : Time interval to imaging diagnostic influences survival outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma: a regional population-based study on linked medico-administrative and clinical data	32
I. Introduction.....	32
II. Materials and method	33
1. Study design and data sources.....	33
2. Definition of the care pathway key points and time intervals.....	34
3. Statistical analyses.....	35
III. Results.....	36
1. Baseline characteristics of patients.....	36
2. Factors associated with the time interval from imaging to diagnosis.....	38
3. Factors associated with the time interval from imaging to first treatment.....	38
4. Factors associated with death after one year.....	39
IV. Discussion.....	41
V. Supplementary Appendix.....	45
Bibliographie.....	48
I. Mise au point.....	48
II. Article scientifique.....	53

Abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARCAD	Aide et Recherche en Cancérologie Digestive
BRCA1	BReast CAncer Type 1 protein
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CI	Confidence Interval
CVL	Centre Val de Loire
DCC	Dossier Communiquant en Cancérologie
ESMO	European Society for Medical Oncology
GERCOR	Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MMR	DNA Mismatch Repair
NS	Non Significatif
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDCA	Pancreatic ductal adenocarcinoma
PRSS	Serine Protease 1
PS	Performance Status
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SG	Survie globale
SNDS	Système National des Données en Santé
SPINK1	Serine protease inhibitor Kazal-type 1
STK11	Serine/threonine kinase 11
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvien
TDM	Tomo-densitométrie
WHO	World Health Organization

I. Introduction

La mesure des délais apparaît comme un élément important de la qualité du parcours de prise en charge des patients atteints de cancer permettant notamment de retracer la complexité des parcours de soins et des inégalités d'accès aux soins. Les délais d'accès au diagnostic et au traitement peuvent varier selon les cancers, les zones géographiques et les caractéristiques socio-économiques des patients [1].

Le pronostic du cancer du pancréas reste grevé par une mortalité liée au cancer parmi les plus élevées dans le monde et en France [2,3]. Il n'existe pas de recommandations française ou européenne concernant les délais de prise en charge de ce cancer. Ces dernières années la littérature s'est enrichie en données contradictoires concernant les délais de prise en charge du cancer du pancréas ainsi que leur impact pronostique. Il existe des disparités méthodologiques notamment lorsqu'il s'agit de définir les principales étapes étudiées du parcours.

Cette mini-revue est une mise au point des connaissances actuelles concernant l'impact pronostique des principales étapes et des délais de prise en charge chez les patients atteints de cancer du pancréas.

II. Épidémiologie et généralités

Les cancers du pancréas se développent de façon prédominante (95 %) aux dépens de la composante exocrine du parenchyme glandulaire. Ils peuvent être issus des cellules épithéliales canalaire, des cellules acinaires ou du tissu conjonctif. Le cancer du pancréas le plus fréquent est l'adénocarcinome canalaire (85%).

L'adénocarcinome canalaire induit typiquement une réaction stromale intense qui se

comporte comme une véritable barrière, reconnue comme étant un facteur de chimiorésistance [4]. D'autres types de cancers du pancréas tels que le carcinome adénosquameux ou le carcinome indifférencié avec cellules géantes de type ostéoclastique sont associés à un pronostic particulièrement défavorable, contrairement au carcinome à cellules acineuses dont le pronostic semble meilleur [5]. Les tumeurs kystiques représentent 10 à 15 % des cancers du pancréas ; les tumeurs kystiques mucineuses possèdent un potentiel dégénératif. Cette mini-revue n'abordera que les données relatives à la prise en charge des tumeurs malignes du pancréas exocrine et ne traitera pas le parcours relatif aux patients atteints de tumeurs neuroendocrines du pancréas.

Le cancer du pancréas se situe en 4^{ème} position en termes de mortalité liée au cancer dans les pays développés. En France il est forte en augmentation depuis une trentaine d'années, passant d'environ 6000 nouveaux cas par an en 2005 à plus de 14 000 en 2018 (+2,6 %/an pour les hommes et +3,2 %/an pour les femmes entre 2010 et 2021) [6, 7]. Il devrait représenter la deuxième cause de mortalité par cancer dans les pays développés d'ici 2030 [8]. Son pronostic ne s'est guère amélioré, le taux de survie nette à 5 ans est ainsi de 20-30 % après un traitement à visée curative (chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante) mais chute à 5-7 % lorsque la tumeur n'est pas résécable [9]. Le nombre de décès liés au cancer du pancréas en Europe a ainsi augmenté de 75 439 en 2009 à 84 200 cas estimés pour l'année 2021 [10]. Il atteint plus fréquemment les patients de > 65 ans avec un âge moyen au diagnostic de 71 ans pour les hommes et de 75 ans pour les femmes.

« Le cancer du pancréas devrait représenter la deuxième cause de mortalité par cancer dans les pays développés d'ici 2030 »

Le diagnostic est établi à un stade avancé dans 80 % des cas du fait d'une expression clinique tardive et souvent frustrante, entraînant potentiellement des investigations longues [11]. Un grand nombre de patients est orienté vers un centre spécialisé tardivement, pouvant impacter négativement le projet thérapeutique et aggraver un pronostic déjà défavorable. Les symptômes inauguraux résultent d'un effet de masse. En effet près de 70% des cancers du pancréas s'y développent en région céphalique. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés - seuls ou associés - sont l'ictère (tumeur de la tête du pancréas), les douleurs abdominales ou dorsales, l'amaigrissement, l'asthénie, la stéatorrhée, l'apparition d'un diabète, une thrombose veineuse profonde [12].

La détection précoce des cas et la prise en charge du cancer du pancréas restent un véritable enjeu de santé publique en Europe en 2021. Un ciblage et un dépistage des populations à haut risque permet de détecter certaines formes précocement, avant la survenue d'éventuels symptômes, lorsque la tumeur est encore résécable [13]. Les formes familiales ne représentent que 5 à 10 % des cas. Cependant, même dans les familles à cas récurrents, une mutation constitutionnelle délétère n'est mise en évidence que dans 15-20 % des cas avec les moyens actuels dont nous disposons.

Plus de 80 % des cancers du pancréas sont sporadiques, une petite proportion (< 10 %) est due à des mutations germinales. Les mutations germinales des gènes *BRCA1/BRCA2* (probablement les plus fréquentes), *p16/CDKN2A* (syndrome *FAMMM* : *familial atypical multiple mole melanoma*), *STK11* (syndrome de Peutz-Jeghers), *PRSS1/PRSS2* et *SPINK1* (pancréatite héréditaire), et les gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (gènes MMR dans le cadre du syndrome de Lynch) sont associés à des degrés variables à un risque accru de survenue de cancer du pancréas [14]. Les autres formes familiales associées au cancer du pancréas sont le syndrome de Lynch, la polypose adénomateuse familiale, le syndrome ataxie-télangiectasie et le syndrome de Li-Fraumeni. Rappelons que les conditions requises pour un diagnostic génétique constitutionnel sont l'existence de trois apparentés atteints dont un au premier degré, ou deux apparentés atteints au premier degré.

« Un ciblage et un dépistage des populations à haut risque permet de détecter précocement certaines formes. Les formes familiales ne représentent que 5 à 10% des cas ».

Deux tiers des facteurs de risque de cancer du pancréas sont modifiables. Le tabagisme actif est le principal facteur de risque acquis de cancer du pancréas. Le deuxième principal facteur de risque est l'obésité, l'excès de tissu adipeux induisant une stimulation de la tumorigénèse probablement par le biais d'un métabolisme du glucose altéré. Il existe également une association indiscutable entre le cancer du pancréas et le diabète (type 1 et type 2), une hypothèse étant que ce dernier ne pourrait être que le symptôme inaugural de la maladie sans lien de cause à effet [14]. De la même façon, la pancréatite chronique générerait environ 5 % des cancers du pancréas mais la première cause de pancréatite chronique en Europe est la surconsommation d'alcool, elle-même facteur de risque indépendant de cancer du pancréas. Les autres facteurs de risque à retenir sont l'infection à *Helicobacter Pylori*, les groupes sanguins non- O, une consommation importante de viande rouge ou de produits ultra-transformés et inversement la faible consommation de fruits et légumes ou en folates [15]. Enfin, certains composés chimiques tels que le chlorobenzoyl, les hydrocarbures chlorés (utilisés dans les produits dégraissants ou dans les solvants comme pour certaines peintures et adhésifs), le nickel et ses composés sont imputables à une augmentation du risque relatif de développer un cancer du pancréas [16].

« Deux tiers des facteurs de risque de cancer du pancréas sont modifiables. »

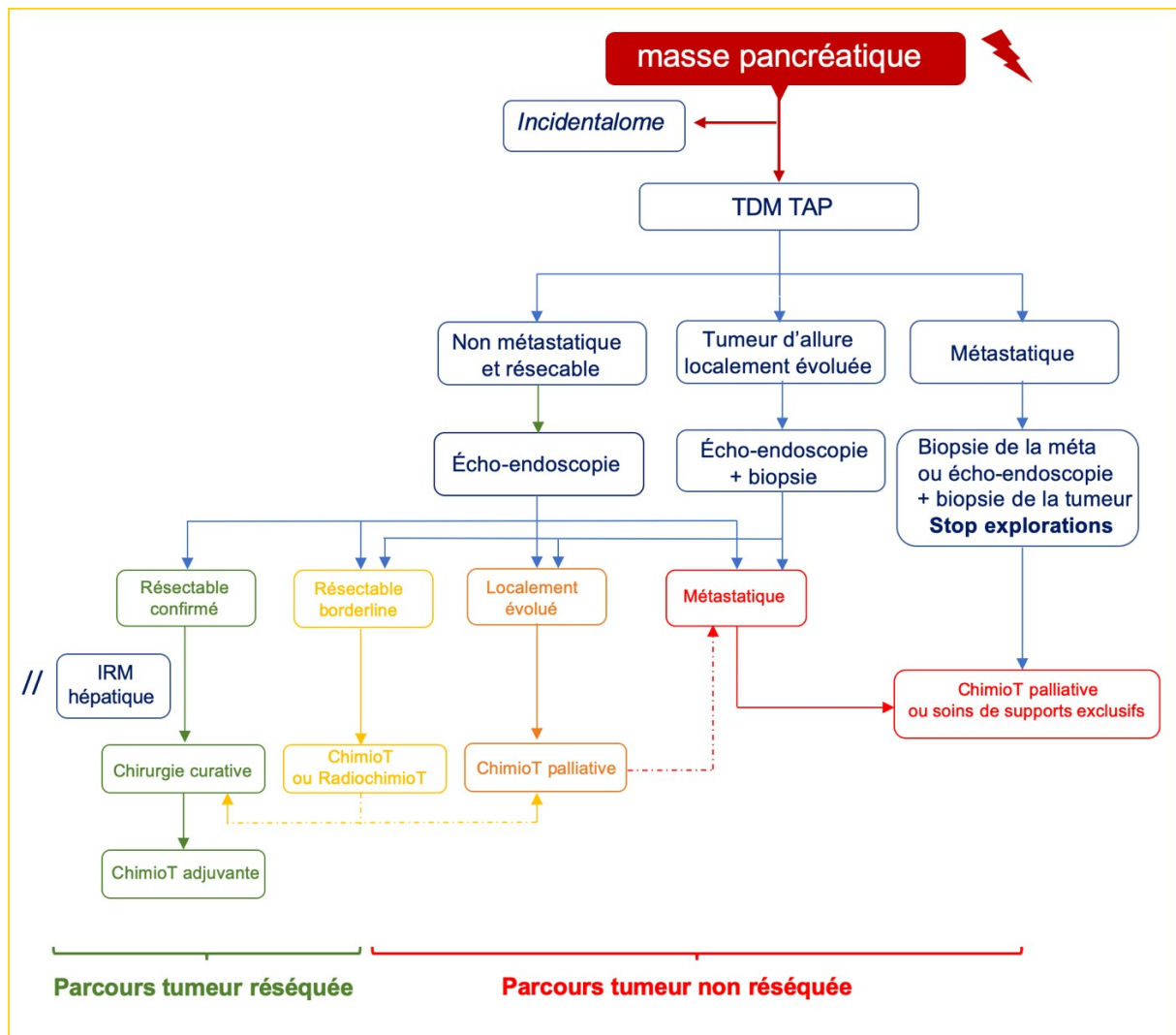
En France comme en Europe et d'après les recommandations de l'Association Américaine des pathologies hépato-bilio-pancréatiques reprises dans celles de l'ESMO, les adénocarcinomes canaux pancréatiques sont classés en formes résécables, borderline résécables, localement évoluées non résécables, ou métastatiques [17].

Le traitement est établi suivant ces quatre situations dont se dégagent in fine deux grands parcours de prise en charge, selon que la tumeur est réséquée ou non, dont l'issue pronostique est différente.

La stratégie thérapeutique nécessite une réflexion transversale qui prend en compte l'état général et nutritionnel et les éventuelles comorbidités du patient. Elle est discutée en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) incluant des gastro-entérologues, des oncologues médicaux, des radiologues, des radiothérapeutes, idéalement incluant des praticiens ayant une formation en soins palliatifs et en oncogériatrie.

La **figure 1** reprend le détail des grandes étapes des parcours de prise en charge du cancer du pancréas.

Figure 1 – Grandes étapes de prise en charge selon la classification de l’American Hepato-Pancreato-Biliary Association (consensus d’experts)



Abréviations : TDM : tomodensitométrie ; TAP : thoraco-abdomino-pelvien ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; ChimioT : chimiothérapie ; méta : métastase

III. Délais de prise en charge et impact pronostique

Plusieurs études internationales se sont intéressées aux délais de prise en charge du cancer du pancréas et à leur impact pronostique. A noter que ces délais sont difficilement comparables entre eux car différents : souvent estimés à partir des 1ers symptômes ou de la première consultation réalisée ; avec séparation des délais liés aux patients (symptôme-consultation) de ceux liés à l'organisation des prises en charge (consultation-traitement). Des différences notables en termes organisationnels d'un système de santé à l'autre suivant les pays nuancent également cette comparaison.

En France, Jooste et collaborateurs ont publié en 2016 une étude observationnelle rétrospective portant sur l'évaluation des disparités de prise en charge et des délais avant la première consultation (délai « lié au patient ») et avant le premier traitement (délai « lié au parcours de soins ») des patients pris en charge pour un adénocarcinome pancréatique entre 2009 et 2011 [18]. Les données étaient issues de deux registres de cancers des départements de la Côte d'Or et du Calvados (au total, 1 155 054 habitants). Les patients étaient classés en trois catégories selon que la tumeur était non métastatique réséquée R0, non métastatique réséquée non-R0, ou métastatique. Un questionnaire était envoyé à tous les médecins généralistes impliqués dans ces prises en charge et les dossiers médicaux étaient relus afin d'estimer les délais. Pour pallier au biais de mémoire (données déclaratives recueillies auprès des patients), le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation était analysé selon deux catégories < 1 mois ou ≥ 1 mois ; le délai avant traitement était analysé selon qu'il était $<$ ou ≥ 29 jours (correspondant à la médiane). Les analyses de survie étaient réalisées à la recherche d'une association avec le délai total, somme du délai lié au patient et du délai avant traitement.

Le délai avant première consultation a pu être analysé chez 450 patients, le délai avant traitement chez 345 patients, enfin le délai total et les analyses de survie chez 298 patients. En analyse multivariée, le seul facteur associé à un délai « lié au patient » allongé était l'absence de symptômes inauguraux (ictère, douleur ou autre). L'absence de symptômes inauguraux était associée de façon significative à un délai avant traitement allongé, de même que la maladie métastatique mais qui y était inversement corrélée. Dix pour cent des patients étaient vivants à 3 ans ; une majorité des patients (36%) avaient un délai total de prise en charge court (« délai lié au patient » < 1 mois ET délai avant traitement < 29 jours). Les facteurs pronostiques mis en évidence en analyse multivariée étaient l'âge ainsi que la chirurgie R0, mais pas le délai total prolongé (délai « lié au patient » ≥ 1 mois et délai avant traitement ≥ 29 jours).

L'ambitieuse étude nationale REPERE publiée la même année visait à identifier et décrire les premières étapes du parcours de soins des patients atteints d'une forme d'emblée métastatique [19]. Soixante-deux oncologues ou gastro-entérologues spécialisés en oncologie digestive et 300 médecins généralistes ont été interrogés de façon rétrospective en 2015 par un questionnaire électronique au sujet du parcours de 728 patients avec un diagnostic récent d'adénocarcinome pancréatique métastatique. Parmi eux, 200 patients ont été directement interrogés au sujet des principaux symptômes les ayant motivés à consulter, par un questionnaire remis par le médecin spécialiste. Les principaux symptômes retrouvés étaient un amaigrissement dans 65 % des cas, une fatigue dans 53 % des cas ou une anorexie dans 49 % des cas. Le médecin généraliste était le premier acteur de soins consulté chez 87 % des patients. D'après les réponses des patients, des médecins généralistes et des spécialistes interrogés, la médiane du délai estimé entre l'apparition des premiers symptômes et l'annonce du diagnostic définitif de cancer du pancréas variait de 41 à 65 jours. Ce délai tendait à diminuer en présence d'un ictère (-15 jours en moyenne, écart-type = 8, $p < 0,1$ NS) ou d'une inquiétude du patient liée à l'apparition de symptômes (-11 jours en moyenne, écart-type = 6, $p < 0,05$).

A contrario, il était allongé (+14 jours en moyenne, écart-type = 6, $p < 0,05$) en cas de prescription de traitements symptomatiques par le médecin généraliste.

Plus récemment, une étude multicentrique menée par les CHU d'Amiens et de Reims publiée en 2020 s'est intéressée aux patients touchés par forme non opérable de la maladie qu'elle soit localement évoluée ou métastatique, avec pour objectifs de déterminer l'impact pronostique des délais avant diagnostic et avant initiation d'une chimiothérapie palliative [20]. Tous les patients adultes pris en charge entre 2007 et 2016 dans 5 centres du système public ou privé étaient inclus. Huit étapes du parcours de soins étaient subtilement définies à partir de l'apparition des symptômes inauguraux. Au total, 409 patients ont été inclus, avec un âge moyen de 66,1 (\pm 10,3 ans). Deux-cent cinquante patients présentaient une maladie métastatique (61 %) et 139 avaient reçu une chimiothérapie selon le protocole FOLFIRINOX (34 %). La survie globale médiane était de 7,2 mois. Les délais médians entre les premiers symptômes ou la première consultation et l'initiation de la chimiothérapie étaient respectivement de 100 et 47 jours. Aucun délai n'était associé de façon significative à la survie globale. Les facteurs pronostiques retrouvés étaient la réalisation d'une chimiothérapie selon le protocole FOLFIRINOX (HR 0.6 [0.5–0.8] ; $p < 0.001$), le statut métastatique de la tumeur (HR 1.6 [1.3–2.0] ; $p = 0.001$), un score OMS ≥ 2 (HR 1.6 [1.2–2.1] ; $p < 0.001$) et la découverte d'une pancréatite aiguë comme symptôme inaugural (HR 2.9 [1.7–4.9] ; $p < 0.001$). L'ictère était significativement associé à un délai avant diagnostic plus court ($p < 0.001$), en revanche la découverte d'une pancréatite aiguë ($p < 0.0001$) ou d'un diabète ($p = 0.01$) allongeaient le délai avant premier traitement.

Le **tableau 1** résume les résultats des études internationales portant sur les délais de prise en charge et sur leur impact pronostique au cours des parcours de soins des patients atteints de cancer du pancréas. Plusieurs sont retrouvées dans la méta-analyse de Lukács et collaborateurs [21].

Tableau 1 – Délais de prise en charge et impact pronostique des grandes étapes des parcours des patients atteints de cancer du pancréas

Etude, année, référence	Design de l'étude	Délais étudiés	Impact pronostique (si étudié)
Etats-Unis, 2018 [22]	Cohorte rétrospective (registre NCDB) 2004-2012 16 763 patients inclus Stades I-III (TNM), opérées sans traitement néo-adjuvant	Délai imagerie diagnostique - résection chirurgicale Court (1-14 jours) / moyen (15-42 jours) / long (43-120 jours)	SG meilleure si délai moyen (HR 0.94, p < 0,001) à long (HR 0.91, p = 0,001) versus délai court
Suède, 2016 [23]	Cohorte rétrospective (monocentrique, Karolinska University Hospital) 2008-2014 349 patients inclus Stades I-III (TNM) opérables y compris borderline	Délai imagerie diagnostique - résection chirurgicale	SG meilleures si délai ≤ 32 jours versus > 32 jours (HR 0.88, p < 0,021)
Angleterre, 2010 [24]	Cohorte rétrospective (monocentrique, University College London Hospital) 1997-2001 355 patients inclus Tous stades	Délai premiers symptômes - première consultation (T1), délai première consultation - consultation spécialisée (T2), délai consultation spécialisée - premier traitement (T3)	SG meilleure si T1 ≤ 143 jours vs > 143 jours (HR 1.001, p = 0,010)
Canada, 2013 [25]	Cohorte rétrospective (monocentrique, Calgary University Hospital) 193 patients inclus Stades I-II opérables y compris borderline	Délai consultation spécialisée - résection chirurgicale	Pas de différence significative en termes de SG si délai > 30 jours versus ≤ 30 jours
Angleterre, 2016 [12]	Cohorte prospective (7 centres hospitaliers) 2011-2014 391 patients inclus Tous stades	Délai premiers symptômes - première consultation ("délai patient"), délai première consultation - diagnostic ("délai lié au parcours de soins), délai premiers symptômes - diagnostic ("délai total") ("délai diagnostique")	NA
Italie, 2020 [26]	Cohorte rétrospective (monocentrique, Sant'Andrea University Hospital) 2005-2018 477 patients inclus Tous stades	Délai premiers symptômes - diagnostic anatomo-pathologique ("délai diagnostique")	Pas de différence en termes de SG si délai diagnostique > 1 mois (HR 1.004, p = 0,69)
Italie, 2013 [27]	Cohorte rétrospective (monocentrique, Policlinico S. Matteo University Hospital) 2001 170 patients inclus Tous stades	Délai premiers symptômes - diagnostic anatomo-pathologique ("délai diagnostique")	SG meilleures si délai diagnostique < 4 semaines ou ≤ 16 semaines versus > 16 semaines (p < 0,0001)
Ecosse, 2018 [28]	Cohorte rétrospective (Dumfries and Galloway Royal Infirmary Hospital) 2010-2016 153 patients inclus Tous stades	Délai première consultation - diagnostic ("délai diagnostique"), selon 2 groupes: explorations digestives complémentaires hors parcours standard (FGOD, colo, ou coloscanner) versus sans	Pour le groupe de tumeurs localement évoluées uniquement, SG meilleure si délai diagnostique plus court car sans explorations complémentaires (p = 0,009)
Japon, 2019 [29]	Cohorte rétrospective (monocentrique, Fukushima Medical University Hospital) 2006- 149 patients inclus Tous stades	Délai imagerie diagnostique - diagnostic anatomo-pathologique (WT1) Délai diagnostique anatomo-pathologique - premier traitement (WT2) Comparaison selon 2 groupes: longs-survivants versus les autres Comparaison 1er traitement par chirurgie curative versus chimiothérapie	Pas de différence significative entre les longs survivants et les autres pour WT1 ni WT2 Pas de différence significative en termes de SG ou SSP si délai WT1 ou WT2 allongés (4ème quartile) que le 1er traitement soit une chirurgie curative ou une chimiothérapie
Etats-Unis, 2018 [30]	Cohorte rétrospective (US National Cancer Database) 2003-2011 14 807 patients inclus Stade I-II opérés, sans traitement néo-adjuvant	Délai imagerie diagnostique - résection chirurgicale 4 groupes: 1 à 2 semaines, 2 à 4 semaines, 4 à 8 semaines, 8 à 12 semaines	Pas de différence significative si délai allongé (2-4 semaines: HR 1.03, P = 0,399; 4-8 semaines: HR 0.98, P = 0,529; 8-12 semaines: P = 0,123)
Etats-Unis, 2016 [31]	Cohorte rétrospective (US National Cancer Database) 2003-2011 11 098 patients inclus Stades I-III selon AJCC réévalués	Délai chirurgie à visée curative - chimiothérapie adjuvante	Pas de différence en termes de SG si délai > 12 semaines versus ≤ 12 semaines (p = 0,53) Y compris en analyse selon sous-groupes par stades
Allemagne, 2020 [32]	Cohorte rétrospective (monocentrique, Munich University Hospital) 297 patients inclus Tumeurs non opérables (localement évoluées ou métastatiques)	Délai imagerie diagnostique - chimiothérapie palliative	Pas de différence significative en termes de survie globale si délai prolongé (> 75ème percentile = 43 jours ou > 90ème percentile = 60 jours)
Pays-Bas, 2010 [33]	Essai contrôlé randomisé, multicentrique 180 patients inclus Tumeurs opérables hors borderline, en présence d'un ictère	Délai imagerie diagnostique - chirurgie curative Comparaison drainage biliaire endoscopique préalable (délai médian = 5,1 s versus chirurgie d'emblée (délai médian = 1,3 semaines) (p < 0,001)	Pas de différence significative en termes de SG si délai prolongé (groupe drainage endoscopique biliaire préalable) (p = 0,91)
Etats-Unis, 2020 [34]	Cohorte rétrospective (US National Cancer Database) 2004-2015 29 167 patients inclus Stades I-II opérables y compris borderline	Délai diagnostique - premier traitement (chimiothérapie, radio-chimiothérapie ou chirurgie d'emblée)	SG meilleures si traitement débuté avant 6 semaines versus 7 à 12 semaines (p = 0,004) Tous stades confondus, mais également en analyse de sous-groupe par stades I ou II
Etats-Unis, 2016 [35]	Cohorte rétrospective (Kentucky Cancer Registry) 2004-2013 420 patients inclus Stades I-III opérés y compris borderline	Délai chirurgie à visée curative - chimiothérapie adjuvante	Pas de différence en termes de SG entre chimiothérapie débutée < 8 semaines ou de 8 à 16 semaines après la chirurgie (p = 0,97)
Etats-Unis, 2021 [36]	Cohorte rétrospective (Medicare) 2013-2017 5127 patients inclus Tumeurs opérées hors borderline	Délai premiers symptômes - diagnostic Délai diagnostic - chirurgie à visée curative	NA
Corée du Sud 2019 [37]	Cohorte rétrospective (monocentrique, Samsung Medical Center) 2007-2015 831 patients inclus Tumeurs opérées hors borderline, en présence d'un ictère	Délai drainage biliaire endoscopique - chirurgie à visée curative	SG meilleures si chirurgie réalisée < 6 semaines après le drainage biliaire (HR 3.26, p = 0,002)

Abbreviations : SG survie globale

En résumé, les études internationales sont discordantes avec cependant la mise en évidence de l'impact pronostique du délai diagnostique (tous stades tumoraux confondus) par une équipe italienne [27]. Concernant les tumeurs résécables d'emblée ou *borderline*, le délai avant initiation de la chimiothérapie adjuvante ne semble pas avoir de valeur pronostique. En revanche, deux études dont une étude américaine récente de grand effectif soulignent le poids pronostique du délai avant mise en route du premier traitement (chirurgie curative d'emblée ou chimio/radio-chimiothérapie première), à réaliser idéalement dans les 4 à 6 semaines après la découverte à l'imagerie [23,34]. En France, il n'existe aucune recommandation de délai de prise en charge du cancer du pancréas, hormis pour les tumeurs résécables d'emblée pour lesquelles la résection chirurgicale est préconisée sans exploration supplémentaire sous réserve d'un bilan d'imagerie datant de < 4 semaines (incluant une IRM hépatique) [38].

Concernant les facteurs associés de façon significative aux délais de prise en charge, l'ictère ressort dans plusieurs études de façon contradictoire, le plus souvent associé à un délai diagnostique raccourci [12, 19, 20, 24] sauf dans une étude [27]. La douleur abdominale est associée à un allongement du délai diagnostique mais également du délai avant premier traitement, de la même façon que l'anorexie [12,27], l'amaigrissement, la douleur dorsale, la découverte d'un diabète ou l'existence d'un syndrome anxio-dépressif concomitant [12].

« Le délai avant diagnostic et, pour les tumeurs résécables, le délai avant premier traitement semblent être pronostique. »

IV. En 2021, le diagnostic du cancer du pancréas reste une urgence

Comment faire face à un cancer qui se développe à bas bruit et dont le diagnostic est posé trop tardivement, après un intervalle de temps diagnostique souvent long ?

L'ensemble des travaux disponibles met bien en évidence la tendance des patients à sous-estimer les éventuels symptômes d'alerte, peu spécifiques et parfois intermittents en dehors de l'ictère et de l'anorexie, conduisant à des délais prolongés avant la réalisation d'explorations ciblées pour obtenir le diagnostic. L'étude prospective anglo-saxonne en vie réelle SYMPTOM incluant 391 patients suspects d'être atteints d'un cancer du pancréas n'a mis en évidence aucun symptôme spécifique du cancer du pancréas, et aucune différence significative en termes de délais avant consultation et avant diagnostic entre le groupe de patients avec cancer du pancréas et le groupe sans cancer diagnostiqué [22].

S'y surajoute le fait qu'une fois entrés dans le parcours de soins, lorsque des traitements symptomatiques sont prescrits par le médecin traitant, cela entraîne un allongement ultérieur des délais de prise en charge [19]. De la même façon, la prescription d'explorations digestives complémentaires avant diagnostic par le spécialiste conduit à des délais allongés, avec un impact négatif sur la survie pour les patients potentiellement résécables [27,28]. La piste diagnostique est parfois brouillée par la découverte concomitante d'une pathologie pancréatique sous-jacente associée. Il est ainsi à ce jour impossible de déterminer dans ces situations si la pancréatite aiguë sur chronique ou le diabète sont les symptômes accompagnateurs du développement de la néoplasie pancréatique ou s'ils en sont des facteurs de risque indépendants [39].

La sensibilisation des patients et des médecins généralistes aux facteurs de risque génétiques et acquis (dont nous rappelons que 2/3 sont évitables) du cancer du pancréas semble primordiale dans ce contexte. Des plaquettes d'information destinées aux patients comme aux médecins généralistes pouvant être distribuées dans les cabinets sont proposées par la Fondation ARCAD [40], mais il n'existe pas de campagne nationale officielle.

Le scanner abdominal injecté est l'examen de référence pour le diagnostic de cancer du pancréas. En France, il est devenu le deuxième examen d'imagerie aux urgences, mais les délais d'obtention restent souvent trop longs, faute d'appareils dédiés [41].

Ils tendent toutefois à s'améliorer avec une diminution de plus de 25 % des délais pour l'IRM (- 9 jours pour les patients externes, - 3,1 jours pour les patients hospitalisés) et de près d'un tiers pour le scanner (- 5 jours en externe, - 1,8 jour en hospitalisation) [42].

Il serait intéressant d'estimer la faisabilité en termes organisationnels et économiques d'un accès facilité à l'imagerie en présence de symptômes pouvant faire évoquer un cancer du pancréas, via la réalisation d'une étude médico-économique.

Des disparités territoriales notables en termes de densité de médecins spécialistes susceptibles d'intervenir dans la prise en charge du cancer du pancréas d'une région à l'autre - et d'un département à l'autre au sein d'une même région - sont également à souligner et méritent une réévaluation des politiques de santé dans ce domaine, bien que déjà ciblées par le Plan cancer 2014-2019 puis par le Plan de Stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030 [43].

De nouvelles stratégies pour un diagnostic plus rapide, tel que le développement de biomarqueurs diagnostiques, semblent également des pistes à privilégier. Plusieurs scores de risques sont en cours de développement mais nécessitent d'être évalués et validés prospectivement au sein d'échantillons de population indépendants [44, 45, 46, 47].

En 2021 le cancer du pancréas reste une urgence thérapeutique et un retard de prise en charge peut se solder par une aggravation rapide de l'état général, un ictère, une dénutrition et/ou des douleurs engendrant une altération de la qualité de vie voire empêchant l'administration d'une éventuelle chimiothérapie.

Suite aux résultats de l'étude REPERE, l'étude nationale multicentrique du GERCOR « URGENCE pancréas » a été mise en place avec pour objectif principal d'évaluer un programme de soins de support intégrés de 14 jours (+/- 2) débutant dès la suspicion de cancer du pancréas non résécable, après un premier rendez-vous médical (N° EudraCT : 2016-A01077-44). La survie globale à 3 mois sera évaluée dans deux sous-groupes prédéfinis, selon l'amélioration ou non du performance status à la fin du programme de 14 jours.

Les objectifs secondaires comportent entre autres l'évaluation des délais de prise en charge, des besoins du patient et de sa prise en charge antalgique, nutritionnelle, ainsi que l'amélioration de sa qualité de vie avant et après le programme [44].

V. Conclusion

Le cancer du pancréas est un cancer dont l'incidence est en forte augmentation en France sans amélioration de son pronostic depuis 30 ans. La littérature internationale rendue disponible ces dernières années a permis de mettre en évidence l'impact pronostique de certains délais de prise en charge notamment avant diagnostic, mais également avant la mise en route du traitement en cas de tumeur résécable. Sa détection et sa prise en charge précoces sont minées par une symptomatologie tardive et frustrante et représentent un véritable enjeu de Santé Publique, nécessitant des efforts supplémentaires de sensibilisation, de développement de méthodes de dépistage et de réflexion médico-économique quant à la faisabilité de la mise en place d'un accès facilité aux explorations diagnostiques.

Authors : Vittoria Balzano^{1,5}, Emeline Laurent^{2,3}, Aline-Marie Florence², Anne-Isabelle Lecuyer^{2,3}, Carole Lefebvre¹, Patrick Heitzmann¹, Thierry Lecomte^{1,4,5}, Leslie Grammatico-Guillon^{2,3,4}.

Affiliations :

¹ OncoCentre, Cancer network of the region Centre-Val de Loire, Tours, France

² Department of clinic epidemiology (EpiDcliC), Tours University Hospital, Tours, France

³ Unit EA1075 « Education Ethique et santé », University of Tours, Tours, France

⁴ University of Tours, Tours, France

⁵ Department of Gastroenterology and Digestive Oncology, Tours University Hospital, Tours, France

Corresponding author: Vittoria Balzano, Department of Hepato-Gastroenterology and Digestive Oncology, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours 37044 Tours Cedex 09, Université François Rabelais, Tours, France. Phone: +33629711803; E-mail: vittoriabalzano@icloud.com

Declaration of interest: Authors have declared no conflicts of interest regarding this study.

I. Introduction

Pancreatic cancer is the 4th cause of cancer-related death in France [1–3] and the 3rd one in the USA [4]. Its incidence increased over the last 30 years, ranking it at the second cause of cancer-related death in developed countries by 2030 [5,6]. Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), a fast-growing aggressive tumor, represents 85% of all pancreatic cancer [7,8]. The 5-year survival rate can reach 20-30% in case of complete surgical resection followed by adjuvant chemotherapy [9,10], but drops to 5-7 % in case of unresectable disease.

Diagnosis is established at an advanced stage in 80% of cases, due to nonspecific presenting symptoms and long investigation procedures [11,12]. A large number of patients seems to be oriented to tertiary referral centers after an extended time interval [11,13], with a negative impact on the therapeutic approach.

Key time points of the care pathway represent essential indicators to study the quality of the care continuum, in order to highlight disparities and unequal access to healthcare [14,15].

Time to diagnosis or treatment vary according to cancer type, geographical area and socioeconomic status of patients [15-17]. Care pathways also depend on the resectable or unresectable stage of the cancer at the time of diagnosis. Regarding pancreatic cancer, multiple independent studies support contradictory results, difficult to compare as healthcare systems can differ a lot in European and non-European developed countries. In France, very few studies have been carried out over the last decade, suggesting that time intervals from the first symptoms to the referral consultation and from the referral consultation to the first treatment often exceed one month [18,19,20]. However, there are no recommendations in the French clinical Guidelines concerning time intervals in diagnostic and treatment [21].

The primary objective of our study was to provide an accurate description of the different care pathways and key time intervals for patients with a new diagnosis of pancreatic cancer in 2017 in one vast French region (2,5 millions of inhabitants). The secondary objectives were to identify factors associated with delay from diagnostic imaging to first treatment and factors associated with survival at one year.

II. Materials and method

2.1 Study design and data sources

The DCC – *Dossier Communicant en Cancérologie* (Shared Files in Cancerology) is a French regional register gathering data about cancer and treatment decision of all new cancer patients diagnosed, discussed in a multidisciplinary team meeting (MTM – *RCP: Réunion de*

Concertation Pluridisciplinaire). Each adult patient (≥ 18 ans) with a clinical presentation of pancreas or related cancer discussed in MTMs in 2017 was selected and checked by reviewing the medical report before inclusion (exclusion of pathological diagnosis of any other digestive cancer, e.g. peri ampullary malignant tumor).

As the DCC does not include all follow-up data, particularly the date of death, a matching with the French Health Insurance Database (*Système National des Données de Santé* – SNDS) was performed to follow the entire care pathway of patients.

The SNDS represents the French medico-administrative database including all health care reimbursement data as well as the date of death. Using a probabilistic matching based on the following variables: sex, month and year of birth, dates of all registered major acts of the health care pathway (imaging, definitive diagnosis, first treatment), the research dataset allowed to describe the patients to include and their care pathway.

2.2 Definition of the care pathway key points and time intervals:

Patients were classified in two major groups according to the final treatment performed: resection with curative intent or no resection, using the medico-administrative data (International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) and the national Common Classification of Medical Procedures (*Classification Communes des Actes Médicaux* – CCAM) or clinical data (DCC). Key time points and time intervals of these two different major care pathways were defined and approved by a gastroenterologist/physician's team, based on the major determinant investigations and treatments performed according to French Recommendations [21], and included: referral consultation prior to diagnostic imaging, diagnostic imaging, cancer definitive diagnosis, first treatment and death (supplementary material). Referral consultation was defined as the last consultation retrieved in the SNDS. We assessed the time intervals from referral consultation to diagnostic imaging, from diagnostic imaging to cancer definitive diagnosis, and from first treatment to death.

2.3 Statistical analyses

Time intervals were estimated according to the most common order of presentation during the care pathway (investigations, diagnosis, then treatment) of pancreatic cancer. However, in some cases, the sequence between two steps in the care pathway was reversed and results were excluded. Eventually, only 3% of the time intervals (negative or not available due to missing data) were excluded from the analyses. Factors associated with one-year survival were identified by a Cox regression model giving hazard ratios (HR) along with their 95% confidence intervals (95%CI). A sensitivity analysis for 6-month survival was performed on the subgroup of patients with unresectable disease. Factors associated with time from referral visit to definitive diagnosis and from diagnostic imaging to first treatment were identified by multiple linear regression models, giving odds ratios OR along with their 95%CI. For patients with resected disease, the first treatment occurred before diagnosis in most cases (surgical resection) with an expected bias in time intervals; therefore, those patients were not included in the analysis of factors associated with time to diagnosis.

All variables with $p < 0.2$ in bivariate analysis were included in the initial multivariate models. Then, a descending stepwise process was used to select the final models, including all the statistically significant variables at the threshold $p < 0.05$. The analyses were performed with SAS Enterprise Guide 71 64-bit (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), version available on the SNDS website at the moment of the analyses.

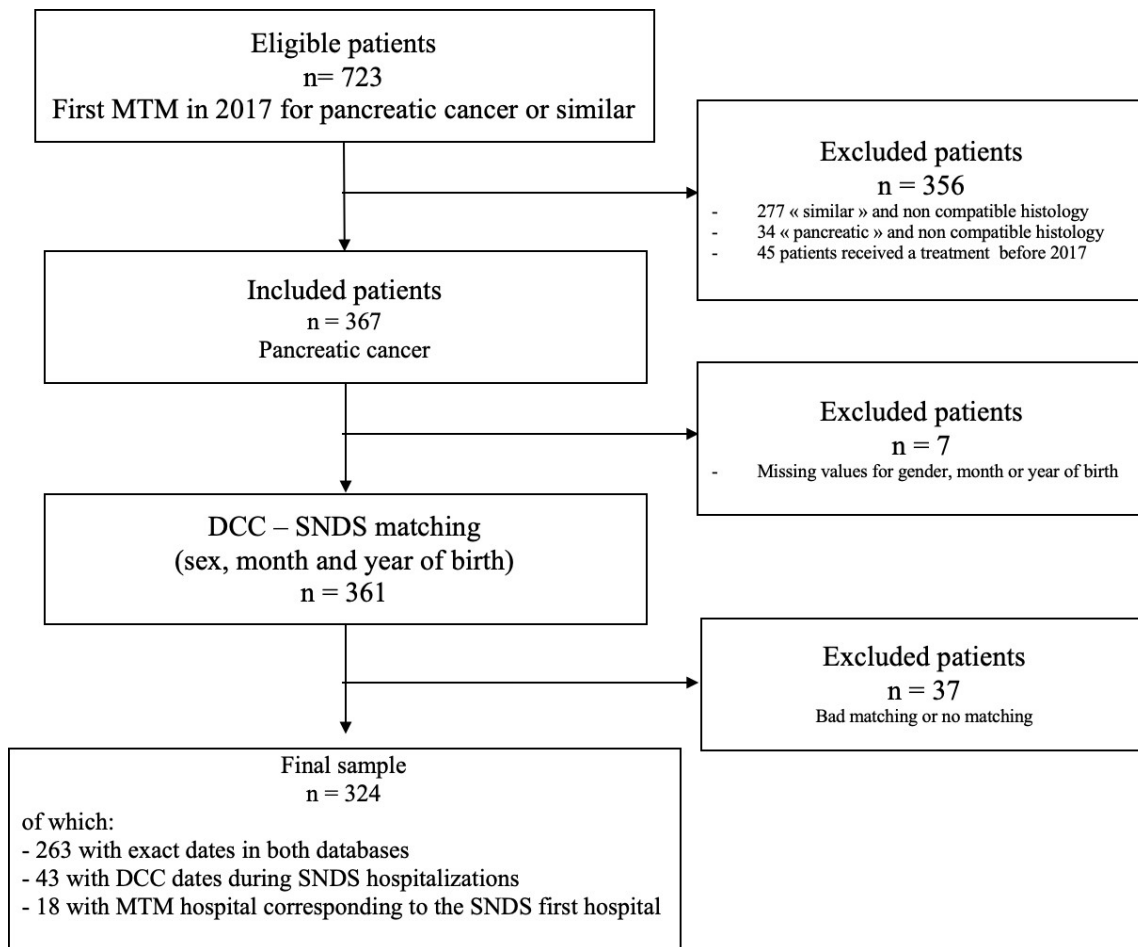
The study was authorized by the French data protection board (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* - CNIL), decision DR-2019-11.

III. Results

3.1 Baseline characteristics of patients

Among the 367 patients eligible for the study, 324 (88%) were included after matching (Figure 1).

Figure 1: Flow-chart



Mean age was 72 ± 9.2 years old. Most patients were males (53.7%) and had metastasis at diagnosis (47.4%). Two hundred and sixty-five patients (85%) presented at least one symptom before diagnosis. The most common symptoms were abdominal or back pain ($n = 141$, 45.5%) and jaundice ($n = 137$, 44.2%) (**Supplementary T1**). The last consultation before diagnostic imaging was performed by a general practitioner in 65.2% of cases.

A total of 84 patients (25.9%) were treated in the Regional University Hospital and 124 patients (38.3%) in private health care facilities. Two hundred and three patients (62.7%) received chemotherapy (43% treated by FOLFIRINOX regimen and 43% by gemcitabine), of which 89 as first line treatment. Curative resection concerned 53 patients (16%): 30 as first treatment, 3 after chemotherapy, 20 after biliary endoscopic drainage. For those, cancer was located at the head region of the pancreas in most cases. The characteristics of patients with unresectable disease were comparable to the whole cohort, these patients representing 84% of the cohort (**Supplementary T2**).

The median interval time from referral consultation to diagnostic imaging, from diagnostic imaging to cancer definitive diagnosis (pathological diagnosis when possible/available; 38% of missing data) and from diagnostic imaging to first treatment were respectively 24.5 days, 11 days and 19.5 days (**Table 1**).

Patients with unresectable disease had longer median interval times compared to patients with resectable disease: 27 days vs. 13 days for the median interval time from referral consultation to diagnostic imaging and 22 days vs. 14 days for the median interval time from diagnostic imaging to the first treatment.

The median time interval from referral consultation to diagnostic imaging varied according to the specialty of the practitioner: longer when performed by a general practitioner (GP) instead of a specialist before diagnostic imaging (24 vs. 15 days).

Table 1. Median time intervals

Median time intervals [interquartile range], days	No resection (n=271)	Curative resection (n=53)	Total (n=324)
Consultation to diagnostic imaging, n=310	27 [7-112]	13 [6-78]	24.5 [6-99]
Diagnostic imaging to definitive diagnosis, n=323	10 [5-20]	18 [10-49]	11 [5-24]
Diagnostic imaging to first treatment, n=298	22 [8-48]	14 [10-42]	19.5 [9-48]
Diagnostic imaging to death	224 [79-365]	365 [365-365]	309 [88,5-365]

3.2 Factors associated with the time interval from imaging to diagnosis (**Table 2**)

For patients with unresectable disease (n=256 with exhaustive data, 95%), the presence of a venous thromboembolism was associated with an increased time interval from diagnostic imaging to cancer definitive diagnosis (+25,8 days; $p < 0.01$). On the contrary, jaundice as first symptom ($p = 0.06$) and a WHO performance status (WHO PS) ≥ 2 ($p = 0.06$) tended to be associated with a decreased time interval (respectively -8.7 days and -9.7 days).

Table 2 - patients with unresectable disease
Factors associated with the time between diagnostic imaging and definitive diagnosis

	Variation of time interval between diagnostic imaging to definitive diagnosis n=256	p
Age		
< 65 years old	ref	
≥ 65 years old	-5,4	0,3
Gender		
Male	ref	
Female gender	3,6	0,4
WHO PS		
0 - 1	ref	
WHO PS > 1	-9,7	0,068
Veinous thromboembolism		
No	ref	
Yes	25,8	0,007
Jaundice		
No	ref	
Yes	-8.7	0,061

PS= performance status

3.3 Factors associated with the time interval from diagnostic imaging to first treatment (**Table 3**)

For all patients (n=283 with exhaustive data and having a first treatment registered, 87%), an increased time interval was found when the diagnosis was made in a private healthcare facility (+7,5 days; $p = 0.04$).

On the contrary, jaundice as first symptom ($p<0.0001$) and a WHO PS ≥ 2 ($p=0.01$) were significantly associated with an important decrease of this time interval (respectively -30 days and -12 days).

Table 3 - all patients
Factors associated with the time interval between diagnostic imaging and first treatment

	Variation of time interval between diagnostic imaging and first treatment (days) n= 283	p
Age		
< 65 years old	ref	
≥ 65 years old	-0,4	0,9
Gender		
Male	ref	
Female	0,4	0,9
WHO PS		
0 - 1	ref	
> 1	-12	0,015
Jaundice		
No	ref	
Yes	-30,2	< 0.0001
Resectable disease		
No	ref	
Yes	-2	0,7
Nature of first care facility		
Private Hospital Center/ Clinic	7,5	0,045
University and other Hospital center	ref	

PS= performance status

3.4 Factors associated with death at one year (**Table 4**)

One year after their inclusion, 57% of patients were dead (65% for patients with unresectable disease vs. 17% of patients with resectable disease). At two years, 81.7% of the cohort population were dead (n=265). A WHO PS ≥ 2 (HR 2.4 [1.4-3.0]), metastatic disease at diagnosis (HR 2.7 [1.9-3.9]), unresectable disease (HR 2.7 [1.3-5.6]), care pathway undertaken in the administrative area of Eure-et-Loir (HR 2.1 [1.4-53.0]) and a median interval time from referral consultation to imaging ≥ 25 days (HR 1.7 [1.2-2.3]) were

independently associated with a higher death rate at one year.

Moreover, the management in the administrative area of Indre tended to be associated with a higher death rate (HR 2.9 [0.9-9.5]).

In the subgroup of patients with unresectable disease, six months after inclusion, 44% of the patients were dead (n=119). A WHO PS ≥ 2 (HR 2.2 [1.4-3.4]), a metastatic disease at diagnosis (HR 2.6 [1.6-4.0]), a management in the administrative area of Eure-et-Loir (HR 2.6 [1.4-4.9]) and a median interval time from referral consultation to imaging ≥ 27 days (HR 1.8 [1.2-2.7]) were independently associated with a higher death rate six months after inclusion (*Supplementary – T3*).

Table 4 - all patients

Factors associated with the risk of death at 1 year

Variables - potential risk factors of death at 1 year - all patients (<i>p</i> < 0,2 at log-rank test)	Total n = 324	Multivariate Analysis n = 294		
		HR	CI95	p
Patients variables				
Age				
≥ 65 years old	242	1.2	[0.8-1.7]	0.4
Gender				
Female	150	1.1	[0.8-1.5]	0,6
WHO performance status				
> 1	63	2.1	[1.4-3.0]	0.0002
Metastatic disease*	146	2.7	[1.9-3.9]	0.0001
Healthcare pathway variables				
Unresected disease	271	2.7	[1.3-5.6]	0.008
Department of first treatment				
Cher	27	1.3	[0.8-2.4]	0.3
Eure-et-Loir	29	2.1	[1.2-3.7]	0.01
Indre	3	2.9	[0.9-9.5]	0.1
Loir-et-Cher	34	1.2	[0.7-2.1]	0.5
Loiret	100	1.4	[0.9-2.2]	0.08
Outside of the CVL region	22	0.8	[0.4-1.6]	0.8
Time interval between referral consultation and diagnostic imaging				
≥25 days	88	1.7	[1.2-2.3]	0.002

PS= performance status, CVL = Centre Val-de-Loire

*missing data = 16

IV. Discussion

This study allowed describing the care pathway of newly diagnosed patients with pancreatic cancer in a vast French region in real-life conditions, thanks to the matching between clinical and medico-administrative databases. This study provides a contemporary view of major key time intervals in the management of pancreatic cancer in France. We observed that delay in access to diagnostic imaging impacted survival in patients with pancreatic cancer, regardless of tumor resection.

The time intervals in our study could not be easily compared to those reported in the literature, as a majority is estimated with a starting point from the occurrence of first symptoms or from the first consultation (with a distinction between “patient delays” and “treatment/healthcare system delays”). Data related to the very first steps of the care pathways were not available in our study. The median time intervals from referral consultation to diagnostic imaging and from diagnostic imaging to definitive diagnosis were probably longer in our study as compared to a median diagnosis time interval of 14 days reported in the French REPERE study of metastatic patients, and 0.51 month (about 15 days) in another recent French population-based study [19,20].

Regarding identified factors associated with a shortened time interval between diagnostic imaging and first treatment in our study (jaundice and WHO PS > 1), similar trends were shown in several international studies, for both patients with resected or unresected disease [19,24,25]. Jaundice is an alarming symptom, leading patients to seek for medical evaluation and leading healthcare professionals to earlier investigations in order to avoid complications, in particular infectious ones [27]. Pronounced fatigue, weight loss and decreased appetite trigger suspicion of a severe underlying pathology and also lead to fast imaging investigations. But when a strong suspicion of pancreatic cancer occurs, a definitive diagnosis might not be pursued when the overall health condition is very poor and the benefit/risk balance for invasive or aggressive treatments is unfavorable, especially in elderly patients.

In the present study, a time interval of more than 25 days (27 for patients with unresectable

disease) between referral consultation and diagnostic imaging was significantly associated with one-year survival (or 6-month survival for patients with unresectable disease). It is the first study to provide evidence about the relationship between the waiting time from referral consultation to diagnostic imaging and prognosis in real-life setting. Prognosis of these patients was also largely influenced by WHO PS, metastatic stage and curative resection, as well as the geographical area of the medical facility where patients were first taken care of. Those factors previously emerged as independent and significant prognosis factors in other studies, as well as jaundice, pain, age and a poor degree of differentiation [28,29,30].

The impact of a shorter time to diagnosis has been reported in very few studies concerning pancreatic cancer: Gobbi et al. showed significant differences in survival when considering diagnosis was made before 4 weeks, versus between 4 and 16 weeks, and after 16 weeks [29]; Apollos et al. assessed the prognostic impact of a shorter diagnostic delay for patients with locally advanced tumors [26]. The most recent systematic review performed in 2015 across all cancers reported an association between shorter times to diagnosis and more favorable outcomes for breast, colorectal, head and neck, testicular cancers and melanoma [32]; however, no distinction was made between diagnostic imaging and definitive diagnosis in this study. We believe it is an important definition nuance for pancreatic cancer as first diagnosis suspicion is established according to imaging result (mainly abdominal computed tomography scan -or CT scan- as it provides the best performance [33]). French Recommendations in keeping with ESMO Recommendations require a pathological or histological diagnosis before first chemotherapy treatment when cancer is unresectable (save for some exceptions), which can only be provided by further examinations (mainly fine needle-aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasound), extending diagnosis time intervals. Moreover, before discussing any surgical treatment with curative intent, French recommendations require a recent diagnostic imaging performed within the last 4 weeks [21].

In France, abdominal CT scan is the second most performed imaging exam in the Emergency departments, but waiting time intervals still remain variable because of a lack of dedicated devices [34]. In CVL region, the level of CT scan equipment is probably not to be questioned as its density seems lower only in the Loir-et-Cher and the Eure-et-Loir departments [35].

Organizational and professional factors should be preferentially targeted; as a matter of fact, in the CVL region the population density of specialists eligible to take over pancreatic cancer patients is lower as compared to the national territory average [36].

Education of primary care professionals about the necessity of an increased awareness of the identified risk factors of pancreatic cancer (obesity, diabetes, smoking, family history of pancreatic or related cancer, or genetic syndromes) might leave room for improving pancreatic cancer diagnosis delay [37,38]. No evidence of specific symptomatic presentation preceding diagnosis was shown, which can vary from very common gastrointestinal symptoms to intermittent and evolving symptoms such as jaundice, fatigue, change in bowel habit, weight loss, decreased appetite, or just feeling different, as shown by Walter et al [25].

Our study has several limitations. The design of our study was retrospective and 12% of patients were excluded due to missing matching data between medical registers (lack of exhaustiveness on dates) and the SNDS (missing diagnosis codes of pancreatic cancer). Some additional patients could also not have been included in the medical register: non-registered or non-discussed cases due to a very advanced disease and/or an early death. However, an exhaustive collection of data from medical registers (including pathological diagnosis, when available) offset these potential inclusion bias, as medical files were checked one by one by a resident of the gastroenterology ward giving a better assessment on high-certainty cases, rather than on a larger population. Several factors that may influence the healthcare pathways were not available such as comorbidities and socioeconomic status.

In conclusion, our study showed that a delay in access to diagnostic imaging impacted survival in patients with pancreatic cancer, regardless of tumour resection.

This information could be achieved thanks to the linkage of an exhaustive medico-administrative database with medical records, which greatly enhances both databases and allows a comprehensive approach of healthcare pathways for patients with cancer. This approach will probably be generalized in future national studies, as massive data linkage is in progress between the SNDS medico-administrative data and cancer national cohort data. As a fast, generalized access to diagnostic imaging in case of occurrence of suspicious symptoms seems unrealistic for both economic and organizational reasons, additional struggle to target high-risk populations, to raising awareness of primary care professionals and to develop effective treatment for pancreatic cancer remains a challenge for the future.

V. Supplementary Appendix

Supplementary - Table 1. Baseline characteristics

All patients	n=324 (%)
<i>Socio-demographic characteristics</i>	
Male	174 (53.7)
<i>Age</i>	
mean (\pm s.d.) [min-max]	72 (\pm 9.2) [39-93]
≥ 65	242 (74.7)
<i>Department of residence</i>	
Cher	50 (15.4)
Eure-et-Loir	29 (9.0)
Indre	16 (4.9)
Indre-et-Loire	75 (23.1)
Loir-et-Cher	46 (14.2)
Loiret	82 (25.3)
Outside CVL region	26 (8.0)
<i>Clinical and biological characteristics</i>	
Inaugural clinical signs*	265 (85.5)
Jaundice	137 (44.2)
Pain	141 (45.5)
Venous thromboembolic disease	16 (5.2)
<i>OMS Score, n=323</i>	
0	128 (39.6)
1	132 (40.9)
2	41 (12.7)
3	14 (4.3)
4	8 (2.5)
<i>Pancreatic localisation, n=259</i>	
Head	164 (63.3)
Body/isthmus	58 (22.4)
Tail	37 (14.3)
<i>Histology n=199</i>	
Adenocarcinoma	191 (96.0)
Mucinous cystadenoma	4 (2.0)
Adenosquamous/epidermoid carcino	4 (2.0)
<i>Tumoral status, n=228</i>	
IA	7 (3.1)
IB	8 (3.5)
IIA	11 (4.8)
IIB	28 (12.3)
III	31 (13.6)
IV	143 (62.7)
<i>Metastasis, n=308</i>	
	146 (47.4)

CVL = Centre Val-de-Loire, VTE = venous thromboembolism, PS= performance status

*At least one of the three signs : jaundice. pain. venous thromboembolic disease

Missing data = 14

Supplementary - Table 2. Care pathways (all patients vs unresected patients)

	Total (n=324)	No resection (n=271)
<i>Specialist seen during the consultation prior to diagnosis imaging (n=310)</i>		
General practitioner	202 (65.2)	170 (65.6)
Organ-related specialized physician	33 (10.6)	26 (10.0)
Other specialized physician	75 (24.2)	63 (24.3)
<i>Nature of the first care facility</i>		
Teaching hospital	84 (25.9)	66 (24.4)
Public hospital	116 (35.8)	108 (39.9)
Private hospital	124 (38.3)	97 (35.8)
<i>First treatment</i>		
Therapeutic abstention	24 (7.4)	24 (8.9)
Chemotherapy*	89 (27.5)	86 (31.7)
Biliary stent	134 (41.4)	114 (42.1)
First intention curative resection	30 (9.3)	-
Palliative care	47 (14.5)	47 (17.3)
<i>Department of first treatment</i>		
Cher	27 (8.3)	24 (8.9)
Eure-et-Loir	29 (9.0)	27 (10.0)
Indre	3 (0.9)	3 (1.1)
Indre-et-Loire	109 (33.6)	83 (30.6)
Loir-et-Cher	34 (10.5)	32 (11.8)
Loiret	100 (30.9)	83 (30.6)
Outside from the CVL Region	22 (6.8)	19 (7.0)
<i>Surgical curative resection</i>	53 (16.4)	-
<i>Death at one year</i>	186 (57.4)	177 (65.3)

*Induction chemotherapy (secondary resection) or palliative chemotherapy (no resection)

Supplementary - Table 3

Factors associated with the risk of death at 6 months - patients with unresected tumor

Variables - potential risk factors of death at 6 months - patients with unre (<i>p</i> < 0,2 at log-rank test)		Total n = 271	Multivariate Analysis n = 243		
			HR	CI95	p
Patients variables					
Age					
	≥ 65 years old	208	1.4	[0.8-2.3]	0.2
Gender					
	Female	127	1.2	[0.8-1.8]	0,3
WHO PS					
	> 1	63	2.2	[1.4-3.4]	0.0004
Metastatic disease*		146	2.6	[1.6-34.0]	< 0.0001
Healthcare pathway variables					
Department of first treatment					
	Cher	24	1.2	[0.6-2.5]	0.6
	Eure-et-Loir	27	2.6	[1.4-4.9]	0.003
	Indre	3	2.6	[0.6-11.2]	0.2
	Loir-et-Cher	32	1.3	[0.7-2.7]	0.4
	Loiret	83	1.4	[0.8-2.3]	0.26
	Outside of the CVL region	19	0.9	[0.4-2.3]	0.9
Time interval between referral consultation and diagnostic imaging					
	≥27 days	65	1.8	[1.2-2.7]	0.001

PS= performance status, CVL = Centre Val-de-Loire

*missing data = 28

Bibliographie : Références de la mise au point

- [1] Bilimoria KY, Ko CY, Tomlinson JS, et al. Wait times for cancer surgery in the United States: trends and predictors of delays. *Ann Surg* 2011; 253(4) :779-85. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318211cc0f>
- [2] Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989–2013. Partie 1– Tumeurs solides – Synthèse. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-Tumeurs-solides>
- [3] Gordon-Dseagu VL, Devesa SS, Goggins M, Stolzenberg-Solomon R. Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data. *Int J Epidemiol* 2018;47(2):427-439. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx232>
- [4] Rishi A, Goggins M, Wood LD, et al. Pathological and molecular evaluation of pancreatic neoplasms. *Semin Oncol* 2015; 42: 28–39. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.004>
- [5] Wisnoski NC, Townsend CM, Jr, Nealon WH et al. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2008; 144: 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.006>
- [6] Panorama des cancers en France - Édition 2021. Édité par l'Institut national du cancer (INCa). Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
- [7] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p. Disponible sur : www.santepubliquefrance.fr ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/>
- [8] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 ; 74(11) : 2913-21. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- [9] Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, et al. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCARE-5. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 2015;51(15):2169-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.034>
- [10] Carioli G, Malvezzi M, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus on pancreatic and female lung cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(4):478-487. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.006>

- [11] Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005;7(5):189-97. <https://doi.org/10.1007/BF02712816>
- [12] Walter FM, Mills K, Mendonça SC, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):298-306. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30079-6)
- [13] Goggins M. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69(1):7-17. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>
- [14] Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42: 8–18. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.002>
- [15] Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012; 106: 603–607. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.585>
- [16] Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57: 316–324. <https://doi.org/10.1136/oem.57.5.316>
- [17] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 ;26 Suppl 5 : v56-68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>
- [18] Jooste V, Dejardin O, Bouvier V, et al. Pancreatic cancer: Wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. *Int J Cancer*. 2016 ;139(5):1073-80. <https://doi.org/10.1002/ijc.30166>
- [19] Hammel P, Coriat R, Lledo G, et al. Care pathway of patients with metastatic pancreatic cancer in daily practice in France: Results from the REPERE national survey. *Bull Cancer* 2017 ;104(4):321-31. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.11.022>
- [20] Laurent-Badr Q, Barbe C, Brugel M, et al. Time intervals to diagnosis and chemotherapy do not influence survival outcome in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2020;52(6):658-67. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.03.014>
- [21] Lukács G, Kovács Á, Csanádi M, et al. Benefits of timely care in pancreatic cancer: A systematic review to navigate through the contradictory evidence. *Cancer Manag Res*. 2019; 11:9849-9861. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S221427>
- [22] Swords DS, Zhang C, Presson AP, Firpo MA, Mulvihill SJ, Scaife CL. Association of time-to-surgery with outcomes in clinical stage I-II pancreatic adenocarcinoma treated with upfront surgery. *Surgery*. 2018 Apr;163(4):753-760. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.054>

- [23] Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, et al. Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2016;103(3):267-75. <https://doi.org/10.1002/bjs.10046>
- [24] Raptis DA, Fessas C, Belasyse-Smith P, et al. Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2010;8(5):239-46. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2010.03.001>
- [25] McLean SR, Karsanji D, Wilson J, et al. The effect of wait times on oncological outcomes from periampullary adenocarcinomas. *J Surg Oncol*. 2013;107(8):853-8. <https://doi.org/10.1002/jso.23338>
- [26] Stornello C, Archibugi L, Stigliano S, et al. Diagnostic delay does not influence survival of pancreatic cancer patients. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(1):81-90. <https://doi.org/10.1177/2050640619879004>
- [27] Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, Villano L, Pozzoli D, Vanoli A, Dionigi P. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):186-90. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.12.002>
- [28] Apollos JR, Sami S, Prasanth MN, Jeyakumar J, McFadyen AK. Pre-diagnostic delays caused by gastrointestinal investigations do not affect outcomes in pancreatic cancer. *Ann Med Surg*. 2018; 34:66-70. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.07.011>
- [29] Suzuki R, Takagi T, Hikichi T, et al. An observation study of the prognostic effect of waiting times in the management of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2019;17(1):587-593. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9626>
- [30] Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J et al. Time to Surgery: a Misguided Quality Metric in Early Stage Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(8):1365-1375. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3730-0>
- [31] Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, et al. Time to the initiation of adjuvant chemotherapy does not impact survival in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer*. 2016;122(19):2979-87. <https://doi.org/10.1002/cncr.30163>
- [32] Kruger S, Schirle K, Haas M, et al. Prolonged time to treatment initiation in advanced pancreatic cancer patients has no major effect on treatment outcome: a retrospective cohort study controlled for lead time bias and waiting time paradox. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(2):391-399. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03061-4>

- [33] Eshuis WJ, van der Gaag NA, et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg.* 2010 ;252(5):840-9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fd36a2>
- [34] Gamboa AC, Rupji M, Switchenko JM, et al. Optimal timing and treatment strategy for pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2020;122(3):457-468. <https://doi.org/10.1002/jso.25976>
- [35] Saeed H, Hnoosh D, Huang B, et al. Defining the optimal timing of adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma: A statewide cancer registry analysis. *J Surg Oncol.* 2016;114(4):451-5. <https://doi.org/10.1002/jso.24314>
- [36] Azap RA, Hyer JM, Diaz A, et al. Sex-based differences in time to surgical care among pancreatic cancer patients: A national study of Medicare beneficiaries. *J Surg Oncol.* 2021 ;123(1):236-244. <https://doi.org/10.1002/jso.26266>
- [37] Shin SH, Han IW, Ryu Y, et al. Optimal timing of pancreaticoduodenectomy following preoperative biliary drainage considering major morbidity and postoperative survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(10):449-458. <https://doi.org/10.1002/jhbp.652>
- [38] Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, et al; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD); Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD); Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR); Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER); Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD); Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED); Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO); Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT); Association Française de Chirurgie (AFC). Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018 ;50(12):1257-1271. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.008>
- [39] Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 186–198. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu240>
- [40] Disponible sur : <https://www.fondationarcad.org/nos-actions/prevention-et-depistage/sensibilisation/sensibilisation-au-cancer-du-pancreas/>
- [41] Société Française de Radiologie (SFR) et Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). Rapport - Accès aux examens d'imagerie médicale en urgence. 2014. Disponible sur : http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2014/20141022-092818-166/src/htm_fullText/fr/Enquete_Delai%20Access%20IRM_Rapport.pdf
- [42] Chasseing Daniel. Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur l'enquête de la Cour des comptes sur l'adaptation aux besoins des moyens matériels et humains consacrés à l'imagerie médicale. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r15-602/r15-6021.pdf>

- [43] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques DREES. Les établissements de santé - Edition 2020. 2021. ISBN : 978-2-11-151612-0. Disponible sur : <https://drees.solidaritesante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/es2020.pdf>
- [44] Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology*. 2018 Sep;155(3):730-739.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.023>
- [45] Blyuss O, Zaikin A, Cherepanova V, et al. Development of PancRISK, a urine biomarker-based risk score for stratified screening of pancreatic cancer patients. *Br J Cancer*. 2020;122(5):692-696. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0694-0>
- [46] Bogumil D, Conti DV, Sheng X, et al. Replication and Genetic Risk Score Analysis for Pancreatic Cancer in a Diverse Multiethnic Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(12):2686-2692. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0963>
- [47] Kim J, Yuan C, Babic A, et al. Genetic and Circulating Biomarker Data Improve Risk Prediction for Pancreatic Cancer in the General Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(5):999-1008. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1389>
- [48] Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02979483?term=NCT02979483>

Bibliographie : Références de l'article scientifique

- [1] Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/145793/2132184>
- [2] Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19 n.d. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L'essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
- [3] Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989–2013. Partie 1– Tumeurs solides – Synthèse. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-Tumeurs-solides>
- [4] Gordon-Dseagu VL, Devesa SS, Goggins M, Stolzenberg-Solomon R. Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):427-439. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx232>
- [5] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 ; 74(11) : 2913-21. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- [6] Bouvier AM, Uhry Z, Jooste V, et al. French Network of Cancer R. (2017). Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol*, 46(6), 1764-1772. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx088>
- [7] Haute Autorité de Santé (HAS), Institut National du Cancer (INCa). Guide Affection de longue durée – ALD 30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, cancer du pancréas. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1005131/fr/ald-n-30-guide-medecin-sur-le-cancer-du-pancreas
- [8] Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, Wolfgang CL, Goggins M. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut.* 2015;64(11):1783-9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308653>
- [9] Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, et al. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCARE-5. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 2015;51(15):2169-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.034>
- [10] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [11] Löhner J-M. Pancreatic cancer should be treated as a medical emergency. *BMJ.* 2014; 349: g5261. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5261>

- [12] Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol*. 2005 Jun;7(5):189-97. <https://doi.org/10.1007/BF02712816>
- [13] Swords DS, Zhang C, Presson AP, et al. Association of time-to-surgery with outcomes in clinical stage I-II pancreatic adenocarcinoma treated with upfront surgery. *Surgery*. 2018; 163(4):753-60. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.054>
- [14] Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan cancer 2014–2019 : « Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Disponible sur : <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/plan-cancer-2014-2019-guerir-et-prevenir-les-cancers-donnons-les-memes-chances-a-tous-partout-en-france/telecharger/600952>
- [15] Bilimoria KY, Ko CY, Tomlinson JS, et al. Wait times for cancer surgery in the United States: trends and predictors of delays. *Ann Surg*. 2011;253(4):779-85. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318211cc0f>
- [16] Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, et al. Increasing time to treatment initiation for head and neck cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Cancer*. 2015;121(8):1204-13. <https://doi.org/10.1002/cncr.29191>
- [17] Tsai W-C, Kung P-T, Wang Y-H, Kuo W-Y, Li Y-H. Influence of the time interval from diagnosis to treatment on survival for early-stage liver cancer. *PLoS ONE* 2018;13(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199532>
- [18] Jooste V, Dejardin O, Bouvier V, et al. Pancreatic cancer: Wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. *Int J Cancer*. 2016 ;139(5):1073-80. <https://doi.org/10.1002/ijc.30166>
- [19] Hammel P, Coriat R, Lledo G, et al. Care pathway of patients with metastatic pancreatic cancer in daily practice in France: Results from the REPERE national survey. *Bull Cancer (Paris)*. 2017 ;104(4):321-31. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.11.022>
- [20] Laurent-Badr Q, Barbe C, Brugel M, et al. Time intervals to diagnosis and chemotherapy do not influence survival outcome in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2020;52(6):658-67. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.03.014>
- [21] Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, 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*. 2018 ;50(12) :1257-1271. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.008>
- [22] Suzuki R, Takagi T, Hikichi T, et al. An observation study of the prognostic effect of waiting times in the management of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2019;17(1):587-593. doi: 10.3892/ol.2018.9626. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9626>
- [23] Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, et al. Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2016;103(3):267-75. <https://doi.org/10.1002/bjs.10046>

- [24] Stornello C, Archibugi L, Stigliano S, et al. Diagnostic delay does not influence survival of pancreatic cancer patients. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(1):81-90. doi: 10.1177/2050640619879004. <https://doi.org/10.1177/2050640619879004>
- [25] Walter FM, Mills K, Mendonça SC, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):298-306. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30079-6. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30079-6)
- [49] Apollos JR, Sami S, Prasanth MN, Jeyakumar J, McFadyen AK. Pre-diagnostic delays caused by gastrointestinal investigations do not affect outcomes in pancreatic cancer. *Ann Med Surg*. 2018; 34:66-70. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.07.011>
- [26] Kawarabayashi N, Seki S, Hatsuse K, et al. Immunosuppression in the livers of mice with obstructive jaundice participates in their susceptibility to bacterial infection and tumour metastasis. *Shock*. 2010; 33: 500–506. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181c4e44a>
- [27] Strasberg SM, Gao F, Sanford D, et al. Jaundice: an important, poorly recognized risk factor for diminished survival in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB (Oxford)*. 2014;16(2):150-6. <https://doi.org/10.1111/hpb.12094>
- [28] Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, et al. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):186-90. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.12.002>
- [29] Nakata B, Amano R, Kimura K, Hirakawa K. Comparison of prognosis between patients of pancreatic head cancer with and without obstructive jaundice at diagnosis. *Int J Surg*. 2013;11(4):344-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.02.023>
- [30] McLean SR, Karsanji D, Wilson J, et al. The effect of wait times on oncological outcomes from periampullary adenocarcinomas. *J Surg Oncol*. 2013;107(8):853-8. <https://doi.org/10.1002/jso.23338>
- [31] Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015;112 Suppl 1(Suppl 1): S92-107. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.48>
- [32] Al-Hawary, MM Francis, IR Chari, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology*, 146(1), 291-304 e291. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.004>
- [33] Société Française de Radiologie (SFR) et Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). Rapport - Accès aux examens d'imagerie médicale en urgence. 2014. Disponible sur: http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2014/20141022-092818-166/src/htm_fullText/fr/Enquete_Delai%20Access%20IRM_Rapport.pdf
- [34] Chasseing Daniel. Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur l'enquête de la Cour des comptes sur l'adaptation aux besoins des

moyens matériels et humains consacrés à l'imagerie médicale. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r15-602/r15-6021.pdf>

- [35] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques DREES. Les établissements de santé - Edition 2020. 2021. ISBN : 978-2-11-151612-0. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/es2020.pdf>
- [36] Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 201;44(1):186-98. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu240>
- [37] Zheng Z, Zheng R, He Y, et al. Risk Factors for Pancreatic Cancer in China: A Multicenter Case-Control Study. *J Epidemiol.* 2016;26(2):64-70. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140148>

Vu, le Directeur de Thèse

Tours, le 22 septembre 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes.

**Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine de Tours**

Tours, le

BALZANO Vittoria

51 pages – 7 tableaux – 3 figures

Résumé :

Introduction : La mesure des délais de prise en charge est un élément important de la qualité du parcours des patients atteints de cancer, avec toutefois un impact discordant selon les études concernant le cancer du pancréas. L'objectif de cette étude était de décrire les étapes et délais de prise en charge des patients atteints d'un cancer du pancréas en région Centre -Val de Loire (CVL), puis d'analyser l'impact des principaux délais sur la survie à un an.

Méthodes : Cette étude rétrospective observationnelle multicentrique incluait tous les patients adultes avec cancer du pancréas présentés pour la première fois en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en 2017 en région CVL. Un appariement probabiliste a été réalisé entre les données cliniques issues du dossier régional communiquant de cancérologie et médico-administratives du Système National des Données de Santé, afin d'estimer les délais médians pour les deux principaux types de parcours de prise en charge correspondant aux tumeurs réséquées ou non. Les facteurs associés à la survie à un an ont été étudiés par modèle de Cox.

Résultats : Ont été appariés et inclus 324 patients : 54 % d'hommes, âge moyen 72 ans ($\pm 9,2$), 47,4 % (n=146) métastatiques ; 16 % (n=53) ont eu une résection tumorale. A un an, 57 % étaient décédés (17 % si résection, 65 % sinon). Le délai médian « dernière consultation – imagerie diagnostique » était de 15 jours [Q1-Q3 : 8-44] si la consultation avait lieu avec un spécialiste relatif à l'organe, vs 24 [6-115] avec un médecin généraliste et 33 [10-88] avec un autre spécialiste. Après « imagerie diagnostique », les délais médians de diagnostic de certitude et de premier traitement étaient de 11 et 20 jours, respectivement. Le risque de décès à un an était significativement associé au statut OMS >1 (HR 2,1 [1,4–3,0]), au stade métastatique (HR 2,7 [1,9–3,9]), à l'absence de résection tumorale (HR 2,7 [1,3–5,6]), et à un délai « dernière consultation - imagerie diagnostique » > 25 jours (HR 1,7 [1,2– 2,3]).

Conclusion : Le délai d'accès à l'imagerie diagnostique impacte la survie des patients atteints de cancer du pancréas, qu'il y ait ou non résection tumorale. Par conséquent, toute suspicion de diagnostic de cancer du pancréas doit être considérée comme une urgence au moyen de filières de soins adaptées et spécifiques à la prise en charge de ce cancer.

Mots-clés : cancer du pancréas, parcours de soins, délais, pronostic

Jury :

Président du Jury : Professeur Pascal HAMMEL

Directeur de thèse : Professeur Thierry LECOMTE

Membres du Jury : Professeur Driffa MOUSSATA
Docteur Leslie GUILLON- GRAMMATICO
Docteur Morgane CAULET
Docteur Patrick HEITZMANN

Date de soutenance : le 11 octobre 2021