

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Description de la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas  
localement avancés traités par une chimiothérapie d'induction selon le  
protocole FOLFIRINOX : étude rétrospective au sein de sept centres  
universitaires français**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2022 à 14h  
au Pôle Recherche

**par Sébastien BORGES**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI**

**Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL**

**Directrice de thèse :**

**Madame la Docteure Anne PLOQUIN**

---

AVERTISSEMENT :

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

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>6</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
A. GENERALITES SUR LE CANCER DU PANCREAS.....	8
1. <i>Données épidémiologiques</i> .....	8
2. <i>Facteurs de risques associés au cancer du pancréas</i> .....	9
3. <i>Caractéristiques histologiques et moléculaires des cancers du pancréas</i> .....	9
4. <i>Classification des adénocarcinomes du pancréas</i> .....	10
B. LA PRISE EN CHARGE DES ADENOCARCINOMES DU PANCREAS .....	13
1. <i>La prise en charge pharmacologique de l'adénocarcinome du pancréas</i> .....	13
a) La chimiothérapie.....	13
(1) Les protocoles à base de Gemcitabine .....	13
(2) Le protocole FOLFIRINOX.....	16
b) Les thérapies ciblées.....	17
2. <i>Place des stratégies néoadjuvante et d'induction dans la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas localisé</i> .....	18
a) Rationnel.....	18
b) Données d'efficacité des stratégies néoadjuvantes .....	20
C. PRISE EN CHARGE DES ADENOCARCINOMES DU PANCREAS LOCALEMENT AVANCES .....	22
D. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	25
<b>II. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>26</b>
A. POPULATION DE L'ETUDE .....	26
B. TRAITEMENTS .....	27
C. DONNEES RECUEILLIES.....	28
D. ANALYSES DE DONNEES.....	30
E. ANALYSES STATISTIQUES.....	31
F. CADRE REGLEMENTAIRE .....	32
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>33</b>
A. DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS AYANT BENEFICIE D'UNE CHIMIOTHERAPIE D'INDUCTION PAR FOLFIRINOX .....	33
1. <i>Caractéristiques de la cohorte</i> .....	33
2. <i>Réponse à la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX au sein de la cohorte</i> ....	36
3. <i>Description de la survie globale et de la survie sans progression au sein de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX</i> 38	
4. <i>Stratégies de prise en charge au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX</i> .....	40
5. <i>Facteurs pronostics associés à la survie globale au sein de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX</i> .....	43

B. DESCRIPTION DE LA SURVIE GLOBALE ET DE LA SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS NON-PROGRESSEURS SELON LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE AU DECOURS DE LA CHIMIOTHERAPIE D'INDUCTION PAR FOLFIRINOX .....	46
C. DESCRIPTION DE LA POPULATION DES PATIENTS OPERES .....	49
1. <i>Facteurs pronostics associés à la survie globale dans la population des patients opérés</i> .....	49
2. <i>Caractéristiques de la population des patients opérés selon la réalisation d'une radiothérapie au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX</i> .....	52
3. <i>Description de la survie globale et de la survie sans récurrence dans la population des patients opérés</i> .....	56
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
A. POINTS ESSENTIELS DE NOS RESULTATS .....	59
B. COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE .....	61
1. <i>Comparaison des résultats de l'ensemble de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX avec les données de la littérature</i> ...	61
2. <i>Comparaison des résultats selon les stratégies de prises en charge au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX par rapport aux données de littérature</i> .....	63
3. <i>Comparaison des résultats de la population des patients opérés par rapport aux données de littérature</i> .....	65
C. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE .....	66
D. PERSPECTIVES.....	68
1. <i>Induction selon des protocoles à base de Gemcitabine</i> .....	68
2. <i>Place de la chimiothérapie adjuvante après traitement néoadjuvant</i> .....	70
3. <i>Perspectives dans les stratégies de prise en charge chez les patients non-progresseurs non-opérés après chimiothérapie d'induction</i> .....	71
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>73</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>74</b>

## LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AGEO	Association des Gastro-Entérologues Oncologues
AHC	Artère hépatique commune
AMS	Artère mésentérique supérieure
<i>BRCA1</i>	<i>Breast Cancer 1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast Cancer 2</i>
<i>gBRCA1m</i>	Mutation germinale du gène <i>BRCA1</i>
<i>gBRCA2m</i>	Mutation germinale du gène <i>BRCA2</i>
CA 19-9	Antigène Carbohydre 19-9
DIQ	Distance inter-quartile
DPCG	Dutch Pancreatic Cancer Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
5 – FU	5 – Fluorouracil
mFOLFIRINOX	FOLFIRINOX modifié
HR	Hazard Ratio
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporel
INCa	Institut National contre le Cancer
<i>KRAS</i>	<i>Kirsten Rat Sarcoma Virus Homolog</i>
LAPA	Adénocarcinome du pancréas localement avancé
<i>MLH1</i>	<i>MutL Protein Homolog 1</i>
<i>MSH 2</i>	<i>MutS Homolog 2</i>
<i>MSH 6</i>	<i>MutS Homolog 6</i>
NAT	Chimiothérapie néoadjuvante
OMS	Organisation mondiale de la santé
<i>PALB2</i>	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>
PARP	Poly (ADP-Ribose) Polymerase
<i>PRSS1</i>	<i>Protease Serine 1</i>
PDAC	Adénocarcinome canalaire du pancréas
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria of Solid Tumors 1.1
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
SSR	Survie sans récurrence
<i>SPINK1</i>	<i>Serine Protease Inhibitor Kazal-type 1</i>
<i>STK 11</i>	<i>Serine Threonine Kinase 11</i>
TC	Tronc cœliaque
TNT	Traitement néoadjuvant total
TRO	Taux de réponse objective
VMS	Veine mésentérique supérieure
VP	Veine porte

## **RESUME**

### **Contexte :**

Le protocole FOLFIRINOX s'est imposé comme le protocole de référence dans la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas (PDAC) en situation adjuvante et métastatique. Bien que les adénocarcinomes du pancréas localement avancés (LAPA) représentent 30% des PDAC au diagnostic, aucun standard thérapeutique n'est encore défini à ce jour.

### **Méthode :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique et observationnelle menée au sein de 7 centres universitaires français disposant d'une expertise dans la prise en charge des LAPA. L'efficacité du protocole d'induction par FOLFIRINOX en termes de survie globale (SG), de survie sans progression / récurrence (SSP / SSR) et de taux de résection secondaire, les stratégies thérapeutiques qui en découlent et les particularités des patients opérés ont été étudiées.

### **Résultats :**

152 patients ont été inclus. Après un suivi médian de 22,0 mois, les médianes de SG et de SSP au sein de la cohorte étaient respectivement de 22,0 mois (IC 95% [20,0 – 25,0]) et de 13,0 mois (IC 95% [11,0 – 14,0]).

Après traitement d'induction par FOLFIRINOX, parmi les 106 patients non-progresseurs, 34 (32,1%) patients ont été opérés, 53 (50,0%) patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie de consolidation et 19 (17,9%) patients d'une chimiothérapie seule avec des médianes de SG respectives de 50,0 mois (IC 95%

[39,0 – NA]), 25,0 mois (IC 95% [23,0 – 30,0]) et 20,0 mois (IC 95% [16,0 – 28,0]) ( $p < 0,0001$ ) et de SSP / SSR de 29,0 mois (IC 95% [23,0 – NA]), 16,0 mois (IC 95% [14,0 – 19,0]) et 13,0 mois (IC 95% [9,0 – 14,0]) ( $p < 0,0001$ ).

Sur les 34 patients opérés, 17 (50,0%) ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (NAT) et 17 (50,0%) d'un traitement néoadjuvant total associant chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radio-chimiothérapie (TNT). Les médianes de SG respectives étaient non-atteinte dans le groupe TNT et de 38,0 mois (IC 95% [25,0 – NA]) dans le groupe NAT ( $p < 0,0001$ ) ; les médianes de SSR étaient non-atteinte dans le groupe TNT et de 20,0 mois dans le groupe NAT (IC 95% [14,0 – 29,0]) ( $p = 0,0008$ ). Les taux de réponses histologiques ganglionnaires ypN0 étaient significativement plus élevés dans le groupe TNT par rapport au groupe NAT (82,3 % contre 23,5%,  $p = 0,008$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de taux de résection R0, de taux de réponse pathologique complète et de taux de chimiothérapie adjuvante.

### **Conclusion :**

La chimiothérapie d'induction selon le protocole FOLFIRINOX est efficace en termes de SG, SSP et de taux de résection secondaire. La chirurgie représenterait la stratégie optimale de prise en charge lorsqu'elle possible par rapport à la radio-chimiothérapie de consolidation ou à la chimiothérapie seule. Un TNT apporterait un bénéfice en termes de SG et de SSR chez les patients opérés par rapport à une NAT seule. Des essais randomisés sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

## **I. INTRODUCTION**

### **A. Généralités sur le cancer du pancréas**

#### **1. Données épidémiologiques**

Avec un peu plus de 14000 nouveaux cas chaque année en France, le cancer du pancréas représente, en termes d'incidence, le 6<sup>ème</sup> cancer toute localisation confondue et le 2<sup>ème</sup> cancer de l'appareil digestif selon les données récentes de l'INCa (1,2). Responsable de près de 11000 décès chaque année en France, il est la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancers digestifs après le cancer colorectal (1,2). Avec une augmentation annuelle de l'incidence de 2,6% chez les hommes et de 3,2% chez les femmes en France, son incidence a triplé ces vingt dernières années (3). Aux Etats-Unis, il pourrait représenter à l'horizon 2030, la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancers (4). Malgré des progrès thérapeutiques sur le plan de la chirurgie, de la radiothérapie, des traitements systémiques (chimiothérapies et thérapies ciblées) et des soins de support, il reste une maladie au pronostic sombre avec un taux de survie global (SG) tout stade confondu autour de 11% à 5 ans et de 4% à 10 ans. De plus 60% à 80% des patients opérés vont présenter une récurrence dans les 3 ans (5,6).

Le pronostic sombre de cette maladie peut s'expliquer, outre que par son caractère très agressif, par son diagnostic tardif : en effet 50% des cancers du pancréas sont diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique ; seulement 15% sont d'emblée résectables au diagnostic (5,7). Cela est en partie dû à son caractère longtemps paucisymptomatique, voire, asymptomatique ; de plus ces symptômes sont souvent aspécifiques et de révélation tardives (8). Par ailleurs, en France, les cancers du pancréas ne bénéficient pas à ce jour d'une stratégie de dépistage organisé néanmoins une stratégie de dépistage individuelle existe pour les patients considérés à risque élevé (9).



Le cancer du pancréas est essentiellement une maladie du sujet âgé avec un âge moyen au diagnostic autour de 70 ans ; néanmoins 20% de ces cancers sont diagnostiqués avant 60 ans ; ils restent rares avant 40 ans (10). Les hommes sont plus touchés que les femmes (sex ration H/F 1,5) (10).

## 2. Facteurs de risques associés au cancer du pancréas

Les principaux facteurs de risques responsables de cette augmentation de l'incidence, principalement dans les pays développés, sont : un âge supérieur à 50 ans, le sexe masculin, le tabagisme actif et/ou sevré depuis moins de 10 ans, l'obésité, un diabète de type 2 évoluant depuis plus de 2 ans et la pancréatite chronique (10,11).

Outre les facteurs de risques environnementaux, 5 à 10% des cancers du pancréas sont associés à des formes génétiques dont certaines héréditaires telles que : le syndrome de Peutz-Jeghers (mutation du gène suppresseur de tumeur *STK11*) ; le syndrome sein – ovaire (mutations germinales des gènes *BRCA1* et *BRCA2*) ; le syndrome HNPCC dit de Lynch (mutations des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) ; les syndromes de pancréatites chroniques héréditaires (mutations des gènes *SPINK1* et *PRSS1*) (11).

## 3. Caractéristiques histologiques et moléculaires des cancers du pancréas

Sur la plan histologique, 90% des cancers du pancréas se développent aux dépens du pancréas exocrine et sont à type d'adénocarcinome (PDAC) (11). Sur le plan moléculaire, les mutations de l'oncogène *KRAS*, des gènes suppresseurs de tumeur *TP53* et *SMAD4* sont retrouvées chez respectivement 90%, 50 – 70% et 60 – 90% des PDAC (11).

#### 4. Classification des adénocarcinomes du pancréas

Au moment du diagnostic, 70% des PDAC se développent au niveau de la tête du pancréas, 20% au niveau du corps et 10% au niveau de la queue. Du fait de leur position anatomique au sein de l'abdomen, de la fréquence majoritaire des primitifs céphaliques, les infiltrations loco-régionales sont fréquentes que ce soient au niveau des voies biliaires, du duodénum mais surtout au niveau des axes vasculaires dont l'envahissement constitue un des principaux éléments pronostics et conditionne l'essentiel de la stratégie de prise en charge notamment chirurgicale (7,11,12).

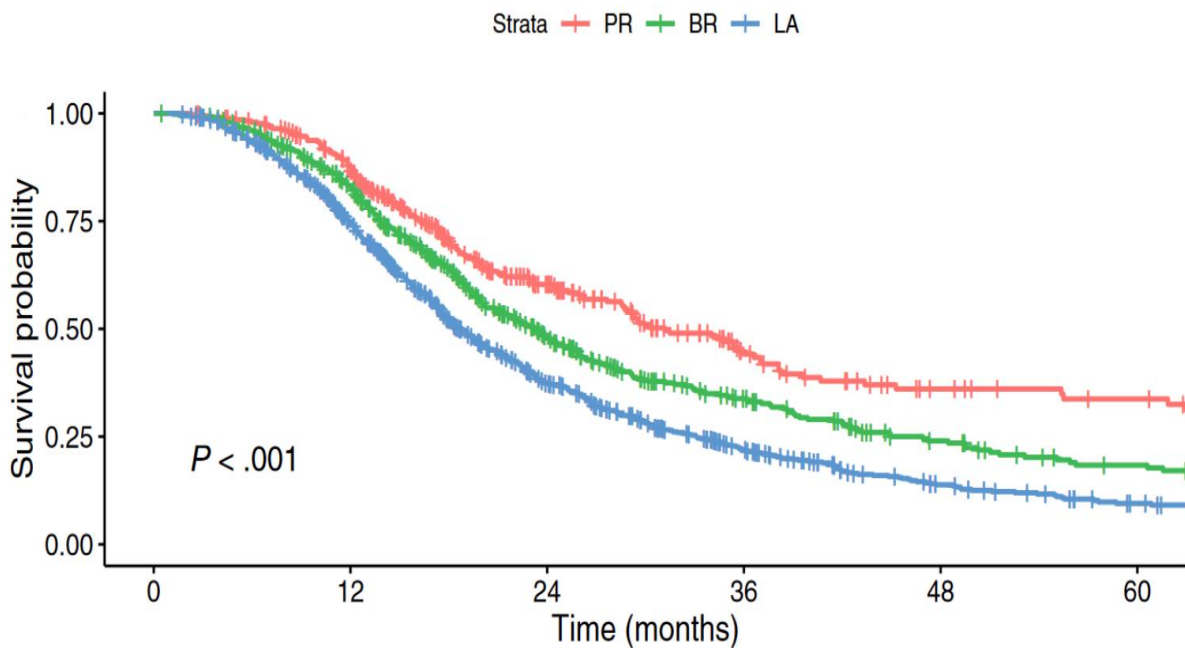
Les critères établis par le MD Anderson Cancer Center (MDACC), le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en 2016 et complétée par le Consensus Internationale Isaji en 2017 pour les tumeurs borderline, classent les tumeurs du pancréas en tumeur résécable, en tumeur borderline et en tumeur localement avancé selon le degré d'infiltration des axes vasculaires défini sur les atteintes veineuses [veine mésentérique supérieure (VMS) et veine porte (VP)] et sur les atteintes artérielles [artère mésentérique supérieure (AMS), artère hépatique commune (AHC) et tronc cœliaque (TC)] (**Tableau 1**) (7,9,13). Chacune de ces trois catégories étant associée à un pronostic différent en termes de survie (**Figure 1**) (12).

**Tableau 1 : Définition des critères de résecabilité des PDAC localisés selon leur degré d'envahissement vasculaire (tirée du Thésaurus Nationale de Cancérologie digestive) (9)**

NCCN 2015 - Consensus Isaji et al.,2018			
	Résécable	<i>Borderline</i>	Localement avancé
VMS/VP	Contact < 180° sans irrégularité du calibre de la veine	Contact ≥ 180° Contact < 180° avec irrégularité du calibre de la veine sans occlusion et/ou occlusion tumorale chirurgicalement reconstructible	Occlusion tumorale chirurgicalement non reconstructible 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 reconstructible	Chirurgicalement non reconstructible
TC	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°

AHC : Artère hépatique commune ; AMS : Artère mésentérique supérieur ; TC : Tronc cœliaque ; VMS : Veine mésentérique supérieur ; VP : Veine Porte

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale des PDAC localisés classés selon leur résecabilité après traitement néoadjuvant (tiré de Janssen *et al.*) (12)**



BR : Borderline résecable ; LA : Localement avancé ; PR : Potentiellement résecable

Outre l'envahissement vasculaire, d'autres paramètres tumoraux sont également à prendre en compte car pouvant justifier d'une modification de la prise en charge. Le premier étant l'envahissement ganglionnaire régionale de la loge pancréatique (statut ganglionnaire N+) : bien que ne contre-indiquant pas formellement l'exérèse, il est à prendre en compte car signe d'une maladie micro-métastatique associée à un moins bon pronostic en termes de survie globale indépendamment de la taille de la tumeur et de sa résecabilité (13,14). Le second étant le taux initial de l'antigène carbohydre 19-9 (CA 19-9) : ainsi, en dehors de toute situation de cholestase, un taux supérieur à 500 UI/mL est associé à un moins bon pronostic en termes de survie globale et un taux supérieur à 1000 UI/mL est évocateur d'une maladie métastatique (15). Ces paramètres peuvent conduire à proposer une chimiothérapie première bien que la tumeur soit accessible chirurgicalement.

## **B. La prise en charge des adénocarcinomes du pancréas**

### 1. La prise en charge pharmacologique de l'adénocarcinome du pancréas

#### a) La chimiothérapie

##### (1) Les protocoles à base de Gemcitabine

La prise en charge des PDAC a bénéficié d'évolutions thérapeutiques sur ces 25 dernières années.

Bien que la chirurgie demeure le seul traitement à visée potentiellement curative, la pierre angulaire de la prise des PDAC demeure la chimiothérapie.

Historiquement, la Gemcitabine a été la première molécule à avoir démontré une amélioration significative de la SG d'abord dans la prise en charge des formes localement évoluées non-résécables et métastatiques (Burriss *et al.*, essai de phase III, médiane de SG de 5,65 mois dans le bras Gemcitabine contre 4,41 mois dans le bras 5-Fluorouracile ( $p = 0,0025$ ) et taux de survie à 12 mois de 18% dans le bras Gemcitabine contre 2% dans le bras 5 - Fluorouracile) puis en situation adjuvante dans les formes d'emblée résécables opérés (essai de phase III CONKO-001, taux de SG à 5 ans de 20,7% (IC 95% [14,7 – 26,6]) dans le bras Gemcitabine contre 10,4% (IC 95% [5,9 – 15,0]) dans le bras observation) (16–18). Depuis 2013, sont privilégiées les combinaisons à base de Gemcitabine. La première est l'association Gemcitabine – Capécitabine qui a montré une amélioration de la SG en situation adjuvante dans une population d'emblée résécable opérée (essai phase III ESPAC-4, médiane de SG de 28,0 mois dans le bras Gemcitabine – Capécitabine contre 25,5 mois dans le bras Gemcitabine, Hazard Ratio (HR) pour la SG de 0,82 (IC 95% [0,68 – 0,98]),  $p = 0,032$ ) (19). La seconde, car elle en est la cheffe de file, est l'association Gemcitabine - Nab/Paclitaxel qui a montré une amélioration de la SG dans une population de PDAC métastatique (essai de phase III MPACT, médiane de SG de 8,7 mois dans le bras

Gemcitabine – Nab/Paclitaxel contre 6,6 mois dans le bras Gemcitabine, HR pour la SG de 0,72 (IC 95% [0,62 – 0,83]),  $p < 0,001$ ) mais également en situation adjuvante chez les formes d'emblée résecable opérées (essai de phase III AFACT, médiane de SG de 41,8 mois dans le bras Gemcitabine – Nab/Paclitaxel contre 37,7 mois dans le bras Gemcitabine, HR pour la SG de 0,80 (IC 95% [0,678 – 0,947],  $p = 0,0091$ )), et taux de SG à 5 ans de 38% dans le bras Gemcitabine – Nab/Paclitaxel contre 31% dans le bras Gemcitabine)). De plus, le protocole Gemcitabine – Nab/Paclitaxel apporte un gain en termes de réponse objective dans les PDAC métastatiques (Van Hoff *et al.*, essai de phase III, taux de réponse objective (TRO) de 29% dans le bras Gemcitabine – Nab/Paclitaxel contre 8% dans le bras Gemcitabine,  $p < 0,001$ ) (**Tableau 2**) (20–22).

**Tableau 2 : Etudes de phase III retrouvant un bénéfice des protocoles à base de Gemcitabine dans la prise en charge des PDAC**

Etude	Traitement (Nombre de patients)	TRO % [IC 95%]	SSPm/SSRm, mois [IC 95%]	SGm, mois [IC 95%]	HR pour la SG [IC 95%] (p – valeur)
<b>Burris <i>et al.</i> (16)</b>	<b>Gemcitabine</b> (63)	-	-	5,65 [-]	-
	Métastatique 1 <sup>ère</sup> ligne				
	<b>5-FU</b> (63)	-	-	4,41 [-]	
<b>CONKO-001 (17,18)</b>	<b>Gemcitabine</b> (133)	-	13,4 [11,4 – 15,3]	22,8 [18,5 – 27,2]	<b>0,76 [0,61 – 0,95]</b> (p = 0,01)
	Résécable opéré Adjuvant				
	<b>Observation</b> (161)	-	6,9 [6,1 – 7,8]	20,2 [17,7 – 22,8]	
<b>ESPAC-4 (19)</b>	<b>Gemcitabine</b> <b>Capécitabine</b> (364)	-	13,1 [11,6 – 15,3]	28,0 [23,5 – 31,5]	<b>0,82 [0,68 – 0,98]</b> (p = 0,032)
	Résécable opéré Adjuvant				
	<b>Gemcitabine</b> (366)	-	13,9 [11,7 – 15,2]	25,5 [22,7 – 27,9]	
<b>MPACT (20,21)</b>	<b>Gemcitabine</b> <b>Nab/Paclitaxel</b> (431)	29 [25 – 34]	5,5 [4,5 – 5,9]	8,5 [7,89 – 9,53]	<b>0,72 [0,62 – 0,83]</b> (p < 0,001)
	Métastatique 1 <sup>ère</sup> ligne				
	<b>Gemcitabine</b> (430)	8 [5 – 11]	3,7 [3,6 – 4,0]	6,7 [6,01 – 7,23]	
<b>APACT (22)</b>	<b>Gemcitabine</b> <b>Nab/Paclitaxel (-)</b>	-	16,6 [-]	41,8 [-]	<b>0,8 [0,67 – 0,94]</b> (p < 0,0091)
	Résécable opéré Adjuvant				
	<b>Gemcitabine</b> (-)	-	13,7 [-]	37,7 [-]	

5-FU : 5-Fluorouracile ; HR : Hazard Ratio ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; NA : Non-atteint ; SG(m) : Survie globale (médiane) ; SSP(m) : Survie sans progression (médiane) ; SSR(m) : Survie sans récurrence (médiane) ; TRO : Taux de réponse objective

(2) Le protocole FOLFIRINOX

La seconde famille de protocoles est celle à base de 5 – Fluorouracile (5-FU) dont le chef de file est le protocole FOLFIRINOX, tri-chimiothérapie composée d'un antimétabolite le LV5FU, d'un inhibiteur de topoisomérase 2 l'Irinotécan et d'un agent alkylant l'Oxaliplatine. Ce protocole existe sous une forme standard (Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> sur 120 minutes, suivie du Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> sur 120 minutes, suivie de l'Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> sur 90 minutes et du LV5FU 400 mg/m<sup>2</sup> sur 30 minutes en bolus puis 2400 mg/m<sup>2</sup> en diffusion continue sur 46 heures) et sous une forme modifiée dite mFOLFIRINOX (protocole FOLFIRINOX dont la dose d'Irinotecan a été diminuée à 150 mg/m<sup>2</sup> et le bolus de 400 mg/m<sup>2</sup> LV5FU retiré afin d'améliorer la tolérance clinico-biologique) (23,24). Le protocole FOLFIRINOX a entraîné une modification considérable des pratiques de prises en charge des PDAC en prouvant son efficacité en termes de SG par rapport à la Gemcitabine à travers 2 essais de phase III d'abord en situation métastatique (essai de phase III PRODIGE 4 / ACCORD 11, médiane de SG de 11,1 mois dans le bras FOLFIRINOX contre 6,6 mois dans le bras Gemcitabine, HR pour la SG de 0,57 (IC 95% [0,45 – 0,73], p = 0,001)) et en situation adjuvante dans une population d'emblée résécable opérée (essai de phase III PRODIGE 24, médiane de SG de 54,4 mois dans le bras mFOLFIRINOX contre 35 mois dans le bras Gemcitabine, HR pour la SG de 0,64 (IC 95% [0,48 – 0,86], p = 0,003, taux de SG à 3 ans de 63,4% dans le bras mFOLFIRINOX contre 48,6% dans le bras Gemcitabine)). De plus, le protocole FOLFIRINOX apporte un gain en termes de réponse objective dans les PDAC métastatiques (essai de phase III PRODIGE 4 / ACCORD 11, TRO de 31,6% dans le bras FOLFIRINOX contre 9,4% dans le bras Gemcitabine, p < 0,001). De même la qualité de vie des malades métastatique est améliorée (essai de phase III PRODIGE 4 / ACCORD 11, 31% des patients déclarant une diminution de leur



qualité de vie à 6 mois dans bras FOLFIRINOX contre 66% dans le bras Gemcitabine, HR pour la qualité de vie de 0,47 (95 IC [0,30 – 0,70], p < 0,001) (**Tableau 3**) (23,24).

**Tableau 3 : Etudes de phase III retrouvant un bénéfice du FOLFIRINOX dans la prise en charge des PDAC**

Etude	Traitement (Nombre de patients)	TRO % [IC 95%]	SSPm/SSRm, mois [IC 95%]	SGm, mois [IC 95%]	HR pour la SG [IC 95%] (p – valeur)
<b>PRODIGE 4 / ACCORD 11 (23)</b>	<b>FOLFIRINOX</b> (171)	31,6 [24,7 – 39,1]	6,4 [5,5 – 7,2]	11,1 [9,0 – 13,1]	<b>0,57 [0,45 – 0,73]</b> (p = 0,001)
	Métastatique 1 <sup>ère</sup> ligne <b>Gemcitabine</b> (171)	9,4 [5,4 – 14,7]	3,3 [2,2 – 3,6]	6,8 [5,5 – 7,6]	
<b>PRODIGE 24 (24)</b>	<b>FOLFIRINOX</b> (247)	-	21,6 [17,7 – 27,6]	54,4 [41,8 – NA]	<b>0,64 [0,48 – 0,86]</b> (p = 0,003)
	Résécable opéré Adjuvant <b>Gemcitabine</b> (246)	-	12,8 [11,7 – 15,2]	35,0 [28,7 – 43,9]	

HR : Hazard Ratio ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; NA : Non-atteint ; SG(m) : Survie globale (médiane) ; SSP(m) : Survie sans progression (médiane) ; SSR(m) : Survie sans récurrence (médiane) ; TRO : Taux de réponse objective

### b) Les thérapies ciblées

Peu de thérapies ciblées ont démontré un gain de survie dans le cadre de la prise des PDAC. L'Erlotinib, un inhibiteur de tyrosine kinase bloquant la voie de signalisation médiée par le récepteur membranaire Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) a montré en situation métastatique, en association avec la Gemcitabine, une amélioration de la SG (Moore *et al.*, essai de phase III, médiane de SG de 6,24 mois dans le bras Gemcitabine – Erlotinib contre 5,91 mois dans le bras Gemcitabine, HR pour la survie de 0,82 (IC 95% [0,69 – 0,92], p = 0,004)), gain de SG significatif mais cliniquement non-pertinent, ne permettant ni de retenir son indication en pratique

courante ni son remboursement en France (25).

De nouvelles perspectives s'ouvrent pour certains sous-groupes moléculaires de PDAC. Chez les patients métastatiques présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1* (g*BRCA1*m) ou *BRCA2* (g*BRCA2*m), soit environ 4% des patients atteints d'un PDAC, gènes codant pour les protéines de réparation des cassures double-brin de l'ADN du même nom, l'Olaparib, un inhibiteur de poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), a montré en maintenance après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie par sels de platine, en l'absence de progression après 4 mois de traitement, une amélioration de la survie sans progression (SSP) par rapport au bras placebo mais pas d'amélioration de la SG (essai de phase III POLO, SSP de 7,4 mois dans le bras Olaparib contre 3,8 mois dans le bras placebo, HR pour la SSP de 0,53 (IC 95% [0,35 – 0,82], p = 0,004) ; SG de 18,9 mois dans le bras Olaparib contre 18,1 mois pour le bras placebo, HR pour la SG de 0,91 (IC 95% [0,56 – 1,46], p = 0,68)), toutefois un taux de SG à 3 ans de 33% contre 16% (26,27). Cette absence de significativité en termes de SG serait due à un manque de puissance. A ce jour, l'Olaparib ne bénéficie ni d'une indication en pratique courante ni d'un remboursement en France.

## 2. Place des stratégie néoadjuvante et d'induction dans la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas localisé

### a) Rationnel

Compte-tenu des bénéfices octroyés par les protocoles Gemcitabine – Nab/Paclitaxel et FOLFIRINOX en termes de taux de réponse objective, de survies et de qualité de vie en situation métastatique et adjuvante, les études actuelles tendent à évaluer leurs efficacités en situation néoadjuvante pour les malades d'emblée opérables (PDAC résécables et borderline résécables) ou en tant que traitement d'induction en vue

d'obtenir une réduction du volume tumoral pour les malades localisés d'emblée non-opérables (PDAC localement avancés).

Le développement de ces stratégies s'explique par un faisceau d'arguments. (i) Les PDAC doivent être considérés, à l'instar d'autres tumeurs solides, comme une maladie systémique et ceux même à un stade localisé. En effet, plusieurs études ont montré l'existence de cellules tumorales circulantes et d'ADN tumorales circulants de PDAC et ceux même au stade de maladie d'emblée résecable ; leurs détections étant associées à une SG diminuée quelque soit le stade de développement de la maladie (28–31). (ii) L'extension loco-régionale ganglionnaire et le degré d'envahissement vasculaire des PDAC limitent les possibilités de résection chirurgicale et grèvent le pronostic (12,14). (iii) Le taux élevé de résection microscopique incomplète R1 étant associée à un moins pronostic (32). (iv) Le taux élevé de rechute malgré une maladie localisé et un traitement chirurgical d'emblée (32). (v) 30% des malades atteints d'un PDAC localisé ne sont pas en état de recevoir une chimiothérapie adjuvante (33).

Ainsi l'objectif de cette nouvelle approche est de permettre au plus grand nombre de patients ayant une tumeur localisé de bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction afin d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie systémique, une réduction du volume tumorale et du degré d'envahissement vasculaire en vue d'une résection secondaire microscopique complète R0 et de sélectionner les meilleurs candidats à un projet chirurgicale tout en éliminant ceux à risque de progression rapide malgré une chirurgie.

b) Données d'efficacité des stratégies néoadjuvantes

Deux types de stratégie sont englobés dans les traitements néoadjuvants : la chimiothérapie néoadjuvante (NAT) et la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radio-chimiothérapie aussi appelé traitement néoadjuvant total (TNT).

Versteijne *et al.*, dans une méta-analyse publiée en 2018 regroupant 38 études et les données de 3484 malades atteints de PDAC résécable et borderline résécable a permis de montrer, malgré une grande hétérogénéité des études incluses et des protocoles de chimiothérapie d'induction à base de Gemcitabine dans 26 d'entre elles, une amélioration de la SG des stratégies néoadjuvantes (NAT et TNT) vis-à-vis d'une chirurgie d'emblée (médiane de SG pondérée de 18,8 mois (IC 95% [9,4 – 50,2]) pour les stratégies néoadjuvantes contre 14,8 mois (IC 95% [11,6 – 25,3]) pour la chirurgie d'emblée), un taux de résection de 66,0%, une augmentation du taux de résection R0 (86,8% dans le cadre d'une stratégie néoadjuvante contre 66,9 en cas de chirurgie d'emblée,  $p < 0,001$ ) et une diminution du nombre de pièces opératoires ypN+ (43,8% dans le cadre d'une stratégie néoadjuvante contre 64,8% en cas de chirurgie d'emblée,  $p < 0,01$ ) (34). Janssen *et al.*, en 2019, en regroupant les données de 24 études concernant des patients atteints d'un PDAC borderline résécable ayant reçu une NAT par FOLFIRINOX, retrouvait une médiane de SG de 22,2 mois (IC 95% [18,8 – 25,6]), une médiane de SSP de 18,0 mois (IC 95% [14.5 to 21.5]), un taux de résection secondaire de 67.8% (IC 95% [60.1% to 74.6%]) un taux de résection R0 de 83.9% (IC 95% [76.8% - 89.1%]) (35).

Plus récemment, l'essai de phase III PREOPANC, qui a inclus 248 patients atteints de PDAC résécables et borderline résécables, randomisés entre un bras TNT avec

Gemcitabine et un bras chirurgie d'emblée suivi dans les deux cas par une chimiothérapie adjuvante par Gemcitabine, bien que n'ayant pas permis de démontrer une amélioration de la SG après 27 mois de suivi (médiane de SG de 16 mois (IC 95% [13,0 – 20,9]) dans le bras TNT et de 14,3 mois (IC 95% [12,7 – 17,9]) dans le bras chirurgie d'emblée, HR pour la SG de 0,78 (IC 95% [0,58 – 1,05],  $p = 0,096$ )), retrouve dans le bras TNT par rapport au bras chirurgie d'emblée une amélioration de la SSP (8,1 mois contre 7,7 mois,  $p < 0,032$ ), un taux de résection secondaire de 61%, une augmentation du taux de résection R0 (51% contre 37%,  $p < 0,001$ ) et une diminution du nombre de pièces opératoires ypN+ (33% contre 78%,  $p < 0,001$ ) (36). L'essai de phase II randomisé contrôlé comparatif ESPAC-5F, incluant 90 patients randomisés dans 4 bras (chirurgie d'emblée, NAT par Gemcitabine - Capécitabine, NAT par FOLFIRINOX et stratégie néoadjuvante par radio-chimiothérapie concomitante) objective un taux de SG à 12 mois supérieur des stratégies néoadjuvantes par rapport à une chirurgie d'emblée (77% (IC 95% [66% - 89%] contre 40% (IC 95% [26% - 62%], HR pour la SG de 0,27 (IC 95% [0,13 – 0,55],  $p < 0,001$ )) (37). L'essai de phase II randomisé contrôlé non-comparatif PANACHE 01 – PRODIGE 48, qui a inclus 158 patients atteints de PDAC résécables, randomisés entre un bras NAT avec FOLFIRINOX, un bras NAT avec FOLFOX et un bras chirurgie d'emblée, retrouve un taux de SG à 12 mois supérieur dans le bras NAT avec FOLFIRINOX par rapport au bras NAT avec FOLFOX et au bras chirurgie d'emblée (respectivement 84,1% contre 71,8% et 80,8%), un taux de SSR à 12 mois supérieur dans le bras NAT avec FOLFIRINOX par rapport au bras NAT avec FOLFOX et au bras chirurgie d'emblée (respectivement de 51,4% contre 43,1% et 41,7%) et un taux de résection secondaire de 74,68% dans le bras NAT avec FOLFIRINOX (38).

Concernant la supériorité d'une stratégie TNT vis-à-vis d'une stratégie NAT, Pietrasz et al., sous l'égide de l'AGEO (Association des Gastro-Entérologues Oncologues), a montré dans le cadre d'une cohorte rétrospective regroupant 23 centres français et incluant 203 patients atteints de PDAC borderline et localement avancés opérés, une amélioration de la SG d'un TNT avec FOLFIRINOX vis-à-vis d'une NAT avec FOLFIRINOX (57,8 mois (IC 95% [42,6 – 73,0]) contre 35,5 mois (IC 95% [30,4 – 40,6]  $p = 0.007$ )), une augmentation du taux de résection R0 (89.2% contre 76.3%,  $p = 0.017$ ) et une augmentation du taux de pièces opératoires ypN0 (76.2% contre 48.5%;  $p < 0.001$ ) (39). Ces résultats semblent corroborés par De Simoni et al., dans le cadre d'une méta-analyse regroupant les données de 3 études comparatives dans lequel il existerait un bénéfice d'un TNT par rapport à une NAT en termes de SG, de taux de résection R0 et de réponse pathologique ypN0 (40).

### **C. Prise en charge des adénocarcinomes du pancréas localement avancés**

Les adénocarcinomes du pancréas localement avancés (LAPA) se définissent sur la base de leur degré d'envahissement vasculaire loco-régionale qui contre-indique une chirurgie première (Tableau 1) (7,9). De ce fait, leur prise en charge a longtemps été calquée sur celle des formes métastatiques et était fondée sur la chimiothérapie et les soins de support ; se discutait la possibilité d'une radiothérapie en cas de contrôle de la maladie.

Conroy *et al.*, dans le cadre d'un essai de phase II promu par le Fédération Française de Cancérologie Digestive, avait pu montrer que le protocole FOLFIRINOX, dans une population de PDAC avancés dont 11 patients étaient localement avancés, donnait des résultats encourageants en termes de réponse objective (taux de réponse

objective de 28%) et de SG (15,7 mois (IC 95% [8,9 – 43 mois])) ouvrant un nouveau champ de possibilités dans la prise en charge des LAPA notamment celle des traitements locaux (41).

L'efficacité d'un traitement d'induction par FOLFIRINOX a été documentée par de nombreuses cohortes, la plupart rétrospectives, obtenues à partir d'un recrutement essentiellement chirurgical et comprenant de nombreux biais de classement et de sélections bien qu'issues de centres spécialisés mais retrouvant dans leur globalité un bénéfice associé à un traitement d'induction par FOLFIRINOX (39,42–59). Parmi les études les mieux conduites, la cohorte prospective française AGEO publiée par Marthey *et al.* en 2014, cohorte non-comparative regroupant les données de 11 centres français et incluant 77 patients atteints d'un LAPA confirmés après relecture centralisée des examens d'imagerie, retrouve un bénéfice du FOLFIRINOX en termes de réponse objective (28% (IC 95% [18-39])), de taux de résection secondaire (36%), de SG (22 mois (IC 95% [17 – NA])) et de SSP (13 mois (IC 95% [11 – 19])) (50). Ces résultats sont corroborés par Suker *et al.*, qui dans une méta-analyse publiée en 2016 regroupant les données de 11 études et 315 patients, retrouve un bénéfice du FOLFIRINOX en termes de résection secondaire 25,9% dont 74,1% de résection R0, de SG (24,2 mois (IC 95% [21,6 – 26,8])) et de SSP (15 mois (IC 95% [13,8 – 16,2])) (55). L'essai de phase III PRODIGE 28 – UGCI (NEOPAN) promu par UNICANCER, évaluant l'efficacité d'un traitement d'induction par FOLFIRINOX contre une induction par Gemcitabine dans la prise en charge des LAPA est toujours en cours (60).

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des LAPA reste controversée. Concernant sa place en consolidation d'une chimiothérapie d'induction, les données

de l'essai de phase III LAP07 (première randomisation entre un bras Gemcitabine et un bras Gemcitabine - Erlotinib suivi chez les non-progresseurs d'une seconde randomisation entre un bras radio-chimiothérapie et un bras poursuite du protocole de chimiothérapie initiale) ayant inclus 449 patients dont 269 dans la seconde randomisation, ne retrouve ni gain en termes de SG (16,5 mois (IC 95% [14,5 – 18,5]) dans le bras Gemcitabine - Erlotinib contre 15,2 mois (IC 95% [13,9 – 17,3]) dans le bras Gemcitabine, HR pour la SG de 1,03 (IC 95% [0,79 – 1-34], p = 0,83)), ni gain en termes de SSP (9,9 mois (IC 95% [8,8 – 10,4]) dans le bras Gemcitabine - Erlotinib contre 8,4 mois (IC 95% [7,8 – 9,4]) dans le Gemcitabine, HR pour la SSP de 0,78 (IC 95% [0,61 – 1,01], p = 0,06)) et un taux de résection secondaire faible (4%) (61). Plus récemment, Garnier *et al.*, dans une étude rétrospective monocentrique incluant 234 patients atteints d'un PDAC borderline et localement avancé, non-progresseurs après un traitement d'induction par FOLFIRINOX ou Gemcitabine et non-résécable après induction, avait observé, à l'aide d'un score de propension, un gain en termes de SSP en faveur de la radio-chimiothérapie de consolidation par rapport à une stratégie de désescalade thérapeutique avec chimiothérapie de maintenance (13,3 mois contre 9,6 mois, p = 0,01) mais pas de gain en termes de SG (19 mois contre 16 mois, non-significatif après ajustement) (62). Concernant la place de celle-ci avant la réalisation d'une résection chirurgicale, sur la base de données rétrospectives, elle contribuerait à améliorer la SG, le taux de résection R0 et les taux de réponses histologiques complètes et majeures chez les malades opérés (39,57,63). Malgré ces résultats, la radiothérapie n'est pas consensuelle mais continue à faire partie des habitudes pratiques de nombreux centres.

Ces avancés sur le plan du traitement d'induction rendraient opérables près d'un quart des malades atteints de LAPA et leur octroierait un gain significatif en termes de SG



par rapport aux patients non-opérés (56,64).

Compte-tenu du bénéfice attendu de la chirurgie chez les patients atteints d'un LAPA, l'optimisation de la prise en charge d'induction semble donc indispensable.

#### **D. Objectifs de l'étude**

Compte-tenu de l'absence de standard thérapeutique, nous avons procédé à la description de la prise en charge des LAPA traités par une chimiothérapie d'induction selon le protocole FOLFIRINOX au sein de centres universitaires français afin d'évaluer, en vie réelle, l'efficacité de ce protocole en termes de survie globale, de survie sans progression et de taux de résection secondaire, de déterminer les stratégies thérapeutiques qui en découlent et les particularités des patients opérés.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

Nous avons procédé à la réalisation d'une étude rétrospective, multicentrique, et observationnelle au sein de 7 structures hospitalo-universitaires françaises : 4 Centres Hospitalo-Universitaires (CHU de Lille, CHU d'Amiens, CHU de Rouen et Hôpital Beaujon à Paris) et 3 Centres de Lutte Contre le Cancer (Centre Oscar Lambret à Lille, Centre François Baclesse à Caen et Centre Léon Bérard à Lyon). Le recueil a été effectué d'octobre 2020 à juin 2021 et couvrait une période allant de décembre 2013 à avril 2021.

### **A. Population de l'étude**

Nous avons recherché de façon systématique, à l'aide des registres de prescriptions de chimiothérapie de chaque centre, les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie selon le protocole FOLFIRINOX ou mFOLFIRINOX.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants : un âge supérieur à 18 ans au moment du diagnostic, un adénocarcinome du pancréas prouvé histologiquement ou cytologiquement, la confirmation du caractère localement avancé de la tumeur selon les critères NCCN de 2016 (**Tableau 1**) après relecture systématique des examens d'imagerie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) comprenant un radiologue, un chirurgien digestif, un oncologue et un radiothérapeute ou d'un quorum équivalent, avoir reçu au moins un cycle de FOLFIRINOX ou de mFOLFIRINOX et avoir démarré la chimiothérapie entre le 01/01/2014 et le 31/12/2018.

Tout patient ne répondant pas aux critères d'inclusion était exclu de notre étude.

## **B. Traitements**

Le traitement d'induction a consisté en l'administration de FOLFIRINOX (Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> sur 120 minutes, suivie du Leucoverin 400 mg/m<sup>2</sup> sur 120 minutes, suivie de l'Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> sur 90 minutes et du LV5FU 400 mg/m<sup>2</sup> sur 30 minutes en bolus puis 2400 mg/m<sup>2</sup> en diffusion continue sur 46 heures) ou de mFOLFIRINOX (protocole identique mais dont la dose d'Irinotecan a été diminuée à 150 mg/m<sup>2</sup> et le bolus de 400 mg/m<sup>2</sup> de LV5FU retiré) (23,24). Le traitement était administré toutes les deux semaines jusqu'à progression, toxicités inacceptables ou décision d'arrêt émise par une RCP en vue d'un projet de radiothérapie, de chirurgie ou autres. Les réductions de doses étaient autorisées conformément aux recommandations.

La radiothérapie consistait en la délivrance d'une dose comprise entre 50 et 60 Gray (Gy) en 30 fractions étalées sur 6 semaines. La délinéation des volumes cibles et les contraintes de doses au niveau des organes à risque se devaient d'être conformes aux recommandations de bonnes pratiques (65). Une chimiothérapie pouvait être administrée de manière concomitante (Capécitabine ou 5-Fluorouracile). La radiothérapie pouvait être effectuée au décours de la chimiothérapie selon la décision de la RCP.

La chirurgie consistait en une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) en cas de tumeur de la tête ou du corps du pancréas et en une spléno-pancréatectomie caudale (SPC) en cas de tumeurs de la queue. Celle-ci pouvait être effectuée au décours de la chimiothérapie ou au décours de la radiothérapie selon la décision de la RCP.

Chez les patients opérés, un traitement néoadjuvant total (TNT) était défini comme la réalisation d'une chimiothérapie d'induction dite néoadjuvante (NAT) par FOLFIRINOX suivie d'une radio-chimiothérapie. La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante était possible selon les habitudes de chaque centre.

### **C. Données recueillies**

Les données cliniques au diagnostic telles que l'âge, le sexe, le statut tabagique (actif ou sevré depuis moins de 10 ans), la taille, le poids, la variation de poids, les antécédents familiaux de cancer de pancréas, le grade histologique de la tumeur, la présence d'une douleur nécessitant le recours à des antalgiques de palier 3, la présence d'un ictère et la pose d'une prothèse biliaire ont été recueillies.

De même, avant le début du 1<sup>ère</sup> cycle de FOLFIRINOX, ont été colligés la taille de la tumeur T, le statut ganglionnaire N, l'envahissement vasculaire péri-tumorale des AMS, AHC, TC, VMS et VP déterminés sur la base d'un examen d'imagerie (scanner abdomino-pelvien et/ou IRM pancréatique) dont le délai par rapport au début du 1<sup>ère</sup> cycle de FOLFIRINOX ne pouvait excéder 4 semaines. Concernant le taux de CA 19-9 initial, celui-ci devait correspondre à la valeur précédent le début du 1<sup>ère</sup> cycle de FOLFIRINOX. En cas de cholestase, celle-ci devait correspondre à la plus basse valeur obtenue après rémission de la cholestase au préalable du 1<sup>ère</sup> cycle de FOLFIRINOX ; en l'absence de rémission complète de la cholestase, elle devait correspondre à la plus basse valeur obtenue au nadir de la cholestase. L'état général était défini selon la classification OMS et correspondait à celui recueilli au moment de du 1<sup>ère</sup> cycle de FOLFIRINOX. Concernant le taux de CA 19-9 après induction, celui-ci devait correspondre à la valeur au décours de la dernière cure de FOLFIRINOX d'induction.

La date de diagnostic correspondait à la date de l'examen anatomopathologique confirmant le diagnostic de PDAC.

La réponse au traitement d'induction était définie, comme la meilleure réponse obtenue au cours de la chimiothérapie par FOLFIRINOX, après réévaluation scanographique selon les critères Response Evaluation Criteria of Solid Tumors

(RECIST) 1.1 : une réponse complète correspondait à la disparition complète de la tumeur, une réponse partielle à la diminution de plus de 30% de la taille tumorale, une stabilité à une diminution de moins de 30% ou à une augmentation de moins de 20% de la taille tumorale, une progression correspondait à une augmentation de plus de 20% de la taille tumorale ou à l'apparition d'au moins une nouvelle lésion (66). Une réponse objective était définie comme une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST 1.1. Le rythme de réévaluation morphologique était de 2 à 3 mois soit toutes les 4 à 6 cycles de FOLFIRINOX. Les bilans de réévaluation devaient faire l'objet d'une relecture dans le cadre d'une RCP ou quorum équivalent afin de réévaluer le projet de résection secondaire et/ou de radiothérapie.

Pour les patients irradiés, ont été recueillis la dose délivrée en cours de radiothérapie exprimé en Grays (Gy) et le protocole de chimiothérapie concomitante réalisé.

Pour les patients opérés, ont été recueillies les données anatomo-pathologiques suivantes : la qualité de résection tumorale définissant une résection microscopiquement complète (R0) lorsque la marge était inférieure à 1 mm et microscopiquement incomplète (R1) lorsque celle-ci était supérieure à 1 mm selon la définition du Royal College of Pathologists (67) ; la réponse ganglionnaire au traitement d'induction était considérée comme complète lorsque le nombre de ganglions envahis sur la pièce opératoire était nul soit une réponse ypN0 selon la classification UICC ; la réponse tumorale au traitement d'induction est considérée comme complète en cas de réponse histopathologique classée ypT0N0 selon la classification de l'UICC (68). De même ont été recueillies les données relatives la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante.

## **D. Analyses de données**

L'analyse principale visait à décrire la survie globale selon la stratégie de prises en charge en cas de non-progression après un traitement d'induction par FOLFIRINOX

Les analyses secondaires visaient (i) à décrire la survie sans progression selon la stratégie de prise en charge en cas de non-progression après un traitement d'induction par FOLFIRINOX, (ii) à décrire la survie globale et la survie sans progression dans l'ensemble de la cohorte, (iii) à identifier les facteurs pronostic associées à la survie globale, (iv) à décrire la survie globale et la survie sans progression dans la population des patients opérés.

La survie globale était définie comme le délai s'écoulant entre le diagnostic de la maladie et la survenue du décès (69).

La survie sans progression était définie comme le délai s'écoulant entre le diagnostic de la maladie et la survenue de la première progression (en cours de chimiothérapie ou de radiothérapie) et/ou la survenue du décès. Chez les patients opérés, la survie sans récurrence était définie comme le délai s'écoulant entre le diagnostic et la survenue de la première progression et/ou la survenue du décès. Dans les deux cas, les patients décédés avant la survenue d'une progression étaient considérés comme progressifs (69).

Concernant l'analyse des facteurs pronostics associés à la survie globale, nous avons inclus une variable « Centre » dichotomisée entre « Hôpital Beaujon » et « Autres centres ». Cette dichotomie a été effectuée car l'Hôpital Beaujon est le seul des centres d'inclusion à réaliser de façon systématique une radiothérapie avant toute chirurgie.

## **E. Analyses statistiques**

Les variables continues ont été exprimées sous forme de moyennes et d'écart-types lorsque leurs distributions suivaient une loi Normale et sous forme de médianes et de distances interquartiles (DIQ) dans le cas contraire. Lorsque leur distribution suivait une loi Normale, leurs comparaisons ont été réalisées en utilisant un test de Student si les variances étaient égales ou un test de Welch en cas d'inégalité des variances. Lorsque la distribution ne suivait pas une loi Normale, en cas d'effectif faible, un test de Wilcoxon Mann-Whitney a été effectué.

Les variables catégorielles ont été représentées sous forme d'effectifs et en pourcentages. Leurs comparaisons ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup> ou d'un test exact de Fischer en cas d'effectif faible.

La SG et la SSP ont été représentée à l'aide d'une estimation de Kaplan-Meier. Leur comparaison a été effectuée à l'aide d'un test du Log rank. Une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

Les facteurs associés à la survie globale ont été déterminés à l'aide d'un modèle de Cox, permettant d'estimer le risque associé (Hazard Ratio) d'un facteur, d'abord dans le cadre d'une analyse univariée, puis dans le cadre d'une analyse multivariée pour les facteurs dont la valeur  $p < 0,10$  en analyse univariée. Une valeur  $p < 0,05$  en analyse multivariée était considérée comme statistiquement significative.

L'analyse de données a été effectuée à l'aide du logiciel R version 4.2 (R Foundation for Statistical computing).

## **F. Cadre réglementaire**

Notre étude a été réalisée selon les règles d'éthique applicables en France et relève de la méthodologie de référence (MR) 004 encadrant les études n'impliquant pas la personne humaine. Les données recueillies ont été anonymisées. Les patients traités sont informés que leurs données peuvent être utilisées rétrospectivement à des fins de recherche en l'absence d'opposition de leur part. Aucun consentement signé n'a été requis en raison de la nature rétrospective de l'étude. Une déclaration relative au traitement informatisé des données (N°754) a été déposée par le délégué à la protection des données du CHU de Lille.



### III. RESULTATS

#### A. Description de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX

##### 1. Caractéristiques de la cohorte

Au total, 152 patients atteints d'un LAPA ont été inclus dans notre étude. Aucun patient n'a été perdu de vue. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 : Caractéristiques de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**

Caractéristiques		Valeurs
Nombres de patients		152
Centre de prise en charge [n (%)]	CHU Lille	28 (18,4)
	Centre Oscar Lambret Lille	11 (7,2)
	CHU Amiens	19 (12,5)
	CHU Rouen	16 (10,5)
	Centre François Baclesse Caen	11 (7,2)
	Hôpital Beaujon Paris	46 (30,3)
	Centre Léon Bérard Lyon	21(13,8)
Sexe [homme, n (%)]	89 (58,5)	
Tabagisme [actif ou sevré, n (%)]	68 (44,7)	
Antécédents familiaux de PDAC [n (%)]	13 (8,5)	
Age (médiane, [DIQ])	63 [53,7 – 69]	
IMC [kg/m <sup>2</sup> , n (%)]	< 18,5	8 (6,2)
	18,5 - 30	128 (84,2)
	> 30	16 (10,5)
Etat général (OMS) [n (%)]	0	62 (40,8)
	1	85 (55,9)
	2	5 (3,3)
Localisation du primitif [n (%)]	Tête	115 (75,6)
	Corps	31 (20,4)
	Queue	6 (3,9)
Taille de la tumeur (T) [n (%)] *	T2	11 (7,2)
	T3	13 (8,5)
	T4	128 (84,2)
Envahissement ganglionnaire (N) [n (%)] *	N0	94 (61,8)
	N1	22 (14,5)
	N2	36 (23,7)

**Tableau 4 : Caractéristiques de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX (suite)**

<b>Caractéristiques</b>		<b>Valeurs</b>
<b>Envahissement vasculaire [n (%)]</b>	Artériel	49 (32,2)
	Veineux	23 (15,1)
	Mixte	80 (52,6)
<b>Dilatation des voies biliaires [n (%)]</b>		79 (52,0)
<b>Ictère [n (%)]</b>		68 (44,7)
<b>Pose de prothèse biliaire [n (%)]</b>		73 (48,0)
<b>Douleurs [n (%)] **</b>		44 (28,9)
<b>Taux initial de CA 19-9 (UI/mL, médiane [DIQ]) ***</b>		218 [38,6 – 539,5]
<b>Taux initial de CA 19-9 [UI/mL, n (%)]</b>	≤ 500	96 (63,2)
	> 500	39 (25,6)
	Non-disponible	17 (11,2)
<b>Grade histologique [n (%)]</b>	Bien différencié	17 (11,2)
	Moyennement différencié	25 (16,4)
	Peu différencié	13 (8,5)
	Non-évaluable	97 (63,8)
<b>Délai diagnostic – début induction par FOLFIRINOX (semaines, médiane [DIQ])</b>		4 [2,8 – 6,0]

CA 19-9 : Antigène Carbohydre 19-9 ; DIQ : Distance interquartile ; IMC : Indice de masse corporel ; LAPA : adénocarcinome du pancréas localement avancé ; n : taille de l'effectif ; PDAC : Adénocarcinome du pancréas

\* La taille de la tumeur (T) et l'envahissement ganglionnaire (N) sont déterminés selon la classification AJCC 8<sup>ème</sup> édition (68).

\*\* Les douleurs sont définies comme le recours à des antalgiques de palier 3

\*\*\* Le taux de CA 19-9 correspond à celui précédent la réalisation du 1<sup>er</sup> cycle de FOLFIRINOX. En cas de cholestase, on retient la valeur la plus basse après rémission de la cholestase. En l'absence de rémission complète de la cholestase, on retient la valeur la plus basse au nadir de la cholestase.

Vingt-huit (18,4%) patients ont été suivis au CHU de Lille, 11 (7,2%) patients au Centre Oscar Lambret à Lille, 19 (12,5%) patients au CHU d'Amiens, 16 (10,5%) patients au CHU de Rouen, 11 (7,2%) patients au Centre François Baclesse à Caen, 46 (30,3%) patients à l'Hôpital Beaujon à Paris, et 21 (13,8%) patients au Centre Léon Bérard à Lyon.

Quatre-vingt-neuf (58,5) patients étaient des hommes. Un antécédent de tabagisme actif ou sevré depuis moins de 10 ans était rapporté chez 68 (44,7%) malades. Sur le plan familial, seulement 13 (8,5%) malades déclarent un antécédent familial de cancer du pancréas.

Au diagnostic, l'âge médian était de 63 ans (DIQ [53,7 – 69]). Huit (6,2%) patients présentaient un indice de masse corporel faible (IMC < 18,5). L'état général était conservé (OMS 0) chez 62 (40,8%) malades, légèrement altéré (OMS 1) chez 85 (55,9%) malades et altéré (OMS 2) chez 5 (3,3%) malades.

Sur le plan tumoral, 115 (75,6%) patients avaient une tumeur développée aux dépens de la tête du pancréas, 31 (20,4%) patients au dépend du corps et 6 (3,9%) patients aux dépens de la queue. Les tumeurs étaient classées T4 chez 128 (84,2%) d'entre eux. L'envahissement ganglionnaires étaient N0 chez 94 (61,8%) patients, N1 chez 22 (14,5%) patients et N2 chez 36 (23,7%) patients. Quarante-neuf (32,2%) malades présentaient un envahissement vasculaire artérielle, 23 (15,1%) malades un envahissement veineux et 80 (52,6%) malades un envahissement mixte. Les voies biliaires étaient dilatées chez 79 (52,0%) malades, 68 (44,7%) malades étaient ictériques et 73 (48,0%) malades ont bénéficié de la pose d'une prothèse biliaire. Quarante-quatre (28,9%) malades nécessitaient le recours à des antalgiques de palier 3 pour des douleurs.

Le taux médian de CA 19-9 au diagnostic était de 218 UI/mL (DIQ [38,6 – 539,5]). Quatre-vingt-seize (63,2%) malades avaient un taux initial de CA 19-9 inférieur ou égale à 500 UI/mL.

Sur le plan histologique, 17 patients (11,2%) avaient une tumeur bien différenciée, 25 (16,4%) patients une tumeur moyennement différenciée, 13 (8,5%) patients une tumeur peu différenciée, 97 (63,8%) patients avaient un degré de différenciation non-

évaluable.

Le délai médian entre le diagnostic de la maladie et le début de la chimiothérapie d'induction était de 4 semaines (DIQ [2,8 – 6,0]).

## 2. Réponse à la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX au sein de la cohorte

L'ensemble des données relative à la réponse au traitement d'induction par FOLFIRINOX est résumé dans le **Tableau 5**.

**Tableau 5 : Réponse au traitement d'induction par FOLFIRINOX au sein de la cohorte**

Variables	Valeurs	
Nombre de patients	152	
Nombres de cycles de FOLFIRINOX d'induction (médiane [DIQ])	10 [7 – 12]	
Type de réponse selon RECIST 1.1 [n (%)]	Réponse complète	2 (1,3)
	Réponse partielle	35 (23,0)
	Stabilité	69 (45,4)
	Progression	45 (29,6)
Réponse objective [n (%)]	37 (24,3)	
Type de progression [n (%)]	Loco-régionale	10 (6,6)
	Métastatique	35 (23,0)
Décès en cours d'induction [n (%)]	1 (0,6)	

DIQ : Distance interquartile ; n : taille de l'effectif ; RECIST 1.1 : Response Evaluation Criteria of Solid Tumors 1.1

Le nombre médian de cycles de FOLFIRINOX d'induction reçus était de 10 (DIQ [7 – 12]).

Concernant la réponse radiologique selon RECIST 1.1 après traitement d'induction par FOLFIRINOX, 2 (1,3%) patients ont présenté une réponse complète, 35 (23,0%) patients une réponse partielle, 69 (45,4%) patients une stabilité et 45 (29,6%) patients une progression. Trente-sept (24,3%) malades ont présenté une réponse objective.

Parmi les patients ayant présenté une progression de la maladie objectivée à l'imagerie, 10 (6,6%) ont présenté une progression loco-régionale tandis que 35 (23,0%) ont présenté une progression métastatique à distance.

Un (0,6%) patient est décédé d'un choc septique en cours d'induction après 3 cycles de FOLFIRINOX avant réévaluation.

Concernant la réponse biologique après traitement d'induction par FOLFIRINOX, le taux médian de CA 19-9 post-induction était significativement plus faible dans le groupe des patients non-progresseurs que dans celui des patients progresseurs (25,3 UI/mL DIQ [8,4 – 96,5] contre 400 UI/mL, DIQ [105,7 – 1916] ;  $p = 0,0174$ ). De plus, le nombre de patients ayant un taux de CA 19-9  $\leq 500$  UI/mL était plus important dans le groupe des patients non-progresseurs que dans le groupe des progresseurs (76 patients (71,7%) contre 17 (37,8%),  $p < 0,001$ ) (**Tableau 6**).

**Tableau 6 : Réponse biologique selon la réponse au traitement d'induction par FOLFIRINOX**

Variables	Non-progresseurs (106)	Progresseurs (45)	p-valeur*
Taux de CA 19-9 post-induction (UI/mL, médiane, [DIQ])	25,3 [8,4 – 96,5]	400 [105,7 – 1916]	0,0174
Taux de CA 19-9 post-induction [UI/mL, n (%)]	$\leq 500$	76 (71,7)	17 (37,8)
	$> 500$	7 (6,6)	15 (33,3)
	Non-disponible	23 (21,7)	13 (28,8)

CA 19-9 : Antigène Carbohydate 19-9 ; DIQ : Distance interquartile ; n : taille de l'effectif

\* La différence entre les groupes a été calculée pour les variables continues à l'aide d'un test de Welch et pour les variables catégorielles à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup>. Une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme significative

3. Description de la survie globale et de la survie sans progression au sein de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX

La durée médiane de suivi des patients de la cohorte était de 22,0 mois (DIQ [14,0 – 32,2]).

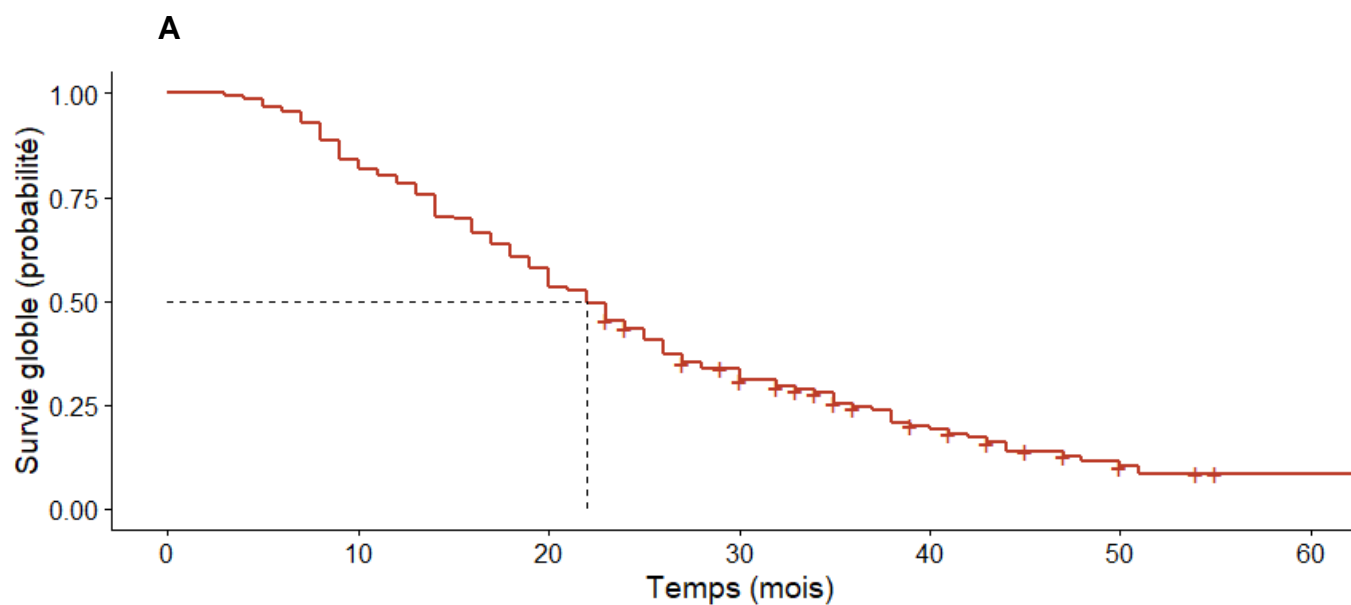
Concernant la SG, à la date de point, 129 décès ont été enregistrés. La médiane de SG était de 22,0 mois (IC 95% [20,0 – 25,0]) (**Figure 2A**). Les SG à 12 mois, 24 mois, et 36 mois étaient respectivement de 78,3% (IC 95% [72 – 85,1]), 43,4% (IC 95% [36,2 – 52]) et 24,5% (IC 95% [18,3 – 35,7]) (**Tableau 7**). Par ailleurs, la médiane de SG était de 10,5 mois (IC 95% [9 – 15]) dans le groupe des patients progresseurs contre 27,0 mois (IC 95 [25 – 34]) dans le groupe des patients non-progresseurs ( $p < 0,001$ ). Concernant la SSP, à la date de point, 136 progressions ont été considérées pour l'analyse. La médiane de SSP était de 13,0 mois (IC 95% [11,0 – 14,0]) (**Figure 2B** et **Tableau 7**)

**Tableau 7 : Survie globale et survie sans progression de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**

Variables	Valeurs	
<b>Nombre de patients</b>	152	
<b>Survie globale</b>	Nombre de décès	129
	SGm (mois, [IC 95%])	22,0 [20,0 -25,0]
	SG à 12 mois (% [IC 95%])	78,3 [72 – 85,1]
	SG à 24 mois (% [IC 95%])	43,4 [36,2 – 52]
<b>Survie sans progression</b>	SG à 36 mois (% [IC 95%])	24,5 [18,3 – 35,7]
	Nombre de progressions considérées	136
	SSPm (mois, [IC 95%])	13,0 [11,0 – 14,0]

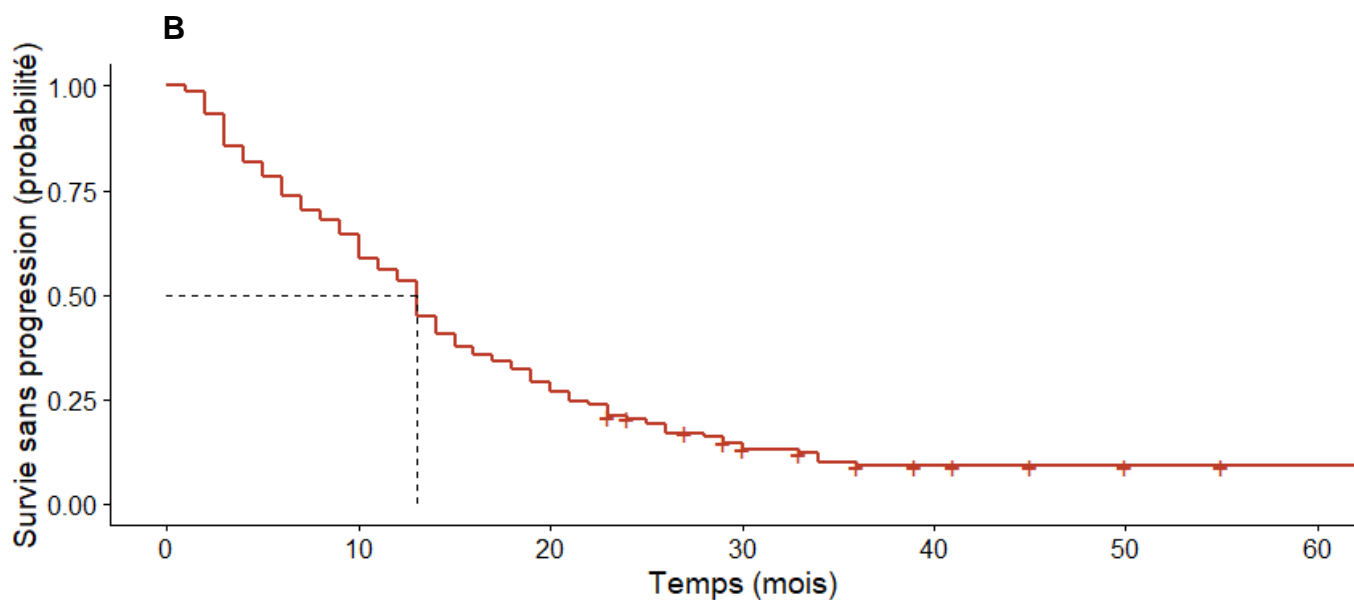
IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; SG(m) : Survie globale (médiane) ; SSP(m) : Survie sans progression (médiane)

**Figure 2 : Estimation de la survie globale (A) et de la survie sans progression (B) selon la méthode de Kaplan-Meier dans la cohorte de patients atteints d'un LAPA ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**



Nombre de sujets à risque

152      128      88      47      21      9      3



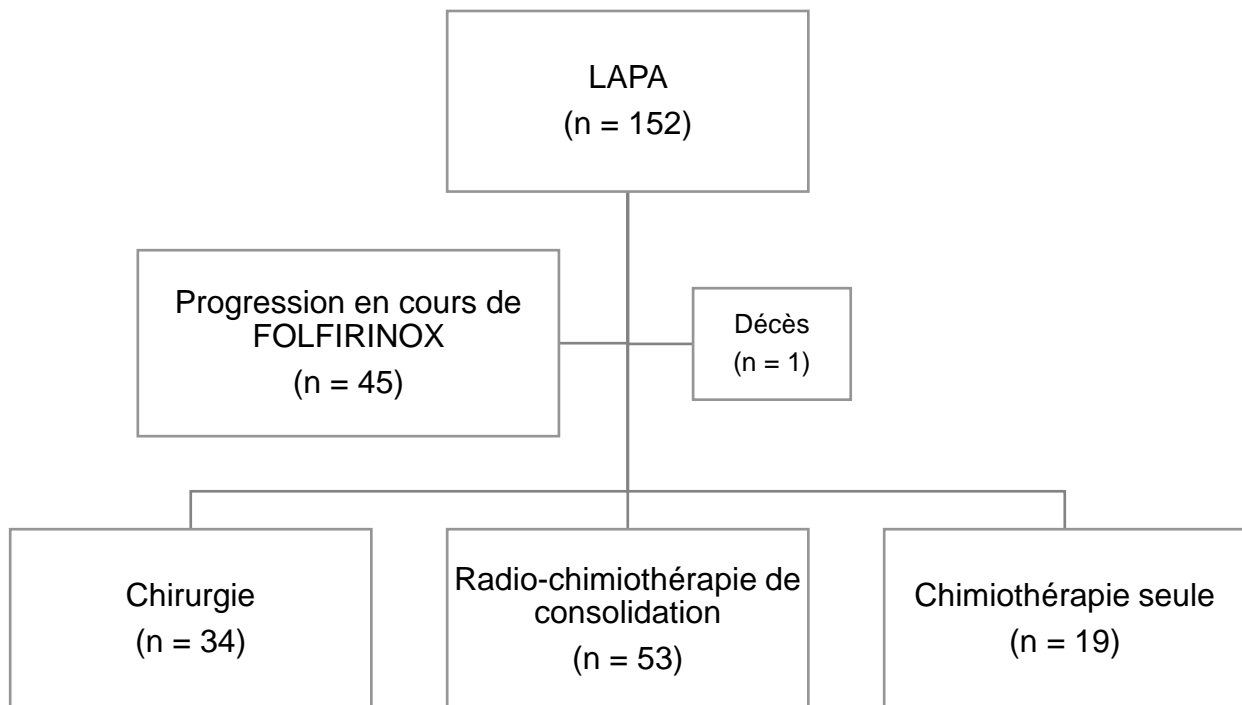
Nombre de sujets à risque

152      98      44      18      7      5      2

4. Stratégies de prise en charge au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX

Les stratégies de prise en charge au décours du traitement d'induction par FOLFIRINOX au sein de notre cohorte sont résumées dans la **Figure 3** et le **Tableau 8**.

**Figure 3 : Flowchart représentant les stratégies de prise en charge des patients de notre cohorte au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**



LAPA : Adénocarcinome du pancréas localement avancé ; n : taille de l'effectif



**Tableau 8 : Stratégies réalisées au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**

<b>Variables</b>		<b>Valeurs</b>
<b>Nombres de patients non-progresseurs après FOLFIRINOX</b>		106
<b>Type de stratégies après FOLFIRINOX [n (%)]</b>	Chirurgie	34 (32,1)
	Radio-chimiothérapie de consolidation	53 (50,0)
	Chimiothérapie seule	19 (17,9)
<b>Laparotomie exploratrice sans résection*</b>		10 (9,4)
<b>Nombres de patients irradiés [n (%)]</b>		70 (66,0)
<b>Délai fin induction – radiothérapie (semaines, médiane [DIQ])</b>		5,5 [3,6 – 8,6]
<b>Radiothérapie, dose (médiane [DIQ])</b>		54 [50,4 – 54]
<b>Type de chimiothérapie concomitante [n (%)]</b>	Capécitabine	66 (94,2)
	5 - FU	1 (1,4)
	Non-disponible	3 (4,3)

5 – FU : 5 – Fluorouracile ; DIQ : Distance interquartile ; Gy : Gray ; n : taille de l'effectif

\* La laparotomie exploratrice pouvait être réalisée au décours du traitement d'induction par FOLFIRINOX ou au décours de la radio-chimiothérapie selon la décision de la RCP.

Au décours du traitement d'induction par FOLFIRINOX, 106 (69,7%) patients étaient considérés comme non-progresseurs. Les stratégies thérapeutiques réalisées au décours comprenaient : une chirurgie précédée ou non d'une radio-chimiothérapie concomitante chez 34 (32,1%) patients, une radio-chimiothérapie de consolidation chez 53 (50,0%) patients, et une chimiothérapie seule chez 19 (17,9%) patients (la chimiothérapie seule désignant les stratégies au décours du traitement d'induction par FOLFIRINOX autres qu'une radiothérapie de consolidation, une chirurgie précédée ou non d'une radio-chimiothérapie). Le taux de résection secondaire était donc de 22,4% sur l'ensemble de la cohorte d'étude.

Concernant les 70 (66,0%) patients irradiés, le délai médian entre la fin de la

chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX et le début de la radiothérapie était de 5,5 semaines (DIQ [3,6 – 8,6]). La dose médiane de rayons ionisants reçue était de 54 Gy (DIQ [50,4 – 54,0]). Parmi eux, 66 (94,2%) patients ont reçu une chimiothérapie concomitante par Capécitabine et 1 (1,4%) patients une chimiothérapie concomitante par 5-Fluorouracile.

Concernant les 19 (17,9%) malades qui ont bénéficié d'une chimiothérapie seule, 15 (78,9%) patients ont bénéficié d'une pause thérapeutique avec surveillance au décours de l'induction par FOLFIRINOX, 2 (10,5%) patients ont bénéficié d'une désescalade thérapeutique avec chimiothérapie de maintenance (1 patient par Capécitabine et 1 patient par 5-FU) et 2 (10,5%) patients ont bénéficié d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement dans l'optique d'obtenir une réponse objective permettant une résection chirurgicale (1 patient par Gemcitabine et 1 patient par Gemcitabine-Nab/Paclitaxel). Dix (9,4%) patients non-progresseurs ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice n'ayant pu conduire à une résection secondaire : 4 (40%) patients pour non-résécabilité en raison de l'envahissement vasculaire, 4 (40%) patients suite à la découverte d'une carcinose péritonéale, 1 (10%) patient suite à la découverte de métastases hépatiques, 1 (10%) patient suite à un envahissement ganglionnaire inter-aortico-cave contre-indiquant un curage. Neuf (90,0%) patients avaient bénéficié d'une radiothérapie préalable à l'exploration chirurgicale. Au décours de cette laparotomie exploratrice, parmi les 5 (50,0%) patients chez qui une progression n'a pas été actée durant l'intervention, 4 (40,0%) patients ont bénéficié d'une surveillance jusqu'à progression (3 (30,0%) patients après radio-chimiothérapie concomitante et 1 (10,0%) patient après chimiothérapie d'induction) et 1 (10,0%) patient est décédé de complications post-opératoires liées à l'exploration chirurgicale.

5. Facteurs pronostics associés à la survie globale au sein de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX

Après avoir mis en évidence différentes stratégies thérapeutiques, nous avons procédé à la recherche de facteurs pronostics associés à la survie globale au sein de notre cohorte. Compte-tenu de ces différentes stratégies, la variable « Type de prise en charge » a été catégorisée en « chimiothérapie seule », « radio-chimiothérapie de consolidation » et « chirurgie avec ou sans radiothérapie ». Par ailleurs la variable « Centre de prise en charge » a été dichotomisée en « Hôpital Beaujon » et « Autres centres » afin de prendre en compte un éventuel effet centre dû à l'Hôpital Beaujon qui est le seul des centres participants à pratiquer systématiquement une radiothérapie en cas de non-progression.

En analyse univariée, le sexe, l'indice de masse corporel, le degré d'envahissement vasculaire, le taux de CA 19-9 initiale, le nombre de cycles de FOLFIRINOX d'induction et le type de prise en charge étaient significativement associés à la SG. A noter que la variable « Centre de prise en charge » n'était pas significativement associée à la SG en analyse univariée (**Tableau 9**)

En analyse multivariée, la réalisation d'une radio-chimiothérapie de consolidation (HR pour la SG de 0,37, IC 95% [0,24 – 0,58],  $p < 0,001$ ) et la réalisation d'une chirurgie avec ou sans radiothérapie (HR pour la SG de 0,09, IC 95% [0,04 – 0,18],  $p < 0,001$ ) sont associées à une meilleure SG. L'envahissement veineux (HR pour la SG de 2,04, IC 95% [1,10 – 3,77],  $p < 0,0233$ ) et l'envahissement vasculaire mixte (HR pour la SG de 1,58, IC 95% [1,02 – 2,45],  $p < 0,0369$ ) sont associés à une moins bonne SG (**Tableau 9**).

**Tableau 9 : Facteurs pronostics associés à la survie globale au sein de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**

Variables	N patients	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		HR [IC 95%]	p – valeur*	HR [IC 95%]	p – valeur**
<b>Centre</b>					
Autres centres	106	1 [Référence]	NA	–	–
Hôpital Beaujon	46	0,90 [0,61 – 1,31]	0,581		
<b>Sexe</b>					
Homme	89	1 [Référence]	NA	1 [Référence]	NA
Femme	63	0,69 [0,48 – 0,99]	0,0442	0,89 [0,60 – 1,34]	0,59
<b>Age au diagnostic</b>					
≤ 65 ans	95	1 [Référence]	NA	–	–
> 65 ans	57	0,99 [0,69 – 1,42]	0,96		
<b>Etat général (OMS)</b>					
OMS 0	62	1 [Référence]	NA	–	–
OMS 1	85	1,29 [0,90 – 1,86]	0,162		
OMS 2	5	1,14 [0,45 – 2,86]	0,785		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
18,5 - 30	128	1 [Référence]	NA	1 [Référence]	NA
< 18,5	8	1,93 [0,95 – 3,98]	0,0752	1,32 [0,61 - 2,89]	0,47
> 30	16	0,57 [0,31 – 1,07]	0,0803	0,97 [0,47 – 2,03]	0,94
<b>Localisation primitif</b>					
Tête	115	1 [Référence]	NA	–	–
Corps/queue	37	1,00 [0,68 – 1,49]	0,98		
<b>Taille de tumeur</b>					
T2	11	1 [Référence]	NA	–	–
T3	13	0,59 [0,23 – 1,49]	0,266		
T4	128	0,90 [0,45 – 1,90]	0,773		
<b>Statut ganglionnaire au diagnostic</b>					
N0	94	1 [Référence]	NA	–	–
N1	22	1,24 [0,76 – 2,03]	0,393		
N2	36	1,11 [0,73 – 1,68]	0,614		
<b>Envahissement vasculaire</b>					
Artérielle	49	1 [Référence]	NA	1 [Référence]	NA
Veineux	23	1,16 [0,66 – 2,02]	0,6091	2,04 [1,10 – 3,77]	0,0233
Mixte	80	1,5 [0,67 – 1,01]	0,0422	1,58 [1,02 – 2,45]	0,0369
<b>Stent biliaire</b>					
Non	79	1 [Référence]	NA	–	–
Oui	73	1,19 [0,85 – 1,70]	0,312		

**Tableau 9 : Facteurs pronostics associés à la survie globale au sein de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX (suite)**

Variables	N patients	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		HR [IC 95%]	p – valeur*	HR [IC 95%]	p – valeur**
<b>Taux de CA 19-9 initial (UI/mL)</b>					
≤ 500	96	1 [Référence]	NA	1 [Référence]	NA
> 500	39	1,65 [1,10 – 2,47]	0,015	1,30 [0,86 – 1,99]	0,21
<b>Nombre de cures FOLFIRINOX</b>					
≤ 8	66	1 [Référence]	NA	1 [Référence]	NA
> 8	86	0,72 [0,51 – 1,02]	0,062	0,77 [0,52 – 1,13]	0,18
<b>Type de prise en charge</b>					
Chimio seule	65	1 [Référence]	NA	1 [Référence]	NA
Chimio + RT conso	53	0,32 [0,22 – 0,49]	< 0,001	0,37 [0,24 – 0,58]	< 0,001
Chimio +/- RT + Chir	34	0,07 [0,04 – 0,14]	< 0,001	0,09 [0,04 – 0,18]	< 0,001

CA 19-9 : Antigène Carbohydre 19-9 ; Chimio : Chimiothérapie ; Chir : Chirurgie ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; IMC : Indice de masse corporel ; n : taille de l'effectif ; RT : Radiothérapie ; RT conso : Radio-chimiothérapie de consolidation

\* Les résultats étaient considérés comme significatifs en analyse univariée si  $p < 0,1$

\*\* Les résultats étaient considérés comme significatifs en analyse multivariée si  $p < 0,05$

Le type de prise en charge étant associé à une amélioration de la survie globale, nous allons étudier les paramètres de survie associées à ces différentes stratégies.

## **B. Description de la survie globale et de la survie sans progression des patients non-progresseurs selon la stratégie thérapeutique au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**

La durée médiane de suivi des patients non-progresseurs était de 26,5 mois (DIQ [20,0 – 36,7]) avec 35,0 mois (DIQ [29,0 – 48,7]), 24,0 mois (DIQ [20,0 – 34,0]) et de 20,0 mois (DIQ [15,0 – 25,7]) respectivement dans les groupes chirurgie, radio-chimiothérapie de consolidation et chimiothérapie seule.

Concernant la SG, à la date de point, les nombres de décès enregistrés étaient de 16, 48 et 19 respectivement dans les groupes chirurgie, radio-chimiothérapie de consolidation et chimiothérapie seule. Les médianes de SG étaient de 50,0 mois (IC 95% [39,0 – NA]), 25,0 mois (IC 95% [23,0 – 30,0]) et 20,0 mois (IC 95% [16,0 – 28,0]) respectivement dans les groupes chirurgie, radio-chimiothérapie de consolidation et chimiothérapie seule ( $p < 0,0001$ ) (**Figure 4A** et **Tableau 10**). Les SG à 12 mois, 24 mois et 36 mois dans les groupes chirurgie, radio-chimiothérapie de consolidation et chimiothérapie seule sont résumées dans le **Tableau 10**.

Concernant la SSP et la SSR, à la date de point, les nombres de progression considérés étaient de 21, 50 et 19 respectivement dans les groupes chirurgie, radio-chimiothérapie de consolidation et chimiothérapie seule. Les médianes de SSP ou de SSR étaient de 29,0 mois (IC 95% [23,0 – NA]), 16,0 mois (IC 95% [14,0 – 19,0]) et 13,0 mois (IC 95% [9,0 – 14,0]) respectivement dans les groupes chirurgie, radio-chimiothérapie de consolidation et chimiothérapie seule ( $p < 0,0001$ ) (**Figure 4B** et **Tableau 10**).

Concernant les progressions objectivées à l'imagerie, dans le groupe chirurgie, 2 (5,8%) patients ont présenté une progression loco-régionale et 17 (50%) patients une progression métastatique. Dans le groupe radio-chimiothérapie de consolidation, 15

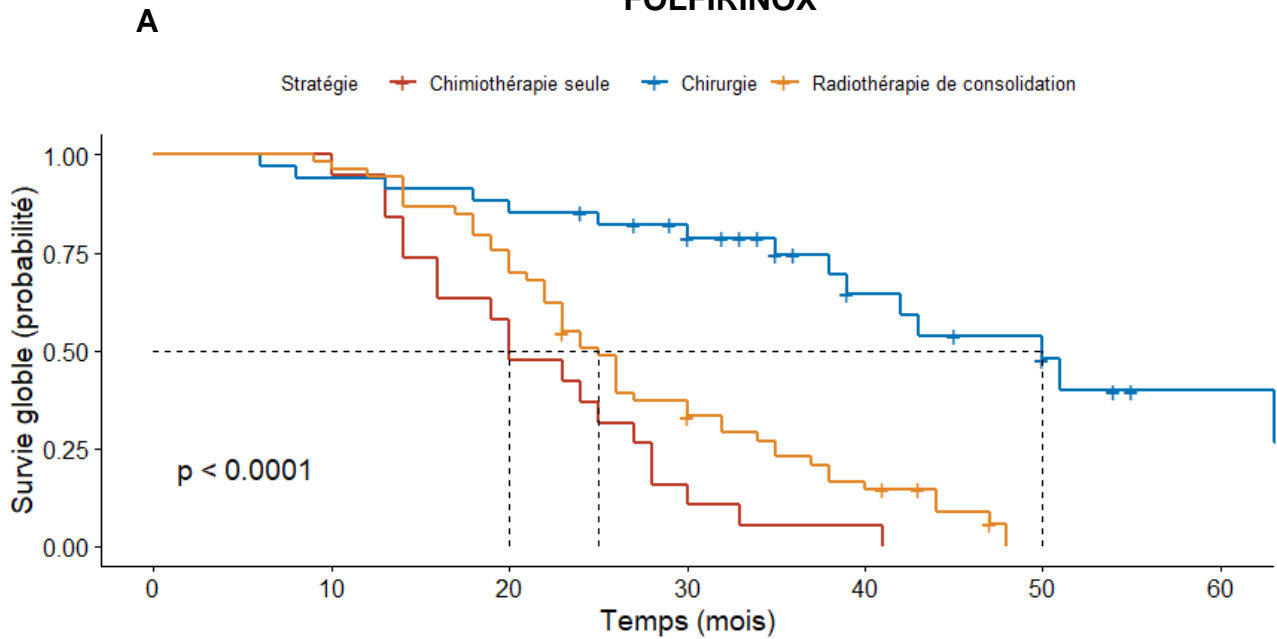
(28,3%) patients ont présenté une progression loco-régionale et 33 (62,3%) patients une progression métastatique. Dans le groupe chimiothérapie seule, 12 (63,1%) patients ont présenté une progression loco-régionale et 7 (36,8%) patients une progression métastatique.

**Tableau 10 : Survie globale et survie sans progression des patients non-progresseurs selon leur stratégie de prise en charge au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**

		Chirurgie (34)	Radio-chimiothérapie de consolidation (53)	Chimiothérapie seule (19)
<b>Survie globale</b>	Nombre de décès	16	48	19
	SGm (mois, [IC 95%])	50,0 [39,0 – NA]	25,0 [23,0 – 30,0]	20,0 [16,0 – 28,0]
	SG à 12 mois (% [IC 95%])	94,0 [85,6 – 100]	94,0 [88,3 – 100]	94,0 [85,2 – 100]
	SG à 24 mois (% [IC 95%])	85,3 [74,2 – 98,1]	50,8 [38,9 – 66,3]	36,8 [20,0 – 66,0]
	SG à 36 mois (% [IC 95%])	74,4 [60,5 – 91,3]	22,8 [13,7 – 37,9]	5,3 [0,08 – 35,5]
<b>Survie sans progression / Survie sans récidive</b>	Nombre de progressions considérées	21	50	19
	SSPm / SSRm (mois, [IC 95%])	29,0 [23,0 – NA]	16,0 [14,0 – 19,0]	13,0 [9,0 – 14,0]

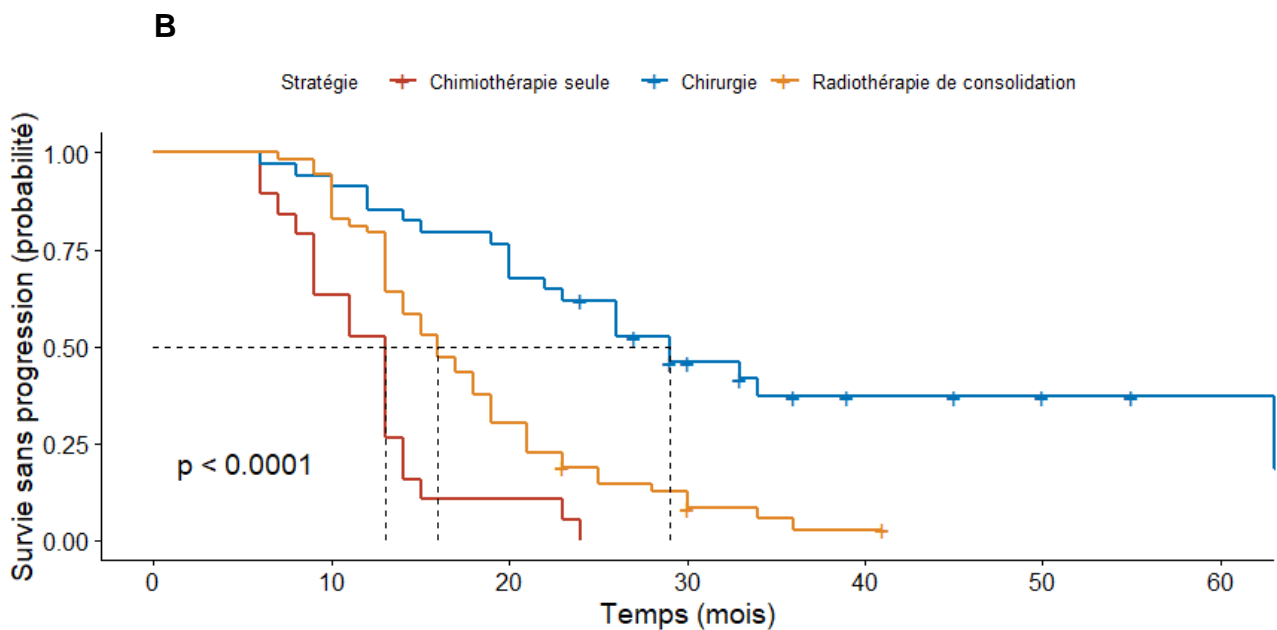
IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; n : taille de l'effectif ; NA : non-atteint ; SG(m) : Survie globale (médiane) ; SSP(m) : Survie sans progression (médiane) ; SSR(m) : Survie sans récidive (médiane)

**Figure 4 : Estimation de la survie globale (A) et de la survie sans progression (B) selon la méthode de Kaplan-Meier des patients non-progresseurs selon leur stratégie de prise en charge au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX**



Nombre de sujets à risque

—	19	19	11	3	1	0	0
—	34	32	30	24	12	9	3
—	53	52	40	19	8	0	0



Nombre de sujets à risque

—	19	12	2	0	0	0	0
—	34	32	26	12	6	5	2
—	53	50	16	6	1	0	0



Dans la mesure où la population des malades opérés présente un meilleur pronostic en termes de survie globale et de survie sans récurrence, celle-ci a été décrite plus en détails.

### **C. Description de la population des patients opérés**

#### **1. Facteurs pronostics associés à la survie globale dans la population des patients opérés**

Compte-tenu du meilleur pronostic en termes de survies dans la population de patients opérés, nous avons procédé à la recherche de facteurs pronostics associées à la survie globale dans cette population.

Trente-quatre patients opérés ont été inclus dans cette analyse.

En analyse univariée, seule la radio-chimiothérapie était significativement associée à la SG (HR pour la SG de 0,18 (IC 95% [0,05 – 0,64]),  $p = 0,0077$ ) (**Tableau 11**).

Une analyse multivariée n'a pu être réalisée compte-tenu de l'absence d'autres variables associées à la survie globale.

**Tableau 11 : Facteurs pronostics associés à la survie globale chez les patients opérés**

Variables	N patients	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		HR [IC 95%]	p – valeur*	HR [IC 95%]	p – valeur**
<b>Centre</b>					
Autres centres	24	1 [Référence]	NA	–	–
Beaujon	10	0,40 [0,11 – 1,45]	0,166	–	–
<b>Sexe</b>					
Homme	15	1 [Référence]	NA	–	–
Femme	19	0,49 [0,18 – 1,39]	0,18	–	–
<b>Age</b>					
≤ 65 ans	22	1 [Référence]	NA	–	–
> 65 ans	12	1,10 [0,40 – 3,05]	0,85	–	–
<b>Etat général (OMS)</b>					
OMS 0	17	1 [Référence]	NA	–	–
OMS 1	16	0,45 [0,14 – 1,49]	0,193	–	–
OMS 2	1	0,82 [0,10 – 6,76]	0,856	–	–
<b>Localisation primitif</b>					
Tête	28	1 [Référence]	NA	–	–
Corps/queue	6	0,81 [0,27 – 2,41]	0,711	–	–
<b>Taille de la tumeur</b>					
T2	4	1 [Référence]	NA	–	–
T3	5	0,54 [0,07 – 4,16]	0,555	–	–
T4	25	0,92 [0,20 – 4,24]	0,922	–	–
<b>Statut ganglionnaire au diagnostic</b>					
N0	22	1 [Référence]	NA	–	–
N1	4	2,98 [0,76 – 11,8]	0,118	–	–
N2	8	1,36 [0,41 – 4,56]	0,615	–	–
<b>Envahissement vasculaire</b>					
Artérielle	9	1 [Référence]	NA	–	–
Veineux	9	1,2 [0,3 – 4,84]	0,797	–	–
Mixte	16	2,38 [0,65 – 8,70]	0,188	–	–
<b>Stent biliaire</b>					
Non	20	1 [Référence]	NA	–	–
Oui	14	0,87 [0,32 – 2,42]	0,797	–	–
<b>Taux de CA 19-9 initial (UI/mL)</b>					
≤ 500	26	1 [Référence]	NA	–	–
> 500	4	0,87 [0,19 – 3,95]	0,892	–	–
<b>Nombre de cures FOLFIRINOX d'induction</b>					
≤ 8	17	1 [Référence]	NA	–	–
> 8	17	0,57 [0,21 – 1,58]	0,283	–	–
<b>Radio-chimiothérapie</b>					
Non	17	1 [Référence]	NA	–	–
Oui	17	0,18 [0,05 – 0,64]	0,0077	–	–

**Tableau 11 : Facteurs pronostics associés à la survie globale chez les patients opérés (suites)**

Variables	N patients	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		HR [IC 95%]	p – valeur*	HR [IC 95%]	p – valeur**
<b>Résection</b>					
R0	27	1 [Référence]	NA	–	–
R1	7	0,86 [0,24 – 3,12]	0,82	–	–
<b>Envahissement ganglionnaire sur pièce opératoire</b>					
ypN0	18	1 [Référence]	NA	–	–
ypN+	12	2,07 (0,69 – 6,22)	0,193	–	–
<b>Réponse histologique complète</b>					
Oui	7	1 [Référence]	NA	–	–
Non	29	1,56 [0,34 – 7,02]	0,558	–	–
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>					
Non	13	1 [Référence]	NA	–	–
Oui	21	0,55 [0,20 – 1,54]	0,258	–	–
<b>FOLFIRINOX adjuvant</b>					
Non	13	1 [Référence]	NA	–	–
Oui	8	1,08 [0,25 – 4,62]	0,917	–	–

CA 19-9 : Antigène Carbohydre ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; IMC : Indice de masse corporel ; n : taille de l'effectif ; RT : Radiothérapie

\* Les résultats étaient considérés comme significatifs en analyse univariée si  $p < 0,1$

\*\* Les résultats étaient considérés comme significatifs en analyse multivariée si  $p < 0,05$

A partir de ce constat, nous avons étudié les paramètres de survie au sein de la population des patients opérés selon la réalisation ou non d'une radio-chimiothérapie au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX.

2. Caractéristiques de la population des patients opérés selon la réalisation d'une radiothérapie au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX

Sur les 34 patients opérés après traitement d'induction par FOLFIRINOX, 17 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante seule (NAT) et 17 patients d'un traitement néoadjuvant total (TNT) correspondant à la réalisation d'une NAT suivie d'une radio-chimiothérapie avant chirurgie.

Les caractéristiques des deux groupes étaient globalement comparables. Les différences constatées concernent le centre de prise en charge et le délai entre la fin de la stratégie néoadjuvante (date de la dernière cure de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX ou date de la fin de la radio-chimiothérapie) et la date de la chirurgie. Concernant le centre de prise en charge, dans le groupe NAT, les 17 (100%) patients ont été pris en charge dans des centres autres que l'Hôpital Beaujon. Dans le groupe TNT, 10 (58,8%) patients ont été pris en charge à l'Hôpital Beaujon contre 7 (41,2%) patients dans les autres centres (différence significative  $p < 0,001$ ).

Concernant le délai médian entre la date de fin du traitement néoadjuvant et la date de la chirurgie, il était plus court dans le groupe NAT par rapport au groupe TNT (4,8 semaines (DIQ [4,0 – 6,8]) contre 10,3 semaines (DIQ [7,7 – 13,9]), différence significative  $p = 0,004$ ).

Concernant les paramètres histopathologiques après résection, 27 patients ont eu une résection chirurgicale de type R0 (13 (76,5%) patients dans le groupe NAT et 14 (82,3%) patients dans le groupe TNT, différence non-significative  $p = 1$ ). Dix-huit (60%) patients ont présenté une réponse ganglionnaire complète sur pièce opératoire (4 (23,5%) patients dans le groupe NAT et 14 (82,3%) patients dans le groupe TNT, différence significative  $p = 0,008$ ). Sept (20,6%) patients ont une réponse histologique

complète (2 (11,8%) patients dans le groupe NAT contre 5 (29,4%) patients dans le groupe TNT, différence non-significative  $p = 0,3983$ ).

Concernant le traitement adjuvant, 21 malades ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante (9 (52,9%) dans le groupe NAT et 12 (70,6%) dans le groupe TNT, différence non-significative  $p = 0,4813$ ). Dans le groupe NAT, 5 (29,4%) patients ont reçu du FOLFIRINOX avec un nombre médian de cycles de 5 (DIQ [4 – 6]), 1 (5,9%) patient du FOLFOX durant 6 cycles, 1 (5,9%) patient du FOLFIRI durant 4 cycles et 2 (11,8%) patients de la Gemcitabine-Capécitabine avec un nombre médian de cycles de 5 (DIQ [5 – 5]). Dans le groupe TNT, 3 (17,6%) patients ont reçu du FOLFIRINOX avec un nombre médian de cycles de 4 (DIQ [4 – 6]), 5 (29,4%) patients du LV5FU avec un nombre médian de cycles 6 (DIQ [5 – 6]), 1 (5,9%) patient de la Capécitabine durant 4 cycles, 1 (5,9%) patient de la Gemcitabine durant 2 cycles et 2 (11,8%) patients de la Gemcitabine – Capécitabine avec un nombre médian de cycles de 6 (DIQ [5 – 6]).

L'ensemble de ces données sont résumées dans le **Tableau 12**.

**Tableau 12 : Caractéristiques des patients opérés selon le type de traitement d'induction**

Caractéristiques		Chimiothérapie néoadjuvante (NAT) (17)	Traitement néoadjuvant total (TNT) (17)	p-valeur*
<b>Centre [n (%)]</b>	Hôpital Beaujon	0 (0)	10 (58,8)	< 0,001
	Autres	17 (100)	7 (41,2)	
<b>Sexe [n (%)]</b>	Homme	8 (47,0)	7 (41,2)	1
	Femme	9 (52,9)	10 (58,8)	
<b>Etat général (OMS) [n (%)]</b>	OMS 0	8 (47,0)	9 (52,9)	1
	OMS 1	8 (47,0)	8 (47,0)	
	OMS 2	1 (5,9)	0 (0)	
<b>Age (moyenne ± écart-type)</b>		61,3 (± 10,0)	61,1 (± 9,5)	0,9583
<b>IMC au diagnostic [kg/m<sup>2</sup>, n (%)]</b>	< 18,5	0 (0)	0 (0)	1
	18,5 - 30	14 (82,3)	14 (82,3)	
	> 30	3 (17,6)	3 (17,6)	
<b>Localisation du primitif [n (%)]</b>	Tête	12 (70,6)	16 (94,1)	0,292
	Corps	2 (11,8)	1 (5,8)	
	Queue	3 (17,6)	0 (0)	
<b>Taille de la tumeur [n(%)]</b>	T2	2 (11,8)	2 (11,8)	0,5316
	T3	4 (23,5)	1 (5,9)	
	T4	11 (64,7)	14 (82,3)	
<b>Statut ganglionnaire au diagnostic [n (%)]</b>	N0	11 (64,7)	11 (64,7)	0,4724
	N1	3 (17,6)	1 (5,8)	
	N2	3 (17,6)	5 (29,4)	
<b>Envahissement vasculaire [n (%)]</b>	Artériel	5 (29,4)	4 (23,5)	0,3839
	Veineux	6 (35,3)	3 (17,6)	
	Mixte	6 (35,3)	10 (58,8)	
<b>Stent biliaire [n (%)]</b>		6 (35,3)	8 (47,0)	0,7283
<b>Taux de CA 19-9 initial (UI/mL, médiane [DIQ])</b>		95 [40,2 – 245]	50 [9,7 – 235]	0,4025
<b>Taux de CA 19-9 initial [UI/mL, n (%)]</b>	≤ 500	14 (82,3)	12 (70,6)	0,6129
	> 500	3 (17,6)	1 (5,9)	
	Non-disponible	0 (0)	4 (23,5)	
<b>Taux de CA 19-9 post-induction (UI/mL, médiane [DIQ])</b>		24 [6,5 – 94]	5,7 [3,6 – 32]	0,1046
<b>Taux de CA 19-9 post-induction [UI/mL, n (%)]</b>	≤ 500	16 (94,1)	11 (64,7)	1
	> 500	1 (5,9)	0 (0)	
	Non-disponible	0 (0)	6 (35,3)	
<b>Nombres de cycles de FOLFIRINOX d'induction (médiane, [DIQ])</b>		8 [7 -10]	10 [8 – 12]	0,08572

**Tableau 12 : Caractéristiques des patients opérés selon le type de traitement d'induction (suite)**

Caractéristiques		Chimiothérapie néoadjuvante (NAT) (17)	Traitement néoadjuvant total (TNT) (17)	p-valeur*
<b>Délai fin stratégie néoadjuvante – chirurgie (semaines, médiane, [DIQ])</b>		4,8 [4,0 – 6,8]	10,3 [7,7 – 13,9]	0,004
<b>Résection [n (%)]</b>	R0	13 (76,5)	14 (82,3)	1
	R1	4 (23,5)	3 (17,6)	
<b>Envahissement ganglionnaire sur pièce opératoire, [n (%)]</b>	ypN0	4 (23,5)	14 (82,3)	0,008
	ypN+	9 (52,9)	3 (17,6)	
	Non-disponible	4 (23,5)	0 (0)	
<b>Réponse histologique complète [n (%)]</b>		2 (11,8)	5 (29,4)	0,3983
<b>Chimiothérapie adjuvante [n (%)]</b>		9 (52,9)	12 (70,6)	0,4813
<b>Type de chimiothérapie adjuvante [n (%)]</b>	FOLFIRINOX	5 (29,4)	3 (17,6)	
	FOLFOX	1 (5,9)	-	
	FOLFIRI	1 (5,9)	-	
	LV5FU	-	5 (29,4)	
	Capécitabine	-	1 (5,9)	
	Gemcitabine	-	1 (5,9)	
	Gemcitabine-Capécitabine	2 (11,8)	2 (11,8)	
<b>Nombre de cycle de chimiothérapie adjuvante (médiane, [DIQ])</b>	FOLFIRINOX	5 [4 – 6]	4 [4 – 6]	
	FOLFOX	6 [6 - 6]	-	
	FOLFIRI	4 [4 – 4]	-	
	LV5FU	-	6 [5 – 6]	
	Capécitabine	-	4 [4 – 4]	
	Gemcitabine	-	2 [2 -2]	
	Gemcitabine-Capécitabine	5 [5 – 5]	6 [5 - 6]	

CA 19-9 : Antigène Carbohydrate 19-9 ; DIQ : Distance interquartile ; IMC : Indice de masse corporel ; n : taille de l'effectif ; R0 : résection microscopiquement complète (marge < 1 mm) ; R1 : résection microscopiquement incomplète (marge > 1mm)

\*Les différences entre les groupes ont été calculées pour les variables continues à l'aide d'un test de Student en cas de distribution suivant une loi Normale ou d'un test de Wilcoxon Mann-Whitney lorsque la distribution ne suivait pas une loi Normale et pour les variables catégorielles à l'aide d'un test exact de Fisher. Une valeur p < 0,05 était considérée comme significative

### 3. Description de la survie globale et de la survie sans récurrence dans la population des patients opérés

La durée médiane de suivi des patients opérés était de 35,0 mois (DIQ [29,0 – 48,7]). Concernant la SG, à la date de point, les nombres de décès enregistrés étaient de 13 et 3 respectivement dans les groupes NAT et TNT. La médiane de SG était de 38,0 mois (IC 95% [25,0 – NA]) dans le groupe NAT. Compte-tenu d'un nombre de décès insuffisant dans le groupe TNT, elle n'a pu être déterminée et considérée comme non-atteinte (**Figure 5A** et **Tableau 13**). Toutefois la différence entre les deux groupes était significative ( $p = 0,0028$ ). Les SG à 12 mois, 24 mois et 36 mois dans les groupes NAT et TNT sont résumées dans le **Tableau 13**.

Concernant la SSR, à la date de point, les nombres de progression considérées étaient de 15 et 6 respectivement dans les groupes NAT et TNT. La médiane de SSR était de 20,0 mois (IC 95% [14,0 – 29,0]) dans le groupe NAT. Compte-tenu d'un nombre de progressions insuffisant dans le groupe TNT, celle-ci n'a pu être déterminée et est considérée comme non-atteinte (**Figure 5B** et **Tableau 13**). Toutefois la différence entre les deux groupes était significative ( $p < 0,0001$ ). Les SSR à 12 mois, 24 mois et 36 mois dans les groupes NAT et TNT sont résumées dans le **Tableau 13**.

Concernant les progressions objectivées à l'imagerie, dans le groupe NAT, 2 (11,8%) patients ont présenté une progression loco-régionale et 12 (70,6%) une progression métastatique. Dans le groupe TNT, les 5 (29,4%) progressions objectivées étaient métastatiques.

Un patient (5,9%) est décédé dans le groupe NAT après chirurgie des suites d'un choc hémorragique.

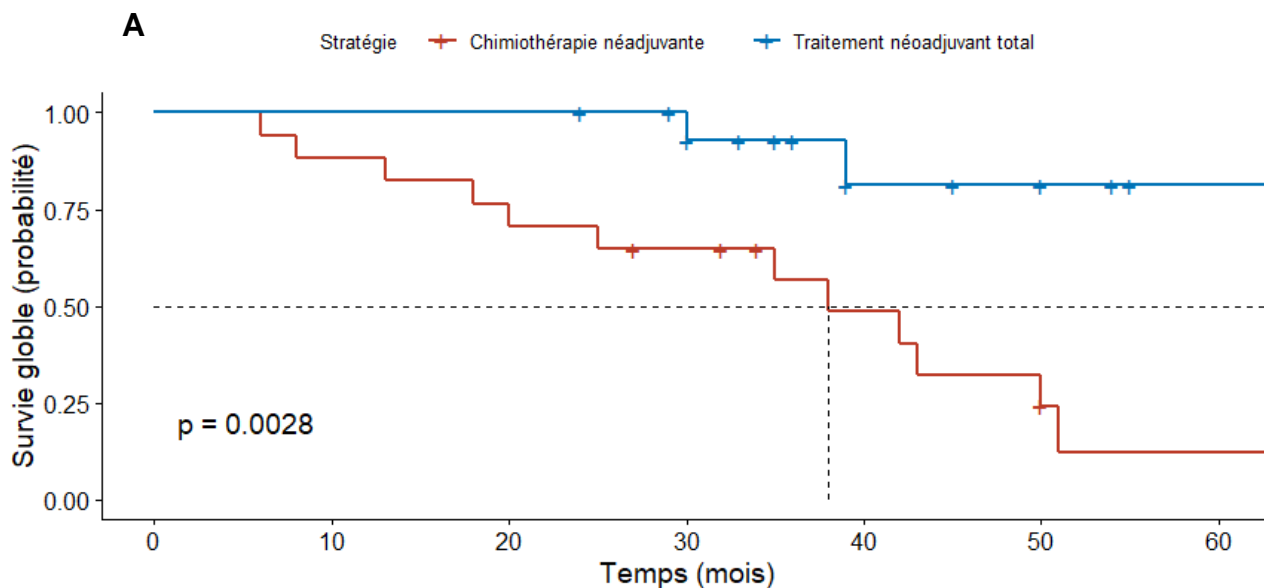


**Tableau 13 : Survie globale et survie sans récurrence des patients opérés selon le type de traitement d'induction**

		<b>Chimiothérapie néoadjuvante (NAT) (17)</b>	<b>Traitement néoadjuvant total (TNT) (17)</b>
<b>Survie globale</b>	Nombre de décès	13	3
	SGm (mois, IC [95%])	38,0 [25,0 – NA]	NA
	SG à 12 mois (% [IC 95%])	88,2 [74,2 – 100]	100 [100 – 100]
	SG à 24 mois (% [IC 95%])	70,6 [51,9 – 95,9]	100 [100 – 100]
	SG à 36 mois (% [IC 95%])	56,6 [36,5 – 87,7]	92,8 [80,3 – 100]
<b>Survie sans récurrence</b>	Nombre de progressions considérées	15	6
	SSRm (mois, [IC 95%])	20,0 [14,0 – 29,0]	NA
	SSR à 12 mois (% [IC 95%])	70,6 [51,9 – 95,9]	100 [100 – 100]
	SSR à 24 mois (% [IC 95%])	35,3 [18,5 – 67,2]	88,2 [74,2 – 100]
	SSR à 36 mois (% [IC 95%])	7,8 [1,3 – 4,8]	64,5 [43,1 – 96,6]

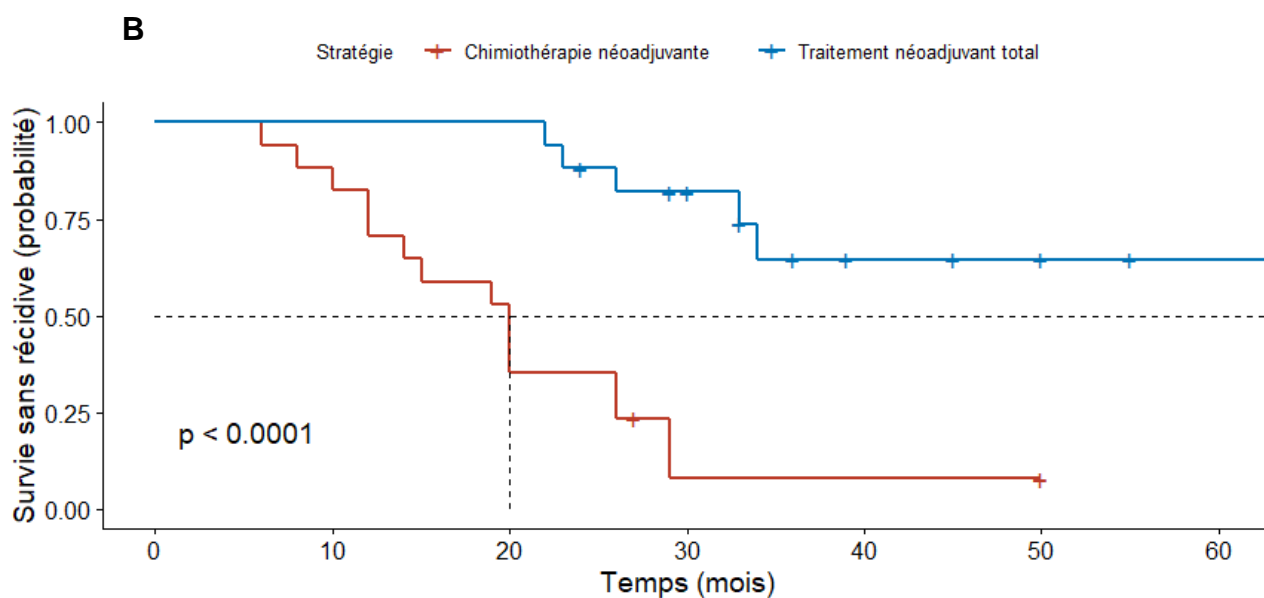
IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; n : taille de l'effectif ; NA : non-atteint ; SG(m) : Survie globale (médiane) ; SSR(m) : Survie sans récurrence (médiane)

**Figure 5 : Estimation de la survie globale (A) et de la survie sans récurrence (B) selon la méthode de Kaplan-Meier des patients opérés selon le type de traitement d'induction**



Nombre de sujets à risque

—	17	15	13	10	6	4	1
—	17	17	17	14	6	5	2



Nombre de sujets à risque

—	17	15	9	1	1	1	0
—	17	17	17	11	5	4	2

## **IV. DISCUSSION**

### **A. Points essentiels de nos résultats**

Au total, 152 patients atteints d'un LAPA, recrutés au sein de 7 centres universitaires français, ont été inclus. Après une durée médiane de suivi de 22,0 mois (DIQ [14,0 – 32,2]) et un nombre médian de cycles de FOLFIRINOX de 10 (DIQ [7 – 12]), 106 (69,7%) patients ont vu leur maladie contrôlée et 45 (29,6%) patients ont présenté une progression selon les critères RECIST 1.1. Dans l'ensemble de notre cohorte, à la date de point, quel que soit la réponse à la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX, la médiane de SG était de 22,0 mois (IC 95% [20,0 – 25,0]) et la médiane de SSP de 13,0 mois (IC 95% [11,0 – 14,0]). Au décours du traitement d'induction par FOLFIRINOX, parmi les patients non-progresseurs, 34 (32,1%) patients ont bénéficié d'une chirurgie précédée ou non d'une radio-chimiothérapie, 53 (50,0%) patients d'une radio-chimiothérapie de consolidation et 19 (17,9%) patients d'une chimiothérapie seule. Au total le taux de résection secondaire était de 22,4% dans l'ensemble de notre cohorte. Les facteurs pronostics associés à une amélioration de la SG au sein de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX, retrouvés en analyse multivariée, étaient la chirurgie avec ou sans radio-chimiothérapie préalable et la radio-chimiothérapie de consolidation, tandis que l'envahissement vasculaire veineux et l'envahissement vasculaire mixte étaient associés à un caractère délétère. Le centre de prise en charge « Hôpital Beaujon » n'influçait pas la survie globale des malades sur l'ensemble de la cohorte.

Concernant la stratégie de prise en charge au décours du traitement d'induction, les patients opérés avec ou sans radio-chimiothérapie préalable ont présenté, par rapport à ceux ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie de consolidation et ceux ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule, un meilleur pronostic en termes de SG

(médianes de SG respectives de 50,0 mois (IC 95% [39,0 – NA]), 25,0 mois (IC 95% [23,0 – 30,0]) et 20,0 mois (IC 95% [16,0 – 28,0]),  $p < 0,001$ ) et de SSP / SSR (médianes de SSP / SSR respectives de 29,0 mois (IC 95% [23,0 – NA]), 16,0 mois (IC 95% [14,0 – 19,0]) et 13,0 mois (IC 95% [9,0 – 14,0]),  $p < 0,001$ )).

Concernant les 34 patients opérés, deux stratégies de prise en charge se sont dessinées : 17 (50,0%) patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (NAT) et 17 (50,0%) patients d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiochimiothérapie (TNT). Après une durée médiane de suivi 35,0 mois (DIQ [29,0 – 48,7]), à la date de point, les patients ayant bénéficié d'un TNT ont présenté un meilleur pronostic en termes de SG et de SSR par rapport aux patients ayant bénéficié d'une NAT (médiane de SG non-atteinte dans le groupe TNT contre 38,0 mois (IC 95% [25,0 – NA]) dans le groupe NAT ( $p < 0,001$ ) et médiane de SSR non-atteinte dans le groupe TNT contre 20,0 mois (IC 95% [14,0 – 29,0]) dans le groupe NAT ( $p < 0,001$ )). Après résection, sur le plan histopathologique, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de taux de résection microscopique complet R0 (14 (82,3%) patients dans le TNT et 13 (76,5%) patients dans le groupe NAT), de taux de réponses histologiques complètes (5 (29,4%) patients dans le groupe TNT et 2 (11,8%) patients dans le groupe NAT) ; toutefois le taux de réponse ganglionnaire complète ypN0 était significativement plus important dans le groupe TNT que dans le groupe NAT (14 (82,3%) patients contre 4 (23,5%) patients,  $p = 0,008$ ). Concernant la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante, il n'y a pas de différence en termes de taux de réalisation de celle-ci (12 (70,6%) patients dans le groupe TNT et 9 (52,9%) dans le groupe NAT). De plus ces quatre derniers facteurs ne semblaient pas influencer sur la SG des patients opérés de notre cohorte mais le faible effectif, le nombre de censures importantes et la faible puissance ne nous permettaient pas de conclure de façon sûre.

## **B. Comparaison de nos résultats avec les données de la littérature**

### **1. Comparaison des résultats de l'ensemble de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX avec les données de la littérature**

Concernant les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques au diagnostic des 152 patients de notre cohorte, celles-ci étaient proches de celles retrouvées dans les principales cohortes de la littérature concernant le sexe ratio, l'âge, l'état général, la localisation tumorale et l'envahissement ganglionnaire, le recours à la pose d'un stent biliaire et le taux médian de CA 19-9 initial (12,58,70,71). Les divergences concernent le nombre de cycles de FOLFIRINOX d'induction pour lequel le nombre médian était de 10 contre un nombre médian de 6 – 7 pour les principales cohortes de la littérature (12,58,70,71). Cette différence s'expliquerait par des habitudes de centres : les centres inclus dans notre étude procédaient à 8 à 12 cycles de FOLFIRINOX avant de statuer sur les stratégies thérapeutiques à adopter au décours. Quarante-cinq (29,6%) patients de notre cohorte ont présenté une progression selon les critères RECIST 1.1 en cours d'induction. En comparaison, notre taux de progression est plus élevé que dans les principales cohortes de la littérature dans lesquelles les taux de progressions en cours d'induction par FOLFIRINOX étaient compris entre 11% et 23,5% (12,70,71).

Concernant les paramètres de survie, les médianes de SG et de SSP étaient respectivement dans notre cohorte de 22,0 mois et de 13,0 mois, valeurs assez proches des principales études sur le sujet (médianes de SG comprise entre 14 et 24 mois et de SSP comprise entre 8 et 15 mois) (12,55,70–72). Toutefois en comparaison de la cohorte prospective du Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG), constituée sur la base des registres de 14 centres néerlandais ayant inclus 422 patients atteints d'un

LAPA définis selon leurs critères propres dont 252 patients ayant reçu du FOLFIRINOX, a retrouvé, en vie réelle, des médianes de SG de 14 mois (IC 95% [13,0 et 15,0]) et de SSP de 8 mois (IC 95% [7 – 9])) (71,73). Cette tendance est corroborée par une analyse rétrospective du National Cancer Database, retrouvant dans une population américaine de 10139 PDAC borderline et localement avancés traités dans des centres de haut volume et/ou instituts académiques, une médiane de SG associée à un traitement d'induction par FOLFIRINOX, complété ou non par une radiothérapie ou par une chirurgie selon la réponse à l'induction, de 13,7 mois (72). Ces différences en termes de survies s'expliqueraient par le caractère rétrospectif de notre recueil, notre faible effectif et par des pratiques nationales de prise en charge privilégiant le protocole FOLFIRINOX qui est en principe délivré à des patients dont l'état général le permet (OMS 0 et OMS 1) et associé à des taux de réponse et de survies plus importants.

Concernant les facteurs pronostics de survie globale retrouvés en analyse multivariée, seule la réalisation d'une radio-chimiothérapie de consolidation et d'une chirurgie précédée ou non d'une radio-chimiothérapie étaient associées à un meilleur pronostic tandis qu'un envahissement veineux et un envahissement vasculaire mixte artériel et veineux selon les critères NCCN 2016 étaient associés à un moins bon pronostic. Ces résultats semblent corroborés par ceux retrouvés par Auclin *et al.* dans une cohorte AGE0 publiée en 2020 et par Brada *et al.* dans une cohorte prospective du DPCG publiée en 2021 (70,74). Concernant les autres facteurs pronostics associés à la survie globale tel que l'IMC < 18, le taux de CA 19-9 au diagnostic ou le nombre de cycles de FOFLIRINOX, nous n'avons pas retrouvé d'association avec la survie en analyse multivariée dans notre cohorte (12,15,59,70,74,75).

## 2. Comparaison des résultats selon les stratégies de prises en charge au décours de la chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX par rapport aux données de littérature

Concernant le taux de résection secondaire, celui-ci était de 22,4% dans notre cohorte, nous positionnant dans la limite haute des grandes cohortes (taux de résection secondaire compris entre 12,4% et 25,9%). De même le taux de patients ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie (70 (46,0%) patients dont 53 (34,9%) qui ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie de consolidation) était comparable aux données disponibles (12,55,56,58,70,71).

Après chimiothérapie d'induction, chez les patients non-progresseurs, 3 stratégies de prises en charge se sont dessinées : la chirurgie précédée ou non d'une radio-chimiothérapie, une radio-chimiothérapie de consolidation et la chimiothérapie seule (groupe composé majoritairement de patients ayant eu une pause thérapeutique avec surveillance au décours de l'induction et minoritairement de patients ayant une désescalade thérapeutique avec maintenance ou une 2<sup>ème</sup> de ligne de traitement dans l'optique d'obtenir une réponse objective permettant une résection chirurgicale).

Les médianes de SG observées étaient respectivement pour les groupes chirurgie avec ou sans radio-chimiothérapie, radio-chimiothérapie de consolidation et chimiothérapie seule de 50,0 mois, 25,0 mois et 20,0 mois. Pour les patients opérés, celle-ci était plus élevée que les données actuellement disponibles (médiane de SG comprises entre 23,0 et 45,4 mois) (12,39,55,64,70,71). Les médianes de SG les plus basses sont issues de cohorte prospective du DPCG retrouvant des valeurs autour de 24 mois (64,71). Outre que par le caractère rétrospectif de notre cohorte, ces différences pourraient s'expliquer par un biais de classement – en effet il n'est pas impossible que certains de nos patients opérés considérés comme localement

avancés par les RCP des différents centres d'inclusion puissent être considérés comme borderline ailleurs malgré le caractère stricte des critères NCCN 2015 – mais aussi par la faiblesse de notre effectif limitant la puissance de notre étude et pouvant conduire à une surestimation de ces médianes de survie.

Concernant les patients non-progresseurs non-opérés, nos mesures de médianes de SG et de SSP étaient supérieures à celles retrouvées dans d'autres cohortes (médiane de SG comprises entre 19,0 et 21,0 mois et de SSP comprises entre 12,4 et 13,1 mois) (61,62). Notre cohorte n'a pu inclure que 53 patients ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie de consolidation et 19 patients d'une chimiothérapie seule (dont 15 patients en pause thérapeutique avec surveillance). Bien que nous ayons une différence entre ces deux groupes en termes de SG et de SSP qui soient statistiquement significative, ces résultats, du fait d'un manque de puissance, sont à prendre avec beaucoup de précaution et ne vont pas dans le sens de ce qui est retrouvé dans la littérature (61,62). De plus la supériorité de nos médianes de survie peut s'expliquer par la possibilité que nos patients soient de meilleur pronostic : en effet les patients de la cohorte marseillaise Garnier *et al.* publiée en 2020 présentaient au diagnostic un taux de CA 19-9 plus élevée (2180 UI/mL dans le groupe radio-chimiothérapie de consolidation et 1886 dans le groupe maintenance) que les patients de notre cohorte, suggérant fortement leur caractère métastatique, même non-documenté scanographiquement, et pouvant expliquer l'absence de différence entre les groupes radio-chimiothérapie de consolidation et désescalade thérapeutique avec chimiothérapie de maintenance (62).



### 3. Comparaison des résultats de la population des patients opérés par rapport aux données de littérature

Nous avons analysé l'effet de la radio-chimiothérapie précédant une résection chirurgicale dans une cohorte de 34 patients opérés. Malgré le faible effectif au sein des groupes NAT et TNT, nous avons observé une différence significative en termes de SG et de SSR en faveur du groupe TNT (médianes de SG et SSR non-atteintes dans le groupe TNT contre 38,0 mois et 20,0 mois dans le groupe NAT). Concernant les données histo-pronostiques sur pièce opératoire, nous avons observé une différence significative concernant le nombre de ganglions envahis, avec un taux plus élevé de patients ypN0 dans le groupe TNT par rapport au groupe NAT (14 (82,3%) contre 4 (23,5%),  $p = 0,008$ ). Toutefois nous n'avons pas observé de différence concernant le taux de résection R0, le taux de réponse histologique complète.

En comparaison, la cohorte AGEO rétrospective publiée par Pietrasz *et al.* en 2019 ayant inclus 203 patients atteints d'un PDAC borderline ou localement avancés opérés dont 97 patients localement avancés et ayant bénéficié d'un traitement d'induction par FOLFIRINOX complétée ou non par une radio-chimiothérapie, il avait été observé une médiane de SG supérieure dans le groupe TNT par rapport au groupe NAT (57,8 mois contre 35,5 mois) sans différence en terme de SSR. De même le taux de résection R0 était plus important chez les patients traités par TNT que par NAT (89,2% contre 76,3%) ainsi que le taux de réponse histologique ypN0 (76,5% contre 48,5%) mais et les taux de réponse histologique complète n'étaient significativement pas différents (39). La cohorte AGEO rétrospective publiée par en 2020 par Auclin *et al.* incluant 226 patients atteints de LAPA dont 35 patients opérés après traitement d'induction par FOLFIRINOX complétée ou non par une radio-chimiothérapie, retrouvait une médiane de SG non-atteinte et une médiane de SSR de 22,1 mois chez les patients ayant

bénéficié d'une radio-chimiothérapie avant chirurgie ; toutefois devant la faiblesse des effectifs, aucune différence significative n'a pu être observée (70).

Concernant les paramètres histopathologiques associées à la survie globale, le taux de résection R0, l'envahissement ganglionnaire sur pièce opératoire, la réponse histologique complète n'étaient pas associées à la survie globale des patients opérés de notre cohorte (14,32,39,62). Cela peut s'expliquer notamment par le faible effectif de patients opérés au sein de notre cohorte.

### **C. Forces et limites de l'étude**

Les principales forces de notre étude résidaient dans les éléments suivants. Premièrement, le caractère multicentrique avec l'inclusion de 7 centres universitaires français ayant à leur disposition un consortium pluridisciplinaire regroupant chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes et radiologues spécialisés dans la prise en charge des PDAC et des formes localement avancées. Deuxièmement, le recrutement des patients de notre étude : celui-ci s'est effectué à partir des registres pharmacologiques, ce qui nous a permis de nous affranchir d'un biais de sélection inhérent du recrutement de ces patients via les services de chirurgie. Troisièmement, à la différence de bons nombres d'études publiées regroupant formes borderline et localement avancées, ont été inclus uniquement les patients atteints d'une forme localement avancée pure confirmée sur la base d'une relecture des examens d'imagerie en RCP. Quatrièmement nous avons inclus l'ensemble des patients atteints d'un LAPA traités par une chimiothérapie d'induction selon le protocole FOLFIRINOX ce qui constitue, même en l'absence de données issus d'essais randomisés dédiés aux LAPA, l'habitude de prise en charge la plus fréquente en France. Cinquièmement l'inclusion de plusieurs centres a permis de mettre en lumière différentes pratiques au

décours du traitement d'induction par FOLFIRINOX.

Outre le caractère rétrospectif, les limites de notre étude se sont concentrées sur plusieurs points. Le premier fut la sélection des centres d'inclusion. Bien que la prise en charge en France des PDAC ne soit pas des centralisée au sein d'équipes expertes à l'instar des Pays-Bas, nous avons décidé d'inclure uniquement des centres de hauts volumes disposant d'un consortium d'experts ce qui nous a conduit à omettre les patients traités dans des structures de plus faible volume ne disposant pas de la même pluridisciplinarité que les CHU et les Centres de Lutte contre le Cancer et dont la survie pourrait être impactée par le défaut d'expertise (72,76). La seconde concernait la définition des critères d'inclusion. Nos patients devaient satisfaire la définition des LAPA selon les critères NCCN de 2016. Hors d'autres critères existent comme ceux du Dutch Pancreatic Cancer Group qui élargie la non-résécabilité des tumeurs aux tumeurs borderline (73). Cette classification plus pragmatique résulte de la difficulté, en pratique courante, de correctement classer la résécabilité des PDAC même au sein de centres experts. La troisième fut l'absence de relecture centralisée des examens d'imagerie par un quorum de radiologues et de chirurgiens ce qui nous auraient permis d'une part de confirmer ou d'infirmer le caractère localement avancé de la tumeur et de reclasser les patients atteints d'un PDAC borderline ou métastatiques. La quatrième fut l'absence de bilan de réévaluation standardisée : en effet le rythme de la réévaluation et le type d'examen variaient selon des habitudes de centre, de même que la réalisation ou non d'une exploration chirurgicale afin de conclure définitivement sur la non-résécabilité de la tumeur. La cinquième fut l'exclusion des patients traitées par d'autres protocoles (Gemcitabine, Gemcitabine-Nab/Paclitaxel) ou ayant bénéficié de soins de support exclusifs et qui peuvent représenter près de 50% des patients

atteints d'un LAPA (71). La sixième fut le faible effectif de notre cohorte qui ne nous a permis ni de pouvoir estimer de façon fiable les données de survie des malades atteints d'un LAPA bénéficiant d'un traitement d'induction par FOLFIRINOX, ni celles de ceux bénéficiant de chacune des stratégies thérapeutiques étudiées, ni celles des ceux opérés, ni de quantifier les risques instantanés de ces stratégies thérapeutiques les unes par rapport aux autres. La septième fut notre impossibilité à pouvoir identifier des facteurs prédictifs de résection secondaire dans la population de patients non-progresseurs. Cela est due d'une part à nos effectifs faibles mais également à certaines données manquantes tels que les taux initiaux et post-induction de CA 19-9. Plusieurs articles étayaient l'intérêt du dosage du CA 19-9 en post-induction en tant que marqueurs prédictifs de résécabilité d'autant que l'évaluation scanographique après chimiothérapie ne permet pas de confirmer ou d'infirmer avec certitude la résécabilité des patients atteints d'un LAPA (48,59,77,78).

## **D. Perspectives**

### **1. Induction selon des protocoles à base de Gemcitabine**

Malgré des taux de réponse objective, des taux de résection secondaire et un bénéfice en termes de SG et de SSP / SSR satisfaisant, le protocole FOLFIRINOX s'adresse, compte-tenu de son profil de toxicité, principalement aux patients en bon état général (OMS 0 ou OMS 1) (23,24). Or 15% des patients nouvellement diagnostiqués d'un LAPA ne présenteraient pas un état général compatible avec la délivrance du FOLFIRINOX (71). Dès lors se pose la question d'autres protocoles comme le protocole Gemcitabine – Nab/Paclitaxel, dont l'efficacité a été montrée en termes de SG en situation métastatique et en situation adjuvante chez les patients d'emblée résécables opérés, et qui présente l'avantage de pouvoir être délivré à des patients altérés (OMS

2) du fait d'un profil de toxicités moindre (20,21). L'essai de phase II non-randomisé et non-contrôlé LAPACT évaluant, dans une population de 106 patients atteints d'un LAPA, l'efficacité d'un traitement d'induction par 6 cycles de Gemcitabine – Nab/Paclitaxel avec traitement au décours au choix de l'investigateur (chirurgie, radiothérapie, poursuite de la chimiothérapie ou surveillance), retrouvait un taux de réponse objective de 33,5% (IC 95% [26,6 – 41,5]), 16% des patients ont bénéficié d'une résection secondaire, une médiane de SG de 18,8 mois (IC 95% [15,0 – 24,0]) et de SSP de 10,8 mois (IC 95% [9,3 – 11,6]) (79).

Concernant le choix entre un traitement d'induction par FOLFIRINOX ou par Gemcitabine – Nab/Paclitaxel, la question demeure. Une étude rétrospective comparative américaine, retrouve, après usage d'un score de propension, un taux de réponse objective et de résection secondaire en faveur du traitement d'induction par FOLFIRINOX mais une absence de différence en termes de survie globale (80). Des essais randomisés sont nécessaires afin de trancher la question de l'efficacité d'un des protocoles par rapport à l'autre.

A l'heure de la médecine personnalisée, une des pistes les plus prometteuses serait d'identifier les patients susceptibles de répondre à l'un de ces deux protocoles. Récemment un projet financé par la Ligue Contre le Cancer et l'INCa a permis d'identifier une signature transcriptomique associée à la réponse à la Gemcitabine (GemPred), signature développée à partir d'organoïdes dérivés de patients atteints de PDAC résécables naïfs de traitement et ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante par Gemcitabine puis validée dans le cadre d'une cohorte monocentrique prospective et d'une cohorte multicentrique rétrospective. Lorsqu'ils étaient traités par Gemcitabine, les patients dont la signature transcriptomique étaient positives (GemPred+) avaient une survie globale significativement plus importante que ceux

dont la signature était négative (GemPred-) (81). Ces résultats ont été confirmés dans le cadre d'une étude ancillaire menée en parallèle de l'essai de phase III PRODIGE 24. Les patients atteints d'un PDAC d'emblée résécable opérés naïfs de traitement traités par Gemcitabine et ayant une signature transcriptomique GemPred+, présentaient par rapport à ceux ayant une signature transcriptomique GemPred-, un bénéfice en SG (médiane de SG de 62 mois contre 29 mois, HR pour la SG de 0,42 (IC 95% [0,27 – 0,66],  $p < 0,001$ )) et en SSR (médiane de SSR de 27 mois contre 10 mois, HR pour la SSR de 0,43 (IC 95% [0,29 – 0,65],  $p < 0,001$ ). Toutefois une signature transcriptomique GemPred+ ne semble pas prédire une réponse plus importante à la Gemcitabine par rapport au mFOLFIRINOX (82).

## 2. Place de la chimiothérapie adjuvante après traitement néoadjuvant

Concernant la place de la chimiothérapie adjuvante après traitement d'induction et résection chirurgicale, la question reste encore en suspens (83,84). Toutefois des données publiées par van Roessel *et al.* en 2020, dans le cadre d'une étude rétrospective incluant 520 patients atteints de PDAC localisés, traités par chimiothérapie néoadjuvante à base de FOLFIRINOX puis opérés dont 51 patients atteints de LAPA, ne retrouvaient pas de gain de survie en faveur d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients ayant bénéficiée d'une chimiothérapie néoadjuvante à l'exception des patients chez qui persistaient un envahissement ganglionnaire ypN+ sur la pièce opératoire (médiane de SG de 26 mois en faveur d'une chimiothérapie adjuvante contre 13 mois en l'absence chez ces patients). De plus le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante après traitement néoadjuvant chez les patients ypN+ était présent quel que soit le protocole adjuvant mis en place (FOLFIRINOX ou Gemcitabine). Par ailleurs, cette publication avait pu déterminer un nombre seuil de

cycles de FOLFIRINOX néoadjuvant (4 cycles) en dessous duquel la différence de SG est notable entre les patients ypN+ et ypN0 (85).

### 3. Perspectives dans les stratégies de prise en charge chez les patients non-progresseurs non-opérés après chimiothérapie d'induction

Un tiers des patients atteints d'un LAPA bénéficie d'une radio-chimiothérapie de consolidation bien que la plus-value de cette stratégie en termes de SG soit limitée (61,62). La question demeure quant à la possibilité de sursoir à cette pratique et de proposer un traitement de maintenance voire une pause thérapeutique chez ces malades.

Un traitement de maintenance dans le cadre d'un protocole de désescalade pharmacologique chez des patients traitées par FOLFIRINOX est une stratégie envisageable en situation avancée. Ainsi la cohorte observationnelle rétrospective publiée par Chevalier *et al.* en 2020, composé de PDAC avancés dont 32 patients atteints d'un LAPA, a permis de montrer que cette stratégie était faisable avec un profil de toxicité moindre et ne grevant pas la survie (86). La même année, la cohorte observationnelle rétrospective publiée par Garnier *et al.* a montré qu'une stratégie de maintenance avec désescalade pharmacologique était possible, ne grevant pas la survie par rapport à une population de patients irradiés, toutefois émaillée de toxicités. Bien que les patients inclus présentaient des taux élevés de CA 19-9 au diagnostic, suspects d'une dissémination métastatiques à distance, ceux ayant bénéficié d'une maintenance présentaient moins de récurrence métastatiques à distance que les patients irradiés. L'intérêt de cette attitude chez les patients atteints d'un LAPA avec persistance d'un taux de CA 19-9 élevé pourrait se discuter notamment afin de limiter le nombre de progressions métastatiques (62).

Plus récemment, l'essai de phase III POLO II, suggérerait un bénéfice en termes de SSP mais pas en termes de SG de l'Olaparib en maintenance en l'absence de progression après 16 semaines de traitements par une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients atteints d'un PDAC métastatiques et porteurs de g*BRCA1*m et g*BRCA2*m. Bien que son indication ne concerne pas à ce jour les LAPA, une telle stratégie serait envisageable chez ces patients récusés à tout projet chirurgicale mais une étude dédiée à cette population est nécessaire (26,27). L'essai de phase II non-randomisé, non-contrôlé et non-comparatif évaluant le Rucaparib en maintenance après 16 semaines d'une chimiothérapie à base de sels de platine dans une cohorte de 42 patients atteints de PDAC avancés porteurs de mutations germinales et somatiques des gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *PALB2* (dont 2 patients atteints de LAPA inopérables) a montré des données de survie intéressantes (médiane de SG de 23,5 mois (IC 95% [20,0 – 27,0]) et médiane de PFS de 13,1 mois (IC 95% [4,4 – 21,8])) (87). Outre les patients porteurs de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* – qui représentent autour de 4% des patients atteints d'un PDAC – un spectre plus large de patients porteurs de mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans les voies de la réparation homologue des cassures double-brins de l'ADN – environ 10% des patients atteints d'un PDAC – pourrait tirer bénéfice des inhibiteurs de PARP en maintenance mais des données sont encore nécessaire (88,89).



## V. CONCLUSION

Dans le cadre de la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas localement avancés, la chimiothérapie d'induction selon le protocole FOLFIRINOX apporte des résultats satisfaisant en termes de contrôle de la maladie, de survie sans progression et de survie globale et en termes de taux de résection secondaire. Au décours de cette stratégie d'induction, trois stratégies de prise en charge se sont dessinées : la chirurgie précédée ou non d'une radio-chimiothérapie, la radio-chimiothérapie de consolidation et la chimiothérapie seule. La chirurgie étant, lorsqu'elle était possible, la stratégie assurant le meilleur pronostic en termes de survie globale et de survie sans récurrence. Parmi les patients opérés, ceux ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie au décours du traitement d'induction par FOLFIRINOX dans le cadre d'un traitement néoadjuvant total avaient un meilleur pronostic que ceux ayant bénéficié d'un traitement d'induction par chimiothérapie néoadjuvante seule.

Des essais randomisés sont primordiaux afin de confirmer le bénéfice d'un traitement néoadjuvant total par rapport à une chimiothérapie d'induction seule chez les patients opérés. De même, des essais randomisés afin d'identifier la meilleure stratégie de prise en charge à l'intention des patients non-progresseurs contrôlés par FOLFIRINOX mais inéligible à une résection sont nécessaires.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris)*. 2019 Aug;106(7–8):617–34.
2. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref: ETKAFR19 [Internet]. [cited 2019 Dec 28]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
3. Bouvier AM, 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*. 2017 Dec 1;46(6):1764–72.
4. 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*. 2014 Jun 1;74(11):2913–21.
5. Cancer of the Pancreas - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2019 Dec 28]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
6. Paniccia A, Hosokawa P, Henderson W, Schulick RD, Edil BH, McCarter MD, et al. Characteristics of 10-Year Survivors of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2015 Aug;150(8):701–10.
7. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017;15(8):1028–61.
8. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec;1(4):298–306.
9. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, 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 Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2018;50(12):1257–71.

10. Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, Bouvier AM. Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bull Cancer (Paris)*. 2018 Jan 1;105(1):63–9.
11. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jun 27;395(10242):2008–20.
12. Janssen QP, van Dam JL, Doppenberg D, Prakash LR, van Eijck CHJ, Jarnagin WR, et al. FOLFIRINOX as Initial Treatment for Localized Pancreatic Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis by the Trans-Atlantic Pancreatic Surgery Consortium. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2022 May 1;114(5):695–703.
13. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2018 Jan;18(1):2–11.
14. Allen PJ, Kuk D, Castillo CFD, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017 Jan;265(1):185–91.
15. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Jul 20;34(21):2541–56.
16. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2403–13.
17. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Jan 17;297(3):267–77.
18. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1473–81.
19. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine

monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1011–24.

20. 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*. 2013 Oct 31;369(18):1691–703.

21. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Feb;107(2).

22. Tempero M, O'Reilly E, Cutsem EV, Berlin J, Philip P, Goldstein D, et al. LBA-1 Phase 3 APACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P + Gem) vs gemcitabine (Gem) alone in patients with resected pancreatic cancer (PC): Updated 5-year overall survival. *Ann Oncol*. 2021 Jul 1;32:S226.

23. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–25.

24. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2395–406.

25. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960–6.

26. 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*. 2019 Jul 25;381(4):317–27.

27. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Jul 14;JCO2101604.

28. Sefrioui D, Blanchard F, Toure E, Basile P, Beaussire L, Dolfus C, et al. Diagnostic value of CA19.9, circulating tumour DNA and circulating tumour cells in patients with solid pancreatic tumours. *Br J Cancer*. 2017 Sep 26;117(7):1017–25.

29. Gemenetzis G, Groot VP, Yu J, Ding D, Teinor JA, Javed AA, et al. Circulating Tumor Cells Dynamics in Pancreatic Adenocarcinoma Correlate With Disease Status:

Results of the Prospective CLUSTER Study. *Ann Surg.* 2018 Sep;268(3):408–20.

30. Pang TCY, Po JW, Becker TM, Goldstein D, Pirola RC, Wilson JS, et al. Circulating tumour cells in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of clinicopathological implications. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2021 Jan;21(1):103–14.

31. Lee B, Lipton L, Cohen J, Tie J, Javed AA, Li L, et al. Circulating tumor DNA as a potential marker of adjuvant chemotherapy benefit following surgery for localized pancreatic cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019 Sep 1;30(9):1472–8.

32. Tummers WS, Groen JV, Sibinga Mulder BG, Farina-Sarasqueta A, Morreau J, Putter H, et al. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2019 Jul;106(8):1055–65.

33. Oneda E, Zaniboni A. Are We Sure that Adjuvant Chemotherapy is the Best Approach for Resectable Pancreatic Cancer? Are We in the Era of Neoadjuvant Treatment? A Review of Current Literature. *J Clin Med.* 2019 Nov 8;8(11):E1922.

34. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2018 Jul;105(8):946–58.

35. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Aug 1;111(8):782–94.

36. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol [Internet].* 2020 Feb 27 [cited 2022 Sep 5]; Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02274?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02274?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

37. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, Halloran C, Psarelli EE, Rawcliffe CL, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15\_suppl):4505–4505.

38. Schwarz L, Bachet JB, Meurisse A, Bouché O, Assenat E, Piessen G, et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy: A multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *J Clin Oncol*. 2022 Jun;40(16\_suppl):4134–4134.
39. Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, Simon JM, 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*. 2019 Jan;26(1):109–17.
40. De Simoni O, Scarpa M, Soldà C, Bergamo F, Lonardi S, Fantin A, et al. Could Total Neoadjuvant Therapy Followed by Surgical Resection Be the New Standard of Care in Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Feb 3;11(3):812.
41. Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob JH, Stein U, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer- a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1228–36.
42. Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, O'Reilly E, Goodman K, Brennan MF, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1663–9.
43. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2012 May 29;12:199.
44. Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, Zureikat AH, Lembersky BC, Gibson MK, et al. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2013 Sep;108(4):236–41.
45. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, Guimaraes AR, Szymonifka J, Huynh MA, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *The Oncologist*. 2013;18(5):543–8.
46. 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*. 2013 Nov;42(8):1311–5.

47. 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*. 2015 Apr;22(4):1153–9.
48. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2015 Jan;261(1):12–7.
49. Khushman M, Dempsey N, Maldonado JC, Loaiza-Bonilla A, Velez M, Carcas L, et al. Full dose neoadjuvant FOLFIRINOX is associated with prolonged survival in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2015 Dec;15(6):667–73.
50. 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*. 2015 Jan;22(1):295–301.
51. 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*. 2015 May;44(4):515–21.
52. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Do RKG, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(11):3512–21.
53. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirincox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*. 2016;264(3):457–63.
54. Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, van Rijssen LB, Wilmink JW, Mohammad NH, et al. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4352–60.
55. 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*. 2016 Jun;17(6):801–10.
56. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and

Surgical Resection. *Ann Surg.* 2019 Aug;270(2):340–7.

57. Kourie H, Auclin E, Cunha AS, Gaujoux S, Bruzzi M, Sauvanet A, et al. Characteristic and outcomes of patients with pathologic complete response after preoperative treatment in borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma: An AGEO multicentric retrospective cohort. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(6):663–8.

58. Maggino L, Malleo G, Marchegiani G, Viviani E, Nessi C, Ciprani D, et al. Outcomes of Primary Chemotherapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2019 Oct 1;154(10):932–42.

59. Michelakos T, Pergolini I, Castillo CFD, Honselmann KC, Cai L, Deshpande V, et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX. *Ann Surg.* 2019 Apr;269(4):733–40.

60. Ducreux MP, Desgrippes R, Texier M, Fiore FD, Vanelislander 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.* 2018 Oct 1;29:viii266–7.

61. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 May 3;315(17):1844–53.

62. Garnier J, Ewald J, Marchese U, Gilabert M, Launay S, Moureau-Zabotto L, et al. Outcomes of patients with initially locally advanced pancreatic adenocarcinoma who did not benefit from resection: a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2020 Mar 12;20(1):203.

63. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc JF, 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.* 2015 Dec;22 Suppl 3:S1196-1205.

64. Brada LJH, Daamen LA, Magermans LG, Walma MS, Latifi D, van Dam RM, et al. Survival Benefit Associated With Resection of Locally Advanced Pancreatic Cancer After Upfront FOLFIRINOX Versus FOLFIRINOX Only: Multicenter Propensity Score-matched Analysis. *Ann Surg.* 2021 Nov 1;274(5):729–35.



65. Huguet F, Goodman KA, Azria D, Racadot S, Abrams RA. Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1355–64.
66. 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 Oxf Engl* 1990. 2009 Jan;45(2):228–47.
67. Protocol-pancreatic-cancer.pdf [Internet]. [cited 2022 Sep 3]. Available from: <https://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Cancer-Protocols/Gastrointestinal/Protocol-pancreatic-cancer.aspx>
68. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2018 Apr;25(4):845–7.
69. Bonnetain F, Bonsing B, Conroy T, Dousseau A, Glimelius B, Haustermans K, et al. Guidelines for time-to-event end-point definitions in trials for pancreatic cancer. Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event End-points in CANcer trials). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2014 Nov;50(17):2983–93.
70. Auclin E, Marthey L, Abdallah R, Mas L, Francois E, Saint A, et al. Role of FOLFIRINOX and chemoradiotherapy in locally advanced and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: update of the AGEO cohort. *Br J Cancer*. 2021 Jun;124(12):1941–8.
71. Walma MS, Brada LJ, Patuleia SIS, Blomjous JG, Bollen TL, Bosscha K, et al. Treatment strategies and clinical outcomes in consecutive patients with locally advanced pancreatic cancer: A multicenter prospective cohort. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2021 Mar;47(3 Pt B):699–707.
72. David JM, Kim S, Placencio-Hickok VR, Torosian A, Hendifar A, Tuli R. Treatment strategies and clinical outcomes of locally advanced pancreatic cancer patients treated at high-volume facilities and academic centers. *Adv Radiat Oncol*. 2019 Jun;4(2):302–13.
73. Versteijne E, van Eijck CHJ, Punt CJA, Suker M, Zwinderman AH, Dohmen MAC, et al. Preoperative radiochemotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC trial): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials*. 2016 Mar 9;17(1):127.

74. Brada LJH, Walma MS, Daamen LA, van Roessel S, van Dam RM, de Hingh IH, et al. Predicting overall survival and resection in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with FOLFIRINOX: Development and internal validation of two nomograms. *J Surg Oncol*. 2021 Sep;124(4):589–97.
75. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP, Graham RP, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2021 Feb 1;273(2):341–9.
76. de Wilde RF, Besselink MGH, van der Tweel I, de Hingh IHJT, van Eijck CHJ, Dejong CHC, et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg*. 2012 Mar;99(3):404–10.
77. van Veldhuisen E, Vogel JA, Klomp maker S, Busch OR, van Laarhoven HWM, van Lienden KP, et al. Added value of CA19-9 response in predicting resectability of locally advanced pancreatic cancer following induction chemotherapy. *HPB*. 2018;20(7):605–11.
78. Wagner M, Antunes C, Pietrasz D, Cassinotto C, Zappa M, Sa Cunha A, et al. CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):3104–16.
79. 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*. 2020 Mar;5(3):285–94.
80. Perri G, Prakash L, Qiao W, Varadhachary GR, Wolff R, Fogelman D, et al. Response and Survival Associated With First-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel Chemotherapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2020 Jul 15;
81. Nicolle R, Gayet O, Duconseil P, Vanbrugghe C, Roques J, Bigonnet M, et al. A transcriptomic signature to predict adjuvant gemcitabine sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Feb;32(2):250–60.
82. Nicolle R, Bachet JB, Harlé A, Iovanna JL, Hammel P, Rebours V, et al. 1297P Adjuvant gemcitabine is as efficient as mFOLFIRINOX in patients with GemPred+ tumor signature and resected pancreatic adenocarcinoma (PDAC): An ancillary study of the PRODIGE-24 clinical trial. *Ann Oncol*. 2022 Sep 1;33:S1136.
83. Turpin A, El Amrani M, Bachet JB, Pietrasz D, Schwarz L, Hammel P. Adjuvant Pancreatic Cancer Management: Towards New Perspectives in 2021. *Cancers*. 2020

Dec 21;12(12):E3866.

84. Mari R, Garnier J, Lapeyre-Prost A, Rochigneux P, Dahel Y, Caillol F, et al. Do we need postoperative chemotherapy after preoperative FOLFIRINOX in resected borderline or locally advanced pancreatic cancer? A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2022 Jun;40(16\_suppl):4150–4150.
85. van Roessel S, van Veldhuisen E, Klompmaker S, Janssen QP, Abu Hilal M, Alseidi A, et al. Evaluation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Pancreatic Cancer After Neoadjuvant FOLFIRINOX Treatment. *JAMA Oncol*. 2020 Nov 1;6(11):1733–40.
86. Chevalier H, Vienot A, Lièvre A, Edeline J, El Hajbi F, Peugniez C, et al. FOLFIRINOX De-Escalation in Advanced Pancreatic Cancer: A Multicenter Real-Life Study. *The Oncologist*. 2020 Sep 4;
87. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Aug 1;39(22):2497–505.
88. Witkiewicz AK, McMillan EA, Balaji U, Baek G, Lin WC, Mansour J, et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets. *Nat Commun*. 2015 Apr 9;6:6744.
89. Javle M, Shacham-Shmueli E, Xiao L, Varadhachary G, Halpern N, Fogelman D, et al. Olaparib Monotherapy for Previously Treated Pancreatic Cancer With DNA Damage Repair Genetic Alterations Other Than Germline BRCA Variants: Findings From 2 Phase 2 Nonrandomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021 May 1;7(5):693–9.

**AUTEUR : Nom : BORGES**

**Prénom : Sébastien**

**Date de soutenance : 17 octobre 2022**

**Titre de la thèse : Description de la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas localement avancés traités par une chimiothérapie d'induction selon le protocole FOLFIRINOX : étude rétrospective au sein de sept centres universitaires français**

**Thèse - Médecine - Lille - 2022**

**Cadre de classement : Oncologie**

**DES + FST/option : DES Oncologie option Oncologie Médicale**

**Mots-clés : PDAC, adénocarcinome carcinome du pancréas localement avancé, FOLFIRINOX, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie néoadjuvante, traitement d'induction**

## **Résumé**

**Contexte** : Le protocole FOLFIRINOX s'est imposé comme le protocole de référence dans la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas (PDAC) en situation adjuvante et métastatique. Bien que les adénocarcinomes du pancréas localement avancés (LAPA) représentent 30% des PDAC au diagnostic, aucun standard thérapeutique n'est encore défini à ce jour.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique et observationnelle menée au sein de 7 centres universitaires français disposant d'une expertise dans la prise en charge des LAPA. L'efficacité du protocole d'induction par FOLFIRINOX en termes de survie globale (SG), de survie sans progression / récurrence (SSP / SSR) et de taux de résection secondaire, les stratégies thérapeutiques qui en découlent et les particularités chez les patients opérés ont été étudiées.

**Résultats** : 152 patients ont été inclus. Après un suivi médian de 22,0 mois, les médianes de SG et de SSP au sein de la cohorte étaient respectivement de 22,0 mois (IC 95% [20,0 – 25,0]) et de 13,0 mois (IC 95% [11,0 – 14,0]).

Après traitement d'induction par FOLFIRINOX, parmi les 106 patients non-progresseurs, 34 (32,1%) patients ont été opérés, 53 (50,0%) patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie de consolidation et 19 (17,9%) patients d'une chimiothérapie seule avec des médianes de SG respectives de 50,0 mois (IC 95% [39,0 – NA]), 25,0 mois (IC 95% [23,0 – 30,0]) et 20,0 mois (IC 95% [16,0 – 28,0]) ( $p < 0,0001$ ) et de SSP / SSR de de 29,0 mois (IC 95% [23,0 – NA]), 16,0 mois (IC 95% [14,0 – 19,0]) et 13,0 mois (IC 95% [9,0 – 14,0]) ( $p < 0,0001$ ).

Sur les 34 patients opérés, 17 (50,0%) ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (NAT) et 17 (50,0%) d'un traitement néoadjuvant total associant chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radio-chimiothérapie (TNT). Les médianes de SG respectives étaient non-atteinte dans le groupe TNT et de 38,0 mois (IC 95% [25,0 – NA]) dans le groupe NAT ( $p < 0,0001$ ) ; les médianes de SSR étaient non-atteinte dans le groupe TNT et de 20,0 mois dans le groupe NAT (IC 95% [14,0 – 29,0]) ( $p < 0,0008$ ). Les taux de réponses histologiques ganglionnaires ypN0 étaient significativement plus élevés dans le groupe TNT par rapport au groupe NAT (82,3 % contre 23,5%,  $p = 0,008$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de taux de résection R0, de taux de réponse pathologique complète et de taux de chimiothérapie adjuvante.

**Conclusion** : La chimiothérapie d'induction selon le protocole FOLFIRINOX est efficace en termes de SG, de SSP et de taux de résection secondaire. La chirurgie représenterait la stratégie optimale de prise en charge lorsqu'elle possible par rapport à la radio-chimiothérapie de consolidation ou à la chimiothérapie seule. Un TNT apporterait un bénéfice en termes de SG et de SSR chez les patients opérés par rapport à une NAT seule. Des essais randomisés sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

## **Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Asseseurs : Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI**

**Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL**

**Directrice de thèse : Madame la Docteure Anne PLOQUIN**

