



**HAL**  
open science

# Efficacité et tolérance d'un traitement d'entretien par Capécitabine chez des patients atteints de cancer du pancréas métastatique traités en première ligne par Folfirinox

Juliette Reure

► **To cite this version:**

Juliette Reure. Efficacité et tolérance d'un traitement d'entretien par Capécitabine chez des patients atteints de cancer du pancréas métastatique traités en première ligne par Folfirinox. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01408620

**HAL Id: dumas-01408620**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01408620>**

Submitted on 5 Dec 2016

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

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

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS**

**Faculté de Médecine**

**THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

PAR

Juliette REURE

Née le 17 septembre 1987 à Chenôve

**DISCIPLINE : ONCOLOGIE MEDICALE**

EFFICACITE ET TOLERANCE D'UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN PAR  
CAPECITABINE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU  
PANCREAS METASTATIQUE TRAITES EN PREMIERE LIGNE PAR  
FOLFIRINOX.

Soutenue et présentée publiquement à Nice le 23 septembre 2016

Devant le jury composé de:

Monsieur le Professeur Antoine Thyss  
Monsieur le Professeur Patrick Baqué  
Monsieur le Professeur Jean-Marc Ferrero  
Monsieur le Docteur Eric François  
Monsieur le Docteur Philippe Follana

Président du jury  
Assesseur  
Assesseur  
Directeur de thèse  
Assesseur

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	<b>M. BAQUÉ Patrick</b>
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M ALBERTINI Marc	M. HARTER Michel
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BATT Michel	M. JOURDAN Jacques
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. OLLIER Amédée
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. SERRES Jean-Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GILLET Jean-Yves	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GRELLIER Patrick	M. ZIEGLER Gérard
M. GRIMAUD Dominique	

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)  
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)  
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)  
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. DARMON David Médecine Générale  
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)  
M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)  
M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)  
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)  
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)  
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)  
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)  
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)  
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)  
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)  
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)  
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)  
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)  
Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)  
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)  
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)



Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale  
M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie ( 50.02)  
M. PAPA Michel Médecine Générale  
M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie ( 42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale  
Mme CASTA Céline Médecine Générale  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne  
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie  
M. CHEVALLIER Daniel Urologie  
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation  
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes  
M. ODIN Guillaume Chirurgie maxilo-faciale  
M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie  
M. PICCARD Bertrand Psychiatrie  
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

## **REMERCIEMENTS**

### **AUX MEMBRES DU JURY**

#### **A Monsieur le Professeur Antoine Thyss**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir permis de faire cette belle spécialité. Vos connaissances sont un exemple pour moi.  
Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

#### **A Monsieur le Professeur Patrick Baqué**

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

#### **A Monsieur le Professeur Jean-Marc Ferrero**

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de juger ce travail. Recevez l'expression de ma profonde gratitude.

#### **A Monsieur le Docteur Eric François**

Vous m'avez fait confiance en me proposant et en dirigeant ce travail.  
Je vous remercie pour votre disponibilité, votre accessibilité et votre encadrement. Votre expertise et votre travail quotidien font l'objet de mon plus grand respect. Votre enseignement depuis notre première rencontre, sans que vous sachiez que j'allais être votre interne, a toujours été empreint de votre bienveillance et de votre humanité. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

#### **A Monsieur le Docteur Philippe Follana**

Ta disponibilité, tes conseils, ta présence à mes côtés m'ont beaucoup aidée dans ce travail mais aussi tout au long de mon internat. Merci de m'avoir guidée jusqu'à la réalisation de cet article avec tant de gentillesse. Je suis ravie d'avoir eu la chance de travailler à tes côtés, dans les services, au cours de tes consultations, j'aurais beaucoup aimé que cette collaboration se poursuive !  
Sois assuré de toute mon amitié et de ma sincère reconnaissance.

### **AUX MEDECINS QUE J'AI EU LA CHANCE DE COTOYER PENDANT MON INTERNAT**

Aux Docteurs Anne Chevallier et Marjorie Matonne, merci de m'avoir initiée à l'anatomopathologie et pour mes premières RCP ensemble.

Au Professeur Mounier, au Docteur Henri Vinti, au Docteur Jean-Michel Karsenti pour l'accompagnement dans les premiers pas d'interne dans un service.

Au Docteur Frédéric Peyrade, je crois que tu ne crois pas tant que ça à la monarchie éclairée à la bougie... Merci pour ta sensibilité, ton soutien et tes gentils mots dans les moments les plus difficiles. A très bientôt à Chicago ou ailleurs !

Au Docteur Lauris Gastaud, pour les aventures au B4 avec le Dr (Hé/Ho) Reure !

Au Docteur Esma Saada et au Docteur Véronique Mari. Merci pour l'apprentissage en HDJ et votre redoutable efficacité et gentillesse.

Au Docteur Delphine Borchiellini, merci pour les cours et le passage de relais de Secrétaire !

Aux Docteurs Catherine Ciais, Anne Fogliarini et Elise Gilbert, pour les précieux conseils et l'apprentissage avec passion des soins de supports  
Aux Docteurs Josiane Otto et Michel Poudenx pour les conseils avisés en pneumologie.

Au Docteur Ludovic Evesque, pour l'apprentissage de la cancérologie digestive, des gestes avec toi. Pour les repas à Lou Ginestre, les photos dégotées sur le net, les canulars téléphoniques (on s'est vengé !), ta gentillesse, ta disponibilité. Et des bisous à Morgane et Maxime !

Aux Docteurs Eve Gelsi et Jérôme Filippi, pour l'initiation à l'hépatogastroentérologie et vos conseils bienveillants pendant les gardes.

Aux Docteurs Anne Claire Frin et Delphine Ouvrier, ou les filles c'est plus simple comme ça, ravies de vous connaître et au plaisir de se revoir

Au Docteur Caroline Astier, ma Caro, quelle joie ce semestre ensemble, les virées en voiture à midi, les tours au B3 avec toi (et la chaise qui te suivait... de près), ton précieux apprentissage tout au long des 6 mois et surtout ton amitié.

Au Docteur Jérôme Barrière et au Docteur Pauline Leroy, j'ai eu le privilège d'être votre interne à Saint Jean (la seule et c'est bien dommage!), vous m'avez appris beaucoup chacun dans votre domaine. Pauline, heureuse de ces premiers pas à Saint Jean ensemble, merci pour ta générosité et ta gentillesse. Jérôme, merci pour les consultations ensemble, ton savoir partagé et aussi et surtout du fond du cœur pour ta compréhension, ton écoute et ton soutien dans la traversée des jours difficiles et pour ton humour.

Au Professeur Hannoun-Levi, merci de m'avoir permis de réaliser un semestre dans votre service et pour votre apprentissage de la radiothérapie.

Au Docteur Karen Bénézery, j'avais beaucoup entendu parler de cette Karen et en effet tout ce qu'on m'avait dit était bien vrai ! Ta disponibilité et le partage de ton savoir en radiothérapie, et au delà, nos repas en salle de dosi ou ailleurs, tes bonnes adresses, ta grande générosité et ta bonne humeur communicative ont marqué ce semestre tous ensemble ! Merci pour cette jolie rencontre !

Aux Docteurs Jérôme Doyen, Daniel Lam, ravie de vous connaître et d'avoir partagé de bons moments ensemble et à très vite sur le toit terrasse de Jérôme !

Aux Docteurs Marie-Eve Chand et Axel Leysalle pour avoir initié une interne d'oncologie médicale à la radiothérapie avec patience et gentillesse.

Aux Professeurs Blay et Ray-Coquard, aux Docteurs Bachelot, Trédan, Heudel pour leur accueil au Centre Léon Bérard et au grand honneur et plaisir de travailler à vos côtés.

Aux Docteurs Olivia Bally, Mehdi Brahmi, Matthieu Sarabi, merci infiniment pour ce semestre et surtout à la suite des aventures ! Olivia et Mehdi, travailler avec vous est une grande stimulation et votre amitié est précieuse.

Aux Professeurs Trillet-Lenoir et Freyer, au Docteur Benoit You, au Docteur Sophie Tartas pour avoir confirmé mon choix d'externe en vous observant travailler et faire votre métier au quotidien avec les patients dans le service du Centre Hospitalier de Lyon Sud.

Au Docteur Tigaud, pour votre enseignement médical et historique et votre dévouement au service de vos patientes.

## **AUX EQUIPES QUI M'ONT ACCUEILLIE**

Au laboratoire d'anatomopathologie du CHU : Sabrina et sa famille, Lore et sa famille, Stéphanie merci pour l'apprentissage du niçois (1 mot/jour), votre accueil si généreux et les poissons de Romain !

Au service des urgences de Saint Roch, merci de m'avoir rendue plus débrouillarde, merci Dr Sophie Simonneau !

Au service d'hématologie du CHU, Laetitia, Eva, Philippe... pour votre attention bienveillante pour la toute jeune interne débutante, l'aide dans les prescriptions plus qu'hésitantes !

Au service B4 du CAL, Julie, Malika, Marie Claude, Lydia, Emmanuel, Emmanuelle, Julie, Sabine, Deborah, Audrey... pour votre dévouement au service des patients.

Au service d'HDJ2 du CAL, Aurélie, Carine, Agnès, Cassandre... Merci pour toute la bonne humeur et la grande efficacité !

Au service du 3ème C de gastro-entérologie au CHU, Lionel, Nasser, Lisa, Aurélie, Claire, Maud... quelle équipe ! Merci Lionel pour m'avoir remis le pied à l'étrier ou plutôt à l'archet du violon !

Au service B3 du CAL, Magali, Muriel, Virginie, Cathy, Michel, Audrey(s), René, Julie, Dalenda... Une équipe soudée et généreuse, accueillante. Merci pour ces 6 mois avec vous et au plaisir de vous revoir je l'espère sincèrement !

Aux services de médecine de la Clinique Saint Jean, Maud, Laurence, Aurore, Céline, Juliane, Delphine, Riheb, Anne... merci de votre accueil.

Au service de radiothérapie du CAL, Pascale, Adrian, Aurélia, Julien, Mathieu, Marie, Régis, Bastien. Désolée pour les plantages d'ordinateur mais surtout merci de votre accueil et de tous les bons moments passés ensemble !

A l'ensemble des services du Centre Léon Bérard de Lyon et particulièrement à l'équipe du groupe Gynéco-sarcome

Aux services de Gynécologie A et B de L'Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon, Audrey, Patricia, Ghislaine, Nawel, Anne-Sophie, Claire, Jennifer et toutes les autres pour leur implication au service des patientes.

## **A MES CO-INTERNES TOUT AU LONG DE CES 10 SEMESTRES (par ordre d'apparition !)**

L'équipe des filles de la rhumatologie (mes co-internes par procuration et compagnes de repas et plein d'autres très bons moments) : Caroline, Christine, Leila, Marine, Marjorie, merci pour votre accueil !

Clémence et Stéphanie, mes premières co-internes ! Très bonne continuation à vous !

Andréa, Marine et Nicolas, sacré semestre ensemble entre une Corse, une Parisienne, un Niçois et moi pour une première expérience en cancérologie ! Andréa merci pour ton humour, ta générosité et ta sensibilité, merci à Paul-François et toi pour votre accueil en Corse ! Marine, ma Lyonnaise maintenant pour combien de tant encore ? Merci pour tes photos mémorables, ta force de travail et de vie et que la suite des aventures avec Chris soit toujours belle et à cent à l'heure. Nicolas, on a traversé beaucoup de moments ensemble, merci pour nos discussions sur le travail, la vie. Prends soin de toi, d'Elise et de Clément comme tu sais le faire.

Solenne, ma Soso, premiers pas d'internes déboussolées au milieu des urgences ensemble puis retrouvailles au CAL. Ma conseillère thèse, immobilière à Nice, Socca tram... mais surtout une amie précieuse, sensible, attentionnée. Soyez heureux avec Maxime !

Christelle, encore une bonne idée de Solenne d'avoir fait croiser nos chemins. Merci d'être revenue de Marseille ce soir là, pour ta joie de vivre et à très vite !

Thibault, pas facile ce premier semestre mais tellement de bons souvenirs aussi. Ne change rien à l'attention que tu portes à tes patients.

Anthony « El Professor », ce semestre ensemble restera un moment rempli de joie, de rires et même de tours de magie ! Et surtout merci pour votre amitié avec Jeremy.

Marie, Alexander, Johan, Emmanuelle pour ce superbe semestre à la découverte de la radiothérapie ! Alexander MON co-interne, merci avant tout pour votre accueil avec Coralie ce premier jour à Nice, votre générosité à tous les 2. Merci pour notre complicité tout au long de ces 5 ans, nos deux semaines à travers Paris pour les cours de l'IGR mais également la balade gastronomique et le fameux canard Pékinois ! Très belle et heureuse vie avec Coralie et la jolie Constance.

Marie, une découverte trop rapide comme externe puis une tellement jolie et vraie découverte 4 ans plus tard, ça valait le coup d'attendre ! Ta douceur, ta sensibilité, ton envie et ta joie de faire plaisir aux personnes qui t'entourent sont des qualités si précieuses ! Alors poussin, merci pour tout !

Johan, ravie de ce semestre avec toi et très émue d'avoir assistée à ta transformation en Papa Johan ! A très vite sur les pistes j'espère !

Audrey, être ta voisine de palier à Lyon pendant 6 mois m'a permis de te découvrir avec de nouveaux yeux et beaucoup de bonheur ! Merci pour tous ces jolis moments ensemble et pour m'avoir entraînée ce soir là à la Red House !

Marine, Pauline, le trio de choc de gynéco-sarcome, merci pour tout, la re-découverte avec vous de Lyon, les goûters au relais H, notre belle équipe avec Olivia et Mehdi, les rires au Doctor's club, à très très vite !

Lauriane, Isabelle, Andy, Marianne, merci pour ce semestre à vos cotés

Alice, Apolline et toute l'équipe de gynéco (Amandine, Caroline, Pierre, Geoffrey, Emmanuel, Gabriel et Sophie !) pour les petits déjeuners, les pochettes, votre bonne humeur quotidienne, la musique et les chants dans le bureau !

A tous les internes d'oncologie de Nice, Angélique ma/notre fille qu'on appelle maintenant une vieille interne... Je propose que l'on continue les RCP nationales ! Ne change rien surtout, que la vie soit douce avec Jeremy. Saadal, la courageuse et déterminée, tu es la bienvenue pour découvrir Lyon et à charge de revanche au Canada ! Victoria, une externe précieuse convertie à l'oncologie avec grand plaisir et un peu de fierté ! A Romain, Thibault, Caroline, Maria, Rémy, Magalie, Lucile et Chloé

## **A MES AMIS**

Emmanuel, pour nos premiers pas à 18 ans devant l'amphi, nos partages musicaux, pâtisseries, la joie de te voir danser, chanter, tricoter, cuisiner et maintenant encore mieux, accompagné de Remi que je découvre mieux de jour en jour ! Tu m'as accompagnée, soutenue, fait rire depuis toutes ces années, tu sais combien ton amitié est précieuse, alors merci du fond du cœur.

Julie, ma Julie, pas besoin de paroles quand je suis avec toi, ta sensibilité, ta grande générosité, ton attention sont si évidentes. Te retrouver est à chaque fois un plaisir immense. Avec Julien vous êtes aussi comme ça ensemble, accueillants, soucieux des autres. Mine de rien tu es toujours là, discrète, mais si présente...

Mariette et Etienne, merci pour toutes ces années passées ensemble, votre accueil à Lyon, à Paris, pour votre soutien et la confiance que vous m'avez témoigné avec Yalou ! A bientôt pour la suite des aventures !

Marine, ma coach de P1, sans toi, pas sûre d'avoir fait la même année ! Ta détermination sans faille, ta volonté ont été un exemple. Alors merci pour tous les bons moments ensemble à Chazelles, Grenoble, Samoens ou à la Réunion. Merci aussi à Serge, Eliot, Titouan et Valentine !

Isabelle, attention ton tour arrive ! Merci pour tous les moments de révisions en D3, D4, l'accueil dans la colocation Berger ! J'espère que l'on aura de nouveau du temps ensemble !

A tous les ami(e)s des mes parents, Andrée et Clémence, Carole et Alain, Corinne et Sylvain, Marc, Pierre et Dominique, Joël et Nadine, la famille Catherin pour vos attentions et votre soutien.

## **A MA FAMILLE**

A mes parents, vous m'avez dit de choisir le métier qui me rendrait heureuse alors aujourd'hui je suis sûre de l'avoir trouvé, pour cela vous m'avez guidée, soutenue, accompagnée chacun à votre façon. Maman, la vie a changé pour nous depuis peu et je crois que cela nous un peu beaucoup bousculées toutes les 2 ensemble et différemment chacune. Ton courage, ton respect et ton amour du travail et des gens sont un exemple pour moi au quotidien. J'espère avoir autant de jolis mots de patients ! Merci pour les anniversaires, les surprises, les petits mots dans le sac en partant et pour être là avec moi. Je t'aime très fort, prends soin de toi.

Papa, comment imaginer que tu ne sois pas là avec maman pour ce jour et surtout pour tous les autres moments, tous les jours que j'aurais aimé vivre à tes côtés, toutes ces personnes que j'aurais aimé te présenter. Ton sens du travail, ton humanité du quotidien, ta discrétion m'accompagnent tous les jours dans la vie et au travail. Je pense fort à toi, tu nous manques tellement.

A mon grand-frère, Etienne, le courageux comme disait Papa, continue d'être costaud et continue la route du mieux possible pour toi, on sera là pour t'aider.

A ma grand-mère Marie, je suis ta « petite médecine », je crois que tu aurais aimé être là et moi aussi mais à l'aube de tes 99 ans, pas facile de venir à Nice, pas très raisonnable ! Merci pour ton amour de grand-mère, pour tes histoires, ta force.

A Yannick, merci pour toutes tes attentions, ton écoute sensible, pour la joie, les rires ensemble et l'amour que tu me portes tous les jours. Je t'aime

Aux patientes et patients, à leurs familles, dont j'ai croisé le chemin et tout particulièrement un souvenir tendre pour Mme L, pour sa force exemplaire, ses cornes de gazelles, sa grande générosité pour les petits docteurs Solenne et Juliette.

# **TABLE DES MATIERES**

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
1. EPIDEMIOLOGIE.....	16
2. FACTEURS DE RISQUE .....	18
3. SURVIE ET MORTALITE .....	20
4. TRAITEMENT DES TUMEURS METASTATIQUES .....	21
❖ <i>Références de l'introduction.....</i>	<i>25</i>
<b>II. ARTICLE.....</b>	<b>27</b>
1. ABSTRACT .....	28
2. INTRODUCTION .....	30
3. METHODS .....	32
4. RESULTS.....	35
5. DISCUSSION.....	39
❖ <i>REFERENCES .....</i>	<i>43</i>
❖ <i>Titles and legends to tables and figures.....</i>	<i>46</i>
<b>III. CONCLUSION.....</b>	<b>54</b>
❖ <i>Références de la conclusion.....</i>	<i>57</i>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>58</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>59</b>
<b>II.</b>	



# I. INTRODUCTION

## **1. Epidémiologie**

Il existe d'importantes disparités géographiques d'incidence du cancer du pancréas dans le monde [1].

Les incidences les plus élevées sont observées en Amérique du Nord et en Europe.

L'incidence est moins élevée en Océanie et en Amérique du Sud, et elle est très basse en Asie (à l'exception du Japon) et en Afrique [2].

Alors que le nombre de cas augmente dans beaucoup de pays [3], l'incidence n'a pas beaucoup varié dans le monde sur les 20 dernières années. .

En France, l'incidence du cancer du pancréas a, elle, augmenté et il est devenu le deuxième cancer digestif [4-6].

Entre 1980 et 2012, l'incidence est passée de 4,9 à 9,9 pour 100 000 personnes par année pour les hommes et de 2,0 à 6,6 pour les femmes ; cette augmentation était plus marquée chez les femmes (+3,8 % de variation annuelle moyenne) que chez les hommes (+2,2 %).

Cette augmentation s'est accélérée entre 2005 et 2012 (4,5 % et 5,4 % par an, respectivement, chez l'homme et chez la femme) [5].

Il reste cependant un cancer relativement rare représentant 1,8 % des cancers en France, avec 11 662 nouveaux cas estimés en 2012 [6].

Au niveau mondial, le nombre de cas de cancer du pancréas est estimé à 337 872, tous sexes confondus, avec un nombre de décès de 330 391 par an [2]

Le cancer du pancréas est majoritairement un cancer du sujet âgé : plus de la moitié des cas sont diagnostiqués après 75 ans dans une étude du SEER publiée en 2003 [7].

Il existe une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5 à 2,4 [4].

Le cancer du pancréas exocrine ou adénocarcinome canalaire pancréatique représente 90 % des formes de ce cancer.

## **2. Facteurs de risque**

Le tabac est un facteur de risque environnemental reconnu pour le cancer du pancréas (Groupe 1 du CIRC : indications suffisantes de cancérogénicité), avec un risque multiplié par 2 pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs [8–10]. La consommation de tabac pourrait être à l'origine de 20 à 25 % des cancers du pancréas [1]. L'étude de Mulder et al. simulant l'arrêt du tabac chez tous les fumeurs européens dans les années 1990 aurait pour effet de réduire l'incidence de 15 % en 2015, soit une diminution de 150 000 cas de cancer du pancréas en Europe [11].

La consommation d'alcool est un facteur de risque prouvé de pancréatite, mais aucune étude n'a pu établir de relation directe entre la consommation d'alcool et le cancer du pancréas [12].

Toutes les pancréatites chroniques, qu'elles soient alcooliques, non alcooliques, héréditaires ou infectieuses, augmentent le risque de cancer du pancréas. Le risque de cancer du pancréas chez les patients présentant une pancréatite chronique non héréditaire est multiplié par 6 (RR : 5,57 ; IC 95 % : 4,39–7,07) [13].

D'autres facteurs sont débattus tels que l'obésité, un régime alimentaire riche en glucides et en viande et pauvre en fruits et légumes et la consommation excessive d'alcool.

Un certain nombre de maladies génétiques, le plus souvent à transmission autosomique dominante, sont liées à un risque très élevé de cancer du pancréas [14] :

le cancer pancréatique familial, le syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), la maladie de Von Hippel Lindau, la PAF (polypose adénomateuse familiale), la pancréatite héréditaire (risque de cancer multiplié par 50 à 60 [15]), la présence d'une mutation du gène BRCA2, le FAMMM (syndrome familial atypical multiple mole melanoma), le syndrome de Peutz-Jeghers. Ces maladies génétiques sont rares et seuls 5 à 10% des cas de cancer du pancréas seraient expliqués par des prédispositions génétiques familiales.

Une activité physique régulière semble avoir un effet protecteur dans une méta-analyse publiée en 2015 : mise en évidence d'une réduction de risque de 11 % (RR : 0,89 ; IC 95 % : 0,82–0,96) [16].

### **3. *Survie et mortalité***

Le diagnostic est le plus souvent réalisé à un stade avancé du fait d'une expression clinique tardive de la maladie. Seuls 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable.

Il n'y a pas de grande différence de survie du cancer du pancréas entre les pays.

Le cancer du pancréas reste difficile à soigner et son pronostic est sombre avec un taux de survie inférieur à 5 % pour l'ensemble des malades 5 ans après le diagnostic, 10 à 30 % chez ceux dont la tumeur était opérable lors du diagnostic.

Une étude française sur données de registre en base de population sur une période de 30 ans met malgré tout en évidence une amélioration de la survie à cinq ans. Cette amélioration reste modeste, passant de 2 % pour la période 1976–1980 à 4,2 % pour la période 2001–2005. Seuls les patients réséqués à visée curative avaient un pronostic plus favorable avec une survie à cinq ans de 25,7 % [17].

Il représente actuellement la quatrième cause de décès par cancer en Europe et devrait devenir la deuxième à l'horizon 2020

#### **4. Traitement des tumeurs métastatiques**

Concernant les tumeurs métastatiques (60% des cas au diagnostic), les progrès thérapeutiques ont été limités ces dernières années à la Gemcitabine avec une survie médiane en monothérapie de 5,6 mois [18]. Depuis 1997 jusqu'à 2010, le traitement a reposé sur la gemcitabine en monothérapie. Toutes les études d'association (Oxaliplatine, Cisplatine, Capécitabine, Bévacizumab ou Cétuximab) ont été négatives en termes de survie.

La seule étude ayant montré un bénéfice est une étude de phase III comparant chez 569 patients la gemcitabine à l'association gemcitabine + erlotinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFr [19]. L'augmentation de la SG avec l'association était significative mais faible (6,2 mois versus 5,9 mois;  $p = 0,038$ ). La toxicité grade 3-4 attribuée à l'erlotinib était acceptable (rash : 6 %, diarrhée : 7 %, vs 1 % et 2 % dans le bras gemcitabine seule, respectivement). La survie sans progression était significativement plus longue avec l'erlotinib ( $p = 0,004$ ). L'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a donné à la fin de l'année 2006 son AMM à l'erlotinib en association avec la gemcitabine en Europe pour l'adénocarcinome du pancréas métastatique, mais en France la commission de transparence n'a pas accordé le remboursement de l'erlotinib dans cette indication.

Ces résultats médiocres, ont conduit tout naturellement à essayer de nouveaux protocoles en testant de nouvelles poly-chimiothérapies.

Le standard de première ligne a changé en 2011 après 13 ans de phases III négatives avec l'étude Prodigé 4/ Accord 11 [20].

Thierry Conroy et coll. ont testé un nouveau protocole thérapeutique dans le cadre d'un essai de phase 2-3 chez des patients souffrant d'un adénocarcinome pancréatique métastatique, jamais traités par chimio ou radiothérapie, avec un état général conservé (statut 0 ou 1 selon le score de l'Eastern Cooperative Oncology Group) et un taux de bilirubine inférieur à 1,5 fois la normale.

Une randomisation était effectuée entre le traitement « classique » par gemcitabine (10 injections d'1 gramme/m<sup>2</sup>/semaine avec une semaine d'arrêt après la 7<sup>ème</sup> injection) et le protocole FOLFIRINOX : oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup>), acide folinique (400 mg/m<sup>2</sup>), irinotécan (180 mg/m<sup>2</sup>) et fluorouracile (400 mg/m<sup>2</sup> en bolus suivi par une injection de 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 heures) tous les 15 jours

Les résultats montrent que le FOLFIRINOX constitue le premier progrès important dans la prise en charge du cancer du pancréas puisque les durées de survie et de survie sans récurrence ont été presque doublées sous ce protocole dans tous les sous groupes analysés et s'est accompagné d'une détérioration moins rapide de la qualité de vie.

Cependant la population étudiée se limite aux patients en bon état général (PS 0 ou 1), présentant une fonction hépatique satisfaisante (taux de bilirubine inférieur à 1,5 fois la normale), excluant par conséquent un grand nombre de patients atteints de cancer du pancréas métastatique.

De plus, les toxicités secondaires au traitement par Folfirinox sont non négligeables. Le taux de neutropénie de grade 3-4 était de 45,7% vs 21% dans le groupe Gemcitabine ( $p < 0,001$ ) avec 5,4% de neutropénie fébrile contre 1,2%. Par ailleurs, la survenue de diarrhées de grade 3-4 (12,7% vs 1,8%) et de neuropathies de grade 3 périphériques (9% vs 0%) était beaucoup plus fréquente.

Plus récemment, l'arsenal thérapeutique dans le cancer du pancréas s'est élargi avec l'arrivée d'une nouvelle molécule de chimiothérapie, le Nab paclitaxel (Abraxane®).

Les résultats de l'essai MPACT, étude de phase III, testant le nab-paclitaxel (du paclitaxel encapsulé dans de l'albumine) en plus de la gemcitabine dans le cancer du pancréas métastatique ont été publiés dans le New England Journal of Medicine (NEJM) [21].

Huit cent soixante et un patients en première ligne de traitement ont été inclus et cet essai démontre que l'ajout du nab-paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15) à la gemcitabine (1g/m<sup>2</sup>) améliore la survie globale (objectif principal de l'étude) des patients qui passe de 6,7 mois avec la gemcitabine seule à 8,5 mois avec la nouvelle combinaison thérapeutique (HR : 0.72; intervalle de confiance 95% [IC], 0.62 à 0.83; P<0.001). A un an le taux de survie était de 22% dans le bras gemcitabine+ nab-paclitaxel contre 9% dans le bras gemcitabine seule. Le taux de réponse et la survie sans progression étaient aussi améliorés par l'ajout du nab-paclitaxel passant de 7 à 23% (p<0,001) et de 3,7 à 5,5 mois (HR : 0.69; 95% CI, 0.58 to 0.82; P<0.001).

Au vu de ces différents résultats et de la sévérité du pronostic, il semble indispensable de mettre au point des stratégies thérapeutiques, permettant une application à un nombre plus large de patients et une diminution des toxicités.

De plus, l'arrivée de nouvelles possibilités thérapeutiques et le nombre croissant de patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas doivent nous amener à conduire maintenant des études stratégiques pour définir les meilleures séquences thérapeutiques, notamment grâce aux stratégies dites d'entretien.

Pour réduire les effets secondaires tout en conservant les avantages de survie, le traitement d'entretien est un concept de plus en plus utilisé dans de nombreux types de cancer. Le 5-Fluorouracile ou son pro médicament, la capécitabine sont particulièrement intéressants avec



un bon profil de sécurité et aucune toxicité cumulative.

Cette stratégie a déjà été validée dans le cancer colorectal métastatique.

L'essai OPTIMOX 1 a ainsi étudié, après 3 mois d'induction par FOLFOX, l'arrêt de l'oxaliplatine et le maintien de 5FU. Le 5FU seul est aussi efficace que la combinaison des deux médicaments jusqu'à la progression de la maladie avec moins de neurotoxicité [22].

L'étude CAIRO3 a confirmé le bénéfice d'une thérapie d'entretien avec capécitabine plus bevacizumab versus surveillance après 6 cycles de CAPOX-bevacizumab avec une meilleure survie sans progression [23].

À la lumière de ces résultats, nous avons développé une stratégie d'entretien par capécitabine chez les patients atteints d'une maladie pancréatique métastatique contrôlée par une première séquence de FOLFIRINOX (tous les 14 jours). Il s'agit ici d'une étude rétrospective de l'efficacité et la tolérance de la capécitabine en thérapie d'entretien, administrée aux patients atteints de cancer du pancréas métastatique traités en première ligne par FOLFIRINOX et sans signe de progression après 4 cycles.

Notre thèse est présentée sous forme d'article scientifique, telle qu'elle a été acceptée pour publication dans Oncology (article soumis le 22 septembre 2015, accepté le 16 février 2016 et publié le 21 avril 2016).

## ❖ Références de l'introduction

1. RAIMONDI, S, MAISONNEUVE, P, et LOWENFELS, A. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2009, vol. 6, no 12, p. 699-708.
2. FERLAY, J, SOERJOMATARAM, I, DIKSHIT, R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 2015, vol. 136, no 5, p. E359-E386.
3. LONGNECKER, D., KARAGAS, M., TOSTESON, T., et al. Racial differences in pancreatic cancer: comparison of survival and histologic types of pancreatic carcinoma in Asians, blacks, and whites in the United States. *Pancreas*, 2000, vol. 21, no 4, p. 338-343.
4. JOOSTE, V, REMONTET, L, COLONNA, M, et al. Trends in the incidence of digestive cancers in France between 1980 and 2005 and projections for the year 2010. *European Journal of Cancer Prevention*, 2011, vol. 20, no 5, p. 375-380.
5. BOUVIER, AM, DAVID, M, JOOSTE, V, et al. Rising incidence of pancreatic cancer in France. *Pancreas*, 2010, vol. 39, no 8, p. 1243-1246.
6. BINDER-FOUCARD, F., BOSSARD, N., DELAFOSSE, PI, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: solid tumors. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*, 2014, vol. 62, no 2, p. 95-108.
7. LAG, R, MELBERT, D., KRAPCHO, M., et al. SEER cancer statistics review, 1975-2004. 2006.
8. SILVERMAN, D., DUNN, J, HOOVER, R, et al. Cigarette Smoking and Pancreas Cancer: a Case—Control Study Based on Direct Interviews. *Journal of the National Cancer Institute*, 1994, vol. 86, no 20, p. 1510-1516.
9. DOLL, R, PETO, R, BOREHAM, J, et al. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *British journal of cancer*, 2005, vol. 92, no 3, p. 426-429.
10. LIN, Y, TAMAKOSHI, A, KAWAMURA, T, et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes & Control*, 2002, vol. 13, no 3, p. 249-254.
11. MULDER, I, HOOGENVEEN, R, VAN GENUGTEN, M, et al. Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2002, vol. 14, no 12, p. 1343-1353.
12. YE, W., LAGERGREN, J., WEIDERPASS, E., et al. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut*, 2002, vol. 51, no 2, p. 236-239.

13. DUELL, E. J., LUCENTEFORTE, E, OLSON, S. H., *et al.* Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of oncology*, 2012, p. mds140.
14. LOWENFELS, A. et MAISONNEUVE, P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 2004, vol. 34, no 5, p. 238-244.
15. LOWENFELS, A, MAISONNEUVE, P, WHITCOMB, D *et al.* Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. *Medical Clinics of North America*, 2000, vol. 84, no 3, p. 565-573.
16. FARRIS, M, MCFADDEN, A, FRIEDENREICH, C, *et al.* The association between leisure time physical activity and pancreatic cancer risk in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2015, p. cebp. 0301.2015.
17. DAVID, M., LEPAGE, C., JOUVE, J. L., *et al.* Management and prognosis of pancreatic cancer over a 30-year period. *British journal of cancer*, 2009, vol. 101, no 2, p. 215-218.
18. BURRIS, HA, MOORE, M J., ANDERSEN, J, *et al.* Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology*, 1997, vol. 15, no 6, p. 2403-2413.
19. MOORE, M. J., GOLDSTEIN, D., HAMM, J., *et al.* Erlotinib improves survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23, no 1.
20. CONROY, T, DESSEIGNE, F, YCHOU, M, *et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011, vol. 364, no 19, p. 1817-1825.
21. VON HOFF, D, ERVIN, T, ARENA, F, *et al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine*, 2013, vol. 369, no 18, p. 1691-1703.
22. TOURNIGAND, C, CERVANTES, A, FIGER, A, *et al.* OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, vol. 24, no 3, p. 394-400.
23. KOOPMAN, M, SIMKENS, L, MAY, A, *et al.* Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). In : *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2014. p. LBA388.

## **II. ARTICLE**

**Title; Effectiveness and tolerability of maintenance capecitabine administrated to patients with metastatic pancreatic cancer treated with first line Folfirinox .**

J. Reure <sup>1</sup>, P. Follana <sup>1</sup>, J. Gal <sup>1</sup>, L. Evesque <sup>1</sup>, G. Cavaglione <sup>1</sup>, A.Saint <sup>1</sup>, E. Francois <sup>1</sup>

1. Centre Antoine Lacassagne, 33 avenue Valombrose 06189 Nice, France

***Reure, J., Follana, P., Gal, J., Evesque, L., Cavaglione, G., Saint, A., & Francois, E. (2016). Effectiveness and tolerability of maintenance capecitabine administrated to patients with metastatic pancreatic cancer treated with first-line FOLFIRINOX.***

***Oncology, 90(5), 261-266. Oncology 2016;90:261–266 DOI: 10.1159/000444854***

Received: September 22, 2015

Accepted after revision: February 16, 2016

Published online: April 21, 2016

## **1. ABSTRACT**

### **Background**

Treating metastatic pancreatic cancer (MPC) remains a challenging issue.

Maintenance therapy is a growing concept used in different types of cancer.

Our retrospective analysis aims to evaluate effectiveness and tolerability of early maintenance capecitabine administered to patients with MPC treated with first line Folfirinox.

### **Methods**

103 patients treated for MPC between November 2009 and July 2014 were retrospectively identified in our institution.

Among them, 30 patients initially treated with a minimum of 4 and no more than 8 cycles of Folfirinox, without sign of progression, received maintenance therapy with capecitabine until progression. Upon first progression (PFS1), patients were retreated with Folfirinox or another scheme until second progression (PFS2).

### **Results**

Median OS was 17 months. Survival rates were 73% at 1 year (95% CI [0.59 to 0.91]) and 25% at 2 years (95% CI [0.13 to 0.50]).

Median PFS1 was 5 months.

29 patients have experienced disease progression during capecitabine treatment (96,7%).

After disease progression, median PFS 2 was 10 months.

Considering the interval between the starting date of Folfirinox treatment and second disease progression the median time to treatment failure is 17 months.

## **Conclusions**

Maintenance with capecitabine seems effective without compromising Folfirinox efficacy and allows obtaining very promising overall and progression free survival.

## **2. INTRODUCTION**

Pancreatic cancer is the only cancer in Europe whose death rate is expected to increase beyond 2014 [1]. The vast majority of patients present an inoperable disease at diagnosis.

More than 90% will die from their cancer and approximately 2/3 with distant metastasis [2]

Despite recent therapeutic advances, treating metastatic pancreatic cancer remains a challenging issue.

Since 1997, Gemcitabine single agent has been the standard treatment with a median overall survival not exceeding 6 months [3].

Significant improvement was achieved recently by combining 4 drugs (5FU, Leucovorin, Irinotecan, Oxaliplatin) [4].

Compared to Gemcitabine alone, this new Folfirinox regimen was nearly doubling progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

However, safety was less favorable with higher incidences of severe grade III and IV neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea and sensory neuropathy.

Moreover, study population was limited to people with good ECOG Performans Status (PS) and satisfactory liver function, thus excluding a large number of patients and specially patients with unsatisfactory biliary drainage.

Considering the severity of prognosis, it seems essential to develop new strategies with better tolerance. In fact, neurotoxicity due to Folfirinox is often limiting and it is difficult to administrate Folfirinox over a long period because of side effects (median of 10 cycles in Conroy study).

To reduce side effects while maintaining survival benefits, maintenance therapy is a growing concept used in many different types of cancer.

Fluorouracil infusion or its prodrug capecitabine are of particular interest with a good safety profile and no cumulative toxicity.

This strategy has already been validated in metastatic colorectal cancer.

OPTIMOX 1 trial has taught us that after 3 months with Folfox induction, stopping oxaliplatin and maintaining 5FU was as effective as combining both drugs until disease progression with less neurotoxicity [5].

CAIRO3 trial confirmed the benefit of a maintenance therapy with capecitabine plus bevacizumab versus observation after 6 cycles of Capox-Bevacizumab with improved PFS [6].

In the light of these developments, we have developed in patients with controlled disease by a first sequence of Folfirinox, a maintenance strategy with capecitabine. We report in this article a retrospective study of effectiveness and tolerability of maintenance capecitabine administrated to patients with metastatic pancreatic cancer treated with first line Folfirinox and without sign of progression after 4 cycles.



### **3. METHODS**

#### Population

Patients were evaluated retrospectively for inclusion in our institution (Centre Antoine Lacassagne Nice, France) between November 2009 and July 2014.

Included patients had histologically confirmed pancreatic adenocarcinoma with distant metastasis without prior chemotherapy or radiation therapy for metastatic disease.

Data collected included demographics, Body Mass Index (BMI), ECOG PS, date of initial diagnosis, date of metastatic diagnosis, metastasis location, date of Folfirinox and capecitabine beginning.

#### Treatment

Inclusion criteria were: patients who had no disease progression after a minimum of 4 and no more than 8 cycles of Folfirinox and subsequently received maintenance therapy with capecitabine until progression.

Capecitabine was administrated orally in two divided daily doses for 14 days followed by 7 days of rest. Starting dose was within the range of 2000 and 2500 mg/m<sup>2</sup>/day.

After disease progression, an intravenous chemotherapy scheme was reinitiated. Treatment choice was left to the physician's discretion. Patients were, however, classified into two groups according to the selected scheme: Folfirinox or other treatment.

## Evaluation

Treatment-related toxicities, number of treatments performed, doses reductions, interval between the starting date of capecitabine treatment and first disease progression (PFS1), interval between the starting date of capecitabine and second disease progression (PFS2), interval between the starting date of Folfirinox treatment and second disease progression (Time to treatment failure) and date of last news were listed.

Patients were evaluated by CT scan every 8 weeks.

## Statistics

Data were analyzed by using R 3.0.1 for Windows. Tests of significance were two-sided and considered significant when the P value was 0.05 or less.

Quantitative variables will be summarized by means, standards deviation, medians and range. Qualitative variables will be described by counts and percentages. Chi 2 test or Fisher's exact test is used for category comparison; Student's test is used to compare continuous variables.

Overall survival (OS) was defined as the interval between the date of diagnostic of metastasis and death due to any cause or death due to the disease respectively (or loss to follow-up).

First progression-free survival (PFS1) was defined as the interval between the starting date of Capecitabine treatment and first disease progression. Second progression-free survival (PFS2) was defined as the interval between the starting date of Capecitabine treatment and second disease progression. Time-to-Treatment Failure (TTF) was defined as the interval between the starting date of Folfirinox treatment and second disease progression.

These data were estimated and presented graphically using the Kaplan Meier method.

Patients were censored at the time of death or last follow-up. We also show the survival rates at various times, the median survival and confidence intervals at 95% of the studied population (Kaplan Meier). The survival curves are compared by the log-rank test.

## **4. RESULTS**

### Patients

103 patients treated for metastatic pancreatic cancer between November 2009 and July 2014 were analyzed.

Twenty-seven received Gemcitabine, 45 received Folfirinox and 31 patients (17 women and 13 men), initially treated with Folfirinox received maintenance therapy with capecitabine until progression [Table 1].

One patient received more than 8 cycles of Folfirinox and was therefore excluded.

Thirty patients were switched from Folfirinox to capecitabine at physician's choice, in order to delay deterioration of quality of life, and avoid chemotherapy discontinuation for neurotoxicity before progression.

The others forty-five patients who never made the switch had a progressive disease.

The median age was 62 years (43-78 years).

ECOG status was less than or equal to 1 at inclusion for all patients. The median BMI was 22.

Most frequent encountered metastatic sites were peritoneal, liver and lung [Table 2].

Median numbers of cycles achieved for Folfirinox and capecitabine were respectively 6 (range, 4 to 15) and 5.5 (range, 1 to 23).

Doses reductions in Folfirinox scheme were recorded in 19 patients (63,3%):

- Suppression of 5FU bolus in 12 cases (40%)
- Reduction of the dose of 5FU (continuous infusion) in 12 cases (40%)

- Reduction of oxaliplatin in 10 cases (33,3%)

- Decrease of irinotecan in 16 cases (53,3%).

Delayed administration of 1 week was observed in 1 case.

The doses adjustments were mainly the result of digestive toxicities and/or neurotoxicity.

Before switching to maintenance, fifteen patients (50%) had a stable disease and fifteen (50%) showed a partial response.

Concerning Capecitabine, we recorded:

- Dose reduction in 11 cases (36,6%)

- Delayed administration (1 week lag) in 3 cases (10%).

Dose change was mostly due to cutaneous and/or digestive toxicities.

29 patients have experienced disease progression during capecitabine treatment (96,7%).

Chemotherapy protocol after disease progression was FOLFIRINOX in 14 cases, FOLFIRI in 8 cases, Gemcitabine in 4 cases and Folfox in 1 case (1 patient died without re-treatment).

Treatment with Folfirinox could not be resumed mainly due to persistent neuropathy and asthenia.

Of these 27 patients who necessitated chemotherapy reintroduction, 24 have presented a new disease progression

## Overall survival and progression-free survival

Median OS was 17 months [Figure 1]. Survival rates were 73% at 1 year (95% CI [0.59 to 0.91]) and 25% at 2 years (95% CI [0.13 to 0.50]).

The median progression-free survival in the capecitabine-treated group (PFS1) was 5 months [Figure 2].

29 patients have experienced disease progression during capecitabine treatment (96,7%).

At the resumption of chemotherapy after progression under capecitabine (PFS2), the median progression-free survival was 10 months [Figure 3].

Considering the interval between the starting date of Folfirinox treatment and second disease progression the median time to treatment failure is 17 months [Figure 4].

## Toxicities

### FOLFIRINOX

Grade 1 and 2 toxicities: we recorded 63% of neurotoxicity.

Grade 3 or 4 toxicities: 2 cases of neuropathy (6,6%) were observed.

### CAPECITABINE

Grade 1 and 2 toxicities: 10% of nausea/vomiting and 20% of diarrhea were observed respectively. Eleven percent of patients presented grade 1 or 2 hand-foot syndrom.

Five cases of Grade 3 hand-foot syndrome (16,6%), one case of Grade 3 mucositis (3,3%) and one case of Grade 3 asthenia were observed (3,3%) [Table 3].

## **5. DISCUSSION**

For the first time in a phase III study including patients with metastatic pancreatic cancer, a median overall survival close to one year was obtained in the Folfirinox arm [4].

Despite this survival benefit, enthusiasm was tempered by increased toxicity in comparison with gemcitabine.

Even if its prescription is increasing since 2010, only 27% of patients with advanced pancreatic cancer were treated with Folfirinox in the US [7]

The ideal duration of first line chemotherapy in metastatic pancreatic cancer is not yet determined. In the study reported by Conroy et al, 6 months Folfirinox treatment was recommended for responders and median number of cycles administrated was 10 [4]. In daily practice, patients receive chemotherapy until disease progression or until unacceptable toxicity. Indeed, safety of FOLFIRINOX was less favorable than gemcitabine, with higher incidences of neutropenia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, and sensory neuropathy.

To delay deterioration of quality of life, and avoid chemotherapy discontinuation for neurotoxicity before progression, we evaluated retrospectively a continuous maintenance strategy. Considering that oxaliplatin and irinotecan are responsible for the majority of serious treatment-related toxicity, after a limited number of cycles of Folfirinox, 5FU alone was continued under his oral prodrug form, capecitabine.

Capecitabine seemed a good option considering generally tolerable safety profile and the advantage of oral administration.



Moreover, capecitabine has already shown substantial antitumoral activity alone or in combination with gemcitabine [8-9]. In a phase II study, single agent capecitabine achieved 24% of clinical benefit response and 7,3% of objective response rate [10]. Recommended dose is 2500 mg/m<sup>2</sup> 14 days/21 days. In our study, mean dosage of capecitabine was between 2000 mg/m<sup>2</sup> (standard deviation was 228 mg/m<sup>2</sup>).

However, this schedule was responsible of significant gastro-intestinal and dermatological toxicities. During maintenance therapy, 74% of our patients experienced at least one adverse event and dose reduction was frequent (35%). Retrospective phases II study in metastatic breast cancer have confirmed safety and activity with a lower dose (2000 mg/m<sup>2</sup>) of capecitabine [11-12]. Moreover efficacy of capecitabine 1250mg/m<sup>2</sup>/day continuously combined with bevacizumab as maintenance treatment has been demonstrated for metastatic colorectal cancer in CAIRO3 study [6].

Median PFS1 during capecitabine treatment was 5 months, which seems to show some antineoplastic effect.

One major concern is to shorten initial PFS with this capecitabine approach. It should be theoretically compensated with the reintroduction of FOLFIRINOX. However metastatic pancreatic cancer is a particularly aggressive disease and progression under capecitabine could lead to rapid worsening performance status which could prevent FOLFIRINOX reintroduction.

Another difficulty to FOLFIRINOX rechallenge is sensory neuropathy. We already know that a majority of patients will discontinue oxaliplatin because of neurotoxicity before progression. We hoped that early cessation will not only improve QOL but also allow similar or even superior oxaliplatin dose exposure with reintroduction. However, and disappointingly, the rate of severe neuropathy in our study was similar to Conroy and al study.

Despite numerous disease progression, we observed an encouraging 45% rate of FOLFIRINOX reintroduction. Twenty-nine percents of patients received FOLFIRI regimen because of persisting neuropathy.

It is quite difficult to draw any conclusion from a small retrospective single center study. Our population was quite similar to PRODIGE 4/ACCORD 11 study considering age, ECOG and metastatic setting. A direct comparison to the registration study is difficult since we selected a good prognosis group of patients without progression after Folfirinox induction. In Conroy and coll trial 15.2 % of patients progressed under FOLFIRINOX thus certainly translating in a very poor prognosis for the overall population.

Although these results seem interesting, there are many questions unanswered surrounding the issue of maintenance therapy in metastatic pancreatic cancer

First of all it is crucial to determine prospectively if this strategy is as efficient as prolonged first line chemotherapy.

Maintenance treatment will probably not be beneficial for all patients and it will be necessary to identify the selection tools.

Instead of continuing 5FU alone, another strategy would be to switch to a new cross-resistant therapy or molecular targeted agent. Erlotinib has been approved as maintenance therapy for patients with NSCLC who do not progress after 4 cycles of chemotherapy [13] and also demonstrated some activity in MPC [14]. Combination of capecitabine and erlotinib has been studied but had modest activity with ORR of 6% and TTF of 2,1 months [15].

Role of maintenance chemotherapy in MPC is being tested in a French multicenter phase II/III study. PANOPTIMOX/PRODIGE 35 will compare 3 arms: Folfirinox until progression or unacceptable toxicity versus 8 cycles of Folfirinox followed by LV5FU2 until progression versus FIRGEM[16] ( two months of Folfiri 3 regimen followed by two months of gemcitabine until progression)

## ❖ REFERENCES

1. Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., La Vecchia, C., & Negri, E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014. 25 (8): 1650-1656.
2. Ryan, D. P., Hong, T. S., & Bardeesy, N. Pancreatic adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2014, 371(11), 1039-1049.
3. Burris, H. 3., Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R. & Von Hoff, D. D. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology* 1997, 15(6), 2403-2413.
4. Conroy T, M.D., and al. for the Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer and the PRODIGE Intergroup : FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer; *N Engl J Med* 2011; 364:1817-1825
5. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al: OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – A GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006 24:394-400.
6. Koopman M, Simkens L, May AM, et al. Final results and subgroup analyses of the phase III CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine + bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy + bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014. 32: 5S (suppl; abstr 3504)

7. Cartwright TH and al. Use of first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: FOLFIRINOX versus gemcitabine-based therapy ; J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4132)
8. Cartwright, T. H., Cohn, A., Varkey, J. A., Chen, Y. M., Szatrowski, T. P., Cox, J. V., & Schulz, J. J. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology* 2002, 20(1), 160-164.
9. Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D. D., Valle, J. W., Smith, D., Steward, W., ... & Neoptolemos, J. P. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology* 2009, 27(33), 5513-5518.
10. Thomas H. Cartwright, Allen Cohn, Jerry A. Varkey, Yin-Miao Chen, Ted P. Szatrowski, John V. Cox, and Joseph J. Schulz. Phase II Study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001 ;20 :160-164
11. Rossi, D., Alessandrini, P., Catalano, V., Giordani, P., Fedeli, S. L., Fedeli, A., ... & Catalano, G. Safety profile and activity of lower capecitabine dose in patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer* 2007, 7(11), 857-860.
12. Hennessy, B. T., Gauthier, A. M., Michaud, L. B., Hortobagyi, G., & Valero, V. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at MD Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Annals of oncology* 2005, 16(8), 1289-1296.
13. Cappuzzo, F., Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicens, S., Szczésna, A., Juhász, E., ... & Giaccone, G. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology* 2010, 11(6), 521-529.

14. Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., Hecht, J. R., Gallinger, S., ... & Parulekar, W. 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. *Journal of clinical oncology* 2007, 25(15), 1960-1966.
15. Lopez, R., and al Phase II trial of erlotinib plus capecitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic cancer (XELTA study). *Anticancer research*, 2013 33(2), 717-723.
16. Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, Malka D, Artru P, Gauthier M, Lecomte T, et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGEO randomized phase II study (FIRGEM). *Eur J Cancer* 2014;50(18):3116-24

## ❖ Titles and legends to tables and figures

Table 1: Patient flow chart

Table 2: Population characteristics

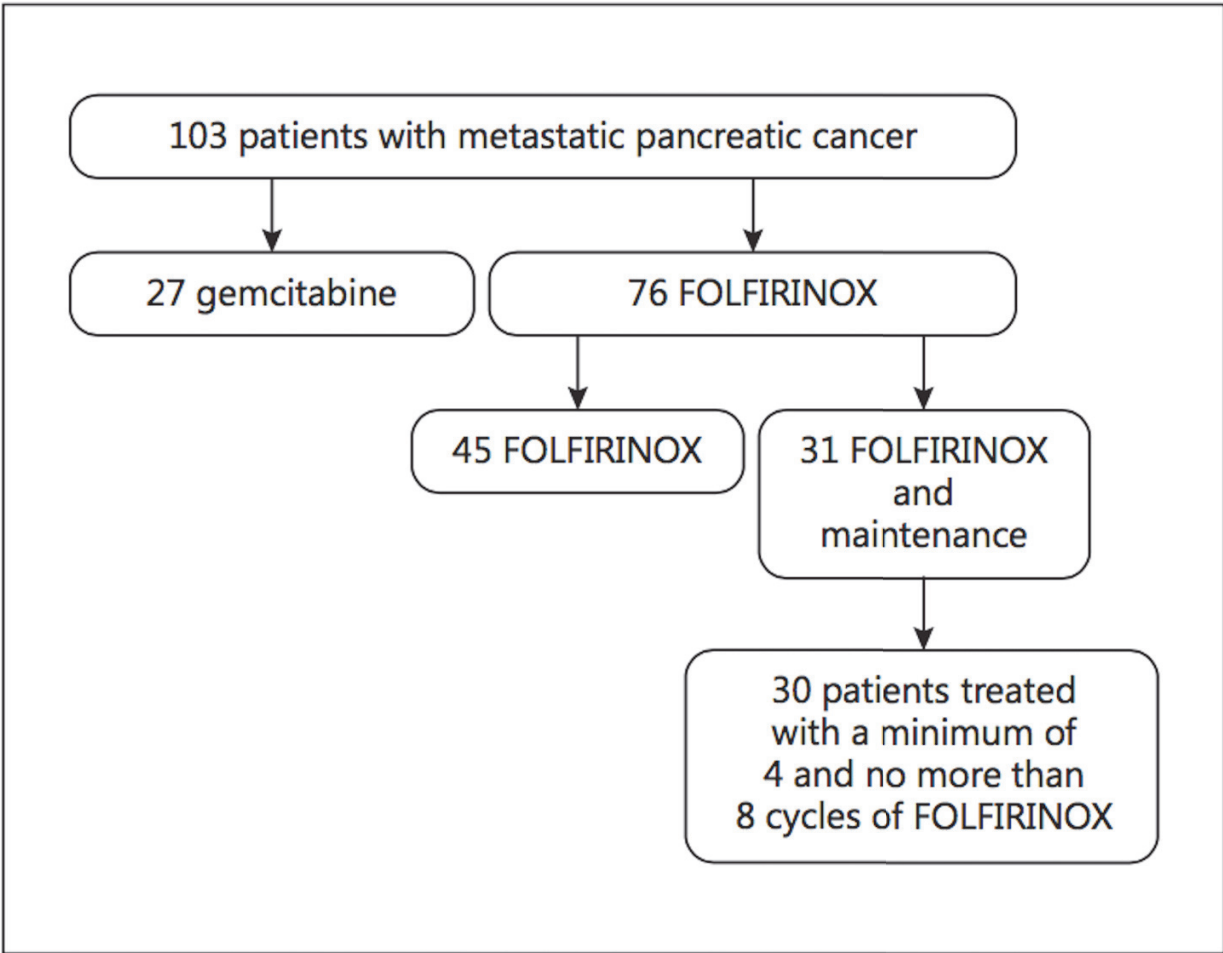
Table 3: Toxicities related to capecitabine treatment

Figure 1: Overall survival

Figure 2: Progression free survival 1

Figure 3: Progression free survival 2

Figure 4: Time to Treatment Failure



**Table 1: Patient flow chart**

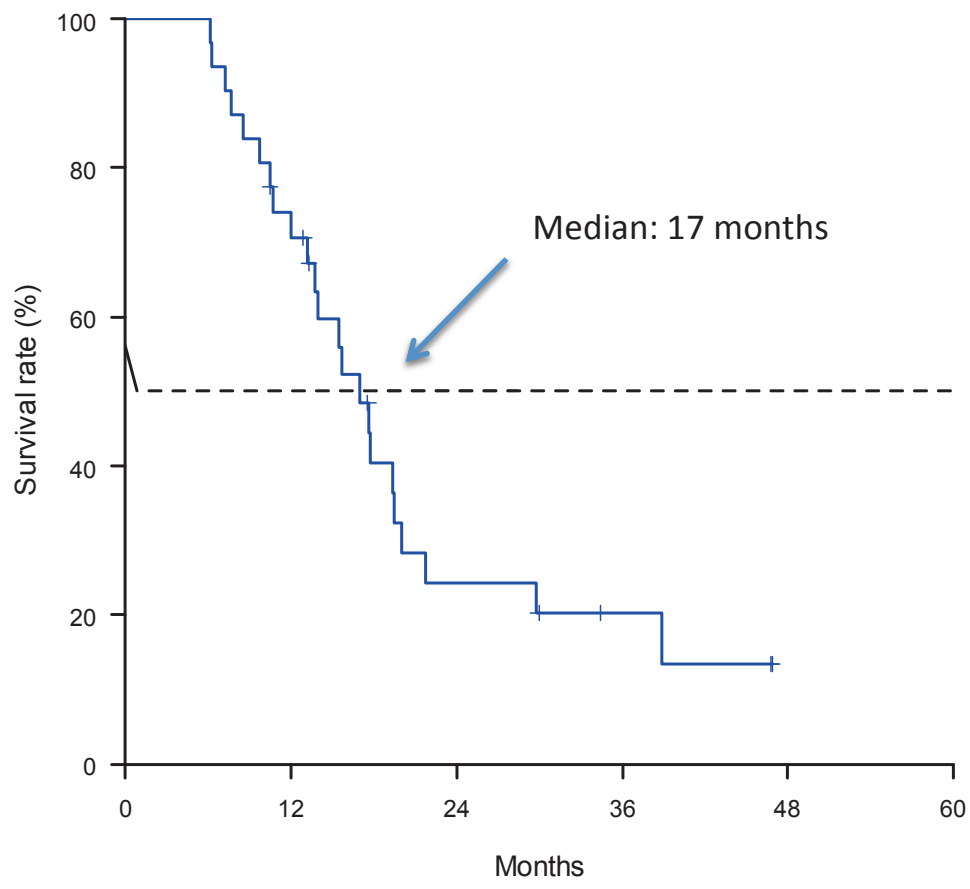


<b>Characteristics</b>		<b>Population</b>	<b>Median or %</b>
<b>Gender</b>	Man	13	43,3
	Woman	17	56,7
<b>Age (years)</b>		43-78	63,2
<b>Histology</b>	Adenocarcinoma	30	100
<b>PS</b>	0	13	43,3
	1	17	56,7
<b>Number of metastatic sites (liver, peritoneal, lung)</b>	1	24	80
	2	5	16,7
	3	1	3,3
<b>Prior therapies</b>	None	21	70
	Surgery + adjuvant gemcitabine	6	20
	Chemoradiotherapy with Gemcitabine	3	10

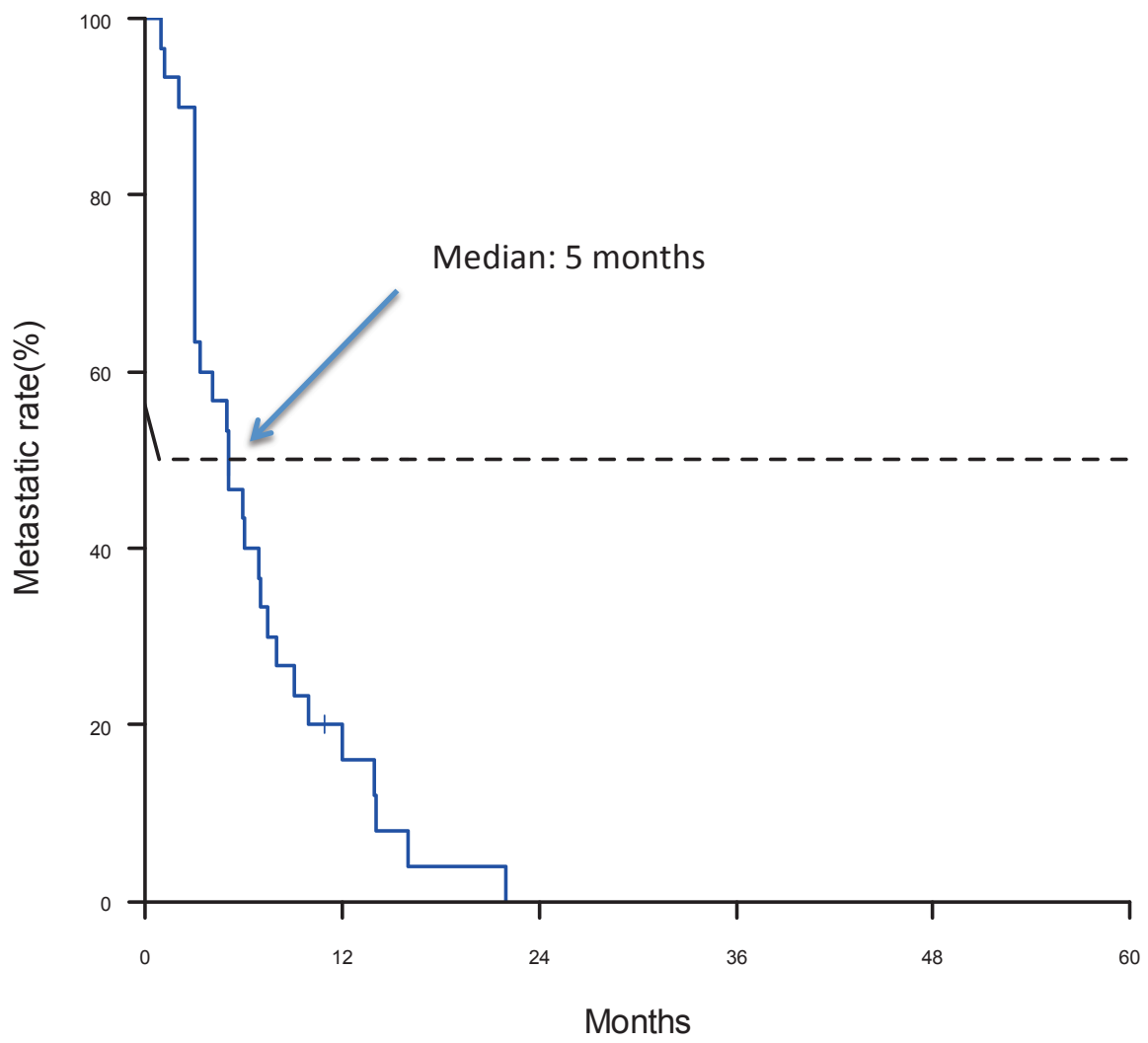
**Table 2: Population characteristics**

<b>Toxicities (grade)</b>	<b>G1/G2</b>	<b>G3/G4</b>
<b>Hand Foot Syndrom</b>	<b>11 (36,6%)</b>	<b>5 (16.6 %)</b>
<b>Nausea/vomiting.</b>	<b>3 (10 %)</b>	<b>0 (0 %)</b>
<b>Diarrhea</b>	<b>6 (20 %)</b>	<b>0 (0 %)</b>
<b>Mucositis</b>	<b>0 (0 %)</b>	<b>1 (3.3 %)</b>
<b>Myalgia</b>	<b>1 (3.3 %)</b>	<b>0 (0 %)</b>
<b>Anorexia</b>	<b>1 (3.3 %)</b>	<b>0 (0 %)</b>
<b>Asthenia</b>	<b>0 (0 %)</b>	<b>1 (3.3 %)</b>

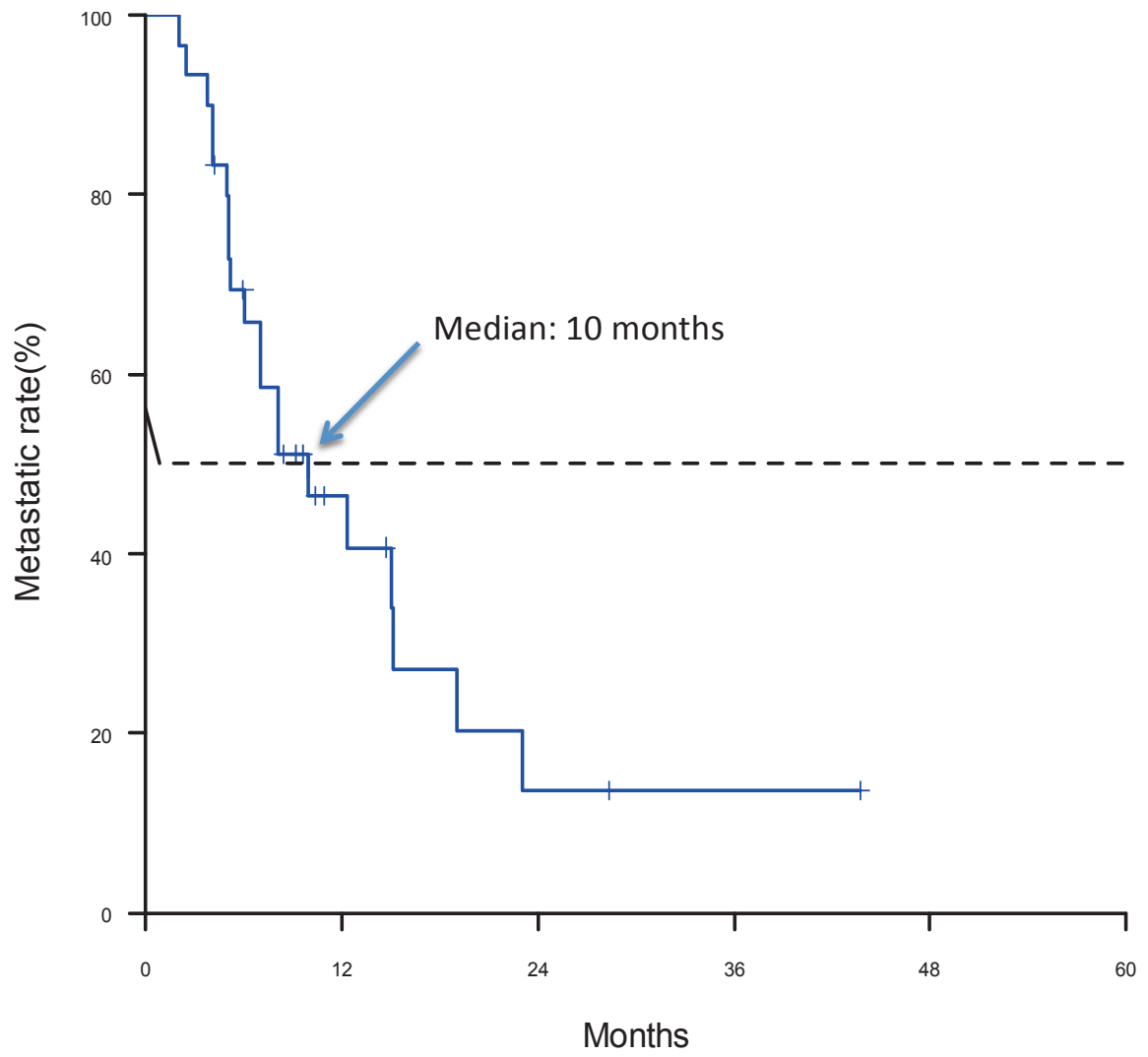
**Table 3: Toxicities related to Capecitabine treatment**



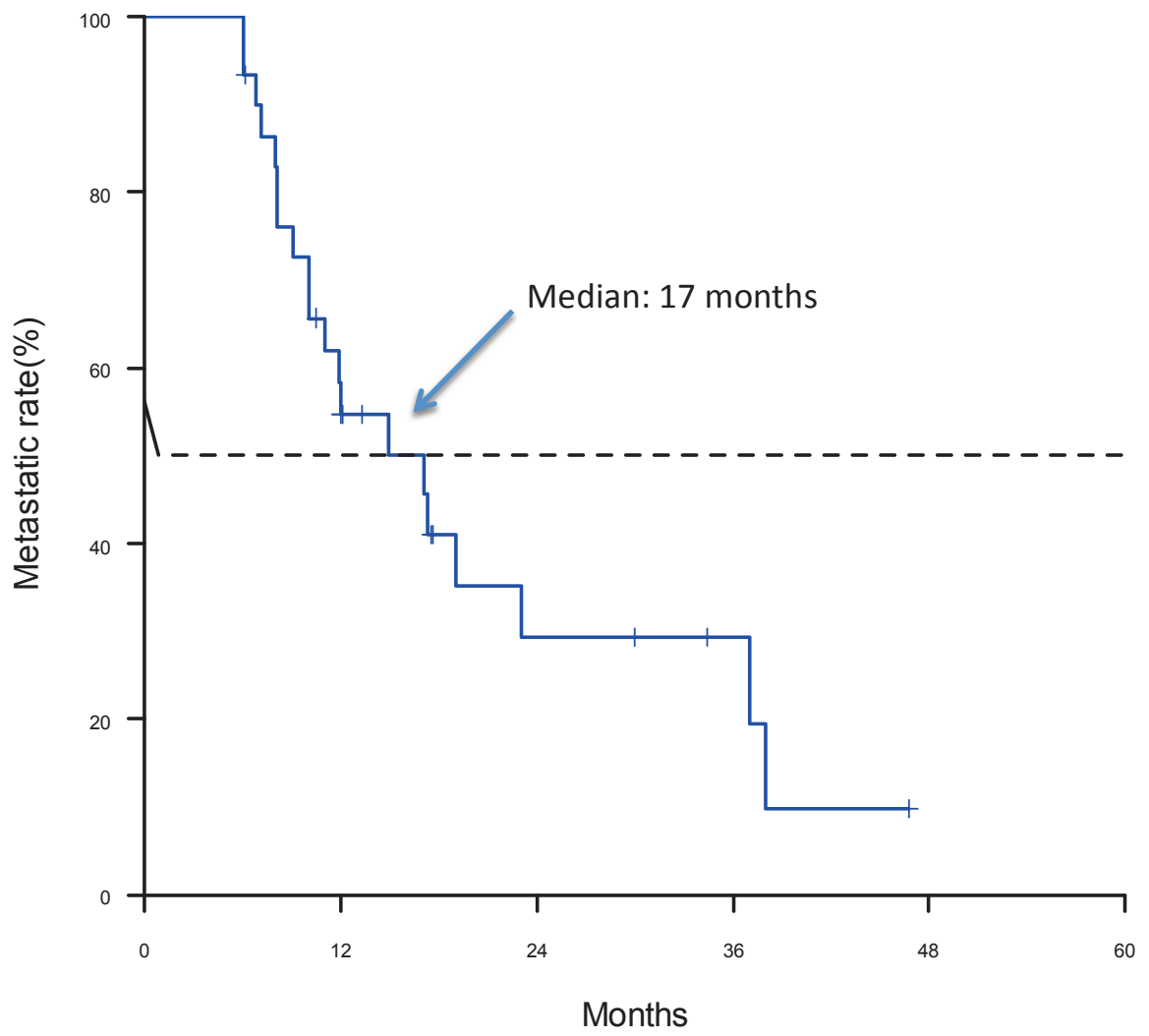
**Figure 1 : Overall survival**



**Figure 2: Progression free survival 1**



**Figure 3: Progression free survival 2**



**Figure 4: Time to Treatment Failure**

### **III. CONCLUSION**

Les cancers sont à l'origine d'une grande partie des décès dans les pays développés [1,2]. Des progrès thérapeutiques majeurs ont été réalisés durant les dernières décennies tant en chirurgie qu'en radiothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées [3]. Ces progrès thérapeutiques, couplés aux progrès diagnostiques et au développement de campagnes de dépistage, ont conduit à une amélioration de la survie d'un certain nombre de cancers [1]. Malgré ces progrès, certains cancers, dont fait partie le cancer du pancréas, voient leur incidence augmenter de façon très importante et gardent un pronostic très sombre, peu modifié au cours du temps.

Pour la première fois dans une étude de phase III incluant des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique, une survie globale médiane de près d'un an a été obtenue dans le bras Folfirinox [4].

Malgré cet avantage de survie, l'enthousiasme a été tempéré par une toxicité accrue par rapport à la gemcitabine.

En effet le profil de tolérance du traitement par FOLFIRINOX était moins favorable que la gemcitabine, avec une incidence plus élevée de neutropénies, neutropénies fébriles, de thrombocytopénies, de diarrhées et de neuropathies.

Pour retarder la détérioration de la qualité de vie, et éviter l'arrêt de la chimiothérapie pour cause de neurotoxicité avant la progression de la maladie, nous avons évalué rétrospectivement une stratégie d'entretien continue.

Considérant que l'oxaliplatine et l'irinotécan sont responsables de la majorité des toxicités liées au traitement, après un nombre limité de cycles de Folfirinox, le 5FU seul a été poursuivi sous sa voie orale, sous la forme d'une prodrogue, la capécitabine.

Le traitement par capécitabine semblait une bonne option compte tenu de profil de sécurité généralement tolérable avec l'avantage d'une administration orale.

La survie globale médiane dans notre étude était de 17 mois. Les taux de survie étaient de 73% à 1 an (IC à 95% de 0,59 à 0,91) et de 25% à 2 ans (IC à 95% de 0,13 à 0,50).

La survie sans progression médiane au cours du traitement par capécitabine (PFS 1) était de 5 mois, ce qui semble montrer un certain effet antinéoplasique.

Vingt-neuf patients ont connu une progression de la maladie au cours du traitement de la capécitabine (96,7%). Après la progression de la maladie, la survie sans progression médiane (PFS 2) était de 10 mois. Si l'on s'intéresse à l'intervalle entre la date de début du traitement par FOLFIRINOX et la deuxième progression de la maladie, le temps médian jusqu'à échec du traitement est de 17 mois.

La stratégie d'entretien avec la capécitabine semble donc efficace sans compromettre l'efficacité du FOLFIRINOX et permet d'obtenir des médianes de survie globale et sans progression prometteuses.

Dans notre étude, la dose moyenne de capécitabine était 2000 mg / m<sup>2</sup>.

A cette posologie, les toxicités gastro-intestinales et dermatologiques étaient importantes. Pendant le traitement d'entretien, 74% de nos patients ont présenté au moins un événement indésirable et la réduction de la dose était fréquente (35%).

Par ailleurs la possibilité de ré administrer un traitement par FOLFIRINOX a été rendue difficile du fait de la survenue de la neuropathie sensorielle secondaire à l'oxaliplatine.

Nous savons en effet que la majorité des patients cessera le traitement par oxaliplatine en raison de la neurotoxicité et cela avant l'apparition d'une progression de la maladie.

Nous espérons que l'arrêt précoce permettrait non seulement d'améliorer la qualité de vie mais également la réintroduction d'une dose d'oxaliplatine similaire ou même supérieure.



Malheureusement, le taux de neuropathie sévère dans notre étude était similaire à l'étude de Conroy et al.

Il est assez difficile de tirer des conclusions à partir d'une étude rétrospective monocentrique. Notre population était assez similaire à PRODIGE étude 4/11 ACCORD, cependant une comparaison directe à l'étude d'enregistrement est difficile car nous avons choisi un groupe de bon pronostic avec des patients sans progression après induction par Folfirinox.

Bien que ces résultats semblent intéressants et permettre une meilleure gestion du traitement par Folfirinox et des effets secondaires, il y a beaucoup de questions sans réponse qui entourent le traitement d'entretien dans le cancer du pancréas métastatique.

Le traitement d'entretien ne sera probablement pas bénéfique pour tous les patients, et il sera nécessaire d'identifier les outils de sélection.

Le rôle de la chimiothérapie d'entretien dans le cancer du pancréas métastatique est actuellement testé dans une étude multicentrique française de Phase II / III.

L'étude PANOPTIMOX / PRODIGE 35 comparera 3 bras:

- Bras A: FOLFIRINOX toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou apparition de toxicités inacceptables
- Bras B: 4 mois (8 cures) de FOLFIRINOX puis si la maladie n'est pas progressive, LV5FU2 en entretien jusqu'à progression (reprise du FOLFIRINOX à la progression)
- Bras C: FIRGEM, Alternance de 2 mois de FOLFIRI3 (4 cures) avec 2 mois de gemcitabine à 1000 mg/m<sup>2</sup>/semaine, 3 semaines sur 4 (2 cures) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

## ❖ Références de la conclusion

1. SIEGEL R., MA J., ZOU Z., et al. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2014, vol 64, no 1, p. 9–29
2. JEMAL A., BRAY, F., Center MM., et al. Global cancer statistics, 2011. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2011, vol 61, no 2, p. 69–90
3. GRALOW, J, OZOLS, R, BAJORIN, D, *et al.* Clinical cancer advances 2007: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening—a report from the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, vol. 26, no 2, p. 313-325.
4. CONROY, T, DESSEIGNE, F, YCHOU, M, *et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011, vol. 364, no 19, p. 1817-1825.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

SEER : Surveillance Epidemiology and End Results programm

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

RR : Risque Relatif

IC : Intervalle de Confiance

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colon Cancer

PAF: Polypose Adénomateuse Familiale

BRCA: BReast CAncer

FAMMM: Familial Atypical Multiple Mole Melanoma

EGFr : Epithelial Growth Factor Receptor

EMA : European Medicines Agency

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

NEJM: New England Journal of Medecine

HR: Hazard Ratio

5FU: 5 Fluorouracile

PFS: Progression Free Survival

OS: Overall Survival

MPC: Metastatic Pancreatic Cancer

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

PS: Performans Status

BMI: Body Mass Index

CT: Computerized Tomography

TTF: Time to Treatment Failure

US: United States

QOL: Quality Of Life

NSCLC: Non-Squamous Cell Lung Cancer

ORR : Objective Response Rate

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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