



HAL
open science

Tolérance et efficacité de l'association gemcitabine et nab-paclitaxel chez les sujets âgés atteints de cancer pancréatique non résécable : étude rétrospective et multicentrique

Flore Pignon

► **To cite this version:**

Flore Pignon. Tolérance et efficacité de l'association gemcitabine et nab-paclitaxel chez les sujets âgés atteints de cancer pancréatique non résécable : étude rétrospective et multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02099712

HAL Id: dumas-02099712

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02099712>

Submitted on 15 Apr 2019

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 17 octobre 2018

par

Mme Flore Pignon

Née le 20/06/1989 à Lens (Pas de Calais)

TITRE DE LA THÈSE :

**TOLERANCE ET EFFICACITE DE L'ASSOCIATION GEMCITABINE ET NAB-
PACLITAXEL CHEZ LES SUJETS ÂGES ATTEINTS DE CANCER PANCREATIQUE
NON RESECABLE : ETUDE RETROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE**

Président : Madame le Professeur PIQUET Marie-Astrid

Membres : Monsieur le Docteur LUBRANO Jean

Monsieur le Professeur HAMMEL Pascal

Madame le Docteur BOUHIER-LEPORRIER Karine

Directeur de thèse : Dr DE MESTIER DU BOURG Louis

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

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

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

| | |
|---|---|
| M. DREYFUS Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| M. DU CHEYRON Damien | Réanimation médicale |
| M. DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small> | Pédiatrie |
| Mme ÉMERY Evelyne | Neurochirurgie |
| M. ESMAIL-BEYGUI Farzin | Cardiologie |
| Mme FAUVET Raffaèle | Gynécologie – Obstétrique |
| M. FISCHER Marc-Olivier | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GÉRARD Jean-Louis | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GUILLOIS Bernard | Pédiatrie |
| Mme GUITTET-BAUD Lydia | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. HABRAND Jean-Louis | Cancérologie option Radiothérapie |
| M. HAMON Martial | Cardiologie |
| Mme HAMON Michèle | Radiologie et imagerie médicale |
| M. HANOUCZ Jean-Luc | Anesthésiologie et réanimation |
| M. HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small> | Cancérologie |
| M. HULET Christophe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small> | Néphrologie |
| M. ICARD Philippe | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| M. JOIN-LAMBERT Olivier | Bactériologie - Virologie |
| Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence | Cancérologie |
| Mme KOTTLER Marie-Laure | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. LAUNOY Guy | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. LE COUTOUR Xavier | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Mme LE MAUFF Brigitte | Immunologie |
| M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small> | Hématologie |
| M. LEROY François | Rééducation fonctionnelle |
| M. LOBBEDEZ Thierry | Néphrologie |
| M. MANRIQUE Alain | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. MARCÉLLI Christian | Rhumatologie |
| M. MARTINAUD Olivier | Neurologie |
| M. MAUREL Jean | Chirurgie générale |
| M. MILLIEZ Paul | Cardiologie |
| M. MOREAU Sylvain | Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. MOUTEL Grégoire | Médecine légale et droit de la santé |
| M. NORMAND Hervé | Physiologie |

| | |
|---------------------------------|---|
| M. PARIENTI Jean-Jacques | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| M. PELAGE Jean-Pierre | Radiologie et imagerie médicale |
| Mme PIQUET Marie-Astrid | Nutrition |
| M. RAVASSE Philippe | Chirurgie infantile |
| M. REZNIK Yves | Endocrinologie |
| M. ROUPIE Eric | Thérapeutique |
| Mme THARIAT Juliette | Radiothérapie |
| M. TILLOU Xavier | Urologie |
| M. TOUZÉ Emmanuel | Neurologie |
| M. TROUSSARD Xavier | Hématologie |
| Mme VABRET Astrid | Bactériologie - Virologie |
| M. VERDON Renaud | Maladies infectieuses |
| Mme VERNEUIL Laurence | Dermatologie |
| M. VIADER Fausto | Neurologie |
| M. VIVIEN Denis | Biologie cellulaire |
| Mme ZALCMAN Emmanuèle | Anatomie et cytologie pathologique |

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

| | |
|--|-------------------|
| M. LUET Jacques <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small> | Médecine générale |
|--|-------------------|

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

| | |
|---------------------------|--------------|
| M. VABRET François | Addictologie |
|---------------------------|--------------|

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|--------------------------------------|---|
| M. de la SAYETTE Vincent | Neurologie |
| Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne | Dermatologie |
| Mme LESCURE Pascale | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. SABATIER Rémi | Cardiologie |

PRCE

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

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|------------|--|---|
| M. | ALEXANDRE Joachim | Pharmacologie clinique |
| Mme | BENHAÏM Annie | Biologie cellulaire |
| M. | BESNARD Stéphane | Physiologie |
| Mme | BONHOMME Julie | Parasitologie et mycologie |
| M. | BOUVIER Nicolas | Néphrologie |
| M. | COULBAULT Laurent | Biochimie et Biologie moléculaire |
| M. | CREVEUIL Christian | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| Mme | DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small> | Pharmacologie fondamentale |
| Mme | DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small> | Hématologie |
| Mme | DINA Julia | Bactériologie - Virologie |
| Mme | DUPONT Claire | Pédiatrie |
| M. | ÉTARD Olivier | Physiologie |
| M. | GABEREL Thomas | Neurochirurgie |
| M. | GRUCHY Nicolas | Génétique |
| M. | GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small> | Pédopsychiatrie |
| M. | HITIER Martin | Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale |
| M. | LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small> | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. | LEGALLOIS Damien | Cardiologie |
| Mme | LELONG-BOULOUARD Véronique | Pharmacologie fondamentale |
| Mme | LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small> | Génétique |
| Mme | LEVALLET Guénaëlle | Cytologie et Histologie |
| M. | LUBRANO Jean | Chirurgie générale |
| M. | MITTRE Hervé | Biologie cellulaire |
| M. | REPESSEY Yohann | Hématologie |
| M. | SESBOÛÉ Bruno | Physiologie |
| M. | TOUTIRAIS Olivier | Immunologie |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | | |
|------------|-----------------------------|-------------------|
| Mme | ABBATE-LERAY Pascale | Médecine générale |
| M. | COUETTE Pierre-André | Médecine générale |
| M. | GRUJARD Philippe | Médecine générale |
| M. | LE BAS François | Médecine générale |
| M. | SAINMONT Nicolas | Médecine générale |

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail.

A toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse, particulièrement mon directeur Louis pour sa grande disponibilité et ses conseils durant la rédaction de ma thèse et Olivia pour sa relecture.

A l'ensemble de l'équipe du 19' pour la formation reçue au sein du service. Il me reste des tonnes de choses à apprendre mais je débute sereinement grâce à vous. Un merci particulier à l'équipe d'oncologie digestive de m'avoir transmis leur intérêt de la cancérologie.

Aux co-internes et nombreux collègues rencontrés en Normandie.

Aux copains de Caen pour tous les bons moments passés.

Au terme de ce parcours, je remercie également celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces dernières années.

- L'ensemble de ma famille, Marie et Antoine.
- Mes amies de très longue date, Barbara, Marie J, Marie B, Elodie sur qui je peux compter à chaque instant.
- Mes amis de la faculté de médecine de Lille

A ma petite maman qui se fait toute discrète et pourtant rien n'aurait été possible sans elle.

Un énorme merci à Mathieu qui me supporte depuis 10 ans, jour pour jour, ce 17 octobre ! Dix années, coincé pour le pire ou le meilleur entre les études de médecine et moi-même. Quelle chance de t'avoir à mes côtés.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

TABLEAUX ET FIGURES

| | |
|------------------------------------|----|
| I - INTRODUCTION..... | 1 |
| II-MATERIEL ET METHODES..... | 2 |
| a) Patients | |
| b) Chimiothérapie | |
| c) Données recueillis | |
| d) Analyses et mesure statistiques | |
| III- RESULTATS..... | 6 |
| a) Patients | |
| b) Traitement | |
| c) Tolérance | |
| d) Efficacité | |
| 1. Survie globale | |
| 2. Survie sans progression | |
| 3. Taux de réponse tumorale | |
| IV- DISCUSSION..... | 10 |
| V- CONCLUSION..... | 13 |
| ANNEXE..... | 14 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 15 |

TABLEAUX ET FIGURES :

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques des patients

Tableau 3 : Traitements antérieurs reçus

Tableau 4 : Traitement par nab-paclitaxel et gemcitabine

Tableau 5 : Traitements ultérieurs reçus

Tableau 6 : Effets indésirables

Figure 1a : Courbes de survie globale des patients traités par gemcitabine et nab-paclitaxel âgés de plus de 75 ans et âgés de 65 à 75 ans

Figure 1b : Courbes de survie sans progression des patients traités par gemcitabine et nab-paclitaxel de plus de 75 ans et âgés de 65 à 75 ans

Tableau 7: Survie et taux de réponse

Tableau 8a : Analyse uni et multivariée des variables associées au risque de survie

Tableau 8b : Analyse uni et multivariée des variables associées au risque de progression

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients

| | Plus de 75 ans n = 42 | 65-75 ans n= 85 | p |
|------------------------------------|--|----------------------------------|-------------------|
| Age | 78,5 (76,6-81) | 70,1 (67,6-72,2) | <0,0001 |
| Sexe féminin | 15 (35,7) | 45 (52,9) | 0,089 |
| IMC (kg/m²) | 22 (19,3-24) | 22,1 (20,1-24,2) | 0,70 |
| Localisation | | | 0,85 |
| Tête | 24 (57,1) | 51 (60) | |
| Corps | 13 (30,9) | 18 (21,2) | |
| Queue | 5 (11,9) | 16 (18,8) | |
| Stade | | | 1 |
| Localement avancé | 8 (19) | 15 (17,6) | |
| Métastatique | 34 (80,9) | 70 (82,4) | |
| Site métastatique | | | 0,26 |
| Foie | 26 (76,5) | 51 (72,9) | |
| Poumon | 12 (35,3) | 19 (27,1) | |
| Péritoine | 8 (23,5) | 27 (38,6) | |
| Os | 0 | 4 (5,7) | |
| Nombre de site métastatique | | | 0,52 |
| 1 | 24 (70,6) | 45 (64,3) | |
| ≥ 2 | 10 (29,4) | 25 (35,7) | |
| Prothèse biliaire | 20 (47,6) | 39 (45,2) | 1 |
| Score OMS | | | 0,66 |
| 0 | 12 (28,6) | 19 (22,4) | |
| 1 | 22 (52,4) | 45 (52,9) | |
| 2 | 8 (19) | 21 (24,7) | |
| Score de Charlson | 10 (9-11) | 9 (8-10) | 0,013 |
| Polymédication | 24 (57,1) | 43 (50,6) | 0,57 |

Résultats exprimés en effectif et pourcentage n(%)

Résultats exprimés en médiane et écart interquartile (25-75)

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques des patients

| | Plus de 75 ans | | 65-75 ans | | P |
|--------------------------------------|----------------|------------------|-----------|------------------|--------------|
| | DM | | DM | | |
| Ca 19.9 (UI/mL) | 20 | 743 (119-2342) | 32 | 235 (21-3182) | 0,72 |
| Hémoglobine (g/dL) | | 11,9 (11,1-13,3) | | 11,8 (10,6-13,1) | 0,38 |
| PNN (/mm³) | 1 | 4100 (2915-5070) | | 3931 (2310-6490) | 0,64 |
| Lymphocytes (/mm³) | 2 | 1524 (828-1902) | 9 | 1479 (973-1906) | 0,83 |
| Plaquettes (G/L) | | 226 (175-270) | | 215 (154-293) | 1 |
| NLR | 2 | 2,5 (1,8-4,6) | 9 | 2,9 (1,7-4,5) | 0,92 |
| NLR > 3 | | 13 (31) | | 32 (42,1) | 0,69 |
| Créatininémie (µmol/L) | 1 | 73 (65-88) | 3 | 63 (53-73,5) | 0,002 |
| Gamma-GT (N) | 2 | 1,8 (1-3,1) | 3 | 3 (1-6,9) | 0,018 |
| PAL (N) | 2 | 1 (1-1,2) | 3 | 1,3 (1-1,8) | 0,014 |
| Albuminémie (g/L) | 2 | 36,5 (33-40) | 3 | 36 (32-40) | 0,31 |
| Hb < 11g/dL | | 8 (19) | | 29 (34,1) | 0,098 |
| GGT > 2 | | 16 (38,1) | | 49 (57,6) | 0,053 |
| PAL > 2 | | 5 (12,5) | | 18 (21,1) | 0,32 |
| Alb < 35g/L | | 15 (39,5) | | 33 (40,2) | 1 |

Résultats exprimés en effectif et pourcentage n(%)

Résultats exprimés en médiane et écart interquartile (25-75)

DM: données manquantes; PNN: polynucléaire neutrophile ; NLR: ratio PNN/lymphocyte;

PAL: phosphatase alcaline; Hb: hémoglobine; Alb: albuminémie; N: x fois la valeur normale

Tableau 3 : Traitements antérieurs reçus :

| | Plus de 75 ans | 65-75 ans | p |
|--|----------------|--------------|-------------------|
| Nab Paclitaxel et Gemcitabine | | | 0,022 |
| En 1 ^{re} ligne | 25 (59,5) | 31 (36,5) | |
| En 2 ^{ème} ligne ou plus | 17 (40,5) | 54 (63,5) | |
| Délai diagnostic (mois) | 1,7 (0,7-9,3) | 6,6 (2-16,2) | 0,004 |
| Nombre de lignes antérieures | | | 0,017 |
| 0 | 25 (59,5) | 31 (36,5) | |
| 1 | 14 (33,3) | 43 (50,5) | |
| 2 | 1 (2) | 9 (10,6) | |
| 3 | 2 (4) | 1 (1) | |
| 4 | 0 | 1 (1) | |
| Détail des traitements antérieurs | | | |
| Chirurgie | 4 (9) | 14 (16,4) | 0,29 |
| Radiothérapie | 5 (11) | 8 (9,4) | 0,44 |
| 5FU +/- OX +/- IRI | 8 (19) | 49 (57,6) | <0,0001 |
| GEM +/- OX | 9 (21) | 17 (20) | 0,85 |
| 5FU + N-P | 0 | 1 (1) | |

Résultats exprimés en effectif et pourcentage n(%)

5FU : 5 fluorouracile ; OX : oxaliplatine ; IRI : irinotécan ; GEM : gemcitabine ; N-P : nab-paclitaxel

Tableau 4 : Traitement par nab-paclitaxel et gemcitabine

| | Plus de 75 ans | 65-75 ans | p |
|--|--------------------|----------------|--------------|
| Durée de traitement (mois) | 3 (2,3-6,1) | 4,6 (1,9-7,9) | 0,65 |
| Nombre de cure | 9 (6-16,8) | 11 (6-17) | 0,98 |
| Nombre de cure avec réduction | 7 (3-14,8) | 8 (4-15) | 0,58 |
| Dose cumulée / nombre cure | | | |
| Nab paclitaxel (mg/m²) | 95,5 (76.4-125) | 94 (62,5-105) | 0,29 |
| Gemcitabine (mg/m²) | 995,2 (803.6-1000) | 961 (818-1000) | 0,65 |
| Réduction de dose | 34 (80,9) | 73 (85,8) | 0,47 |
| Dès la première cure | 20 (47,6) | 43 (50,5) | 0,75 |
| Réduction Gemcitabine | 21 (50) | 48 (56,4) | 0,41 |
| Motifs de réduction de doses | | | |
| Age | 5 (11,9) | 4 (4,7) | |
| Etat général | 8 (19) | 20 (23,5) | |
| Hématotoxicité | 6 (14,2) | 21 (24,7) | |
| Toxicité digestive | 1 (2,3) | 1 (1,1) | |
| Toxicité rénale | 1 (2,3) | 2 (2,3) | |
| Réduction Nab Paclitaxel | 31 (73,8) | 71 (83,5) | 0,24 |
| Motifs de réduction de doses | | | |
| Age | 11 (26,1) | 7 (8,2) | |
| Etat général | 5 (11,9) | 19 (22,3) | |
| Neurotoxicité | 12 (28) | 32 (37,6) | 0,023 |
| Hématotoxicité | 2 (4,7) | 7 (8,2) | |
| Toxicité digestive | 1 (2,3) | 0 | |

Résultats exprimés en effectif et pourcentage n(%)

Résultats exprimés en médiane et écart interquartile (25-75)

Tableau 5 : Traitements ultérieurs reçus

| | Plus de 75 ans | 65-75 ans |
|--|----------------|-----------|
| Nombre de lignes ultérieures | | |
| 0 | 27 (64,2) | 49 (57,6) |
| 1 | 13 (30,9) | 22 (25,8) |
| 2 | 2 (4,7) | 2 (2,3) |
| 3 | 0 | 1 (1,1) |
| 4 | 0 | 1 (1,1) |
| Détail des traitements ultérieurs | | |
| Radiothérapie | 3 (7,1) | 6 (7) |
| 5FU +/- OX +/- IRI | 13 (30,9) | 29 (34,1) |
| GEM +/- OX | 3 (7,1) | 0 |
| 5FU + N-P | 2 (4,7) | 4 (4,7) |

Résultats exprimés en effectif et pourcentage n(%)

5FU : 5 fluorouracile ; OX : oxaliplatine ; IRI : irinotécan ; GEM : gemcitabine ; N-P : nab-paclitaxel

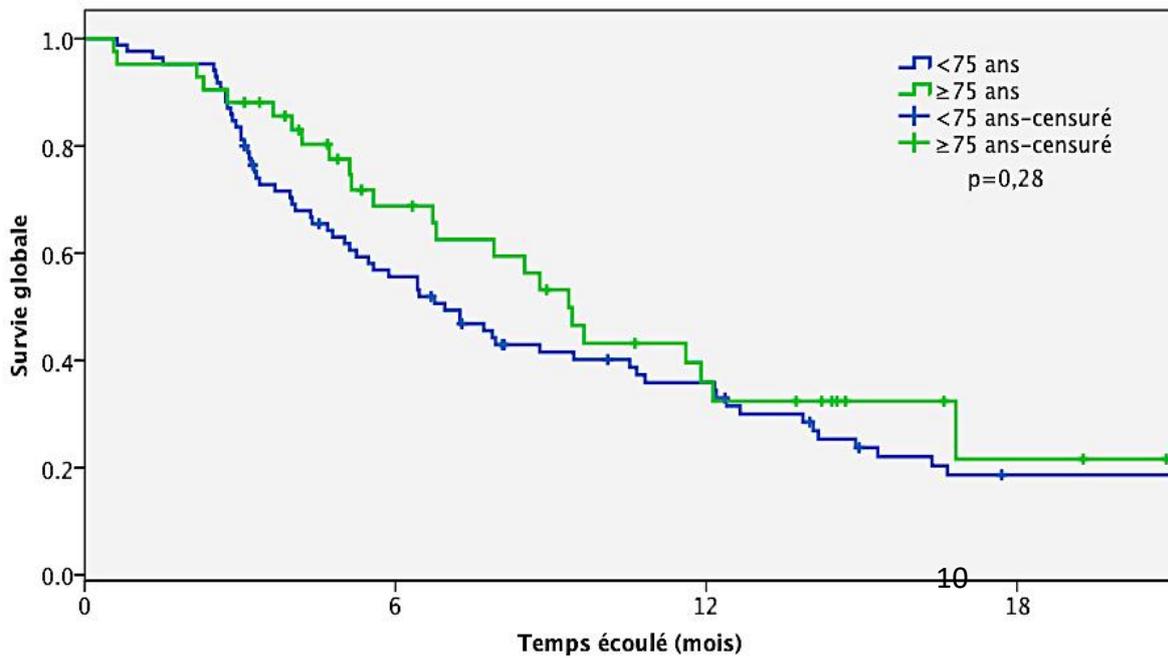
Tableau 6 : Effets indésirables

| | Plus de 75 ans | | 65-75 ans | | p |
|-----------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| | Grade 1/2 | Grade 3/4 | Grade 1/2 | Grade 3/4 | |
| Asthénie | 30 (71,4) | 4 (9,5) | 55 (64,7) | 13 (15,2) | 0,64 |
| Nausée | 16 (38) | 3 (7,1) | 32 (37,6) | 3 (3,5) | 0,65 |
| Diarrhée | 17 (40,4) | 2 (4,7) | 23 (27) | 5 (5,8) | 0,31 |
| Neuropathie | 15 (35,7) | 6 (14,2) | 35 (41,1) | 12 (14,1) | 0,83 |
| Cutanée | 4 (9,5) | 0 | 3 (3,5) | 0 | 0,19 |
| Œdème | 12 (28,5) | 1 (2,3) | 28 (32,9) | 0 | 0,32 |
| Mucite | 5 (11,9) | 0 | 13 (15,2) | 0 | 0,61 |
| Anémie | 31 (73,8) | 2 (4,7) | 64 (75,2) | 6 (7) | 0,89 |
| Neutropénie | 20 (47,6) | 6 (14,2) | 39 (45,8) | 18 (21,1) | 0,63 |
| Thrombopénie | 11 (26,1) | 1 (2,3) | 27 (31,7) | 5 (5,8) | 0,5 |
| Allergie | 4 (9,5) | 1 (2,3) | 3 (3,5) | 1 (1,1) | 0,32 |
| Neutropénie fébrile | 0 | | 2 (2,3) | | 0,32 |
| Utilisation de G-CSF | 15 (35,7) | | 24 (28,2) | | 0,44 |
| Utilisation d'EPO | 5 (11,9) | | 37 (43,5) | | 0,0004 |
| Transfusion | 5 (11,9) | | 12 (14,1) | | 0,69 |
| Pneumocystose | 2 (4,7) | | 0 | | |

Résultats exprimés en effectif et pourcentage n(%)

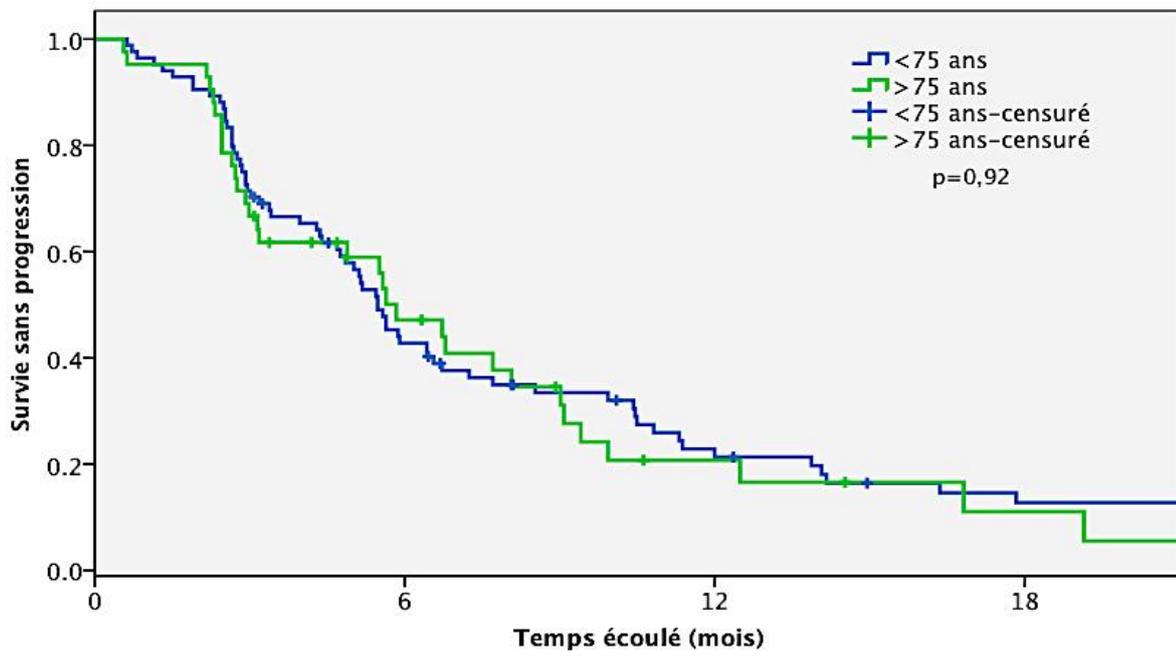
EPO : érythropoïétine ; G-CSF : facteur de croissance granulocytaire

Figure 1a : Courbes de survie globale des patients traités par gemcitabine et nab-paclitaxel âgés d'âge ≥ 75 ans et âgés de 65 à 75 ans



| | | | | |
|-----------|----|----|----|----|
| <75 | 85 | 45 | 25 | 10 |
| ≥ 75 | 42 | 23 | 10 | 2 |

Figure 1b : Courbes de survie sans progression des patients traités par gemcitabine et nab-paclitaxel d'âge ≥ 75 ans et âgés de 65 à 75 ans



| | | | | |
|-----------|----|----|----|---|
| <75 | 85 | 34 | 14 | 7 |
| ≥ 75 | 42 | 16 | 4 | 2 |

Tableau 7: Survie et taux de réponse

| | Plus de 75 ans | 65-75 ans | p |
|--|-----------------------|-------------------|----------|
| Suivi total (médiane (IQR)) | 6,8 (4,1-11,8) | 6,46 (3,25-12,39) | 0,82 |
| Survie globale (médiane [IC95%]) | 9,34 [7,87-10,82] | 6,95 [5,05-8,85] | 0,28 |
| Taux de survie (%) | | | |
| 3 mois | 88,1 | 83,5 | |
| 6 mois | 68,8 | 55,6 | |
| 12 mois | 36 | 35,9 | |
| 18 mois | 21,6 | 18,7 | |
| Survie sans progression médiane [IC95%] | | | |
| | 5,84 [4,23-7,44] | 5,48 [4,75-6,20] | 0,92 |
| Taux de survie (%) | | | |
| 3 mois | 66,7 | 71,4 | |
| 6 mois | 47,1 | 42,8 | |
| 12 mois | 20,1 | 21,3 | |
| 18 mois | 11 ,1 | 12,8 | |
| 24 mois | 5,5 | 10,6 | |
| Réponse n (%) | | | |
| Non évaluable | 5 (11,9) | 16 (18,8) | |
| Evaluable | 37 (88) | 69 (81,1) | |
| Réponse complète | 0 | 1 (1,4) | |
| Réponse partielle | 10 (27) | 11 (15,9) | |
| Maladie stable | 15 (40,5) | 38 (55) | |
| Maladie progressive | 12 (32,4) | 19 (27,5) | |
| Réponse objective | 10 (27) | 12 (17,4) | 0,24 |
| Taux de contrôle de la maladie | 25 (67,5) | 50 (72,4) | 0,60 |

Tableau 8a : Analyse uni et multivariée des variables associées au risque de survie

| | Univariée | | | Multivariée (n=114) | | |
|--|-----------|-----------|---------|---------------------|-----------|--------------|
| | HR | IC95% | P | HR | IC95% | p |
| Âge ≥ 75 ans (vs. < 75ans) | 0,77 | 0,48-1,24 | 0,28 | 0,92 | 0,55-1,55 | 0,76 |
| Sexe féminin (vs. masculin) | 1,05 | 0,70-1,58 | 0,82 | | | |
| IMC (q) | 0,96 | 0,90-1,03 | 0,24 | | | |
| Localisation corps/queue (vs. tête) | 1,86 | 1,22-2,83 | 0,004 | 2,37 | 1,45-3,86 | 0,001 |
| Stade | | | | 1,21 | 0,88-1,65 | 0,24 |
| Localement avancé | 1 | | | | | |
| Métastases hépatiques | 2,06 | 1,1-3,87 | 0,024 | | | |
| Métastases extra-hépatiques | 1,94 | 1,06-3,54 | 0,032 | | | |
| Prothèse biliaire | 0,63 | 0,41-0,95 | 0,029* | | | |
| Statut OMS | | | | 1,42 | 0,97-2,09 | 0,075 |
| OMS 0 | 1 | | | | | |
| OMS 1 | 1,47 | 0,87-2,48 | 0,15 | | | |
| OMS 2 | 1,65 | 1,30-2,25 | 0,002 | | | |
| Charlson (q) | 1,03 | 0,95-1,12 | 0,52 | | | |
| Polymédication | 1,13 | 0,75-1,71 | 0,56 | | | |
| Délai diagnostique (q) | 1,002 | 1-1,01 | 0,19* | | | |
| Ligne de traitement > 1 (vs 1 ^{ère} ligne) | 2,1 | 1,35-3,28 | 0,001 | 2,18 | 1,28-3,70 | 0,004 |
| Hémoglobine ≥ 11 (vs. Hb<11) | 0,73 | 0,47-1,13 | 0,16 | | | |
| Hémoglobine (q) | 0,91 | 0,79-1,04 | 0,15 | 1,03 | 0,87-1,23 | 0,74 |
| NLR (q) | 1,1 | 1,03-1,18 | 0,005 | 1,03 | 0,95-1,12 | 0,46 |
| NLR> 3 (vs. NLR ≤ 3) | 1,57 | 1,01-2,44 | 0,044 | | | |
| GGT (q) | 1,03 | 0,99-1,08 | 0,094* | | | |
| GGT> 2N (vs. GGT ≤ 2N) | 1,27 | 0,83-1,94 | 0,26 | | | |
| PAL (q) | 1,1 | 0,97-1,24 | 0,15 | 1,05 | 0,92-1,20 | 0,46 |
| PAL> 2N (vs. PAL ≤ 2N) | 1,1 | 0,65-1,87 | 0,73 | | | |
| Albumine (q) | 0,90 | 0,86-0,94 | < 0,001 | 0,91 | 0,85-0,96 | 0,001 |
| Albumine < 35 (vs. albumine ≥ 35) | 2,45 | 1,57-3,81 | < 0,001 | | | |

HR : hazard ratio; IC95% : intervalle de confiance à 95%; q : quantitatif; IMC : indice de masse corporelle; Hb : hémoglobine; NLR : ratio polynucléaire neutrophile/lymphocytes; GGT : gamma-GT ; PAL : phosphatase alcaline;

Tableau 8b : Analyse uni et multivariée des variables associées au risque de progression

| Variables | Univariée | | | Multivariée (n=114) | | |
|---|-----------|-----------|-------|---------------------|-----------|--------------|
| | HR | IC95% | p | HR | IC95% | p |
| Âge ≥ 75 ans (vs. < 75ans) | 1,02 | 0,67-1,56 | 0,92 | 1,35 | 0,84-2,17 | 0,22 |
| Sexe féminin (vs. masculin) | 1,37 | 0,92-2,02 | 0,12 | 1,6 | 1,03-2,48 | 0,037 |
| IMC (q) | 0,98 | 0,92-1,95 | 0,56 | | | |
| Localisation corps/queue (vs. tête) | 2,01 | 1,34-3,01 | 0,001 | 2,69 | 1,67-4,34 | <0,001 |
| Stade | | | | 1,55 | 1,14-2,11 | 0,05 |
| Localement avancé | 1 | | | | | |
| Métastases hépatiques | 1,4 | 0,78-2,52 | 0,26 | | | |
| Métastases extra-hépatiques | 2,4 | 1,36-4,23 | 0,002 | | | |
| Prothèse biliaire | 0,65 | 0,44-0,97 | 0,034 | | | |
| Statut OMS | | | | 1,40 | 0,97-2,02 | 0,076 |
| OMS 0 | 1 | | | | | |
| OMS 1 | 1,51 | 1,12-2,05 | 0,007 | | | |
| OMS 2 | 1,44 | 0,88-2,34 | 0,14 | | | |
| Charlson (q) | 1,01 | 0,93-1,09 | 0,86 | | | |
| Polymédication | 1,07 | 0,73-1,58 | 0,74 | | | |
| Délai diagnostique (q) | 1 | 0,99-1,01 | 0,93 | | | |
| Ligne de traitement >1 (vs 1 ^{ère} ligne) | 1,59 | 1,07-2,37 | 0,023 | 1,94 | 1,21-3,12 | 0,006 |
| Hb (q) | 0,93 | 0,82-1,05 | 0,23 | | | |
| NLR (q) | 1,09 | 1,02-1,16 | 0,008 | 1,03 | 0,96-1,11 | 0,40 |
| NLR > 3 (vs. NLR ≤ 3) | 1,41 | 0,92-2,16 | 0,11 | | | |
| GGT (q) | 1,02 | 0,98-1,06 | 0,35 | | | |
| GGT > 2N (vs. GGT ≤ 2N) | 1,22 | 0,82-1,82 | 0,33 | | | |
| PAL (q) | 1,03 | 0,89-1,19 | 0,73 | | | |
| PAL > 2N (vs. PAL ≤ 2N) | 0,81 | 0,48-1,36 | 0,42 | | | |
| Albumine (q) | 0,93 | 0,89-0,97 | 0,001 | 0,94 | 0,89-0,98 | 0,008 |
| Albumine < 35 (vs. albumine ≥ 35) | 1,84 | 1,22-1,77 | 0,004 | | | |

HR : hazard ratio; IC95% : intervalle de confiance à 95%; q : quantitatif; IMC : indice de masse corporelle; Hb : hémoglobine; NLR : ratio polynucléaire neutrophile/lymphocytes; GGT : gamma-GT ; PAL : phosphatase alcaline;

I- INTRODUCTION

L'adénocarcinome pancréatique est la quatrième cause de décès par cancer dans le monde (1). En 2014, plus de 13300 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été observés en France soit une augmentation de 12,5% par rapport à 2010. L'âge médian au diagnostic était de 71 ans et les patients âgés de plus de 75 ans représentaient 41,5% des nouveaux cas (2).

L'accroissement de l'espérance de vie dans les pays occidentaux et de l'incidence des cancers rendent la prise en charge de patients âgés présentant un cancer pancréatique de plus en plus fréquente (3). Pour autant cette population est largement sous représentée dans les essais cliniques qui établissent les schémas thérapeutiques standard (4,5). Cette incertitude incite à traiter de manière moins agressive les patients âgés, notamment par crainte des toxicités accrues. L'OMS a proposé le seuil de 65 ans pour définir la personne âgée mais il est usuel en médecine et en gériatrie de considérer une personne âgée à partir de 75 ans. Il s'agit d'une population très hétérogène avec des particularités fonctionnelles des organes (dont l'altération de la fonction rénale, la diminution de la réserve médullaire) entraînant des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des traitements à l'origine de difficultés dans la prise en charge thérapeutique.

Au cours des dernières années, des avancées significatives ont été faites concernant la chimiothérapie systémique dans le cancer pancréatique non résécable. L'association FOLFIRINOX (oxaliplatine, irinotécan, fluorouracile) a montré une amélioration significative de la survie globale (SG) comparé à la gemcitabine mais les patients de plus de 75 ans étaient exclus de l'essai et l'administration de la chimiothérapie chez ces patients est délicate (6). L'étude de phase III testant la combinaison gemcitabine et nab-paclitaxel *versus* gemcitabine

(survie médiane de 8,5 contre 6,7 mois, respectivement) a inclus des patients sans restriction d'âge mais seulement 10% de la population avait plus de 75 ans (âge médian de 63 ans) (7).

Ainsi, l'efficacité et la tolérance de cette chimiothérapies sont inconnues dans ce sous-groupe de patient (8–11) et la gemcitabine en monothérapie reste le seul traitement de choix (12,13).

L'objectif de cette étude rétrospective et multicentrique est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une chimiothérapie associant gemcitabine et nab-paclitaxel chez les patients âgés de 75 ans et plus ayant un cancer pancréatique non résécable.

II- MATERIEL ET METHODES

a) Patients

Tous les patients consécutifs d'âge ≥ 75 ans ayant un adénocarcinome du pancréas prouvé histologiquement et ayant reçu au moins une cure de chimiothérapie par gemcitabine et nab-paclitaxel, dans 4 hôpitaux français (Hôpital Beaujon, Clichy ; Hôpital Cochin, Paris ; Hôpital Henri Mondor, Créteil ; Hôpital de la Côte Basque, Bayonne) entre janvier 2014 et mai 2018, ont été inclus dans cette étude observationnelle rétrospective.

Un groupe contrôle a été constitué de patients ayant un âge compris entre 65 et 75 ans et répondant aux mêmes critères d'inclusion (Von Hoff et al. définit les sujets âgés à partir de 65 ans dans son étude (7)). Tous les patients consécutifs de l'hôpital Beaujon ont été inclus, et pour les autres centres, nous avons inclus autant de patients de moins de 75 ans qu'il y avait de patients de plus de 75 ans de ce centre.

b) Chimiothérapie

L'indication de la chimiothérapie par gemcitabine et de nab-paclitaxel avait été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire dans tous les cas. Le protocole d'administration de la chimiothérapie consistait en une injection de gemcitabine (1000 mg/m²) et de nab-paclitaxel (125 mg/m²), une fois par semaine, trois semaines sur quatre (J1, J8 et J15, J1=J28) (14). Des perfusions d'antiémétiques étaient systématiquement associées (ondansétron et/ou méthylprednisolone). La dose de chimiothérapie pouvait être diminuée selon la tolérance. Des facteurs de croissance pouvaient être administrés (érythropoïétine (EPO), facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)).

La chimiothérapie était administrée, chez des patients chez qui la douleur et l'obstruction biliaire étaient contrôlées et si les paramètres biologiques étaient adéquats (hémoglobine \geq 9 g/dL, polynucléaires neutrophiles (PNN) \geq 1500/mL, plaquettes \geq 100 000/mL et bilirubine \leq à la limite supérieure de la normale).

Pendant la période de traitement, un examen physique et des examens biologiques étaient réalisés avant chaque cure. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien de surveillance était réalisé tous les 3 mois pour évaluer l'évolution tumorale, ou plus tôt si le patient présentait des signes cliniques évocateurs de progression ou une toxicité inacceptable de la chimiothérapie. La chimiothérapie était administrée jusqu'à progression de la maladie mise en évidence par l'imagerie, toxicité inacceptable ou dégradation de l'état général (score OMS \geq 3).

c) Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies dans les dossiers numériques des patients (logiciels DxCare©, Orbis© et Chimio©), éventuellement complétées par les dossiers papier :

- Données épidémiologiques : âge, sexe, score de Charlson (index de comorbidité pondéré par l'âge (15) Annexe 1), polymédication (plus de 3 traitements au long cours), indice de masse corporelle (IMC)

- Données tumorales : date de diagnostic, localisation de la tumeur primitive (tête, corps ou queue du pancréas), stade tumoral (stade III et IV selon la classification AJCC 2017, 8^{ème} version (16)) et localisation des métastases sur un scanner datant de moins d'un mois, prothèse biliaire, nombre et types de traitements antérieurs
- Données biologiques lors de l'initiation de la chimiothérapie : hémoglobine, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles (PNN), plaquettes, ASAT, ALAT, gamma-GT, phosphatase alcaline (PAL), albuminémie, créatininémie.
- Données de la chimiothérapie : nombre de cures, doses reçues, réductions et motifs
- Données de toxicité quantifiées selon le grade CTCAE/CTC (Common Terminology Criteria for Adverse Events and Common Toxicity Criteria), version 4.0 (http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC_4.pdf)
- Données d'efficacité : meilleure réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (17)), date de progression
- L'âge de décès était soit renseigné dans le dossier soit récupéré auprès des mairies de naissance.

d) Mesures et analyses statistiques

Les objectifs principaux étaient la comparaison de la toxicité et la comparaison de la SG entre les patients âgés de plus de 75 ans et ceux âgés de moins de 75 ans. Les objectifs secondaires étaient la comparaison de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse à la chimiothérapie entre les deux groupes, et l'étude des facteurs associés à la SG ou à la SSP.

Les données qualitatives étaient décrites selon leur fréquence (pourcentage) et comparées selon le test du Chi². Les données quantitatives étaient décrites selon leur médiane (écart interquartile 25-75 (IQR)) et comparées selon le test de Mann-Whitney. La SG était définie comme l'intervalle de temps entre la date de la première cure de chimiothérapie

par gemcitabine et nab-paclitaxel et la date du décès ou des dernières nouvelles. La SSP était définie comme l'intervalle de temps entre la date de la première cure de gemcitabine et nab-paclitaxel et la date de progression ou de décès ou des dernières nouvelles. Les patients sans évènement à la date de point (25/04/2018) étaient censurés à cette date. La SG et la SSP étaient calculées par la méthode de Kaplan Meier et exprimées selon leur médiane et intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les courbes de survies étaient comparées par le test du log-rank. Les taux de survie à 3, 6, 12 et 18 mois étaient calculés selon la méthode de Kaplan-Meier.

Toutes les variables ont été entrées dans un modèle de Cox univarié afin de déterminer lesquelles étaient associées au risque de décès. La catégorie d'âge et les variables cliniquement pertinentes ayant une valeur de $p \leq 0,20$ en analyse univariée étaient ensuite inclus dans un modèle de Cox multivarié (mode Entrée) après vérification de la proportionnalité des risques, et après éventuelle exclusion de variables colinéaires (test de Spearman). La même méthodologie a été utilisée pour étudier les variables associées au risque de progression.

Les tests étaient bilatéraux. Toute valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels SPSS© (version 20, IBM™) et Prism (version 5, Graphpad™).

III- RESULTATS

a) Patients

Un total de 42 patients d'âge ≥ 75 ans a été inclus. La population était composée de 15 femmes et 27 hommes (Tableau 1). L'âge médian était de 78,5 ans. La localisation de la lésion pancréatique était céphalique pour 57,1% des patients. Trente-quatre patients (80,9%) avaient des métastases, apparues de façon métachrone chez 4 d'entre eux. Parmi les patients métastatiques, 24 (70,6%) avaient un seul site métastatique et 10 (29,4%) en avaient plus de 2. Vingt-six patients (76,5%) avaient des métastases hépatiques. Vingt patients (47,6%) étaient porteurs d'une prothèse biliaire. Trente-quatre patients (80,9%) présentaient un statut OMS à 0 ou 1. Le score de Charlson médian était de 10 (9-11). Une polymédication était notée chez 57% des patients.

Ces caractéristiques cliniques étaient globalement similaires à celles présentées par les 85 patients âgés de 65 à 75 ans, à l'exception d'un score de Charlson significativement inférieur.

Le taux de Ca 19-9 médian était de 743 UI/mL (119-2342) (Tableau 2). Le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes (NLR) médian était de 2,5 (1,8-4,6). L'albuminémie médiane était de 36,5 g/L (33-40). La concentration médiane de PAL était de 1N (1-1,2).

Les patients du groupe de moins de 75 ans présentaient un taux de créatinémie significativement plus bas, des taux de phosphatase alcaline et de gamma GT significativement plus élevés, et un taux d'hémoglobine plus faible, sans que cela soit significatif

b) Traitement

Dans le groupe des patients d'âge ≥ 75 ans, la chimiothérapie par nab-paclitaxel et gemcitabine était reçue en première ligne pour 25 d'entre eux (59,5%) (Tableau 3). Parmi les patients ayant reçu un traitement antérieur, 19% avaient reçu une chimiothérapie à base de 5

fluoro-uracile [5FU] (éventuellement associée à l'oxaliplatine et/ou à l'irinotécan), 21% une chimiothérapie à base de gemcitabine (éventuellement associée à l'oxaliplatine).

Les patients de moins de 75 ans ont plus souvent reçu la combinaison gemcitabine et nab-paclitaxel en deuxième ligne ou plus ($p=0,022$). Parmi les traitements antérieurs reçus, une majorité de patients (57,6%) ont reçu une chimiothérapie à base de 5FU ($p=0,0001$). Par conséquent. Le délai diagnostique initial était plus court chez les patients âgés de plus de 75 ans (1,7 mois vs 6,6 respectivement, $p=0,004$).

Chez les patients d'âge ≥ 75 ans, la durée médiane de traitement était de 3 mois (Tableau 4). Le nombre médian de cures reçues était de 9 dont 7 à doses réduites. En moyenne, les patients ont reçu une dose de 95,5 mg/m² de nab-paclitaxel par cure et une dose cumulée de 995,2 mg/m² de gemcitabine par cure. Vingt patients (47,6%) avaient une réduction de dose dès la première cure en raison de l'âge et portant généralement sur le nab-paclitaxel. Une réduction de dose de gemcitabine était réalisée chez 21 patients (50%) en cours de traitement principalement liée à la dégradation de l'état général (19%) et à l'hématotoxicité (29%). Une réduction de dose de nab-paclitaxel était effectuée chez 31 patients (73,8%) en raison principalement de l'âge du patient (26,1%) et de la neurotoxicité (28%). Les données d'administration de la chimiothérapie par gemcitabine et nab-paclitaxel étaient similaires dans le groupe des patients âgés de moins de 75 ans.

Vingt-sept patients (64,2%) de 75 ans et plus n'ont pas reçu de traitement ultérieur à l'association gemcitabine et nab-paclitaxel. Quinze patients (35,6%) des patients ont reçu une ou deux lignes de traitements supplémentaires, le plus souvent une chimiothérapie à base de 5FU. Une radio-chimiothérapie a été réalisée chez 3 patients (7,1%) ayant une tumeur localement avancée, contrôlées après au moins 3 mois de chimiothérapie par nab-paclitaxel et gemcitabine (Tableau 5).

c) Tolérance

Dans le groupe des patients d'âge ≥ 75 ans, les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment reportés tous grades confondus, étaient l'asthénie (80,9%), la neuropathie périphérique (49,9%) et les nausées (45,1%) (Tableau 6). Les événements indésirables hématologiques les plus fréquents étaient l'anémie (78,5%) et la neutropénie (61,8%). Aucun cas de neutropénie fébrile n'est survenu chez les plus de 75 ans. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la neutropénie (14,2%) et la neuropathie périphérique (14,2%). Deux cas de pneumocystose ont été observés chez les patients de plus de 75 ans.

Le profil de tolérance était similaire à celui des patients âgés de moins de 75 ans, en dehors de l'utilisation de l'EPO plus fréquente chez ces derniers (43,5% *versus* 11,9% ; $p=0,0004$).

d) Efficacité

1. Survie globale

Après un suivi médian de 6,8 mois (4,1-11,8), 24 décès ont été observés chez les patients d'âge ≥ 75 ans. La SG médiane était de 9,4 mois (IC 95% 7,87-10,82) avec un taux de SG à un an de 36% (Tableau 7 et figure 1a). La SG médiane était de 6,95 mois (IC95% 5,05-8,85) dans le groupe des sujets de 65 à 75 ans avec un taux de SG à un an de 35,9% (HR 1.30 ; IC 95% 0,81-2,08 ; $p=0.28$).

En analyse de Cox multivariée, l'âge n'était pas un facteur pronostique indépendant (HR 0,92; IC95% 0,55-1,55; $p=0,76$) (Tableau 8a). Les variables associées indépendamment à un risque significativement augmenté de décès étaient la localisation tumorale corporeo-caudale (*versus* localisation céphalique, HR 2,37 ; IC95% 1,45-3,86; $p=0,001$), le fait de recevoir la chimiothérapie plus tard qu'en première ligne (*versus* 1^{re} ligne, HR 2,18; IC95% 1,28-3,7; $p=0,004$) et un taux d'albumine diminué (*versus* taux d'albumine normal, HR 0,91;

IC95% 0,85-0,96; p=0,001). Un statut OMS plus élevé augmentait le risque de décès, bien que de façon non significative (HR 1,42; IC95% 0,97-2,09; p=0,075).

2. Survie sans progression

La SSP médiane était de 5,84 mois (IC95% 4,23-7,44) chez les patients d'âge ≥ 75 ans, contre 5,48 mois (IC95% 4,23-7,44], chez les patients âgés de 65 à 75 ans (HR 0,98 ; IC95% 0,64-1,49; p=0,92) (Tableau 7 et figure 1b).

En analyse multivariée, les variables associées indépendamment à un risque significativement augmenté de progression étaient : le sexe féminin (*versus* sexe masculin, HR 1,6; IC95% 1,03-2,48; p=0,037), le stade tumoral plus avancé (HR 1,55; IC95% 1,14-2,11 ; p=0,05), le fait de recevoir la chimiothérapie plus tard qu'en première ligne (*versus* 1^{re} ligne, HR 1,94 IC95% [1,21-3,12] p=0,06), un taux d'albumine bas (*versus* taux d'albumine normal, HR 0,94; IC95% 0,89-0,98; p=0,008) et un statut OMS plus élevé (HR 1,40; IC95% 0,97-2,02; p=0,076) bien que cette dernière variable ne soit pas significative (Tableau 8b).

3. Taux de réponse tumorale

La meilleure réponse au traitement selon RECIST était évaluable chez 37 patients âgés de 75 ans et plus (88%) (Tableau 7). Une réponse complète, réponse partielle, stabilité ou progression de la maladie étaient observés chez aucun, 10 patients (27%), 15 patients (40,5%), 12 patients (32,4%), respectivement. Le taux de contrôle de la maladie était de 67,5%. Les taux de réponse objective et de contrôle de la maladie n'étaient pas significativement différents dans le groupe des patients plus jeunes (17,4% (p=0,24) et 72,4% (p=0,60) respectivement).

IV- DISCUSSION

L'originalité de notre étude repose sur le fait d'inclure des patients âgés de 75 ans et plus. Il s'agit d'une population fréquemment exclue des essais thérapeutiques, expliquant le manque de données dans la littérature sur le bénéfice de la chimiothérapie chez ces patients. Quelques essais rétrospectifs s'intéressant à l'utilisation de la chimiothérapie par nab-paclitaxel et gemcitabine ont été rapportés en population gériatrique. Une analyse en sous-groupe de l'essai MPACT montrait un bénéfice de la chimiothérapie à la fois chez les sujets jeunes et les sujets âgés (≥ 65 ans) avec une SG médiane respectivement de 9,2 et 7,7 mois) (18). Giordano et al. a réalisé une analyse rétrospective de 105 patients recevant une première ligne par gemcitabine et nab-paclitaxel incluant 37 patients de plus de 70 ans. Il n'existait pas de différence significative entre les sujets âgés de plus de 70 ans ou moins de 70 ans concernant la SG (respectivement 11 *versus* 10 mois) et la SSP (respectivement 6,5 mois *versus* 7 mois) Le profil de toxicité différait chez les patients âgés avec plus d'effets secondaires non hématologiques de grade 3 et 4 et moins de toxicité hématologique, probablement du fait de doses diminuées (19). Une autre étude incluait 41 patients dont 26,8% étaient âgés de plus de 70 ans avec une SG de 10 mois et une bonne tolérance du traitement (20). Une seule étude rétrospective et monocentrique à notre connaissance s'est intéressée à la chimiothérapie par nab-paclitaxel spécifiquement chez sujets de plus de 75 ans dans le cancer pancréatique avec des effectifs très réduits (13 patients) (21).

Dans notre étude, la tolérance de la chimiothérapie était correcte avec des effets indésirables majoritairement (74%) de grade <3 . On notait 14% de neuropathie, 14% de neutropénie et 9% d'asthénie de grade ≥ 3 . Le profil de tolérance était similaire par rapport aux sujets plus jeunes. Les doses de chimiothérapie étaient réduites au cours du traitement chez 80% de nos patients. Ces réductions de dose étaient plus fréquentes que dans l'essai MPACT où 41% des patients avaient une réduction de dose de nab-paclitaxel et 47% de

gemcitabine. Ahn et al. a évalué un schéma par gemcitabine (1000 mg/m²) et nab-paclitaxel (125 mg/m²), une semaine sur 2 (J1 et J15, J1=J28). L'efficacité était similaire avec une SG médiane de 10 mois avec une très bonne tolérance (1,6 % de neurotoxicité et 19% de neutropénie de grade \geq 3) (22). Les réductions de doses chez les sujets âgés semblent améliorer le profil de tolérance des traitements. A noter que cette approche permettrait également de diminuer le coût de la chimiothérapie.

La SG médiane des patients d'âge \geq 75 ans de notre étude est de 9,34 mois (IC95% 7,87-10,82) et celle de la population contrôle âgés de 65 à 75 ans de 6,46 mois (3,25-12,39). Quarante-neuf patients (57%) de ce dernier groupe ont reçu une première ligne de chimiothérapie par 5-FU (plus ou moins associée à l'oxaliplatine et/ou à l'irinotécan) probablement du fait de leur plus jeune âge et par conséquent ont plutôt reçu l'association gemcitabine et nab-paclitaxel en deuxième ligne de traitement. La SG médiane de nos patients est similaire à celle de l'essai princeps de l'association gemcitabine et nab-paclitaxel (MPACT) de 8,5 mois (IC95% 7,89-9,53).

En analyse multivariée, l'âge n'était pas associé à un risque augmenté de décès, soulignant le bénéfice de la chimiothérapie par gemcitabine et nab-paclitaxel chez les sujets de plus de 75 ans. Concernant les autres variables associées à un risque significativement augmenté de décès, on trouve la localisation tumorale corporéo-caudale, le fait de recevoir la chimiothérapie au-delà de la première ligne et un taux d'albumine diminué. Les tumeurs de la tête du pancréas sont de meilleur pronostic en général car diagnostiqués à un stade plus précoce. En effet dans notre étude, il y avait plus de carcinose péritonéale dans les tumeurs corporéo-caudales. De nombreuses études ont indiqué une relation étroite entre le taux d'albumine sérique et le pronostic tumoral. La faible concentration en albumine peut refléter un mauvais statut nutritionnel ou un état pro-inflammatoire. Par ailleurs, le ratio

PNN/lymphocyte [NLR] élevé, autre marqueur inflammatoire, suggéré comme facteur de mauvais pronostic dans plusieurs essais (23,24) n'est pas associé de manière significative à un risque augmenté de décès dans notre étude. Le dosage du CA 19-9 n'avait pas été inclus dans nos analyses en raison des données manquantes.

Notre travail présente les limites d'une étude rétrospective avec des biais méthodologiques inévitables, imposant une interprétation prudente de nos résultats. Il est probable que les effets indésirables aient été sous-estimés du fait du recueil rétrospectif. Il a été conduit dans un centre tertiaire où la population ne reflète pas forcément la pratique de la « vraie vie ». Les patients de notre étude étaient pour la majorité en bon état général (OMS 0 et 1) et avec peu de comorbidité. Nous ne disposons pas de données de qualité de vie ni d'évaluation gériatrique afin d'étayer le bénéfice clinique de la chimiothérapie (absence de retentissement sur l'autonomie ou la dépendance), ce d'autant chez une population fragile en situation palliative (25)

Ces résultats confirment la nécessité d'une étude prospective menée spécifiquement chez des patients de plus de 75 ans. Un essai de phase II est en cours sur l'association gemcitabine et nab-paclitaxel en première ligne métastatique chez les sujets de plus de 70 atteints de cancer pancréatique dont le critère de jugement principal est la mesure de la qualité de vie mesurée par l'échelle EORTC-QLQ-C30 (NCT02391662) (26). Un autre essai de phase IV (GrantPax) en cours, évalue une prise en charge personnalisée pour les patients âgés de plus de 70 ans atteints de cancer pancréatique métastatique selon leur statut fonctionnel mesuré par l'indice de Barthel (GOGO : nab-paclitaxel-gemcitabine, SLOWGO : monothérapie gemcitabine, FRAIL : Soins de support) (27)

V- CONCLUSION

Dans notre étude rétrospective et multicentrique, la chimiothérapie par gemcitabine et nab-paclitaxel semble être faisable chez les sujets d'âge ≥ 75 ans, bien sélectionnés, atteints de cancer pancréatique avec une tolérance et une efficacité similaire aux sujets plus jeunes ; et pourrait être considéré comme un standard thérapeutique dans cette population.

ANNEXE 1:

Score de Charlson

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. janv 2017;67(1):7-30.
2. Maire F, Cibot J-O, Compagne C, Hentic O, Hammel P, Muller N, et al. Epidemiology of pancreatic cancer in France: descriptive study from the French national hospital database. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. août 2017;29(8):904-8.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*. 1 juin 2014;74(11):2913-21.
4. Scher KS, Hurria A. Under-Representation of Older Adults in Cancer Registration Trials: Known Problem, Little Progress. *Journal of Clinical Oncology*. 10 juin 2012;30(17):2036-8.
5. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of Elderly Patients in Clinical Trials for Cancer Drug Registration: A 7-Year Experience by the US Food and Drug Administration. *Journal of Clinical Oncology*. 15 nov 2004;22(22):4626-31.
6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 12 mai 2011;364(19):1817-25.
7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.

8. Garcia G, Odami M. Systemic Combination Chemotherapy in Elderly Pancreatic Cancer: a Review. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. juin 2017;48(2):121-8.
9. Gilabert M, Raoul JL, Rousseau F. How to treat pancreatic adenocarcinoma in elderly: How far can we go in 2017? *Journal of Geriatric Oncology*. nov 2017;8(6):407-12.
10. van der Geest LGM, Haj Mohammad N, Besselink MGH, Lemmens VEPP, Portielje JEA, van Laarhoven HWM, et al. Nationwide trends in chemotherapy use and survival of elderly patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Medicine*. déc 2017;6(12):2840-9.
11. Giordano G, Pancione M, Olivieri N, Parcesepe P, Velocci M, Di Raimo T, et al. Nano albumin bound-paclitaxel in pancreatic cancer: Current evidences and future directions. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(32):5875.
12. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. juin 1997;15(6):2403-13.
13. Hentic O. Gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(30):3497.
14. Neuzillet C, Bachet J, Bauguion L, Colson Durand L, Conroy T, Dahan L, et al. «Cancer du pancréas». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, juin 2018, en ligne [<http://www.tncd.org>].
15. Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1986;40(5):373-83.

16. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(8):1028-61.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.
18. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival From a Phase III Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 31 janv 2015;107(2):413.
19. Giordano G, Vaccaro V, Lucchini E. Nab-paclitaxel (Nab-P) and gemcitabine (G) as first-line chemotherapy (CT) in advanced pancreatic cancer (APDAC) elderly patients (pts): a « real-life » study. *J Clin Oncol*. 2015;(suppl 3; abstr 424).
20. De Vita F, Ventriglia J, Febbraro A, Laterza MM, Fabozzi A, Savastano B, et al. NAB-paclitaxel and gemcitabine in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): from clinical trials to clinical practice. *BMC Cancer* [Internet]. déc 2016 [cité 13 juill 2018];16(1). Disponible sur: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2671-9>
21. Yu A, Yasutaka S, Kenta K, Takeshi S, Kenro H. Safety and efficacy of gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy in elderly patients with advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology*. 1 oct 2017;28(Issue suppl_9):mdx621.049.
22. Ahn DH, Krishna K, Blazer M, Reardon J, Wei L, Wu C, et al. A modified regimen of biweekly gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with metastatic pancreatic cancer is

both tolerable and effective: a retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol*. févr 2017;9(2):75-82.

23. Piciocchi M, Stigliano S, Archibugi L, Zerboni G, Signoretti M, Barucca V, et al. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio at Diagnosis Is Significantly Associated with Survival in Metastatic Pancreatic Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 29 mars 2017;18(4):730.
24. Ventriglia J, Petrillo A, Huerta Alvaro M, Laterza MM, Savastano B, Gambardella V, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Poor Prognosis in Metastatic Pancreatic Cancer Patients Treated with Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine: A Propensity Score Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 10 juin 2018;2018:1-7.
25. Vallet-Regí M, Manzano M, Rodriguez-Mañas L, Checa López M, Apro M, Balducci L, et al. Management of Cancer in the Older Age Person: An Approach to Complex Medical Decisions. *The Oncologist*. mars 2017;22(3):335-42.
26. Clinical Trials.gov. NCT02391662: a phase II study of nabpaclitaxel and gemcitabine, in elderly patients with previously untreated, metastatic pancreatic adenocarcinoma. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02391662
27. Betge J, Chi-Kern J, Schulte N, Belle S, Gutting T, Burgermeister E, et al. A multicenter phase 4 geriatric assessment directed trial to evaluate gemcitabine +/- nab-paclitaxel in elderly pancreatic cancer patients (GrantPax). *BMC Cancer* [Internet]. déc 2018 [cité 11 sept 2018];18(1). <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4665-2>

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

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

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

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

Le Doyen

RESUME :

Introduction: La chimiothérapie par gemcitabine et nab-paclitaxel est un standard thérapeutique pour les patients atteints de cancer pancréatique avancé mais le bénéfice de cette association reste indéfini chez les patients de 75 ans et plus.

Méthodes: Etude rétrospective et multicentrique incluant de manière consécutive des patients de plus de 75 ans traités dans 4 hôpitaux français de janvier 2014 à mai 2018. Un groupe contrôle de patients âgés de 65 à 75 ans a été constitué. Le profil de toxicité, la survie globale (SG) médiane, la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objectif entre les 2 groupes ont été comparés.

Résultats: Quarante-deux patients d'âge ≥ 75 ans (âge médian 78,5) et 85 patients âgés de 65 à 75 ans (âge médian 70,1) ont été inclus. Les caractéristiques initiales ne différaient pas entre les 2 groupes hormis les patients de moins de 75 ans recevant plus fréquemment la chimiothérapie en 2ème ligne. Le profil de tolérance était similaire. La SG médiane était de 9,4 mois (IC95% 7,87-10,82) chez les ≥ 75 ans et de 6,95 mois (IC95% 5,05-8,85) chez les patients de moins de 75 ans. Respectivement, le taux de réponse objectif était de 27% vs. 17%, $p=0,24$) et la SSP médiane de 5,84 mois, IC95% [4,23-7,44] vs. 5,48 mois, IC95% [4,75-6,20], $p=0,92$), soit similaires dans les 2 groupes.

Conclusion: La tolérance et l'efficacité de l'association gemcitabine et de nab-paclitaxel semble similaire chez les patients âgés et pourrait être considéré comme un standard thérapeutique dans cette population.

Mots-clés : Sujet âgé ; pancréas ; cancer ; gemcitabine ; nab-paclitaxel ; tolérance