

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation du lien entre la dose-intensité relative du FOLFIRINOX et le
contrôle de la maladie dans l'adénocarcinome pancréatique avancé**

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2020 à 14h
au Pôle Recherche
par **Antonin VARY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Monsieur le Professeur Dominique DEPLANQUE

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

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. »

SOMMAIRE

1. CONTEXTE/REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
A. Épidémiologie et facteurs de risque	5
i. Épidémiologie.....	5
ii. Facteurs de risque et oncogénétique	6
B. Anatomopathologie et pathologie moléculaire	8
i. Histologie	8
ii. Immunohistochimie	10
iii. Séquençage génétique	11
iv. Lésions précancéreuses	11
C. Diagnostic	12
i. Diagnostic clinique.....	12
ii. Diagnostic radiologique	12
iii. Diagnostic biologique.....	14
iv. Diagnostic histologique.....	14
D. Prise en charge thérapeutique des AP avancés	16
i. AP localement avancé	16
ii. AP métastatique.....	19
2. ARTICLE	24
A. RÉSUMÉ (ABSTRACT).....	24
B. INTRODUCTION	25
C. PATIENTS ET MÉTHODES	28
i. Design de l'étude et recrutement des patients	28
ii. Critères d'évaluation	29
iii. Considérations éthiques	30
iv. Considérations statistiques	30
D. RÉSULTATS	34
i. Description de la population et du traitement.....	34
ii. Description des adaptations de dose (données de la vraie vie)	37
iii. Dose-intensité relative (RDI) du traitement	40
iv. Réponse au traitement	41
v. Toxicités de grade III/IV	53
vi. Données de survie.....	55
E. DISCUSSION	57
3. BIBLIOGRAPHIE	62
4. ABRÉVIATIONS	70

1. CONTEXTE/REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. Épidémiologie et facteurs de risque

i. Épidémiologie

L'adénocarcinome pancréatique (AP) reste l'une des causes les plus fréquentes de décès par cancer dans les pays développés et son incidence est en constante augmentation (1–5). Il est actuellement considéré comme la 4^e cause de mortalité par cancer dans l'Union Européenne après le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer du sein et tend actuellement à dépasser la mortalité du cancer du sein (6). De plus, les projections épidémiologiques établissent que l'AP devienne la 2^e cause de mortalité par cancer d'ici 2030 (7).

En ce qui concerne le taux d'incidence, le sex-ratio est proche de 1 mais les hommes restent majoritairement touchés en comparaison avec les femmes (3,5).

L'AP est le plus souvent diagnostiqué à des âges avancés dont la majorité se situe entre 60 et 80 ans (5,8).

La médiane de survie globale (SG) est inférieure à 12 mois pour l'AP d'emblée métastatique, inférieure à 24 mois pour l'AP localement avancé (8,9) et le taux de survie à 5 ans est estimé à moins de 5 % tous stades confondus (3,4), ce qui en fait un enjeu thérapeutique majeur actuel et futur.

Ce sombre pronostic est en particulier lié au fait que la majorité des AP sont diagnostiqués tardivement notamment parce qu'ils restent asymptomatiques ou paucisymptomatiques avant un stade déjà avancé. Au diagnostic, seulement 15% environ des AP sont de stade localisé et donc résécables d'emblée (stade I et II), 35%

sont déjà de stade localement avancé (stade III) et 50 % présentent des métastases (stade IV) (10).

Des séries d'autopsies ont montré que dans plus de 90 % des cas, l'AP était accompagné de métastases (11).

ii. Facteurs de risque et oncogénétique

Environ 5 à 10 % des cas d'AP ont une origine familiale et la présence d'antécédents familiaux de cancer du pancréas accroît significativement le risque individuel de déclarer la maladie (12,13).

Par ailleurs, dans une faible proportion de ces cas familiaux, certains sont liés à des syndromes de prédisposition génétique tels que les mutations germinales de BRCA2 (14) ou PALB2 (12), deux gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans le système de réparation par recombinaison homologue de l'ADN dans le cas d'une cassure double-brin, celles de CDKN2A, gène suppresseur de tumeur codant en particulier pour deux protéines de régulation du cycle cellulaire p16^{INK4} et p14^{ARF} (15), le syndrome de Peutz-Jeghers causé par une altération germinale de STK11 et plus connu pour son rôle dans l'apparition d'une polypose hamartomateuse et sa prédisposition aux cancers colorectaux (16), le syndrome de Lynch causé par une mutation germinale délétère des gènes MLH1 ou MSH2 ou MSH6 ou PMS2 impliqués dans le système de réparation de l'ADN (« MisMatch Repair system » = MMR system) (12) ou encore dans le cadre de pancréatites chroniques héréditaires liées à des mutations germinales de PRSS1 et SPINK1 (17).

Deux catégories de population à risque familial d'AP sont ainsi définies : celle de l'agrégation familiale où une ou plusieurs altération(s) génique(s) n'a ou n'ont pas été mise(s) en évidence de manière constitutionnelle malgré plusieurs apparentés atteints

d'AP et celle du syndrome de prédisposition génétique au cancer où la ou les altération(s) génique(s) germinale(s) est ou sont connue(s) dans la famille. Dans ces deux cas, le dépistage des apparentés doit être discuté.

Il n'existe actuellement aucun dispositif généralisé de dépistage de ces sujets dits à haut risque (risque cumulé sur la vie entière de déclarer un AP > 5 %).

À ce jour, on peut retenir qu'un sujet est considéré à haut risque si (18) :

- Il existe au moins 3 apparentés atteints d'un AP (au 1^{er}, 2^e ou 3^e degré) ou
- il existe au moins 2 apparentés atteints d'un AP (dont 1 au 1^{er} degré) ou
- il est porteur d'une mutation constitutionnelle familiale BRCA1 ou BRCA2 ou CDKN2A et qu'il existe 1 apparenté atteint d'un AP (au 1^{er} ou 2^e degré) ou
- il est atteint de pancréatite chronique héréditaire ou
- il est atteint du syndrome de Peutz-Jeghers.

Pour ces sujets à haut risque, en l'absence de dispositif généralisé, les recommandations actuelles de dépistage et de surveillance restent balbutiantes et nécessitent de poursuivre les investigations. On retiendra à ce jour qu'il peut être proposé de débiter un programme de surveillance et de dépistage à l'âge de 50 ans ou 10 ans avant le cas familial ayant déclaré le plus jeune un AP. Cette surveillance peut être poursuivie jusque 75-80 ans, mais elle peut également être arrêtée avant si l'on considère que le patient ne sera plus éligible à un traitement chirurgical (19).

Il est recommandé d'employer l'écho-endoscopie et l'IRM pancréatique de manière annuelle en alternant entre les 2 techniques tous les 6 mois dans l'objectif de dépister des lésions suspectes et/ou précancéreuses amenant à une proposition de prise en charge chirurgicale (20,21).

Les autres facteurs de risque connus en lien avec ce cancer sont des facteurs de risque individuels. On peut noter : le tabagisme, augmentant de 75% le risque de survenue. Ce risque persiste au moins 10 ans après l'arrêt du tabagisme ; la pancréatite chronique acquise (dont l'origine alcoolique est la plus fréquente) (22) ; le diabète, augmentant le risque de 30% et persistant plus de 20 ans après le diagnostic de diabète (23) ou encore l'obésité (24).

La prise en compte de ces facteurs de risque individuels doit en particulier amener à des mesures d'éducation thérapeutique et des mesures hygiéno-diététiques renforcées pour les sujets à haut risque.

B. Anatomopathologie et pathologie moléculaire

i. Histologie

Les adénocarcinomes canauxiers représentent 90 % des cancers du pancréas. Ce sous-type histologique le plus fréquent implique un développement tumoral aux dépens des structures exocrines glandulaires. Cette invasion s'associe à une importante réaction desmoplastique au niveau du stroma. Cette dernière se caractérise par une composition faite de fibres de collagène dense, de fibroblastes, de cellules inflammatoires et de microvaisseaux.

Plusieurs critères histologiques sont utilisés pour différencier un adénocarcinome canalaire infiltrant pancréatique d'une structure glandulaire dite « réactive », mais bénigne caractérisant l'entité de pancréatite chronique. En effet, il est parfois difficile de différencier ces deux structures si l'on s'en tient à l'aspect glandulaire seul.

Parmi ces critères, on retiendra : la répartition aléatoire des glandes dans l'architecture histologique, l'envahissement péri-neurale, l'envahissement vasculaire, la présence de

glandes immédiatement adjacentes à des artères musculaires (artères de moyen et petit calibre), la présence de nécrose intraluminaire, une lumière glandulaire incomplète, une variation de taille des noyaux cellulaires glandulaires de plus de 4 pour 1 en ratio et la présence de glandes « nues » dans la graisse (25). Voici quelques exemples illustrés par ces planches histologiques présentées dans la publication de Hruban et al. dans la revue *Seminars in Diagnostic Pathology* en novembre 2014 (25) :

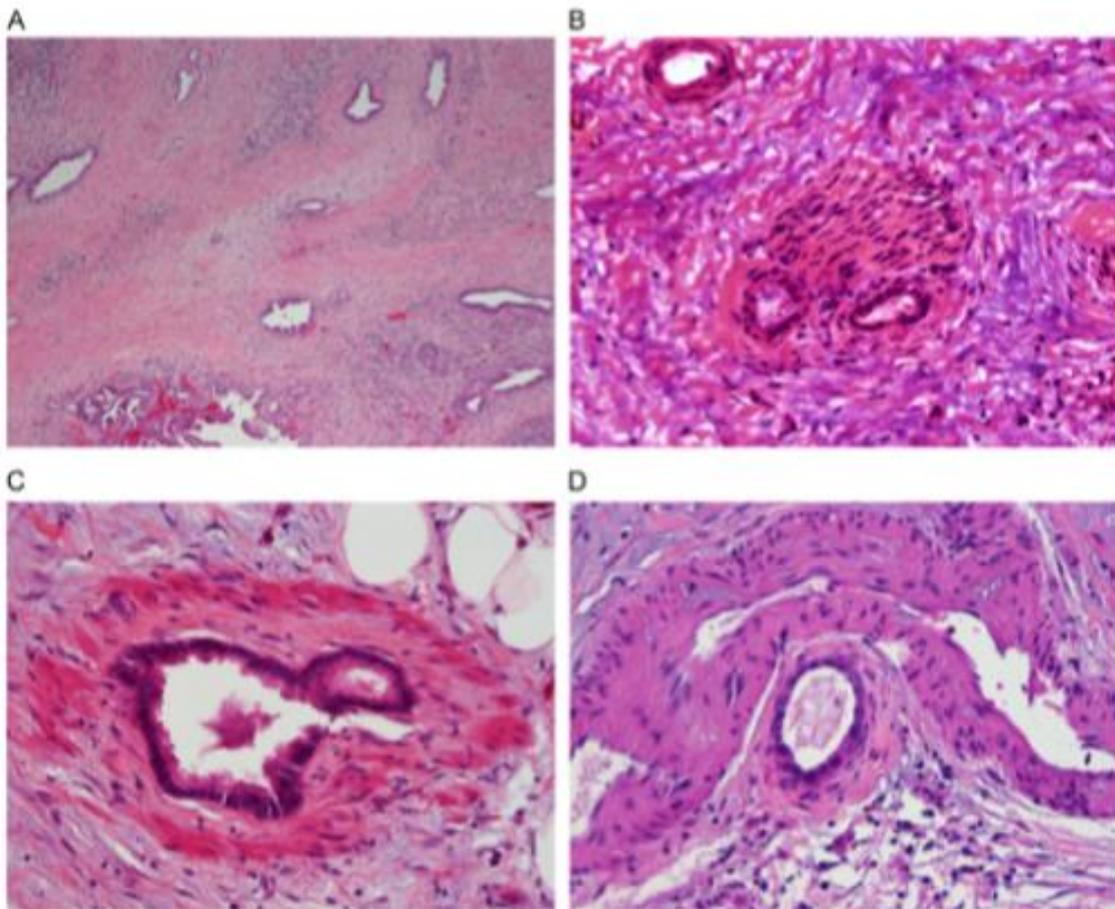
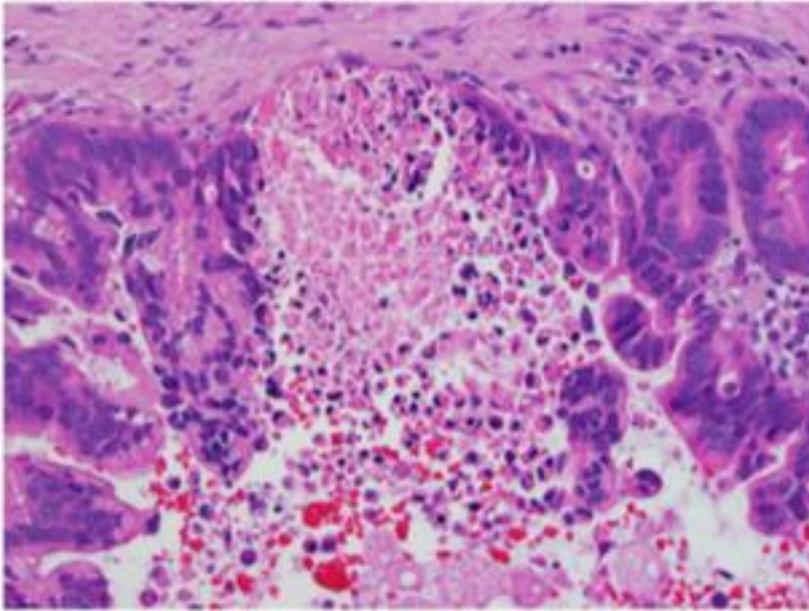


Fig. 3. Caractéristiques histologiques en faveur du diagnostic d'adénocarcinome canalaire : (A) Répartition architecturale aléatoire des glandes (B) invasion périneurale (C) envahissement veineux (D) glande immédiatement adjacente à une artère musculaire.

A



B

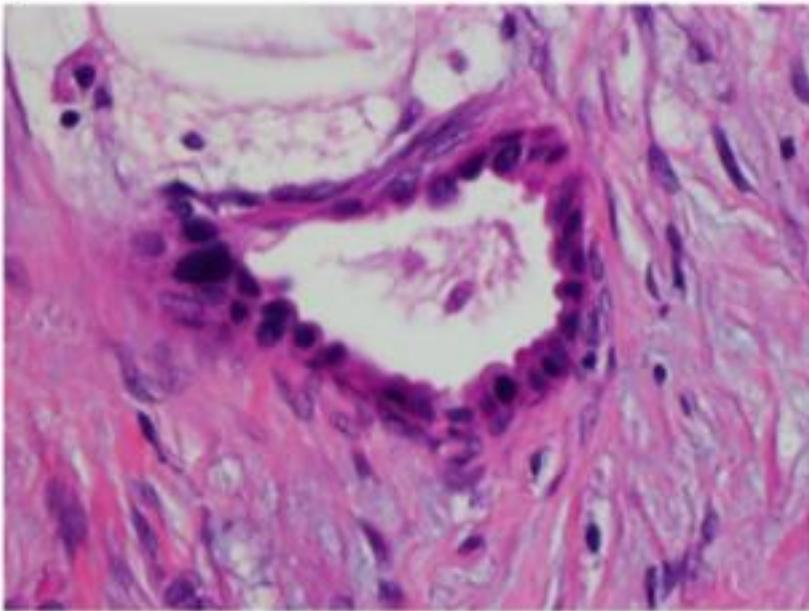


Fig. 4. Autres exemples caractéristiques de l'adénocarcinome canalaire : (A) nécrose intraluminaire et lumière glandulaire incomplète (B) variation de taille de noyaux cellulaires d'une glande de plus de 4 pour 1 en ratio.

ii. Immunohistochimie

Les techniques d'immunomarquage permettent de préciser le diagnostic d'adénocarcinome canalaire pancréatique par la mise en évidence de plusieurs

marqueurs plus ou moins spécifiques de ce type de cancer : on note habituellement la présence de plusieurs cytokératines (cytokératines 7, 8, 18, 19 et de manière plus variable la 20), mucines (MUC1, MUC3, MUC4 et MUC5AC), certains marqueurs tumoraux plus généraux (ACE, CA19-9 et CA125) et quelques marqueurs spécifiques des cancers pancréatiques (mésothéline, claudine 4, S-100A4 etc.) (25).

iii. Séquençage génétique

L'AP se définit comme une pathologie apparaissant systématiquement après une accumulation d'évènements aléatoires acquis (non héréditaires) de type variants/mutations somatiques délétères de gènes impliqués dans le mécanisme d'oncogenèse. Par définition, ces altérations sont uniquement retrouvées dans la cellule tumorale et ses cellules filles. On retiendra quatre gènes retrouvés majoritairement comme altérés dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique dont un oncogène : KRAS (mutation somatique dans plus de 90% des cas) ; et trois gènes suppresseurs de tumeur : CDKN2A (mutation somatique dans plus de 90% des cas), TP53 (mutation somatique dans plus de 50% des cas) et SMAD4 (mutation somatique dans plus de 50% des cas) (26,27).

iv. Lésions précancéreuses

La majorité des adénocarcinomes canaux pancréatiques naissent à partir de ce qu'on appelle les néoplasies intraépithéliales ou panIN (pancreatic Intraepithelial Neoplasia) dont la classification a fait l'objet d'une modification consensuelle en 2015 (28). La gradation de ces lésions est basée sur le niveau d'atypie architecturale et cytologique. On citera également deux autres types de lésions précancéreuses moins fréquentes que sont les tumeurs intracanaux papillaires et mucineuses du pancréas

(TIPMP) ou, en anglais, IPMNs (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms) et les cystadénomes mucineux ou MCNs (Mucinous Cystic Neoplasms) (8,29).

Plusieurs études ont permis de comprendre le timing et le lien entre mutations somatiques des principaux gènes « drivers » cités plus haut et l'apparition des lésions précancéreuses. Notamment, il a été visualisé que des variants délétères du gène KRAS sont très fréquemment présents dans des panIN de bas grade suggérant son rôle dès le début du processus de tumorigenèse pancréatique (30). De la même manière, des altérations de CDKN2A ont été mises en évidence pour ce même grade (31). Au contraire, des mutations somatiques des gènes SMAD4 et TP53 ont été retrouvées beaucoup plus fréquemment dans des panIN de haut grade et dans les adénocarcinomes invasifs (31).

C. Diagnostic

i. Diagnostic clinique

La plupart des symptômes en lien avec un AP sont souvent synonymes de maladie d'emblée avancée. Parmi ces symptômes, peu spécifiques, on peut retenir : perte de poids involontaire, léthargie, nausées/vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, troubles du transit, douleurs dorsales, douleurs d'épaule, ictère, prurit, apparition d'un diabète (32).

ii. Diagnostic radiologique

Le scanner abdominal est l'imagerie première préconisée dans le cadre d'une suspicion d'AP. Il est ensuite complété par des coupes pelviennes et thoraciques (scanner thoraco-abdomino-pelvien) dans le cadre du bilan d'extension. Comme le rappelle le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), celui-ci doit être

préférentiellement triphasique : sans injection puis injecté à l'aide d'un produit de contraste iodé (en l'absence de contre-indication allergique) avec un temps artériel tardif (à 40-50 secondes) et veineux portal (à 65-70 secondes). Des coupes fines \leq 0.5-1 mm et des reconstructions en vue coronale et sagittale sont recommandées pour augmenter la sensibilité dans la détection de critères d'envahissement localement avancé (contact et invasion des vaisseaux adjacents) (33–36). La sensibilité du scanner dans le cadre des adénocarcinomes canauxaires pancréatiques est de l'ordre de 89-97 %, mais son efficacité est nettement réduite en cas de petites lésions (< 2 cm) avec une sensibilité autour de 65-75 % (33).

Pour ce dernier cadre, l'écho-endoscopie est supérieure dans la plupart des études menées (37–39), la sensibilité étant retrouvée majoritairement comme supérieure à 95 %. C'est d'ailleurs devant cette excellente sensibilité que l'écho-endoscopie fait à ce jour partie des examens recommandés dans la surveillance et le dépistage des sujets à haut risque d'AP.

L'IRM pancréatique est également utile dans le cadre du diagnostic et pour apporter des éléments précisant le stade de la maladie en particulier pour une lésion pancréatique isodense et mal visible au scanner. Elle apporte en plus une meilleure détection des lésions hépatiques trop petites pour être visualisées au scanner ou de nature indéterminée (36). Aucune supériorité diagnostique de l'IRM par rapport au scanner n'a par contre été montrée, leurs sensibilités et spécificités sont globalement considérées comme équivalentes (40).

La TEP au ^{18}F FDG présente une place beaucoup plus secondaire dans le cadre du diagnostic d'AP. Certaines études n'ont en effet pas montré de bénéfice de la TEP au ^{18}F FDG par rapport aux autres imageries validées. De faux positifs sont particulièrement possibles en cas de pancréatite (41,42).

iii. Diagnostic biologique

Actuellement, il n'y a pas de marqueur biologique validé comme diagnostique dans le cadre de l'AP. L'oncomarqueur CA19-9 a une sensibilité médiane d'environ 79 (70-90 %) et une spécificité de 82 (68-91 %) (43). Le CA19-9 est pour le moment validé comme facteur pronostique dans deux phases de la prise en charge :

- Au diagnostic, il aide à prédire la résecabilité s'il est inférieur à 200 U/mL ou au contraire le très probable caractère métastatique s'il est supérieur à 1000 U/mL (36,44).
- Au cours du suivi thérapeutique, sa négativation après chirurgie est de bon pronostic et sa diminution sous chimiothérapie et/ou radiothérapie en faveur d'un bon contrôle de la maladie (36,44,45).

Il est en majorité peu élevé dans les formes précoces et, au contraire, peut être augmenté dans des circonstances cliniques bénignes multiples occasionnant de faux positifs : cholestase, diabète, pancréatite chronique, cirrhose, etc. (44,46).

De faux négatifs sont également possibles pour des patients n'exprimant pas le facteur Lewis, c'est-à-dire présentant un phénotype de groupe sanguin Le (a -, b -). Ces patients représentent environ 5 à 10 % de la population (36,47).

D'autres études évaluent des panels de biomarqueurs, avec en plus du CA 19-9 par exemple, l'apport du CA125 (marqueur classiquement utilisé dans le cadre pronostique et de surveillance des cancers ovariens) et LAMC2 avec des résultats encourageants (46).

iv. Diagnostic histologique

Le diagnostic de certitude histologique préalable n'est pas indispensable devant une forte suspicion d'AP localisé au scanner thoraco-abdomino-pelvien chez un patient en

bon état général. Le diagnostic histologique étant fait sur l'analyse de la pièce opératoire après résection. Si une biopsie était malgré tout réalisée dans ce contexte, une biopsie non contributive ne doit pas retarder la prise en charge chirurgicale. On retiendra cependant que dans 8 à 15 % des cas, une lésion bénigne peut être retrouvée sur l'analyse anatomopathologique (48,49).

Dans le cadre d'un diagnostic incertain, d'une tumeur considérée comme borderline (c'est à dire potentiellement résécable après chimiothérapie d'induction) ou localement avancée (non résécable) ou d'une maladie d'emblée métastatique, le diagnostic histologique est requis dans la grande majorité des cas. Dans ce cadre, une cytoponction à l'aiguille fine sous échocendoscopie apparaît comme la meilleure stratégie actuelle pour biopsier une lésion pancréatique (50,51).

La confirmation diagnostique peut également être faite au cours d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec brossage cytologique et biopsie, mais seulement quand celle-ci est réalisée à visée thérapeutique dans le cadre d'un ictère sur obstacle biliaire avec mise en place d'une prothèse biliaire ou de voies de dérivation. La CPRE n'a pas sa place dans une démarche uniquement diagnostique. Cette méthode invasive n'est en effet pas dénuée de complications. Même si celles-ci ne sont retrouvées que dans environ 5 % des cas, elles n'en restent pas moins potentiellement graves. Parmi celles-ci on retrouve : angiocholite aiguë, pancréatite aiguë, perforation, hémorragie, échec de procédure avec migration du stent biliaire posé (52).

On retiendra que les biopsies doivent être réalisées au niveau tumoral le plus accessible : généralement foie ou pancréas (36).

Dans le cas particulier d'une tumeur d'emblée avancée présentant un faisceau d'arguments en faveur du diagnostic tumoral (signes cliniques, lésion hypodense au

scanner injecté, CA19-9 >10N sans cholestase) avec retentissement sur l'état général (« performans status » (PS) à 2), avec au moins 1 tentative de biopsie non contributive et nécessité d'une chimiothérapie urgente, le TNCD estime que ce faisceau peut être suffisant pour valider, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, le traitement de chimiothérapie sans preuve histologique (36).

D. Prise en charge thérapeutique des AP avancés

Pour ce paragraphe, nous nous arrêterons uniquement sur la prise en charge thérapeutique des AP localement avancés et des AP métastatiques, stades de la maladie étant impliqués dans le cadre de notre étude en Partie 2.

i. AP localement avancé

Le caractère résécable ou non de l'AP non métastatique est déterminé par l'extension de la tumeur et de ses rapports avec les structures vasculaires (veineuses et artérielles) adjacentes que sont : l'artère mésentérique supérieure (AMS), le tronc cœliaque (TC), la veine mésentérique supérieure (VMS), la veine porte (VP) et l'artère hépatique commune (AHC). En pratique, les recommandations actuelles de classification suivent la différenciation entre tumeur résécable, borderline (potentiellement résécable après chimiothérapie d'induction) et localement avancée (non résécable) plutôt que la classification TNM (36). Voici le tableau du National Comprehensive Cancer Network de 2015 faisant référence et synthétisant ces critères (36) :

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

Le risque de marges envahies (résidu microscopique = R1 et résidu macroscopique = R2) après chirurgie curatrice augmente avec le stade. L'AP localement avancé est considéré comme non résécable, car uniquement source de marges R1 et R2 de par son envahissement vasculaire avancé. Or, il est admis qu'un patient présentant un AP localement avancé avec résection tumorale incomplète (R2) présente un taux de SG similaire à un patient n'ayant pas eu de chirurgie (53,54).

La chimiothérapie première est le traitement de choix dans le cadre de l'AP localement avancé. On parle alors de chimiothérapie d'induction et non pas de chimiothérapie « néoadjuvante » comme le rappelle le TNCD, car la résection secondaire n'est pas la règle (36).

La chimiothérapie par gemcitabine constitue le standard sur la base d'études menées chez des patients atteints de cancers du pancréas avancés (localement avancé ou métastatique) (55).

En pratique courante, le protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX (trichimiothérapie comportant du 5FU en bolus et en diffuseur, de l'irinotécan et de l'oxaliplatine) est celui qu'on utilise le plus fréquemment pour les patients en bon état général (PS selon l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à 0 ou 1). Des études observationnelles rapportent que l'administration d'une chimiothérapie par FOLFIRINOX ou FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX) avec ou sans radiothérapie permet d'obtenir une résecabilité pour 20 à 43 % des cas (56–59). Une méta-analyse de données rétrospectives appuie l'intérêt de ce protocole dans cette catégorie de patient en mettant en évidence une médiane de SG de 24.2 mois statistiquement supérieure aux taux obtenus pour la gemcitabine (SG entre 6 et 13 mois selon les études) ainsi qu'un taux de résection complète (R0) de 74 % pour les patients opérés, avec une réponse histologique complète dans 10 % des cas (60). L'essai de phase III NEOPAN – PRODIGE 29 est en cours et pose la question de la supériorité du FOLFIRINOX en comparaison à la gemcitabine dans cette catégorie de patients (61). Un autre essai récemment publié, cette fois de phase II monobras, a étudié la combinaison gemcitabine plus nab-paclitaxel (étude LAPACT ; NTC02301143) avec des résultats en matière de sécurité d'emploi, de réponse tumorale et de SSP encourageants (62).

Plus controversé, l'intérêt d'une radiochimiothérapie (RCT) dans le cadre des AP borderline et des AP localement avancés est en cours d'étude. Deux études prospectives publiées en 2008 et 2011, étudiant la RCT à base de gemcitabine versus gemcitabine seule, ont rapporté des conclusions contradictoires (63,64). Des résultats

préliminaires notamment dans les suites d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX sont encourageants avec de bons résultats en matière de réponse objective tumorale (65). Un essai de phase II a par exemple montré un taux de R0 de 61 % après chirurgie d'AP localement avancés ayant été traités par FOLFIRINOX d'induction associé à du losartan puis RCT (à l'aide de capécitabine) pré-résection (66). L'étude rétrospective la plus récente, reprenant de nouveau le principe d'une RCT après FOLFIRINOX d'induction, a montré des résultats également intéressants au niveau du taux de R0 après chirurgie (89.2% versus 76.3% ; p = 0.017), du taux de réponse majeure pathologique (33.3 % versus 12.9 % ; p = 0.001), du taux de ypN0 (76.2 % versus 48.5 % ; p < 0.001) avec également un taux de rechute locorégional plus faible 28.3 % versus 50.7 % ; p = 0.004) et une SG plus longue (57.8 versus 35.5 mois ; p = 0.007) (67).

Deux essais prospectifs sont en cours : ils ont pour but d'évaluer l'utilisation d'une RCT après l'administration de schémas de chimiothérapie intensifiés : FOLFIRINOX pour l'étude CONKO-007 (NCT01827553) ou gemcitabine plus nab-paclitaxel pour l'étude SCALOP-2 (NCT02024009).

ii. AP métastatique

La chimiothérapie palliative, dont le but est de contrôler l'évolution de la maladie et de préserver la qualité de vie, est le traitement de choix en association indispensable avec l'ensemble des soins de support (prise en charge nutritionnelle, prise en charge de la douleur, drainages biliaires et prothèses biliaires, opothérapie avec enzymes pancréatiques, prise charge psychologique, prise en charge sociale, etc.).

1. 1^{re} ligne métastatique

La gemcitabine est restée de 1997 à 2011 la chimiothérapie de référence sur les résultats d'une étude de phase II randomisée ayant montré une supériorité en matière de bénéfice clinique par rapport au 5FU (55).

Depuis 2011 et la publication par Conroy et al. des résultats de l'essai de phase III PRODIGE-4/ACCORD-11, le protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX est devenu un traitement de référence en remplacement de la gemcitabine (68). Sa supériorité était statistiquement significative à la fois en SG (médiane de 11.1 mois versus 6.8 mois) et en survie sans progression (SSP) (médiane de 6.4 mois versus 3.3 mois). Ce protocole présente par contre une toxicité significativement supérieure à la gemcitabine et reste réservé aux patients en bon état général dont le PS est évalué à 0 ou 1. Cependant, on note une augmentation significative de la qualité de vie des patients, et ce de manière prolongée (69).

Un autre protocole de chimiothérapie est également validé en 1^{re} ligne métastatique à l'international : l'association Nab-Paclitaxel + Gemcitabine. Sa supériorité par rapport à la gemcitabine seule était également statistiquement significative en SG (médiane de 8.5 mois versus 6.7 mois) et en SSP (médiane de 5.5 mois versus 3.7 mois) (70). Il est important de rappeler qu'à ce jour ce protocole possède une autorisation de mise sur le marché européen, mais qu'il n'est pas remboursé par le système de santé français.

Les difficultés rencontrées avec l'utilisation du protocole FOLFIRINOX résident essentiellement dans sa toxicité significative. Pour citer un exemple, la neurotoxicité périphérique de l'oxaliplatine est cumulative et devient limitante après une médiane de 7 cycles sur la base d'une étude impliquant des cancers coliques (71). Cela pousse dans la majorité des cas à réduire puis arrêter l'oxaliplatine en fonction du grade de

toxicité. Concrètement, il est le plus souvent compliqué de poursuivre ce protocole à pleine dose jusque progression ou tout du moins jusque 6 mois comme établi par Conroy et al. dans l'étude princeps (68). Cela pousse à explorer la question de maintenance thérapeutique et de traitement séquentiel :

La stratégie de maintenance par allègement thérapeutique est bien établie dans les cancers colorectaux métastatiques après les résultats des essais OPTIMOX 1 et 2 (71). Les données sont beaucoup plus limitées dans le cadre des AP métastatiques. Une étude rétrospective a rapporté une SG médiane de 17 mois avec la capécitabine (5FU per os) en maintenance après 4 à 8 cycles de FOLFIRINOX en première ligne chez 30 patients ayant un AP métastatique (72). La SSP médiane, incluant la réintroduction éventuelle du traitement initial (aussi appelée durée de contrôle de la maladie (DDC)), était de 10 mois. Une autre étude rétrospective américaine, a étudié une maintenance par 5FU/acide folinique (LV5FU2) chez 13 patients traités par FOLFIRINOX ou FOLFOX (bichimiothérapie comportant du 5FU en bolus et en diffuseur et de l'oxaliplatine) en première ligne, avec une réintensification de la chimiothérapie à progression pour 11 d'entre eux. La SG médiane était de 18.3 mois et la DDC médiane atteignait 14.1 mois (73).

On trouve par ailleurs des résultats intéressants présentés au congrès de l'ASCO 2018 pour l'étude prospective randomisée de phase III/III PANOPTIMOX/PRODIGE 35, comparant chez 273 patients 12 cycles de FOLFIRINOX (bras A), à 8 cycles de FOLFIRINOX suivis d'une maintenance par LV5FU2 (bras B), ou au schéma FIRGEM (bras C, alternance programmée tous les 2 mois de gemcitabine et FOLFIRI.3) : sur l'objectif principal, la SSP à 6 mois était de 44 % dans le bras B, 47 % dans le bras A et 34 % dans le bras C. Les SSP médianes étaient respectivement de 6.3, 5.7 et 4.5 mois dans les bras A, B et C et les SG médianes étaient de 10.1, 11.2 et 7.3 mois. On

notait par contre un taux de neurotoxicité de grade III-IV plus important dans le bras B (19%) par rapport au bras A (10%), expliqué par une plus forte dose-intensité d'oxaliplatine (74).

2^e stratégie alternative à la maintenance : le traitement séquentiel ou alternance programmée. Des données de l'étude AGEO de phase II FIRGEM avait montré la faisabilité et l'activité de l'alternance gemcitabine/FOLFIRI.3 (SSP médiane : 5.0 versus 3.4 mois avec la gemcitabine seule, et SG médiane : 11.0 versus 8.2 mois) (75).

Plus récemment, les résultats de l'étude FIRGEMAX présentés à l'ASCO 2018 testant l'alternance tous les 2 mois de gemcitabine plus nab-paclitaxel et FOLFIRI.3 ont montré une SSP à 6 mois de 45 % dans le bras séquentiel versus 23 % dans le bras gemcitabine plus nab-paclitaxel, avec une moindre neurotoxicité dans le bras séquentiel) (76).

2. 2^e ligne métastatique

Aucune chimiothérapie n'est véritablement validée. On retiendra plusieurs possibilités avec des résultats cependant très limités :

- le protocole FOLFOX est proposé après une 1^{re} ligne à base de gemcitabine. Il a été comparé au 5FU seul et s'est montré supérieur en SG (médiane de 5.9 mois versus 3.3 mois) (77).
- Le protocole irinotécan nanoliposomal + 5FU (nal-IRI + 5FU) a également été étudié après une 1^{re} ligne à base de gemcitabine. En comparaison au 5FU seul, il s'est montré supérieur en SG (médiane de 6.1 mois versus 4.2 mois) et en SSP (médiane de 3.1 mois versus 1.5 mois) (78).

Par ailleurs, dans le cadre très particulier des AP avec mutation germinale BRCA (1 ou 2) représentant environ 5 % des AP, un traitement de maintenance per os par olaparib (anti-PARP) après une réponse en 1^{re} ligne à une chimiothérapie à base de sel de platine a montré une supériorité en matière de SSP en comparaison à un placebo (médiane de 7.4 mois versus 3.8 mois) dans le cadre de l'essai de phase III POLO présenté en plénière à l'ASCO 2019 et publié en juillet 2019. Il n'y a à ce jour pas de différence significative en matière de SG (79). Deux hypothèses peuvent être avancées sur cette absence de différence : 1) les données ne sont pas encore assez matures ; 2) les patients du bras placebo ayant progressé ont repris une chimiothérapie ou ont pu recevoir l'olaparib malgré l'absence de cross-over initialement prévu. Là où les mutations germinales de BRCA représentent environ 5 % des AP, les mutations somatiques de BRCA peuvent représenter entre 10 et 15 % des AP (80). En ce sens, l'essai MAZEPPA ou PRODIGE 72 est en phase d'inclusion pour évaluer l'intérêt de l'olaparib en maintenance dans le cadre des AP métastatiques en réponse après chimiothérapie à base de platine et présentant une mutation somatique BRCA 1 ou 2.

Enfin, pour rester dans le cadre des essais thérapeutiques, la recherche d'une instabilité des microsatellites peut être réalisée pour l'AP comme pour une large variété de cancers différents afin de permettre un accès à un traitement d'immunothérapie en fonction du statut MSS (« MicroSatellite Stability ») ou MSI (« MicroSatellite Instability »). Citons par exemple en France la cohorte 4 du programme national de l'INCa AcSé (NCT03012581) testant le nivolumab chez des patients porteurs de tumeurs non colorectales et MSI en échappement thérapeutique ou encore l'essai de phase II MK-3475-158/KEYNOTE-158 avec le pembrolizumab dans la même population (NCT02628067).

2. ARTICLE

A. RÉSUMÉ (ABSTRACT)

FOLFIRINOX relative dose intensity (RDI) and disease control in advanced pancreatic cancer patients (APC)

BACKGROUND Most APC patients (pts) treated with FOLFIRINOX experience adverse events requiring dose reductions. Lee et al. have described an association between RDI reduction and lower disease control rate (DCR) in Korean APC pts (Lee, EJC, 2017). We aimed to validate these findings in a European setting.

METHODS We included all consecutive incident APC pts treated with ≥ 3 cycles of FOLFIRINOX, who had at least 1 CT assessment, between 2011 and 2018 in 6 French centres. Imaging was centrally reviewed according to RECIST 1.1. We computed the RDI before 1st evaluation for each component of FOLFIRINOX (5-fluorouracil bolus, 5FU_b; 5-fluorouracil infusion, 5FU_i; irinotecan; oxaliplatin), as well as for the combined cumulative RDI (cRDI) of FOLFIRINOX using the modified Hryniuk model (<http://www.rdicalc.com>). The association between RDI and DCR at 1st evaluation was assessed by multivariate logistic regression models, controlling for clinical factors, number of cycles before evaluation and centre.

The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the discrimination ability of the models with or without RDI. Same approach was used for response rate (RR).

RESULTS We included 243 patients: 65 with locally advanced and 178 with metastatic disease. Median RDI was 75%, 85%, 81% and 79% for 5FU_b, 5FU_i, oxaliplatin and irinotecan, respectively. Median cRDI was 80%. At 1st evaluation, 49 pts had achieved

an objective response (RR=20%) and 131 had a stable disease (DCR=74%). The 1-y PFS and 1-y OS were 36% and 55%, respectively. We confirmed that performance status (1 vs 0) and liver metastases were significantly associated with low DCR. None of the RDI were found significantly associated with DCR ($p=0.80$, $p=0.96$, $p=0.55$, $p=0.97$, $p=0.58$, for 5FU_b, 5FU_{iv}, irinotecan, oxaliplatin, and cRDI, respectively). Including RDI in the model did not improve the ability to predict disease control: AUC=0.79 (95%CI, 0.73 – 0.85) with RDI vs AUC=0.78 (95%CI, 0.72 – 0.85) without. Similar results were observed for RR.

CONCLUSION RDI of each FOLFIRINOX's component and cRDI were neither associated with DCR, nor with RR. Pharmacological data would help interpret this finding.

KEYWORDS : Advanced pancreatic cancer; FOLFIRINOX; Disease control rate; Response rate; Relative dose intensity

B. INTRODUCTION

L'adénocarcinome pancréatique (AP) reste l'une des causes les plus fréquentes de décès par cancer dans les pays développés et son incidence est en constante augmentation (1–5). Entre 1982 et 2012, le taux d'incidence standardisé a doublé chez les hommes (passant de 4.8 en 1980 à 9.6 pour 100 000 habitants en 2012) et triplé chez les femmes (passant de 2.3 à 6.8 pour 100 000 habitants) (81). De plus, il est estimé qu'il devienne la 2^e cause de mortalité par cancer d'ici 2030 (7).

Depuis la publication des résultats de l'essai de phase III PRODIGE-4/ACCORD-11 en 2011, la trichimiothérapie FOLFIRINOX (5FU bolus 400mg/m², 5FU diffuseur 2400 mg/m² sur 46 heures, irinotécan 180 mg/m² et oxaliplatine 85 mg/m²) est devenue un traitement de référence en 1^{re} ligne dans les AP métastatiques (68). Une méta-analyse

de données rétrospectives appuie par ailleurs l'intérêt de ce protocole dans le cadre des AP localement avancés en mettant en évidence une médiane de survie globale (SG) de 24.2 mois statistiquement supérieure à celles observées pour la gemcitabine (SG entre 6 et 13 mois selon les études) (60). Cependant, cette trichimiothérapie implique une toxicité importante et multiple comme par exemple une neuropathie périphérique cumulative à l'oxaliplatine devenant généralement limitante après une médiane de 7 cycles (71), des toxicités hématologiques de type neutropénie (fébrile ou non) et thrombopénie essentiellement, ou encore des toxicités des muqueuses digestives de type mucite/diarrhée notamment (68). Ces toxicités significatives nécessitent des adaptations de doses fréquentes, chez des patients pourtant sélectionnés, ayant un bon état général initial (« Performans Status » = PS entre 0 et 1) et une bilirubinémie normale.

La détermination d'un seuil minimal nécessaire de dose-intensité de chimiothérapie par FOLFIRINOX pour obtenir une réponse thérapeutique est un enjeu majeur. Le concept de dose-intensité relative ou « relative dose-intensity » (RDI) a été étudié de prime abord en 1984 par Hryniuk et al. dans les cancers du sein de stade avancé (82) puis a ensuite été étudié dans d'autres types de cancers comme le cancer du poumon, le cancer de l'ovaire et les lymphomes (83–85).

Plus récemment, une équipe coréenne s'est intéressée à ce modèle et a réalisé une étude rétrospective monocentrique visant à tenter de déterminer un seuil de dose-intensité relative cumulée minimale de FOLFIRINOX associé à une réponse objective à la 1^{re} évaluation radiologique en première ligne de traitement d'un adénocarcinome pancréatique de stade avancé (86). Un modèle de Hryniuk et al. modifié a été établi, de manière à pouvoir obtenir la dose-intensité pour chaque molécule et pour chaque cycle de chimiothérapie (sRDI), puis pour les trois molécules combinées pour chaque

cycle (mRDI), puis enfin les trois molécules combinées pour l'ensemble des cycles réalisés (cumulative relative dose-intensity, cRDI) avant la 1^{re} réévaluation par imagerie. Ce modèle mathématique est accessible en ligne (<http://www.rdicalc.com>). Les auteurs coréens ont réalisé une analyse des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) afin de tenter de déterminer les seuils de cRDI du FOLFIRINOX associés à la survenue d'une réponse objective (critère principal comprenant réponse complète (RC), réponse partielle (RP) selon RECIST 1.1 = « Response Evaluation Criteria In Solid Tumors ») et au contrôle de la maladie (critère secondaire comprenant RC, RP, stabilité (ST) selon RECIST 1.1). Les seuils de cRDI « optimaux » étaient de 71.2 % (Se = 83.3 %, Sp = 64.7 % avec une aire sous la courbe (« Area Under the Curve » = AUC) de 0.746 ; Intervalle de Confiance à 95% = IC95 de 0.6631- 0.8293) pour l'obtention d'une réponse objective (RO) et de 55.3% (Se = 93.6 %, Sp = 62.5 % avec une AUC de 0.805 ; IC95 de 0.7046 – 0.9063) pour le contrôle de la maladie (CM).

À notre connaissance, aucune étude similaire n'a été réalisée sur une population caucasienne atteinte d'un AP localement avancé ou métastatique.

Les objectifs de notre étude sont, d'une part, de décrire au cours du temps les adaptations de doses du FOLFIRINOX réalisées, molécule par molécule, par les oncologues avec les raisons y ayant conduit (données de la vraie vie), d'autre part, d'évaluer l'association entre la RDI de FOLFIRINOX (i) molécule par molécule puis (ii) pour l'ensemble du protocole (cRDI selon la méthode de calcul proposée par Lee et al.), et le CM à la 1^{re} réévaluation (objectif principal) puis la RO (objectif secondaire). Les objectifs exploratoires sont les suivants : étudier l'association entre la cRDI et la profondeur de la réponse tumorale à la 1^{re} réévaluation, étudier l'association entre la cRDI et les toxicités de grade III et IV selon NCI CTCAE v5.0.

C. PATIENTS ET MÉTHODES

i. Design de l'étude et recrutement des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective et multicentrique ayant inclus des patients âgés de plus de 18 ans avec un AP de stade avancé (localement avancé ou métastatique) prouvé histologiquement, traités par une 1^{re} ligne de chimiothérapie de type FOLFIRINOX avec au moins 3 cycles réalisés entre janvier 2011 et décembre 2018, évaluables pour la réponse tumorale. Un patient présentant une progression clinique sans confirmation radiologique était considéré comme ayant progressé, même en l'absence de confirmation radiologique.

Au total, six centres français ont participé à l'étude : le CHU de Lille, le centre Oscar Lambret (Lille), le CH Victor Provo (Roubaix), le CH Saint Vincent de Paul du Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille, le CHU de Rouen, le centre Eugène Marquis (Rennes).

Les patients de moins de 18 ans, présentant un autre type histologique qu'un adénocarcinome ou n'ayant pas de preuve histologique, ayant reçu une autre chimiothérapie que du FOLFIRINOX en 1^{re} ligne, présentant un déficit connu en Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) ou UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1 (UGT1A1) ou s'opposant à l'utilisation de leurs données médicales ont été systématiquement exclus de l'étude. Les patients ayant été traités antérieurement par gemcitabine dans un cadre adjuvant n'étaient pas exclus.

Les données recueillies rétrospectivement des dossiers médicaux informatisés comprenaient : l'âge au diagnostic, le sexe, le centre de traitement, la localisation tumorale au niveau pancréatique (tête, isthme, corps/queue) et éventuelles localisations ganglionnaires et métastatiques, l'indice de masse corporelle, l'état

général au diagnostic estimé par le PS selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), le taux de CA19-9 en baseline, le nombre de cycles de FOLFIRINOX avant la 1^{re} réévaluation, les doses molécule par molécule pour chaque cycle comparées aux doses standards (oxaliplatine 85mg/m², irinotécan 180mg/m², bolus de 5FU 400 mg/m², dose par perfusion continue sur 46h de 5FU 2400 mg/m²), le délai en jours entre chaque cycle de manière à calculer les RDI, les éventuels arrêts de traitement et leurs causes, la réponse tumorale selon RECIST 1.1 à la 1^{re} réévaluation, la profondeur de la réponse tumorale en pourcentage, la date de progression tumorale, la date de décès ou des dernières nouvelles, la prévention primaire par G-CSF ou non, les toxicités de grade III/IV, les adaptations de dose molécule par molécule au cours des cycles et leurs justifications.

ii. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était le taux de contrôle de la maladie défini par : RC, RP et ST versus progression tumorale (PT) selon les critères RECIST 1.1 (87) avec relecture centralisée des imageries de baseline et de 1^{re} réévaluation quand celles-ci étaient disponibles en plus des comptes rendus radiologiques.

Les critères de jugement secondaires étaient composés respectivement du taux de réponse objective défini par : RC, RP versus ST et PT selon les critères RECIST 1.1 ; de la profondeur de la réponse tumorale définie par la variation relative de la somme des diamètres des lésions cibles entre le scanner de baseline et la 1^{re} réévaluation, en % ; des toxicités de grade III/IV selon la classification NCI-CTCAE v5.0 observées sous traitement avant la 1^{re} réévaluation ; de la SG estimée à partir de la date du début de traitement par FOLFIRINOX et jusqu'à la date de décès, quelle qu'en soit la cause. Les observations étaient censurées à la date des dernières nouvelles pour les patients vivants aux dernières nouvelles ; de la survie sans progression (SSP) estimée à partir

de la date du début du FOLFIRINOX jusqu'à la date de progression (quel que soit le site de progression) ou du décès, quelle qu'en soit la cause. Les observations étaient censurées à la date des dernières nouvelles en l'absence de progression ou de décès.

iii. Considérations éthiques

Le protocole de cette étude a fait l'objet d'une évaluation et d'une validation par :

- le comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) et l'institut national des données de santé (INDS) en mars 2018.
- La commission nationale informatique et libertés (CNIL) en juin 2018.

Une dérogation à l'information des patients considérés comme perdus de vue a été approuvée par la CNIL. Par définition, cette dérogation s'est également appliquée pour les patients décédés au moment de l'inclusion de leurs données dans l'étude. Les patients en vie et n'ayant pas préalablement autorisé par écrit (papier ou numérique) l'utilisation de leurs données médicales dans le cadre de la recherche clinique devaient faire l'objet d'un envoi d'une lettre d'information dont les tenants et aboutissants ont été validés préalablement par le CEREES, l'INDS et la CNIL. L'ensemble des patients inclus dans notre étude étaient soit décédés au moment de l'inclusion des données soit en accord documenté préalable avec l'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche clinique.

iv. Considérations statistiques

1. Calcul du NSN

Il était initialement prévu de partager l'échantillon d'étude entre un échantillon d'apprentissage et un échantillon de validation avec une proportion de 2/3 et 1/3 respectivement. La proportion de patients ayant présenté un CM dans l'étude de

Conroy sous FOLFIRINOX était de 70.2 % (Conroy et al., NEJM 2011). En considérant 2 groupes de dose de FOLFIRINOX équilibrés, avec une différence de 20 % entre les 2 groupes (soit 60 % et 80 % de CM, respectivement dans chaque groupe), 160 patients étaient nécessaires dans l'échantillon d'apprentissage pour assurer une puissance de 80 %, avec un risque alpha de 0.05 bilatéral. Il était donc prévu d'inclure 240 patients au total. L'analyse ayant finalement porté sur l'ensemble de la population, la puissance était de 93 % pour une différence de 20 % (60 % versus 80 % de CM) et de 78 % pour une différence de 16 % (62 % versus 78 % de CM).

2. Analyses statistiques

Les caractéristiques initiales ont été décrites selon les règles classiques de la statistique descriptive : fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles ; médiane (extrêmes) pour les variables continues. Les données manquantes ont également été précisées. Le calcul de la RDI du FOLFIRINOX a été effectué en suivant les cinq étapes décrites par le modèle modifié de Hryniuk qui permet de calculer premièrement la RDI de chaque molécule par cycle (sRDI), ensuite la RDI de toutes les molécules par cycle (mRDI), et enfin la RDI cumulée sur l'ensemble des cycles (cRDI) (86). Cette cRDI a été calculée sur l'ensemble des molécules comme dans l'article de Lee et al., mais également molécule par molécule. Nous avons appelé ces quantités respectives cmRDI pour « cumulative multi-drug RDI » et csRDI pour « cumulative single-agent RDI » pour le calcul par molécule.

Les caractéristiques initiales ainsi que la csRDI de chaque molécule et la cmRDI ont été décrites globalement sur l'ensemble de l'échantillon. La probabilité de réduction de dose et les causes de réduction en cours de traitement ont été décrites pour chaque molécule. Les courbes d'incidences cumulées de réduction de doses par molécule avant la 1^{re} réévaluation ont été estimées par la méthode de Kalbfleisch et Prentice

prenant en compte comme évènement principal le délai jusqu'à 1^{re} réduction de dose et comme évènement compétitif l'arrêt du traitement.

La réponse au traitement selon les critères RECIST 1.1 (87) à la 1^{re} réévaluation a été décrite (RC : réponse complète, RP : réponse partielle, ST : stabilité tumorale, PT : progression tumorale) ainsi que les taux de contrôle de la maladie (CM : RC/RP/ST) et de réponse objective (RO : RC/RP). La profondeur de la réponse tumorale a été représentée par un Waterfall plot.

La recherche des facteurs associés au CM et à la RO a été réalisée par un modèle de régression logistique. Le seuil de significativité statistique des résultats a été fixé à $p < 0.05$. Nous avons suivi une démarche en plusieurs étapes. Dans un premier temps, nous avons développé un modèle « clinique » incluant toutes les variables cliniques jugées pertinentes *a priori* et suffisamment documentées pour être intégrées dans le modèle. Les variables candidates étaient : le PS selon l'ECOG, la présence de métastases hépatiques et le taux de CA19-9 avant traitement. Nous avons étudié l'association avec le CA19-9 après transformation logarithmique de cette variable en raison de valeurs très élevées obtenues chez certains patients. La deuxième étape a consisté en l'introduction des RDI (en continu) des 4 molécules dans ce modèle clinique. La capacité discriminante du modèle a été évaluée par l'AUC de la courbe ROC du modèle. Le gain apporté par la prise en compte des RDI a été évalué par comparaison de l'AUC du modèle incluant les csRDI ou la cmRDI avec l'AUC du modèle clinique simple. Par ailleurs, afin d'illustrer les résultats pour chaque molécule, nous avons ensuite estimé l'odds ratio (OR) pour 4 catégories de la distribution de la RDI en prenant comme référence la RDI > 90 %.

Tous les modèles ont par ailleurs été ajustés sur le centre et sur le nombre de cures réalisées avant l'évaluation.

Une recherche d'association entre la cmRDI et la profondeur de la réponse tumorale a été réalisée par un modèle de régression logistique, après ajustement sur les caractéristiques cliniques des patients, le centre et le nombre de cures réalisées avant 1^{re} réévaluation.

L'analyse principale a porté sur l'ensemble des patients. Nous avons ensuite réalisé des analyses dans deux sous-groupes plus homogènes : 1) les patients métastatiques, 2) les patients évalués après 3 ou 4 cures.

La probabilité cumulée de survenue d'une toxicité de grade III/IV a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier à partir de la date du début du traitement (1 - courbe de Kaplan-Meier), avec estimation de la médiane, des probabilités à 30 et 120 jours et des intervalles de confiance à 95 % respectifs. Les patients n'ayant pas présenté l'événement étaient censurés à la date de la réévaluation. Un modèle de Cox a ensuite été réalisé afin d'expliquer le délai jusqu'à survenue d'une toxicité de grade III/IV en fonction de la cmRDI, en ajustant sur le PS et le centre. Pour les patients ayant présenté l'événement d'intérêt, la cmRDI a été recalculée jusqu'à la date de survenue de la toxicité.

Les courbes de SG et de SSP ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, avec estimation des médianes de survies et des taux de survies à 1, 2 et 5 ans et de leur IC95.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel Stata® software, version 15.0 (StataCorp LLC College Station, USA).

D. RÉSULTATS

i. Description de la population et du traitement

Au total, 243 patients ont été inclus sur les 6 centres participants. Le diagramme de flux est présenté dans la figure 1.

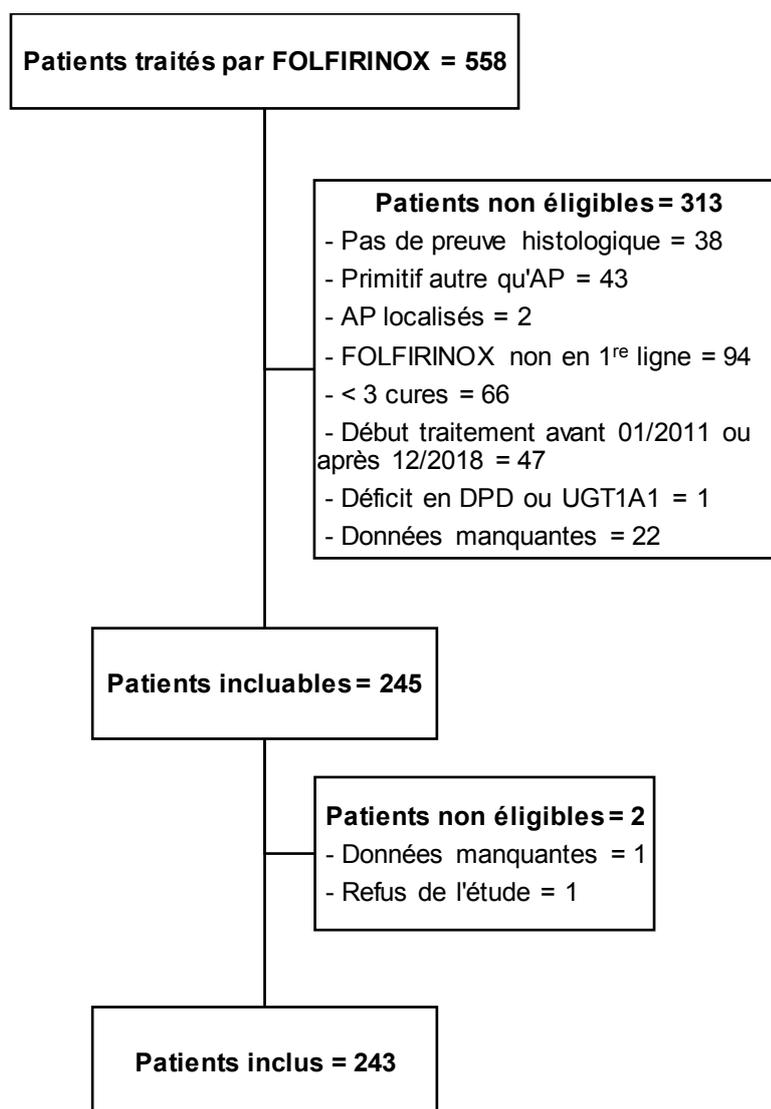


Figure 1. Diagramme de flux de la sélection des patients. AP, adénocarcinome pancréatique ; DPD, DihydroPyrimidine Déshydrogénase ; UGT1A1, UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1.

Sur ces 243 patients, 155 (63.8 %) étaient des hommes. L'âge médian au début du traitement était de 60 ans. Ils étaient majoritairement suivis au CHU de Lille (34.6 %) et au centre Oscar Lambret (23.9 %). La tumeur primitive était située au niveau de la tête du pancréas pour 128 AP (59.2 %). Un AP localement avancé était diagnostiqué chez 65 patients (26.7 %) tandis que 178 patients (73.3 %) présentaient un AP métastatique. Au total, 138 AP (56.8 %) présentaient des métastases hépatiques.

Les caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques (N=243)

Caractéristiques	Total	
Sexe		
Hommes	155	63.8%
Femmes	88	36.2%
Âge au début du traitement (ans)		
Médiane (min ; max)	60.0	(30.0 – 86.0)
Centre		
CHU de Lille	84	34.6%
COL	58	23.9%
Roubaix	15	6.2%
St Vincent de Paul	19	7.8%
Rouen	37	15.2%
Rennes	30	12.3%
État général : ECOG PS		
0	95	39.1%
1	148	60.9%
Indice de masse corporelle (kg/m²)		
Médiane (min ; max)	23.6	(14.5 – 45.2)
Récidive		
Non	192	79.0%
Oui	51	21.0%
Chimiothérapie adjuvante par GEMCITABINE (N=51)		
Non	9	18.0%
Oui	41	82.0%
<i>Manquant</i>	1	
Localisation tumorale pancréatique		
Tête	128	52.9%
Isthme	21	8.7%
Corps-queue	93	38.4%
Non précisée/inconnue	1	
Nombre de sites métastatiques		
0	65	26.7%
1 à 2 sites	169	69.5%
3 ou plus	9	3.7%
Sites métastatiques		
Hépatique	138	56.8%
Pulmonaire	38	15.6%
Péritonéale et/ou cellules carcinomateuses dans l'ascite	36	14.8%
Autres	22	9.1%
Taux de CA19-9 > norme		
Non	32	13.2%
Oui	176	72.4%
Non disponible	35	14.4%
Nombre de cycles reçus avant la 1^{re} évaluation		
3	28	11.5%
4	96	39.5%
5	38	15.6%
≥6	81	33.3%
Poursuite du traitement au-delà de la première réévaluation		
Oui	177	72.8%
Non	66	27.2%
Raison d'arrêt du traitement (N=66)		
Progression	51	77.3%
Altération de l'état général	7	10.6%
Toxicité	1	1.5%
Autre	3	4.5%
<i>Manquant</i>	4	6.1%
Durée du traitement par FOLFIRINOX jusqu'à la 1^{re} réévaluation (jours)		
Médiane (min ; max)	70	(38 – 134)
G-CSF en prévention primaire dès C1 FOLFIRINOX		
Non	177	72.8%
Oui	66	27.2%

Abréviations : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performans status; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor.

Une prévention primaire par G-CSF a été réalisée chez 66 patients (27.2 %). Le FOLFIRINOX a été poursuivi après 1^{re} réévaluation chez 177 patients (72.8 %). Parmi les 66 patients (27.2 %) arrêtant le FOLFIRINOX avant ou juste après 1^{re} réévaluation, 51 patients (77.3 %) étaient en progression tumorale (tableau 1).

La durée médiane de traitement entre le 1^{er} jour du 1^{er} cycle de FOLFIRINOX et la 1^{re} réévaluation était de 70 jours (38 – 134). Le nombre de cycles reçus avant la 1^{re} réévaluation était majoritairement de 4 (39.5 %) et de 6 (32.9 %). Pour ce nombre de cycles administrés avant réévaluation, il existait une différence significative entre les centres (p < 0.001) (tableau 2).

Tableau 2. Nombre de cycles réalisés avant la 1^{re} évaluation, en fonction du centre (N=243)

Centres	Nombre de cycles										p*		
	3		4		5		6		7			Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
CHU de Lille	15	17.9	60	71.4	3	3.6	6	7.1	0	0.0	84	100	<0.001
COL	5	8.6	3	5.2	5	8.6	45	77.6	0	0.0	58	100	
Roubaix	2	13.3	1	6.7	3	20.0	9	60.0	0	0.0	15	100	
St Vincent de Paul	2	10.5	3	15.8	9	47.4	5	26.3	0	0.0	19	100	
Rouen	3	8.1	6	16.2	16	43.2	11	29.7	1	2.7	37	100	
Rennes	1	3.3	23	76.7	2	6.7	4	13.3	0	0.0	30	100	

* Valeur p du test de chi deux après regroupement du nombre de cycles en 3 groupes : 3 cycles, 4 à 5 cycles et 6 à 7 cycles.

ii. Description des adaptations de dose (données de la vraie vie)

1. Dose initiale globale (1^{er} cycle de traitement = C1)

La dose initiale de la chimiothérapie a été administrée à 100 % pour les 4 composantes du traitement chez 159 patients (65.4 %). Les principales causes documentées de réduction d'emblée (dès le 1^{er} cycle de traitement) d'au moins une dose d'une des

molécules étaient la perturbation du bilan hépatique (37.1 %), l'état général considéré par l'oncologue comme altéré (30 %) et l'âge (18 %) (Tableau 3).

Tableau 3. Doses de FOLFIRINOX administrées au 1^{er} cycle de traitement et causes de non administration à 100%

Caractéristiques	Total	
Doses initiales de la chimiothérapie administrées à 100% pour les 4 composants du traitement (N=243)		
Non	84	34.6%
Oui	159	65.4%
Cause(s) de la réduction initiale de FOLFIRINOX (N=70)		
Pas de justification rapportée	14	
Thrombopénie	1	1.4%
Anémie	1	1.4%
Troubles digestifs	1	1.4%
Etat général altéré	21	30%
Perturbation du bilan hépatique	26	37.1%
Age	18	25.7%
Autre	2	2.9%

2. Doses molécule par molécule

Parmi les 243 patients inclus dans l'étude, les doses d'oxaliplatine, d'irinotécan, de 5FU en bolus et de 5FU en continu ont été d'emblée réduites à C1 respectivement chez 57 patients (23.5 %), 78 patients (32.1 %), 66 patients (27.2 %) et 56 patients (23 %).

Chez les patients ayant eu une réduction de dose à C1, on constatait une réescalade secondaire d'oxaliplatine chez 47 des 57 patients (82.5 %), d'irinotécan chez 69 des 78 patients (88.5 %), de 5FU en bolus chez 52 des 66 patients (78.8 %) et de 5FU en continu chez 48 des 56 patients (85.7 %).

Les doses d'oxaliplatine, d'irinotécan, de 5FU en bolus et de 5FU en continu ont été réduites avant la 1^{re} réévaluation respectivement chez 137 patients (56.4 %), 127 patients (52.3 %), 131 patients (53.9 %) et 89 patients (36.6 %) (figure 2).

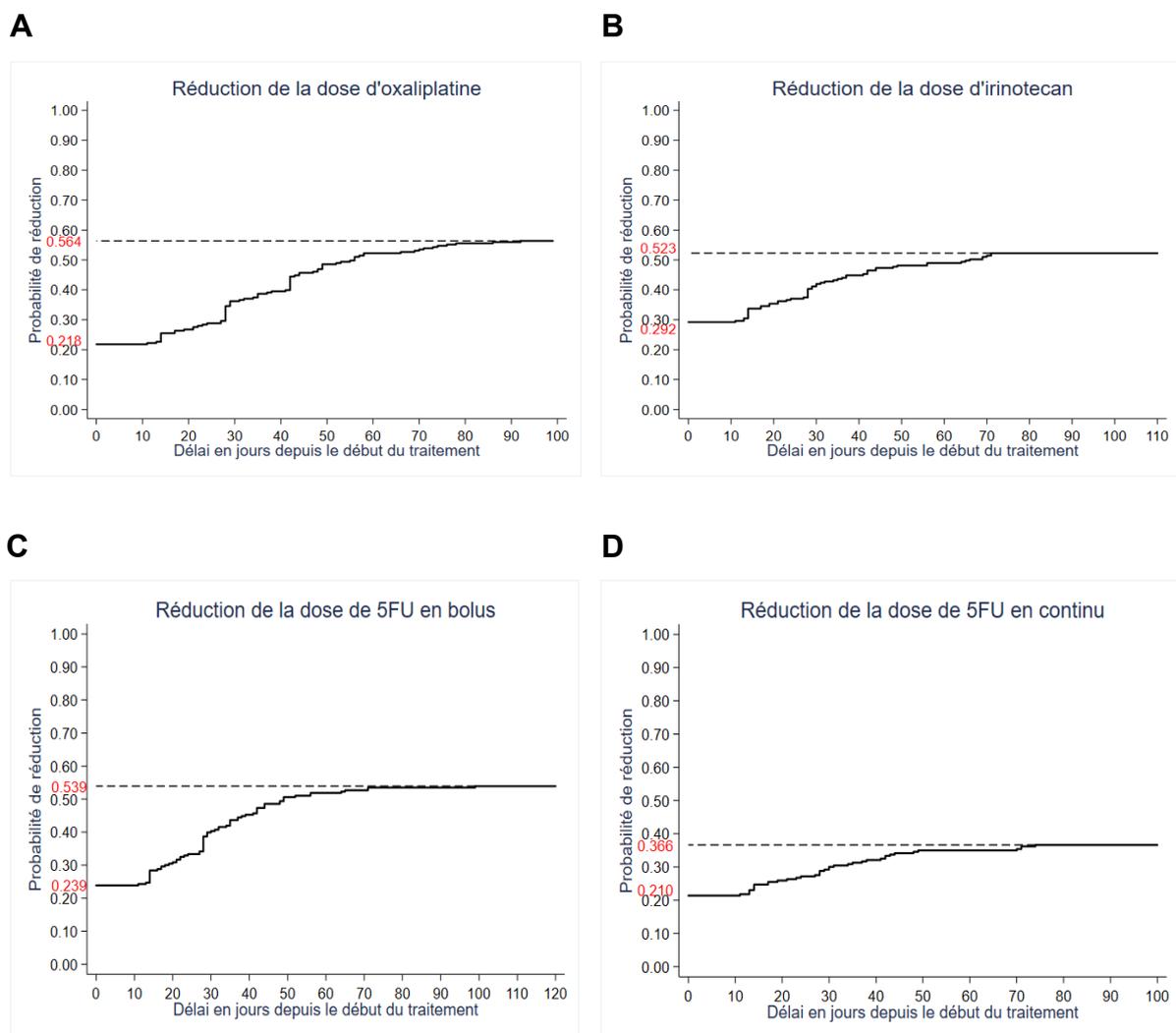


Figure 2. Modélisation de la probabilité de réduction de dose en fonction du temps (en jours) entre le 1^{er} cycle de traitement et la 1^{re} réévaluation pour l'oxaliplatine (A), l'irinotecan (B), le 5FU en bolus (C) et le 5FU en continu (D).

3. Causes de réduction de dose molécule par molécule

Les principales causes de réduction de dose (incluant les réductions effectuées d'emblée) renseignées par les oncologues étaient la neuropathie périphérique (21.8 %) et l'altération de l'état général (12.3 %) pour l'oxaliplatine, les perturbations du bilan hépatique (11.9 %) et l'altération de l'état général (11.9 %) pour l'irinotecan, l'altération de l'état général (17.3 %) et la neutropénie (9.5 %) pour le 5FU en bolus,

l'altération de l'état général (13.2 %) et l'âge (6.6 %) pour le 5FU en continu. Le détail des causes pour chacune des 4 molécules composant le FOLFIRINOX est résumé dans le tableau 4.

Tableau 4. Détail molécule par molécule des causes de réduction de dose renseignées par les oncologues entre le 1^{er} cycle de traitement ((incluant les réductions effectuées d'emblée) et la 1^{re} réévaluation pour l'oxaliplatine, l'irinotécan, le 5FU en bolus et le 5FU en continu.

	Oxaliplatine (N=137)		Irinotécan (N=127)		5FU bolus (N=131)		5FU en continu (N=89)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pas de justification rapportée	13	5.30%	15	6.20%	17	7.00%	11	4.50%
Neutropénie	3	1.20%	4	1.60%	23	9.50%	5	2.10%
Neutropénie fébrile	5	2.10%	5	2.10%	6	2.50%	5	2.10%
Thrombopénie	3	1.20%	2	0.80%	7	2.90%	0	
Anémie	1	0.40%	1	0.40%	2	0.80%	1	0.40%
Troubles digestifs	7	2.90%	25	10.30%	9	3.70%	9	3.70%
Neuropathie périphérique	52	21.80%	0		0		0	
Allergie	1	0.40%	0		0		0	
Altération de l'état général	30	12.30%	29	11.90%	42	17.30%	32	13.20%
Perturbations du bilan hépatique	4	1.60%	29	11.90%	6	2.50%	6	2.50%
Toxicité cardiaque	0		0		1	0.40%	1	0.40%
Âge	17	7.00%	16	6.60%	16	6.60%	16	6.60%
Autre	1	0.40%	1	0.40%	2	0.80%	2	0.80%

iii. Dose-intensité relative (RDI) du traitement

Les csRDI médianes par molécule d'oxaliplatine, d'irinotécan, de 5FU en bolus et de 5FU en continu étaient respectivement de 80.8 %, 79.3 %, 74.9 % et 84.6 %. La cmRDI médiane de FOLFIRINOX administrée pour l'ensemble de la population d'étude était de 80.3 %. On dénombrait 15 patients (6.2 %) n'ayant jamais reçu de 5FU en bolus. Le détail des cRDI est visible dans le tableau 5.

Tableau 5. Dose-intensité relative par molécule et globalement (N=243)

Dose-intensité relative cumulée	csRDI Oxaliplatine	csRDI Irinotécan	csRDI 5-FU (bolus)	csRDI 5-FU (continu)	cmRDI Combinaison FOLFIRINOX
Médiane (min ; max)	80.8% (23.8% ; 102.5%)	79.3% (8.5% ; 102.1%)	74.9% (0.0% ; 102.5%)	84.6% (23.8% ; 102.5%)	80.3% (22.8% ; 102.2%)
<=10%	0 (0.0%)	1 (0.4%)	15 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
]10-20%]	0 (0.0%)	4 (1.2%)	13 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
]20-30%]	1 (0.4%)	2 (0.8%)	9 (3.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
]30-40%]	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
]40-50%]	8 (3.3%)	14 (5.8%)	13 (5.3%)	9 (3.7%)	12 (4.9%)
]50-60%]	20 (8.2%)	16 (6.6%)	17 (7.0%)	13 (5.3%)	17 (7.0%)
]60-70%]	27 (11.1%)	35 (14.4%)	28 (11.5%)	28 (11.5%)	37 (15.2%)
]70-80%]	60 (24.7%)	51 (21.0%)	37 (15.2%)	55 (22.6%)	52 (21.4%)
]80-90%]	44 (18.1%)	45 (18.5%)	34 (14.0%)	43 (17.7%)	50 (20.6%)
>90%	80 (32.9%)	72 (29.6%)	71 (29.2%)	94 (38.7%)	74 (30.5%)

Abréviations : csRDI, cumulative single-agent relative dose intensity; cmRDI, cumulative multi-drug relative dose intensity.

iv. Réponse au traitement

1. Description globale

À la 1^{re} réévaluation, 180 cas de CM étaient rapportés, portant le taux de contrôle de la maladie à 74.1 %. 49 patients présentaient une RO soit un taux de réponse objective à 20.2 %. Parmi les patients en RO, seulement 5 patients présentaient une RC (2.1 %).

Les détails de la description de la réponse au traitement et de la profondeur de la réponse sont présentés dans le tableau 6 et la figure 3.

Tableau 6. Réponse tumorale au traitement (N=243)

Caractéristiques	Total	
Réponse tumorale au traitement selon RECIST 1.1		
Réponse complète	5	2.1%
Réponse partielle	44	18.1%
Stabilité	131	53.9%
Progression	63	25.9%
Contrôle de la maladie		
Non	63	25.9%
Oui	180	74.1%
Réponse objective		
Non	194	79.8%
Oui	49	20.2%
Profondeur de la réponse tumorale (%)		
Médiane (min ; max)	-1.5	(-100 ; 500)

Abréviations : RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

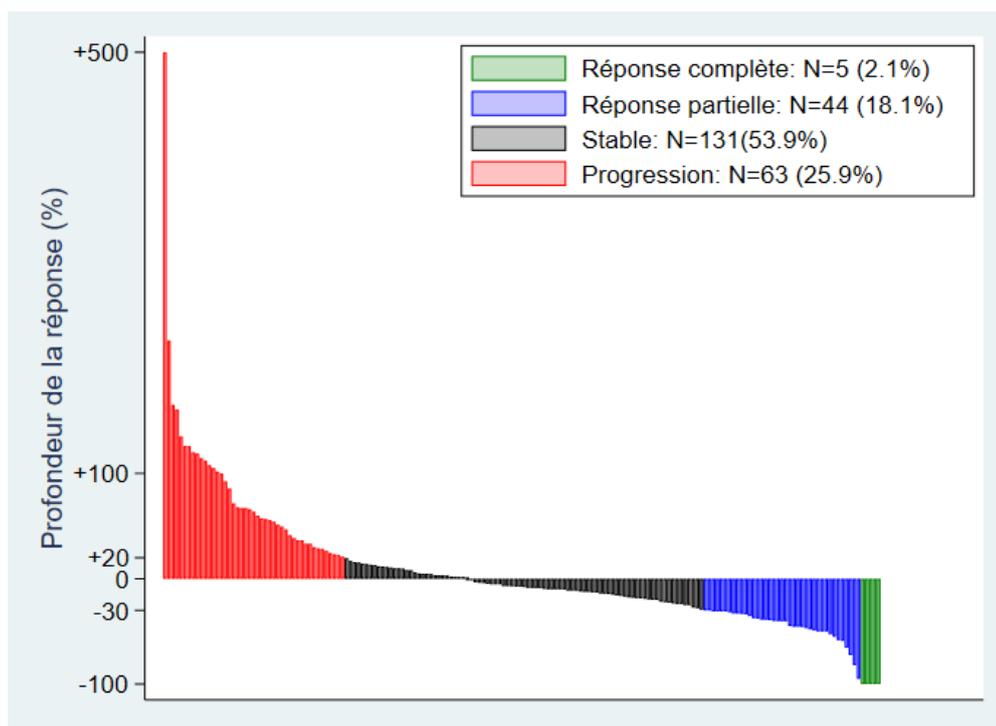


Figure 3. Waterfall plot de la profondeur de la réponse tumorale.

2. Construction d'un modèle clinique initial et étude d'association avec le CM

Nous avons retenu comme modèle clinique « final » le modèle incluant le PS selon l'ECOG et la présence ou non de métastases hépatiques. Nous n'avons pas inclus le taux de CA19-9 compte-tenu du grand nombre de valeurs manquantes (N=40), la forte association avec la présence de métastases hépatiques (test de Wilcoxon, $p < 0.001$), et l'absence d'association significative dans le modèle « complet ». La variable « nombre de cycles réalisés avant l'évaluation » a été introduite dans le modèle après vérification de la monotonie de l'association ; dans le modèle « final », en considérant comme classe de référence la réalisation de 3 cures avant l'évaluation, l'OR associé à 4, 5 et 6 cures était de 2.76, 2.98 et 10.33 respectivement.

En analyse multivariée, la probabilité de CM variait significativement d'un centre à l'autre ($p < 0.02$) et augmentait avec le nombre de cycles réalisés avant la 1^{re} réévaluation ($p < 0.0001$). Dans le modèle ajusté sur ces 2 facteurs (modèle « final »), la probabilité de CM était significativement moindre si le PS était de 1 au lieu de 0 avec un OR = 0.29 (IC95% : 0.13 – 0.63 ; $p = 0.002$). La probabilité de CM était également significativement moindre si des métastases hépatiques étaient présentes avec un OR = 0.35 (IC95% : 0.17 – 0.72 ; $p = 0.004$) (tableau 7). L'AUC de ce modèle clinique était de 0.78 (IC95% : 0.72 – 0.85) (figure 4).

Tableau 7. Facteurs associés au contrôle de la maladie sur l'ensemble de la population

Caractéristiques	Modèle complet (N=203)			Modèle final (N=243)		
	OR ajusté	IC95% OR ajusté	Valeur p ajusté	OR ajusté	IC95% OR ajusté	Valeur p ajusté
ECOG PS			0.008			0.002
1	0.30	(0.12-0.73)		0.29	(0.13-0.63)	
0	1 (ref)			1 (ref)		
Présence de métastase(s) hépatique(s)			0.11			0.004
Oui	0.52	(0.25-1.15)		0.35	(0.17-0.72)	
Non	1 (ref)			1 (ref)		
Taux de CA19-9 (DM=40) avant FOLFIRINOX			0.23	-		
OR / ln(taux CA19-9)	0.85	(0.65-1.11)				
Nombre de cures réalisées avant la 1^{re} évaluation			<0.0001			<0.0001
OR / 1 cure	2.36	(1.52-3.66)		2.31	(1.55-3.47)	
Centre			0.01			0.02
CHU de Lille	1 (ref)			1 (ref)		
COL	0.65	(0.21-1.97)		0.49	(0.17-1.39)	
Roubaix	0.32	(0.07-1.50)		0.40	(0.09-1.67)	
St Vincent de Paul	0.16	(0.04-0.64)		0.17	(0.05-0.59)	
Rouen	1.84	(0.50-6.84)		1.31	(0.43-4.03)	
Rennes	4.96	(0.99-24.6)		2.31	(0.68-7.86)	

Abréviations : OR, odds ratio; IC, intervalle de confiance; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performans status; CA 19-9, carbohydrate antigen 19-9; DM, données manquantes.

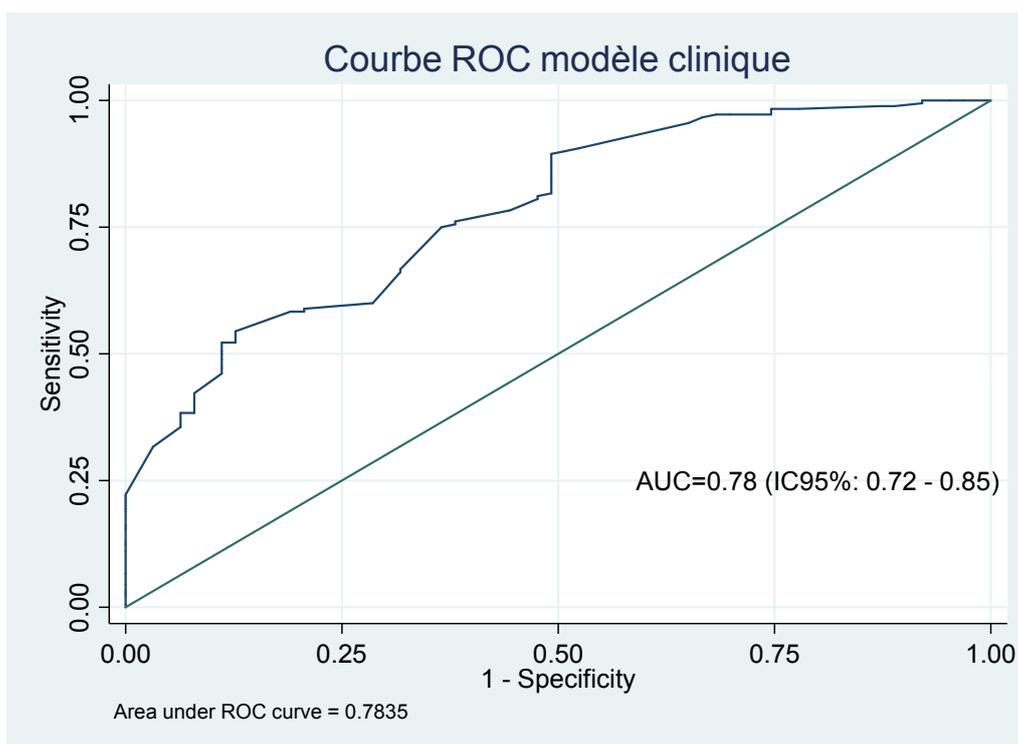


Figure 4. Courbe ROC de la modélisation du contrôle de la maladie avec le modèle clinique initial. Abréviations : ROC, receiver operating characteristic ; AUC, area under the curve; IC, intervalle de confiance.

3. Modèle définitif avec étude d'association entre RDI et CM

En analyse multivariée, après ajustement sur les caractéristiques cliniques des patients, du centre et du nombre de cures avant 1^{re} réévaluation, la csRDI molécule par molécule ainsi que la cmRDI n'étaient pas associées significativement avec le CM (tableau 8).

L'AUC du modèle constitué des 4 molécules séparées du FOLFIRINOX était de 0.79 (IC95% : 0.73 – 0.85), l'AUC du modèle constitué avec la cmRDI était de 0.79 (IC95% : 0.72 – 0.85) (figure 5). Il n'y avait donc pas de gain significatif d'AUC du modèle incluant la csRDI molécule par molécule et du modèle incluant la cmRDI vis-à-vis du modèle clinique initial.

Tableau 8. Facteurs associés au contrôle de la maladie sur l'ensemble de la population (N=243)

Caractéristiques	Modèle avec les csRDI des différentes molécules			Modèle avec la cmRDI		
	OR ajusté	IC95% OR ajusté	Valeur p ajusté	OR ajusté	IC95% OR ajusté	Valeur p ajusté
Dose-intensité relative						
OR / 10%						
csRDI de l'oxaliplatine	1.01	(0.71-1.43)	0.97			
csRDI de l'irinotécan	1.09	(0.83-1.43)	0.55			
csRDI du 5FU en bolus	0.98	(0.83-1.15)	0.80			
csRDI du 5FU en continu	0.99	(0.59-1.65)	0.96			
cmRDI de la combinaison FOLFIRINOX				1.06	(0.86-1.31)	0.58
ECOG PS						
1	0.29	(0.13-0.65)	0.003	0.29	(0.13-0.65)	0.004
0	1 (ref)			1 (ref)		
Présence de métastase(s) hépatique(s)						
Oui	0.35	(0.16-0.72)	0.004	0.35	(0.17-0.72)	0.004
Non	1 (ref)			1 (ref)		
Nombre de cycles réalisés avant la 1^{re} évaluation						
OR / 1 cure	2.23	(1.46-3.39)	<0.0001	2.27	(1.50-3.42)	<0.0001
Centre						
CHU de Lille	1 (ref)		0.043	1 (ref)		0.027
COL	0.51	(0.2-1.57)		0.50	(0.2-1.44)	
Roubaix	0.41	(0.1-1.73)		0.40	(0.1-1.64)	
St Vincent de Paul	0.20	(0.1-0.76)		0.18	(0.1-0.67)	
Rouen	1.44	(0.4-4.66)		1.38	(0.4-4.31)	
Rennes	2.25	(0.6-8.88)		2.23	(0.6-7.66)	

Abréviations : csRDI, cumulative single-agent relative dose intensity; cmRDI, cumulative multi-drug relative dose intensity; OR, odds ratio; IC, intervalle de confiance; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS performans status.

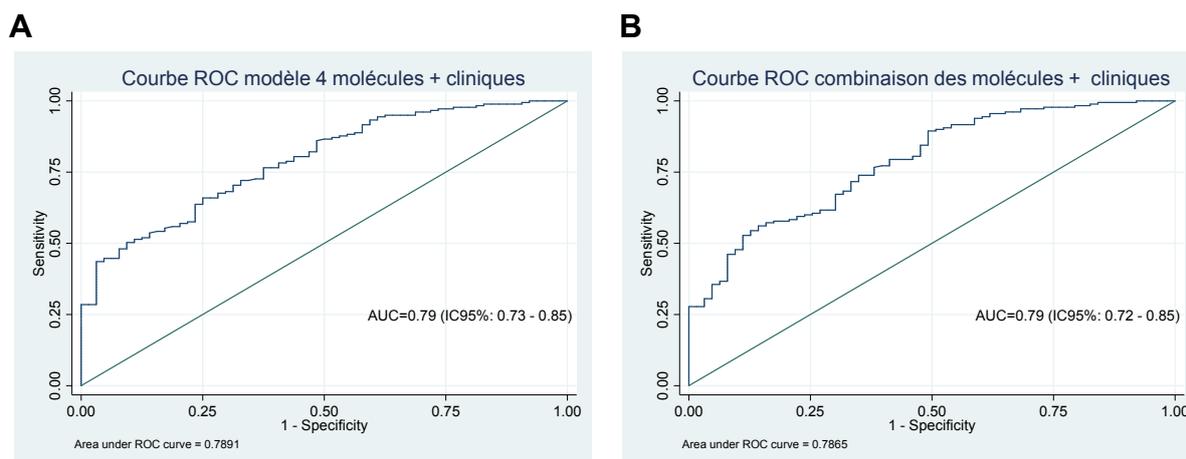


Figure 5. Courbe ROC de la modélisation du contrôle de la maladie avec le modèle définitif incluant la dose-intensité relative de chaque molécule (csRDI) et les caractéristiques du modèle clinique initial (A). Courbe ROC de la modélisation du contrôle de la maladie avec le modèle définitif incluant la cmRDI et les caractéristiques du modèle clinique initial (B). Abréviations : ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the curve; csRDI, cumulative single-agent relative dose intensity; cmRDI, cumulative multi-drug relative dose-intensity; IC, intervalle de confiance.

La figure 6 permet de montrer l'absence de monotonie entre la csRDI de chaque molécule du FOLFIRINOX et le CM.

L'analyse de la relation entre le CM et la RDI du FOLFIRINOX (csRDI de chaque molécule et cmRDI) pour l'ensemble de la population et dans deux sous populations plus homogènes de patients que sont les patients métastatiques et les patients évalués après 3 ou 4 cures est présentée dans le tableau 9. Tous les modèles sont ajustés sur les mêmes variables d'ajustement du tableau 8. L'association entre le CM et la RDI du traitement n'était mise en évidence dans aucune des deux sous populations.

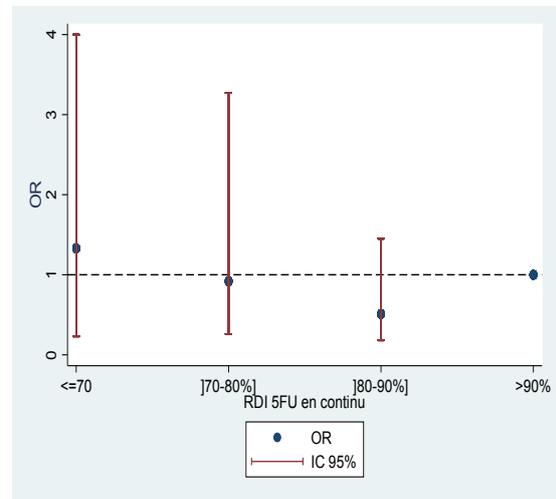
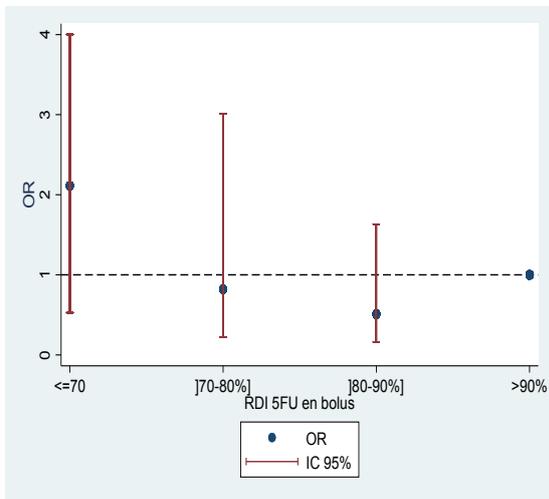
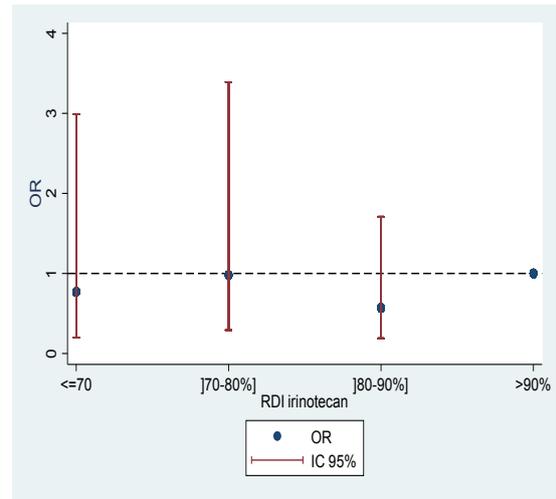
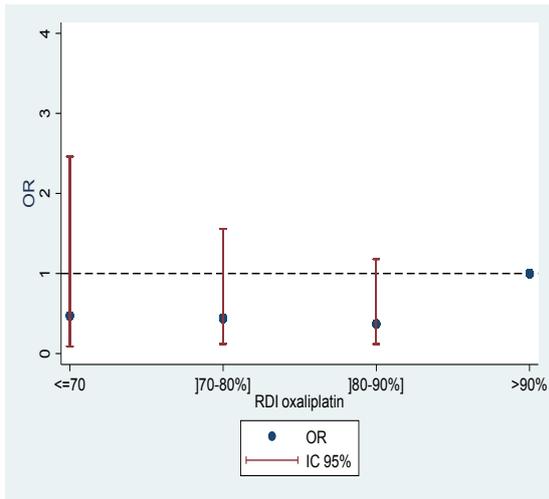


Figure 6. Évaluation de la relation « dose-effet » entre la dose-intensité relative (RDI) de chaque molécule (également appelée csRDI) du FOLFIRINOX et le contrôle de la maladie).

Tableau 9. Étude de l'association entre la dose-intensité relative du FOLFIRINOX et le contrôle de la maladie, globalement et dans les sous-populations de patients métastatiques et des patients évalués après 3 ou 4 cures

Dose-intensité relative	Tous les patients (N=243)			Patients métastatiques (N=178)			Patients évalués après 3 ou 4 cures (N=125)		
	OR ajusté*	IC95% OR ajusté*	Valeur p ajusté*	OR ajusté*	IC95% OR ajusté*	Valeur p ajusté*	OR ajusté†	IC95% OR ajusté†	Valeur p ajusté†
OR / 10%									
csRDI de l'oxaliplatine	1.01	(0.71-1.43)	0.97	0.97	(0.68-1.38)	0.86	1.15	(0.50-2.65)	0.73
csRDI de l'irinotécan	1.09	(0.83-1.43)	0.55	1.11	(0.82-1.49)	0.51	1.23	(0.78-1.92)	0.37
csRDI du 5FU en bolus	0.98	(0.83-1.15)	0.80	0.99	(0.83-1.18)	0.91	0.75	(0.56-1.01)	0.06
csRDI du 5FU en continu	0.99	(0.59-1.65)	0.96	0.95	(0.55-1.63)	0.86	0.96	(0.37-2.46)	0.94
cmRDI de la combinaison FOLFIRINOX	1.06	(0.86-1.31)	0.58	1.02	(0.81-1.29)	0.86	1.03	(0.80-1.32)	0.84

Abréviations : OR, odds ratio; IC, intervalle de confiance; csRDI, cumulative single-agent relative dose-intensity; cmRDI, cumulative multi-drug relative dose-intensity.

* Les odds-ratios, leurs intervalles de confiance ainsi que les p-valeurs sont estimés dans des modèles ajustés sur le performans status ECOG, présence de métastases hépatiques, ainsi que sur le nombre de cures réalisées avant la 1^{re} réévaluation et le centre.

† Les odds-ratios, leurs intervalles de confiance ainsi que les p-valeurs sont estimés dans des modèles ajustés sur le performans status ECOG, présence de métastases hépatiques, ainsi que sur le centre.

4. Construction d'un modèle clinique initial et étude d'association avec la RO

Nous avons retenu comme modèle clinique « final » de la modélisation de la RO, le modèle incluant le PS et la présence de métastases hépatiques. La variable « nombre de cycles réalisés avant l'évaluation » a été introduite sous forme catégorielle dans le modèle du fait de l'absence de monotonie de l'association. En analyse multivariée, la probabilité de RO n'était associée dans ce modèle qu'avec le nombre de cycles réalisés avant l'évaluation de la réponse tumorale ($p = 0.01$). La probabilité de RO était significativement plus faible pour les patients qui avaient réalisé moins de 6 cycles de traitement comparativement à ceux qui avaient au moins 6 cycles de traitement effectués avant l'évaluation de la réponse tumorale. Dans ce modèle, on ne retrouvait

donc aucune association significative de la RO avec les caractéristiques cliniques (PS et présence de métastases hépatiques) (tableau 10). L'AUC de ce modèle clinique était de 0.71 (IC95% : 0.64 – 0.78) (figure 7).

Tableau 10. Facteurs associés à la réponse objective sur l'ensemble de la population

Caractéristiques	Modèle final (N=243)		
	OR ajusté	IC95% OR ajusté	Valeur p ajusté
ECOG PS			0.18
1	0.62	(0.30-1.24)	
0	1 (ref)		
Présence de métastase(s) hépatique(s)			0.23
Oui	1.53	(0.76-3.09)	
Non	1 (ref)		
Nombre de cures réalisées avant la 1^{re} évaluation			0.01
3	0.07	(0.01-0.61)	
4	0.35	(0.12-0.99)	
5	0.21	(0.06-0.72)	
6	1 (ref)		
Centre			0.91
CHU de Lille	1 (ref)		
COL	0.77	(0.30-3.16)	
Roubaix	0.96	(0.27-6.53)	
St Vincent de Paul	0.37	(0.11-3.83)	
Rouen	0.91	(0.43-5.13)	
Rennes	1.37	(0.46-4.03)	

Abréviations : OR, odds ratio; IC, intervalle de confiance; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS performans status.

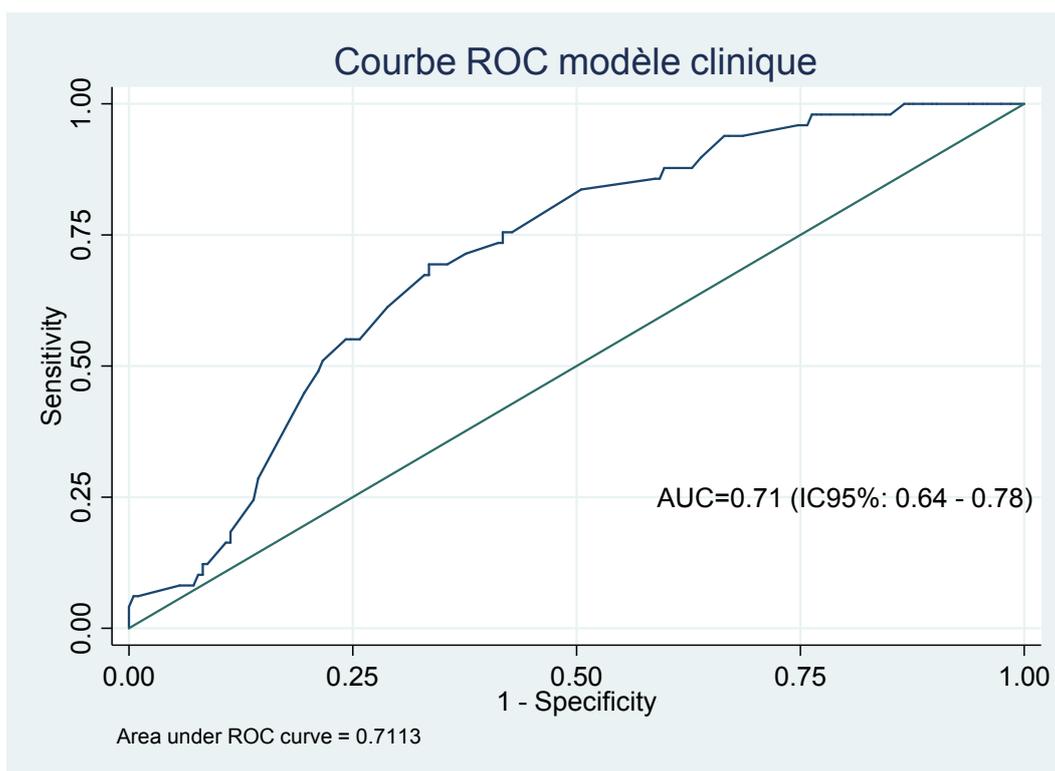


Figure 7. Courbe ROC de la modélisation de la réponse objective avec le modèle clinique initial. Abréviations : ROC, receiver operating characteristic ; AUC, area under the curve; IC, intervalle de confiance.

5. Modèle définitif avec étude d'association entre RDI et RO

Le tableau 11 présente les résultats de l'analyse de la relation entre la RDI du FOLFIRINOX (csRDI de chaque molécule et cmRDI) et la RO pour l'ensemble de la population et dans les deux sous populations constituées des patients métastatiques et des patients évalués après 3 ou 4 cures. Tous les modèles étaient ajustés sur les mêmes variables d'ajustement du modèle clinique (tableau 10). Il n'y avait pas d'association significative entre la RDI et la RO quelle que soit la population d'analyse considérée. Les détails d'AUC des modèles sont visibles dans la figure 8.

Tableau 11. Facteurs associés à la réponse objective sur l'ensemble de la population et avec analyse des sous populations de patients métastatiques et des patients évalués après 3 ou 4 cures

Dose-intensité relative	Tous les patients (N=243)			Patients métastatiques (N=178)			Patients évalués après 3 ou 4 cures (N=125)		
	OR ajusté*	IC95% OR ajusté*	Valeur p ajusté*	OR ajusté*	IC95% OR ajusté*	Valeur p ajusté*	OR ajusté†	IC95% OR ajusté†	Valeur p ajusté†
OR / 10%									
csRDI de l'oxaliplatine	1.13	(0.70-1.80)	0.62	1.32	(0.80-2.20)	0.86	0.71	(0.22-2.34)	0.58
csRDI de l'irinotécan	1.05	(0.77-1.45)	0.76	1.03	(0.73-1.45)	0.51	1.88	(0.69-5.18)	0.22
csRDI du 5FU en bolus	0.94	(0.83-1.09)	0.46	0.94	(0.80-1.10)	0.91	1.02	(0.77-1.38)	0.18
csRDI du 5FU en continu	1.00	(0.56-1.80)	0.99	0.91	(0.58-1.72)	0.86	0.77	(0.19-3.22)	0.78
cmRDI de la combinaison FOLFIRINOX	1.11	(0.87-1.42)	0.40	1.14	(0.85-1.53)	0.86	1.10	(0.76-1.61)	0.60

Abréviations : OR, odds ratio; IC, intervalle de confiance; csRDI, cumulative single-agent relative dose-intensity; cmRDI, cumulative multi-drug relative dose-intensity.

* Les odds-ratios, leurs intervalles de confiance ainsi que les p-valeurs sont estimés dans des modèles ajustés sur le performans status ECOG, présence de métastases hépatiques, ainsi que sur le nombre de cures réalisées avant la 1^{re} réévaluation et le centre.

† Les odds-ratios, leurs intervalles de confiance ainsi que les p-valeurs sont estimés dans des modèles ajustés sur le performans status ECOG, présence de métastases hépatiques, ainsi que sur le centre.

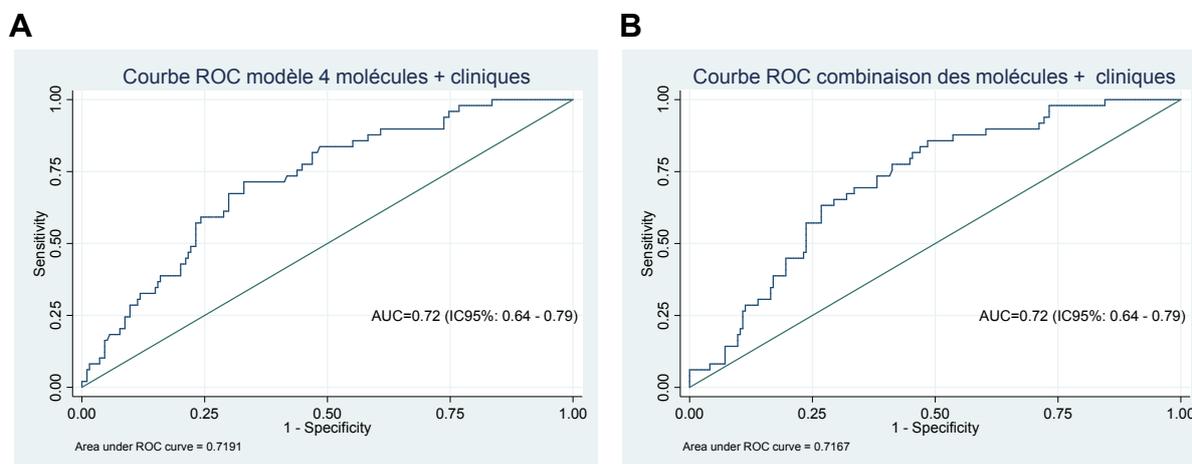


Figure 8. Courbe ROC de la modélisation de la réponse objective avec le modèle définitif incluant la dose-intensité relative de chaque molécule (csRDI) et les caractéristiques du modèle clinique initial (A). Courbe ROC de la modélisation de la réponse objective avec le modèle définitif incluant la cmRDI et les caractéristiques du modèle clinique initial (B). Abréviations : ROC, receiver operating characteristic ; AUC, area under the curve; csRDI, cumulative single-agent relative dose intensity; cmRDI, cumulative multi-drug relative dose-intensity; IC, intervalle de confiance.

6. Étude d'association entre cmRDI et profondeur de la réponse tumorale

En analyse multivariée, la profondeur de la réponse tumorale n'était pas associée de manière significative à la cmRDI du FOLFIRINOX (coefficient de régression = -2.88 pour 10% de cmRDI ; IC95%, -9.2 à +3.40 ; p = 0.367) après ajustement sur les caractéristiques cliniques des patients, du centre et du nombre de cures avant 1^{re} réévaluation (tableau 12).

Tableau 12. Facteurs associés à la profondeur de la réponse tumorale sur l'ensemble de la population

Profondeur de la réponse tumorale			
Caractéristiques	Coefficient de régression	IC95%	p
cmRDI de la combinaison FOLFIRINOX (/10%)	-2.88	(-9.2 ; 3.40)	0.367
ECOG PS			0.245
1	12.0	(-8.3 ; 32.4)	
0	0 (ref)		
Présence de métastase(s) hépatique(s)			0.360
Oui	9.2	(-10.6 ; 28.9)	
Non	0 (ref)		
Nombre de cycles réalisés avant la 1^{re} évaluation / 1 cure	-10.1	(-22.1 ; 1.84)	0.10
Centre			0.13
CHU de Lille	0 (ref)		
COL	4.57	(-26.6 ; 35.7)	
Roubaix	42.2	(0.02 ; 84.8)	
St Vincent de Paul	31.7	(-7.50 ; 70.9)	
Rouen	-4.50	(-37.3 ; 28.3)	
Rennes	-14.5	(-49.5 ; 20.6)	

Abréviations : IC, intervalle de confiance; cmRDI, cumulative multi-drug relative dose-intensity; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS performans status.

v. Toxicités de grade III/IV

Des toxicités de grade III ou IV ont été rencontrées chez 48.6 % des patients de l'étude, parmi lesquelles on peut citer principalement des cas de neutropénie (fébrile ou non) (25.1 %), d'altération de l'état général (18.5 %) et de troubles digestifs (16.5 %). Le détail des toxicités de grade III ou IV est visible dans le tableau 13.

Tableau 13. Toxicités de grade III ou IV survenues sous FOLFIRINOX sur l'ensemble de la population (N=243)

Caractéristiques	Total	
Toxicité de grade III ou IV		
Non	125	51.4%
Oui	118	48.6%
Type de toxicité de grade III ou IV		
Altération de l'état général/Fatigue	45	18.5%
Neutropénie (fébrile ou non)	61	25.1%
Neutropénie fébrile	15	6.2%
Thrombopénie	5	2.1%
Anémie	5	2.1%
Troubles digestifs	40	16.5%
Mucite	3	1.2%
Neuropathie périphérique	4	1.6%
Thrombose	9	3.7%

On notait une différence significative en matière de survenue d'une neutropénie de grade III/IV entre les patients ayant reçu une prévention primaire par G-CSF (N=66) et ceux n'en ayant pas reçue (N=177) : une neutropénie de grade III/IV était survenue chez 57 (32.2 %) des 177 patients sans prévention primaire contre 4 (6.1 %) des 62 patients avec prévention primaire ($p < 0.001$). Une différence significative était aussi retrouvée en matière de survenue d'une neutropénie fébrile de grade III/IV entre ces 2 populations : une neutropénie fébrile de grade III/IV était survenue chez 15 des 177 patients sans prévention primaire (8.5 %) contre 0 des 66 patients avec prévention primaire ($p = 0.013$).

Le délai médian de survenue d'une toxicité grade III/IV à partir du début du traitement par FOLFIRINOX était de 74 jours (IC95%, 28 jours – non atteint). La probabilité de survenue d'une toxicité grade III/IV était de 30.1 % (IC95% : 25.2 % - 36.8 %) et 59.6 % (IC95% : 48.3 % - 71.1 %) respectivement 30 et 120 jours après le début du traitement par FOLFIRINOX.

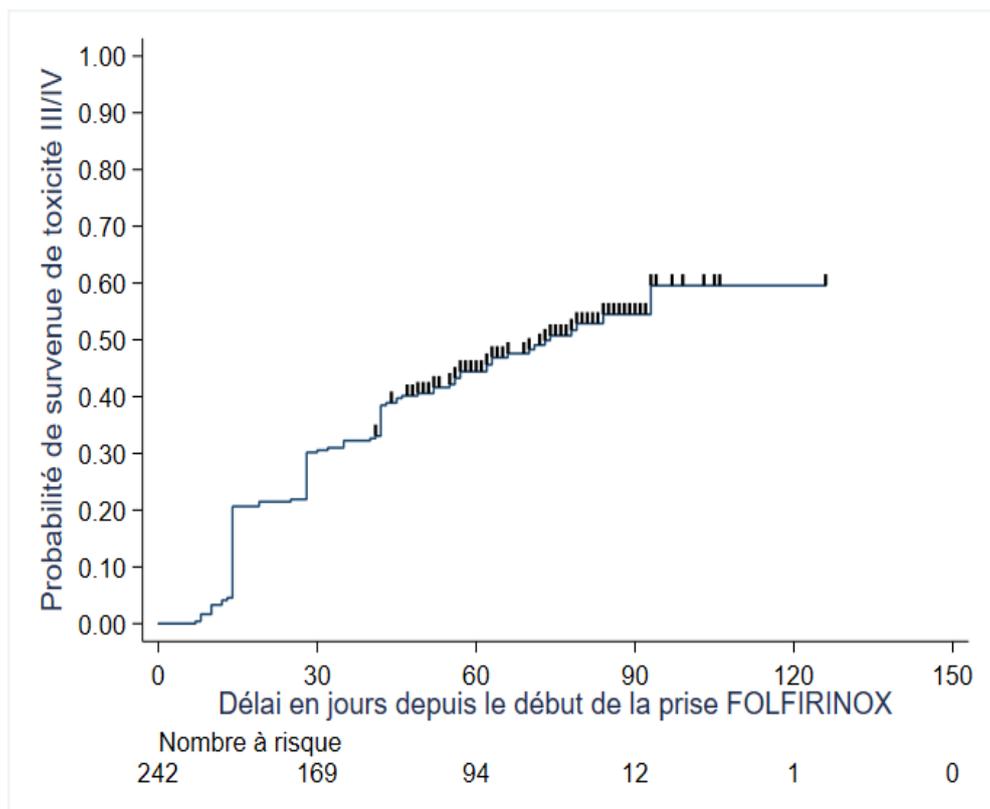


Figure 9. Probabilité cumulée de survenue d'une toxicité de Grade III/IV à partir de la date du début du traitement par FOLFIRINOX estimé par 1 - Courbe de Kaplan-Meier en fonction du temps (en jours). Les patients n'ayant pas présenté l'événement étaient censurés à la date de la réévaluation. N = 242, car 1 patient de l'étude n'avait pas de date de réévaluation par imagerie (progression clinique).

En analyse multivariée, la survenue d'une toxicité de grade III/IV était significativement associée à la cmRDI du FOLFIRINOX ($p < 0.001$). Après ajustement sur le PS et le centre, le risque de survenue d'une toxicité de grade III/IV augmentait de 44 %

(HR=1.44 ; IC95% : 1.41 – 1.72) pour 10 % d'augmentation de la cmRDI du FOLFIRINOX (tableau 14).

Tableau 14 : facteurs associés à la survenue d'une toxicité de grade III/IV

Caractéristiques	Modèle avec la cmRDI		
	HR ajusté	IC95% HR ajusté	p
Dose-intensité relative			
HR / 10%			
cmRDI de la combinaison FOLFIRINOX	1.44	(1.21-1.72)	<0.001
ECOG PS			
1	1.34	(0.91-1.97)	0.14
0	1 (ref)		
Centre			
CHU de Lille	1 (ref)		0.23
COL	0.68	(0.40-1.16)	
Roubaix	0.71	(0.32-1.53)	
St Vincent de Paul	1.38	(0.64-2.95)	
Rouen	1.26	(0.75-2.11)	
Rennes	0.75	(0.39-1.42)	

Abréviations : cmRDI, cumulative multi-drug relative dose-intensity; HR, Hazard ratio; IC, intervalle de confiance; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS performans status.

vi. Données de survie

Le suivi médian des patients à partir du début du traitement par FOLFIRINOX était de 3.4 ans (IC 95% : 2.63 – 3.73 ans).

1. *Survie globale (SG)*

Le délai médian de SG des patients à partir du début de traitement par FOLFIRINOX était de 13.2 mois (IC 95% : 11.5 – 15.7 mois). À 1 an du début du traitement par FOLFIRINOX, la probabilité de SG des patients de l'étude était de 55 % (IC95% : 48.4 % - 61.1 %). Cette probabilité était de 26 % (IC95% : 20.7 % - 32.2 %) et 3 % (IC95% : 0.3 % - 10.5 %) respectivement 2 et 5 ans après le début du traitement par FOLFIRINOX (figure 10).

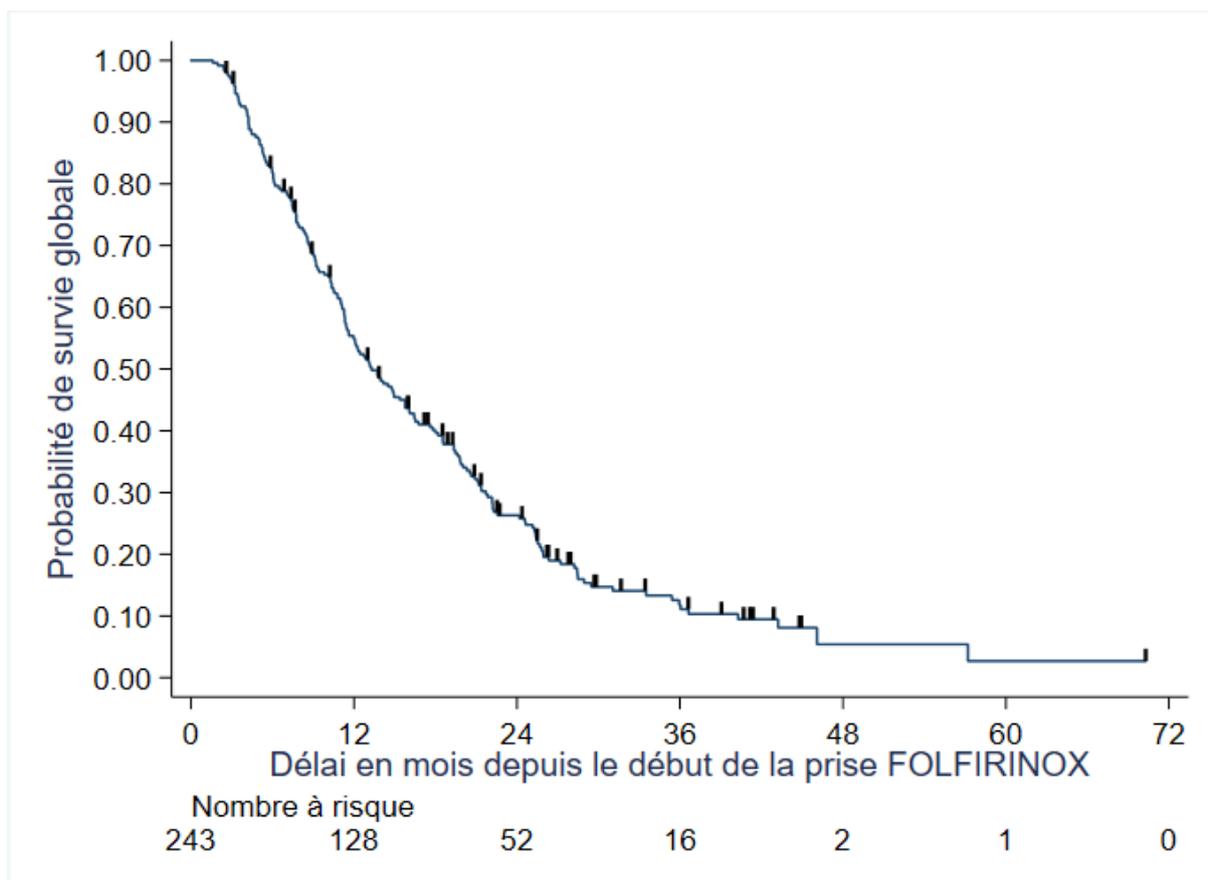


Figure 10. Courbe de survie selon la méthode Kaplan-Meier estimant la survie globale de l'ensemble de la population d'étude (N = 243).

2. Survie sans progression (SSP)

Le délai médian de SSP des patients à partir du début de traitement par FOLFIRINOX était de 9.2 mois (IC 95% : 7.9 – 10.2 mois). À 1 an du début du traitement par FOLFIRINOX, la probabilité de SSP des patients de l'étude était de 35.6 % (IC95% : 29.5 % - 41.7 %). Cette probabilité était de 13.3 % (IC95% : 9 % - 18.5 %) et 2.2 % (IC95% : 0.25 % - 8.9 %) respectivement 2 et 5 ans après le début du traitement par FOLFIRINOX (figure 11).

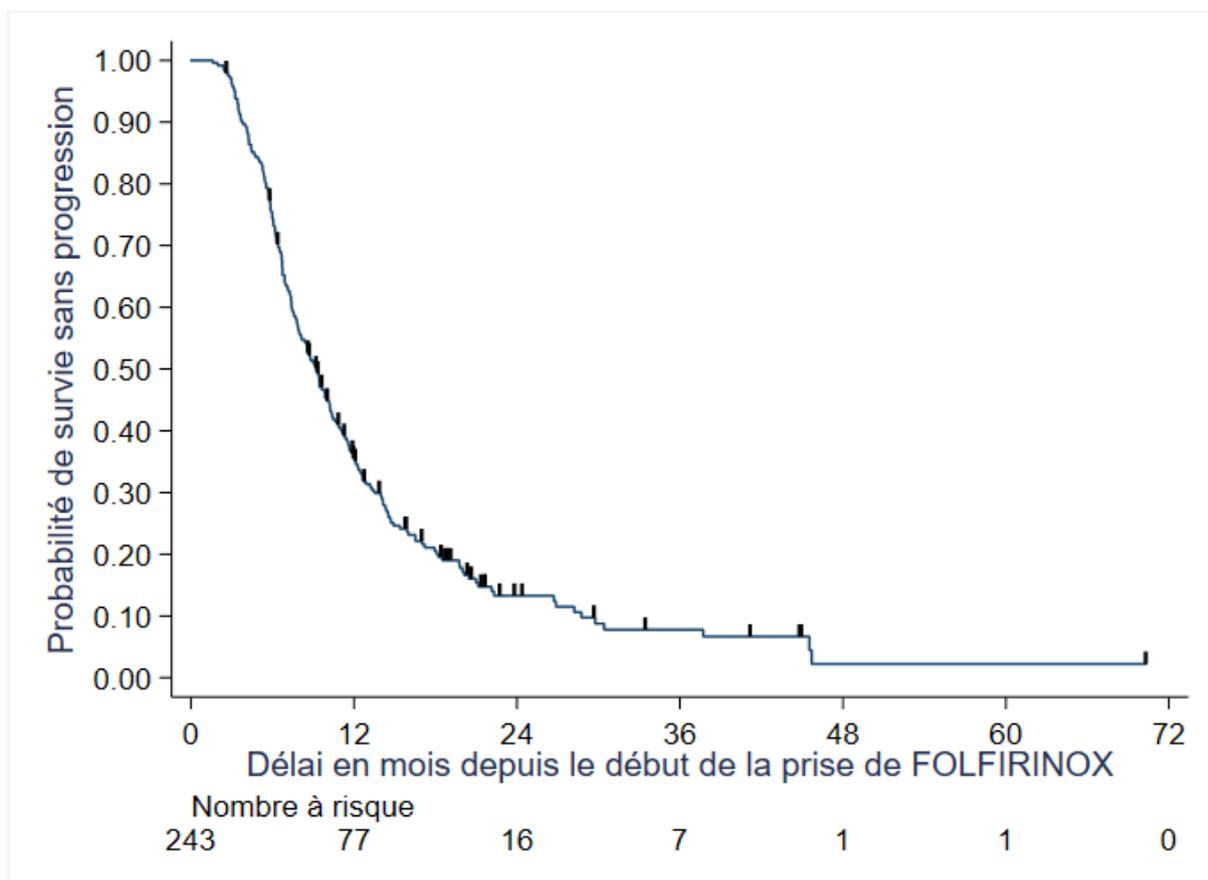


Figure 11. Courbe de survie selon la méthode Kaplan-Meier estimant la survie sans progression de l'ensemble de la population d'étude (N = 243).

E.DISCUSSION

Il s'agit de la première étude multicentrique française décrivant les pratiques des oncologues français concernant la gestion des molécules composant le FOLFIRINOX (5FUbolus, 5FUiv, irinotécan, oxaliplatine) chez un grand nombre de patients et évaluant l'impact de la RDI sur le CM et la RO dans l'AP avancé.

Les caractéristiques démographiques, cliniques, de toxicité et de survies de notre population d'étude s'apparentaient aux données de la littérature sur le même type de population (68,86,88). Un PS à 1 et la présence de métastases hépatiques étaient significativement associés avec une moindre probabilité de CM comme publié antérieurement (88,89).

Nous avons choisi d'évaluer la csRDI du FOLFIRINOX (molécule par molécule) et la cmRDI (ensemble du protocole), là où l'étude de Lee et al. s'intéressait uniquement à l'association entre cmRDI et réponse tumorale dans une population asiatique. Le CM étant le résultat thérapeutique prioritairement recherché pour les patients atteints d'AP inopérables, qu'ils soient localement avancés ou métastatiques, notre objectif était de tenter de discriminer la ou les molécules du protocole FOLFIRINOX pouvant avoir une RDI associée à un meilleur ou moins bon CM.

Notre étude n'a finalement pas démontré d'association significative entre la cmRDI du FOLFIRINOX ou les csRDI molécule par molécule, et le CM ou la RO.

Nous n'avons pas non plus trouvé d'association significative entre la cmRDI du FOLFIRINOX et la profondeur de la réponse tumorale.

Les toxicités de grade III/IV relevées dans notre population d'étude s'apparentaient globalement à celles de la littérature (68,86). Un taux plus faible de survenue d'une neutropénie (fébrile ou non) pourrait s'expliquer par un possible plus grand nombre de patients mis sous G-CSF en prévention primaire (dès la 1^{re} cure de FOLFIRINOX).

À la différence de la réponse tumorale, notre étude a montré une association significative entre la cmRDI du FOLFIRINOX et la survenue d'une toxicité de grade III/IV. Avec ces données et la littérature disponible sur le protocole FOLFIRINOX et ses variants dits « modifiés », ceci nous pousse à considérer l'intérêt de protocoles alternatifs comportant le plus souvent des réductions de doses (voire un retrait du 5FU en bolus parfois) tout en conservant des résultats d'efficacité intéressants (89–91). Cela peut également amener dans la pratique clinique de tous les jours à ne pas favoriser le « sur-traitement » en matière de RDI pour cette population de patients et à privilégier les réductions de dose dès qu'elles apparaissent licites. Ceci dans l'objectif de permettre la poursuite du protocole tout en maintenant une qualité de vie

acceptable sous traitement. La moindre incidence significative ($p = 0.013$) de neutropénies fébriles chez les patients sous G-CSF dès le 1^{er} cycle de FOLFIRINOX (prévention primaire) devrait amener à discuter cette option thérapeutique plus largement.

Notre étude présente plusieurs limites inhérentes à toute étude rétrospective. Nous avons notamment choisi d'exclure tout patient ayant fait moins de 3 cures de FOLFIRINOX. Ceci dans le but initial d'obtenir des données de RDI que nous avons considérées comme plus exhaustives et donc potentiellement plus informatives pour notre objectif principal de recherche d'association entre RDI et CM. Ce choix constitue un biais de sélection limitant la représentativité de notre population d'étude par rapport à la population généralisée des AP avancés traités par FOLFIRINOX en 1^{re} ligne dont certains patients évoluent ou décèdent précocement (exemple dans l'étude princeps de Conroy et al. où 14.6 % des patients ne pouvaient pas être évalués pour des raisons de décès, progression précoce ou altération de l'état général) (68). Nous avons souhaité centraliser notre relecture des imageries de baseline et de 1^{re} réévaluation pour l'ensemble des patients. Cependant, cette relecture n'a pas pu être réalisée pour tous les patients en raison de l'indisponibilité de plusieurs imageries au moment du recueil de données. À défaut, les comptes rendus radiologiques étaient alors utilisés pour la récupération du type de réponse au traitement et pour le calcul de la profondeur de la réponse tumorale. Ceci entraîne un biais de mesure lié à notre méthode auquel s'ajoute généralement le biais de mesure au scanner de réévaluation liés aux remaniements tumoraux locaux. En effet, la réponse thérapeutique locorégionale est difficile à évaluer dans les cancers du pancréas en raison de la fibrose résiduelle (92). Nous avons mis en évidence un effet centre pouvant s'expliquer par un possible biais de recrutement avec une large fenêtre de période de recrutement (janvier 2011 à

décembre 2018). Par ailleurs, l'hétérogénéité du nombre de cures réalisées avant 1^{re} réévaluation entre les différents centres (le plus souvent 4 ou 6 cures) entraîne un biais de confusion pris en compte dans notre analyse multivariée. Les recommandations actuelles ne plébiscitent aucun délai par rapport à l'autre (36).

Nous n'avons pas pu valider non plus le caractère pronostique du marqueur tumoral CA19-9 dans notre modèle en raison du trop grand nombre de valeurs manquantes (N=40). Trente-cinq patients n'avaient aucune donnée disponible tandis que cinq autres étaient étiquetés avec un marqueur CA19-9 normal par leur oncologue sans accès à la donnée quantitative précise. Un autre marqueur pronostique intéressant dans cette population est le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) rapporté dans 2 études pronostiques (88,89). Nous n'avons pas connaissance de ce marqueur potentiel à l'initiation du design de notre étude.

Les résultats de notre étude soulèvent plusieurs questions. On remarque notamment que la probabilité de CM à la 1^{re} réévaluation est associée significativement avec le nombre de cures administrées : il pourrait être interprété qu'un plus grand nombre de cures de FOLFIRINOX (i.e. 6 versus 4 cures) permette d'obtenir plus de CM. Cependant, des patients progressant cliniquement, s'altérant sur le plan général ou déclarant des perturbations biologiques (notamment hépatiques) ont pu voir la date de leur 1^{re} réévaluation par scanner avancée et donc leur nombre de cures réalisées avant cette réévaluation diminué. Mais dans la mesure où les recommandations actuelles ne tranchent pas explicitement entre une réévaluation après 4 ou 6 cures, ce résultat devrait amener à une réflexion scientifique spécifique ultérieure. En particulier parce que la réponse tumorale observée implique une différence dans la suite de la prise en charge de ces patients.

D'un point de vue pharmacologique, les différentes réductions de dose ou protocoles modifiés de FOLFIRINOX actuellement appliqués dans la pratique courante ou en cours d'étude sont réalisés ou construits de manière empirique. Même si notre étude suggère que le CM et la RO ne sont pas associés avec la RDI du FOLFIRINOX, des paramètres pharmacodynamiques (PD) et/ou pharmacocinétiques (PK) ne sont pas pris en compte. Peu de données sont actuellement disponibles sur ce profil d'évaluation pharmacologique (PK/PD) par molécule et encore moins pour la combinaison FOLFIRINOX (93). Notre pondération des différentes RDI de chaque molécule dans le calcul final de la cmRDI (i.e. cRDI dans l'étude de Lee et al.) n'a pas été modifiée par rapport au design établi par Lee et al. (86). On remarque par exemple que le 5FU en bolus représente dans le calcul 1/7 de la dose totale de 5FU (i.e. 5FU en bolus 400mg/m² sur 10 minutes + 5FU en continu 2400 mg/m² sur 46 heures). Les très probables différences en matière de pharmacodynamie et pharmacocinétique entre le 5FU en bolus et le 5FU en continu ne sont certainement pas prises en compte via cette méthode. Le modèle ne permet pas non plus de prendre en compte la variabilité interindividuelle. Deux exemples parlants sont les variabilités dans l'élimination du 5FU via la Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) ou l'élimination de l'irinotécan via l'UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1 (UGT1A1) amenant à une variabilité de concentrations plasmatiques. D'un autre point de vue, l'absence d'association retrouvée entre RDI du FOLFIRINOX et réponse tumorale dans notre étude pourrait peut-être s'expliquer par une concentration plasmatique suffisante malgré les réductions de RDI. En conséquence, ces réflexions devraient nous amener à prendre plus en considération les variables pharmacologiques dans le design de futures études.

3. BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* janv 2017;67(1):7-30.
2. Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* juin 2015;12(6):319-34.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer.* 1 mars 2015;136(5):E359-86.
4. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Löhr J-M, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. *Pancreatol.* janv 2015;15(1):8-18.
5. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(44):9694.
6. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol.* 2 oct 2016;55(9-10):1158-60.
7. 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.
8. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet.* juill 2016;388(10039):73-85.
9. Heestand GM, Murphy JD, Lowy AM. Approach to Patients With Pancreatic Cancer Without Detectable Metastases. *J Clin Oncol.* 1 juin 2015;33(16):1770-8.
10. Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* mars 2010;7(3):163-72.
11. Kamisawa T, Isawa T, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A. Hematogenous Metastases of Pancreatic Ductal Carcinoma: Pancreas. nov 1995;11(4):345-9.
12. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on Familial Pancreatic Cancer. *Adv Surg.* sept 2010;44(1):293-311.
13. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, et al. Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds. *Cancer Res.* 1 avr 2004;64(7):2634-8.
14. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, Brune K, de Andrade M, Goggins M, et al. The Prevalence of BRCA2 Mutations in Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 févr 2007;16(2):342-6.
15. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, et al. Increased Risk of Pancreatic Cancer in Melanoma-Prone Kindreds with *p16*^{INK4} Mutations. *N Engl J Med.* 12 oct 1995;333(15):970-5.
16. Korse SE, Harinck F, van Lier MGF, Biermann K, Offerhaus GJA, Krak N, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet.* janv 2013;50(1):59-64.

17. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J, et al. Hereditary Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 19 mars 1997;89(6):442-6.
18. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley J-W, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* mars 2013;62(3):339-47.
19. Vangala DB, Cauchin E, Balmaña J, Wyrwicz L, van Cutsem E, Güller U, et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. *Eur J Cancer.* nov 2018;104:91-103.
20. Khashab MA, Kim K, Lennon AM, Shin EJ, Tignor AS, Amateau SK, et al. Should We Do EUS/FNA on Patients With Pancreatic Cysts? The Incremental Diagnostic Yield of EUS Over CT/MRI for Prediction of Cystic Neoplasms: *Pancreas.* mai 2013;42(4):717-21.
21. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology.* sept 2017;17(5):738-53.
22. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* juin 2010;24(3):349-58.
23. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol.* oct 2014;25(10):2065-72.
24. Arslan AA. Anthropometric Measures, Body Mass Index, and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med.* 10 mai 2010;170(9):791.
25. Hruban RH, Klimstra DS. Adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Diagn Pathol.* nov 2014;31(6):443-51.
26. Wood LD, Hruban RH. Pathology and Molecular Genetics of Pancreatic Neoplasms: *Cancer J.* 2012;18(6):492-501.
27. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras M-C, Muthuswamy LB, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature.* nov 2012;491(7424):399-405.
28. Basturk O, Hong S-M, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas: *Am J Surg Pathol.* déc 2015;39(12):1730-41.
29. Lennon AM, Wolfgang CL, Canto MI, Klein AP, Herman JM, Goggins M, et al. The Early Detection of Pancreatic Cancer: What Will It Take to Diagnose and Treat Curable Pancreatic Neoplasia? *Cancer Res.* 1 juill 2014;74(13):3381-9.
30. Kanda M, Matthaei H, Wu J, Hong S, Yu J, Borges M, et al. Presence of Somatic

Mutations in Most Early-Stage Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Gastroenterology*. avr 2012;142(4):730-733.e9.

31. Maitra A, Adsay NV, Argani P, Iacobuzio-Donahue C, De Marzo A, Cameron JL, et al. Multicomponent Analysis of the Pancreatic Adenocarcinoma Progression Model Using a Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Tissue Microarray. *Mod Pathol*. sept 2003;16(9):902-12.

32. Keane MG, Horsfall L, Rait G, Pereira SP. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. *BMJ Open*. nov 2014;4(11):e005720.

33. Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, DeWitt J, Easler JJ, Agarwal DM, et al. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *Am J Gastroenterol*. avr 2017;112(4):537-54.

34. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Radiology Reporting Template: Consensus Statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology*. janv 2014;146(1):291-304.e1.

35. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR, Katz MH, Fleming JB, Lee JH, et al. Imaging of Pancreatic Adenocarcinoma: Update on Staging/Resectability. *Radiol Clin North Am*. mai 2012;50(3):407-28.

36. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. déc 2018;50(12):1257-71.

37. Luz LP. Applications of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7808.

38. Gong T, Hu D, Zhu Q. Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. août 2012;76(2):301-9.

39. Mei S, Wang M, Sun L. Contrast-Enhanced EUS for Differential Diagnosis of Pancreatic Masses: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 6 mars 2019;2019:1-9.

40. Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: Comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging*. sept 2009;30(3):586-95.

41. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CHJ. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol EJSO*. juill 2014;40(7):794-804.

42. Wang Z. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4808.

43. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. avr 2007;33(3):266-70.

44. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence

based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(2):15.

45. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, El-Maraghi R, Ma WW, Reni M, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* juill 2016;115(2):188-94.

46. Chan A, Prassas I, Dimitromanolakis A, Brand RE, Serra S, Diamandis EP, et al. Validation of Biomarkers That Complement CA19.9 in Detecting Early Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 nov 2014;20(22):5787-95.

47. Ørntoft TF, Vestergaard EM, Holmes E, Sinkb J, Grunnet N, Mortensen M, et al. Influence of Lewis α -1-3/4-L-Fucosyltransferase (FUT3) Gene Mutations on Enzyme Activity, Erythrocyte Phenotyping, and Circulating Tumor Marker Sialyl-Lewis a Levels. :10.

48. Manzia TM, Toti L, Lenci I, Attia M, Tariciotti L, Bramhall SR, et al. Benign disease and unexpected histological findings after pancreaticoduodenectomy: the role of endoscopic ultrasound fine needle aspiration. *Ann R Coll Surg Engl.* mai 2010;92(4):295-301.

49. van Heerde MJ, Biermann K, Zondervan PE, Kazemier G, van Eijck CHJ, Pek C, et al. Prevalence of Autoimmune Pancreatitis and Other Benign Disorders in Pancreatoduodenectomy for Presumed Malignancy of the Pancreatic Head. *Dig Dis Sci.* sept 2012;57(9):2458-65.

50. Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* févr 2012;75(2):319-31.

51. Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H, Shrikhande SV, Adham M, et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery.* mai 2014;155(5):887-92.

52. Aadam AA, Liu K. Endoscopic palliation of biliary obstruction. *J Surg Oncol.* juill 2019;120(1):57-64.

53. Gillen S, Schuster T, Friess H, Kleeff J. Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer—a systematic review. *Am J Surg.* avr 2012;203(4):496-502.

54. Chandrasegaram MD, Goldstein D, Simes J, Gebiski V, Kench JG, Gill AJ, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg.* nov 2015;102(12):1459-72.

55. 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.

56. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cueff A, Francois E, et al. FOLFIRINOX for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Results of an AGEO Multicenter Prospective Observational Cohort. *Ann Surg Oncol.* janv 2015;22(1):295-301.

57. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc J-F, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary

Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol.* déc 2015;22(S3):1196-205.

58. Blazer M, Wu C, Goldberg RM, Phillips G, Schmidt C, Muscarella P, et al. Neoadjuvant Modified (m) FOLFIRINOX for Locally Advanced Unresectable (LAPC) and Borderline Resectable (BRPC) Adenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg Oncol.* avr 2015;22(4):1153-9.

59. Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-Based Neoadjuvant Therapy in Borderline Resectable or Unresectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analytical Review of Published Studies. *Pancreas.* mai 2015;44(4):515-21.

60. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* juin 2016;17(6):801-10.

61. Ducreux MP, Desgrippes R, Texier M, Di Fiore F, Vanelslender P, Capitain O, et al. PRODIGE 29-UCGI 26(NEOPAN): A randomised trial of chemotherapy with folfirinox or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (PC). *Ann Oncol.* oct 2018;29:viii266-7.

62. Philip PA, Lacy J, Portales F, Sobrero A, Pazo-Cid R, Manzano Mozo JL, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mars 2020;5(3):285-94.

63. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* sept 2008;19(9):1592-9.

64. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenas H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 1 nov 2011;29(31):4105-12.

65. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh R de W, Collisson E, et al. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg.* 17 août 2016;151(8):e161137.

66. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Clark JW, Jiang W, Yeap BY, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX in Combination With Losartan Followed by Chemoradiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 juill 2019;5(7):1020.

67. Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, Simon J-M, Hentic O, Coriat R, et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol.* janv 2019;26(1):109-17.

68. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud G, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.*

2011;9.

69. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis 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.
70. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
71. Artru P, Bennouna J, Lievre A, Ducreux M, Lledo G. Cancer colorectal métastatique : place du traitement d'entretien et de la pause thérapeutique. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2018;105(4):408-14.
72. Reure J, Follana P, Gal J, Evesque L, Cavaglione G, Saint A, et al. Effectiveness and Tolerability of Maintenance Capecitabine Administered to Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Treated with First-Line FOLFIRINOX. *Oncology*. 2016;90(5):261-6.
73. Hann A, Bohle W, Egger J, Zoller W. Feasibility of alternating induction and maintenance chemotherapy in pancreatic cancer. *Sci Rep*. févr 2017;7(1):41549.
74. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, Williet N, Desrame J, Volet J, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15_suppl):4000-4000.
75. Trouilloud I, Dupont-Gossard A-C, Malka D, Artru P, Gauthier M, Lecomte T, et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: An AGEO randomised phase II study (FIRGEM). *Eur J Cancer*. déc 2014;50(18):3116-24.
76. 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). *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15_suppl):4107-4107.
77. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *J Clin Oncol*. 10 août 2014;32(23):2423-9.
78. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. févr 2016;387(10018):545-57.
79. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 25 juill 2019;381(4):317-27.
80. Golan T, Kindler HL, Park JO, Reni M, Macarulla T, Hammel P, et al. Geographic and Ethnic Heterogeneity of Germline *BRCA1* or *BRCA2* Mutation

Prevalence Among Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry Into the POLO Trial. *J Clin Oncol.* 19 févr 2020;JCO.19.01890.

81. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol.* 1 déc 2017;46(6):1764-72.

82. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* nov 1984;2(11):1281-8.

83. Brunetto AT, Carden CP, Myerson J, Faria AL, Ashley S, Popat S, et al. Modest Reductions in Dose Intensity and Drug-Induced Neutropenia have No Major Impact on Survival of Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Platinum-Doublet Chemotherapy. *J Thorac Oncol.* sept 2010;5(9):1397-403.

84. Hanna RK, Poniewierski MS, Laskey RA, Lopez MA, Shafer A, Van Le L, et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* avr 2013;129(1):74-80.

85. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol.* avr 2008;87(4):277-83.

86. Lee J, Kim JW, Ahn S, Kim HW, Lee J, Kim YH, et al. Optimal dose reduction of FOLFIRINOX for preserving tumour response in advanced pancreatic cancer: Using cumulative relative dose intensity. *Eur J Cancer.* mai 2017;76:125-33.

87. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.

88. 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.* déc 2019;18(4):e394-401.

89. 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: First-line treatment with FOLFOXIRI for advanced pancreatic cancer. *Int J Cancer.* 15 août 2016;139(4):938-45.

90. Mahaseth H, Brutcher 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.

91. Ghorani E, Wong HH, Hewitt C, Calder J, Corrie P, Basu B. Safety and Efficacy of Modified FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A UK Single-Centre Experience. *Oncology.* 2015;89(5):281-7.

92. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol.* avr 2013;82(4):589-93.

93. Deyme L, Barbolosi D, Gattacceca F. Population pharmacokinetics of FOLFIRINOX: a review of studies and parameters. *Cancer Chemother Pharmacol.* janv 2019;83(1):27-42.

4. ABRÉVIATIONS

Abréviations **Partie 1.** par ordre alphabétique :

¹⁸FDG : 18 fluorodésoxyglucose

AHC : artère hépatique commune

AMS : artère mésentérique supérieure

AP : adénocarcinome pancréatique

CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

DDC : durée de contrôle

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

IPMNs : intraductal papillary mucinous neoplasms (équivalent anglais de TIPMP)

IRM : imagerie par résonance magnétique

MCNs : mucinous cystic neoplasms

MSI : microsatellite instability

MSS : microsatellite stability

PanIN : pancreatic intraepithelial neoplasia

PS : performans status

R0 : résection complète

R1 : résidu microscopique

R2 : résidu macroscopique

RCT : radiochimiothérapie

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

TC : tronc coélique

TEP : tomographie par émission de positons

TIPMP : tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas

TNCD : thésaurus national de cancérologie digestive

VMS : veine mésentérique supérieure

VP : veine porte

Nouvelles abréviations **Partie 2.** par ordre alphabétique :

95%CI : 95% confidence interval

APC : advanced pancreatic cancer

AUC : area under the curve

CEREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé

CH : centre hospitalier

CHU : centre hospitalo-universitaire

CM : contrôle de la maladie

cmRDI : cumulative multi-drug relative dose intensity

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

cRDI : cumulative relative dose intensity

csRDI : cumulative single-agent relative dose intensity

CTCAE : common terminology in adverse events

DCR : disease control rate

DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase

G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor

IC95 : intervalle de confiance à 95%

INDS : Institut National des Données de Santé

mRDI : multi-drug relative dose intensity

NLR : neutrophil lymphocytes ratio

NSN : nombre de sujets nécessaires

OR : odds ratio

OS : overall survival

PD : pharmacodynamie

PFS : progression free survival

PK : pharmacocinétique

PT : progression tumorale

RC : réponse complète

RDI : relative dose intensity

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RO : réponse objective

ROC : receiver operating characteristic

RP : réponse partielle

RR : response rate

sRDI : single-agent relative dose intensity

ST : stabilité tumorale

UGT1A1 : UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1

AUTEUR : Nom : VARY

Prénom : Antonin

Date de soutenance : 24 septembre 2020

Titre de la thèse : Évaluation du lien entre la dose-intensité relative du FOLFIRINOX et le contrôle de la maladie dans l'adénocarcinome pancréatique avancé

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Oncologie médicale

DES + spécialité : Oncologie médicale

Mots-clés : Adénocarcinome pancréatique (AP) avancé ; FOLFIRINOX ; Contrôle de la maladie (CM) ; Réponse objective (RO) ; Dose-intensité relative (RDI)

Résumé : INTRODUCTION La majorité des patients (pts) atteints d'un AP avancé traités par FOLFIRINOX présentent des toxicités requérant des réductions de dose. Lee et al. ont décrit une association entre la réduction de RDI et un moindre CM chez des pts coréens (Lee, EJC, 2017). Notre objectif était de valider ces résultats chez des pts européens. **MÉTHODE** Nous avons inclus des pts atteints d'un AP avancé traités par au moins 3 cycles de FOLFIRINOX, avec au moins 1 évaluation par imagerie, entre 2011 et 2018 dans 6 centres français. Les imageries étaient relues de manière centralisée selon les critères RECIST 1.1. Nous avons calculé la RDI avant 1^{re} réévaluation pour chaque molécule du FOLFIRINOX (5-fluorouracil bolus, 5FU_b; 5-fluorouracil infusion, 5FU_i; irinotécan; oxaliplatine), ainsi que pour le protocole combinée (cRDI) en utilisant le modèle modifié de Hryniuk (<http://www.rdicalc.com>). L'association entre RDI et CM à la 1^{re} réévaluation a été évaluée par des modèles de régression logistique multivariée, contrôlés sur des facteurs cliniques, le nombre de cycles avant réévaluation et le centre. L'aire sous la courbe (AUC) de la courbe ROC (receiver operating characteristic) a été utilisée pour évaluer la capacité discriminante des modèles avec ou sans RDI. Une approche similaire a été menée pour la RO. **RÉSULTATS** Nous avons inclus 243 pts: 65 avec un AP localement avancé et 178 avec un AP métastatique. Les RDI médianes étaient respectivement de 75%, 85%, 81% et 79% pour le 5FU_b, le 5FU_i, l'oxaliplatine et l'irinotécan. La cRDI médiane était de 80%. À la 1^{re} réévaluation, 49 pts présentaient une RO (20%) et 131 présentaient un CM (74%). La SSP à 1 an et la SG à 1 an étaient respectivement de 36% et 55%. Nous avons confirmé que le performance status (1 vs 0) et la présence de métastases hépatiques étaient significativement associés avec un moindre CM. Aucune RDI n'a été retrouvée associée significativement avec le CM (p=0.80, p=0.96, p=0.55, p=0.97, p=0.58, pour respectivement le 5FU_b, le 5FU_i, l'irinotécan, l'oxaliplatine, et la cRDI). L'intégration des RDI au modèle n'a pas amélioré sa capacité à prédire le CM: AUC=0.79 (IC95%, 0.73–0.85) avec RDI vs AUC=0.78 (IC95%, 0.72–0.85) sans RDI. Des résultats similaires ont été obtenus pour la RO. **CONCLUSION** Aucune association n'a été retrouvée entre la RDI de chaque molécule du FOLFIRINOX ou la cRDI avec le CM, ou la RO. Des données pharmacologiques complémentaires pourraient aider à comprendre ce résultat.

Composition du Jury :

Président : Professeur Nicolas PENEL

**Assesseurs : Professeur Bruno CHAUFFERT, Professeur Dominique DEPLANQUE,
Docteur Anthony TURPIN**

Directeur de thèse : Docteur Anthony TURPIN