



**HAL**  
open science

# Efficacité et tolérance d'une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX dans le cancer du pancréas chez les sujets âgés

Cécile Herran

► **To cite this version:**

Cécile Herran. Efficacité et tolérance d'une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX dans le cancer du pancréas chez les sujets âgés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02493315

**HAL Id: dumas-02493315**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02493315>**

Submitted on 27 Feb 2020

**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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n°3146

**Thèse pour l'obtention du**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 02 Octobre 2019  
Par Cécile Herran  
Née le 18/12/1990 à Saint Jean de Luz (64)

**Effacité et Tolérance d'une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX dans  
le cancer du pancréas chez les sujets âgés**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc  
Rapporteur de Thèse : Monsieur le Professeur Louis Buscail

Jury

Monsieur le Professeur David Laharie  
Monsieur le Professeur Frank Zerbib  
Madame la Professeure Nathalie Salles  
Monsieur le Docteur Dominique Béchade  
Monsieur le Docteur Eric Terrebonne

## TABLE DES MATIERES

<b>Partie I : Introduction .....</b>	<b>10</b>
1. Généralités .....	11
1.1. Epidémiologie générale .....	11
1.2. Les facteurs de risques.....	15
1.3. Diagnostic et Bilan pré-thérapeutique.....	17
1.4. Classification .....	19
2. Prise en charge thérapeutique .....	22
2.1. Tumeurs résécables .....	22
2.2. Traitement adjuvant.....	22
2.3. Tumeurs borderline et localement avancées .....	23
2.4. Tumeurs métastatiques .....	24
3. Les patients âgés en Cancérologie .....	27
3.1. Chirurgie pancréatique et patients âgés .....	28
3.2. Chimiothérapie et patients âgés .....	29
4. Justification de l'étude .....	31
<b>Partie II : Patients et Méthodes .....</b>	<b>33</b>
1. Population sélectionnée .....	34
2. Données recueillies .....	34
2.1. Données démographiques.....	34
2.2. Comorbidités.....	35
2.3. Caractéristiques tumorales .....	35
2.4. Chimiothérapie par FOLFIRINOX .....	36
2.5. Toxicités .....	36
2.6. Suivi post chimiothérapie .....	37
3. Critère de jugement principal .....	38
4. Analyses statistiques .....	39
<b>Partie III : Résultats .....</b>	<b>40</b>
1. Description de la population .....	41
2. Caractéristiques de la population .....	42
3. Caractéristiques tumorales à l'inclusion.....	44
4. Données cliniques et biologiques à la 1 <sup>ère</sup> cure.....	45
5. Réduction primaire des doses de FOLFIRINOX à la 1 <sup>ère</sup> cure .....	47
6. Augmentation des doses en cas de réduction première .....	47
7. Réduction secondaire des doses.....	48
8. Prévention de la neutropénie chimio-induite.....	49
9. Données de tolérance et toxicités du FOLFIRINOX .....	50
9.1. Toxicité hématologique .....	50
9.2. Toxicité clinique .....	51
9.3. Complications septiques .....	54
9.4. Toxicités sévères grade 3-4.....	54
10. Arrêt du traitement par FOLFIRINOX .....	55
11. Suivi après la fin de la chimiothérapie par FOLFIRINOX .....	56
11.1. Autre ligne de chimiothérapie .....	56
11.2. Radiochimiothérapie .....	57
11.3. Chirurgie.....	57
11.4. Traitements locaux de la récurrence métastatique.....	57
11.5. Abstention thérapeutique, perdus de vue et décès .....	57
12. Les données de survie .....	58

12.1.	Survie globale des patients en situation métastatique -----	58
12.2.	Survie sans progression des patients en situation métastatique-----	61
12.3.	Survie globale des patients présentant une tumeur localement évoluée-----	62
12.4.	Survie sans progression des patients avec une tumeur localement évoluée-----	63
<b>13.</b>	<b>Facteurs prédictifs de survie -----</b>	<b>64</b>
13.1.	Analyse univariée, patients en situation métastatique -----	64
13.2.	Analyse multivariée, patients en situation métastatique -----	67
<b>Partie IV : Discussion .....</b>		<b>69</b>
<b>1.</b>	<b>Résultats principaux -----</b>	<b>70</b>
1.1.	Objectif principal et résultats secondaires des patients en situation métastatique-----	70
1.2.	Objectif principal et résultats secondaires des patients présentant une tumeur localement évoluée -----	71
1.3.	Facteurs prédictifs de survie -----	72
1.4.	Tolérance-----	74
<b>2.</b>	<b>Points forts et limites de l'étude -----</b>	<b>75</b>
2.1.	Points forts -----	75
2.2.	Limites de notre étude-----	76
<b>3.</b>	<b>Perspectives-----</b>	<b>76</b>
<b>4.</b>	<b>Conclusion -----</b>	<b>77</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>		<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>79</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>		<b>84</b>
<b>RESUME .....</b>		<b>86</b>

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de l'atteinte vasculaire des tumeurs pancréatiques (NCCN 2015)-----	20
Tableau 2 : Classification TNM 2017, catégorie T-----	21
Tableau 3 : Classification TNM 2017, catégorie N et M -----	21
Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients à l'inclusion, dans les trois groupes d'âge -----	43
Tableau 5 : Caractéristiques tumorales à l'inclusion, dans les trois groupes d'âge -----	45
Tableau 6 : Données cliniques et biologiques avant la 1ère cure de FOLFIRINOX, dans les trois groupes d'âge -----	46
Tableau 7 : Doses de FOLFIRINOX, à la 1 <sup>ère</sup> cure puis évolution des doses en fonction de la tolérance, dans les trois groupes d'âge-----	49
Tableau 8 : Toxicité hématologique du FOLFIRINOX en fonction des trois groupes d'âge -----	51
Tableau 9 : Données de toxicité du FOLFIRINOX en fonction des trois groupes d'âge-----	53
Tableau 10 : Nombre de cures et Causes d'arrêt du traitement par FOLFIRINOX dans les trois groupes d'âges-----	56
Tableau 11 : Suivi après la fin de la chimiothérapie par FOLFIRINOX, dans les trois groupes d'âge ----	58
Tableau 12 : Survie globale et Survie sans progression, dans la population de patients métastatiques, en fonction des trois groupes d'âge -----	62
Tableau 13 : Survie globale et Survie sans progression des patients présentant une tumeur pancréatique localement avancée-----	64

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Taux d'incidence standardisé, tout âge confondu (à partir de 40 ans), en 2018 pour les cancers du pancréas à l'échelle mondiale-----	11
Figure 2 : Pourcentage de nouveaux cas de cancers du pancréas en fonction de l'âge, entre 2012 et 2016 (SEER)-----	12
Figure 3 : Estimation du nombre de cas incidents de cancers du pancréas, entre 2018 et 2040, chez les hommes et femmes de 70 ans et plus-----	13
Figure 4 : Comparaison des courbes de survie globale des patients en situation métastatique, en fonction des trois groupes d'âge -----	59
Figure 5 : Courbe de survie globale des patients en situation métastatique et d'âge $\geq 75$ ans -----	60
Figure 6 : Comparaison des courbes de survie globale des patients métastatiques, pour les quatre groupes d'âge-----	60
Figure 7 : Comparaison des courbes de survie sans progression, chez les patients métastatiques, pour les trois groupes d'âge-----	61
Figure 8 : Comparaison des courbes de survie globale des patients présentant une tumeur localement avancée, pour les trois groupes d'âge -----	62
Figure 9 : Comparaison des courbes de survie sans progression pour les patients présentant une tumeur localement avancée, pour les trois groupes d'âge -----	63

# **Partie I : Introduction**

# 1. Généralités

## 1.1. Epidémiologie générale

L'adénocarcinome du pancréas représente la principale tumeur maligne du pancréas. En France, il touche environ 12 000 à 14 000 nouveaux patients chaque année, avec une mortalité presque équivalente.

Il s'agit d'un cancer dont l'incidence est plutôt faible, mais elle augmente de manière significative ces dernières années dans le monde et en Europe en particulier (1).

Au niveau mondial, les incidences les plus fortes sont celles des pays industrialisés : Pays européens, Australie, Amérique du Nord et certains pays d'Amérique du Sud comme le Brésil ou l'Argentine (*figure 1*).



Figure 1 : Taux d'incidence standardisé, tout âge confondu (à partir de 40 ans), en 2018 pour les cancers du pancréas à l'échelle mondiale

En France, l'incidence est en forte augmentation depuis 1980. Entre 1982 et 2012, l'incidence a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes (2) (*figure 4*). Selon des données de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), le taux d'incidence standardisé a augmenté depuis 1980 d'environ 2,3% par an chez les hommes, et 3,9% par an chez les femmes.

Depuis 2005, cette augmentation s'accroît encore selon un rapport de l'INCA de Juillet 2019 (3,8% d'augmentation par an chez les femmes et 2,7% par an chez les hommes).

Les causes de cette augmentation d'incidence semblent clairement liées à nos modes de vie, compte tenu de la distribution géographique de cette pathologie. Néanmoins, les raisons exactes de cette importante augmentation ne sont pas encore connues.

Concernant l'influence de l'âge sur la maladie, l'incidence augmente avec celui-ci. Selon les données américaines du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) du National Cancer Institute, la médiane d'âge au diagnostic est autour de 70 ans. La distribution des cas en fonction de l'âge est présentée en *figure 2*.

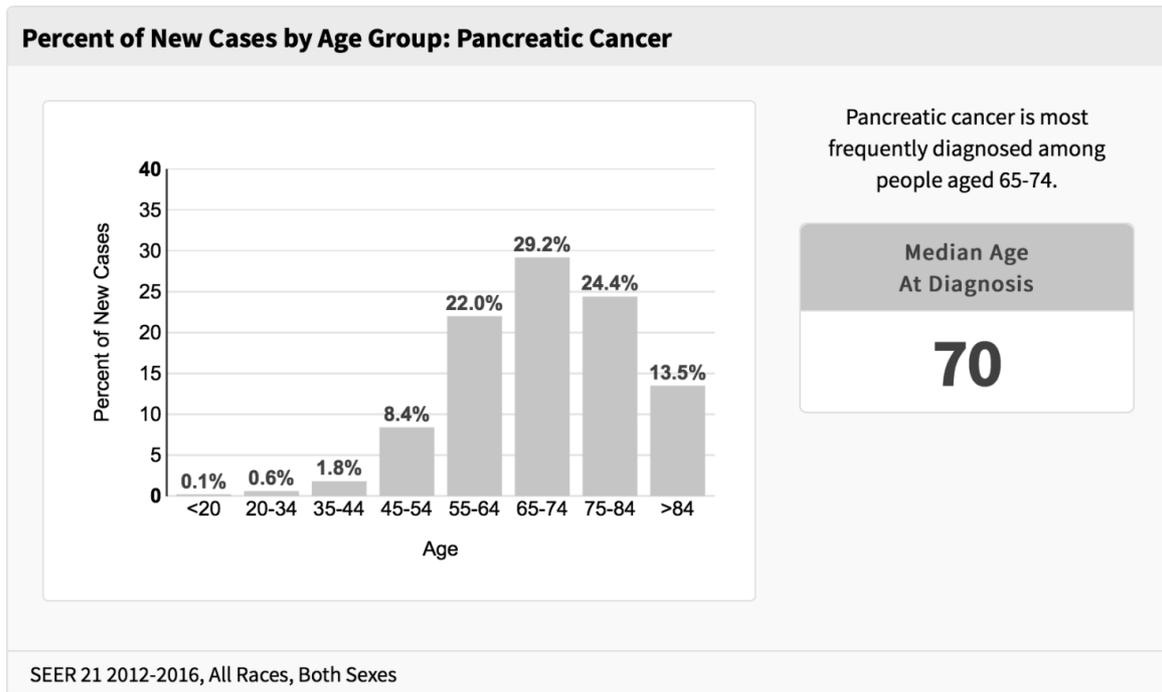


Figure 2 : Pourcentage de nouveaux cas de cancers du pancréas en fonction de l'âge, entre 2012 et 2016 (SEER)

Du fait du vieillissement de la population, l'incidence de ce cancer tend donc encore à augmenter. Selon le Global Cancer Observatory (Globocan), l'incidence des cancers du pancréas chez les sujets âgés de plus de 70 ans entre 2018 et 2040 pourrait augmenter de plus d'un tiers (*figure 3*).

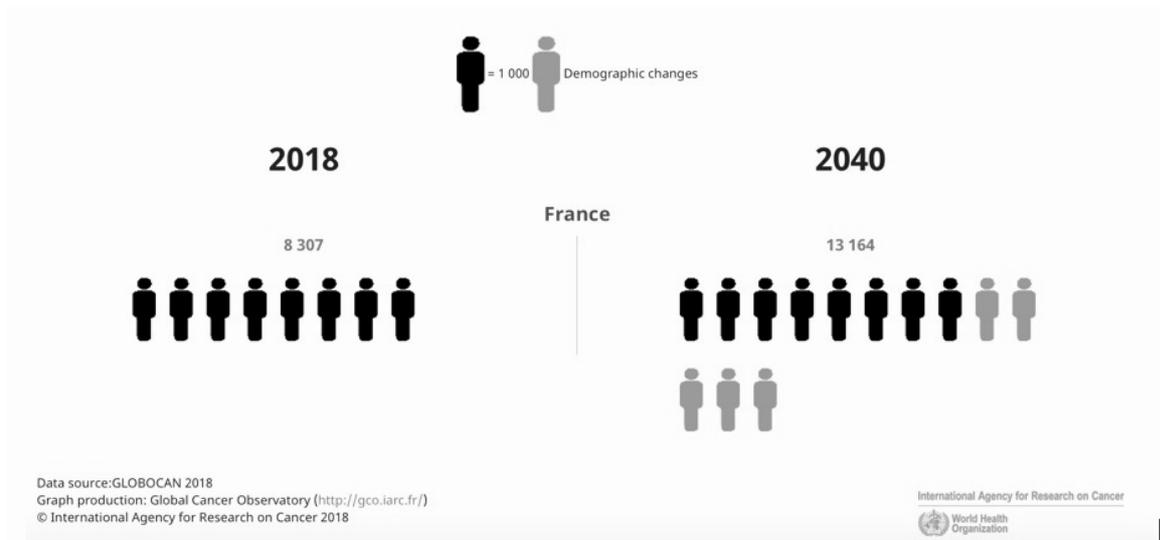


Figure 3 : Estimation du nombre de cas incidents de cancers du pancréas, entre 2018 et 2040, chez les hommes et femmes de 70 ans et plus

En terme de pronostic, le cancer du pancréas est un cancer au pronostic sombre, avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 7 à 8% tout stade confondu (3).

La mortalité reste globalement stable au fil des années, ce qui en fait une pathologie de très mauvais pronostic, malgré les avancées disponibles sur le plan thérapeutique (3).

D'après Bouvier et al. (2) entre 1982 et 2012, la mortalité est restée stable pour les hommes et a légèrement augmenté pour les femmes (figure 4).

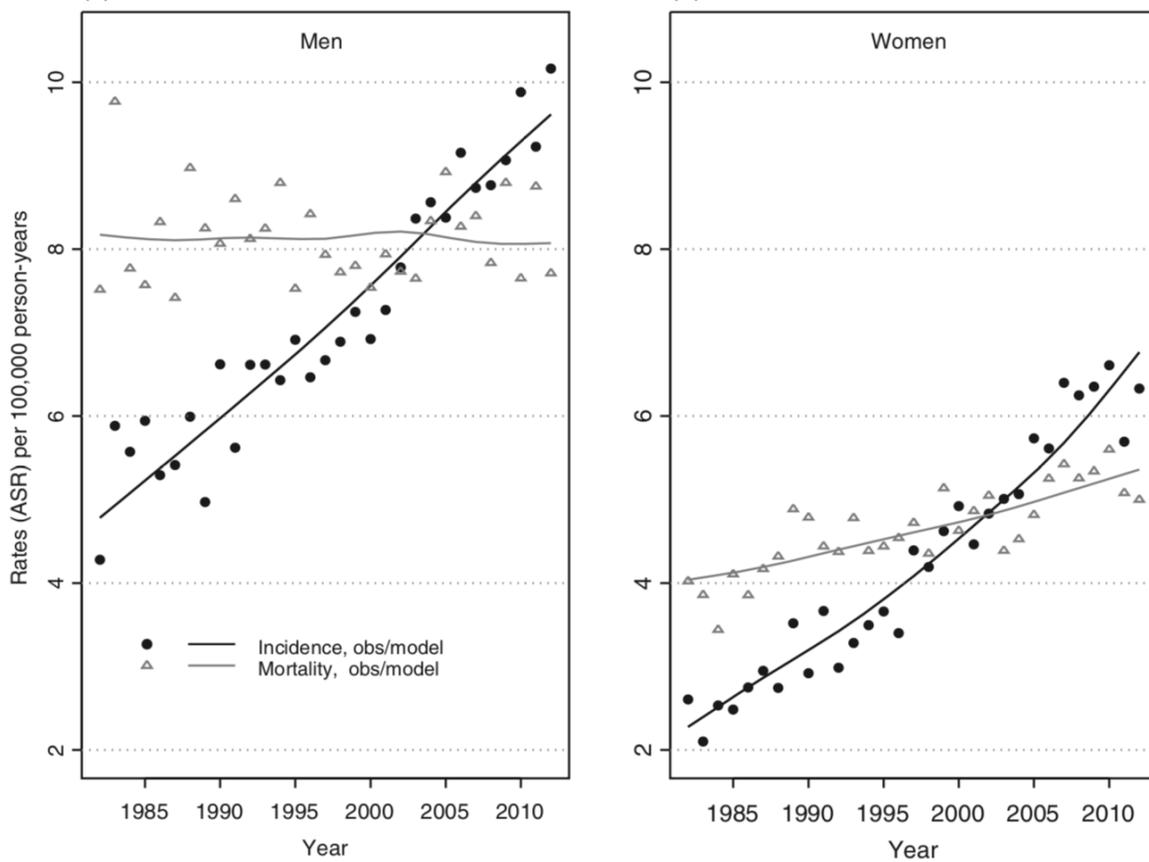


Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité pour les cancers du pancréas, en France entre 1982 et 2012, chez les hommes et les femmes

Il est estimé que le cancer du pancréas sera d'ici 2025 la 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer après le cancer du poumon et le cancer colorectal (4).

## **1.2. Les facteurs de risques**

La carcinogénèse du cancer du pancréas est mal comprise.

Plusieurs facteurs de risque sont évoqués, notamment liés à nos modes de vie occidentaux compte tenu de l'incidence élevée dans les pays industrialisés.

### **1.2.1. Tabac et Alcool**

Le tabac représente le principal facteur de risque modifiable. Il a bien été démontré que les fumeurs réguliers présentent un risque plus important de développer une tumeur pancréatique(5)(6), de l'ordre de 1,7 à 2 fois supérieur, et que ce risque persiste même après le sevrage tabagique (5). La carcinogénèse en lien avec le tabac résulte de mécanismes complexes et notamment de mutations induites au niveau de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur, mais également de l'entretien d'une inflammation locale pancréatique.

Pour ce qui est de l'alcool, une consommation excessive et régulière d'alcool augmenterait le risque de cancer du pancréas, néanmoins les résultats des études disponibles sont contradictoires (7)(8).

### **1.2.2. Diabète, Obésité et Insulinorésistance**

Le diabète est associé au cancer pancréatique. L'apparition d'un diabète de type II dans l'année qui précède le diagnostic de cancer du pancréas est plutôt un marqueur diagnostique qu'une cause de celui-ci.

En revanche, plusieurs études ont montré un lien entre diabète de type II ancien et apparition d'un cancer pancréatique (9)(10). Dans la méta-analyse d'Huxley (11), l'odds ratio (OR) en rapport avec le risque de développer un cancer du pancréas était à 1,5 pour les patients atteints d'un diabète ancien ( $\geq 5$  ans).

Le surpoids et l'obésité sont également connus pour être des facteurs de risque de cancer. Les patients en surpoids ou obèses présentent en effet une surmortalité, en lien avec le risque cardiovasculaire mais également avec un sur-risque de cancer (12)(13).

Plusieurs méta-analyses ont étudié cette association entre obésité et cancer (14). Pour le cancer du pancréas spécifiquement, une méta-analyse a montré une association positive entre un indice de masse corporelle (IMC) élevé et le cancer du pancréas aux Etats-Unis (15).

De nombreuses études s'intéressent à la dysfonction du tissu adipeux dans l'obésité et au déséquilibre entre une surproduction de cytokines pro-inflammatoires et une diminution d'autres facteurs anti-inflammatoires (adiponectine par ex.) qui sont responsables d'un état d'inflammation chronique.

Les liens entre la dysfonction du tissu adipeux, l'insulinorésistance et la carcinogénèse sont complexes. Il est suggéré que l'insulinorésistance et le système insulin-like growth factor-1

(IGF-1) expliquent en partie le lien entre obésité et cancer. Ces dysfonctionnements seraient en effet à l'origine d'un environnement anti-apoptotique et mutagène, qui accélère l'accumulation de mutations génétiques et favorise la carcinogénèse (16) (17).

### 1.2.3. Facteurs de risques génétiques et lésions pré-cancéreuses

Sur le plan génétique, il existe des prédispositions familiales qui représentent environ 10% des cancers du pancréas (8).

On suspecte les formes familiales en cas de diagnostic d'adénocarcinome pancréatique chez au moins deux apparentés au 1<sup>er</sup> degré (18). Plusieurs études ont globalement montré que le risque d'avoir un cancer du pancréas était multiplié par 2 pour un apparenté au 1<sup>er</sup> degré. Dans l'essai d'Amundadottir, le risque relatif au 1<sup>er</sup> degré était de 2,33 et de 1,28 au 2<sup>ème</sup> degré (19). Dans la plupart de ces cas apparentés, il n'y a pas de gène identifié.

Par ailleurs, les syndromes génétiques de prédisposition héréditaire qui exposent à un sur-risque de cancer pancréatique sont les suivants : le syndrome sein-ovaire lié à BRCA 1 et 2, le syndrome de Peutz-Jeghers, le syndrome Ataxie-Télangiectasie, le syndrome de Lynch, de Li-Fraumeni et le syndrome du mélanome multiple familial FAMMM (8,20).

Dans le cadre de ces syndromes génétiques, le risque de cancer du pancréas augmente de 2 (pour les BRCA 1-2) à plus de 100 fois pour le syndrome de Peutz-Jeghers (8).

Par ailleurs, certains patients sans histoire familiale peuvent également être porteurs de mutations germinales BRCA 1 ou 2.

Les pancréatites chroniques héréditaires, notamment liées à une mutation du gène PRSS1, exposent également à une augmentation du risque de cancer pancréatique (21,22).

Il existe enfin des lésions pré-cancéreuses comme les tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP), les cystadénomes mucineux et les PanIN ou néoplasies intra épithéliales, que nous ne détaillerons pas dans ce travail.

Ces lésions à risque de dégénérescence conduisent à une surveillance accrue et dans quelques cas, à des recommandations de résection chirurgicale systématique.

### 1.3. Diagnostic et Bilan pré-thérapeutique

Sur le plan clinique, le diagnostic de cancer du pancréas est généralement fait devant plusieurs symptômes :

- Un syndrome douloureux abdominal intense, avec typiquement une douleur épigastrique transfixiante, irradiant au niveau dorsal constituant le syndrome solaire
- L'apparition d'un ictère, en rapport avec une compression de la voie biliaire principale au niveau de la tête du pancréas
- L'apparition d'un diabète
- Un tableau d'altération de l'état général, d'apparition plus tardif
- Des événements plus rares : une pancréatite aiguë, une complication thrombo-embolique

Sur le plan biologique, la découverte peut être faite devant une cytolysé hépatique ou une cholestase, avec ou sans élévation de la bilirubine.

Une fois le diagnostic de tumeur pancréatique suspecté, le bilan sera complété par :

- Un dosage du CA 19-9 : celui-ci doit être dosé en l'absence d'ictère, de cholestase majeure, et avec des glycémies relativement contrôlées pour éviter les faux positifs. Il existe également des faux négatifs.

Il apporte une évaluation pronostique initiale, par exemple un taux très élevé au diagnostic est évocateur d'une tumeur avancée (23). Il permet également le suivi du patient en cours de traitement, pour évaluer le contrôle tumoral (24).

- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté : il doit comporter des coupes fines de 0,5 à 1 mm, et sur le plan de l'acquisition une phase artérielle tardive pour l'analyse du parenchyme pancréatique, et un temps veineux portal.

Le scanner représente l'examen de choix pour évaluer la taille de la tumeur, la dilatation canalaire de la voie biliaire principale ou du wirsung, les rapports vasculaires, l'existence éventuelle de métastases.

- Une imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique en cas de tumeur localisée, pour s'assurer de l'absence de lésion secondaire hépatique (25,26).

L'écho-endoscopie pourra être réalisé dans un but diagnostique pour l'évaluation de l'extension locorégionale mais elle sera surtout réalisée dans le but d'obtenir un examen anatomopathologique avec une ponction. Elle sera particulièrement pertinente en cas de dilatation des voies biliaires sans obstacle visualisé au scanner.

La réalisation d'une tomographie par émission de positons au 18-FDG (TEP) n'est pas recommandée, notamment devant le caractère parfois non fixant de certaines tumeurs pancréatiques (mucineuses) et devant la difficulté fréquente à obtenir un diabète équilibré.

Enfin, il est important que le bilan d'imagerie soit récent, théoriquement de moins de 4 semaines avant d'initier le traitement, du fait de l'évolution rapide de certaines tumeurs.

Pour confirmer le diagnostic, la preuve histologique peut être obtenue par plusieurs moyens :

- Par voie endoscopique, sous écho-endoscopie avec ponction de la tumeur par voie transgastrique ou transduodénale. Ce geste peut également être thérapeutique avec la mise en place d'une prothèse biliaire par cathétérisme rétrograde de la papille en cas d'ictère obstructif (27–29).
- Un brossage de la voie biliaire principale dans le cadre d'un cathétérisme de la voie biliaire principale peut également être réalisé, avec une moins bonne rentabilité diagnostique (30).
- Par voie radiologique : biopsie hépatique avec cas de lésions hépatiques d'allure secondaire.

Il faut noter que la confirmation histologique est nécessaire en cas de tumeur non opérable, ou pour les tumeurs opérables en cas de doute diagnostique ou de traitement néoadjuvant envisagé. Elle n'est pas obligatoire en cas de tumeur résécable d'emblée.

#### 1.4. Classification

La classification des tumeurs du pancréas a évolué ces dernières années. La classification TNM, classiquement utilisée en oncologie est peu utilisée pour le pancréas (*tableaux 2 et 3*).

La classification des tumeurs pancréatiques repose essentiellement sur l'évaluation de l'extension vasculaire de la tumeur, qui va conditionner sa résecabilité.

Les axes vasculaires au contact de la tête du pancréas sont (*figure 5*) :

- La veine mésentérique supérieure (VMS), la veine porte (VP)
- Le tronc coeliaque, l'artère mésentérique supérieure (AMS)
- L'artère hépatique commune (AHC)
- L'aorte
- La veine cave inférieure

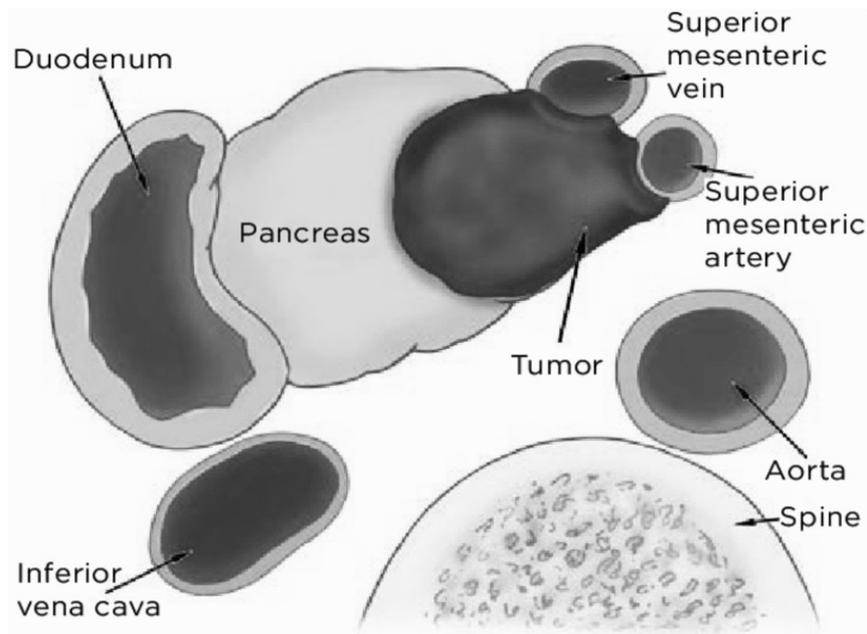


Figure 5 : Contacts artériels et veineux d'une tumeur de la tête du pancréas

En 2006, le concept de tumeur borderline a été introduit par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Il n'y avait pas de consensus international à cette période.

Cette définition a été complétée par plusieurs équipes (31) et validée en 2012 dans les NCCN Guidelines (32) et en 2016 lors du symposium de l'International Association of Pancreatology (IAP) au Japon.

Ainsi il existe trois types de tumeurs localisées :

- Tumeur résécable d'emblée, définie par un contact veineux avec la veine mésentérique supérieure ou la veine porte inférieur à 180°.
- Tumeur borderline, définie par un contact veineux supérieur à 180° (VMS ou VP), et un contact artériel avec l'artère mésentérique supérieure ou le tronc cœliaque inférieur à 180°.
- Tumeur localement avancée, définie par un contact artériel avec l'artère mésentérique supérieure ou le tronc cœliaque supérieur à 180° ou une obstruction veineuse non reconstituable.

Cette classification est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Classification de l'atteinte vasculaire des tumeurs pancréatiques (NCCN 2015)

		NCCN 2015		
		Résécable	<i>Borderline</i>	Localement avancé
VMS/VP	Contact < 180° sans irrégularité du calibre de la veine	Contact ≥ 180° Contact < 180° avec irrégularité du calibre de la veine sans occlusion et/ou occlusion tumorale chirurgicalement reconstituable	Occlusion tumorale chirurgicalement non reconstituable ou envahissement des principales veines jéjunales	
AMS	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°	
AHC	Pas de contact	Contact court, quel que soit le degré de circonférence, sans envahissement du tronc cœliaque ou de l'origine de l'artère hépatique commune, chirurgicalement reconstituable	Chirurgicalement non reconstituable	
TC	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°	

Pour l'atteinte ganglionnaire :

Les adénopathies régionales pour les tumeurs de la tête et de l'isthme sont les adénopathies du pédicule hépatique, de l'artère hépatique commune, de la veine porte, autour des vaisseaux pancréatico-duodénaux et le long de la veine mésentérique supérieure et du bord latéral droit de l'artère mésentérique supérieure (TNM AJCC 2017).

Pour les tumeurs du corps et de la queue, ce sont les adénopathies qui se situent le long de l'artère hépatique commune, du tronc cœliaque, de l'artère splénique et du hile splénique (TNM AJCC 2017).

Les adénopathies plus à distance sont à considérer comme des métastases.

Tableau 2 : Classification TNM 2017, catégorie T

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension	Modifications par rapport à la 7 <sup>ème</sup> classification*
<b>T1</b>	<b>Tumeur ≤ 2 cm</b> T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm	
<b>T2</b>	<b>Tumeur &gt; 2 et ≤ 4 cm</b>	<b>Basée sur la taille et non pas sur l'invasion extra-pancréatique (avantage : plus objective, meilleure corrélation avec la survie)</b>
<b>T3</b>	<b>Tumeur &gt; 4 cm</b>	
<b>T4</b>	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de résecabilité

Tableau 3 : Classification TNM 2017, catégorie N et M

Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)	
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
<b>N1</b>	<b>1 à 3 ganglions régionaux métastatiques</b>	<b>Distinction N1/N2.</b>
<b>N2</b>	<b>≥ 4 ganglions régionaux métastatiques</b>	
Catégorie M	Métastases à distance (pas de changement)	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance	
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance	

Les imageries doivent, dans tous les cas, toujours être relues en réunion de concertation pluridisciplinaire avec des radiologues, chirurgiens et gastro-entérologues experts.

## 2. Prise en charge thérapeutique

### 2.1. Tumeurs résécables

Le traitement de choix des tumeurs résécables est la chirurgie. Celle-ci va concerner seulement 15 à 20% des patients.

Il s'agit du seul traitement curatif, avec pour objectif d'obtenir des marges saines, soit une résection R0 (33,34). Il doit être préférentiellement réalisé dans des centres experts, qui opèrent un volume important de patients, pour diminuer la morbi-mortalité péri-opératoire (35).

Le type de résection dépendra de la localisation de la tumeur.

En cas de tumeur de la tête du pancréas, une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) sera réalisée.

Pour les tumeurs du corps ou de la queue du pancréas, la chirurgie sera une spléno pancréatectomie gauche.

Un drainage biliaire avant chirurgie se discute pour certains patients, notamment en cas d'ictère avec un taux de bilirubine > 250 µmol/l, d'angiocholite ou de traitement néoadjuvant décidé.

### 2.2. Traitement adjuvant

Une chimiothérapie adjuvante est indiquée pour tous les adénocarcinomes pancréatiques, quel que soit le statut TNM, et doit être réalisée dans les trois mois post opératoires.

Dès 2004, l'essai ESPAC-1 a montré l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante, avec un allongement de la survie de 15,5 mois à 20,1 mois (36,37).

Le standard a ensuite été une mono-chimiothérapie par Gemcitabine pour 6 mois (38).

En 2017, l'essai ESPAC-4 (39) qui étudiait l'association Gemcitabine-Capecitabine a montré une légère augmentation de la survie globale dans le groupe bi-chimiothérapie, qui peut être réalisé en adjuvant.

Néanmoins, depuis l'essai de phase III PRODIGE 24 de T. Conroy publié en 2018 (40), le nouveau standard est une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX modifié pour 6 mois. Cet essai a montré un bénéfice important du FOLFIRINOX par rapport à la Gemcitabine avec un allongement de la survie sans récurrence à 21,6 mois dans le bras FOLFIRINOX contre 12,8 mois dans le bras Gemcitabine. Pour la survie globale, la médiane de survie était à 54,4 mois dans le bras FOLFIRINOX contre 35,0 mois dans le bras Gemcitabine (p=0,003).

Enfin, les résultats de l'essai de phase III APACT (41) qui comparait Gemcitabine et nab-Paclitaxel versus Gemcitabine seule sont négatifs : pour la survie sans récurrence, la différence

est minime et non significative (19,4 mois contre 18,8 mois), au prix d'une augmentation des toxicités (neutropénie fébrile, neuropathie) avec 86% de toxicités grade  $\geq 3$  dans le groupe Gemcitabine et nab-Paclitaxel et 68% dans le groupe Gemcitabine.

### 2.3. Tumeurs borderline et localement avancées

De manière générale, pour ces deux types de tumeurs, la prise en charge thérapeutique consiste à faire un traitement premier par chimiothérapie +/- radiochimiothérapie, avec plusieurs objectifs :

- Dépister les patients qui ont une progression rapide avec l'apparition de métastases sous chimiothérapie, et qui seraient donc de mauvais candidats pour la chirurgie.
- Tester la chimiosensibilité de la tumeur
- Faire réduire le volume tumoral, et libérer les axes vasculaires pour faire une chirurgie Ro.

Pour les tumeurs borderline, l'objectif du traitement néoadjuvant est effectivement de diminuer le volume tumoral et de libérer les axes vasculaires pour pouvoir augmenter les chances de faire une chirurgie complète Ro.

Une chimiothérapie par FOLFIRINOX est actuellement proposée par extrapolation avec ses bons résultats dans les autres stades de la maladie (42). Elle est plus ou moins complétée par une radiochimiothérapie, qui est encore discutée et étudiée dans l'essai randomisé Prodigé 44-PANDAS qui étudie deux bras de traitement : FOLFIRINOX pré-opératoire et FOLFIRINOX suivie d'une radiochimiothérapie pré-opératoire. Les inclusions sont en cours pour cette étude.

Pour les tumeurs localement avancées, le principe du traitement d'induction va être de contrôler la maladie au niveau local, avec éventuellement une diminution du volume tumoral. Dans de rares cas, en cas de bonne réponse, une chirurgie pourra être envisagée s'il est considéré qu'elle peut être complète, c'est-à-dire Ro.

Pour ce traitement d'induction, la référence est une chimiothérapie pour 3 à 6 mois.

La chimiothérapie de référence était initialement la Gemcitabine. Néanmoins, devant les bons résultats de la chimiothérapie par FOLFIRINOX chez les patients métastatiques, ce schéma thérapeutique est fréquemment réalisé dans cette indication également. Un essai prospectif randomisé est en cours pour valider cette stratégie, l'essai Prodigé 29-NEOPAN.

Cette chimiothérapie peut être complétée par une radiochimiothérapie dite de « clôture » (43), pour les patients qui n'ont pas progressé pendant le traitement par chimiothérapie. La radiothérapie est dans ce cas sensibilisée par une chimiothérapie orale par Capecitabine, qui a montré sa supériorité et sa bonne tolérance.

Le principal essai qui a démontré l'intérêt de ce traitement est l'essai LAP 07 de Hammel et al. (44), qui étudiait la poursuite d'une chimiothérapie par Gemcitabine, versus une radiochimiothérapie avec Capecitabine après une 1<sup>ère</sup> séquence de traitement par Gemcitabine. Il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale entre les deux groupes

mais le groupe radiochimiothérapie présentait moins de récurrences locales, et une augmentation du temps sans traitement (45).

L'évaluation de la réponse tumorale après ces traitements d'induction est difficile sur le plan radiologique. Une bonne réponse avec une libération des axes vasculaires est une indication à la chirurgie et au contraire l'apparition de métastases à distance contre indique le geste chirurgical.

Il a été convenu qu'une absence de réponse radiologique n'est pas une contre-indication à la chirurgie.

Le dosage du CA 19-9 peut également aider à la décision thérapeutique.

#### **2.4. Tumeurs métastatiques**

Le traitement de choix dans cette indication est une chimiothérapie palliative.

Depuis 20 ans, les traitements ont bien évolué.

Avant 1995, la prise en charge consistait essentiellement à mettre en place des soins de confort, pour améliorer les symptômes liés à la maladie. La survie moyenne des patients était de quelques mois.

La gemcitabine est la 1<sup>ère</sup> chimiothérapie qui a permis une amélioration de la survie.

La 1<sup>ère</sup> étude qui a validé la gemcitabine dans cette indication est l'essai de Burris, qui comparait la Gemcitabine au 5-Fluorouracile (46). La gemcitabine a obtenu l'AMM après cet essai, et est devenu le standard thérapeutique. Cette mono-chimiothérapie a permis une amélioration de la survie médiane, passant de 4,4 à 5,7 mois, mais également une amélioration des symptômes avec un quart des patients qui présentaient une amélioration des douleurs et de l'état général.

Des combinaisons de traitement ont ensuite été tentées avec une association de la gemcitabine à d'autres agents. Aucun de ces essais n'ont permis d'améliorer la survie par rapport à la gemcitabine seule (47).

En 2011, l'essai Prodigé 4-Accord 11 de Conroy (48), a clairement modifié la prise en charge : Cet essai étudiait une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX, chez des patients naïfs de tout autre traitement, en bon état général (OMS 0-1) et avec un taux de bilirubine inférieur à 1,5 fois la normale. Les patients étaient randomisés dans deux bras, Gemcitabine ou FOLFIRINOX. La survie globale dans le bras FOLFIRINOX était de 11,1 mois versus 6,8 mois dans le bras Gemcitabine, et la survie sans progression de 6,4 mois contre 3,3 mois.

Concernant les toxicités, il y avait plus de toxicités sévères (grade 3-4) dans le bras FOLFIRINOX, avec par exemple 45,7% de neutropénie (et 5,4% de neutropénie fébrile) contre 21% dans le bras Gemcitabine, 12,7% de diarrhées contre 1,8% et 9% de neuropathie périphérique liée à l'Oxaliplatine.

Néanmoins, devant cette amélioration nette de la survie, la tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX est devenue le nouveau standard pour les patients métastatiques en bon état général (OMS 0-1). Dans cette étude, l'âge limite d'inclusion était fixé à 75 ans. La médiane d'âge des patients était de 61 ans dans le bras FOLFIRINOX.

Pour ce qui est du traitement d'entretien, après FOLFIRINOX, une possibilité d'allègement thérapeutique a récemment fait l'objet d'un essai, Prodiges 35-PANOPTIMOX (49), qui a étudié une stratégie d'arrêt de l'Oxaliplatine avec trois bras de traitement : 6 mois de FOLFIRINOX, 4 mois de FOLFIRINOX puis entretien par LV5FU2 en cas de contrôle de la maladie et reprise de la tri-chimiothérapie en cas de progression, traitement séquentiel alternant Gemcitabine et FOLFIRI tous les 2 mois. Le critère de jugement principal était le taux de survie sans progression à 6 mois. Dans le 1<sup>er</sup> groupe, le taux était à 47%, contre 44% dans le 2<sup>ème</sup> groupe et 34% dans le groupe 3. La survie globale était de 10,1 mois dans le groupe 1, de 11,2 mois dans le groupe 2 et de 7,3 mois dans le groupe 3. Cet essai conclut donc à une possibilité de réaliser un traitement de maintenance par LV5FU2 après 4 mois de tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX.

Enfin, en 2013, une nouvelle molécule de chimiothérapie a été validée : le nab-Paclitaxel commercialisé sous le nom d'Abiraxane.

L'essai MPACT de Von Hoff et al. (50) a comparé une mono-chimiothérapie par Gemcitabine versus une association Gemcitabine et nab-Paclitaxel en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique. Cette combinaison thérapeutique permettait une amélioration de la survie avec une survie globale à 8,5 mois contre 6,7 mois et une amélioration de la survie sans progression à 5,5 mois contre 3,7 mois. Dans cette étude, il n'y avait pas de limite d'âge à l'inclusion et 10% des patients avaient plus de 75 ans.

Au total, le standard actuel en 1<sup>ère</sup> ligne pour le traitement des patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique est la tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX, pour les patients en bon état général.

Le traitement par Gemcitabine et nab-Paclitaxel est un autre traitement disponible en 1<sup>ère</sup> ligne pour les patients à priori non accessibles à une tri-chimiothérapie, en particulier les patients avec un état général moyen avec un score OMS à 2.

Enfin la mono-chimiothérapie par Gemcitabine est recommandée pour les patients fragiles.

En terme de perspectives thérapeutiques, un essai a particulièrement été remarqué à l'ASCO 2019 : l'essai POLO a étudié un traitement inhibiteur de PARP, l'Olaparib, chez des patients BRCA mutés atteints de cancer du pancréas métastatique (51).

En effet, les patients BRCA mutés présentent un sur-risque de développer un cancer du pancréas. Chez ces patients mutés BRCA, les inhibiteurs de PARP (polyADP ribose polymerase) ont déjà été étudiés et validés dans d'autres indications comme le cancer de l'ovaire.

Dans l'essai POLO, des patients métastatiques contrôlés après 4 mois de chimiothérapie à base de sels de platine recevaient un traitement d'entretien par un inhibiteur de PARP, l'Olaparib ou un placebo. La survie sans progression a été doublée, de 7,4 mois dans le bras Olaparib contre 3,8 mois dans le bras placebo. Les données de survie globale sont attendues.

Les patients mutés BRCA représentent une faible proportion de patients, environ 5 à 10%, néanmoins, pour cette population, ce traitement représente une avancée importante.

Pour ce qui est de l'immunothérapie, aucun essai n'a pour l'instant montré d'amélioration de la survie.

### 3. Les patients âgés en Cancérologie

La pathologie cancéreuse est fréquente dans la population âgée. La difficulté repose sur le fait que c'est une population hétérogène et complexe à définir.

En cancérologie, il est en général considéré qu'une personne est « âgée » à partir de 70 ans, même si on parle fréquemment d'âge physiologique et non d'âge chronologique.

C'est une population complexe puisqu'au-delà de la pathologie cancéreuse vont se surajouter d'autres problématiques liées à l'âge : prévalence plus importante de la dénutrition, comorbidités cardiovasculaires, altération de la fonction rénale, polymédication et interactions médicamenteuses, dépendance et troubles cognitifs...

L'enjeu est de bien évaluer la balance bénéfico-risque pour ne pas sous-traiter, proposer un traitement efficace permettant d'améliorer les symptômes et la survie, et dans le même temps ne pas altérer la qualité de vie si elle était maintenue jusque-là, et maintenir l'autonomie.

L'aide d'un oncogériatre est souvent nécessaire en cas de fragilités pour évaluer précisément le patient et discuter des possibilités thérapeutiques.

De manière générale, il y a peu de données dans la littérature sur la prise en charge des sujets âgés en cancérologie. La plupart des essais cliniques excluent les patients âgés, à partir de 70 ou 75 ans.

Les données de la littérature sont donc assez disparates.

Dans une méta-analyse publiée en 2019 (52), qui a rassemblé des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques, les auteurs avaient séparé la population de patients en deux groupes, de plus et moins de 70 ans. La survie globale était plus élevée dans le groupe d'âge inférieur à 70 ans (27.0 mois contre 22.9 mois). Par contre, il n'y avait pas de différence en terme de survie sans progression entre les deux groupes.

Dans le cancer colorectal également, une méta-analyse a rassemblé quatre essais étudiant l'administration d'une bi-chimiothérapie par FOLFOX (53). Il n'y avait pas de différence en terme de survie globale et de survie sans progression entre les patients âgés de plus ou moins de 70 ans. Dans le groupe de patients de plus de 70 ans, il y avait plus de toxicités hématologiques grade 3 et 4, et pas de différence sur les autres types de toxicités (diarrhée, vomissements, infections, neuropathie).

En ce qui concerne le cancer du pancréas spécifiquement, la médiane d'âge au diagnostic est autour de 70 ans. La moitié des patients atteints de cancer pancréatique a donc plus de 70 ans, mais cette population est peu étudiée, et très peu représentée dans les essais cliniques.

### 3.1. Chirurgie pancréatique et patients âgés

La 1<sup>ère</sup> donnée concernant la chirurgie chez les patients âgés atteints de cancers du pancréas est que ces patients sont peu opérés. Plusieurs études ont en effet montré que plus l'âge avance et moins les patients sont évalués pour une éventuelle chirurgie, et finalement opérés (54,55).

Dans l'étude rétrospective de Riall et al.(54), les patients âgés, à comorbidités égales avec les plus jeunes, étaient moins opérés : 17% dans le groupe > 80 ans, 5% dans le groupe > 85 ans contre 39% dans le groupe < 70 ans. La chirurgie était associée à une amélioration de la survie, quel que soit l'âge.

Néanmoins, ces dernières années, le taux de chirurgie augmente chez les sujets âgés. Dans l'étude de Van der Geest et al. (55), entre 2005 et 2013, le taux de résection chez les patients de plus de 80 ans est passé de 3,5 à 5,5%.

Une fois opérés, les données concernant la morbi-mortalité et la survie sont différentes en fonction des études.

Dans plusieurs études, la mortalité et morbidité post opératoire n'étaient pas différentes en fonction de l'âge (54,56–58).

Dans l'étude de Van der Geest (55), la mortalité post opératoire était un peu plus élevée avec l'augmentation de l'âge : 4% chez les < 70 ans, 5% chez les 70-74 ans, 7% chez les 75-79 ans et 8% chez les ≥ 80 ans. Après ajustement sur les facteurs de confusion, les patients de 80 ans et plus qui étaient vivants à J90 présentaient une survie globale proche des plus jeunes.

Concernant la survie, dans l'essai de Turrini et al. (56), les patients étaient séparés en trois groupes d'âge : < 70 ans, 70-79 ans et ≥ 80 ans. Les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans n'étaient pas statistiquement différents entre les trois groupes d'âge.

Dans l'étude de Sugiura et al.(57), les patients étaient également stratifiés par âge (< 70 ans, 70-80 ans et > 80 ans). Les patients plus jeunes présentaient une survie plus élevée (respectivement 30 mois, 20 mois et 14 mois) et en analyse multivariée, l'âge supérieur à 80 ans était un facteur de mauvais pronostic.

Au total, la chirurgie semble une bonne option thérapeutique chez les patients âgés, pour des patients bien sélectionnés avec peu de comorbidités et en bon état général. L'âge ne devrait plus être une contre-indication absolue à la chirurgie.

Pour les patients très âgés, la chirurgie est probablement à éviter. Dans l'analyse de Marmor et al. (59), qui étudiait chez les sujets âgés la chirurgie versus la chimiothérapie : la survie médiane était plus élevée chez les patients opérés (15 mois dans le groupe chirurgie contre 10 mois dans le groupe chimiothérapie). Néanmoins, pour le groupe ≥ 80 ans, la différence était moins importante avec 13 mois dans le groupe chirurgie et 10 mois dans le groupe chimiothérapie.

La chirurgie apporte donc un gain de survie, mais elle est à discuter chez les patients très âgés, pour laquelle une chimiothérapie palliative semble être un projet raisonnable.

Pour les patients âgés qui sont opérés, la chimiothérapie adjuvante est moins souvent réalisée (56,60). Dans l'essai de Shin et al. (60) qui incluait 916 patients opérés d'une chirurgie pancréatique, les patients étaient divisés en deux groupes, en fonction de l'âge, supérieur ou inférieur à 70 ans. La survie globale était plus élevée dans le groupe des moins de 70 ans (23,5 mois contre 16,7 mois). Par contre, il n'y avait pas de différence de survie pour les patients qui avaient reçu une chimiothérapie adjuvante. Ils étaient 75% à recevoir une chimiothérapie adjuvante dans le groupe moins de 70 ans, contre seulement 32% dans le groupe des plus de 70 ans.

### **3.2. Chimiothérapie et patients âgés**

Comme pour la chirurgie, la chimiothérapie est de plus en plus réalisée chez les patients âgés. Dans une autre étude de Van der Geest, entre 2005 et 2013, le taux de patients présentant un adénocarcinome pancréatique métastatique et recevant une chimiothérapie est passé de 14 à 25% chez les 70-74 ans, de 5 à 13% chez les 75-79 ans et de 2 à 3% chez les plus de 80 ans (61).

En terme de survie, une fois de plus, les données sont divergentes selon les études (61,62).

Plusieurs essais ont montré des survies comparables à celles observées dans les essais chez les sujets plus jeunes. Dans l'essai de Hentic et al. (63) qui a inclus des patients de plus de 75 ans avec des cancers pancréatiques non opérables (localement avancés ou métastatiques), la médiane de survie était de 9,1 mois (6,9 mois dans le groupe métastatique et 11,4 mois dans le groupe localement avancé).

De la même façon, dans l'essai de Maréchal et al. (64), qui comparait des patients recevant une chimiothérapie à base de Gemcitabine : les patients étaient divisés en deux groupes d'âge, moins de 70 ans et plus de 70 ans. La survie n'était pas différente entre les deux groupes (240 versus 220 jours).

Dans l'essai ACCORD-11 de Conroy qui a démontré la supériorité du FOLFIRINOX par rapport à la Gemcitabine en 2011, des patients de plus de 65 ans étaient inclus. Le bénéfice de survie était présent dans ce groupe de patients de plus de 65 ans (65).

Dans l'essai MPACT qui a validé la supériorité de l'ajout du nab-Paclitaxel à la Gemcitabine, le bénéfice en terme de survie n'était pas significatif dans le groupe de patients de plus de 65 ans. Par contre, il existait un bénéfice en terme de survie sans progression dans ce groupe d'âge (50) (66).

A l'inverse, dans l'étude de Van der Geest (61), la survie diminuait avec l'âge, de façon significative. Néanmoins dans cette étude rétrospective, les groupes n'étaient pas stratifiés en fonction du type de chimiothérapie reçue et on peut penser que les patients âgés étaient possiblement traités moins activement que les plus jeunes, avec une influence sur la survie.

Pour ce qui est des toxicités, dans l'essai de Hentic et al. (63), il y a eu 23% de neutropénies grade 3 liées à la Gemcitabine. Aucun grade 4 n'a été observé.

Dans l'essai ACCORD-11 de Conroy qui incluait des patients plus jeunes, il y avait 18,7% de neutropénies grade 3-4 dans le groupe Gemcitabine (48) et 27% dans le groupe Gemcitabine de l'essai MPACT de Von Hoff (50).

On retrouve donc globalement, dans ces études, les mêmes proportions de neutropénies chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes.

Van Abbema a réalisé une méta-analyse pour étudier les facteurs prédictifs de toxicités sévères (grade 3 à 5) chez les patients âgés recevant une chimiothérapie (67). Les facteurs qui ressortaient étaient : la présence de comorbidités (avec un OR à 3,3), la perte d'autonomie, la présence de troubles cognitifs, les antécédents de chutes, la poly-chimiothérapie (d'autant plus à dose standard), la dénutrition et l'âge. L'âge supérieur à 70 ans versus 65-70 ans était significatif avec un OR autour de 1,85 et l'âge supérieur à 80 ans avec un OR à 3,2. L'indice de performance OMS était associé à une augmentation importante des interruptions de chimiothérapie (OR de 2,86 à 11,24), et de la mortalité (OR 6,25).

#### 4. Justification de l'étude

Il existe actuellement très peu de données sur l'administration d'une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX chez le sujet âgé atteint de cancer du pancréas.

La prise en charge de ces patients est extrapolée à partir des résultats d'essais sur une population plus jeune.

En effet, quelques rares études se sont intéressées à cette problématique.

La 1<sup>ère</sup> étude est une étude rétrospective, menée entre 2008 et 2015, incluant des adénocarcinomes du pancréas localement avancés non opérables ou métastatiques, dans cinq centres français, chez des patients âgés de 70 ans et plus (68). Quarante-deux patients ont été inclus, avec une médiane d'âge de 73 ans. La survie globale était de 11,6 mois. Cinquante-sept pour cent des patients avaient eu une réduction première de doses, sans impact significatif sur la survie. Le nombre moyen de cures administrées était de sept. Il y a eu 29% de toxicités grade 3, un taux important de neuropathie sensitive à l'oxaliplatine (56%), et un décès par choc septique, en l'absence de prescription de G-CSF. Seuls 33% des patients ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF et 26% une prophylaxie secondaire. Il y a eu 31% d'arrêt de traitement pour toxicité.

La 2<sup>ème</sup> étude qui s'est intéressée aux patients âgés atteints de cancer du pancréas est celle de Berger et al. (69). Il s'agissait d'une analyse de cohorte rétrospective, évaluant l'administration du FOLFIRINOX chez les patients âgés.

C'était une étude monocentrique, menée dans un centre hospitalier allemand, entre 2010 et 2014. Ils ont inclus des adénocarcinomes non résécables (localement avancés ou métastatiques), traités en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie palliative par FOLFIRINOX. Ils ont inclus 88 patients, avec une médiane d'âge au diagnostic de 56 ans. Seuls 15 patients de plus de 65 ans ont été inclus et 8 patients de plus de 70 ans.

L'objectif principal était la survie globale, qui était de 10,2 mois, avec une différence significative en fonction du statut OMS, avec une survie nettement moins bonne pour les patients avec un index OMS à 2, à 3,6 mois.

Quarante-trois pour cent des patients n'ont eu aucune modification de doses. Cinquante-deux pour cent des patients ont présenté une toxicité sévère grade 3-4, avec 56% dans le groupe de patients de moins de 65 ans, et 33% dans le groupe de patients âgés de plus de 65 ans. Il y a eu 8% d'arrêt du traitement pour toxicité, avec 20% d'arrêt dans le groupe âgé contre 5,5% dans le groupe de patients plus jeunes. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement.

Les modifications de doses n'ont pas influencé significativement la survie globale.

Les données de survie de ces deux études sont comparables avec la littérature, et notamment avec l'étude de Conroy (48) qui a validé la chimiothérapie par FOLFIRINOX dans le cancer du pancréas pour des patients plus jeunes.

Certains auteurs suggèrent que la chimiothérapie à préférer pour les sujets âgés serait l'association de Gemcitabine et de nab-Paclitaxel en raison de la faible incidence d'effets indésirables sévères avec cette chimiothérapie.

Néanmoins, en terme de survie, la médiane de survie globale avec ce traitement dans l'essai MPACT était plus basse qu'avec le FOLFIRINOX, à 8,7 mois contre 11,1 mois dans l'essai ACCORD-11 (48)(50).

On peut donc considérer que la bi-chimiothérapie par Gemcitabine et nab-Paclitaxel reviendrait possiblement à sous-traiter cette population de patients accessibles au FOLFIRINOX.

Il semblait donc intéressant d'apporter des données supplémentaires sur l'utilisation de la tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX chez les sujets âgés.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du FOLFIRINOX, chez des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas et âgés de plus de 70 ans.

## **Partie II : Patients et Méthodes**

## 1. Population sélectionnée

Nous avons inclus une population de patients avec un diagnostic d'adénocarcinome du pancréas prouvé histologiquement. Les patients pour lesquels l'examen anatomopathologique n'était pas disponible étaient exclus.

Les ampullomes, cholangiocarcinomes intra-pancréatiques, et tumeurs neuroendocrines étaient exclus de la population.

Le recueil a été réalisé dans deux centres : au CHU de Bordeaux à l'hôpital Haut Lévêque, et à l'institut Bergonié, Centre de Lutte Contre le Cancer à Bordeaux.

Il s'agissait d'un recueil rétrospectif, à partir des dossiers médicaux informatisés. Nous avons inclus des patients pris en charge du 1<sup>er</sup> Janvier 2012 au 31 Juillet 2018.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age supérieur à 18 ans
- Adénocarcinome du pancréas histologiquement prouvé
- Administration d'au moins une cure de FOLFIRINOX, avec les trois produits reçus. Les patients qui n'avaient reçu que deux des trois produits étaient exclus.

En terme de stades tumoraux, nous avons inclus : des adénocarcinomes métastatiques, avec une chimiothérapie par FOLFIRINOX en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne palliative, et des adénocarcinomes localement évolués traités par chimiothérapie première, d'induction, par FOLFIRINOX.

Les patients traités par FOLFIRINOX en adjuvant ont été exclus du fait d'un nombre très faible de patients.

Les patients étaient inclus quel que soit le traitement antérieur reçu.

Les patients ont ensuite été regroupés par âge au sein de trois groupes : Patients âgés de 70 ans et plus, patients entre 65 et 70 ans, et patients de moins de 65 ans.

## 2. Données recueillies

### 2.1. Données démographiques

Nous avons recueilli les données démographiques suivantes : le sexe, la date du diagnostic, définie par la 1<sup>ère</sup> RCP validant le diagnostic, ou la confirmation anatomopathologique de l'adénocarcinome. L'âge au diagnostic et l'âge à la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie par FOLFIRINOX étaient recueillis ainsi que des caractéristiques générales comme la taille, le poids avec le poids de forme, le poids au diagnostic et le poids à la 1<sup>ère</sup> cure.

Ces données permettaient de calculer la perte de poids, le pourcentage de perte de poids par rapport au poids de forme, et l'IMC. L'indice de performance OMS étaient également recueilli pour évaluer l'état général du patient.

## **2.2. Comorbidités**

Les comorbidités étaient ensuite recueillies :

Les comorbidités cardiovasculaires suivantes étaient relevées : hypertension artérielle, dyslipidémie, valvulopathies, coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, troubles du rythme cardiaque, anévrisme de l'aorte abdominale, insuffisance cardiaque chronique.

La présence d'un diabète, préexistant ou diagnostiqué au même moment que la tumeur pancréatique était noté.

Le tabagisme, actif ou sevré, et la consommation excessive d'alcool, présente ou sevrée étaient recueillis.

Le nombre de médicaments pris par le patient à la 1<sup>ère</sup> cure était comptabilisé.

Enfin l'éventuelle évaluation par un oncogériatre était relevée.

## **2.3. Caractéristiques tumorales**

Les données liées à la tumeur étaient recueillies :

La localisation de la tumeur était relevée, au niveau de la tête, du corps ou de la queue du pancréas ainsi que le stade tumoral, avec des patients présentant des tumeurs borderline, localement avancé ou métastatique.

Pour les tumeurs métastatiques, le site des métastases était recueilli : foie, péritoine, adénopathies, poumons, plèvre, lymphangite carcinomateuse, métastases osseuses, atteinte médullaire.

Les traitements antérieurs reçus étaient également notifiés : ligne de chimiothérapie précédente, chirurgie pancréatique éventuellement suivie d'une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine, radiochimiothérapie, traitements locaux de métastases non conventionnels (chirurgie, radiofréquence).

## 2.4. Chimiothérapie par FOLFIRINOX

Les données biologiques avant la 1<sup>ère</sup> cure étaient recueillies :

- Taux d'hémoglobine en g/dL
- Leucocytes totaux en G/L, polynucléaires neutrophiles en G/L, lymphocytes en G/L
- Plaquettes en /mm<sup>3</sup>
- Albuminémie en g/L
- Taux de bilirubine au diagnostic en µmol/L
- Marqueur tumoral CA 19-9 en U/mL
- CRP en mg/L

La date d'administration de la 1<sup>ère</sup> cure et l'âge du patient à la 1<sup>ère</sup> cure étaient recueillis.

Les doses de chimiothérapie étaient disponibles à partir du logiciel Chimio au CHU et à partir des protocoles de chimiothérapie numérisés dans les dossiers médicaux à l'institut Bergonié.

Les doses standards étaient les suivantes pour le FOLFIRINOX à pleines doses :

Fluorouracile bolus à la dose de 400 mg/m<sup>2</sup> et dose continue à 2400 mg/m<sup>2</sup> sur 46h

Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>

Les doses et éventuelles modifications de celles-ci étaient relevées tout au long du suivi :

- Doses à la 1<sup>ère</sup> cure pour les 4 produits, avec les éventuelles réductions premières de doses
- Augmentation de doses en cas de bonne tolérance de la 1<sup>ère</sup> cure, pour chaque produit
- Diminution de doses secondaire, du fait de l'apparition de toxicité

Le motif de réduction de la dose était recueilli : la présence d'une toxicité hématologique, neurologique, digestive, d'une asthénie marquée ou d'une réaction allergique.

L'administration d'un G-CSF en prévention primaire ou secondaire de la neutropénie était notée.

Enfin, le nombre total de cures de FOLFIRINOX reçues et la durée du traitement étaient comptabilisés.

## 2.5. Toxicités

Les toxicités étaient recueillies à chaque cure et lors des consultations, à partir des dossiers médicaux.

La sévérité des toxicités était évaluée par la classification internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), avec des grades de 1 à 5.

Chaque toxicité présente sa définition médicale unique, néanmoins elles sont basées sur les grandes lignes suivantes :

- Le grade 1 correspond généralement à un effet indésirable léger, ne nécessitant pas de traitement.
- Le grade 2 correspond à un effet modéré interférant avec les activités de la vie quotidienne, nécessitant un traitement minimal non invasif.
- Le grade 3 correspond à un effet indésirable sévère, sans mise en jeu du pronostic vital, avec nécessité d'hospitalisation.
- Le grade 4 représente un effet sévère avec hospitalisation en réanimation du fait de la mise en jeu du pronostic vital.
- Enfin le grade 5 correspond au décès.

Les toxicités cliniques relevées étaient les suivantes : asthénie, toxicité digestive avec nausées/vomissements, mucite, diarrhée, la survenue d'une neuropathie, d'un syndrome main pied.

La survenue d'un sepsis biliaire était également recueillie, ainsi que toute complication septique sévère (grade 3, 4 ou 5) c'est-à-dire tout sepsis sévère ou choc septique, quelle qu'en soit la cause.

Les données de toxicités biologiques étaient relevées : Toxicité hématologique avec neutropénie, anémie, thrombopénie, et la survenue de neutropénie fébrile.

Enfin les toxicités grade 3-4 étaient groupées en toxicités biologiques et cliniques sévères.

## **2.6. Suivi post chimiothérapie**

Après la fin de la chimiothérapie par FOLFIRINOX, des données de suivi étaient recueillies.

Etait noté la date d'arrêt du traitement et le motif d'arrêt, qui pouvait être :

- La progression tumorale, radiologique au scanner de réévaluation, ou éventuellement clinique manifeste.
- La toxicité, c'est-à-dire l'impossibilité de poursuivre le traitement en raison d'une toxicité importante.
- La fin de la séquence thérapeutique prévue, avant la mise en place d'un autre traitement. Par exemple, une radiochimiothérapie pré opératoire ou de clôture ou la chirurgie.
- L'arrêt du traitement pouvait également être décidé pour la réalisation d'une pause thérapeutique.

Les éventuels traitements ultérieurs étaient relevés : Radiochimiothérapie et éventuelle chirurgie pancréatique en cas de tumeur devenue résécable, autre ligne de chimiothérapie, traitements locaux de métastases, non recommandés théoriquement mais réalisés en pratique (chirurgie ou radiofréquence de métastases hépatiques peu nombreuses).

La date de progression était notée et enfin était recueillie la date des dernières nouvelles, le statut décédé ou non du patient à cette date, et donc la date de décès et les perdus de vue.

### **3. Critère de jugement principal**

Pour cette étude, la population a été divisée en deux groupes, en fonction du stade tumoral et donc de l'indication de la chimiothérapie par FOLFIRINOX :

- Un groupe de patients présentant des tumeurs métastatiques, traités par chimiothérapie palliative par FOLFIRINOX
- Un groupe de patients présentant des tumeurs borderline ou localement avancées, traités par chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX

Le critère de jugement principal pour la population métastatique était la survie globale en fonction de l'âge. Elle était étudiée pour les trois groupes d'âge préalablement définis : âge supérieur ou égal à 70 ans, âge compris entre 65 et 70 ans et âge inférieur à 65 ans.

Le critère de jugement principal pour les patients appartenant au groupe chimiothérapie d'induction était le nombre de patients terminant la séquence thérapeutique prévue, en fonction de l'âge également.

Les critères de jugement secondaires étaient : la survie sans progression des patients métastatiques en fonction de l'âge, la survie globale et la survie sans progression des patients non métastatiques en fonction de l'âge, les toxicités en fonction de l'âge.

Nous avons également réalisé une analyse des facteurs prédictifs de survie, avec une analyse univariée et multivariée.

#### 4. Analyses statistiques

Les variables descriptives quantitatives étaient rapportées en médiane et en écart interquartile (IQR). Elles étaient comparées par un test non paramétrique de Mann-Whitney Wilcoxon.

Les variables descriptives qualitatives étaient exprimées en effectif et pourcentage. Elles étaient comparées par des tests du Chi-2 et de Fisher selon les conditions d'application des tests.

La différence était considérée comme significative si la p-value était inférieure à 0.05.

Concernant l'étude de survie, nous avons utilisé la méthode de Kaplan-Meier pour présenter les données de survie.

Par la suite, nous avons réalisé une régression logistique avec le logiciel R STAT.

L'analyse des facteurs prédictifs de survie a été réalisée par un modèle de Cox.

Elle a été faite en deux temps :

Dans un premier temps, nous avons analysé les principales variables étudiées, une à une par un modèle de Cox univariable : une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Dans un deuxième temps, avec les variables significatives en analyse univariée, nous avons réalisé une analyse multivariée.

Les variables pour lesquelles la p-value était inférieure à 0,05 étaient donc considérées comme prédictives de la survie.

## **Partie III : Résultats**

## 1. Description de la population

Nous avons screenés 324 patients, pris en charge à l'hôpital Haut Lévêque et à l'institut Bergonié à Bordeaux, entre Janvier 2012 et Juillet 2018.

A l'institut Bergonié, nous avons screenés uniquement les patients à partir de 70 ans.

Au total, 217 patients ont été inclus dans notre étude.

Le diagramme de flux de notre étude est présenté en *Figure 1*.

Il s'agissait donc de patients présentant un adénocarcinome du pancréas, prouvé histologiquement et ayant reçu au moins une cure de chimiothérapie par FOLFIRINOX.

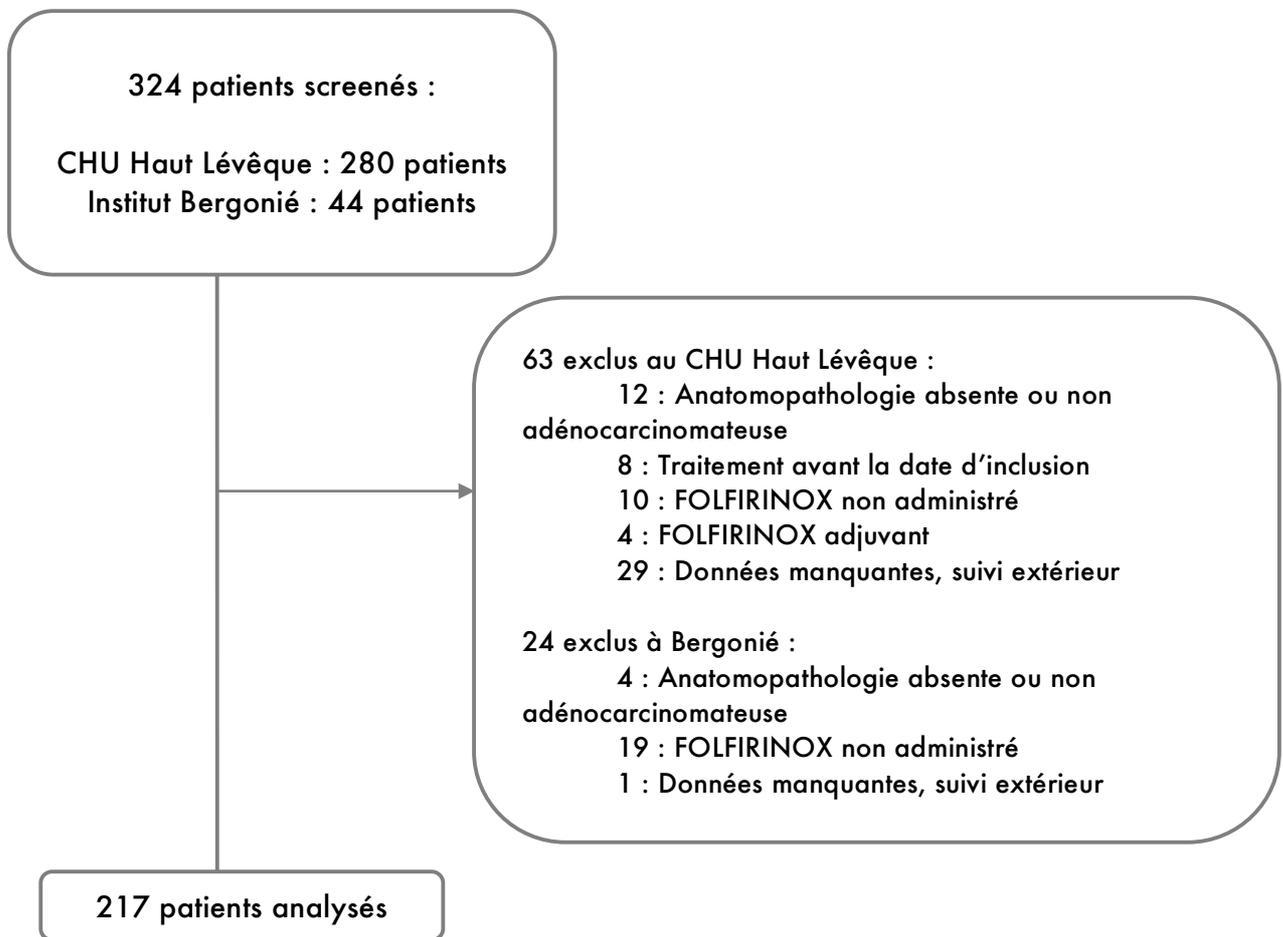


Figure 6 : Diagramme de flux

## 2. Caractéristiques de la population

La population de patients a été divisée en trois groupes d'âge :

- 80 patients ont été inclus dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus
- 53 patients étaient âgés de 65 à 70 ans
- 84 patients étaient âgés de moins de 65 ans

Il y avait plus de femmes dans le groupe de patients âgés de plus de 70 ans (59%) et les hommes étaient légèrement majoritaires dans le groupe des patients plus jeunes (57%).

Les médianes d'âge au diagnostic dans chaque groupe étaient respectivement de 73 ans, 68 ans et 60 ans.

Les trois groupes étaient par ailleurs comparables, comme présenté dans le *tableau 4*.

Concernant l'état général, il s'agissait de patients en bon état général, pour la plupart avec un indice de performance OMS à 0 ou 1 dans les trois groupes. Seuls 3 patients avec un OMS à 2 ont été traités par FOLFIRINOX dans le groupe d'âge  $\geq 70$  ans. Dans le groupe des plus jeunes, soit moins de 65 ans, il y avait 9 patients avec un OMS à 2 soit 10% des patients.

Au diagnostic, les patients avaient en moyenne perdu 6 à 8 kg, quelle que soit la tranche d'âge. En effet, 40 à 50% des patients avaient perdu plus de 10% de leur poids au diagnostic, sans différence significative en fonction de l'âge.

Les patients avaient relativement peu de comorbidités cardiovasculaires. Dans le groupe de patients de moins de 65 ans, 51% n'avaient aucune comorbidité cardiovasculaire contre 26% dans le groupe des plus de 70 ans, avec une différence significative ( $p < 0,005$ ).

L'hypertension artérielle était significativement plus fréquente chez les plus de 70 ans, il y avait également plus de troubles de rythme, notamment de fibrillation atriale dans le groupe de patients plus âgés.

Il n'y avait pas de différence en terme de dyslipidémie, d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou de coronaropathie entre les différents groupes.

Il n'y avait pas de différence en terme de diabète, environ 30% des patients étaient diabétiques au diagnostic, dans les trois groupes.

Concernant le tabac, il y avait plus de non-fumeurs dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus, 69%, contre 54% et 36% dans les deux autres groupes.

Pour l'alcool, il y avait beaucoup de données manquantes, il semble qu'il y avait également moins de patients consommateurs excessifs d'alcool dans le groupe de patients âgés mais ces données sont à modérer compte tenu du nombre important de données manquantes.

Les médicaments pris au quotidien par les patients ont également été relevés avant de débiter la chimiothérapie : les patients âgés prenaient globalement plus de traitements, avec 45% des plus de 70 ans qui prenaient plus de 3 médicaments par jour, contre 30% chez les moins de 65 ans.

Enfin deux patients du groupe de plus de 70 ans avaient été évalués en oncogériatrie avant le début de la chimiothérapie.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients à l'inclusion, dans les trois groupes d'âge

	Age ≥ 70 ans	65 ans ≥ Age < 70 ans	Age < 65 ans	p
<b>Nombre de patients</b>	80	53	84	
<b>Sexe</b>				0.03
Homme	33 (41)	33 (62)	48 (57)	
Femme	47 (59)	20 (38)	36 (43)	
<b>Médiane d'âge au diagnostic</b>	73	68	60	<0.005
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.5 [21.3 25.8]	23.8 [21 26.3]	24.3 [21 26.5]	0.90
<b>Perte de poids (kg)</b>	7 [3 12]	6 [4.75 11]	8 [4 14]	0.42
<b>% de perte de poids</b>	9.8 [4.3 15.6]	8.5 [6.2 14.4]	10.5 [6.2 17]	0.43
<b>Perte de poids &gt; 10%</b>	38 (47)	21 (40)	47 (54)	0.25
<b>OMS</b>				0.19
0	26 (32)	22 (42)	25 (30)	
1	51 (64)	25 (47)	50 (60)	
2	3 (4)	6 (11)	9 (10)	
<b>Comorbidités cardiovasculaires</b>				<0.005
Aucune	21 (26)	19 (36)	43 (51)	
Au moins une	59 (74)	34 (64)	41 (49)	
Hypertension artérielle	48 (60)	24 (45)	32 (38)	0.02
Dyslipidémie	19 (24)	9 (17)	15 (18)	0.54
Athérome (AVC, AOMI, Coronaropathie)	10 (12)	6 (11)	6 (7)	0.50
Valvulopathies, anévrismes	5 (6)	4 (8)	3 (4)	0.57
Troubles du rythme	7 (9)	6 (11)	1 (1)	0.04
Insuffisance cardiaque	0	0	2 (2)	0.20
<b>Diabète</b>	28 (35)	13 (25)	23 (27)	0.37
<b>Tabac</b>				0.003
Non Fumeur	40 (69)	21 (54)	24 (36)	
Fumeur	9 (15)	8 (21)	27 (41)	
Sevré	9 (15)	10 (26)	15 (23)	
<b>Alcool</b>				0.34
Non	38 (85)	25 (81)	32 (7)	
Oui	7 (15)	4 (13)	10 (22)	
Sevré	0	2 (6)	3 (7)	
<b>Nombre moyen de médicaments</b>				0.09
0 médicaments	5 (6)	8 (15)	14 (17)	
1 à 3 médicaments	39 (49)	57 (30)	45 (54)	
> 3 médicaments	36 (45)	28 (15)	25 (30)	
<b>Evaluation gériatrique</b>	2 (2)	0	0	0.17

\*IMC : Indice de masse corporelle, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

### 3. Caractéristiques tumorales à l'inclusion

Le *Tableau 5* présente les caractéristiques tumorales des patients à l'inclusion.

La tumeur pancréatique se situait le plus fréquemment au niveau de la tête, dans 60% des cas dans les trois groupes d'âge. Les tumeurs du corps et de la queue étaient moins fréquentes.

Concernant l'extension de la maladie :

Il y avait 70% de patients métastatiques dans le groupe de moins de 65 ans, contre 58% dans le groupe 65-70 ans et 54% dans le groupe de 70 ans et plus, avec une différence non significative ( $p = 0,08$ ).

Il y avait 25 à 30% de patients présentant des tumeurs localement avancés, et 10 à 15% de tumeurs borderline, sans différence entre les groupes.

Parmi les patients métastatiques, le site métastatique ne différait pas en fonction de l'âge. Les localisations hépatiques et péritonéales étaient les plus fréquentes.

En terme de traitements antérieurs, il n'y avait pas non plus de différence en fonction de l'âge. Dix-sept pour cent des patients du groupe de moins de 65 ans avaient été préalablement opérés, contre 13% dans le groupe 65-70 ans et 7% dans le groupe des 70 ans et plus, sans que la différence ne soit significative.

Tableau 4 : Caractéristiques tumorales à l'inclusion, dans les trois groupes d'âge

	Age ≥ 70 ans n = 80	65 ans ≥ Age < 70 ans n = 53	Age < 65 ans n = 84	p
<b>Localisation de la tumeur</b>				0.88
Tête	51 (64)	32 (60)	52 (62)	
Corps	20 (25)	13 (25)	18 (21)	
Queue	9 (11)	8 (15)	14 (17)	
<b>Stade tumoral</b>				
Borderline	12 (15)	8 (15)	5 (6)	0.12
Localement avancé	25 (31)	14 (26)	20 (24)	0.56
Métastatique	43 (54)	31 (58)	59 (70)	0.08
<b>Site des métastases</b>				
Foie	30 (70)	27 (87)	45 (76)	0.22
Péritoine	16 (37)	3 (10)	18 (31)	0.03
Ganglions	10 (23)	4 (13)	7 (12)	0.26
Poumons	9 (21)	5 (16)	11 (19)	0.87
Plèvre	1 (2)	0	0	0.35
Lymphangite carcinomateuse	0	1 (2)	0	0.21
Os	1 (2)	0	4 (5)	0.14
Moelle	0	0	1 (1)	0.45
<b>Traitements antérieurs</b>				
Chirurgie	6 (7)	7 (13)	14 (17)	0.20
Gemzar adjuvant	4 (5)	2 (4)	9 (11)	0.21
Chimiothérapie	5 (6)	6 (11)	7 (8)	0.58
Radiothérapie	3 (4)	1 (2)	3 (4)	0.82
Traitements locaux de métastases	0	1 (2)	1 (1)	0.51

#### 4. Données cliniques et biologiques à la 1<sup>ère</sup> cure

A la 1<sup>ère</sup> cure de FOLFIRINOX, l'âge moyen dans les trois groupes était de :

- 73,2 ans pour le groupe des patients âgés de 70 ans et plus
- 67,9 ans pour le groupe des patients âgés de 65 à 70 ans
- 60,6 ans pour le groupe des patients âgés de moins de 65 ans

Dans les trois groupes, le délai moyen entre le diagnostic et la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie était inférieur à 1 mois, de l'ordre de 0,8 mois.

Sur le plan des paramètres biologiques, il n'y avait aucune différence significative entre les trois groupes d'âge.

Le taux de bilirubine totale était en moyenne autour de 70 à 80 µmol/L dans les trois groupes. Les patients ictériques au diagnostic sur les tumeurs de la tête pancréatique bénéficiaient d'un drainage avant de débiter le traitement.

Le taux de CA 19-9 moyen était de 475 U/mL dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus, et de 730 U/mL dans le groupe de patients de moins de 65 ans. La différence n'était pas

significative. Il faut noter qu'il y avait 70% de patients en situation métastatique dans le groupe d'âge < 65 ans, ce qui explique probablement le taux plus élevé de CA 19-9 dans ce groupe.

La CRP était moyennement élevée, de l'ordre de 20 à 30 mg/L dans les trois groupes.

L'ensemble des données est rassemblé dans le *Tableau 6*.

*Tableau 5 : Données cliniques et biologiques avant la 1ère cure de FOLFIRINOX, dans les trois groupes d'âge*

	Age ≥ 70 ans n = 80	65 ans ≥ Age < 70 ans n = 53	Age < 65 ans n = 84	p
<b>Indication</b>				0.09
Néoadjuvant	37 (46)	22 (42)	25 (30)	
Palliatif	43 (53)	31 (58)	59 (70)	
<b>Délai Diagnostic - 1ère cure (mois)</b>	0.87 [0.55 1.68]	0.8 [0.33 1.72]	0.8 [0.55 1.9]	0.70
<b>Age moyen à la 1ère cure</b>	73.2 [72 75]	67.9 [66.7 69.2]	60.6 [58.3 63.3]	<0.001
<b>Biologie avant la 1<sup>ère</sup> cure</b>				
Hémoglobine (g/dL)	12.3 ± 1.5	12.4 ± 1.7	12.2 ± 1.6	0.99
Leucocytes (G/L)	7.7 ± 2.9	8.4 ± 4	8 ± 2.4	0.26
Neutrophiles (G/L)	5.3 ± 2.4	5.7 ± 3.5	5.3 ± 1.9	0.88
Lymphocytes (G/L)	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.9	1.8 ± 0.6	0.21
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	245000 [197000 315000]	243000 [207250 287500]	259000 [216000 337000]	0.22
Albumine (g/L)	38.6 ± 3.8	38.3 ± 5.4	37.8 ± 4.9	0.56
Bilirubine (umol/L)	68.5 ± 124	89 ± 130	98 ± 134	0.66
CA 19-9 (U/mL)	475 [110 2746]	640 [54 3512]	730 [48 3332]	0.97
CRP (mg/L)	18.1 ± 28.9	20.1 ± 34.8	30 ± 42	0.27

## 5. Réduction primaire des doses de FOLFIRINOX à la 1<sup>ère</sup> cure

Pour les 217 patients qui ont reçu du FOLFIRINOX, quelle que soit l'indication, 72% ont eu une réduction de doses dès la 1<sup>ère</sup> cure dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus, 68% ont eu une réduction dans le groupe 65-70 ans et 55% dans le groupe des patients de moins de 65 ans ( $p = 0.05$ ).

Parmi les patients qui ont eu cette réduction initiale de doses :

Pour le 5-fluorouracile, les doses étaient plus fréquemment réduites chez les patients de 70 ans et plus. Pour le bolus, les doses étaient réduites chez 64% des 70 ans et plus, contre 34% chez les 65-70 ans et 32% chez les moins de 65 ans ( $p < 0,01$ ). Pour la dose continue, les doses étaient réduites chez 56% des patients de 70 ans et plus, contre 34% et 24% respectivement dans les deux autres groupes ( $p < 0,001$ ).

L'irinotécan était réduit à la 1<sup>ère</sup> cure chez 69% des patients de plus de 70 ans, 66% dans le groupe 65-70 ans et chez 52% des patients de moins de 65 ans, sans différence significative ( $p = 0,07$ ).

L'oxaliplatine était réduit plus fréquemment à la 1<sup>ère</sup> cure chez les sujets âgés, chez 56% des patients de 70 ans et plus, contre 32% et 27% dans les deux groupes de patients plus jeunes ( $p < 0,001$ ).

Les résultats sont présentés dans le *Tableau 7*.

## 6. Augmentation des doses en cas de réduction première

Chez 22 patients, les doses qui avaient été réduites à la 1<sup>ère</sup> cure étaient à nouveau modifiées : En effet, les doses étaient ré-augmentées après une bonne tolérance de la 1<sup>ère</sup> cure.

Ces modifications concernaient surtout l'irinotécan, qui était plus souvent diminué à la 1<sup>ère</sup> cure, notamment en cas d'ictère.

Dans le groupe des patients de 70 ans et plus, les doses ont été augmentés chez 16% des patients, contre 6% dans le groupe 65-70 ans et 7% dans le groupe moins de 65 ans. La différence n'était pas significative.

## 7. Réduction secondaire des doses

En fonction de la tolérance, les doses étaient réduites en cours de chimiothérapie, après une évaluation clinique et biologique, à chaque cure.

Environ 70% des patients ont nécessité une réduction secondaire des doses de chimiothérapie : 65% dans le groupe  $\geq 70$  ans, 74% dans le groupe 65-70 ans et 71% dans le groupe  $< 65$  ans ( $p = 0.51$ ).

Les réductions de doses ont porté aussi bien sur les quatre produits, le bolus ou la dose continue de 5-fluorouracile, l'irinotécan ou l'oxaliplatine.

Environ 50% des patients, dans les trois groupes, ont eu une diminution des doses d'oxaliplatine, sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative ( $p = 0.37$ ).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes d'âge en ce qui concerne la toxicité qui justifiait la diminution de doses. Les toxicités étaient essentiellement hématologiques, neurologiques avec la neuropathie à l'oxaliplatine et digestives. Il y a eu 5 cas d'allergie, répartis entre les groupes d'âge.

Les résultats sont présentés dans le *Tableau 7*.

Tableau 6 : Doses de FOLFIRINOX, à la 1<sup>ère</sup> cure puis évolution des doses en fonction de la tolérance, dans les trois groupes d'âge

	Age ≥ 70 ans n = 80	65 ans ≥ Age < 70 ans n = 53	Age < 65 ans n = 84	p
<b>Réduction de doses à la 1<sup>ère</sup> cure</b>				0.05
Non	22 (28)	17 (32)	38 (45)	
Oui	58 (72)	36 (68)	46 (55)	
5 FU bolus	51 (64)	18 (34)	27 (32)	<0.001
5 FU cassette	45 (56)	18 (34)	20 (24)	<0.001
Irinotecan	55 (69)	35 (66)	44 (52)	0.07
Oxaliplatine	45 (56)	17 (32)	23 (27)	<0.001
<b>Augmentation des doses</b>				0.07
Non	67 (84)	50 (94)	78 (93)	
Oui	13 (16)	3 (6)	6 (7)	
5 FU bolus	7 (9)	0	0	0.002
5 FU cassette	4 (5)	0	0	0.03
Irinotecan	10 (12)	2 (4)	6 (7)	0.18
Oxaliplatine	3 (4)	1 (2)	0	0.20
<b>Réduction secondaire de doses</b>				0.51
Non	28 (35)	14 (26)	24 (29)	
Oui	52 (65)	39 (74)	60 (71)	
5 FU bolus	27 (34)	25 (47)	37 (44)	0.24
5 FU cassette	19 (24)	17 (32)	24 (29)	0.56
Irinotecan	29 (36)	23 (43)	30 (36)	0.62
Oxaliplatine	36 (45)	26 (49)	47 (56)	0.37
<b>Toxicité justifiant la réduction</b>				0.48
Hématologique	19	9	21	
Neuropathie	25	17	34	
Digestive	25	22	24	
Asthénie	9	13	15	
Allergie	3	0	2	
<b>Prophylaxie par G-CSF</b>				0.43
Primaire	72 (92)	51 (96)	80 (96)	
Secondaire	6 (8)	2 (4)	3 (3)	

## 8. Prévention de la neutropénie chimio-induite

En ce qui concerne la prévention de la neutropénie chimio-induite par des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF), la prévention était quasiment systématique : 92% des patients ont reçu une prophylaxie primaire dans le groupe des patients de 70 ans et plus, 96% dans les deux autres groupes. Les quelques patients qui n'avaient pas reçu de prévention primaire ont reçu un G-CSF en prévention secondaire.

## 9. Données de tolérance et toxicités du FOLFIRINOX

Une évaluation de la tolérance du traitement était réalisée à chaque cure de chimiothérapie. Les données de tolérance sont présentées dans les *tableaux 8 et 9*.

### 9.1. Toxicité hématologique

Les données de toxicité hématologique sont présentées dans le *tableau 8*.

Globalement, il n'y avait pas de différence significative en terme de toxicité hématologique en fonction de l'âge.

Il y a eu 15% de neutropénies grade 3 dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus, contre 2% et 12% dans les groupes 65-70 ans et moins de 65 ans. Il y a eu entre 2 et 4% de neutropénies grade 4 dans les trois groupes.

Concernant les neutropénies fébriles, il y a eu un cas dans le groupe des 70 ans et plus compliqué de sepsis sévère, un cas dans le groupe 65-70 ans compliqué de choc septique et deux cas dans le groupe des moins de 65 ans, compliqués de sepsis sévère. Les quatre patients se sont améliorés avec des mesures de réanimation simples.

Pour les autres lignées, environ 70% des patients n'ont présenté aucune thrombopénie, dans les trois groupes. Trois cas de thrombopénies grade 3 ont été répertoriés, deux dans le groupe des 70 ans et plus, et une dans le groupe des moins de 65 ans. Deux cas de thrombopénie grade 4 ont été relevés dans le groupe 65-70 ans.

L'anémie chimio-induite était assez fréquente : il y avait environ 40% d'anémie grade 1 et 30% d'anémie grade 2 dans les trois groupes, sans différence significative.

Enfin, il y a eu un cas d'anémie grade 3 dans le groupe des 70 ans et plus, et 3 cas dans le groupe 65-70 ans et dans le groupe d'âge inférieur à 65 ans. Il n'y a pas eu d'anémie grade 4.

Tableau 7 : Toxicité hématologique du FOLFIRINOX en fonction des trois groupes d'âge

	Age ≥ 70 ans	65 ans ≥ Age < 70 ans	Age < 65 ans	p
	n = 80	n = 53	n = 84	
<b>Neutropénie</b>				0.11
Aucune	39 (49)	30 (57)	49 (58)	
Grade 1	7 (9)	11 (21)	11 (13)	
Grade 2	20 (25)	9 (17)	11 (13)	
Grade 3	12 (15)	1 (2)	10 (12)	
Grade 4	2 (2)	2 (4)	3 (3)	
<b>Neutropénie fébrile</b>	1 (1)	1 (2)	2 (2)	0.86
<b>Thrombopénie</b>				0.31
Aucune	59 (73)	40 (75)	61 (73)	
Grade 1	9 (11)	7 (13)	14 (17)	
Grade 2	10 (12)	4 (8)	8 (9)	
Grade 3	2 (2)	0	1 (1)	
Grade 4	0	2 (4)	0	
<b>Anémie</b>				0.52
Aucune	17 (21)	14 (26)	16 (19)	
Grade 1	31 (39)	23 (43)	38 (45)	
Grade 2	31 (39)	13 (25)	27 (31)	
Grade 3	1 (1)	3 (6)	3 (3)	
Grade 4	0	0	0	

## 9.2. Toxicité clinique

La tolérance clinique était également évaluée chez tous les patients avant chaque nouvelle cure.

L'asthénie chimio-induite était fréquente dans tous les groupes d'âge. Environ 30 à 40% des patients présentaient une asthénie grade 1 et 40 à 50% une asthénie grade 2. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes.

Concernant la toxicité digestive :

Il n'y avait pas différence entre les groupes en terme de mucite ( $p = 0,43$ ). Il y a eu trois cas de mucites grade 3 dans le groupe âgé de 70 ans et plus, 2 cas dans le groupe 65-70 ans et aucun dans le groupe des plus jeunes.

La fréquence de nausées et de vomissements était, comme attendu avec ce protocole, importante : environ 40% présentaient des nausées grade 1, quel que soit le groupe. Trente pour cent des patients de 70 ans et plus ont présenté des nausées/vomissements grade 2, contre 43% dans le groupe 65-70 ans et 37% dans le groupe moins de 65 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes.

Enfin 9% des 70 ans et plus ont présenté une toxicité grade 3, c'est-à-dire avec nécessité d'hospitalisation pour déshydratation en lien avec les vomissements, contre 4 et 6% dans les

deux autres groupes. La différence n'était pas significative. Il y a eu un cas de vomissement grade 4 dans chaque groupe.

Enfin, pour ce qui est de la diarrhée chimio-induite, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ( $p=0,45$ ).

Il y a eu 10% de diarrhées grade 3 chez les 70 ans et plus, 15% chez les 65-70 ans et 6% chez les moins de 65 ans. La différence n'était pas significative.

Pour la toxicité neurologique, en lien avec la neurotoxicité de l'oxaliplatine : 40% des patients ont présenté une neuropathie grade 1, environ 30% ont présenté une neuropathie grade 2.

Pour les neuropathies grade 3, un seul patient a été concerné dans le groupe  $\geq 70$  ans, contre 4 patients soit 8% dans le groupe 65-70 ans et 12 patients soit 14% dans le groupe  $< 65$  ans ( $p=0,008$ ).

Les données de toxicité clinique sont présentées dans le *tableau 9*.

Tableau 8 : Données de toxicité du FOLFIRINOX en fonction des trois groupes d'âge

	Age ≥ 70 ans	65 ans ≥ Age < 70 ans	Age < 65 ans	p
	n = 80	n = 53	n = 84	
<b>Asthénie</b>				0.83
Aucune	13 (16)	6 (11)	13 (15)	
Grade 1	31 (39)	16 (30)	31 (37)	
Grade 2	31 (39)	27 (51)	36 (43)	
Grade 3	6 (7)	4 (8)	4 (5)	
Grade 4	0	0	0	
<b>Mucite</b>				0.43
Aucune	53 (66)	36 (68)	58 (69)	
Grade 1	16 (20)	10 (19)	22 (26)	
Grade 2	8 (10)	5 (9)	4 (5)	
Grade 3	3 (4)	2 (4)	0	
Grade 4	0	0	0	
<b>Nausées/Vomissements</b>				0.84
Aucune	17 (21)	8 (15)	13 (15)	
Grade 1	31 (39)	19 (36)	34 (40)	
Grade 2	24 (30)	23 (43)	31 (37)	
Grade 3	7 (9)	2 (4)	5 (6)	
Grade 4	1 (1)	1 (2)	1 (1)	
<b>Diarrhée</b>				0.45
Aucune	26 (32)	12 (23)	27 (31)	
Grade 1	29 (36)	14 (26)	32 (37)	
Grade 2	17 (21)	17 (32)	21 (24)	
Grade 3	8 (10)	8 (15)	5 (6)	
Grade 4	1 (1)	2 (4)	2 (2)	
<b>Neuropathie</b>				0.05
Aucune	19 (24)	9 (17)	10 (12)	
Grade 1	33 (41)	24 (45)	35 (42)	
Grade 2	27 (34)	16 (30)	27 (32)	
Grade 3	1 (1)	4 (8)	12 (14)	
Grade 4	0	0	0	
<b>Syndrome mains pieds</b>				0.88
Aucune	74 (92)	48 (91)	76 (90)	
Grade 1	4 (5)	2 (4)	5 (6)	
Grade 2	2 (2)	3 (6)	3 (3)	
Grade 3-4	0	0	0	
<b>Sepsis</b>				0.13
Aucun	77 (96)	43 (81)	72 (86)	
Grade 1	0	1 (2)	0	
Grade 2	0	0	2 (2)	
Grade 3	3 (4)	7 (13)	7 (8)	
Grade 4	0	2 (4)	2 (2)	
Grade 5	0	0	1 (1)	
<b>Toxicités hématologiques grade 3-4</b>	14 (17)	5 (9)	16 (19)	0.30
<b>Toxicités cliniques grade 3-4</b>	21 (26)	18 (34)	29 (34)	0.47
<b>Décès</b>	0	0	1	

### 9.3. Complications septiques

Les complications septiques à type d'angiocholite ont été relevées, ainsi que les sepsis sévères et chocs septiques quelle qu'en soit la cause.

Il y a eu peu de complications septiques :

En effet, 96% des patients dans le groupe des patients de 70 ans et plus n'ont pas présenté de sepsis biliaire, ni de complication septique sévère.

Ce chiffre était de 81% dans le groupe de patients âgés de 65 à 70 ans et de 86% dans le groupe de patients âgés de moins de 65 ans. La différence n'était pas statistiquement significative.

Pour les sepsis sévères, grade 3 : Il y a eu 3 cas soit 4% dans le groupe des patients âgés de 70 ans et plus, 7 cas soit 13% dans le groupe 65-70 ans et également 7 cas soit 8% dans le groupe de moins de 65 ans. La différence n'était pas significative.

Enfin, il y a eu quatre cas de chocs septiques (grade 4), avec deux cas dans le groupe d'âge 65-70 ans et deux cas dans le groupe d'âge <65 ans. Un patient de 60 ans est décédé suite au choc septique.

### 9.4. Toxicités sévères grade 3-4

Nous avons ensuite fait une analyse poolée de toutes les toxicités sévères, c'est-à-dire de grade 3 et 4.

Pour les toxicités hématologiques grade 3-4, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes d'âge ( $p=0.30$ ). Les chiffres étaient les suivants :

- 17% dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus
- 9% dans le groupe de patients de 65 à 70 ans
- 19% dans le groupe de patients de moins de 65 ans

Pour les toxicités cliniques sévères grade 3-4, il n'y avait pas non plus de différence significative entre les trois groupes ( $p=0.47$ ) :

- 26% dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus
- 34% dans le groupe de patients de 65 à 70 ans
- 34% dans le groupe de patients de moins de 65 ans

Comme décrit dans le paragraphe précédent, il y a eu un décès de complications septiques (grade 5).

## 10. Arrêt du traitement par FOLFIRINOX

Les patients ont reçu en moyenne 6 à 8 cures de tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX dans cette étude, sans différence significative en fonction de l'âge ( $p=0.40$ ).

Les patients présentant une tumeur localement évoluée, et ayant reçu une chimiothérapie d'induction ont reçu 5 cures en moyenne dans le groupe des patients âgés de 70 ans et plus, 5 cures dans le groupe des patients âgés de 65 à 70 ans et 6 cures dans le groupe de patients âgés de moins de 65 ans ( $p=0.64$ ).

Pour les patients présentant une tumeur métastatique et ayant reçu une chimiothérapie palliative, le nombre moyen de cures était de 12 dans le groupe âgé de 70 ans et plus, 14 dans le groupe 65-70 ans et 11 cures dans le groupe des moins de 65 ans ( $p=0.58$ ).

La durée moyenne de traitement était de 5,5 mois dans le groupe  $\geq 70$  ans, contre 6,2 et 6,7 mois respectivement dans les deux autres groupes d'âge ( $p=0.43$ ).

La chimiothérapie par FOLFIRINOX était arrêtée dans plusieurs situations.

❖ Le 1<sup>er</sup> motif d'arrêt du traitement était la fin de la séquence thérapeutique :

Pour les patients présentant un adénocarcinome localement évolué (borderline ou localement avancé), la chimiothérapie par FOLFIRINOX s'intégrait dans un projet thérapeutique menant, soit pour les borderline vers une radiochimiothérapie néo-adjuvante et une chirurgie, soit pour les localement évolués vers une radiochimiothérapie de « clôture ».

Le critère de jugement principal pour ces patients était le nombre de patients qui terminaient la séquence de chimiothérapie prévue, en fonction de l'âge :

- 25 patients soit 68% des patients ont terminé leur séquence de traitement dans le groupe des 70 ans et plus.
- 18 patients soit 82% des patients ont terminé leur séquence thérapeutique dans le groupe des 65 à 70 ans.
- Et 18 patients soit 72% des patients ont terminé leur traitement dans le groupe des moins de 65 ans.

La différence entre les trois groupes n'était pas significative ( $p=0.49$ ).

❖ Le 2<sup>ème</sup> motif d'arrêt était la progression tumorale, clinique ou radiologique :

Dans le groupe d'âge  $\geq 70$  ans, 41% des patients ont arrêté le traitement devant une progression tumorale. Dans le groupe 65-70 ans, l'arrêt du fait de la progression tumorale a concerné 51% des patients, et 58% des patients dans le groupe  $< 65$  ans, sans différence significative ( $p=0.09$ ).

❖ Le 3<sup>ème</sup> motif d'arrêt du traitement était la toxicité :

Il y a eu 18% d'arrêts de traitement pour toxicité dans le groupe  $\geq 70$  ans, contre 8% dans le groupe 65-70 ans et 12% dans le groupe  $< 65$  ans ( $p=0.23$ ).

❖ Le 4<sup>ème</sup> et dernier motif d'arrêt du traitement était la réalisation d'une pause thérapeutique :

Dans de rares cas, chez les patients métastatiques en cours de chimiothérapie depuis plusieurs mois (11 cures en moyenne), il était proposé une pause thérapeutique : C'était une cause d'arrêt de traitement chez 3% des patients dans le groupe  $\geq 70$  ans, 4% dans le groupe 65-70 ans et 4% des patients dans le groupe  $< 65$  ans ( $p=0.90$ ).

Les données détaillées ci-dessus sont disponibles dans le *Tableau 10*.

*Tableau 9 : Nombre de cures et causes d'arrêt du traitement par FOLFIRINOX dans les trois groupes d'âges*

	Age $\geq 70$ ans	65 ans $\geq$ Age $< 70$ ans	Age $< 65$ ans	p
<b>Nombre moyen de cures</b>	7 [4 12]	6 [4 16.5]	8 [5 14]	0.40
Localement évolués (n = 84)	5 [4 8]	5 [4 6]	6 [5 7]	0.64
Métastatiques (n = 133)	12 [4 20]	14 [5 21]	11 [6 18]	0.58
<b>Durée moyenne de traitement (mois)</b>	5.5 $\pm$ 5	6.2 $\pm$ 6.4	6.7 $\pm$ 7.5	0.43
<b>Motif d'arrêt du traitement</b>				
Progression	33 (41)	27 (51)	49 (58)	0.09
Toxicité	14 (18)	4 (8)	10 (12)	0.23
Fin de la séquence de traitement	25 (68)	18 (82)	18 (72)	0.49
Pause thérapeutique	2 (3)	2 (4)	3 (4)	0.90

## 11. Suivi après la fin de la chimiothérapie par FOLFIRINOX

Le suivi a été poursuivi après la fin de la chimiothérapie par FOLFIRINOX.

La durée moyenne de suivi était de 20,3 mois.

### 11.1. Autre ligne de chimiothérapie

Dans les trois groupes, environ 70 à 80% des patients ont reçu une autre ligne de chimiothérapie après le FOLFIRINOX : ils étaient 77% dans le groupe  $\geq 70$  ans, 73% dans le groupe 65-70 ans et 80% dans le groupe  $< 65$  ans ( $p=0.65$ ).

Quelques patients ont même reçu plusieurs lignes de chimiothérapie ultérieures, par Gemcitabine, Taxotère et quelques très rares patients ont reçu une 4<sup>ème</sup> ligne par LV5FU-Ametycine.

### **11.2. Radiochimiothérapie**

Pour les patients ayant des tumeurs localement évoluées, qui ont eu une chimiothérapie première par FOLFIRINOX : 65% des patients ont reçu une radiochimiothérapie dans le groupe  $\geq 70$  ans, contre 82% dans le groupe 65-70 ans et 88% dans le groupe  $< 65$  ans ( $p=0.08$ ).

### **11.3. Chirurgie**

Pour ce qui est de la chirurgie pancréatique, 28 patients au total ont été opérés soit 33% des patients.

Neuf patients opérés appartenaient au groupe d'âge  $\geq 70$  ans, soit 24% de patients opérés dans ce groupe.

Neuf patients soit 41% des patients de ce groupe ont été opérés dans le groupe 65-70 ans.

Et enfin 10 patients dans le groupe  $< 65$  ans ont été opérés, soit 40% des patients de ce groupe.

### **11.4. Traitements locaux de la récurrence métastatique**

Enfin, quelques patients ont eu des traitements locaux de récurrence métastatique à type de radiofréquence ou de chirurgie de métastases hépatiques mais cette approche était marginale, concernant 1 à 2% des patients par groupe.

### **11.5. Abstention thérapeutique, perdus de vue et décès**

Environ 15% des patients n'ont reçu aucun traitement après la fin de la chimiothérapie par FOLFIRINOX, sans différence significative entre les groupes ( $p=0.80$ ).

Concernant les décès :

- 50 patients soit 61% sont décédés à la date de point dans le groupe  $\geq 70$  ans
- 35 patients soit 66% dans le groupe 65-70 ans
- 63 patients soit 75% dans le groupe  $< 65$  ans

Encore une fois, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes ( $p=0.21$ ).

Il y a eu 19% de perdus de vue dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus, 15% dans le groupe 65-70 ans et 14% dans le groupe moins de 65 ans ( $p=0.72$ ).

Tableau 10 : Suivi après la fin de la chimiothérapie par FOLFIRINOX, dans les trois groupes d'âge

	Age ≥ 70 ans	65 ans ≥ Age < 70 ans	Age < 65 ans	p
<b>Traitements ultérieurs</b>				
Autre(s) ligne(s) de chimiothérapie	59 (77)	38 (73)	64 (80)	0.65
Radiochimiothérapie (n=84)	24 (65)	18 (82)	22 (88)	0.08
Chirurgie pancréatique (n=84)	9 (24)	9 (41)	10 (40)	0.38
Traitements locaux des métastases	1 (1)	1 (2)	2 (2)	0.86
Aucun	11 (14)	9 (17)	11 (13)	0.80
<b>Perdus de vue</b>	15 (19)	8 (15)	12 (14)	0.72
<b>Décès</b>	50 (61)	35 (66)	63 (75)	0.21

## 12. Les données de survie

### 12.1. Survie globale des patients en situation métastatique

Parmi les 133 patients présentant un adénocarcinome pancréatique métastatique, la médiane de survie globale était de 12,9 mois dans le groupe de patients âgés de 70 ans et plus, 11,8 mois dans le groupe des patients de 65 à 70 ans et 9,8 mois dans le groupes des moins de 65 ans. La différence n'est pas statistiquement significative entre les trois groupes.

Les courbes de survie sont présentées en *Figure 6*.

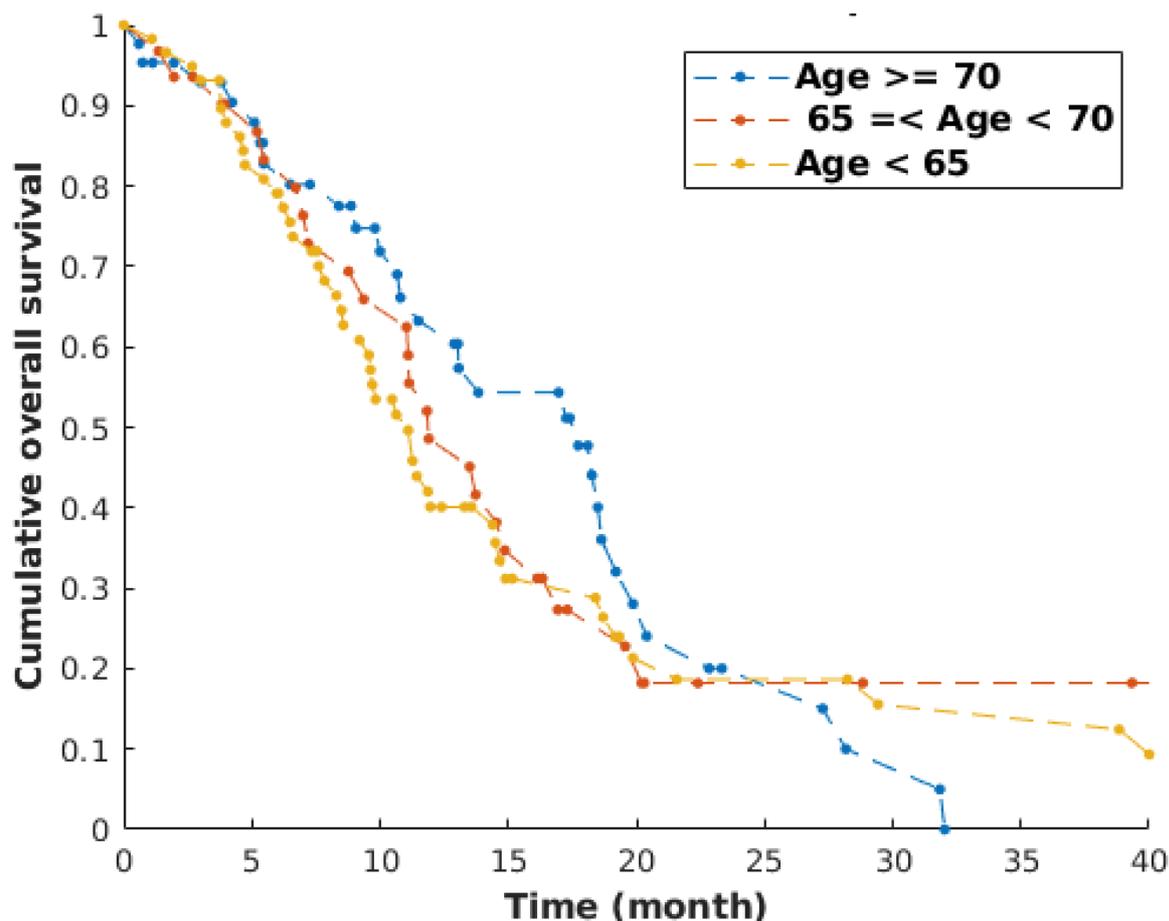


Figure 4 : Comparaison des courbes de survie globale des patients en situation métastatique, en fonction des trois groupes d'âge

En complément, nous avons aussi isolés les 21 patients de plus de 75 ans pour réaliser une analyse de survie.

La médiane de survie globale dans ce groupe était de 17,3 mois. La courbe de survie globale est présentée en *Figure 7*.

La *Figure 8* rassemble les quatre courbes de survie en fonction de l'âge : âge ≥ 75 ans, âge ≥ 70 ans, âge 65-70 ans et âge < 65 ans. Les courbes sont superposables, avec une différence de survie non significative entre les quatre groupes.

Les données de survie, globale et sans progression sont présentées dans le *Tableau 12*.

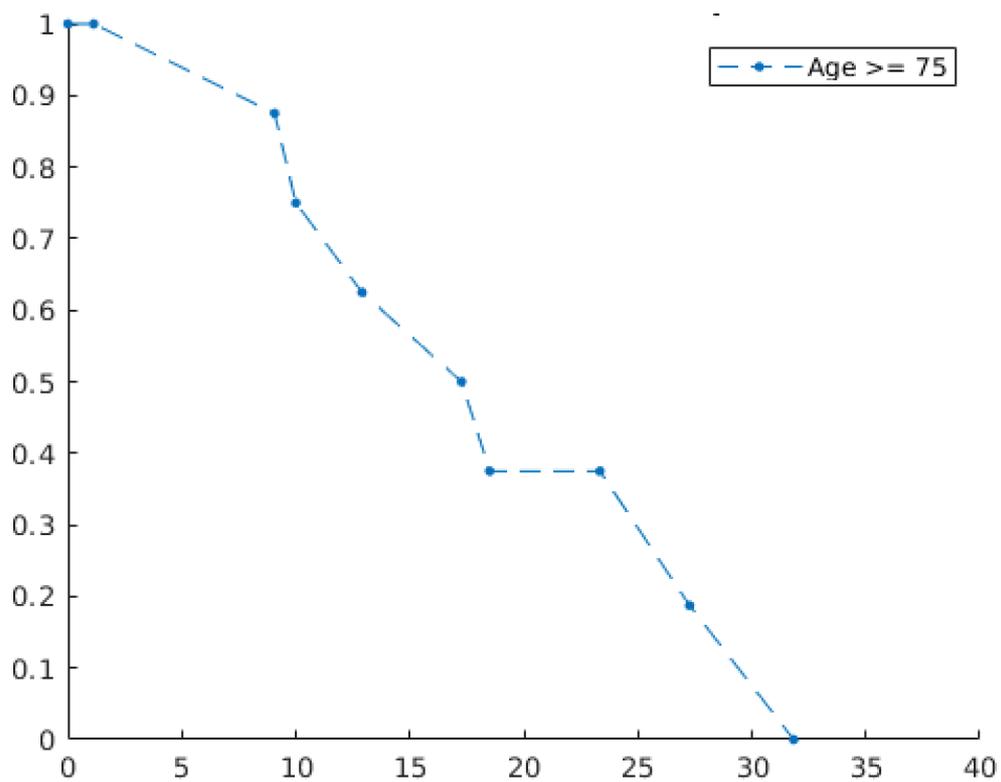


Figure 5 : Courbe de survie globale des patients en situation métastatique et d'âge  $\geq 75$  ans

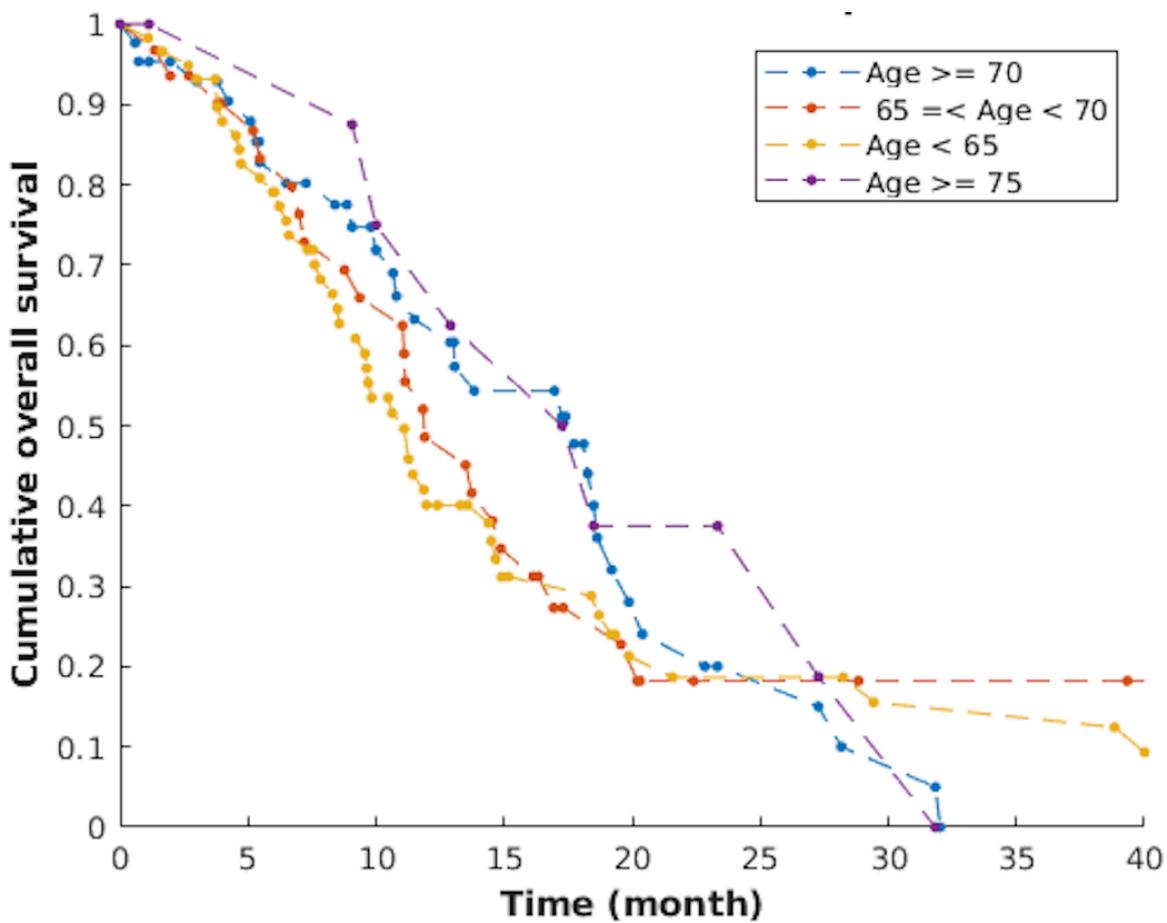


Figure 6 : Comparaison des courbes de survie globale des patients métastatiques, pour les quatre groupes d'âge

## 12.2. Survie sans progression des patients en situation métastatique

Concernant la survie sans progression, elle était de 8,7 mois dans le groupe des patients âgés de 70 ans et plus, 9,3 mois dans le groupe de 65 à 70 ans et 6,5 mois dans le groupe des moins de 65 ans. La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.

Les courbes de survie sans progression sont présentées en *Figure 9*.

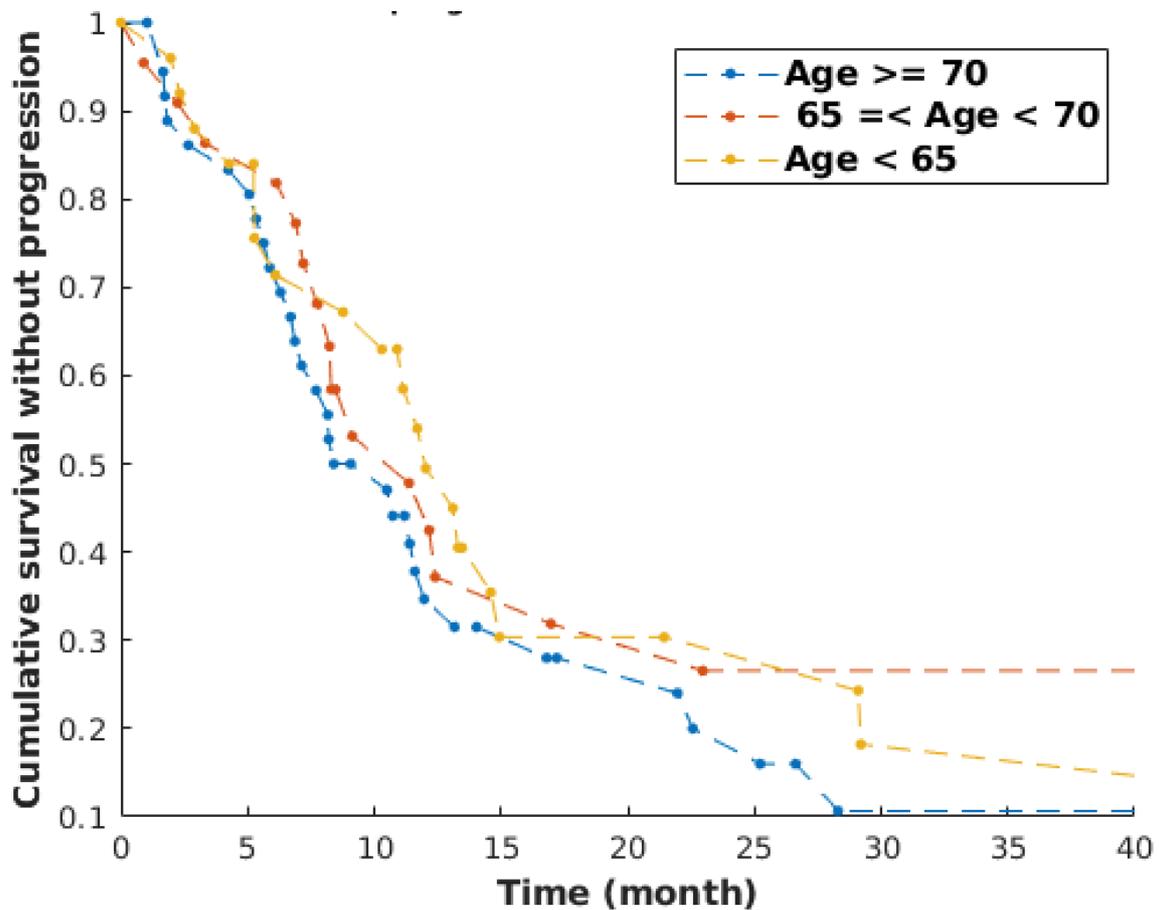


Figure 7 : Comparaison des courbes de survie sans progression, chez les patients métastatiques, pour les trois groupes d'âge

Tableau 11 : Survie globale et Survie sans progression, dans la population de patients métastatiques, en fonction des trois groupes d'âge

	Age ≥ 70 ans n = 43	65 ans ≥ Age < 70 ans n = 31	Age < 65 ans n = 59	p
Médiane de survie globale (mois)	12.9	11.8	9.8	1 vs 2 : 0.70 1 vs 3 : 0.66 2 vs 3 : 0.73
Médiane de survie sans progression (mois)	8.7	9.3	6.5	1 vs 2 : 0.43 1 vs 3 : 0.98 2 vs 3 : 0.47

### 12.3. Survie globale des patients présentant une tumeur localement évoluée

Pour les patients traités dans un projet curatif, avec des tumeurs localement évoluées : la médiane de survie globale était de 13,4 mois dans le groupe des patients âgés de 70 ans et plus, de 19,4 mois dans le groupe 65-70 ans et de 19,7 mois dans le groupe des moins de 65 ans.

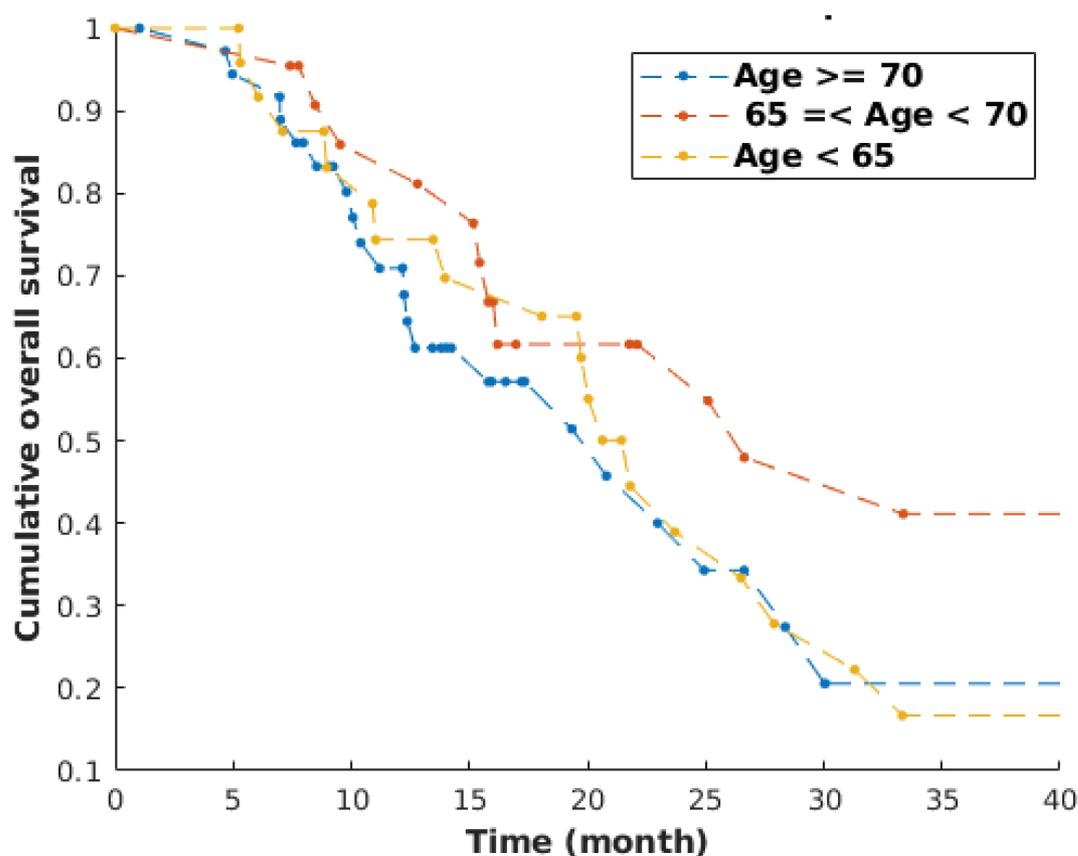


Figure 8 : Comparaison des courbes de survie globale des patients présentant une tumeur localement avancée, pour les trois groupes d'âge

Les données de survie sont présentées dans le Tableau 13.

#### 12.4. Survie sans progression des patients avec une tumeur localement évoluée

Pour les patients présentant une tumeur localement évoluée, la médiane de survie sans progression était respectivement de : 8,4 mois dans le groupe des patients âgés de 70 ans et plus, 8,8 mois dans le groupe des patients de 65 à 70 ans et 11,7 mois dans le groupe de patients de moins de 65 ans.

La différence n'était pas significative entre les groupes.

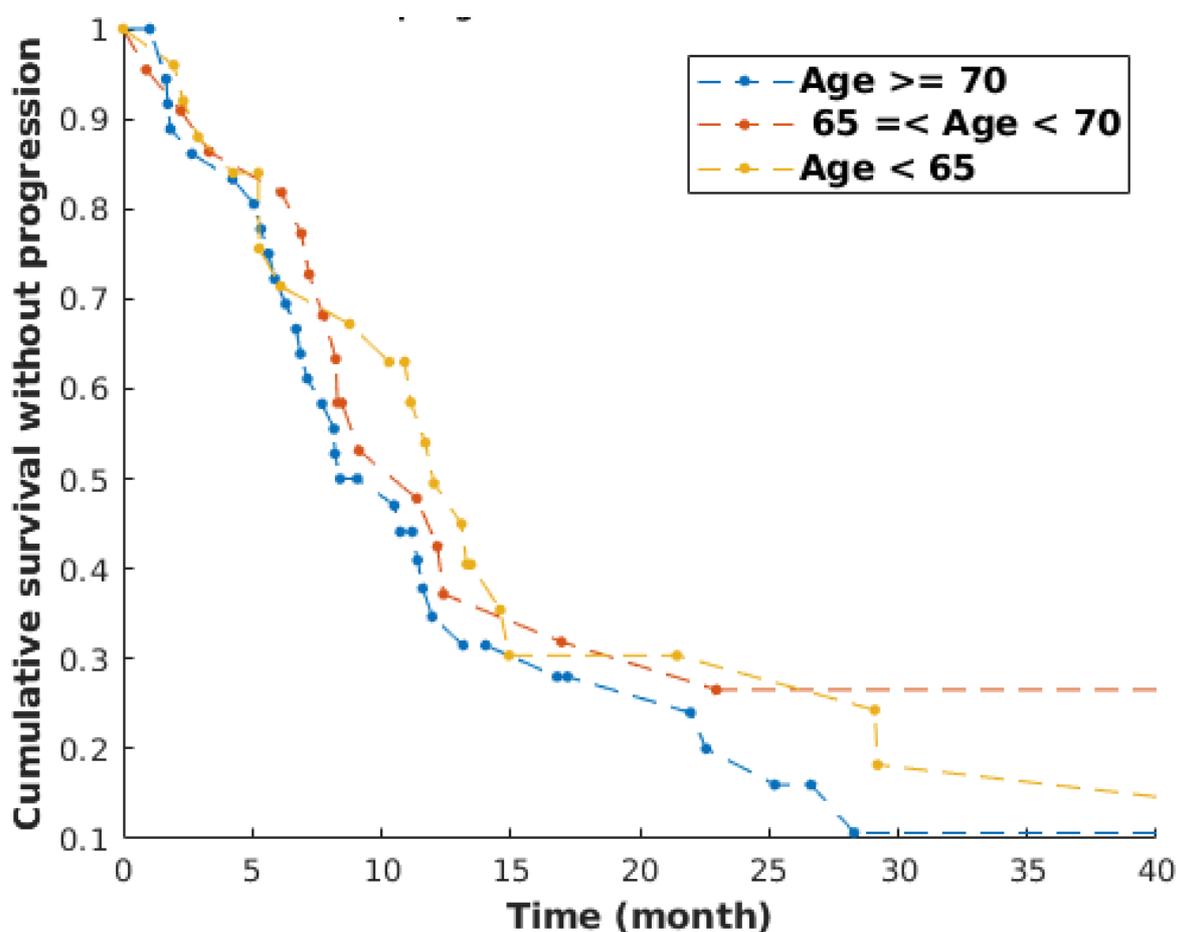


Figure 9 : Comparaison des courbes de survie sans progression pour les patients présentant une tumeur localement avancée, pour les trois groupes d'âge

Tableau 12 : Survie globale et Survie sans progression des patients présentant une tumeur pancréatique localement avancée

	Age ≥ 70 ans n = 37	65 ans ≥ Age < 70 ans n = 22	Age < 65 ans n = 25	p
Médiane de survie globale (mois)	13.4	19.4	19.7	1 vs 2 : 0.26 2 vs 3 : 0.92 1 vs 3 : 0.21
Médiane de survie sans progression (mois)	8.4	8.8	11.7	1 vs 2 : 0.64 1 vs 3 : 0.43 2 vs 3 : 0.96

### 13. Facteurs prédictifs de survie

Nous avons étudié, grâce à un modèle de Cox, les facteurs prédictifs de survie dans notre étude.

#### 13.1. Analyse univariée, patients en situation métastatique

Nous avons étudié les facteurs prédictifs de survie, chez les patients métastatiques, avec une analyse univariée dans un 1<sup>er</sup> temps (tableau 14).

Parmi les variables testées, celles qui étaient associées significativement à une augmentation de la survie était :

- Un taux d'hémoglobine supérieur à 11 g/dl, avec un hazard ratio (HR) à 0,54 (IC 95% : 0,34-0,87), p = 0,01
- Une toxicité hématologique sévère de grade 3-4, avec un HR à 0,54 (IC 95% : 0,30-0,997), p = 0,049
- La présence d'une neuropathie à l'oxaliplatine avec un HR à 0,56 (IC 95% : 0,44-0,72), p < 0,0001

A l'inverse, les variables qui étaient associées à une diminution de la survie étaient :

- Le statut OMS, avec un HR à 1,70 (IC 95% : 1,24-2,30), p = 0,00081. Plus l'OMS était élevé, de 0 à 2, plus la survie diminuait.
- Le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) avec un HR à 1,20 (IC 95% : 1,08-1,26), p = 0,00012
- La CRP avec un HR à 1,0 (IC 95% : 1,01-1,02), p < 0,0001
- L'augmentation des doses de FOLFIRINOX : HR 2,30 (IC 95% : 1,04-4,95), p = 0,04
- La présence de métastases hépatiques, avec un HR à 1,90 (IC 95% : 1,11-3,17), p = 0,019
- La présence d'une lymphangite carcinomateuse présentait un HR à 43 mais ce résultat est difficile d'interprétation dans la mesure où le calcul repose sur un seul patient.
- L'arrêt du traitement pour progression tumorale avec HR 2,10 (IC 95% : 1,26-3,55), p = 0,0045

Certains critères étaient à la limite de la significativité :

- L'âge, avec un HR à 0,97 (IC 95% : 0,94-1,004). Un âge plus avancé était associé à un allongement de la survie.
- La réduction secondaire de doses, avec un HR à 0,62 (IC 95% : 0,37-1,04),  $p = 0,068$ .
- La toxicité hématologique, avec un HR à 0,50 (IC 95% : 0,25-1,02),  $p = 0,055$ .

Ces trois critères à la limite de la significativité ont été intégrés au modèle multivarié.

A l'inverse, les résultats concernant la perte de poids supérieure à 10% du poids corporel, le taux de CA 19-9, la réduction première des doses de FOLFIRINOX, les toxicités cliniques sévères de grade 3-4 et l'arrêt de la chimiothérapie du fait de la toxicité n'étaient pas significatifs.

Tableau 14 : Résultats de l'analyse univariée des facteurs prédictifs de survie chez les patients métastatiques

Variables	HR (IC 95%)	p
Age	0.97 (0.94-1.004)	0.082
Perte de poids > 10%	1.10 (0.72-1.59)	0.75
<b>OMS</b>	<b>1.70 (1.24-2.30)</b>	<b>0.00081</b>
Comorbidités CV	0.85 (0.57-1.27)	0.43
Terrain athéromateux	1.20 (0.64-2.27)	0.56
Tabac	0.96 (0.72-1.27)	0.77
Alcool	1.20 (0.78-1.86)	0.41
Nombre médicaments > 3	1.10 (0.75-1.72)	0.54
Chirurgie antérieure	0.85 (0.52-1.38)	0.50
Chimiothérapie antérieure	1.10 (0.60-1.94)	0.81
Hémoglobine > 12 g/dl	0.85 (0.57-1.26)	0.41
<b>Hémoglobine &gt; 11 g/dl</b>	<b>0.54 (0.34-0.87)</b>	<b>0.01</b>
<b>NLR</b>	<b>1.20 (1.08-1.26)</b>	<b>0.00012</b>
Ca 19-9	1.0 (1.0-1.0)	0.49
<b>CRP</b>	<b>1.0 (1.01-1.02)</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
Réduction primaire de doses	0.77 (0.51-1.18)	0.23
<b>Augmentation des doses</b>	<b>2.30 (1.04-4.95)</b>	<b>0.04</b>
Réduction secondaire des doses	0.62 (0.37-1.04)	0.068
<b>Grades 3-4 biologiques</b>	<b>0.54 (0.30-0.997)</b>	<b>0.049</b>
Grades 3-4 cliniques	0.70 (0.46-1.08)	0.1
Toxicité hématologique	0.50 (0.25-1.02)	0.055
Toxicité digestive	1.30 (0.450-3.21)	0.63
<b>Neuropathie</b>	<b>0.56 (0.44-0.72)</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
Sepsis	0.96 (0.81-1.13)	0.59
<i>Site métastatique</i>		
<b>Foie</b>	<b>1.90 (1.11-3.17)</b>	<b>0.019</b>
Péritoine	1.30 (0.85-2.06)	0.21
Ganglions	0.78 (0.44-1.38)	0.4
Poumons	0.62 (0.35-1.10)	0.1
Plèvre	0.99 (0.14-7.13)	0.99
<b>Lymphangite carcinomateuse</b>	<b>43 (4.52-417)</b>	<b>0.0011</b>
Arrêt pour toxicité	1.0 (0.54-1.83)	0.99
<b>Arrêt pour progression</b>	<b>2.10 (1.26-3.55)</b>	<b>0.0045</b>

### 13.2. Analyse multivariée, patients en situation métastatique

Avec les variables significatives ou proche de la significativité et issues de l'analyse univariée, nous avons réalisé une analyse multivariée (*tableau 15*).

En analyse multivariée, les variables qui ressortaient comme significatives étaient :

- L'âge, avec un HR à 0,94 (IC 95% : 0,89-0,99) et  $p = 0,015$ .
- La toxicité neurologique avec la présence d'une neuropathie est un des résultats qui est le plus significatif avec un HR à 0,36 (IC 95% : 0,23-0,56) et un  $p < 0,0001$ .
- Enfin l'arrêt du traitement pour progression tumorale était l'autre résultat clairement significatif avec un HR à 4,30 (1,60-11,0), et un  $p = 0,004$ .

Cette fois en analyse multivariée, la CRP et la toxicité hématologique étaient à la limite de la significativité.

Nous avons donc réalisé une 2ème analyse multivariée, réduite, avec les cinq variables précédentes.

Les cinq variables ressortaient toutes comme significatives :

- L'âge avec un HR à 0,95 (IC 95% 0,91-0,999),  $p = 0,046$
- La toxicité hématologique avec un HR à 0,30 (IC 95% 0,12-0,80),  $p = 0,015$
- La toxicité neurologique avec un HR à 0,36 (IC 95% 0,24-0,52),  $p < 0,0001$
- La CRP avec un HR à 1,01 (I 95% 1,005-1,02),  $p = 0,0007$
- L'arrêt du traitement pour progression avec un HR à 4,50 (IC 95% 2,10-10,0),  $p = 0,0002$

Ces cinq facteurs étaient donc associés à une modification de la survie dans notre étude : L'âge avancé était plutôt associé à une amélioration de la survie.

La toxicité hématologique et neurologique au FOLFIRINOX étaient nettement associées à une amélioration de la survie, avec des HR bas à 0,30 et 0,36.

A l'inverse, la CRP était associée à une survie plus faible. L'arrêt du traitement pour progression tumorale était nettement associé à une dégradation de la survie, avec un HR à 4,50.

Tableau 15 : Résultats de l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de survie pour les patients métastatiques

Variables	HR (IC 95%)	p
<b>Age</b>	<b>0.94 (0.89-0.99)</b>	<b>0.015</b>
OMS	1.40 (0.85-2.30)	0.19
Hémoglobine > 11 g/dl	1.20 (0.56-2.40)	0.69
CRP	1.01 (1.01-1.02)	0.08
NLR	1.10 (0.97-1.20)	0.18
Augmentation des doses	1.30 (0.35-4.60)	0.70
Réduction secondaire des doses	0.62 (0.28-1.40)	0.23
Grades 3-4 biologiques	0.59 (0.22-1.60)	0.29
Grades 3-4 cliniques	1.10 (0.56-2.20)	0.74
Toxicité hématologique	0.40 (0.14-1.20)	0.09
<b>Neuropathie</b>	<b>0.36 (0.23-0.56)</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
Métastases hépatiques	1.70 (0.72-4.0)	0.22
Métastases pulmonaires	0.94 (0.40-2.20)	0.89
<b>Arrêt pour progression</b>	<b>4.30 (1.60-11.0)</b>	<b>0.004</b>

Variables	HR (IC 95%)	p
<b>Age</b>	<b>0.95 (0.91-0.999)</b>	<b>0.046</b>
<b>CRP</b>	<b>1.01 (1.005-1.02)</b>	<b>0.0007</b>
<b>Toxicité hématologique</b>	<b>0.30 (0.12-0.80)</b>	<b>0.015</b>
<b>Neuropathie</b>	<b>0.36 (0.24-0.52)</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Arrêt pour progression</b>	<b>4.50 (2.10-10.0)</b>	<b>0.0002</b>

## **Partie IV : Discussion**

## 1. Résultats principaux

### 1.1. Objectif principal et résultats secondaires des patients en situation métastatique

Pour les patients métastatiques de notre étude, le critère de jugement principal était la survie globale.

La médiane de survie globale était respectivement dans les trois groupes d'âge de : 12,9 mois pour les patients de 70 ans et plus, 11,8 mois pour les patients de 65-70 ans et 9,8 mois pour les patients de moins de 65 ans, sans différence significative entre les trois groupes.

Nous avons donc montré que la survie globale était équivalente, quelle que soit la tranche d'âge, y compris pour le groupe de patients âgés de plus de 70 ans.

Ce résultat est important, d'autant plus que les patients âgés recevaient plus souvent une chimiothérapie à doses réduites dès la 1<sup>ère</sup> cure : 72% des patients dans le groupe d'âge  $\geq$  70 ans, 68% dans le groupe 65-70 ans et seulement 55% dans le groupe d'âge  $<$  65 ans ( $p=0.05$ ). Cette réduction de doses n'avait donc pas d'influence sur la survie.

Ces résultats de survie globale sont comparables avec les données de la littérature, dans des essais réalisés avec des populations de patients plus jeunes. Dans l'essai princeps de Conroy (48), la survie globale était de 11,1 mois, pour une population de patients avec une médiane d'âge de 61 ans.

Nos résultats sont également en accord avec les deux essais qui ont évalué l'utilisation du FOLFIRINOX chez les sujets âgés atteints de cancer du pancréas : la survie globale était de 11,6 mois dans l'essai de Baldini et al. (68), et de 10,2 mois dans l'essai de Berger et al. (69).

De la même façon dans notre étude, il n'y avait pas de différence en terme de survie sans progression, qui était pour les patients de 70 ans et plus de 8,7 mois, de 9,3 mois pour les 65-70 ans et de 6,5 mois pour les patients de moins de 65 ans.

En complément de ces données, nous avons réalisé une analyse de survie globale sur les 21 patients âgés de 75 ans et plus. La médiane de survie globale dans ce sous-groupe était de 17,3 mois. Elle était donc équivalente à celle des autres groupes d'âge, même si son interprétation doit rester prudente compte tenu du petit échantillon de patients.

Les futures recommandations de l'HAS prévoient de déconseiller de réaliser une chimiothérapie par FOLFIRINOX au-delà de 75 ans. Les données de notre étude suggèrent plutôt que des patients âgés, même de plus de 75 ans, mais très bien sélectionnés, peuvent éventuellement recevoir cette tri-chimiothérapie.

## 1.2. Objectif principal et résultats secondaires des patients présentant une tumeur localement évoluée

Pour les patients présentant un cancer du pancréas localement évolué, le critère de jugement principal était le nombre de patients ayant terminé la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX initialement prévue.

Dans le groupe d'âge  $\geq 70$  ans, 68% des patients ont terminé la séquence thérapeutique prévue. Ils étaient 82% dans le groupe 65-70 ans et 72% dans le groupe d'âge  $< 65$  ans. La différence n'était pas statistiquement significative entre les groupes.

Nos résultats montrent que les patients âgés, comme les patients jeunes, terminaient la séquence thérapeutique prévue dans 70% des cas environ. Les patients âgés étaient donc traités de la même façon que les patients plus jeunes.

Il n'y avait pas plus d'arrêt prématuré de traitement chez les patients âgés : il y a eu 18% d'arrêt pour toxicité dans le groupe  $\geq 70$  ans, 8% dans le groupe 65-70 ans et 12% dans le groupe  $< 65$  ans ( $p=0,23$ ).

Dans l'essai de Baldini, il y avait 31% d'arrêts du traitement pour toxicité pour des patients présentant une tumeur localement avancé ou métastatique soit des chiffres un peu plus élevés, mais dans un essai où il y avait moins de réduction première de doses (57% contre 72% dans notre essai) (68).

Concernant la survie globale de ces patients, la médiane de survie globale dans le groupe d'âge  $\geq 70$  ans était de 13,4 mois, elle était de 19,4 mois dans le groupe 65-70 ans et de 19,7 mois dans le groupe d'âge  $< 65$  ans. La différence n'était pas significative, néanmoins les patients âgés semblaient avoir une survie globale moins bonne que les plus jeunes (inférieure de 6 mois).

Ces données de survie sont en accord avec la méta-analyse de Petrelli (42), qui regroupait des essais qui étudiaient le FOLFIRINOX en néoadjuvant pour des cancers du pancréas borderline ou localement avancés : la médiane de survie globale était comprise entre 13,7 et 24,2 mois.

Pour la survie sans progression, les résultats étaient comparables, avec une survie meilleure dans le groupe des moins de 65 ans (11,7 mois contre 8,8 mois dans le groupe 65-70 ans et 8,4 mois dans le groupe  $\geq 70$  ans), mais avec une différence non statistiquement significative.

Nos résultats en terme de survie sans progression sont un peu en dessous des données de la littérature. En effet, dans l'essai de Murphy (75), la médiane de survie sans progression était de 14,7 mois, et elle était de 15,0 mois dans la méta-analyse de Suker (43). Cette différence est possiblement liée au fait que notre étude a été réalisée en vie réelle et non dans le cadre d'un essai clinique.

Dans ce groupe de patients présentant une tumeur localement évoluée, ces résultats de survie (globale et sans progression) plus basse dans le groupe des sujets âgés sont probablement

expliqués par les traitements qui interviennent après la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX.

En effet, dans notre étude, après le traitement premier par FOLFIRINOX, une radiochimiothérapie était réalisée chez 88% des patients de moins de 65 ans, 82% dans le groupe 65-70 ans et seulement 65% dans le groupe  $\geq 70$  ans ( $p=0,08$ ).

Concernant la chirurgie pancréatique, de la même façon, il semble qu'elle était plus souvent réalisée chez les patients plus jeunes, même si le résultat n'apparaît pas comme statistiquement significatif : 40% des patients du groupe  $< 65$  ans ont été opérés, contre 41% du groupe 65-70 ans et 24% du groupe  $\geq 70$  ans ( $p=0,38$ ).

Ces différences, et notamment la chirurgie pancréatique, ont très probablement influencé les données de survie pour ce groupe de patients, avec une amélioration de la survie des patients qui ont été opérés.

Enfin il faut noter qu'au total, 33% des patients étaient opérés dans notre étude, ce qui est en accord avec la méta-analyse de Petrelli (42). Dans cette méta-analyse qui regroupait des tumeurs borderline et localement avancées, 43% des patients étaient opérés. Dans la méta-analyse de Suker, qui n'incluaient que des tumeurs localement avancés, la chirurgie était réalisé chez 25,9% des patients (43).

### 1.3. Facteurs prédictifs de survie

❖ Le 1<sup>er</sup> facteur prédictif de survie dans notre étude est l'âge. Nos résultats suggèrent qu'un âge avancé est associé à une amélioration de la survie. Il apparaît à la limite de la significativité dans l'analyse univariée et significatif en multivarié, néanmoins avec un HR à 0,95 soit très proche de 1. Ce résultat est donc à interpréter prudemment.

Dans plusieurs essais, l'âge avancé était plutôt un facteur de mauvais pronostic (57)(48).

Ce résultat plutôt inhabituel s'explique par le fait que notre population de patients âgés était très sélectionnée, avec des patients qui présentaient peu de comorbidités et en très bon état général. En effet, 96% des patients du groupe  $\geq 70$  ans avaient un statut OMS à 0 ou 1.

Cette population de sujets âgés était sélectionnée de façon plus stricte que la population de patients plus jeunes. En effet, à un âge plus jeune, le FOLFIRINOX est proposé même en cas d'état général légèrement altéré, et en présence de comorbidités, pour donner les meilleures chances de survie aux patients.

Cet élément est important car il y avait très peu d'évaluation oncogériatrique dans notre étude. Pourtant, notre population a été bien sélectionnée, avec des patients âgés qui ont même tendance à avoir une meilleure survie que les plus jeunes. Il s'agit d'un message important qui est qu'en routine, il est tout à fait possible d'évaluer et de bien sélectionner les patients âgés qui sont aptes à recevoir cette tri-chimiothérapie.

En revanche, pour les patients avec des fragilités, l'évaluation oncogériatrique a évidemment toute sa place.

❖ Le 2<sup>ème</sup> facteur prédictif de survie intéressant dans notre étude est la neuropathie liée à l'oxaliplatine. En analyse univariée et multivariée, la neuropathie ressort comme un facteur protecteur, associé à une amélioration de la survie, avec un HR à 0,36 [IC 95% : 0,24 – 0,52],  $p < 0,0001$ ). Ce résultat est inattendu.

Dans notre étude, l'oxaliplatine est pourtant la molécule de chimiothérapie la plus réduite en cours de traitement, dans les trois groupes d'âge. Elle était réduite de façon plus importante chez les sujets âgés de 70 ans et plus dès la 1<sup>ère</sup> cure (56% de réduction première contre 32% et 27% dans les deux autres groupes). Elle était également réduite en cours de traitement, chez 45% des patients du groupe  $\geq 70$  ans, 49% des patients du groupe 65-70 ans et 56% chez les moins de 65 ans.

En terme de fréquence de survenue, les patients plus jeunes, qui étaient plus exposés à de fortes doses d'oxaliplatine, présentaient plus de neuropathies grade 3, 14% contre 8% chez les 65-70 ans et 1% chez les patients de plus de 70 ans.

Cette réduction de dose d'oxaliplatine, primaire ou secondaire, a probablement été liée à une meilleure tolérance, et un temps de traitement plus important amenant à un allongement de la survie.

En effet, dans l'étude de Berger et al., les patients qui recevaient du FOLFIRINOX à doses réduites présentaient une survie sans progression plus longue avec une différence significative (7,4 mois contre 3,8 mois), et une durée de traitement plus longue. Il n'y avait cependant pas de différence en terme de survie globale (69).

❖ La toxicité hématologique était également associée à un bénéfice sur la survie dans notre étude (HR = 0,30 [IC 95% : 0,12-0,80],  $p = 0,015$ ).

Comme pour la neuropathie, on peut penser que le fait de présenter une toxicité hématologique amenait à une réduction de doses, qui a permis un maintien plus long sous chimiothérapie et un allongement de la survie.

Il est également possible que cette toxicité et ce bénéfice de survie soient liés au principe de dose-intensité (70).

Le principe est que l'effet anti-tumoral des chimiothérapies est lié à l'intensité de la dose elle-même et à la dose en fonction du temps (dose par cycle). On augmente donc l'efficacité d'une chimiothérapie en augmentant la dose et éventuellement en raccourcissant l'intervalle entre deux cures (71,72). Ce concept a amené dans certaines indications à augmenter les doses de chimiothérapie, en tolérant par exemple une hématotoxicité importante, gérée avec des facteurs de croissance.

Dans notre étude, on peut penser que les patients qui ont présenté une hématotoxicité importante ont eu une dose intensité de chimiothérapie importante, qui a été associée à une amélioration de la survie.

❖ L'arrêt de la chimiothérapie par FOLFIRINOX du fait d'une progression tumorale était un facteur prédictif d'une diminution de la survie dans notre étude.

En analyse univariée, comme en multivariée, le HR était élevé à 4,30, en faveur d'une forte association entre la progression et la dégradation de la survie.

Ce résultat est cohérent. En effet, la non réponse au FOLFIRINOX est connue pour être un facteur de mauvais pronostic. La survie globale des patients traités par Gemcitabine après échec du FOLFIRINOX est médiocre : elle était de 5,7 mois dans l'essai de Da Rocha et al. (73) et de 3,7 mois dans l'essai de Viaud (74). Dans l'essai de Zhang, elle était de 5,7 mois dans le bras Gemcitabine et nab-Paclitaxel et de 3,8 mois dans le groupe Gemcitabine seule (75).

❖ Les marqueurs de l'inflammation comme la CRP et le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) ne ressortent pas comme statistiquement significatifs dans ce travail. La CRP ressort en analyse multivariée mais avec un HR à 1,01 (IC 95% [1,005-1,02]) soit un résultat peu puissant sur le plan statistique.

Néanmoins ces paramètres biologiques inflammatoires reflètent une certaine agressivité tumorale et sont connus dans la littérature pour être associés à un pronostic plus sombre (76,77).

#### 1.4. Tolérance

Dans cette étude, nous avons montré que la tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX présentait le même profil de tolérance, qu'elle soit réalisée chez un patient jeune, ou un patient âgé.

Pour la plupart des variables, il n'y avait pas de différence significative en fonction des trois groupes d'âge.

Comme vu précédemment, il n'y avait pas de différence pour les taux de neutropénies.

Il faut noter qu'il y a eu très peu de neutropénies fébriles dans notre travail (seulement 4 cas soit 1,8%), du fait de la prescription presque systématique de facteurs de croissance granulocytaires. Quatre-vingt-douze pour cent des patients de 70 ans et plus ont reçu un G-CSF en prévention primaire, et 96% dans les deux autres groupes.

Pour la toxicité digestive, il n'y avait pas de différence en terme de vomissements : 5 à 10% des patients ont présenté une toxicité grade 3 avec nécessité de réhydratation en hospitalisation, sans différence en fonction de l'âge une fois de plus. Environ 10% des patients ont présenté une diarrhée grade 3 dans chaque groupe d'âge.

Dans l'essai de Conroy (48), il a été relevé 14,5% de vomissements grade 3-4 et 12,7% de diarrhées grade 3-4. Les toxicités étaient donc comparables.

Au total, l'analyse poolée des toxicités grade 3-4 retrouve : 26% de toxicités cliniques sévères dans le groupe des patients de 70 ans et plus, 34% dans le groupe 65-70 ans et 34% dans le groupe < 65 ans (p=0,47).

Ces données de tolérance équivalentes à celle des plus jeunes sont des éléments importants pour la prise de décision de traitement des patients âgés.

Les essais précédents qui ont étudié la tri-chimiothérapie au-delà de 70 ans retrouvaient des données similaires, notamment l'essai de Baldini (68), qui a évalué la toxicité du FOLFIRINOX chez 42 patients de plus de 70 ans : les auteurs rapportent 29% de toxicités grade 3.

## **2. Points forts et limites de l'étude**

### **2.1. Points forts**

Cette étude est, à notre connaissance, la première étude qui rassemble un nombre important de patients âgés atteints d'adénocarcinomes du pancréas et traités par FOLFIRINOX.

Nous avons inclus un nombre conséquent de patients âgés : notre cohorte comportait 80 patients âgés de 70 ans et plus, dont 21 patients de plus de 75 ans et 53 patients âgés de 65 à 70 ans.

Nous avons montré que la survie globale des patients métastatiques traités par FOLFIRINOX est similaire chez les patients âgés et les patients jeunes.

Ce résultat est un résultat important compte tenu du peu de données disponibles actuellement dans la littérature à ce sujet.

Notre étude aide à répondre à un questionnement clinique fréquent dans notre population vieillissante, concernant le traitement des patients âgés.

Notre population était une population assez sélectionnée, de patients en bon état général et avec peu de comorbidités mais il s'agissait de patients en conditions de vie réelle, avec des résultats tout à fait extrapolables en routine.

## 2.2. Limites de notre étude

Notre étude comportait plusieurs limites :

Une des premières limites est le caractère rétrospectif de l'étude. En effet, le recueil d'informations fait sur dossier introduit nécessairement un biais d'information.

Il existait des données manquantes assez nombreuses pour certains paramètres, notamment la consommation de tabac, d'alcool. Pour les données de suivi également, certains éléments de la tolérance comme la mucite et le syndrome mains-pieds étaient peu relevés par les cliniciens dans les dossiers.

Les dossiers médicaux ne comportaient aucune donnée d'évaluation gériatrique, qui auraient pu permettre d'affiner le profil des patients âgés, et de définir des critères précis notamment gériatriques, qui étaient associés à la survie et à une bonne tolérance du traitement.

Notre population est issue de deux centres tertiaires, spécialisés en oncologie digestive. Il y a possiblement un biais de recrutement, avec des malades plus sévères orientés vers ces centres, bien que tous les patients atteints d'adénocarcinomes pancréatiques soient des malades sévères.

Il y a également un biais dans la prise en charge de ces patients en centres spécialisés : par exemple, plus de 90% des patients ont reçu un facteur de croissance granulocytaire après la chimiothérapie par FOLFIRINOX. Cette pratique est clairement liée à une pratique de centre spécialisé et a influencé l'hématotoxicité et les possibles complications septiques, qui étaient peu nombreuses dans notre étude.

Enfin, notre population de patients était une population assez sélectionnée, ce qui peut constituer une limite. Néanmoins, il ne semble, à l'heure actuelle, pas légitime de proposer cette tri-chimiothérapie à une population de patients plus fragiles.

En revanche, l'inclusion de plus de patients de plus de 75 ans aurait été souhaitable, puisqu'ils étaient seulement au nombre de 21 dans notre étude.

## 3. Perspectives

Une étude française prospective est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance du FOLFIRINOX chez des patients âgés de plus de 70 ans et atteints de cancers du pancréas métastatiques : PAMELA-70.

Cette étude nationale à grande échelle, prospective, devrait permettre d'apporter encore des réponses supplémentaires sur ce questionnement intéressant des patients âgés atteints de cancers du pancréas.

#### **4. Conclusion**

Notre étude a montré que les patients âgés de plus de 70 ans atteints de cancers du pancréas, bien sélectionnés et traités par FOLFIRINOX présentent une survie globalement similaire aux patients plus jeunes, avec un profil de tolérance du traitement équivalent.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AHC : Artère hépatique commune  
AMS : Artère mésentérique supérieure  
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
ASCO : American Society of Clinical Oncology  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
CRP : Protéine C réactive  
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events  
DPC : Duodéno pancréatectomie céphalique  
HR : Hazard Ratio  
IAP : International Association of Pancreatology  
IMC : Indice de masse corporelle  
INCA : Institut National du Cancer  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
IQR : Interquartile range  
NCCN : National Comprehensive Cancer Network  
NLR : Neutrophil/lymphocyte ratio  
OR : Odds ratio  
PanIN : Pancreatic intraepithelial neoplasia  
PARP : polyADP ribose polymerase  
SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results (National Cancer Institute)  
TC : Tronc cœliaque  
TIPMP : Tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas  
VMS : Veine mésentérique supérieure  
VP : Veine porte

## BIBLIOGRAPHIE

1. Binder-Foucard F. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.
2. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol.* 01 2017;46(6):1764-72.
3. Cowppli-Bony A. Survie des personnes atteintes de cancers en France métropolitaine, 1989-2013. 2016 févr.
4. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol Stockh Swed.* oct 2016;55(9-10):1158-60.
5. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* juill 2008;393(4):535-45.
6. Tranah GJ, Holly EA, Wang F, Bracci PM. Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer: a population-based study in the San Francisco Bay Area. *BMC Cancer.* 15 avr 2011;11:138.
7. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mars 2009;18(3):765-76.
8. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol WJG.* 28 août 2014;20(32):11182-98.
9. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med.* déc 2009;6(12):e1000201.
10. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes.* 2017;66(5):1103-10.
11. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 6 juin 2005;92(11):2076-83.
12. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 7 nov 2007;298(17):2028-37.
13. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 29 nov 2007;335(7630):1134.
14. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 24 avr 2003;348(17):1625-38.
15. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer.* 1 mai 2007;120(9):1993-8.
16. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer.* juill 2004;4(7):505-18.
17. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* oct 2009;18(10):2569-78.
18. Hruban RH, Canto M, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on Familial

Pancreatic Cancer. *Adv Surg.* 2010;44:293-311.

19. Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, Sulem P, Kristjansson K, Arnason S, et al. Cancer as a Complex Phenotype: Pattern of Cancer Distribution within and beyond the Nuclear Family. *PLoS Med* [Internet]. déc 2004 [cité 19 août 2019];1(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539051/>
20. Carrera S, Sancho A, Azkona E, Azkuna J, Lopez-Vivanco G. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15:9.
21. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 20 mai 1993;328(20):1433-7.
22. Ekblom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyrén O, Gridley G, Adami HO, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 20 avr 1994;86(8):625-7.
23. Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, Groeschl RT, Habermann EB, Kendrick ML, et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. *J Am Coll Surg.* 2016;223(1):52-65.
24. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, Sho M, Satoi S, Honda G, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer.* 21 mars 2019;19(1):252.
25. Morana G, Cancian L, Pozzi Mucelli R, Cugini C. Staging cancer of the pancreas. *Cancer Imaging.* 29 sept 2010;10(1A):S137-41.
26. Schneider ARJ, Adamek HE, Layer G, Riemann JF, Arnold JC. Staging of abdominal metastases in pancreatic carcinoma by diagnostic laparoscopy and magnetic resonance imaging. *Z Gastroenterol.* août 2003;41(8):697-702.
27. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol.* 28 juin 2014;20(24):7864-77.
28. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas.* janv 2013;42(1):20-6.
29. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol.* 31 août 2016;16:108.
30. Yeo SJ, Cho CM, Jung MK, Seo AN, Bae HI. Comparison of the Diagnostic Performances of Same-session Endoscopic Ultrasound- and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-guided Tissue Sampling for Suspected Biliary Strictures at Different Primary Tumor Sites. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi.* 25 avr 2019;73(4):213-8.
31. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: The Importance of This Emerging Stage of Disease. *J Am Coll Surg.* 1 mai 2008;206(5):833-46.
32. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB, Casper ES, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 1 juin 2012;10(6):703-13.
33. Ujiki MB, Talamonti MS. Guidelines for the surgical management of pancreatic adenocarcinoma. *Semin Oncol.* août 2007;34(4):311-20.
34. Friess H, Kleeff J, Fischer L, Müller M, Büchler MW. [Surgical standard therapy for

- cancer of the pancreas]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen*. mars 2003;74(3):183-90.
35. Farges O, Bendersky N, Truant S, Delpero JR, Pruvot FR, Sauvanet A. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg*. 2017;266(5):797-804.
  36. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 10 nov 2001;358(9293):1576-85.
  37. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 18 mars 2004;350(12):1200-10.
  38. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 9 oct 2013;310(14):1473-81.
  39. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 11 2017;389(10073):1011-24.
  40. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20 déc 2018;379(25):2395-406.
  41. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 20 mai 2019;37(15\_suppl):4000-4000.
  42. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. mai 2015;44(4):515-21.
  43. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):801-10.
  44. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol*. 20 juin 2013;31(18\_suppl):LBA4003-LBA4003.
  45. Huguet F, Hammel P, Vernerey D, Goldstein D, Van Laethem JL, Glimelius B, et al. Impact of chemoradiotherapy (CRT) on local control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2014;32(15\_suppl):4001-4001.
  46. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. juin 1997;15(6):2403-13.
  47. Ciliberto D, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2013;49(3):593-603.
  48. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer | NEJM [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1011923>

49. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, Williet N, Desrame J, Volet J, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15\_suppl):4000-4000.
50. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
51. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 25 juill 2019;381(4):317-27.
52. Dagher M, Sabidó M, Zöllner Y. Effect of age on the effectiveness of the first-line standard of care treatment in patients with metastatic colorectal cancer: systematic review of observational studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. août 2019;145(8):2105-14.
53. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2006;24(25):4085-91.
54. Riall TS, Sheffield KM, Kuo Y-F, Townsend CM, Goodwin JS. Resection benefits older adults with locoregional pancreatic cancer despite greater short-term morbidity and mortality. *J Am Geriatr Soc*. avr 2011;59(4):647-54.
55. van der Geest LGM, Besselink MGH, van Gestel YRBM, Busch ORC, de Hingh IHJT, de Jong KP, et al. Pancreatic cancer surgery in elderly patients: Balancing between short-term harm and long-term benefit. A population-based study in the Netherlands. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2016;55(3):278-85.
56. Turrini O, Paye F, Bachellier P, Sauvanet A, Sa Cunha A, Le Treut YP, et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. févr 2013;39(2):171-8.
57. Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, Uesaka K. Impact of Patient Age on the Postoperative Survival in Pancreatic Head Cancer. *Ann Surg Oncol*. oct 2017;24(11):3220-8.
58. Gangl O, Fröschl U, Függer R. Surgical quality data and survival after pancreatic cancer resections: a comparison of results for octogenarians and younger patients. *Wien Klin Wochenschr*. déc 2014;126(23-24):757-61.
59. Marmor S, Burke EE, Virnig BA, Jensen EH, Tuttle TM. A comparative analysis of survival outcomes between pancreatectomy and chemotherapy for elderly patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*. 15 nov 2016;122(21):3378-85.
60. Shin SH, Park Y, Hwang DW, Song KB, Lee JH, Kwon J, et al. Prognostic Value of Adjuvant Chemotherapy Following Pancreaticoduodenectomy in Elderly Patients With Pancreatic Cancer. *Anticancer Res*. févr 2019;39(2):1005-12.
61. 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 Med*. déc 2017;6(12):2840-9.
62. 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. *J Natl Cancer Inst*. févr 2015;107(2).
63. Hentic O, Dreyer C, Rebours V, Zappa M, Lévy P, Raymond E, et al. Gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 14 août

2011;17(30):3497-502.

64. Maréchal R, Demols A, Gay F, de Maertelaer V, Arvanitaki M, Hendlisz A, et al. Tolerance and efficacy of gemcitabine and gemcitabine-based regimens in elderly patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas*. avr 2008;36(3):e16-21.
65. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer | NEJM [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1011923>
66. Ogden JR, Xie H, Ma WW, Hubbard JM. The Management of Older Adults with Pancreatic Adenocarcinoma. *Geriatr Basel Switz*. 26 nov 2018;3(4).
67. van Abbema DL, van den Akker M, Janssen-Heijnen ML, van den Berkmortel F, Hoeben A, de Vos-Geelen J, et al. Patient- and tumor-related predictors of chemotherapy intolerance in older patients with cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. janv 2019;10(1):31-41.
68. Baldini C, Escande A, Bouché O, El Hajbi F, Volet J, Bourgeois V, et al. Safety and efficacy of FOLFIRINOX in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. févr 2017;17(1):146-9.
69. Berger AK, Haag GM, Ehmann M, Byl A, Jäger D, Springfield C. Palliative chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort analysis of efficacy and toxicity of the FOLFIRINOX regimen focusing on the older patient. *BMC Gastroenterol*. 6 déc 2017;17(1):143.
70. Hryniuk WM. More is better. *J Clin Oncol*. 1 sept 1988;6(9):1365-7.
71. Ngan HY, Choo YC, Cheung M, Wong LC, Ma HK, Collins R, et al. A randomized study of high-dose versus low-dose cis-platinum combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer. Hong Kong Ovarian Carcinoma Study Group. *Chemotherapy*. 1989;35(3):221-7.
72. Kaye SB, Paul J, Cassidy J, Lewis CR, Duncan ID, Gordon HK, et al. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1996;14(7):2113-9.
73. da Rocha Lino A, Abrahão CM, Brandão RM, Gomes JR, Ferrián AM, Machado MCC, et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis. *J Gastrointest Oncol*. oct 2015;6(5):511-5.
74. Viaud J, Brac C, Artru P, Le Pabic E, Leconte B, Bodère A, et al. Gemcitabine as second-line chemotherapy after FOLFIRINOX failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. juin 2017;49(6):692-6.
75. Zhang H, Kellett C, Lambert P, Kim CA. Efficacy and Tolerability of Second-line Nab-paclitaxel and Gemcitabine After Failure of First-line FOLFIRINOX for Advanced Pancreas Cancer: A Single-institution Experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):e451-6.
76. Tingstedt B, Johansson P, Andersson B, Andersson R. Predictive factors in pancreatic ductal adenocarcinoma: role of the inflammatory response. *Scand J Gastroenterol*. juin 2007;42(6):754-9.
77. An X, Ding P-R, Li Y-H, Wang F-H, Shi Y-X, Wang Z-Q, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem*. sept 2010;15(6):516-22.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

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

## SUMMARY

**Introduction** : Incidence of pancreatic adenocarcinoma increase with age. FOLFIRINOX is actually the most effective treatment for pancreatic adenocarcinoma. There is currently very few data on the use of FOLFIRINOX on elderly patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma. The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerance of FOLFIRINOX on elderly patients treated for pancreatic adenocarcinoma.

**Methods** : We conducted a retrospective study in two centers between 2012 and 2018. We included patients with a pancreatic adenocarcinoma histologically proved. Metastatic and locally advanced tumors were included. Patients were divided in three groups, according to there age : over 70 years, from 65 to 70 years and under 65. For survival analysis, the were also divided into two groups : metastatic patients with palliative chemotherapy by FOLFIRINOX and locally advanced tumors treated by induction chemotherapy with FOLFIRINOX. The primary endpoint was overall survival for metastatic patients. For the second group with locally advanced tumors, the primary endpoint was the porportion of patients finishing the chemotherapy initially planned. Univariable and multivariable analysis were done to explore the predictive factors of survival.

**Results** : 217 patients were included : 80 patients were included in the over 70 years group, 53 were in the 65 to 70 years group and 84 patients in the under 65 group. Most patients were in good condition, PS 0-1. Seventy-two percent of patients had primary reduction on FOLFIRINOX doses in the first group (over 70). Sixty-eight percent had a reduction in the 65 to 70 group and 55% in the third group ( $p = 0,05$ ). Median overall survival for metastatic patients was 12,9 months in the over 70 group, 11,8 months in the 65 to 70 years group and 9,8 months in the under 65 group. For the locally advanced group, 68% finished the planned chemotherapy in the over 70 group. There were 82% and 72% to finish the planned treatment in the two others groups, without significant difference. Predictive factors of survival were advanced age, neurotoxicity du to oxaliplatin (HR = 0,36, [CI 95% : 0,23 – 0,56],  $p < 0,0001$ ) and hematotoxicity (HR = 0,30, [CI 95% : 0,12 – 0,80],  $p < 0,015$ ). Tolerance was similar in the three groups.

**Conclusion** : We showed that elderly, selected patients older than 70 years old and treated for pancreatic adenocarcinoma by FOLFIRINOX survive the same way as the younger patients, with the same toxicity profile.

## RESUME

**Introduction :** L'incidence de l'adénocarcinome du pancréas (AP) augmente avec l'âge. Il existe actuellement très peu de données sur l'administration d'une trichimiothérapie par FOLFIRINOX chez le sujet âgé atteint d'AP, qui est pourtant le traitement qui a montré la meilleure efficacité en terme d'allongement de la survie. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du FOLFIRINOX, chez des patients atteints d'AP et âgés de plus de 70 ans.

**Méthodes :** Dans cette étude rétrospective bi-centrique, nous avons inclus des patients avec un diagnostic d'AP prouvé histologiquement, localement évolués ou métastatiques et traités par FOLFIRINOX, entre 2012 et 2018. Les patients étaient séparés en trois groupes en fonction de l'âge : patients âgés de 70 ans et plus, patients de 65 à 70 ans, et patients de moins de 65 ans. Pour les analyses de survie, ils étaient également séparés en deux groupes en fonction du stade de la maladie : tumeur métastatique avec chimiothérapie palliative par FOLFIRINOX et tumeur localement évoluée avec FOLFIRINOX en chimiothérapie d'induction. Le critère de jugement principal pour le groupe de patients métastatiques était la survie globale en fonction de l'âge. Dans le groupe des patients présentant une tumeur localement évoluée, le critère de jugement principal était le nombre de patients qui terminaient la séquence thérapeutique de traitement par FOLFIRINOX, en fonction de l'âge. Une analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs de survie a été réalisée.

**Résultats :** Deux cent dix-sept patients ont été inclus : 80 patients avaient 70 ans et plus, 53 patients avaient entre 65 et 70 ans, et 84 patients avaient moins de 65 ans. Il s'agissait de patients en bon état général, majoritairement OMS 0 ou 1. Soixante-douze pour cent des patients ont eu une réduction de doses dès la 1<sup>ère</sup> cure dans le groupe des patients  $\geq 70$  ans, 68% ont eu une réduction dans le groupe des 65-70 ans et 55% dans le groupe des moins de 65 ans ( $p = 0,05$ ). Parmi les 133 patients présentant un AP métastatique, la médiane de survie globale était de 12,9 mois dans le groupe de patients âgés de plus de 70 ans, de 11,8 mois dans le groupe de patients de 65 à 70 ans et de 9,8 mois dans le groupe des moins de 65 ans. La différence n'est pas statistiquement significative entre les trois groupes. Pour les patients présentant un AP localement évolué, dans le groupe d'âge  $\geq 70$  ans, 68% des patients ont terminé la séquence thérapeutique prévue, contre 82% dans le groupe 65-70 ans et 72% dans le groupe d'âge  $< 65$  ans. La différence n'était pas significative entre les groupes. Les facteurs prédictifs d'une amélioration de la survie dans notre étude étaient l'âge avancé, la neurotoxicité à l'oxaliplatine (HR = 0,36 [IC 95% : 0,23 – 0,56],  $p < 0,0001$ ) et la toxicité hématologique (HR = 0,30 [IC 95% : 0,12 – 0,80],  $p < 0,015$ ). La tolérance de la chimiothérapie était similaire dans les trois groupes d'âge.

**Conclusion :** Notre étude a montré que les patients âgés de plus de 70 ans, atteints d'AP, en bon état général et traités par FOLFIRINOX présentent une survie similaire aux patients plus jeunes, avec un profil de tolérance du traitement équivalent.

Discipline : Médecine - Hépatogastroentérologie et Oncologie digestive

Mots clés : adénocarcinome pancréatique, FOLFIRINOX, patients âgés, toxicité