

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etat des lieux de la chimiothérapie de maintenance dans le cancer  
du pancréas avancé et étude des facteurs pronostiques : une étude  
rétrospective multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2020 à 18 heures  
au Pôle Formation  
par **Hortense CHEVALIER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

**Madame le Professeur Stéphanie TRUANT**

**Madame le Docteur Charlotte PEUGNIEZ**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Anthony TURPIN**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AGEO	Association des Gastro-Entérologues Oncologues
aPC	Advanced Pancreatic Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Confidence Interval
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPa	Cancer du Pancréas Avancé
CT	Chemotherapy
CT-scan	Computerized Tomography scan
FP	Fluoropyrimidine
5FU	5-Fluorouracile
HR	Hazard Ratio
IASR	Taux d'Incidence Standardisé sur l'Âge
IC	Intervalle de Confiance
IQR	Interquartile Range
L1	First Line – Première ligne
NLR	Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio
OS	Overall Survival
PC	Pancreatic Cancer
PFS	Progression-Free Survival
PFS1	First Progression-Free Survival
PFS2	Second Progression-Free Survival
PS	Performans Status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RR	Risque Relatif
VADS	Voies Aériennes et Digestives Supérieures
SG	Survie Globale
SNFGE	Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SSP	Survie Sans Progression
SSP1	Première Survie Sans Progression
SSP2	Deuxième Survie Sans Progression
WHO	World Health Organization

## Table des matières

Remerciements.....	p.3
Abréviations.....	p.10
Table des matières.....	p.11
Résumé.....	p.12
I. INTRODUCTION.....	p.14
1. Epidémiologie du cancer du pancréas.....	p.14
1.1 Généralités.....	p.14
1.2 Facteurs de risque.....	p.15
1.3 Facteurs pronostiques.....	p.16
2. Prise en charge thérapeutique du cancer du pancréas avancé.....	p.18
3. Chimiothérapie de maintenance.....	p.21
3.1 Concept de maintenance.....	p.21
3.2 Maintenance dans le cancer du pancréas.....	p.24
4. Objectif de l'étude.....	p.25
II. ETUDE PRELIMINAIRE.....	p.26
III. RESULTATS PRINCIPAUX.....	p.29
Article : FOLFIRINOX de-escalation in advanced pancreatic cancer : a multicenter real-life study.....	p.30
1. Introduction.....	p.31
2. Materials and Methods.....	p.32
2.1 Study design and population.....	p.32
2.2 Statistical analysis.....	p.34
3. Results.....	p.35
3.1 Population characteristics.....	p.35
3.2 De-escalation.....	p.35
3.3 Adverse events.....	p.36
3.4 FOLFIRINOX reintroduction.....	p.37
3.5 Prognostic factors.....	p.37
4. Discussion.....	p.37
5. Conclusion.....	p.40
IV. DISCUSSION DE L'ARTICLE.....	p.54
V. CONCLUSION.....	p.60
Références.....	p.62

# Résumé

## INTRODUCTION

Le FOLFIRINOX est le traitement de référence dans le cancer du pancréas avancé (CPa). Toutefois, ce traitement est pourvoyeur de toxicités difficiles à tolérer chez des patients à la survie limitée. La stratégie de maintenance, utilisée dans le cancer colorectal, permet l'amélioration de la survie et la diminution des effets secondaires. Nous avons cherché à faire l'état des lieux de la maintenance dans le CPa et étudier les éventuels facteurs pronostiques associés.

## MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, chez des patients suivis pour un CPa et traités par FOLFIRINOX en première ligne entre janvier 2011 et décembre 2018. La maintenance a été définie comme l'arrêt de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotécan après au moins quatre cycles de FOLFIRINOX. L'allègement pouvait être réalisé par fluoropyrimidine (5FU) en monothérapie (par voie intraveineuse ou orale), FOLFOX (5FU, oxaliplatine) ou FOLFIRI (5FU, irinotécan). Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG). Les critères de jugement secondaires étaient la première survie sans progression (SSP1), la deuxième survie sans progression (SSP2) et la toxicité.

## RÉSULTATS

Parmi les 321 patients traités avec FOLFIRINOX, 147 (45.8 %) ont été inclus. La SG médiane était de 16.1 mois (IC95%=13.7-20.3) et la SSP1 médiane était de 9.4 mois (IC95%=8.5-10.4). Le traitement de maintenance le plus fréquemment administré

était le FOLFIRI chez 66 patients (45%), puis le 5FU chez 52 patients (35%) et le FOLFOX chez 25 patients (17%). Parmi les 118 patients qui ont reçu une chimiothérapie de maintenance par FOLFIRI ou 5FU, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de SSP1 (9.0 contre 10.1 mois, respectivement,  $p=0.33$ ) ou de SG (16.6 contre 18.7 mois,  $p=0.86$ ) entre les deux schémas de maintenance. À progression, la réintroduction du FOLFIRINOX a été effectuée chez 20.2% des patients, avec une SSP2 médiane de 2.8 mois (IC95%=2.0-22.3). Le taux de toxicité de grade 3-4 était significativement plus élevé dans le bras FOLFIRI que dans le bras 5FU (41% contre 22%,  $p=0.03$ ), notamment en terme de neuropathie (73% contre 9%). Aucun facteur pronostique associé à la maintenance n'a été retrouvé en analyse univariée.

## **CONCLUSION**

L'allègement thérapeutique du FOLFIRINOX semble être une pratique courante en France dans la prise en charge des cancers du pancréas avancés en première ligne. Avec les limites d'une étude rétrospective, la maintenance par 5FU semble être aussi efficace que la maintenance par FOLFIRI.

# **I. INTRODUCTION**

## **1. Epidémiologie du cancer du pancréas**

### ***1.1 Généralités***

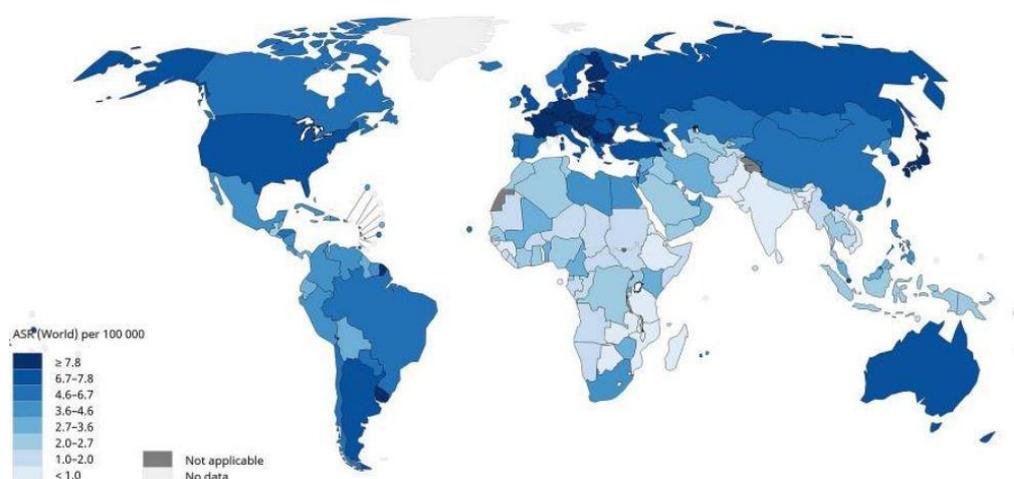
Le cancer du pancréas est le 6<sup>e</sup> cancer le plus fréquent en France, et le 11<sup>ème</sup> dans le monde (1). Avec 458,918 nouveaux cas en 2018 dans le monde (2) et 12,580 en France en 2012 (3), sa prise en charge constitue un enjeu de santé publique. Souvent découvert à un stade tardif (moins de 20% des cas seront diagnostiqués à un stade résécable) (4), il présente un pronostic sombre. Bien que la survie à 5 ans soit passée de 6 à 9% entre 2014 et 2018, le cancer du pancréas reste l'une des néoplasies les plus pourvoyeuses de décès, avec un rapport mortalité/incidence de 94% (1). D'après les estimations du GLOBOCAN 2018, qui comprend des données issues de 185 pays, le cancer du pancréas est responsable de 432,242 décès en 2018. L'incidence de ce cancer est en augmentation : chaque année, il y a une augmentation de l'incidence de près de 3% (+2,3 % pour les hommes et +3,9 % pour les femmes) soit une augmentation de l'incidence de 247,7 % entre 1980 et 2012 (5)(6)(7). D'après les dernières études, le cancer du pancréas devrait arriver au 2<sup>e</sup> rang des décès par cancers aux USA d'ici 2030 (8).

Le cancer du pancréas comprend en majorité les cancers de l'appareil exocrine, représenté par l'adénocarcinome pancréatique (95% des cas), et en minorité par les tumeurs neuro-endocrines. Dans cette thèse, nous nous intéresserons aux adénocarcinomes du pancréas.

## 1.2 Facteurs de risques

Le cancer du pancréas est plus fréquemment retrouvé chez le sujet âgé. En effet, l'incidence est croissante avec l'âge ; l'âge médian au diagnostic et au décès en 2018 sont respectivement de 70 et 71 ans chez l'homme et de 74 et 77 ans chez la femme (9).

Le cancer du pancréas est plus fréquent dans les pays industrialisés. Sur cette carte du monde basée sur des données du GLOBOCAN 2018 (1), le taux d'incidence standardisé sur l'âge (IASR) est le plus important en Europe (7.7 personnes sur 100 000) et en Amérique du Nord (7.6 personnes sur 100 000). Le taux le plus bas est observé en Afrique avec une IASR estimée à 2.2 personnes sur 100 000 (Figure 1).



**Figure 1** : Incidence standardisée sur l'âge dans le monde en 2018, tout sexe confondu, d'après les données du GLOBOCAN 2018 et tiré de l'article de Rawla *et al* (1).

Cette fréquence plus importante peut s'expliquer par des facteurs environnementaux. En effet, il a été démontré que le cancer du pancréas était plus fréquent chez les personnes en surpoids (RR 1.72 pour les personnes ayant un BMI>30kg/m<sup>2</sup>) (10),

tabagiques (RR 1.70 pour les fumeurs actifs et 1.20 pour les anciens fumeurs) (11), et qui ont une consommation de viande rouge plus importante (RR 1.19) (12). La place de la consommation d'alcool est plus débattue. Certaines études ont montré qu'une consommation importante d'alcool (plus de 5 verres par jours) était associée au cancer du pancréas (RR 3.5) (13). Il a également été mis en évidence que la consommation chronique d'alcools forts était associée au cancer du pancréas (14). Dans cette même étude, la consommation chronique de bière ou de vin n'était pas reconnue comme facteur de risque.

La pancréatite chronique est également retenue comme un facteur de risque majeur du cancer du pancréas (RR 13.56 dans les 2 ans, RR 2.71 au-delà de 2 ans) (15).

Enfin, il est important de retenir comme facteur de risque de néoplasie pancréatique certaines maladies génétiques. On peut citer à titre d'exemple les mutations du gène BRCA2 (RR 3.51) (16), le syndrome de Lynch causé par des anomalies du système de réparation des mésappariements de l'ADN (RR cumulé à 70 ans à 8.6) (17), les anomalies des gènes PRSS1, PRSS2 ou SPINK1 impliqués dans les formes héréditaires de pancréatite chronique, le syndrome FAMMM (Mélanome Malin Familial) causé par une mutation germinale du gène CDKN2a (RR 13-22) (18) ou encore le syndrome Peutz-Jeghers provoqué par une mutation du gène STK11 (RR cumulé à 60 ans à 11) (19)(63).

### ***1.3 Facteurs pronostiques***

Le cancer du pancréas est une maladie à la survie limitée (SG médiane de 9% à 5 ans) (1), et ceci est principalement dû à la découverte tardive de la maladie. A ce jour, le seul traitement à prétention curative est l'exérèse chirurgicale. La plupart des

patients ne pouvant y prétendre, la compréhension des facteurs pronostiques est un point essentiel de la prise en charge thérapeutique puisqu'ils permettent de proposer un traitement adapté à la survie des patients. À ce jour, plusieurs facteurs pronostiques ont été mis en évidence. Au stade localisé, certaines études ont admis qu'un âge élevé (>70 ans) était un facteur de mauvais pronostic (20). De même, la cachexie et la sarcopénie sont associées à un moins bon pronostic (21) ; (22). Bien que certaines études ne retrouvaient pas de lien entre le statut socioéconomique et la survie globale, d'autres ont suggéré qu'un haut statut socio-économique était associé à un meilleur pronostic (23). Il existe également des critères pronostiques inhérents à la tumeur. Ainsi, un taux élevé de CA 19-9 avant traitement (24) (25), l'absence de normalisation du CA 19-9 après chirurgie (26), un haut statut inflammatoire représenté par une CRP basale élevée (27) ou un ratio « neutrophiles sur lymphocytes » (NLR) élevé (30), l'envahissement lymphatique (28) étaient de moins bons pronostic. À l'inverse, une meilleure différenciation tumorale est de meilleur pronostic (26). La qualité de la résection est également connue pour être un facteur de meilleur pronostic, ainsi que la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante (29). Au stade plus avancé, la recherche de facteurs pronostiques permet le développement de nomogrammes qui guident la prise en charge. Ainsi, dans l'étude de Fornaro *et al* (30), les facteurs prédictifs de survie à 6 mois sous FOLFIRINOX sont l'état général (Performans Status ou PS), le NLR avant traitement, le taux de CA 19-9 au niveau basal et la présence de métastases hépatiques. Dans l'essai de Vivaldi *et al* (31), ce sont la présence de métastases hépatiques, le  $PS \geq 1$  et un  $NLR > 4$  qui sont associés à un plus mauvais pronostic sous FOLFIRINOX. Ces critères sont comparables à ceux déterminés dans l'étude de Ploquin *et al* (32), où l'absence de métastases hépatiques, le stade localement avancé ainsi qu'un taux

basal de CA 19-9 inférieur à 250UI/ml étaient des facteurs de bon pronostic sous gemcitabine. Dans l'essai MPACT (33) (34), le NLR >5 et un taux de CA19-9 basal élevé étaient associés à un moins bon pronostic sous traitement par gemcitabine plus nab-paclitaxel. Enfin, d'autres chercheurs ont développé un nomogramme basé sur des facteurs pronostiques, dont l'objectif est de déterminer l'utilité d'une deuxième ligne de chimiothérapie dans le CPa. Ainsi, l'âge, la présence de métastases hépatiques, le statut tabagique, le PS, la présence de douleur, d'ascite ou d'un ictère, la durée de la première ligne et le type de deuxième ligne étaient associés à la survie globale (35).

## **2. Prise en charge thérapeutique du cancer du pancréas avancé**

Nous nous intéressons ici au traitement du cancer du pancréas avancé, c'est-à-dire des cancers métastatiques ou localement avancés et non accessibles à un traitement local, que ce soit par chirurgie ou par radiothérapie.

La prise en charge par chimiothérapie a fortement évolué depuis plusieurs années. Malgré toutes ces innovations, le pronostic reste sombre, et la survie à 5 ans reste faible (9% à 5 ans) (1).

Il y a 30 ans, peu de traitements avaient montré leur efficacité dans le CPa et la prise en charge consistait principalement en des soins de support exclusifs. Fin des années 1980, quelques études avaient montré un bénéfice très modeste du 5-fluorouracile (5FU) sur la qualité de vie (36) (37). En 1997, l'étude de Burris *et al*, qui comparait la gemcitabine au 5FU en première ligne, a mis en évidence un bénéfice de la gemcitabine sur la qualité de vie, même si celui-ci était plus modéré en ce qui concerne la survie (SG 5.6 vs 4.4 mois,  $p=0.0025$ ) (38). Par la suite, plusieurs études ont tenté de montrer que les associations de la gemcitabine avec diverses drogues

(chimiothérapies ou thérapies ciblées) permettaient d'améliorer la survie en première ligne du CPa, sans succès. Un bénéfice très modeste de l'association gemcitabine-erlotinib a toutefois été mis en évidence en 2007 (gain de survie globale médiane de 14 jours par rapport à la gemcitabine seule) (39). Le premier progrès majeur dans la prise en charge du CPa a eu lieu en 2011, avec l'avènement du FOLFIRINOX en première ligne (40). Ce triplet de chimiothérapie associe de l'oxaliplatine ( $85 \text{ mg/m}^2$ ), de l'irinotecan ( $180 \text{ mg/m}^2$ ), de la leucovorine ( $400 \text{ mg/m}^2$ ), et du 5-FU ( $400 \text{ mg/m}^2$  administré en bolus intra-veineux, suivi d'un diffuseur de  $2400 \text{ mg/m}^2$  pendant 46h), toutes les 2 semaines. Cette chimiothérapie a été comparée dans l'essai français de Conroy à la gemcitabine et a montré un bénéfice majeur en terme de survie en faveur du bras FOLFIRINOX (SG 11.1 vs 6.8 mois,  $p < 0.001$ ) chez les patients en bon état général (OMS 0-1). Une étude « de la vraie vie » a montré des survies similaires que dans l'essai princeps pour les patients présentant un état général conservé ; en revanche, la survie globale médiane était de 7 mois (IC95% : 4,01-11,20) chez les patients à l'état général plus altéré (41). Bien que dans l'essai de Conroy (40), la qualité de vie des patients fût davantage préservée dans le bras FOLFIRINOX, ceux-ci présentaient davantage de toxicités (neutropénie, diarrhées, neuropathie périphérique). Par la suite, des protocoles de FOLFIRINOX modifiés, qui supprimaient notamment le bolus de 5FU, ont montré une diminution des toxicités avec une efficacité préservée (42).

En 2013, l'essai MPACT (une étude Australienne, Américaine et Européenne) a montré une supériorité de la gemcitabine associée au nab-paclitaxel par rapport à la gemcitabine en monothérapie, en première ligne du CPa (8,7 vs 6,6 mois, HR : 0,72 ;  $p < 0.001$ ) (34). Le taux de toxicités décrites étant moindre qu'avec le FOLFIRINOX, l'association gemcitabine plus nab-paclitaxel est rapidement devenue un standard en

première ligne dans plusieurs pays (43). Le FOLFIRINOX est en revanche plus largement utilisé en France, notamment en raison de l'absence de remboursement du nab-paclitaxel. Forte de ces résultats en première ligne, une étude rétrospective de l'association des gastro-entérologues oncologues (AGEO) a étudié l'association gemcitabine plus nab-paclitaxel en deuxième ligne après progression sous FOLFIRINOX. Dans cette étude, un contrôle tumoral a été obtenu dans 58 % des cas (IC95% : 11,7-71). Les survies sans progression et globales après le début de cette seconde ligne étaient respectivement de 5,1 mois (IC95% : 3,2-6,2) et 8,8 mois (IC95% : 6,2-9,7) (44). Plus tard, l'essai de phase 2 AFUGEM a testé l'association 5FU et nab-paclitaxel : il n'a pas été montré d'altération qualité de vie (45). Une autre étude de phase 2, FIRGEMAX (PRODIGE 37), a testé un traitement séquentiel par périodes de deux mois alternant gemcitabine plus nab-paclitaxel et FOLFIRI 3 versus gemcitabine plus nab-paclitaxel en continu. La survie sans progression (SSP) à 6 mois était respectivement de 45% et de 23% en intention de traiter (n=122; HR: 0.70; IC95% : 0.48-1.03) (46).

Cependant, aucune association de chimiothérapie n'a permis de surpasser les résultats du FOLFIRINOX. Actuellement, il est recommandé de réaliser 12 cycles de chimiothérapie au total, et aucune stratégie de maintenance n'est recommandée. L'enjeu, pour ces patients à la survie limitée, est donc de déterminer les meilleures modalités possibles d'administration de cette chimiothérapie afin d'en préserver les bénéfices et de limiter les toxicités.

### **3. Chimiothérapie de maintenance**

#### **3.1 Concept de maintenance**

La prise en charge des cancers métastatiques est l'objet de multiples stratégies afin d'améliorer la survie globale des patients. Parallèlement à cet objectif de survie, le maintien de la qualité de vie est un point essentiel du traitement. Bien souvent, le nombre de cycles d'une chimiothérapie est limité par la toxicité cumulative des traitements.

Traditionnellement, la stratégie utilisée est une stratégie « *stop-and-go* » qui consiste en l'administration d'un nombre déterminé de cycles de chimiothérapie, également appelée chimiothérapie d'induction, dans le but de réduire le plus massivement possible la charge tumorale. Cette phase est ensuite suivie d'une phase de surveillance, qui permet la récupération des toxicités. Puis, à progression, la chimiothérapie peut être reprise, soit à l'identique, soit par le biais d'une deuxième ligne.

Or, l'arrêt de la chimiothérapie, que ce soit pour des raisons de stratégie « *stop-and-go* » ou de toxicités, peut favoriser des rechutes néoplasiques, souvent précoces, et certains patients ne peuvent recevoir de ligne ultérieure en raison de la dégradation de leur état général. De plus, la poursuite de la chimiothérapie à doses pleines est souvent limitée par la toxicité cumulative des traitements, et le bénéfice en survie globale n'est pas toujours évident (47).

Cette réflexion a permis l'avènement de stratégies de désescalade. La désescalade thérapeutique s'inscrit dans une volonté de maintenir une pression oncogénique sur la maladie en poursuivant la chimiothérapie de manière allégée afin d'en limiter les toxicités. La stratégie de maintenance consiste en la poursuite ou l'introduction d'une

nouvelle molécule de chimiothérapie après une chimiothérapie d'induction, et ce jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Cette approche a pour objectif de maintenir le bénéfice de la chimiothérapie d'induction tout en limitant les toxicités qui empêchent la poursuite indéfinie de la stratégie « *stop-and-go* ». Différents types de maintenance sont utilisés :

- La plus commune est la *maintenance par continuation* : cette approche consiste en la poursuite d'une molécule d'une polychimiothérapie utilisée comme chimiothérapie d'induction. On peut ainsi citer la poursuite du trastuzumab-pertuzumab après une chimiothérapie par docétaxel-trastuzumab-pertuzumab dans le cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2 (48), ou la poursuite du cétuximab après une première ligne par sels de platine, cétuximab et 5FU dans le cancer des VADS (49). La *maintenance de continuation* a l'avantage d'utiliser une molécule dont le profil de toxicité est déjà bien connu. De plus, l'utilisation de cette stratégie permet d'épargner l'utilisation trop précoce d'une nouvelle ligne de chimiothérapie.
- Une autre approche est la « *switch-maintenance* » qui se caractérise par l'utilisation d'une nouvelle molécule non présente dans la chimiothérapie de maintenance. Ainsi, l'objectif est de limiter la survenue de clones résistants en utilisant un autre agent cytotoxique, et permettre ainsi à davantage de patients d'avoir accès à un traitement actif de deuxième ligne en conservant les bénéfices de la chimiothérapie d'induction.

Actuellement, la stratégie de maintenance fait partie intégrante de la prise en charge métastatique, l'objectif étant de ne pas altérer la qualité de vie des patients à la

survie limitée. L'objectif des essais de maintenance est donc d'améliorer la survie globale tout en diminuant les toxicités par rapport à une stratégie stop and go.

Dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique, la maintenance par pemetrexed après 4 cycles de chimiothérapie d'induction par cisplatine-pemetrexed a montré une réduction du risque de décès de 22% en faveur du bras maintenance (HR 0.78; IC95% : 0.64-0.96; p=0.0195) (50). Cependant, le taux de toxicités de grade 3-4, notamment hématologique était plus important dans le bras maintenance, en raison du plus grand nombre de cures reçues. En effet, il n'y avait pas de réintroduction prévue dans le bras contrôle. D'autres essais ont cherché à évaluer la stratégie de maintenance avec possibilité de réintroduction de la chimiothérapie d'induction à progression. C'est le cas par exemple de l'essai OPTIMOX 1 (51), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une stratégie de maintenance par continuation du LV5FU2 après 6 cycles de FOLFOX-7 en comparaison avec la poursuite du FOLFOX-4 jusqu'à progression. La réintroduction du FOLFOX à progression dans le bras maintenance était possible selon les toxicités neurologiques résiduelles. Cet essai ne montrait pas de différence de survie globale médiane entre les 2 stratégies mais une diminution des toxicités, notamment neurologiques, dans le bras maintenance. Il y a eu ensuite l'essai OPTIMOX 2 (52), qui comparait une stratégie de « *stop and go* » par 6 cycles de FOLFOX-7 avec réintroduction à chaque progression, versus une maintenance par LV5FU2 à l'issue des 6 cycles de FOLFOX-7, avec réintroduction possible de cette chimiothérapie d'induction à progression. La durée de contrôle de la maladie et la SSP étaient plus élevées dans le bras maintenance et il n'y avait pas de différence du taux de neuropathies de grade 3-4 entre les deux bras. Il y avait toutefois davantage de neuropathies dans le

bras maintenance mais le taux de réintroduction du FOLFOX y était également plus important.

### **3.2 Maintenance dans le cancer du pancréas**

Nous avons vu précédemment que la chimiothérapie par FOLFIRINOX avait montré une amélioration de la survie globale dans le CPa. Toutefois, celle-ci reste faible et diminuer les toxicités est un enjeu primordial. La toxicité principale de ce triplet de chimiothérapie est la toxicité neurologique, qui est cumulative. En effet, il a été montré que les neuropathies chroniques devenaient problématiques quand la dose totale excédait 540mg/m<sup>2</sup> (53). Dans le traitement du CPa, où 12 cycles sont recommandés (40), cela correspond à environ 6 cycles (3 mois) de traitement à la dose habituelle d'oxaliplatine de 85mg/m<sup>2</sup>.

Le concept de maintenance dans le Cpa a déjà été exploré, avec des objectifs différents. Certains essais avaient l'objectif d'améliorer la survie des patients. C'est le cas de l'essai de Reni *et al* (54) qui a cherché à évaluer l'efficacité d'une maintenance par sunitinib après une stratégie de réduction tumorale par chimiothérapie pendant 6 mois. Dans cet essai, les protocoles de chimiothérapie d'induction n'étaient pas standardisés. L'ajout du sunitinib à la dose de 37.5 mg en maintenance montrait une meilleure SSP à 6 mois (3.6% [IC95% : 0–10.6%] versus 22.2% [IC95% : 6.2–38.2%; p<0.01]), et une amélioration non significative de la survie globale à 2 ans (SG 7.1% [IC95% : 0–16.8%] vs. 22.9% [IC95% : 5.8–40.0%; p=0.11]). Il y avait, comme attendu, davantage de toxicités de grade 3 dans le bras sunitinib, essentiellement d'ordre hématologique (12% de neutropénies et de

thrombopénies), digestif (8% de diarrhées) et cutané (12% de syndrome mains-pieds).

Des études rétrospectives, comme celle de Reure *et al* (55), ont mis en évidence des survies globales intéressantes sous maintenance par capecitabine après 4 à 8 cycles de FOLFIRINOX, préparant ainsi le terrain pour la première étude prospective sur la maintenance après FOLFIRINOX dans le CPa.

Le premier essai prospectif de phase II PRODIGE35-PANOPTIMOX, qui étudie la faisabilité d'une stratégie de désescalade chez les patients atteints de cancer du poumon, a démontré la faisabilité d'une maintenance par LV5FU2 après une stratégie d'induction de 8 cycles de FOLFIRINOX, sans compromettre la survie (SG : 11,2 vs 10,1 mois) (56). Cependant, la population étudiée, ayant été sélectionnée pour un essai clinique, ne correspond pas à celle retrouvée en pratique oncologique courante. De plus, cette étude ne prend en compte que les schémas de maintenance par LV5FU2. Actuellement, il n'existe aucune donnée de vie réelle sur les pratiques de désescalade thérapeutique dans le CPa, et la maintenance dans le CPa ne fait pas encore l'objet de recommandations claires.

#### **4. Objectif de l'étude**

Afin de mieux connaître les pratiques de désescalade dans le CPa, nous avons mené une étude descriptive rétrospective et multicentrique, dont l'objectif est de réaliser un état des lieux de la chimiothérapie de maintenance dans le CPa en France et de rechercher les éventuels facteurs pronostiques associés.

## II. ETUDE PRELIMINAIRE

Le screening de notre étude s'est porté sur tous les patients du CHU de Lille, du Centre Oscar Lambret de Lille, du Centre Hospitalier de Saint Vincent de Lille, du Centre Eugène Marquis à Rennes et du CHU de Besançon, ayant reçu du FOLFIRINOX pour un cancer du pancréas avancé entre Janvier 2011 et Décembre 2018. Parmi ceux-ci, nous avons ensuite inclus les patients ayant eu au moins 4 cures de FOLFIRINOX en induction suivi d'une désescalade thérapeutique par Fluoropyrimidine orale (capécitabine) ou intraveineuse (LV5FU2), FOLFIRI ou FOLFOX. Cet aspect est plus largement détaillé dans l'article qui suit. Toutefois, tous les patients inclus n'ont pas reçu le même protocole d'induction : certains ont reçu un protocole « classique » par FOLFIRINOX, tandis que d'autres, notamment au CHRU de Besançon, recevaient un protocole FOLFOXIRI. Le protocole FOLFIRINOX est le protocole issu de l'étude PRODIGE4/ACCORD11 (40), qui comprend l'administration toutes les deux semaines d'oxaliplatine (85mg/m<sup>2</sup>), d'irinotécan (180mg/m<sup>2</sup>), de leucovorine (400mg/m<sup>2</sup>) et de 5FU (400mg/m<sup>2</sup> en bolus intra-veineux suivi d'une dose continue de 2400mg/m<sup>2</sup> sur 46 heures). Le protocole FOLFOXIRI, utilisé dans le cancer colorectal métastatique et basé sur l'expérience du Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO) (57), diffère du protocole précédent par sa dose plus faible d'irinotécan (160mg/m<sup>2</sup>), l'absence de bolus de 5FU et l'augmentation de la dose continue de 5FU à la dose de 3200mg/m<sup>2</sup> (57). Aussi, avant de s'intéresser à la stratégie de désescalade et afin de rendre nos populations comparables, nous avons cherché à savoir si ces deux protocoles d'induction étaient identiques en termes de survie et de toxicités. Ce travail a fait l'objet d'un premier article publié dans World Journal of Cancer en mars 2020 (58). Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus 124 patients traités par FOLFIRINOX pour un CPa au CHRU de Lille entre

Janvier 2011 et Décembre 2017, et 165 traités par FOLFOXIRI pour un CPa au CHRU de Besançon entre Janvier 2011 et Décembre 2015. Une première analyse a été réalisée sur l'ensemble de la population. Puis, pour s'affranchir des différences entre les deux populations, un score de propension a été calculé. Celui-ci a permis d'équilibrer les populations par deux méthodes : la pondération par l'inverse de la probabilité du traitement (IPTW) et l'appariement par le score de propension. Dans l'analyse primaire, les caractéristiques entre les deux groupes divergeaient. En effet, il y avait plus de tumeurs de la tête du pancréas dans le groupe FOLFOXIRI que dans le groupe FOLFIRINOX (56.7 vs 43.1%,  $p=0.022$ ). Les deux groupes divergeaient sur le grade histologique, le stade localement avancé ou métastatique à l'initiation de la chimiothérapie (88.7% des patients étaient métastatiques dans le groupe FOLFIRINOX contre 63.6% dans le groupe FOLFOXIRI,  $P<0.001$ ), le nombre de sites métastatiques ainsi que sur des critères cliniques comme la douleur, ou paracliniques comme le taux d'albumine (significativement plus élevée dans le bras FOLFIRINOX,  $p<0.001$ ). La survie globale (SG) médiane était de 11.6 mois (IC95% : 10.8-15.5) dans le groupe FOLFIRINOX versus 11.1 mois (IC95% : 9.8-13.1) dans le groupe FOLFOXIRI (HR=1.12 ; IC95% : 0.86-1.46,  $p=0.391$ ). La survie sans progression (SSP) médiane était respectivement de 5.8 mois (IC95% 3.6-6.9) et de 6.7 mois (IC95% : 6.0-7.8) (HR=1.14 ; IC95%: 0.89-1.46,  $p=0.298$ ). Le taux de réponse objective était de 47.8% dans le groupe FOLFIRINOX contre 37.1% dans le groupe FOLFOXIRI ( $p= 0.187$ ). Il y avait davantage de toxicités de grade 3-4 dans le groupe FOLFIRINOX que dans le groupe FOLFOXIRI (19.5% vs 28.7%,  $p=0.079$ ).

Nous avons ensuite réalisé un appariement sur le score de propension dans la population globale (c'est-à-dire les patients suivis pour un cancer du pancréas métastatique et ceux traités pour un cancer localement avancé et non accessible à

un traitement local) afin de lisser les différences entre les deux populations. Après cette analyse, aucune différence statistiquement significative n'était observée en termes de SG ou de SSP entre les patients traités par FOLFIRINOX et ceux traités par FOLFOXIRI (SG : HR=1.22 ; IC95% : 0.89-1.67, p=0.219 – SSP : HR=1.27 ; IC95% : 0.94-1.71, p=0.120). Il n'y avait pas non plus de différence significative de taux de réponse (p=0.079) ou de toxicités de grade 3-4 (20% dans le groupe FOLFIRINOX vs 29.2% dans le groupe FOLFOXIRI, p=0.148).

Ces analyses ont également été réalisées sur la population de patients traités pour un cancer du pancréas métastatique. Dans cette analyse, nous avons utilisé l'IPTW afin de rendre les populations comparables. Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de SG (HR = 1.08 ; IC95% : 0.73-1.60, p=0.703), de SSP (HR = 0.94 ; IC95% : 0.55-1.61, p=0.827) ou de taux de réponse (p=0.317) entre les deux groupes. De plus, il n'y avait pas de différence de toxicités de grade 3-4 (p=0.362).

Cette étude, bien que rétrospective, montre pour la première fois que le protocole FOLFOXIRI est similaire en termes de survie et de toxicités au FOLFIRINOX en première ligne du cancer du pancréas avancé. Ce travail préparatoire nous a permis de nous affranchir d'un biais lié à cette différence dans les chimiothérapies d'induction.

### **III. RESULTATS PRINCIPAUX**

Après s'être assurés que les protocoles FOLFIRINOX et FOLFOXIRI étaient similaires en termes de survie et de toxicités, nous nous sommes ensuite intéressés aux différents schémas de désescalade thérapeutique utilisés et au devenir des patients. Pour faciliter la compréhension de la suite de l'article, les schémas FOLFIRINOX et FOLFOXIRI seront désignés sous l'appellation seule de FOLFIRINOX.

Dans l'article qui suit, nous avons cherché à réaliser l'état des lieux de la chimiothérapie de maintenance dans 5 centres français, à savoir le CHU de Lille, le CHU de Besançon, le Centre Hospitalier de Saint Vincent à Lille, le Centre Oscar Lambret à Lille et le Centre Eugène Marquis à Rennes. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une large cohorte de 147 patients ayant reçu une désescalade thérapeutique principalement par 5FU oral ou intraveineux, FOLFOX ou FOLFIRI après avoir reçu au moins 4 cures de FOLFIRINOX en induction dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du pancréas avancé. Nous avons étudié la survie globale et les différentes survies sans progression (SSP1 et SSP2, dont les définitions sont détaillées dans l'article) ainsi que les toxicités. Enfin, nous avons recherché d'éventuels facteurs pronostiques sous maintenance.

# ARTICLE

## **FOLFIRINOX de-escalation in advanced pancreatic cancer: a multicenter real-life study**

Hortense Chevalier<sup>1</sup>, Angélique Vienot<sup>2,3</sup>, Astrid Lièvre<sup>4</sup>, Julien Edeline<sup>5</sup>, Farid El Hajbi<sup>1</sup>, Dewi Vernerey<sup>3,7</sup>, Aurélia Meurisse<sup>7</sup>, Pascal Hammel<sup>3,8</sup>, Cindy Neuzillet<sup>3,9</sup>, Christophe Borg<sup>3,2</sup>, Anthony Turpin<sup>3,10</sup>

1 Department of Medical Oncology, Oscar Lambret Centre, Lille, France

2 Department of Medical Oncology, Besançon University Hospital, Besançon, France

3 Oncology Multidisciplinary Research Group GERCOR, Paris, France

4 Department of Gastroenterology, Rennes University Hospital, Rennes 1 University, COSS (Chemistry Oncogenesis Stress Signaling), UMR\_S 1242, Rennes, France

5 Oncology Department Cancer Institute Eugène Marquis, Rennes 1 University, INSERM, INRA, Nutrition Metabolism and Cancer (NuMeCan), Rennes, France

6 Department of Medical Oncology, Saint Vincent de Paul Hospital, Lille, France

7 Methodological and Quality of Life in Oncology Unit, EA 3181, Besançon University Hospital, Besançon, France

8 Department of Digestive Oncology, Beaujon University Hospital, AP-HP and University Paris 7, Denis Diderot, Clichy, France

9 Department of Medical Oncology, Curie Institute, Versailles Saint-Quentin University, Saint Cloud, France

10 Department of Medical Oncology, Lille University Hospital, University of Lille, CNRS, Inserm, Institut Pasteur of Lille, UMR9020 – UMR\_S 1277 – Canther – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, Lille, France

## 1. INTRODUCTION

Pancreatic adenocarcinoma is expected to become the second leading cause of cancer-related death in the United States and Europe by 2030 (59) (8). Despite recent progress, prognosis remains poor, with a 5-year overall survival (OS) rate, all stages combined, of 5% to 7% (60). In 2011, substantial progress in survival was made with the use of FOLFIRINOX (5-fluorouracil [5FU] combined with folinic acid, irinotecan, and oxaliplatin) as a first-line treatment (L1), following the results of the PRODIGE4/ACCORD11 trial in metastatic pancreatic cancer (aPC) patients (40). FOLFIRINOX was compared to gemcitabine and showed an improvement in median OS of 4.3 months (11.1 months vs. 6.8 months,  $p < 0.001$ ) as well as in the quality of life of the patients (61). However, triplet chemotherapy is associated with a higher burden of toxicities, including grade 3-4 neutropenia (45.7%), vomiting (14.5%), diarrhea (12.7%), and peripheral neuropathy (9%) (40). Thus, in patients who achieve longer survival, the challenge of cytotoxic treatments is to reach a compromise between quality of life and disease control. Modified doses of FOLFIRINOX (bolus removal and reduced dose of irinotecan) did not decrease survival but resulted in fewer toxicities (62). This protocol is the preferred first-line regimen in France, where access to Gemcitabine-Nab-paclitaxel, the alternative active first-line regimen, is limited due to reimbursement issues (34).

The concept of maintenance generally covers the strategies of (i) therapeutic de-escalation (continuation maintenance) and (ii) introducing a different molecule (switch maintenance) after a maximum response to the induction chemotherapy (63). This concept is part of a therapeutic de-escalation objective, which aims to decrease the amount and therapeutic intensity while maintaining efficacy. To date, this strategy has been under evaluated in aPC, but is used in other cancers such as colon (64),

lung (50), and head and neck cancers (49), making it possible to maintain anti-tumoral pressure while reducing toxicities (63). A few studies have addressed the maintenance in aPC : Reni *et al* sought to show the benefit of maintenance with sunitinib after chemotherapy (54), while Petrioli *et al* demonstrated that maintenance with gemcitabine after doublet chemotherapy with gemcitabine and nab-paclitaxel was feasible in older patients (65).

The first prospective Phase II trial PRODIGE35-PANOPTIMOX investigating the feasibility of a de-escalation strategy in aPC, demonstrated the feasibility of maintenance with LV5FU2 after an induction strategy of eight cycles of FOLFIRINOX, without compromising survival (OS: 11.2 vs. 10.1 months) (56). However, the study population had been selected for a clinical trial and differed from that of the clinical routine. Currently, there are no real-life data on therapeutic de-escalation practices in aPC.

We conducted a retrospective multicenter study whose main objective was to provide a descriptive overview of the feasibility and efficacy results of therapeutic de-escalation of FOLFIRINOX in aPC.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### ***2.1 Study design and population***

We performed a retrospective study in five French centers: three University Hospitals (Lille University Hospital, St Vincent de Paul Hospital in Lille, Besançon University Hospital) and two Comprehensive Centers (Oscar Lambret Centre in Lille and Eugène Marquis Centre in Rennes). The study population included all consecutive

patients with aPC (locally advanced or metastatic) who received FOLFIRINOX between January 2011 and December 2018, and for whom the protocol was reduced after at least four cycles of FOLFIRINOX. De-escalation was performed using oral (capecitabine) or intravenous (LV5FU2) Fluoropyrimidin, FOLFIRI [LV5FU2, irinotecan], FOLFOX [LV5FU2, oxaliplatin]. Patients under 18 years of age, those who had received less than four cycles of FOLFIRINOX, or who had a progression disease on FOLFIRINOX were excluded. As the number of patients included in the FOLFOX group or those who had received treatment other than 5FU monotherapy or FOLFIRI was low, we focused our attention on patients who had received de-escalation with 5FU or FOLFIRI. We investigated whether de-escalation should be performed after partial response (according to RECIST 1.1) or stable disease (according to RECIST 1.1) under FOLFIRINOX was sufficient to consider therapeutic decrementation. The primary endpoint was overall survival (OS), and the secondary endpoints were first progression-free survival (PFS1), second progression-free survival (PFS2) in the event of FOLFIRINOX reintroduction, and toxicity.

Treatment efficacy was evaluated by TAP CT-scan every three months. The data collected included the general characteristics of the population, metastatic or non-metastatic status at diagnosis and at the different lines of treatment, type of treatment received, date of introduction and progression, presence and type of toxicities, notion of de-escalation, if applicable the presence of a FOLFIRINOX reintroduction, notion, and date of death. The search for prognostic factors for maintenance was also performed.

French Data Protection Authority (CNIL agreement n°1595361) provided a waiver of informed consent for this retrospective study and permitted the publication of anonymized data.

## **2.2 Statistical analysis**

Median value (interquartile range) and frequency (percentage) were provided for the description of continuous and categorical variables, respectively. Medians and proportions were compared using Student's *t*-test and chi-square test (or Fisher's exact test, if appropriate), respectively. OS was calculated from the date of the first administration of L1 to date of death from any cause, or the date of the last follow-up, at which point data were censored. PFS1 was defined as the time between the start of the first cycle of FOLFIRINOX and the first objective progression (RECIST v1.1) of the tumor or death, whichever occurred first. PFS2 was defined as the time from reintroduction of FOLFIRINOX after maintenance therapy to objective tumor progression or death, whichever occurred first. Survival data were censored at the last follow-up. OS and PFS were estimated using the Kaplan-Meier method and described using median or rate at specific time points with 95% confidence intervals (CIs), and compared using the log-rank test. Follow-up time was estimated using a reverse Kaplan-Meier estimation when feasible. Objective tumor response was determined according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. Toxicity was evaluated according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria v4.0.

Cox proportional hazard models were performed to estimate hazard ratio (HR) and 95% confidence interval for factors associated with OS. The association of baseline parameters with OS was first assessed using univariate Cox analyses, and then parameters with *P* values of less than 0.05 were entered into a final multivariable Cox regression model. All analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA). *P* < 0.05 was considered statistically significant; all tests were two-sided.

### **3. RESULTS**

#### **3.1 Population characteristics**

We included 147 (46%) of 321 aPC patients treated with FOLFIRINOX as L1 therapy, who received therapeutic de-escalation after at least four cycles of FOLFIRINOX (Figure 2). The median age was 60.0 years (53.1-35.7); 54.4% were men. At the initiation of FOLFIRINOX, 32 (21.8%) patients had locally advanced pancreatic cancer (PC) and 115 (78.2%) had metastatic PC. The median total number of cycles of induction chemotherapy was 9.0 (6.0–11.0). Of these 147 patients, 66 (44.9%) received oral (capecitabine) or intravenous (LV5FU2) 5FU, 52 (35.4%) received FOLFIRI (5FU, folinic acid, and irinotecan), 25 (17%) received FOLFOX (5FU, folinic acid, and oxaliplatin), and 4 (2.7%) received other maintenance protocols, mainly olaparib in clinical trials. The population of the FOLFIRI group was older and performans status (PS) was higher than those of the 5FU group (Table 1).

#### **3.2 De-escalation strategy**

In the de-escalation strategy population, median OS was 16.1 months (95%CI=13.7-20.3) and median PFS1 was 9.4 months (95%CI=8.5-10.4) (Figure 3). There was no statistically significant improvement in OS and PFS1 depending on whether maintenance was started after 12 cycles of FOLFIRINOX or earlier (median OS: 20.5 vs. 15.0,  $P=0.2362$ ; median PFS1: 13.2 vs. 8.8 months,  $P=0.4234$ ) (Appendix, Figure A). Patients who received maintenance with FOLFIRI and 5FU had similar survivals (median OS: 18.7 vs. 16.6 months,  $P=0.8678$ ; median PFS1: 9.0 vs. 10.1, respectively,  $P=0.3327$ ) (Figure 4). On the other hand, there appeared to be a decrease in OS and PFS1 when de-escalation was performed with FOLFOX,

compared to FOLFIRI or 5FU (median OS: 11.8 vs. 18.7 and 16.6 months, P=0.5590; PFS1: 6.7 vs. 9.0 and 10.1 months, P=0.0265) (Figure 5). PFS1 was similar whether there was a response or stability under FOLFIRINOX, regardless of the chemotherapy regimen (5FU or FOLFIRI) (P=0.5857) (Figure 6).

Discontinuation of de-escalation therapy was mostly due to disease progression (n=108 [74%]). Six (4.1%) patients stopped the treatment due to grade 3-4 toxicities and 32 (21.9%) stopped treatment for other reasons, such as altered general condition or in relation to the oncologist's assessment (Table 1).

### **3.3 Adverse events**

In de-escalation population, 53 (37.6%) patients had grade 3-4 toxicities, most of which were digestive (n=21 [39.6%]) and neurological (n=16 [30.2%]). Eight (15.1%) patients had hematological toxicity (Table 2).

Among the 118 patients who received maintenance with FOLFIRI or 5FU, 37 (31.4%) had grade 3-4 toxicities including 26 (41.3%) in the FOLFIRI group and 11 (22%) in the 5FU group. Toxicities in the FOLFIRI maintenance group were mainly neurological (n=19 [73.1%]). In the 5FU group, toxicities were hematological (n=5 [45.5%]) and digestive (n=3 [27.3%]) (Table 2).

### **3.4 FOLFIRINOX reintroduction**

After progression under maintenance therapy by 5FU or FOLFIRI, reintroduction by triplet (FOLFIRINOX) or doublet of chemotherapy was performed in 28.1% of

patients, i.e., 5 (7.6%) received de-escalation with FOLFIRI and 27 (51.9%) received de-escalation with 5FU. In the FOLFIRI regimen, 4 patients had reintroduction by FOLFIRINOX and 1 had intensification by FOLFIRI-3 (Irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup> J1 and J3, folinic acid 400 mg/m<sup>2</sup> J1, continuous 5FU 2000 mg/m<sup>2</sup> J1-J2). In the 5FU maintenance group, 19 patients (70.4%) had reintroduction by FOLFIRINOX, 6 (22.2%) by FOLFIRI, and 2 (7.4%) by FOLFOX (Table 1). The median PFS2 in the 5FU maintenance group was 2.7 months (95%CI=1.7-22.3). Data were not available in the FOLFIRI group (p=0.2934) (Appendix Figure B).

### ***3.5 Prognostic factors***

The search for prognostic factors was carried out by univariate analysis on the 118 patients who received de-escalation with 5FU or FOLFIRI. Demographic parameters, tumor characteristics at diagnosis, whether clinical, radiological, or biological, were not associated with increased survival (Table 3). Similarly, the number of FOLFIRINOX cycles received, best response to FOLFIRINOX, and the presence of grade 3 or 4 toxicities were not significant prognostic factors.

## **4. DISCUSSION**

We aimed to describe the conditions of maintenance therapy in advanced pancreatic cancer in France. In our study, 46% of patients received therapeutic de-escalation after at least four cycles of FOLFIRINOX, showing that this strategy is widely used by French oncologists. Considering the limitations of a retrospective study, 5FU maintenance seems to be as effective as FOLFIRI. In contrast, PFS1 in FOLFOX

group was significantly lower than that in 5FU or in FOLFIRI groups ( $P=0.0265$ ). Previously, Reure *et al* showed that de-escalation of FOLFIRINOX after four to eight cycles with capecitabine was feasible (55). The median OS was 17 months and median PFS1 was 5 months. Franck *et al* analyzed survival in patients who received a maintenance strategy with FOLFIRI after two to six months of treatment with FOLFIRINOX regimen (66). In this cohort of 22 patients, the median PFS1 (considering FOLFIRINOX induction and subsequent FOLFIRI maintenance therapy) was 11 months. Another retrospective study published by Hann *et al* showed a PFS1 of 10.6 months (95%CI=6.7-14.4) and an OS of 18.3 months (95%CI=14.8-21.8) in a cohort of 13 cases in which patients received de-escalation treatment with 5FU after FOLFIRINOX regimen (67). Our results were obtained in a real-life population with inclusion starting before the presentation of the first results of the PRODIGE35 trial (56). In this Phase II trial, patients were randomized into three arms: 12 cycles of FOLFIRINOX (arm A), 8 cycles of FOLFIRINOX followed by maintenance with 5FU and leucovorin (LV5FU2) with the possibility of reintroducing FOLFIRINOX at disease progression (arm B), and sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI-3 (arm C). PFS at six months (primary endpoint) in arms A and B (47% and 44%) and median OS (10.1 and 11.2 months) were similar, while arm C appeared inferior. However, the neurotoxicity rate was higher in arm B after six months of treatment, mainly due to the higher number of oxaliplatin cycles received by the patients in this arm with FOLFIRINOX reintroduction. We observed different results in our study, with a significantly higher grade 3-4 toxicity rate with FOLFIRI maintenance than that with 5FU (41% vs. 22%,  $P=0.03$ ), especially for the neuropathy (73% vs. 9.1%,  $P=0.03$ ). These toxicities must be associated with FOLFIRINOX induction chemotherapy,

especially with oxaliplatin for neuropathy. Maintenance toxicity data were not available, due to the retrospective nature of the study.

In colorectal cancer, de-escalation of LV5FU2 treatment in responder patients after six cycles of FOLFOX reduced toxicities in OPTIMOX trials. This strategy also improved PFS compared to patients in whom treatment was suspended after 6-8 cycles (51) (52). In our study, the median OS (from the beginning of FOLFIRINOX) for all de-escalation regimens (i.e. 5FU, FOLFIRI, FOLFOX) was 16.4 months (95%CI=13.7-20.3) and the median PFS1 was 8.8 months (95%CI=8.3-9.7). These survivals were greater than those presented in the PRODIGE4/ACCORD11 trial as well as in the PRODIGE35-PANOPTIMOX trial (56), and similar to those shown in Reure *et al* retrospective study (55). The major limitation was the exclusion of early progressing patients, who were not able to receive a de-escalation regimen. Furthermore, our study included both locally advanced and metastatic aPC (vs. metastatic patients only in PRODIGE4/ACCORD11 and PRODIGE35-PANOPTIMOX), while the OS of locally advanced PC was expected to be more favourable (even if this was not observed in our study), which introduces a new bias for the interpretation of OS (68).

An interesting finding was the no obvious difference in survival between the FOLFIRI and 5FU maintenance groups, although patients' characteristics were not in favor of FOLFIRI (older and higher PS). Oral or IV 5FU is classically better tolerated than a FOLFIRI regimen, which is an additional argument to encourage oncologists to consider a therapeutic de-escalation by 5FU. There was more reintroduction in 5FU group than in FOLFIRI group (51.9% vs. 7.6%,  $P < 0.0001$ ) suggesting that this schedule was better tolerated than FOLFIRI. However, the higher reintroduction rate was not associated with higher survival. We also observed that patients with stable

disease and those with objective response had similar survival outcomes, suggesting that FOLFIRINOX de-escalation with 5FU or FOLFIRI was appropriate whatever the tumor response, once disease control has been achieved after at least four cycles of induction chemotherapy. Finally, we did not find any prognostic factors that would allow better patient selection; however, these prognostic and predictive factors of response to maintenance should be studied prospectively, by conducting ancillary studies of robust clinical trials such as PRODIGE35. Nevertheless, these interesting data from clinical practice support the development of further prospective maintenance studies, either de-escalation or switch maintenance, in order to improve therapeutic strategies for patients with aPC, maintaining tumor control while reducing toxicities. Thus, 5FU arm may be a reasonable reference arm in future randomized maintenance trials in aPC.

## **5. CONCLUSION**

We have shown that the de-escalation and maintenance strategy in aPC is currently widely accepted by French oncologists. In this trial, 5FU monotherapy de-escalation under FOLFIRINOX appeared to have similar results as those of FOLFIRI and may be an option in clinical routine, and as a reference arm in maintenance trials. Maintenance trials should be encouraged in aPC to establish this therapeutic strategy in order to improve both therapeutic efficacy and quality of life of patients.

## TABLES

Characteristics	Overall population N=147	FOLFIRI N= 66	5FU N=52	P
<b>Demographic parameters</b>				
Centre, N (%)				
Besançon	60 (40.8)	20 (30.3)	20 (38.5)	
Lille	55 (37.4)	36 (54.6)	11 (21.1)	
Rennes	32 (21.8)	10 (15.1)	21 (40.4)	
Age, median [IQR], years	60.0 [53.1 – 65.7]	66.2 [55.1 – 65.4]	56.4 [51.2 – 64.7]	0.0411
Gender, N (%)				0.9748
Male	80 (54.4)	37 (56.1)	29 (55.8)	
Female	67 (45.6)	29 (43.9)	23 (44.2)	
Familial history of cancer, N (%)				0.9497
No	46 (42.2)	19 (43.2)	17 (42.5)	
Yes	63 (57.8)	25 (56.8)	23 (57.5)	
Missing	38	22	12	
Personal history of cancer, N (%)				0.0605
No	123 (86.0)	53 (82.8)	49 (94.2)	
Yes	20 (14.0)	11 (17.2)	3 (5.8)	
Missing	4	2	0	
<b>Pathologic parameters</b>				
Stage at diagnosis, N (%)				0.2323
Localized	21 (14.3)	12 (18.2)	4 (7.7)	
Locally advanced	35 (23.8)	12 (18.2)	9 (17.3)	
Metastatic	91 (61.9)	42 (63.6)	39 (75.0)	
Primary tumor site, N (%)				0.0908
Head	79 (56.7)	29 (43.9)	31 (59.6)	
Body and/or tail	68 (46.3)	37 (56.1)	21 (40.4)	
Histological grade, N (%)				0.7230
Well or Moderately differentiated	52 (78.8)	27 (84.4)	17 (77.3)	
Poorly differentiated or Undifferentiated	14 (21.2)	5 (15.6)	5 (22.7)	
Missing	81	34	30	
<b>Tumor extension</b>				
Stage at chemotherapy initiation, N (%)				0.8508
Locally advanced	32 (21.8)	11 (16.7)	8 (15.4)	
Metastatic	115 (78.2)	55 (83.3)	44 (84.6)	
Number of metastatic sites, N (%)				0.9811
0	32 (21.8)	11 (16.7)	8 (15.4)	
1	87 (59.2)	41 (62.1)	33 (63.5)	
≥ 2	28 (19.0)	14 (21.2)	11 (21.1)	
Lymph node metastases, N (%)				0.1604
No	133 (90.5)	57 (86.4)	49 (94.2)	
Yes	14 (9.5)	9 (13.6)	3 (5.8)	
Liver metastases, N (%)				0.7166
No	57 (38.8)	22 (33.3)	19 (36.5)	
Yes	90 (61.2)	44 (66.7)	33 (63.5)	
Peritoneal metastases, N (%)				0.5576
No	124 (84.4)	56 (84.9)	42 (80.8)	
Yes	23 (15.6)	10 (15.1)	10 (19.2)	
Lung metastases, N (%)				0.9780
No	129 (88.8)	57 (86.4)	45 (86.5)	
Yes	18 (12.2)	9 (13.6)	7 (13.5)	
Other metastases, N (%)				0.6294
No	143 (97.3)	63 (95.5)	51 (98.1)	

Yes	4 (2.7)	3 (4.5)	1 (1.9)	
<b>Clinical parameters</b>				
Performance status (WHO), N (%)				0.0258
0	56 (38.6)	22 (34.4)	25 (48.1)	
1	85 (58.6)	41 (64.1)	25 (48.1)	
≥ 2	4 (2.8)	1 (1.5)	2 (3.8)	
Missing	2	2	0	
Body mass index, N (%), kg/m <sup>2</sup>	23.1 [20.7 – 25.6]	23.0 [20.4 – 25.7]	23.2 [21.2 – 26.2]	0.3500
Missing	2	2	0	
Pain, N (%)				0.7355
No	90 (63.8)	45 (70.3)	33 (67.4)	
Yes	51 (36.2)	19 (29.7)	16 (32.6)	
Missing	6	2	3	
Jaundice, N (%)				1.0000
No	135 (94.4)	59 (92.2)	47 (94.0)	
Yes	8 (5.6)	5 (7.8)	3 (6.0)	
Missing	4	2	2	
Ascites, N (%)				0.6938
No	136 (95.8)	60 (93.8)	48 (96.0)	
Yes	6 (4.2)	4 (6.2)	2 (4.0)	
Missing	5	0	2	
<b>Biological parameters</b>				
Albumin, median [IQR], g/L	40.0 [35.0 – 43.0]	39.3 [35.5-42.1]	41.0 [38.5-44.0]	0.1266
< 35	18 (20.7)	9 (22.5)	0	0.1083
≥ 35	69 (79.3)	31 (77.5)		
Missing	60	26		
Lymphocytes, median [IQR], mm <sup>3</sup>	1530.0 [1270.0 – 2100.0]	1510.0 [1200.0 – 2184.0]	1540.0 [1280.0 – 1720.0]	0.6683
< 1000	9 (9.5)	6 (12.8)	0	0.4595
≥ 1000	86 (90.5)	41 (87.2)		
Missing	52	19		
Neutrophil-to-lymphocyte ratio, median [IQR]	2.93 [2.13 – 4.46]	2.95 [2.14 – 5.85]	3.06 [2.13 – 4.30]	0.7150
< 5	74 (77.9)	34 (72.3)	0	0.3268
≥ 5	21 (22.1)	13 (27.7)		
Missing	52	19		
CA19-9, median [IQR], U/ml	605.0 [69.0 – 4756.0]	310.0 [25.0 – 3528.0]	562.5 [238.0 – 4000.0]	0.3818
< 37	30 (23.1)	19 (32.2)	0	0.0849
≥ 37	100 (76.9)	40 (67.8)		
Missing	17	7		
<b>Previous treatment</b>				
Primary tumor resection, N (%)				0.1883
Yes	22 (15.0)	12 (18.2)	5 (9.6)	
No	125 (85.0)	54 (81.8)	47 (90.4)	
Adjuvant chemotherapy, N (%)				0.4294
Yes	17 (11.6)	8 (12.1)	48 (92.3)	
No	130 (88.4)	58 (87.9)	4 (7.7)	
Radiotherapy, N (%)				1.0000
Yes	2 (1.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	
No	145 (98.6)	65 (98.5)	52 (100.0)	
<b>First-line chemotherapy</b>				
Number of cycles of FOLFIRINOX, median [IQR]	9.0 [6.0 – 11.0]			
<8 cycles		16 (24.2)	6 (11.5)	0.1056

8-11 cycles		29 (44.0)	32 (61.6)	
>12 cycles		21 (31.8)	14 (26.9)	
Regimen after FOLFIRINOX, N (%)				
FOLFIRI	66 (44.9)			
FP monotherapy (capecitabine or LV5FU2)	52 (35.4)			
FOLFOX	25 (17.0)			
Other	4 (2.7)			
RECIST best response, N (%)				0.3339
Complete or partial response	69 (51.9)	31 (50.0)	31 (60.8)	
Stability	61 (45.9)	29 (46.8)	20 (39.2)	
Progression	3 (2.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	
Missing	14	4	1	
Toxicity of grade 3 or 4, N (%)				0.0302
No	88 (62.4)	37 (58.7)	39 (78.0)	
Yes	53 (37.6)	26 (41.3)	11 (22.0)	
	<i>Digestive</i>	21 (39.6)	0 (0.0)	3 (27.3)
	<i>Hematology</i>	8 (15.1)	1 (3.9)	5 (45.5)
	<i>Neurology</i>	16 (30.2)	19 (73.1)	1 (9.1)
	<i>Other</i>	8 (15.1)	6 (23.1)	2 (18.2)
Missing	6	3	2	
Reason for discontinuation, N (%)				0.8714
Progression	107 (73.3)	49 (75.4)	42 (80.8)	
Toxicity	7 (4.8)	3 (4.6)	2 (3.8)	
Other	32 (21.9)	13 (20.0)	8 (15.4)	
Missing	1	1	0	
<b>Reintroduction of Oxaliplatin and/or Irinotecan, N (%)</b>				<0.001
No		61 (92.4)	25 (48.1)	
Yes		5 (7.6)	27 (51.9)	
	<i>FOLFIRINOX</i>	4 (80.0)	19 (70.4)	
	<i>FOLFIRI or FOLFIRI-3</i>	1 (20.0)	6 (22.2)	
	<i>FOLFOX</i>	0 (0.0)	2 (7.4)	
<b>Second-line chemotherapy administration, N (%)</b>				0.3059
No		15 (22.7)	27 (51.9)	
Yes		51 (77.3)	25 (48.1)	
	<i>GEMCITABINE</i>	43 (84.3)	24 (96.0)	
	<i>FOLFIRI</i>	2 (3.9)	0 (0.0)	
	<i>FOLFOX</i>	3 (5.9)	0 (0.0)	
	<i>CISPLATINE</i>	2 (3.9)	1 (4.0)	
	<i>GEMOX</i>	1 (2.0)	0 (0.0)	

**Table 1** : Characteristics of the whole patient population (N=147) and the population receiving FOLFIRI (N=66) or 5FU maintenance (N=52). 5FU, 5-fluorouracil; WHO, World Health Organization; FP, Fluoropyrimidine.

Toxicity of grade 3 or 4, N (%)	De-escalation therapy (N=147)	FOLFIRI (N=66)	5FU (N=52)	P=0.0302
No	88 (62.4)	37 (58.7)	39 (78.0)	
Yes	53 (37.6)	26 (41.3)	11 (22.0)	
	<i>Digestive</i>	21 (39.6)	0 (0.0)	3 (27.3)
	<i>Hematological</i>	8 (15.1)	1 (3.9)	5 (45.5)
	<i>Neurological</i>	16 (30.2)	19 (73.1)	1 (9.1)
	<i>Other</i>	8 (15.1)	6 (23.1)	2 (18.2)
Missing	6	3	2	

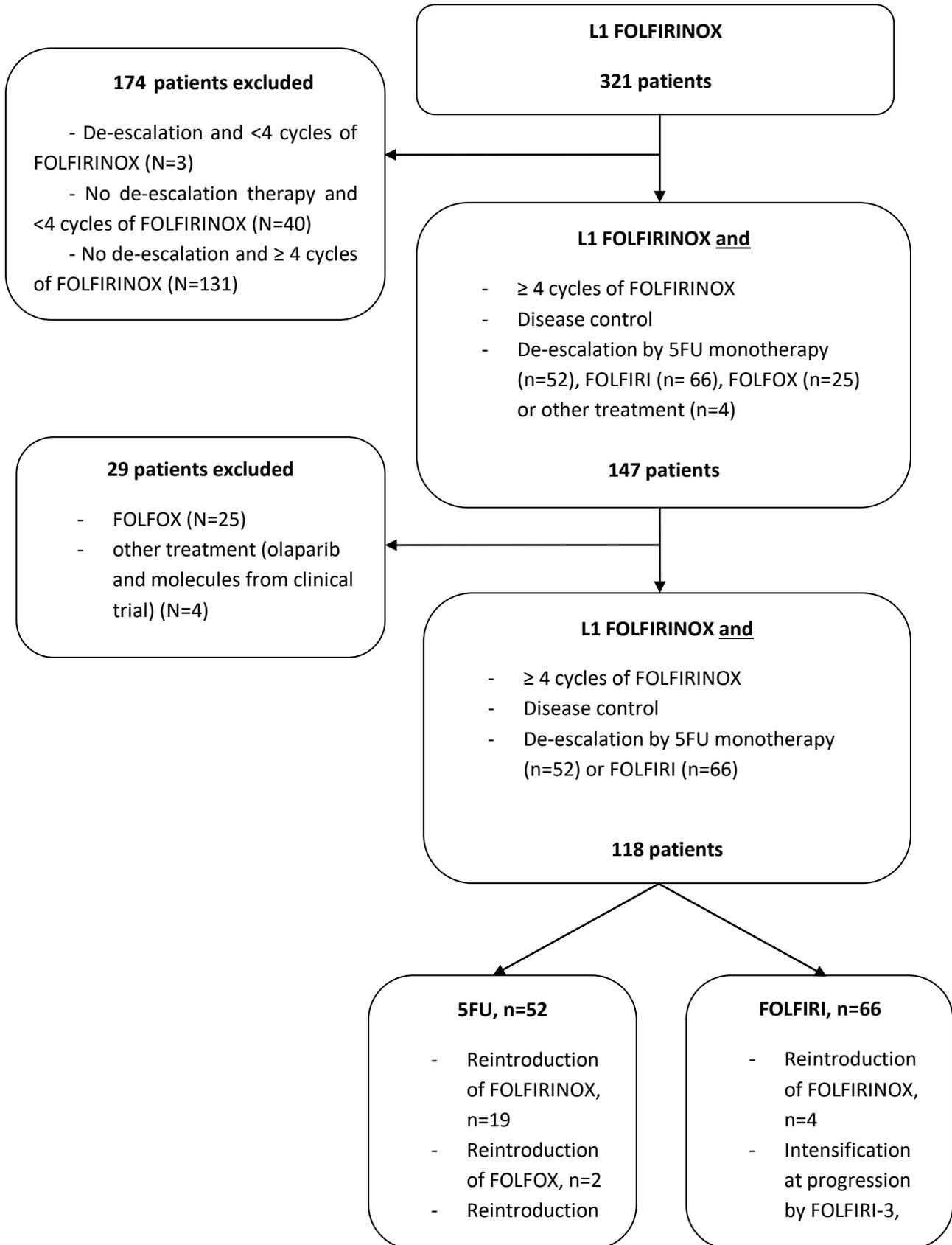
**Table 2** : Descriptive analysis of toxicities in patients who had a de-escalation strategy.

Parameters	HR (95% CI)	P
<b>Demographic parameters</b>		
Age, years	1.009 (0.988 – 1.030)	0.4040
Gender		
Male	1.00 (Reference)	
Female	1.132 (0.766 – 1.674)	0.5330
Family history of cancer		
No	1.00 (Reference)	
Yes	1.260 (0.791 – 2.007)	0.3297
Personal history of cancer		
No	1.00 (Reference)	
Yes	0.913 (0.508 – 1.640)	0.7604
<b>Pathologic parameters</b>		
Stage at diagnosis		
Localized	1.00 (Reference)	
Locally advanced	1.127 (0.545 – 2.328)	
Metastatic	1.221 (0.658 – 2.268)	0.8029
Primary tumor site		
Head	1.00 (Reference)	
Body and/or Tail	1.018 (0.691 – 1.500)	0.9292
Histological grade		
Well or moderately differentiated	1.00 (Reference)	
Poorly differentiated or undifferentiated	0.884 (0.422 – 1.850)	0.7433
<b>Tumor extension</b>		
Stage at chemotherapy initiation		
Locally advanced	1.00 (Reference)	
Metastatic	1.090 (0.653 – 1.819)	0.7419
Number of metastatic sites		
0	1.00 (Reference)	
1	1.172 (0.690 – 1.991)	
≥ 2	0.924 (0.499 – 1.711)	0.5842
Lymph node metastases		
No	1.00 (Reference)	
Yes	0.876 (0.467 – 1.643)	0.6803
Liver metastases		
No	1.00 (Reference)	
Yes	1.300 (0.863 – 1960)	0.2098
Peritoneal metastases		
No	1.00 (Reference)	
Yes	0.645 (0.373 – 1.117)	0.1178
Lung metastases		
No	1.00 (Reference)	
Yes	0.940 (0.543 – 1.630)	0.8269
Other metastases		
No	1.00 (Reference)	
Yes	0.930 (0.341 – 2.538)	0.8881
<b>Clinical parameters</b>		
Performance status (WHO)		
0	1.00 (Reference)	

1	0.973 (0.653 – 1.452)	
≥ 2	0.888 (0.214 – 3.683)	0.9810
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	1.020 (0.973 – 1.069)	0.4191
Pain		
No	1.00 (Reference)	
Yes	0.989 (0.641 – 1.524)	0.9592
Jaundice		
No	1.00 (Reference)	
Yes	0.901 (0.416 – 1.954)	0.7925
Ascites		
No	1.00 (Reference)	
Yes	1.358 (0.590 – 3.126)	0.4721
<b>Biological parameters</b>		
Albumin, g/L		
<35	1.006 (0.962 – 1.052)	0.7907
≥35	1.00 (Reference)	
Lymphocytes, mm <sup>3</sup>		
<1000	1.311 (0.615 – 2.794)	0.4837
≥1000	1.548 (0.702 – 3.414)	0.2789
Neutrophil-to-lymphocyte ratio		
<5	1.00 (Reference)	
≥5	0.978 (0.913 – 1.048)	0.5325
CA19-9, UI/mL		
<37	0.800 (0.468 – 1.368)	0.4150
≥37	1.00 (Reference)	
1.135 (0.688 – 1.872)		0.6206
<b>Previous treatment</b>		
Primary tumor resection		
Yes	1.00 (Reference)	
No	1.359 (0.757 – 2.441)	0.3043
Adjuvant chemotherapy		
Yes	1.00 (Reference)	
No	1.101 (0.554 – 2.190)	0.7838
Radiotherapy		
Yes	1.00 (Reference)	
No	1.658 (0.230 – 11.947)	0.6158
<b>First-line chemotherapy</b>		
Number of cycles of FOLFIRINOX		
<8 cycles	1.365 (0.764 – 2.440)	
8-11 cycles	1.143 (0.735 – 1.778)	
≥12 cycles	1.00 (Reference)	0.5725
RECIST best response		
Complete or partial response	1.00 (Reference)	
Stability	0.988 (0.660 – 1.479)	0.9545
Toxicity of grade 3 or 4		
No	1.00 (Reference)	
Yes	1.089 (0.715 – 1.659)	0.6915

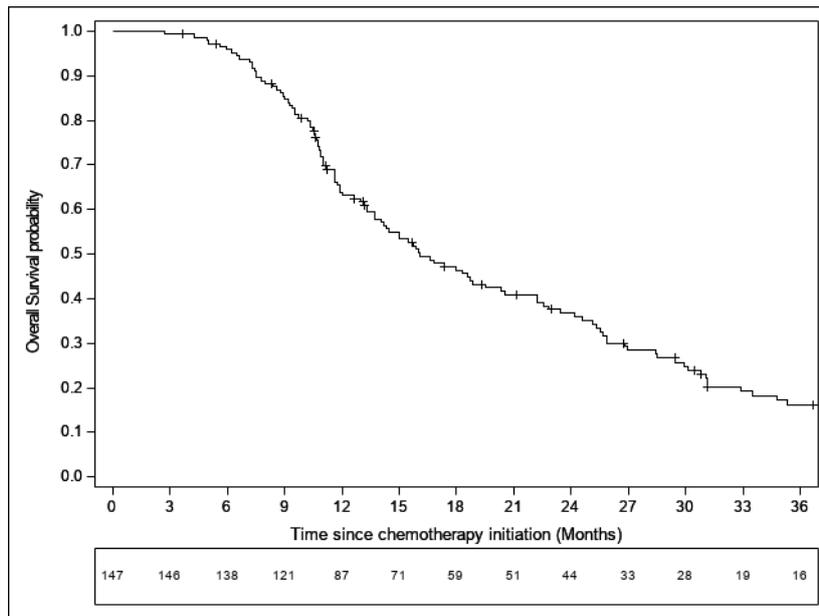
**Table 3** : Assessment of prognostic factors related to therapeutic de-escalation (univariate analysis, N=118).

## FIGURES

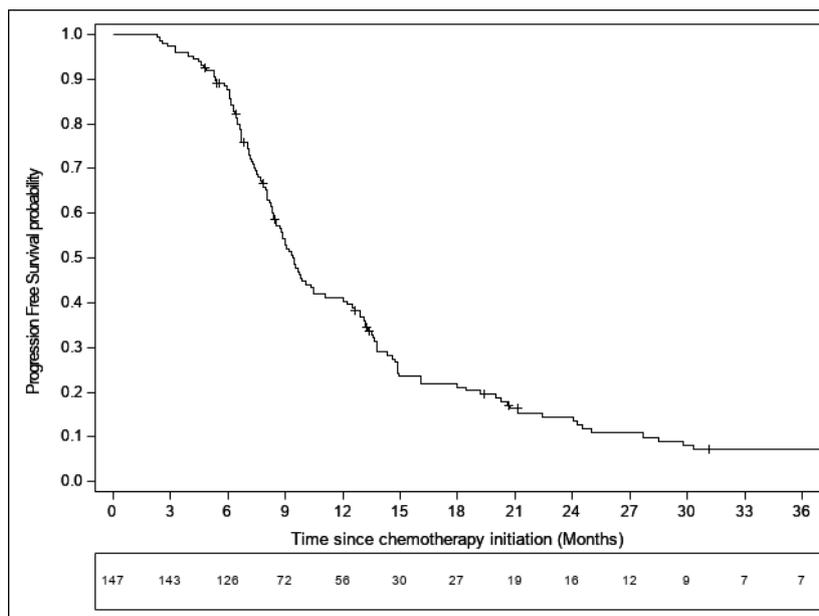


**Figure 2** : Flow chart.

### Overall survival

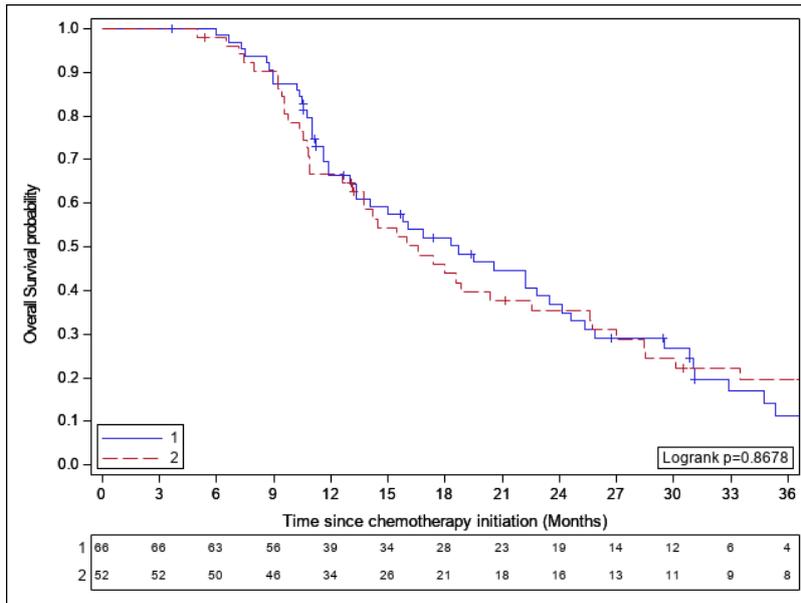


### First progression free survival



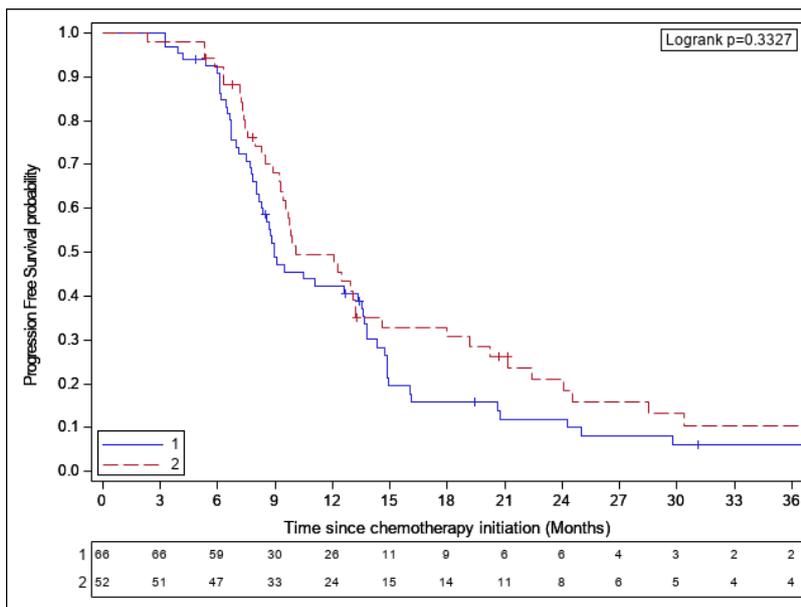
**Figure 3** : Assessment of overall survival and progression-free survival 1 under maintenance therapy (median OS 16.1 [95%CI=13.7-20.3]; median PFS1 9.4 [95%CI=8.5-10.4]).

*Overall survival*



1 : FOLFIRI 18.7 [13.1-22.6]  
2 : 5FU 16.6 [13.3-23.5]

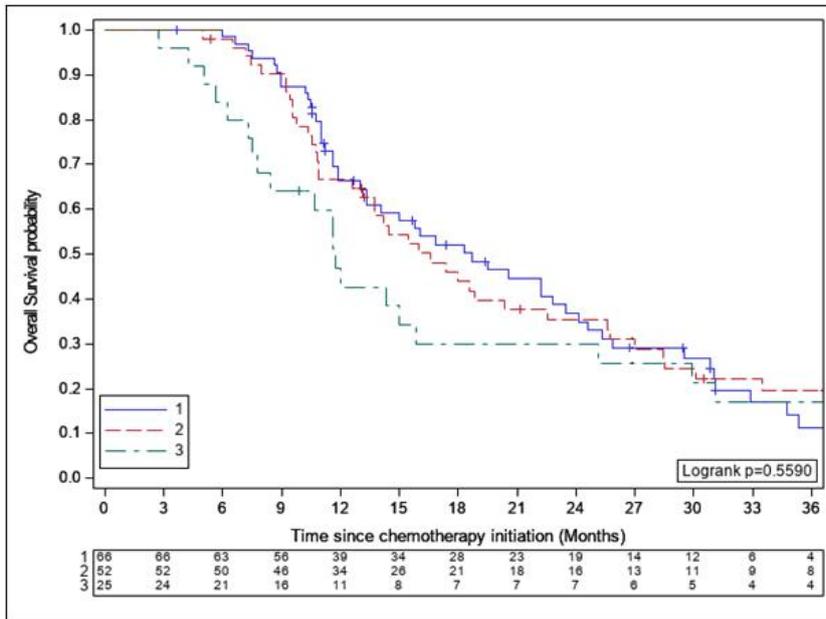
*First progression free survival*



1 : FOLFIRI 9.0 [9.3-13.2]  
2 : 5FU 10.1 [8.2-13.5]

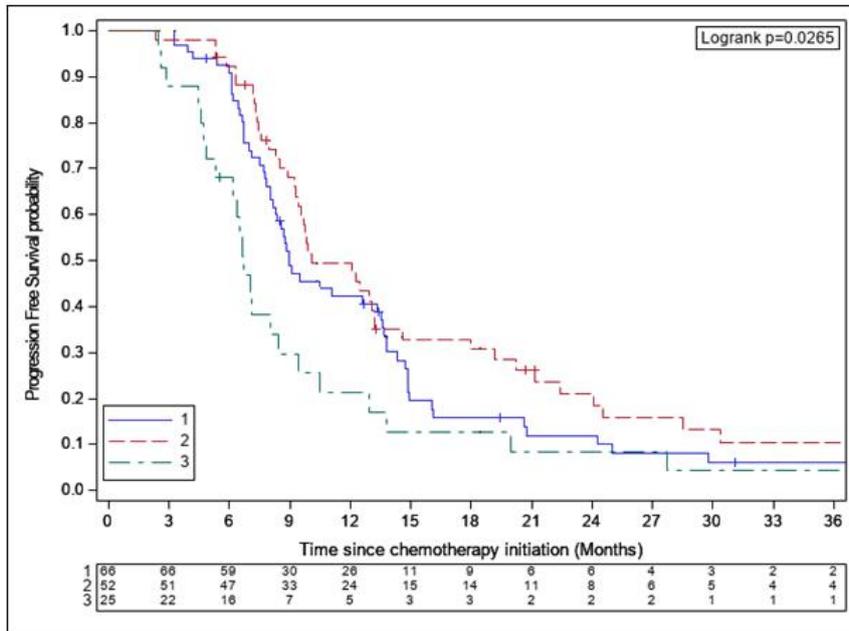
**Figure 4** : Overall survival and PFS1 curves in FOLFIRI maintenance group (1) and 5FU maintenance group (2) (n=118).

Overall survival



1 : FOLFIRI 18.7 [13.3-23.5]  
 2 : 5FU 16.6 [13.1-22.6]  
 3 : FOLFOX 11.8 [7.8-15.9]

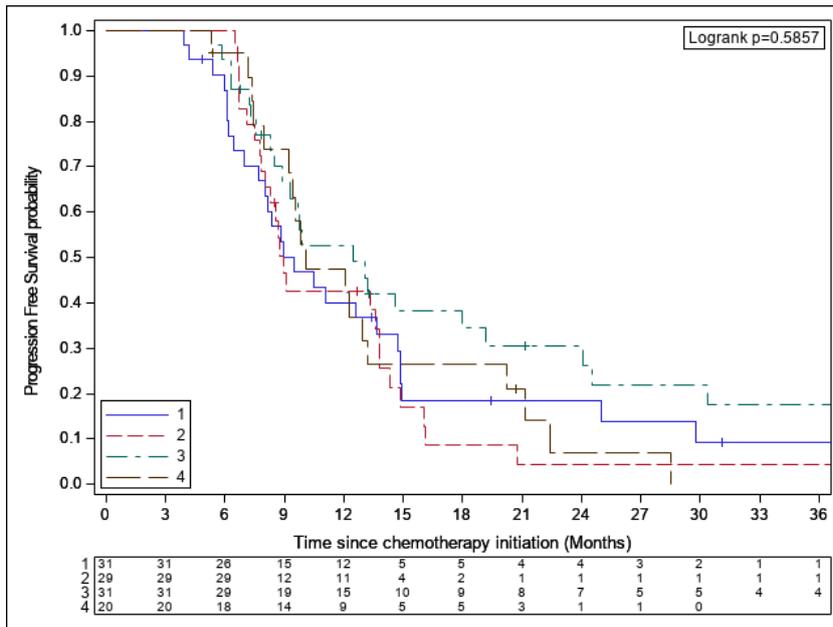
First progression free survival



1 : FOLFIRI 9.0 [8.2-13.5]  
 2 : 5FU 10.1 [9.3-13.2]  
 3 : FOLFOX 6.7 [5.3-8.4]

**Figure 5** : Overall survival and PFS1 curves by de-escalation received (n=147).

*First progression free survival*

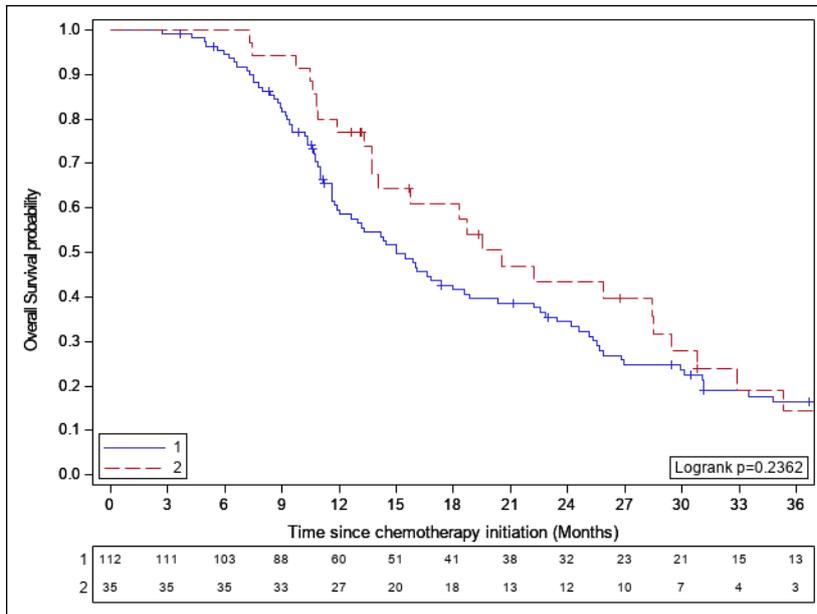


- 1 : FOLFIRI + complete/partial response 9.5 [7.7-13.6]
- 2 : FOLFIRI + stable disease 9.0 [7.9-13.8]
- 3 : 5FU + complete/partial response 12.5 [8.9-19.2]
- 4 : 5FU + stable disease 10.1 [8.0-13.2]

**Figure 6** : Analysis of PFS1 under de-escalation by FOLFIRI or 5FU depending on the response under FOLFIRINOX (n=118).

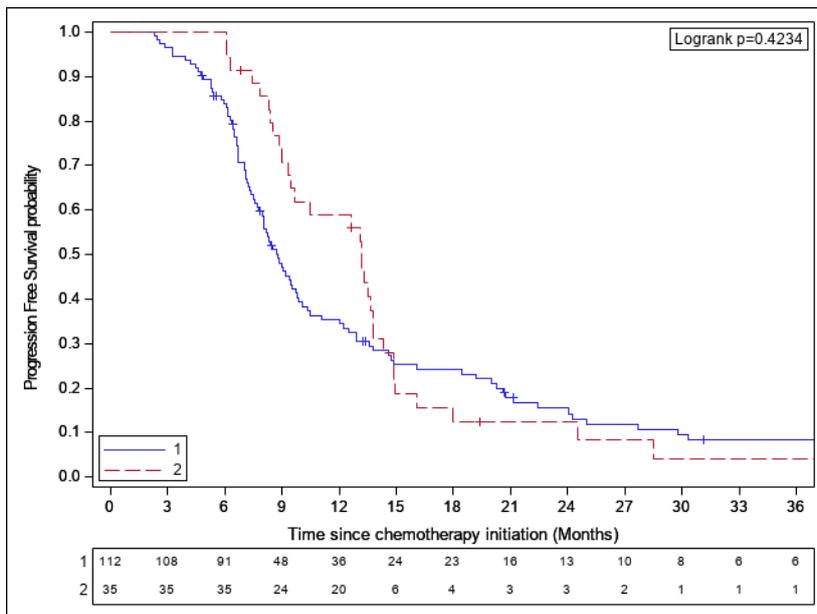
# APPENDIX

## Overall survival



1 : <11 cycles : 15.0 [11.9-18.6]  
 2 : ≥12 cycles : 20.5 [13.7-28.5]

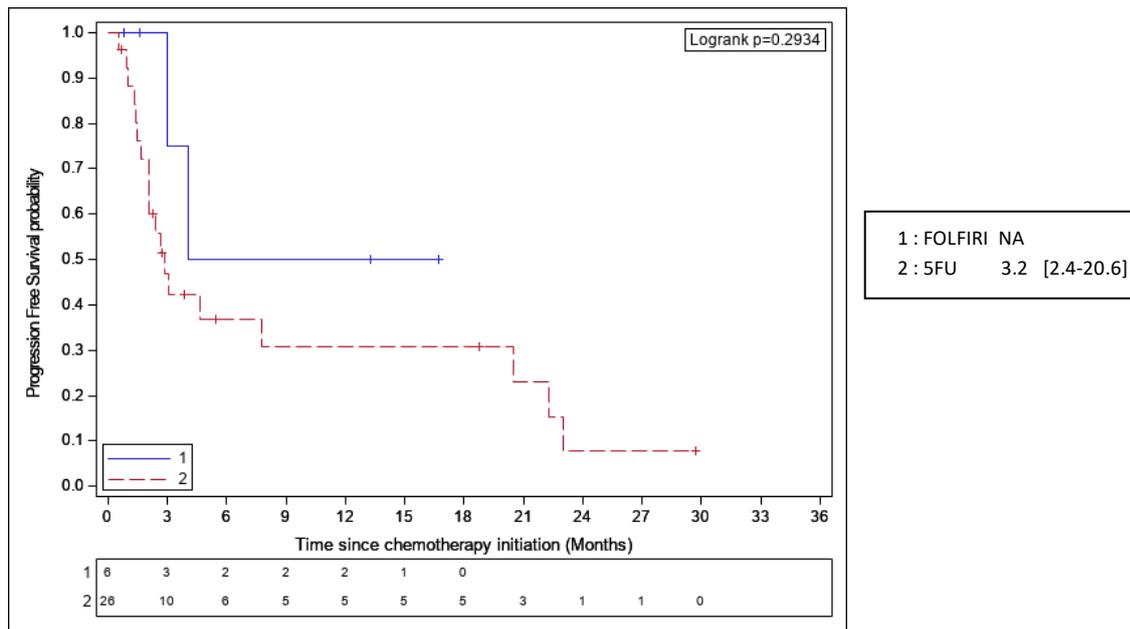
## First progression free survival



1 : <11 cycles : 8.8 [7.8-9.8]  
 2 : ≥12 cycles : 13.2 [9.3-13.8]

**Appendix Figure A** : Assessment of overall survival and PFS1 according to the number of FOLFIRINOX cycles received before therapeutic de-escalation. PFS1, first progression-free.

Second progression free survival



**Appendix Figure B** : Analysis of PFS2 according to the type of maintenance chemotherapy. PFS2, second progression-free survival.

#### **IV. DISCUSSION DE L'ARTICLE**

Dans cette étude, nous avons cherché à faire un état des lieux de l'utilisation de la chimiothérapie de maintenance dans le cancer du pancréas avancé en France. Comme mentionné dans l'article ci-dessus, nous nous sommes intéressés à la fois aux cancers du pancréas métastatiques mais également aux cancers du pancréas localement avancés qui ne pouvaient prétendre à une prise en charge par chirurgie ou radiothérapie. Nous avons ainsi colligé des données issues de 5 centres français, issus de différentes régions, afin d'obtenir une vision la plus réaliste des pratiques oncologiques françaises. La chimiothérapie de maintenance est ici étudiée sous toutes ses formes possibles, la plupart des études ne s'intéressant qu'à un schéma unique de maintenance. Ici, dans cette étude observationnelle, nous avons constaté que la pratique de désescalade thérapeutique dans le cancer du pancréas avancé était pratique courante, et qu'elle permettait de poursuivre la chimiothérapie au-delà des 12 cycles de FOLFIRINOX recommandés par la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Le protocole FOLFIRINOX est peu utilisé dans le monde en raison de sa toxicité. Il est plus facilement utilisé en France chez les patients ayant un état général satisfaisant (PS 0-1). Cette étude montre que la désescalade thérapeutique est faisable et largement utilisée en pratique, suggérant que la toxicité du traitement est modulable sans être délétère sur la survie ou sur la possibilité de recourir à un traitement de deuxième ligne. Les schémas d'induction utilisés dans cette étude variaient sensiblement sur les doses d'irinotécan et de 5FU. Nous avons dû d'abord montrer que les protocoles FOLFIRINOX et FOLFOXIRI étaient similaires en terme de survie et de toxicité. Il s'agit de la première étude, bien que rétrospective et non randomisée, comparant directement le FOLFIRINOX et le FOLFOXIRI (58).

Une fois cette étude préliminaire réalisée, nous avons montré que différents schémas de maintenance étaient utilisés après une induction par FOLFIRINOX dans le CPA : le FOLFIRI, le 5FU oral (capecitabine) ou intraveineux et le FOLFOX. Quelques rares patients (n=4) ont également reçu de l'olaparib en maintenance dans le cadre d'essais cliniques (notamment l'essai POLO). Dans la majorité des cas, les protocoles de désescalade utilisés étaient principalement le FOLFIRI (n=66) et le 5FU (n=52). En effet, la principale toxicité limitante dans le FOLFIRINOX est la neurotoxicité cumulative liée à l'oxaliplatine, ce qui explique l'utilisation plus faible du FOLFOX en entretien. Dans notre population de maintenance, la survie globale médiane était de 16.1 mois (IC95%=13.7-20.3) et la SSP1 médiane était de 9.4 mois (IC95%=8.5-10.4). Il n'y a pas de différence significative en terme de survie entre les schémas FOLFIRI et 5FU (SG médiane de 18.7 vs 16.6 mois, p=0.8678 ; SSP1 médiane de 9.0 vs 10.1 mois, p=0.3327), bien que la population du groupe FOLFIRI soit plus âgée et en moins bon état général que dans le groupe 5FU. En revanche, le protocole FOLFOX semble être associé à une diminution statistiquement significative de la SSP1 (SSP1 médiane de 6.7 mois, p=0.0265) et une tendance non significative à une plus faible survie globale (SG médiane de 11.8 mois, p=0.5590). Le taux de toxicités de grade 3-4 était moindre dans le groupe 5FU (22%) que dans le groupe FOLFIRI (41.3%). La neurotoxicité était plus importante dans le bras FOLFIRI que dans le groupe 5FU (73.1 vs 9.1%). Cette toxicité cumulative, qui survient en général à partir du sixième cycle d'oxaliplatine (53), ne semble pas être corrélée au nombre de cycles de FOLFIRINOX d'induction reçus puisque davantage de patients ont reçu plus de 8 cycles dans le groupe 5FU que dans le groupe FOLFIRI. Il y avait davantage de toxicités hématologiques et digestives de grades 3-4 dans la population traitée par 5FU que celle traitée par FOLFIRI (45.5% et 27.3% vs 3% et

0% respectivement). Le taux de réintroduction était plus important dans le groupe 5FU que dans le groupe FOLFIRI (51.9% vs 7.6%). Cependant, la réintroduction de la chimiothérapie d'induction n'est pas reliée à l'amélioration de la survie globale, qui ne diffère pas de manière statistiquement significative entre les deux groupes, ni à la possibilité d'administrer une deuxième ligne de chimiothérapie. En effet, seuls 48.1% des patients ayant reçu une maintenance par 5FU ont pu recevoir une deuxième ligne contre 77.3% des patients traités par FOLFIRI. Dans l'étude PRODIGE4-ACCORD11, le taux de deuxième ligne dans le groupe FOLFIRINOX était de 47% et de 50% dans le groupe gemcitabine. Dans l'étude de Von Hoff *et al* comparant gemcitabine plus nab-paclitaxel et gemcitabine en monothérapie, 38% des patients ont reçu une deuxième ligne dans le bras gemcitabine plus nab-paclitaxel contre 42% dans le bras gemcitabine seul. Il semble donc essentiel de déterminer des facteurs prédictifs de maintenance, mais également de réintroduction de la chimiothérapie d'induction afin de déterminer quels patients seraient davantage susceptibles d'en bénéficier. La recherche de facteurs prédictifs n'a pas été possible dans notre étude en raison de l'absence de groupe contrôle de même pronostic disponible. Enfin, nous avons montré que l'importance de la réponse thérapeutique sous FOLFIRINOX n'influait pas sur la survie et ne conditionnait pas l'initiation de la chimiothérapie de maintenance. Celle-ci peut donc être initiée dès lors qu'une stabilité lésionnelle est observée et il ne semble pas nécessaire d'attendre une réponse partielle pour espérer obtenir une survie plus prolongée sous maintenance.

Dans l'étude de Reure *et al*, étude rétrospective qui évaluait la faisabilité d'une maintenance par capecitabine après 4 à 8 cycles de FOLFIRINOX dans le CPa, la SG était de 17 mois et la SSP de 5 mois (55). Soixante-quatorze pourcents des patients avaient reçu une réintroduction par FOLFIRINOX ou FOLFOX à progression.

Ces chiffres sont comparables à l'étude de Hann *et al*, qui étudiait rétrospectivement la maintenance par 5FU après 6 cycles de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX chez 13 patients (67). Dans cette étude, la SG était de 18.3 mois (IC 95%=14.8-21.8) et la SSP1 était de 10.6 mois (IC 95%=6.7-14.4) et 85% des patients ont pu recevoir une réintroduction par FOLFIRINOX (n=6) ou FOLFOX (n=5). Une autre étude rétrospective qui étudiait un schéma de maintenance par FOLFIRI après 2 à 6 mois de FOLFIRINOX chez 22 patients, a montré une SSP1 médiane de 11 mois et une SG très élevée de 46 mois (66). Toutefois, ces résultats peuvent être biaisés en raison du faible nombre de patients et de la présence parmi l'effectif d'un patient à la survie très prolongée (SSP1 de 61 mois).

Comme mentionné en introduction, il n'existe qu'une seule étude prospective qui a étudié la chimiothérapie de maintenance dans le cancer du pancréas métastatique. L'étude de phase II PRODIGE35-PANOPTIMOX (56), dont les résultats préliminaires sont parus à l'ASCO 2018, a étudié trois schémas de maintenance après randomisation : le bras A comprenait 12 cycles de FOLFIRINOX tels que préconisés dans l'étude PRODIGE4-ACCORD11 avec surveillance jusqu'à progression, le bras B comprenait 8 cycles de FOLFIRINOX suivis d'une désescalade par LV5FU2 avec réintroduction possible de FOLFIRINOX à progression, et le bras C comprenait une alternance entre 2 mois de Gemcitabine et 2 mois de FOLFIRI-3 (schéma FIRGEM) (70). Il n'y avait pas de différence de survie entre les bras A et B (SSP 6 mois 47% vs 44%, SG 10.1 mois vs 11.2 mois respectivement) mais le taux de neurotoxicité après 6 mois était plus important dans le bras maintenance, rattaché au plus grand nombre de cures reçues d'oxaliplatine en raison de la réintroduction possible du FOLFIRINOX. En revanche, le schéma FIRGEM semblait un peu moins efficace avec une SSP à 6 mois de 34% et une SG à 7.3 mois.

Ce travail de thèse s'est également attaché à rechercher des éventuels facteurs pronostiques sous maintenance. Dans la littérature, de nombreux facteurs pronostiques ont été décrits, que ce soit le statut NLR, le taux basal de CA 19-9, le PS ou la présence de métastases hépatiques (30)(31)(35). Cependant, dans l'analyse univariée portant sur les 118 patients ayant reçu une désescalade par 5FU ou FOLFIRI, aucun facteur pronostique statistiquement significatif n'a été retrouvé. Ceci peut s'expliquer par un manque de puissance de l'étude liée au nombre de sujet ou à des biais de recueil liés au caractère rétrospectif de l'étude.

Cette étude observationnelle et rétrospective est la première basée sur une cohorte de vie réelle d'une telle ampleur. La majorité des études rétrospectives de maintenance dans le CPa ne comportent qu'une trentaine de patients en moyenne. Bien qu'elle soit constituée d'une cohorte importante, elle fait face à plusieurs biais. Le premier est inhérent à sa nature rétrospective. En effet, on ne peut s'affranchir d'un biais de recueil, ainsi qu'un nombre non-négligeable de données manquantes. Ainsi, les raisons pour lesquelles la maintenance est débutée ne sont pas toujours clairement exprimées dans les dossiers, et bien que la toxicité soit la raison la plus souvent évoquée, la désescalade est parfois initiée pour des raisons plus subjectives. Les taux de survie globale observés dans notre étude sous maintenance sont plus importants que dans l'étude princeps PRODIGE4-ACCORD11 (40). Toutefois, l'étude étant rétrospective, on peut se poser la question d'un biais de sélection de notre cohorte, dont les patients ont été sélectionnés parce qu'ils étaient en mesure de recevoir une désescalade thérapeutique, et présentaient peut-être des facteurs de meilleurs pronostics que la cohorte de Conroy. Il est également possible de critiquer l'éventuel biais de classement. En effet, un faible pourcentage de patients a reçu une désescalade en deux temps (d'abord par FOLFIRI, puis par

5FU), et nous avons dû trancher au cas par cas pour classer les patients dans la catégorie la plus appropriée selon leur histoire clinique et le nombre de cycles reçus par protocole. Par ailleurs, dans le cadre d'une étude portant sur la chimiothérapie de maintenance, il semble essentiel d'ajouter aux toxicités des données de qualité de vie. En l'absence d'un questionnaire standardisé qu'il n'est possible de proposer que dans des essais prospectifs, ces données manquent à notre vision d'ensemble. Nous avons rappelé dans l'introduction de cette thèse que l'objectif premier d'une chimiothérapie palliative était de prolonger la survie sans altérer la qualité de vie, et le taux de toxicités n'est pas toujours corrélé à ce paramètre. Ceci amène à critiquer la conception de ce projet. En effet, il existe plusieurs façons d'aborder une étude qui porte sur la stratégie de maintenance. L'un des objectifs des essais de maintenance peut être d'améliorer le taux de survie globale, ou à défaut la SSP1, en se basant sur l'idée que poursuivre la chimiothérapie le plus longtemps possible est plus efficace que d'effectuer une pause thérapeutique en maintenant une pression oncogénique sur la maladie. Une autre manière de conceptualiser un essai portant sur la maintenance est de choisir comme objectif premier la diminution des toxicités sans diminution de la survie, et ce dans le but d'obtenir une meilleure qualité de vie. Nous avons choisi comme critère de jugement principal la survie globale, puisque ces données sont plus facilement exploitables dans une étude rétrospective, et que, comme mentionné ci-dessus, nous n'étions pas en possession de données exhaustives concernant les toxicités et la qualité de vie. Cet essai ayant comme objectif de ne faire que l'état des lieux de la maintenance dans le CPa, il est difficile d'en tirer des recommandations claires sur la désescalade thérapeutique. Toutefois, on peut observer que celle-ci est largement utilisée dans différents centres français, issus de régions différentes et aux pratiques variées. De plus, bien que les

recommandations actuelles soient de ne réaliser que 12 cycles de FOLFIRINOX, la tendance est de poursuivre le traitement au-delà des 12 cycles, et ce jusqu'à progression. Très peu de patients ont reçu une pause thérapeutique sous maintenance (n=2), cette pause ayant été réalisée en raison d'excellente réponse thérapeutique ou de toxicité inacceptable, et la plupart poursuivait le traitement jusqu'à progression. Le schéma de maintenance par 5FU, qui est le plus souvent retrouvé dans la bibliographie, semble être moins toxique que le schéma par FOLFIRI et aussi efficace en terme de survie. Il semble que ce soit le schéma à privilégier dans la conception de futurs essais prospectifs de maintenance dans le CPa. En revanche, le schéma par FOLFOX semble moins pertinent, que ce soit en termes de survie ou de neuro-toxicité.

## **V. CONCLUSION**

L'évolution des pratiques semble primordiale afin de mieux prendre en charge les patients atteints d'un cancer du pancréas avancé. Le protocole FOLFIRINOX a permis l'amélioration de la survie chez ces patients, au prix de l'augmentation des toxicités chimio-induites. La stratégie de maintenance, dont l'objectif double est de diminuer les toxicités liées au FOLFIRINOX et d'améliorer la survie globale, est couramment utilisée dans la pratique oncologique française. L'allègement par 5FU semble être moins toxique que l'allègement par FOLFIRI sans altérer la survie des patients. Depuis la parution des premiers résultats de l'étude PRODIGE35-PANOPTIMOX, la chimiothérapie de maintenance est une option envisageable dans les recommandations de la SNFGE, mais les modalités de réalisation sont encore imprécises. Notre étude permet de poser les bases de futurs essais prospectifs

randomisés qui seraient susceptibles de comparer, à l'instar des essais OPTIMOX, une chimiothérapie *stop and go* et une maintenance par 5FU, oral ou intraveineux, afin de confirmer ces résultats préliminaires.

## Références

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* févr 2019;10(1):10-27.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Hammel P, Neuzillet C, Bendaoud S, Lekhal C, de Mestier L, Hentic O. [Pancreatic adenocarcinoma: 10 years of progress]. *Bull Cancer.* juin 2015;102(6 Suppl 1):S62-71.
4. Spanknebel K, Conlon KC. Advances in the surgical management of pancreatic cancer. *Cancer J.* août 2001;7(4):312-23.
5. PAIR pancréas - Les PAIRs [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translacionnelle/Les-PAIRs/PAIR-pancreas>
6. 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.
7. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* févr 2014;64(1):9-29.
8. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 1 juin 2014;74(11):2913-21.
9. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref: SYNINCENAT2019 [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
10. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA.* 22 août 2001;286(8):921-9.
11. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol.* 15 août 2009;170(4):403-13.
12. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 31 janv 2012;106(3):603-7.

13. Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control*. juill 2010;21(7):1047-59.
14. Gapstur SM, Jacobs EJ, Deka A, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ. Association of alcohol intake with pancreatic cancer mortality in never smokers. *Arch Intern Med*. 14 mars 2011;171(5):444-51.
15. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. nov 2012;23(11):2964-70.
16. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 4 août 1999;91(15):1310-6.
17. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*. 28 oct 2009;302(16):1790-5.
18. Grover S, Syngal S. Hereditary Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1076-1080.e2.
19. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJP, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 15 mai 2006;12(10):3209-15.
20. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Neuville A, Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. mars 2007;11(3):350-6.
21. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. juill 2008;12(7):1193-201.
22. El Amrani M, Vermersch M, Fulbert M, Prodeau M, Lecolle K, Hebbar M, et al. Impact of sarcopenia on outcomes of patients undergoing pancreatectomy: A retrospective analysis of 107 patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 2018;97(39):e12076.
23. Neuzillet C, Sauvanet A, Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Visceral Surgery*. sept 2011;148(4):e232-43.
24. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 20 juin 2006;24(18):2897-902.
25. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol*. mars 2010;21(3):441-7.

26. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP*. 8 mars 2008;9(2):99-132.
27. McKay CJ, Glen P, McMillan DC. Chronic inflammation and pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):65-73.
28. Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H, Wargo JA, Fernandez-del Castillo C, Thayer SP, et al. Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg*. févr 2010;14(2):261-7.
29. 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 2018;379(25):2395-406.
30. Fornaro L, Leone F, Vienot A, Casadei-Gardini A, Vivaldi C, Lièvre A, et al. Validated Nomogram Predicting 6-Month Survival in Pancreatic Cancer Patients Receiving First-Line 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(4):e394-401.
31. Vivaldi C, Caparello C, Musettini G, Pasquini G, Catanese S, Fornaro L, et al. First-line treatment with FOLFOXIRI for advanced pancreatic cancer in clinical practice: Patients' outcome and analysis of prognostic factors. *Int J Cancer*. 15 août 2016;139(4):938-45.
32. Ploquin A, Truant S, Piessen G, Vuagnat P, Baldini C, Cattan S, et al. Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: Easily Available Factors of Predictive Prolonged Survival Under Gemcitabine. *In Vivo*. août 2017;31(4):731-5.
33. 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).
34. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
35. Vienot A, Beinse G, Louvet C, de Mestier L, Meurisse A, Fein F, et al. Overall Survival Prediction and Usefulness of Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 01 2017;109(10).
36. Hansen R, Quebbeman E, Ritch P, Chitambar C, Anderson T. Continuous 5-fluorouracil (5FU) infusion in carcinoma of the pancreas: a phase II study. *Am J Med Sci*. févr 1988;295(2):91-3.
37. DeCaprio JA, Mayer RJ, Gonin R, Arbuck SG. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. déc 1991;9(12):2128-33.

38. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* juin 1997;15(6):2403-13.
39. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *JCO.* 20 mai 2007;25(15):1960-6.
40. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 12 mai 2011;364(19):1817-25.
41. Metges JP, Ramée JF, Douillard J-Y, Boucher E, Faroux R, Guerin-Meyer V, et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer. *JCO.* 20 janv 2014;32(3\_suppl):305-305.
42. Mahaseth H, Brucher E, Kauh J, Hawk N, Kim S, Chen Z, et al. Modified FOLFIRINOX Regimen With Improved Safety and Maintained Efficacy in Pancreatic Adenocarcinoma: *Pancreas.* nov 2013;42(8):1311-5.
43. Kim S, Signorovitch JE, Yang H, Patterson-Lomba O, Xiang CQ, Ung B, et al. Comparative Effectiveness of nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine vs FOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Nationwide Chart Review in the United States. *Adv Ther.* 2018;35(10):1564-77.
44. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/gemcitabine-et-nab-paclitaxel-en-2eme-ligne-de>
45. Charton E, Bachet J-B, Hammel P, Desramé J, Chibaudel B, Cohen R, et al. Impact on health-related quality of life deterioration-free survival of a first-line therapy combining nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil for patients with metastatic pancreatic cancer: Results of the randomized phase II AFUGEM GERCOR clinical trial. *Cancer Med.* sept 2019;8(11):5079-88.
46. Taieb J, Rinaldi Y, Pointet A-L, Barbier E, Khemissa F, Gratet A, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel until progression or given sequentially with 5-fluorouracil plus irinotecan (FOLFIRI.3) for first-line treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): A randomized phase II study (PRODIGE 37-FIRGEMAX). *JCO.* 20 mai 2018;36(15\_suppl):4107-4107.
47. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1 mars 2002;20(5):1335-43.

48. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 19 févr 2015;372(8):724-34.
49. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 11 sept 2008;359(11):1116-27.
50. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 10 août 2013;31(23):2895-902.
51. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 20 janv 2006;24(3):394-400.
52. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 1 déc 2009;27(34):5727-33.
53. Magge RS, DeAngelis LM. The double-edged sword: Neurotoxicity of chemotherapy. *Blood Rev*. mars 2015;29(2):93-100.
54. Reni M, Cereda S, Milella M, Novarino A, Passardi A, Mambrini A, et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: a phase II randomised trial. *Eur J Cancer*. nov 2013;49(17):3609-15.
55. Reure J, Follana P, Gal J, Evesque L, Cavaglione G, Saint A, et al. Effectiveness and Tolerability of Maintenance Capecitabine Administrated to Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Treated with First-Line FOLFIRINOX. *Oncology*. 2016;90(5):261-6.
56. 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). *JCO*. 20 mai 2018;36(15\_suppl):4000-4000.
57. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1670-6.
58. Vienot A, Chevalier H, Bolognini C, Gherga E, Klajer E, Meurisse A, et al. FOLFOXIRI vs FOLFIRINOX as first-line chemotherapy in patients with

- advanced pancreatic cancer: A population-based cohort study. *World J Gastrointest Oncol.* 15 mars 2020;12(3):332-46.
59. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol.* oct 2016;55(9-10):1158-60.
  60. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Bourget P, Cros J, Couvelard A, Sauvanet A, et al. State of the art and future directions of pancreatic ductal adenocarcinoma therapy. *Pharmacol Ther.* nov 2015;155:80-104.
  61. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1 janv 2013;31(1):23-9.
  62. Kang H, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, Bang S, Park SW, et al. Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 15 nov 2018;10(11):421-30.
  63. Turpin A, Chevalier H, Neuzillet C. [Maintenance strategies for advanced pancreatic cancer: Rationale and issues]. *Bull Cancer.* sept 2018;105(9):739-41.
  64. Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* janv 2016;42:82-90.
  65. Petrioli R, Torre P, Pesola G, Paganini G, Paoletti L, Miano ST, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel followed by maintenance treatment with gemcitabine alone as first-line treatment for older adults with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol.* 27 août 2019;
  66. Franck C, Canbay A, Malfertheiner P, Venerito M. Maintenance Therapy with FOLFIRI after FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Retrospective Single-Center Analysis. *J Oncol.* 2019;2019:5832309.
  67. Hann A, Bohle W, Egger J, Zoller W. Feasibility of alternating induction and maintenance chemotherapy in pancreatic cancer. *Sci Rep.* 31 2017;7:41549.
  68. Ulusakarya A, Teyar N, Karaboué A, Haydar M, Krimi S, Biondani P, et al. Patient-tailored FOLFIRINOX as first line treatment of patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* avr 2019;98(16):e15341.
  69. R EJ of CF-DRGA or AWF 3in the F-LT of PWMPAAA, Dec 01;503116-3124 omised PISJC 2014, Trouilloud I, Dupont-Gossard A-C, Malka D, Artru P, et al. Efficacy of the FIRGEM Strategy in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma [Internet]. *PracticeUpdate.* Disponible sur : <https://www.practiceupdate.com/content/efficacy-of-the-firgem-strategy-in-metastatic-pancreatic-adenocarcinoma/19812>

**AUTEUR : Nom :** CHEVALIER

**Prénom :** HORTENSE

**Date de soutenance :** 26 juin 2020

**Titre de la thèse :**

Etat des lieux de la chimiothérapie de maintenance dans le cancer du pancréas métastatique et étude des facteurs pronostiques : une étude rétrospective multicentrique

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Oncologie

**DES + spécialité :** Oncologie médicale

**Mots-clés :** cancer du pancréas, chimiothérapie de maintenance, désescalade, allègement thérapeutique, FOLFIRINOX

**Résumé :**

**Introduction :** Le FOLFIRINOX est le traitement de référence dans le cancer du pancréas avancé (CPa). Toutefois, ce traitement est pourvoyeur de toxicités difficiles à tolérer chez des patients à la survie limitée. La stratégie de maintenance, utilisée dans le cancer colorectal, permet l'amélioration de la survie et la diminution des effets secondaires. Nous avons cherché à faire l'état des lieux de la maintenance dans le CPa et étudier les éventuels facteurs pronostiques associés.

**Matériel et méthode :** Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, chez des patients suivis pour un CPa et traités par FOLFIRINOX en première ligne entre janvier 2011 et décembre 2018. La maintenance a été définie comme l'arrêt de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotécan après au moins quatre cycles de FOLFIRINOX. L'allègement pouvait être réalisé par fluoropyrimidine (5FU) en monothérapie (par voie intraveineuse ou orale), FOLFOX (5FU, oxaliplatine) ou FOLFIRI (5FU, irinotécan). Le critère d'évaluation principal était la survie

globale (SG). Les critères de jugement secondaires étaient la première survie sans progression (SSP1), la deuxième survie sans progression (SSP2) et la toxicité.

**Résultats :** Parmi les 321 patients traités avec FOLFIRINOX, 147 (45.8 %) ont été inclus. La SG médiane était de 16.1 mois (IC95%=13.7-20.3) et la SSP1 médiane était de 9.4 mois (IC95%=8.5-10.4). Le traitement de maintenance le plus fréquemment administré était le FOLFIRI chez 66 patients (45%), puis le 5FU chez 52 patients (35%) et le FOLFOX chez 25 patients (17%). Parmi les 118 patients qui ont reçu une chimiothérapie de maintenance par FOLFIRI ou 5FU, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de SSP1 (9.0 contre 10.1 mois, respectivement,  $p=0.33$ ) ou de SG (16.6 contre 18.7 mois,  $p=0.86$ ) entre les deux schémas de maintenance. À progression, la réintroduction du FOLFIRINOX a été effectuée chez 20.2% des patients, avec une SSP2 médiane de 2.8 mois (IC95%=2.0-22.3). Le taux de toxicité de grade 3-4 était significativement plus élevé dans le bras FOLFIRI que dans le bras 5FU (41% contre 22%,  $p=0.03$ ), notamment en terme de neuropathie (73% contre 9%). Aucun facteur pronostique associé à la maintenance n'a été retrouvé en analyse univariée.

**Conclusion :** L'allègement thérapeutique du FOLFIRINOX semble être une pratique courante en France dans la prise en charge des cancers du pancréas avancés en première ligne. Avec les limites d'une étude rétrospective, la maintenance par 5FU semble être aussi efficace que la maintenance par FOLFIRI.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr Nicolas PENEL

**Assesseurs :** Pr Bruno CHAUFFERT, Pr Stéphanie TRUANT, Dr Charlotte PEUGNIEZ

**Directeur de thèse :** Dr Anthony TURPIN