

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 197

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES d'oncologie médicale)

par

Marie Robert
née le 17 août 1984 à Léhon

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2014

**DECROISSANCE DU CA19-9 APRES TRAITEMENT PAR
FOLFIRINOX OU GEMCITABINE DANS LES CANCERS DU PANCREAS
AVANCES : PROTOCOLE ACCORD11/PRODIGE4 ET ETUDE D'UNE COHORTE
DE VALIDATION**

Président : Monsieur le Professeur Bennouna Jaafar

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frenel Jean-Sébastien

Remerciements

Au Professeur Bennouna d'avoir accepté d'être mon président de jury et de m'avoir proposé ce travail de thèse. Avec toute ma reconnaissance pour votre aide et vos encouragements au cours de ces 5 années d'internat.

Au Docteur Frenel de m'avoir guidée dans l'élaboration de ce travail de thèse. Merci pour tes conseils, tes remarques et ta patience.

Au Professeur Matysiak-Budnik. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Professeur Paineau d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Au Professeur Douillard d'avoir accepté de vous rendre disponible ce jour

Au Professeur Conroy d'avoir donné son accord pour l'utilisation des données de l'essai ACCORD11/PRODIGE4.

Au Dr Marta Jarlier d'avoir réalisé l'analyse statistique de la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4.

Au Dr Loïc Champion d'avoir réalisé l'analyse statistique portant sur la cohorte de validation. Merci pour votre patience et votre rapidité à répondre à mes questions.

A Guillaume. Merci pour ta patience et tes allers retours à l'imprimerie et ailleurs... merci d'être là.

A mes parents pour m'avoir toujours laissée libre de mes décisions et accompagnée au fil de ces onze années d'études médicales.

A ma sœur, Pauline. Merci de m'avoir soutenue pendant ces années d'études et surtout de m'avoir supportée pendant nos quelques années de cohabitation ;-)

A mes fidèles amis et compères de préparation à l'internat: Anne-Mathilde, Clément et Mathieu. Merci pour tous ces moments partagés... L'aventure continue...

A mes amies « gériatres » pour avoir rendu inoubliable mon semestre en gériatrie. Merci à Marine, Marianne, Anaïs, Agnès, Laure et Anne.

A Marie et Emmanuel. Grâce à vous, « radiotherapy rocks » !

A toute l'équipe paramédicale et médicale de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest.

Au Dr Sandrine Hired d'avoir accompagné mes premiers pas d'interne et de m'avoir confortée dans le choix de cette spécialité.

Au Dr Véronique Barbarot pour sa bonne humeur et son humanité. Tu restes un modèle pour moi au quotidien.

Au Dr Anne-Laure Bedel pour m'avoir permis « d'atterrir » en douceur en hôpital de jour lors de mes débuts.

Au Professeur Campone de m'avoir confié certains projets.

Table des matières

1) Introduction	6
2) Matériels et méthodes.....	7
a) Patients.....	7
b) Mesure du CA19-9	7
c) Analyse statistique	7
3) Résultats	9
a) Patients de l'essai ACCORD 11/PRODIGE4.....	9
b) Patients de la cohorte de validation	11
c) Cinétique du CA19-9 dans la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4.....	12
d) Cinétique du CA19-9 dans la cohorte de validation.....	13
e) Relation entre la décroissance du CA19-9 et la survie dans la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4.....	14
f) Relation entre la décroissance du CA19-9 et la survie dans la cohorte de validation...	19
4) Discussion	21
5) Références	25
6) Annexe : Abstract présenté lors de la session poster à l'ASCO en mai 2014.....	27

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques à l'inclusion de la population randomisée et de la population sélectionnée

Tableau 2. SG et SSP de la population randomisée et de la population sélectionnée

Tableau 3. Caractéristiques des patients à l'inclusion de la cohorte de validation

Tableau 4. Meilleures décroissances post-inclusion du CA19-9 dans la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4

Tableau 5. Meilleures décroissances post-inclusion du CA19-9 dans la cohorte de validation

Tableau 6. Efficacité clinique en fonction des seuils de diminution du CA19-9 (bras FOLFIRINOX versus gemcitabine)

Tableau 7. Comparaison des SG et SSP selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines ($\geq 20\%$ versus $< 20\%$) dans le bras FOLFIRINOX

Tableau 8. SG et SSP en fonction des seuils de décroissance du CA19-9 dans la cohorte de validation

Tableau 9. Tableau récapitulatif : Essais publiés ayant étudié la décroissance du CA19-9 comme marqueur prédictif de la SG

LISTE DES FIGURES

Figure 1a. SG pour les patients de la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4 selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines ($< 20\%$ versus $\geq 20\%$)

Figure 1b. SSP pour les patients de la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4 selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines ($< 20\%$ versus $\geq 20\%$)

Figure 2a. SG chez les patients avec une décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ (bras FOLFIRINOX versus gemcitabine)

Figure 2b. SSP chez les patients avec une diminution du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ (bras FOLFIRINOX versus gemcitabine)

Figure 3a. SG dans le bras FOLFIRINOX selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines ($\geq 20\%$ versus $< 20\%$)

Figure 3b. SSP dans le bras FOLFIRINOX selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ versus $< 20\%$)

LISTE DES ANNEXES

Poster présenté au congrès ASCO 2014

1) Introduction

Le cancer du pancréas est la 4^{ème} cause de décès par cancer en Europe et aux Etats-Unis (1–3). Alors que l'incidence chez les hommes est stable depuis les années 1970, celle des femmes est en augmentation (4). Le pronostic reste sombre avec une survie à 5 ans de 5-6% (5,6) et une mortalité proche de son incidence.

La majorité des patients est diagnostiquée à un stade localement avancé ou métastatique et le traitement repose alors sur la chimiothérapie. Le FOLFIRINOX est devenu le traitement de référence de 1^{ère} ligne dans le cancer du pancréas métastatique depuis l'essai français de phase III randomisé le comparant à la gemcitabine (7).

A ce jour, aucun biomarqueur prédictif de la réponse à la chimiothérapie n'a été identifié. Le CA 19-9 (Carbohydrate antigen 19-9), un antigène du système Lewis, est un marqueur sérique spécifique et sensible du cancer du pancréas (8,9). Il est élevé pour 60-80% des patients atteints de cancer du pancréas localement avancé ou métastatique (10). Néanmoins, 10% de la population générale exprime le phénotype Le^{a-b-} et ne peut donc pas synthétiser le CA19-9 (11). Plusieurs études ont montré une corrélation entre la décroissance du CA19-9 pendant la chimiothérapie et le taux de réponse (12–16). Une association entre une décroissance du CA19-9 pendant la chimiothérapie et une amélioration de la survie a été rapportée (13,14,16–19). La notion de réponse associée à ce biomarqueur n'est cependant pas définie. La plupart des études ont pris comme seuil de réponse une diminution >20% ou >50% du CA19.9 à 8 semaines par rapport à la valeur initiale (10,13,14,16). Selon l'étude rétrospective de Reni et al, une décroissance > 89% versus 50% serait associée à une meilleure survie globale (12). Dans une analyse rétrospective de 76 patients, une décroissance du CA19-9 >25%, >50% et >75% pendant la chimiothérapie par gemcitabine était associée à un bénéfice en survie (18).

L'ensemble des études rapportées a évalué l'impact pronostique de la cinétique de décroissance du CA19-9 pour des chimiothérapies à base de gemcitabine alors que le FOLFIRINOX est devenu le nouveau standard thérapeutique.

Cette étude rétrospective analyse l'impact de la décroissance du CA19-9 sur la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique ou localement avancé traités par FOLFIRINOX dans le cadre de l'essai ACCORD11/PRODIGE4. Les résultats obtenus ont ensuite été validés dans une cohorte rétrospective indépendante.

2) Matériels et méthodes

a) Patients

L'étude de phase III ACCORD11/PRODIGE4 comparant un traitement par gemcitabine à une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX a randomisé 342 patients ayant un cancer du pancréas métastatique prouvé histologiquement. Les dosages du CA19-9 étaient disponibles à l'inclusion pour tous les patients. Les patients ayant une valeur de CA19-9 normale et ceux n'ayant qu'une mesure de CA19-9 à l'inclusion ont été exclus de cette analyse. Enfin, pour obtenir une population homogène, n'ont été inclus que les patients dont la première évaluation du CA19-9 était à 8 semaines +/- 2 semaines post-début de la chimiothérapie.

Les résultats obtenus à partir l'essai ACCORD11/PRODIGE4 ont été validés par une cohorte indépendante de 53 patients traités par FOLFIRINOX à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (St Herblain, France) et au Centre Eugène Marquis (Rennes, France) de novembre 2009 à juillet 2013.

b) Mesure du CA19-9

Les critères d'éligibilité pour cette analyse exploratoire rétrospective étaient la mesure du CA19-9 avant traitement puis toutes les 8 semaines +/- 2. Au moins 2 dosages devaient être disponibles dont le 2^{ème} à 8 semaines +/-2.

Les mesures de CA19-9 étaient pratiquées dans différents laboratoires en fonction des patients.

c) Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion, le dosage de CA19-9 à l'inclusion et à la semaine 8 (+/- 2 semaines) ainsi que les variables liées à la réponse aux traitements ont été décrites en utilisant les statistiques descriptives usuelles.

Les patients étaient classés en fonction de la décroissance du CA19-9. Celle-ci était analysée à 8 semaines ainsi que sur l'ensemble de la période du traitement définie comme la « meilleure décroissance post-inclusion du CA19-9 ». Les seuils de décroissance choisis de 20% et 90% définissent les sous-groupes (décroissance < 20% versus $\geq$ 20% et décroissance < 90% versus $\geq$ 90%). Pour chaque sous-groupe de décroissance, défini pour chaque variable « décroissance du CA19-9 à 8 semaines » et « meilleure décroissance post-inclusion du

CA19-9 » selon les seuils 20% et 90%, la survie globale était analysée par la méthode de Kaplan-Meier. Le test de Cox et du log-rank étaient utilisés pour explorer la relation entre les niveaux de décroissance du CA19-9, la survie globale et la survie sans progression.

Toutes les valeurs de p reportées sont considérées statistiquement significatives lorsque $p < 0.05$.

3) Résultats

a) Patients de l'essai ACCORD 11/PRODIGE4

Cet essai a démontré une amélioration du taux de réponse objective (31,6% versus 9,4%, $p < 0,001$) et de la survie globale (11,1 mois versus 6,8 mois, HR=0,57 [0,45-0,73]) pour les patients traités par FOLFIRINOX versus gemcitabine. Ces résultats sont décrits dans la publication initiale.

Sur les 342 patients de l'essai ACCORD11/PRODIGE4, 160 étaient éligibles pour notre étude rétrospective (75 dans le bras gemcitabine et 85 dans le bras FOLFIRINOX). Ont été exclus de cette analyse, les patients ayant une valeur de CA19-9 normale ($n=59$), les patients n'ayant qu'une mesure de CA19-9 à l'inclusion ($n=70$) et les patients dont une mesure du CA 19.9 à 8 semaines +/- 2 n'était pas disponible ($n=53$).

Les caractéristiques des patients inclus dans notre analyse étaient comparables à celles de la population de l'essai initial (tableau 1). Une différence statistiquement significative en terme de SG était observée en faveur du bras FOLFIRINOX versus gemcitabine (respectivement 12 versus 7,6 mois ; HR=0,55 [IC95% : 0,38-0,79], $p = 0,001$). La SSP était significativement augmentée dans le bras FOLFIRINOX versus gemcitabine (6,7 versus 3,9 mois ; HR=0,52 [IC95% : 0,36-0,73], $p < 0,001$). Dans la population de notre analyse rétrospective, les SSP et SG sont ainsi conformes à celles de la population globale de l'essai (Tableau 2).

Tableau 1. Caractéristiques à l'inclusion de la population randomisée et de la population sélectionnée

	Population randomisée (n=342)		Population sélectionnée (n=160)	
	FOLFIRINOX (n=171)	Gemcitabine (n=171)	FOLFIRINOX (n=85)	Gemcitabine (n=75)
Caractéristiques				
Age médian, ans	61	61	60	59
Sexe - n (%)				
Homme	106 (62,0)	105 (61,4)	54 (63,5)	41 (54,7)
Femme	65 (38,0)	66 (38,6)	31 (36,5)	34 (45,3)
OMS - %				
0	64 (37,4)	66 (38,6)	35 (41,2)	29 (38,7)
1	106 (61,9)	105 (61,4)	50 (58,8)	46 (61,3)
Localisation de la tumeur primitive (%)				
Tête	67 (39,2)	63 (36,8)	34 (40,0)	29 (38,7)
Corps	53 (31,0)	58 (33,9)	26 (30,6)	24 (32,0)
Queue	45 (26,3)	45 (26,3)	20 (23,5)	20 (26,7)
Multicentrique	6 (3,5)	5 (2,9)	5 (5,9)	2 (2,7)
Nombre de sites métastatiques				
Médiane	2 (1-6)	2 (1-6)	2 (1-4)	2 (1-4)
Sites métastatiques mesurable - n. de patients/n total (%)				
foie	149/170 (87,6)	150/171 (87,7)	75/85 (88,2)	63/75 (84,0)
adénopathies	49/170 (28,8)	39/171 (22,8)	26/85 (30,6)	23/75 (30,7)
poumon	33/170 (19,4)	49/171 (28,7)	18/85 (21,2)	25/75 (33,3)
péritoine	33/170 (19,4)	32/171 (18,7)	17/85 (20,0)	13/75 (17,3)
autres	18/170 (10,6)	29/171 (17,0)	6/85 (7,1)	11/75 (14,7)

Tableau 2. SG et SSP de la population randomisée et de la population sélectionnée

		Population randomisée (n=342)	Population sélectionnée (n=160)
SSP (mois)	Bras FOLFIRINOX	6,4	6,7
	Bras gemcitabine	3,3	3,9
SG (mois)	Bras FOLFIRINOX	11,1	12
	Bras gemcitabine	6,8	7,6

b) Patients de la cohorte de validation

De novembre 2009 à juillet 2013, 75 patients ont été traités par FOLFIRINOX à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest et au Centre Eugène Marquis. Sur ces 75 patients, 53 patients ont été inclus (18 patients au Centre Eugène Marquis et 35 patients à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest). Les 22 patients exclus avaient des marqueurs normaux à l'inclusion (n=10), n'avaient aucun dosage après l'inclusion (n=6), n'avaient aucun dosage à 8 semaines (n=3) ou étaient inclus dans l'essai ACCORD11/PRODIGE4 (n=3).

La médiane de SG était de 10,7 mois et la médiane de SSP était de 8,3 mois.

Les caractéristiques des patients sont listées tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des patients à l'inclusion de la cohorte de validation

	Nombre (%)
Age médian, ans	60,96 (32-74)
Sexe - n (%)	
Homme	31 (58,5)
Femme	22 (41,5)
OMS - %	
0	13 (24,5)
1	29 (54,7)
2	1 (1,9)
Données manquantes	10 (18,9)
Localisation de la tumeur primitive (%)	
Tête	19 (35,8)
Corps	10 (18,9)
Queue	15 (28,3)
Multicentrique	8 (15,1)
Données manquantes	1 (1,9)
Localement avancé	11 (20,8)
Métastatique	42 (79,2)
Nombre de sites métastatiques	
Médiane	2 (1-4)
Sites métastatiques mesurable - n. de patients/n total (%)	
foie	38/42 (90,5)
adénopathies	2/42 (4,8)
poumon	6/42 (14,3)
péritoine	3/42 (7,1)
autres	3/42 (7,1)

c) Cinétique du CA19-9 dans la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4

A l'inclusion, la valeur médiane du CA19.9 était de 1858 u/ml pour les patients traités par gemcitabine et 2000 u/ml pour ceux traités par FOLFIRINOX. A 8 semaines post-inclusion, les valeurs médianes étaient respectivement de 855 u/ml et 1160 u/ml.

Une décroissance des valeurs de CA19-9 à 8 semaines de plus de 20% était retrouvée pour 58,8% des patients dans le bras FOLFIRINOX (50/85) et 52,0% dans le bras Gemcitabine (39/75) (p=0,386). Neuf patients dans le bras FOLFIRINOX (10,6%) et 10 dans le bras

Gemcitabine (13,3%) avaient une décroissance des valeurs de CA19-9 à 8 semaines de plus de 90% (p=0,592).

Le tableau 4 montre les « meilleures décroissances post-inclusion du CA19-9 » observées sur l'ensemble de la période du traitement.

Tableau 4. Meilleures décroissances post-inclusion du CA19-9 dans la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4

Degré de décroissance du CA19.9	Gem n = 75	FOLFIRINOX n = 85	p
Patients avec une meilleure décroissance du CA19.9 $\geq 20\%$, n (%)	42 (56,0)	60 (70,6)	0,055
Patients avec une meilleure décroissance du CA19.9 $\geq 90\%$, n (%)	15 (20,0)	29 (34,1)	0,046

d) Cinétique du CA19-9 dans la cohorte de validation

A l'inclusion, la valeur médiane du CA19.9 était de 1503 u/ml. A 8 semaines post-inclusion, la valeur médiane était de 1135 u/ml.

Une décroissance des valeurs de CA19-9 à 8-semaines de plus de 20% était retrouvée chez 62,3% des patients (33/53), et un patient (1,89%) avait une décroissance à 8 semaines de plus de 90%.

Le tableau 5 montre les « meilleures décroissances post-inclusion du CA19-9 » observées sur l'ensemble de la période de traitement.

Tableau 5. Meilleures décroissances post-inclusion du CA19-9 dans la cohorte de validation

Degré de décroissance du CA19.9	
Patients avec une meilleure décroissance du CA19.9 $\geq 20\%$, n (%)	45 (84,9)
Patients avec une meilleure décroissance du CA19.9 $\geq 90\%$, n (%)	9 (16,9)

e) Relation entre la décroissance du CA19-9 et la survie dans la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4

La décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ était significativement corrélée à une meilleure survie globale [10,3 vs 7,8 mois; HR 0,57(IC95%: 0,40-0,81); $p=0,002$] et une meilleure survie sans progression [6,1 vs 3,9 mois, HR=0,58 (IC95%: 0,42-0,81), $p=0,001$] (Figures 1a et 1b).

Figure 1a. SG pour les patients de la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4 selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines (<20% versus $\geq 20\%$)

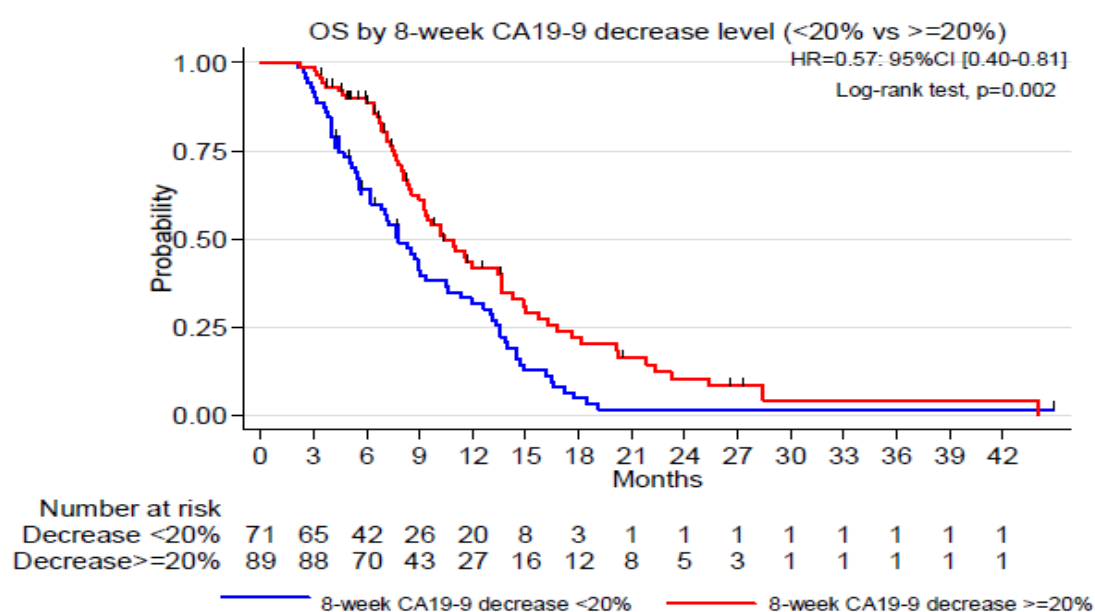
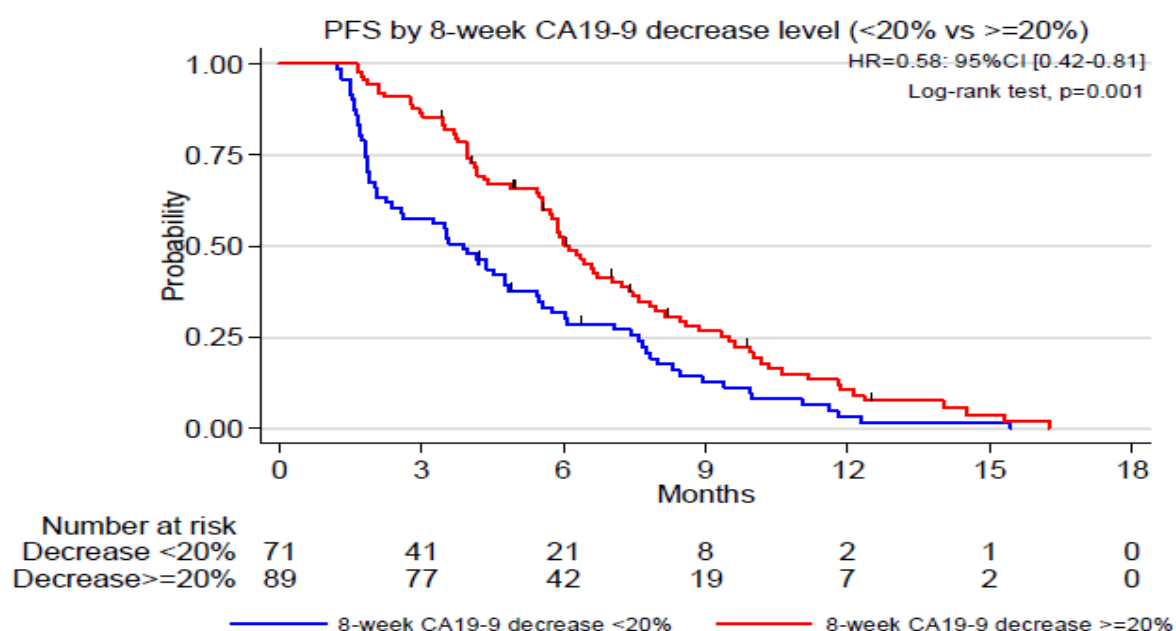


Figure 1b. SSP pour les patients de la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4 selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines (<20% versus ≥20%)



Le nombre de patient ayant une décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ était significativement augmenté dans le groupe FOLFIRINOX (58,8% versus 52,0% dans le groupe gemcitabine ; $p=0,021$). Cette décroissance était associée à une amélioration de la SG, de la SSP et du taux de réponse (Figures 2a. et 2b. et Tableau 6).

Le nombre de patient ayant une « meilleure décroissance du CA19-9 » $\geq 20\%$ était significativement augmenté dans le groupe FOLFIRINOX (70,6% vs 56,0% ; $p=0,003$). Cette décroissance était associée à un bénéfice en SG, en SSP et du taux de réponse objective (Tableau 6). Parmi les patients avec une meilleure diminution du CA19-9 $< 20\%$, la médiane de SG était de 8,3 mois dans le groupe FOLFIRINOX et de 5,6 mois dans le groupe gemcitabine (HR 0,74 [0,43-1,30]; $p=0,298$).

Lorsque la « meilleure décroissance du CA19-9 » était $\geq 90\%$, une différence significative était observée en faveur du groupe FOLFIRINOX (médiane de SG: 13,7 vs 8,6 mois; HR 0,27 [0,11-0,65]; $p=0,003$). La SSP était supérieure pour le groupe FOLFIRINOX versus gemcitabine (9,9 vs 6,0 mois) mais la différence n'était pas statistiquement significative (HR 0,54 [0,26-1,11]; $p=0,094$).

Figure 2a. SG chez les patients avec une décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ (bras FOLFIRINOX versus gemcitabine)

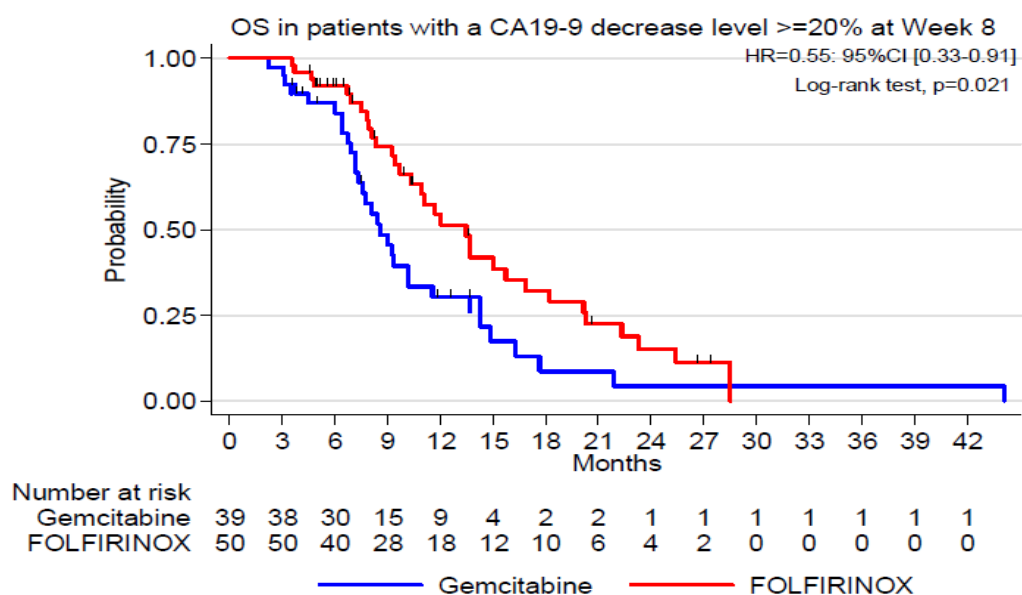


Figure 2b. SSP chez les patients avec une diminution du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ (bras FOLFIRINOX versus gemcitabine)

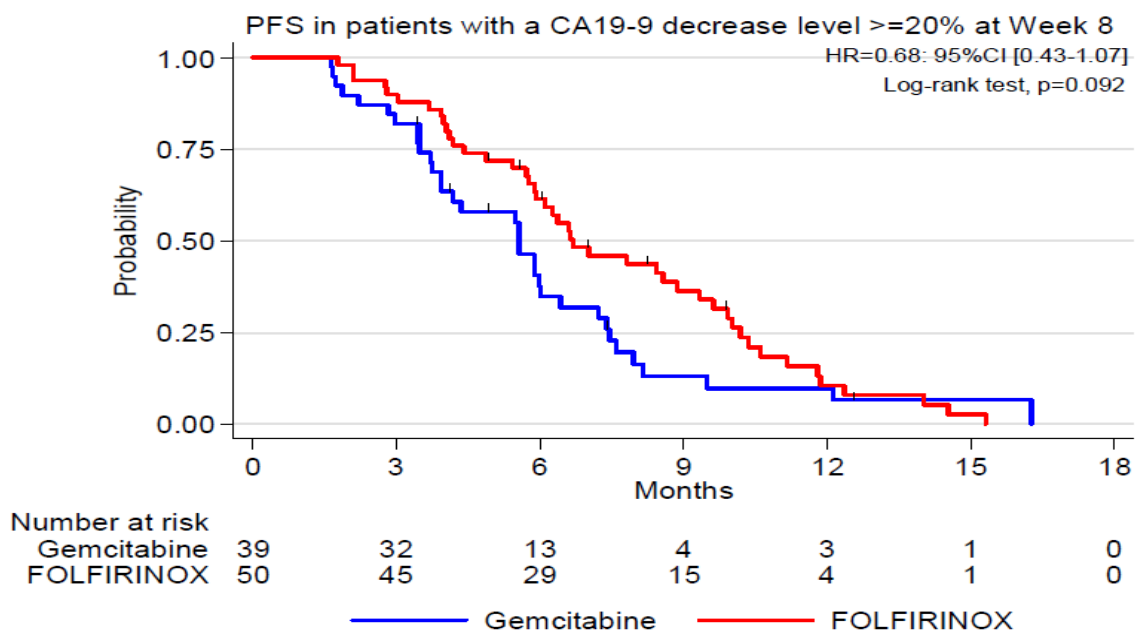


Tableau 6. Efficacité clinique en fonction des seuils de diminution du CA19-9 (bras FOLFIRINOX versus gemcitabine)

	FOLFIRINOX n=85	Gem n=75
Meilleure décroissance du CA19-9 $\geq 20\%$, n(%)	60 (70,6)	42 (56,0)
Taux de réponse objective, %	45,0	21,4
Médiane de SG, mois	13,7	8,6
SG à 1 an, %	59,6	31,5
HR (IC95%)	0,49 [0,31-0,79]	
p	0,003	
Décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$, n(%)	50 (58,8)	39 (52,0)
Taux de réponse objective, %	44,0	23,1
Médiane de SG, mois	13,5	8,6
SG à 1 an, %	54,4	30,0
HR (IC95%)	0,55 [0,33-0,91]	
p	0,021	

Pour chacun des bras (FOLFIRINOX et gemcitabine), la SG est supérieure pour les patients ayant présenté une décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ (versus $<20\%$) : avec respectivement, un HR à 0,59 (IC95% : 0,36-0,97), $p = 0,038$ (Figures 3a et 3b) et un HR à 0,53 (IC95% : 0,33-0,89), $p = 0,016$. Concernant la SSP, seule une différence est observée dans le bras gemcitabine. Aucune différence statistiquement significative n'est montrée en terme de SG et de SSP pour le seuil 90%. Le tableau 7 résume ces résultats pour le bras FOLFIRINOX.

Tableau 7. Comparaison des SG et SSP selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines ($\geq 20\%$ versus $<20\%$) dans le bras FOLFIRINOX

	CA19-9 à 8 semaines $<20\%$	CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$
N (%)	35 (41,2)	50 (58,8)
SG		
Médiane de SG (mois, IC95%)	10,5 (7,7-13,5)	13,5 (9,7-16,8)
HR (IC95%)	0,59 (0,36-0,97)	
p	0,038	
SSP		
Médiane de SSP (mois, IC95%)	7,1 (4,2-8,0)	6,7 (5,9-9,3)
HR (IC95%)	0,79 (0,50-1,25)	
p	0,309	

Figure 3a. SG dans le bras FOLFIRINOX selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines ($\geq 20\%$ versus $<20\%$)

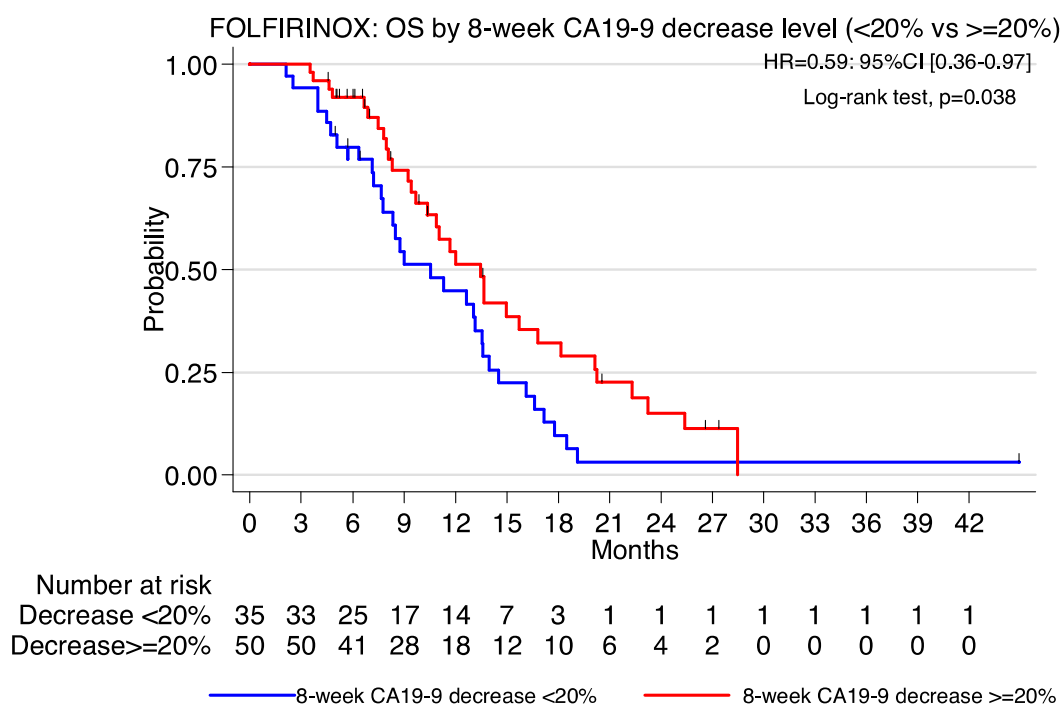
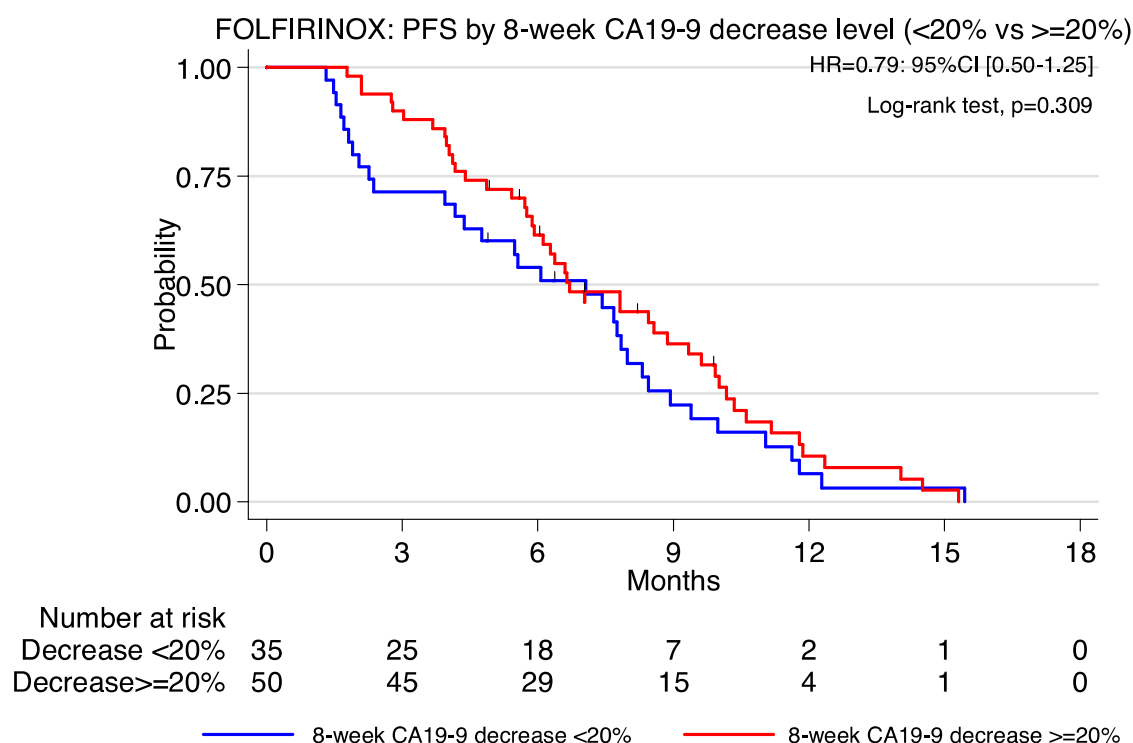


Figure 3b. SSP dans le bras FOLFIRINOX selon la décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ versus $<20\%$)



f) Relation entre la décroissance du CA19-9 et la survie dans la cohorte de validation

La décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ était statistiquement associée à un bénéfice en SG. Aucune corrélation n'était montrée avec la SSP.

Une « meilleure décroissance du CA19-9 » $\geq 20\%$ était statistiquement associée à un bénéfice en SG et SSP. Pour les patients avec une « meilleure décroissance du CA19-9 » $\geq 90\%$, une corrélation n'existait qu'avec la SG. (Tableau 8).

Tableau 8. SG et SSP en fonction des seuils de décroissance du CA19-9 dans la cohorte de validation

	SG	SSP
Décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ (vs $<20\%$) HR (95%IC) p	0,46 (0,24-0,88) p=0,019	0,60 (0,33-1,09) p=0,094
Meilleure décroissance du CA19-9 $\geq 20\%$ (vs $<20\%$) Valeurs médianes de survie (mois) HR (95%IC), p	12,38 0,19 (0,08-0,47) p<0,0001	8,64 0,09 (0,03-0,29) p<0,0001
Meilleure décroissance du CA19-9 $\geq 90\%$ (vs $<90\%$) Valeurs médianes de survie (mois) HR (95%IC) p	18,50 0,26 (0,08-0,86) p=0,028	11,72 0,55 (0,23-1,30) p=0,170

4) Discussion

Le CA19-9 est le marqueur sérique le plus largement utilisé dans le cancer du pancréas (20). C'est un marqueur sérique sensible et spécifique du cancer du pancréas même s'il peut être élevé dans les pathologies pancréatiques (pancréatite aiguë ou chronique, abcès pancréatique), hépato-biliaires (cirrhose, hépatite, cholécystite, cholestase) et les autres cancers digestifs (colorectal, gastrique et oesophagien) (8,9).

La surveillance du CA19-9 en cours de traitement n'est actuellement pas recommandée. Néanmoins, plusieurs études ont démontré que les patients « en réponse » sur le CA19-9 avaient des survies plus longues que les patients « non répondeurs » (12–18,21). Le tableau 9 récapitule les résultats de ces études. Ces études ont, pour la majorité, étudié cette décroissance chez des patients traités par des chimiothérapies à base de gemcitabine. Notre étude est la première à étudier la diminution du CA19-9 en cours de traitement par FOLFIRINOX dans le traitement des cancers du pancréas métastatiques ou localement avancés.

Les données de SG de nos deux cohortes de population sont comparables à celles de l'essai ACCORD11/PRODIGE4 (11,1 mois pour le bras FOLFIRINOX de l'essai princeps ; 12 mois pour la cohorte de l'essai ACCORD11/PRODIGE4 ; 10,7 mois pour la cohorte de validation) (7). La médiane de SSP est comparable à celle de l'essai princeps pour la cohorte issue de l'essai ACCORD 11/PRODIGE4 (6,4 mois dans l'essai princeps versus 6,7 mois). La médiane de SSP de la cohorte de validation est supérieure (8,3 mois). Il existe vraisemblablement un biais de sélection en rapport avec le caractère rétrospectif du recueil.

Nos résultats montrent une forte corrélation entre la meilleure diminution du CA19-9 $\geq 20\%$ avec la SG et la SSP. Seule une corrélation avec la SG existe pour la diminution du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$. Ces données sont concordantes avec celles décrites dans la littérature étudiant la décroissance sous gemcitabine. En effet, la décroissance précoce du CA19-9 était prédictive de la survie globale et significativement associée à une survie globale prolongée (12–18,21). La conclusion des auteurs était que la décroissance du CA19-9 à 8 semaines, associée au bénéfice clinique pouvait être une aide à la décision thérapeutique.

La définition du seuil de réponse biochimique n'est cependant pas clairement établie. Certaines études ont observé qu'une décroissance du CA19-9 $> 20\%$ était prédictive d'une réponse (13,16). Pour d'autres, une corrélation entre la survie et une diminution $\geq 50\%$ était mise en évidence (18,19). Pour Reni et al, de plus fortes décroissances (75 ou 89%) sont associées à de meilleures survies (12). Récemment, l'étude MPACT a démontré que les

patients ayant une décroissance du CA19-9 $\geq 20\%$ et $\geq 90\%$ à 8 semaines présentent une meilleure SG (tableau 9) et SSP (14). Cette étude de phase 3 comparait la gemcitabine seule à la gemcitabine en association au nab-paclitaxel. Les patients du bras gemcitabine nab-paclitaxel présentaient de meilleures diminutions du CA19-9 que les patients du bras gemcitabine ($p < 0,0001$). La SSP des patients du bras gemcitabine nab-paclitaxel avec un CA19-9 $\geq 20\%$ était de 7,7 mois (versus 5,9 mois si $< 20\%$). Lorsque la diminution du CA19-9 était $\geq 90\%$, la SSP était de 8,5 mois (versus 6,7 mois si $< 90\%$). D'autres études ont suggéré que la décroissance du CA19-9 n'était pas prédictive de la survie globale (22,23).

Pour le bras FOLFIRINOX de la cohorte ACCORD11/PRODIGE4 et la cohorte de validation, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la SSP et la diminution du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$. La SSP est basée sur l'évaluation radiologique. Les critères RECIST constituent la référence dans l'évaluation de la réponse tumorale (24). L'imagerie scannographique était donc utilisée pour l'évaluation de la réponse tumorale. Elle différencie difficilement le tissu pancréatique normal et la fibrose du tissu tumoral rendant l'interprétation difficile. La desmoplasie est souvent incluse dans la mesure du volume tumoral pouvant conduire à une sous-estimation de la réponse tumorale (25,26). De plus, en pratique clinique, les critères scannographiques de progression tumorale sont appliqués de manière moins stricte. En effet, un certain nombre de limitations sont connues, la principale étant l'identification et la gestion des lésions mesurables. L'étude MEDIAN a démontré que la discrimination visuelle des lésions les plus pertinentes est difficile pour les lecteurs et subjective (27).

Plusieurs limites existent dans notre étude en raison de son caractère rétrospectif et exploratoire. Les dosages sériques de CA19-9 n'étaient pas centralisés : chaque laboratoire utilisait son propre test biologique et sa propre méthodologie. Néanmoins, l'utilisation d'un test standardisé pour le dosage du CA19-9 ne semble pas toujours obligatoire pour que les résultats soient valides (10,28,29). Ainsi, Deinzer et al. ont démontré une concordance de 95,5% entre deux tests biologiques (28). L'équipe de Haas, quant à elle, a montré que la corrélation de la SG avec la décroissance du CA19-9 est indépendante du test biologique utilisé (29). De plus, l'inclusion des patients avec un cancer localement avancé dans la cohorte de validation constitue très probablement un biais. Les cancers localement avancés n'étaient pas inclus dans la cohorte ACCORD11/PRODIGE4. Les deux cohortes ne sont donc pas strictement comparables. Le faible effectif de notre étude pour l'analyse des variations du taux de CA19-9 peut constituer une autre limite.

L'analyse des variations des marqueurs tumoraux a été étudiée dans d'autres types de cancer et en particulier, dans le cancer de l'ovaire. Les variations du CA125 (ΔCA125) et leur corrélation avec la SSP ont été analysées en utilisant un modèle mathématique dans l'essai de phase III CALYPSO. Cet essai a comparé deux régimes de chimiothérapie (Carboplatine Taxol versus Carboplatine Caelyx) dans les rechutes sensibles au platine des cancers de l'ovaire. Grâce à la modélisation mathématique, il a été montré que les variations du CA125 sont prédictives de la SSP. Les variations du CA125 ont été étudiées entre J0 correspondant au début du traitement et la semaine 6 du traitement. Les patients répondeurs « rapides » ($\Delta\text{CA125} \geq \text{médiane}$) ont un meilleur pronostic que les patients « lents » répondeurs ($\Delta\text{CA125} < \text{médiane}$). Ces variations du CA125 ainsi modélisées pourraient aider à prédire le gain en SSP (30). Ce modèle mathématique pourrait être un nouveau moyen d'étudier la décroissance du CA19-9 dans le cancer du pancréas.

En conclusion, la diminution du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ et la meilleure diminution du CA19-9 $\geq 20\%$ ou $\geq 90\%$ est associée à une survie prolongée comparativement aux patients ayant une diminution inférieure. La diminution du CA19-9 pourrait être utilisée comme marqueur prédictif de la SG et de la SSP chez les patients traités par FOLFIRINOX ou gemcitabine pour un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Ce biomarqueur constitue un outil potentiellement intéressant pour l'évaluation thérapeutique des patients présentant un cancer du pancréas métastatique ou localement avancé en cours de chimiothérapie par FOLFIRINOX. Les futures études dans le cancer du pancréas évaluant de nouvelles thérapeutiques devront considérer de manière prospective ce marqueur biologique de réponse tumorale.

Tableau 9. Tableau récapitulatif : Essais publiés ayant étudié la décroissance du CA19-9 comme marqueur prédictif de la SG

Auteur, année	Chimiothérapie	n	Seuil	SG (mois)	p	Corrélation positive ou négative de la décroissance du CA19-9
Ziske et al., 2003 (16)	Gemcitabine	46	>20% <20%	12,8 8,1	0,006	positive
Halm et al., 2000 (13)	Gemcitabine	43	>20% <20%	8,9 3,7	<0,001	positive
Ko et al., 2005 (18)	Gemcitabine	76	>25% <25%	9,61 4,64	<0,001	positive
			>50% <50%	10,8 5,82	<0,001	
			>75% <75%	12,0 6,0	<0,001	
Reni et al., 2009 (12)	Gemcitabine, ou polychimiothérapies à base de gemcitabine (PEFG, PDXG)	67	<50%	6,5	<0,0001	positive
		75	50-89%	10,0		
		62	>89%	16,7		
Haas et al., 2013 (29)	Chimiothérapies à base de gemcitabine (gem/capecitabine, gem/oxaliplatine+/- cetuximab, capecitabine/oxaliplatine)	18 6	≥25% <25%	11,9 8,2	0,003	positive
Chiorean et al., 2013 (14)	Nab-Paclitaxel+gemcitabine	37 9	≥20% <20%	13,2 8,3	ND	positive
			≥90% <90%	13,4 10,8	ND	
	Gemcitabine	37 1	≥20% <20%	9,4 8,0	ND	
			≥90% <90%	9,8 8,9	ND	
Hess et al., 2008 (22)	Gemcitabine+/- capecitabine	17 5	≥50% ≤50%	10,1 8,6	0,53	négative

PEFG : cisplatine, epirubicine, 5FU, gemcitabine
PDXG : cisplatine, docetaxel, capecitabine, gemcitabine
ND : non disponibles

5) Références

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11–30.
2. Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) Cancer Statistics Review: pancreas cancer [Internet]. 1975. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Apr 23;
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Oct;60(5):277–300.
6. Petersen GM, Boffetta P. Carcinogenesis of pancreatic cancer: Challenges, collaborations, progress. *Mol Carcinog*. 2012 Jan 1;51(1):1–2.
7. 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.
8. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol*. 1990 Apr;85(4):350–5.
9. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, Hammad N, Philip PA, Shields AF, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):285–92.
10. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology*. 2006;70(4):255–64.
11. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1987 Oct 15;47(20):5501–3.
12. Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, et al. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2009 Jun 15;115(12):2630–9.
13. Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2000 Mar;82(5):1013–6.
14. Chiorean EG, Hoff DDV, Ervin TJ, Arena FP, Infante JR, Bathini VG, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival (OS) in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone in patients with metastatic pancreatic cancer (MPC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2014 Apr 2];31(suppl; abstr 4058[^]). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/117231-132>
15. Haas M, Laubender RP, Stieber P, Holdenrieder S, Bruns CJ, Wilkowski R, et al. Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP, and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2010 Aug;31(4):351–7.
16. Ziske C, Schlie C, Gorschlüter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer*. 2003 Oct 20;89(8):1413–7.
17. Boeck S, Schulz C, Stieber P, Holdenrieder S, Weckbach S, Heinemann V. Assessing

- prognosis in metastatic pancreatic cancer by the serum tumor marker CA 19-9: pretreatment levels or kinetics during chemotherapy? *Onkologie*. 2007 Feb;30(1-2):39–42.
18. Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005 Jul 25;93(2):195–9.
 19. Saad ED, Machado MC, Wajsbrot D, Abramoff R, Hoff PM, Tabacof J, et al. Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer*. 2002;32(1):35–41.
 20. Castellanos E, Berlin J, Cardin DB. Current treatment options for pancreatic carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2011 Jun;13(3):195–205.
 21. Wong D, Ko AH, Hwang J, Venook AP, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas*. 2008 Oct;37(3):269–74.
 22. Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008 Feb;9(2):132–8.
 23. Wasan HS, Springett GM, Chodkiewicz C, Wong R, Maurel J, Barone C, et al. CA 19-9 as a biomarker in advanced pancreatic cancer patients randomised to gemcitabine plus axitinib or gemcitabine alone. *Br J Cancer*. 2009 Oct 6;101(7):1162–7.
 24. 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.
 25. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Endoscopy*. 1993 Jan;25(1):58–68.
 26. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996 Aug 1;78(3 Suppl):627–32.
 27. Beaumont H. Identification of measurable lesions: an opportunity for improving reliability of RECIST assessments [Internet]. Available from: http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=120255&searchkey=&scrollpos=241
 28. Deinzer M, Faissner R, Metzger T, Kaminski WE, Löhr M, Neumaier M, et al. Comparison of two different methods for CA19-9 antigen determination. *Clin Lab*. 2010;56(7-8):319–25.
 29. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, Laubender RP, Klose C, Bruns CJ, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Apr;139(4):681–9.
 30. Wilbaux M, Hénin E, Oza A, Colomban O, Pujade-Lauraine E, Freyer G, et al. Dynamic modeling in ovarian cancer: An original approach linking early changes in modeled longitudinal CA-125 kinetics and survival to help decisions in early drug development. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):460–6.

6) **Annexe : Abstract présenté lors de la session poster à l'ASCO en mai 2014**

Retrospective analysis of CA19-9 decrease in patients with metastatic pancreatic carcinoma (MPC) treated with FOLFIRINOX or gemcitabine (gem) in a randomized phase III study (ACCORD11/PRODIGE4)

Background: RECIST criteria remain the reference for tumour response evaluation. Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) is known to be a sensitive and specific serum marker in pancreatic cancer. Its determination could be helpful to assess early therapeutic efficacy (MPACT trial, ASCO 2013, abstract 4058). Our retrospective analysis aims to evaluate CA19-9 decrease in patients included in the randomized phase III study ACCORD11/PRODIGE4 comparing FOLFIRINOX and gem in MPC.

Methods: 342 patients were treated in the ACCORD11/PRODIGE4 study. CA19-9 levels were available at inclusion for all patients and 283 had abnormal values. CA19-9 measures were performed at 8 weeks $\pm$ 2 for 160 patients (gem arm, 75 patients and FOLFIRINOX arm, 85 patients). In this retrospective study, best CA19-9 decrease, or 8-week CA19-9 decrease $\geq$ 20 % were analysed. According to these CA19-9 rates, efficacy parameters, progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated.

Results: FOLFIRINOX superiority compared with gem is confirmed in this population subgroup with a better PFS (6.7 vs 3.9 months; HR 0.52, IC95%: 0.36-0.73, $p < 0.001$) and OS (12.0 vs 7.6 months; HR 0.55; IC95%: 0.38-0.79, $p = 0.001$). 8-week CA19-9 decrease $\geq 20\%$ was correlated with a better OS [10.3 vs 7.8 months; HR 0.57, (IC95%: 0.40-0.81); $p = 0.002$] and PFS [6.1 vs 3.0 months, HR=0.58 (IC95%: 0.42-0.81), $p = 0.001$]. A higher proportion of patients in the FOLFIRINOX arm had an 8-week CA19-9 and a best CA 19-9 decreases $\geq 20\%$. Median OS, PFS and ORR for those patients were improved (Table).

	FOLFIRINOX	
	n=85	Gem n=75
Best CA19-9 decrease $\geq 20\%$, n(%)	60 (70,6)	42 (56,0)
ORR, %	45,0	21,4
Median OS, mo	13,7	8,6
1-year OS, %	59,6	31,5
HR (95%CI)	0,49 [0,31-0,79]	
p-value	0,003	
8 week CA19-9 decrease $\geq 20\%$, n(%)	50 (58,8)	39 (52,0)
ORR, %	44,0	23,1
median OS, mo	13,5	8,6
1-year OS, %	54,4	30,0
HR (95%CI)	0,55 [0,33-0,91]	
p-value	0,021	

Conclusion: CA19-9 response was increased in patients treated with FOLFIRINOX regimen and correlated with OS, PFS and ORR. CA19-9 could be considered as a potential early surrogate marker and therefore help to evaluate the efficacy of FOLFIRINOX and gem regimen.

Retrospective analysis of CA19-9 decrease in patients with metastatic pancreatic carcinoma (MPC) treated with FOLFIRINOX or gemcitabine (gem) in a randomized phase III study (ACCORD11/PRODIGE4)

Marie Robert ¹, Marta Jarlier ², Thierry Conroy ³, Sophie Gourgu-Bourgade ², Françoise Desseigne ², Marc Ychou ⁷, Olivier Bouché ⁶, Beata Juzyna ⁷, Jaafar Bennouna ¹, Unicancer G1 ⁷, PRODIGE Intergroup ¹ Institut de cancérologie de l'Ouest, Nantes, France; ² Bostatistic Unit – Institut régional du Cancer Montpellier, France; ³ Institut de cancérologie de lorraine et Lorraine University, Nancy, France; ⁴ Centre Léon Bérard, Lyon, France; ⁵ Institut du cancer de Montpellier, Montpellier, France; ⁶ Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré, Reims, France; ⁷ UNICANCER, Paris, France

BACKGROUND

RECIST criteria remain the reference for tumour response evaluation. Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) is known to be a sensitive and specific serum marker in pancreatic cancer ^{1,2}.

Its determination could be helpful to assess early therapeutic efficacy³. Our exploratory analysis aims to evaluate CA19-9 decrease in patients included in the randomized phase III study ACCORD11/PRODIGE4 comparing FOLFIRINOX and gem in MPC⁴.

METHODS

342 patients were treated in the ACCORD11/PRODIGE4 study. CA19-9 levels were available at inclusion for all patients and 283 had abnormal values. CA19-9 measures were performed at 8 weeks + 2 (for 160 patients (gem arm, 75 patients and FOLFIRINOX arm, 85 patients)). Best CA19-9 decrease and 8-week CA19-9 decrease $\geq 20\%$ were analysed. Efficacy clinical outcomes, progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated according to CA19-9 levels using Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards models and stratified log-rank test were used to explore the relationship of CA19-9 levels on OS and PFS.

RESULTS

The 160 patients from the selected population reflected the intention-to-treat population in terms of demographic and baseline characteristics (Table 1).

Table 1. Demographic and baseline disease characteristics: randomized and selected population

Characteristic	Randomized population (n=342)		Selected population (n=160)	
	FOLFIRINOX (n=171)	Gemcitabine (n=171)	FOLFIRINOX (n=85)	Gemcitabine (n=75)
Median age, years	61	61	60	59
Gender, n (%)				
male	106 (62.0)	106 (61.4)	54 (63.5)	41 (54.7)
female	65 (38.0)	65 (38.6)	31 (36.5)	34 (45.3)
OMS - %				
0	64 (37.4)	66 (38.6)	31 (42.2)	29 (38.7)
1	106 (62.5)	105 (61.4)	50 (58.8)	46 (61.3)
Pancreatic tumor location (n)				
Head	67 (39.2)	63 (36.8)	34 (40.0)	29 (38.7)
Body	58 (33.9)	58 (33.9)	24 (28.0)	24 (32.0)
Tail	45 (26.3)	45 (26.3)	20 (23.5)	20 (26.7)
Metastatic sites involved				
Median	6 (5.3)	5 (2.9)	3 (3.5)	2 (2.7)
range	2	2	2	2
Measurable metastatic sites of patients (n)				
Median	1.6	1.6	1.4	1.4
range	0	0	0	0
Primary site of patients (n)				
Liver	149 (70.8)	150 (71.7)	75 (88.2)	63 (75.7)
pancreas	30 (14.5)	31 (15.5)	15 (17.6)	15 (19.3)
lymph node	30 (14.5)	31 (15.5)	15 (17.6)	15 (19.3)
peritoneal	33 (15.9)	32 (15.8)	17 (20.0)	13 (16.7)
other	18 (8.6)	20 (9.7)	6 (7.1)	12 (15.7)

Table 2. Best CA19-9 decrease during study

Decrease of CA19-9 level	Gem n=75	FOLFIRINOX n=85	p-value
Patients with a decrease $\geq 20\%$	42 (56.0)	60 (70.6)	0.055
Patients with a decrease $\geq 50\%$	15 (20.0)	29 (34.1)	0.046

Predictive value of CA19-9 decrease at 8 weeks in the selected population

8-week CA19-9 decrease $\geq 20\%$ was significantly correlated with a better OS (10.3 vs 7.8 months; HR 0.57 (IC95%: 0.40-0.81), p=0.002) and a better PFS (6.1 vs 3.9 months, HR=0.58 (IC95%: 0.42-0.81), p=0.001) (Figures 2 and 3).

Figure 2. OS in the selected population with a 8 week CA19-9 decrease level ($\geq 20\%$ vs $<20\%$)

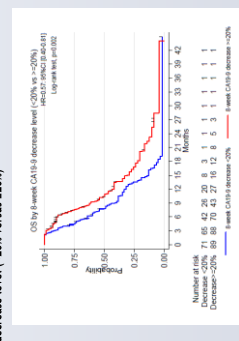


Figure 3. PFS in the selected population with a 8 week CA19-9 decrease level ($\geq 20\%$ vs $<20\%$)

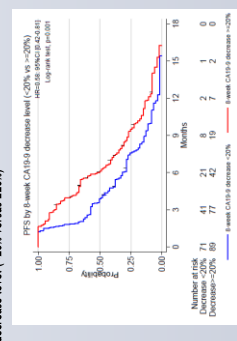


Table 3. Efficacy summary (Best CA19-9 decrease $\geq 20\%$ and 8 week CA19-9 decrease $\geq 50\%$)

	FOLFIRINOX n=85	Gem n=75
Best CA19-9 decrease $\geq 20\%$ (n, %)	60 (70.6)	42 (56.0)
ORR, %	45.0	21.4
Median OS, mo	13.7	8.6
1-year OS, %	59.6	31.5
HR (95%CI)	0.49 (0.31-0.79)	
p-value	0.003	
8 week CA19-9 decrease $\geq 50\%$ (n, %)	50 (58.8)	39 (52.0)
ORR, %	44.0	23.1
Median OS, mo	13.5	8.6
1-year OS, %	54.4	30.0
HR (95%CI)	0.55 (0.33-0.91)	
p-value	0.021	

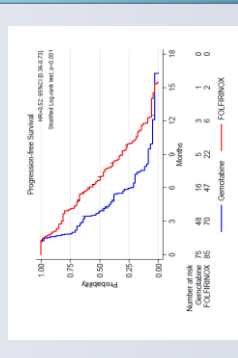
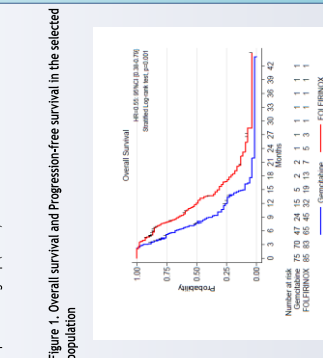
CONCLUSIONS

CA19-9 response was increased in patients treated with FOLFIRINOX regimen and correlated with OS, PFS and ORR. CA19-9 could be considered as a potential early surrogate marker useful in evaluating the efficacy of FOLFIRINOX and gem regimens.

REFERENCES

- Bauer TW, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy. Cancer 2013;119:285-92.
- Haim U, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2008;98:1013-6.
- Chiron E, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival (OS) in a randomized phase III trial (IMPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone in patients with metastatic pancreatic cancer (MPC). J Clin Oncol 2013;31(suppl), abstr 4058.
- Conroy T, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1877-25.

Figure 1. Overall survival and Progression-free survival in the selected population



CA19-9 decrease during study

At baseline, the median CA19-9 values were 1830/mL for patients treated with Gem and 2000/mL for those with FOLFIRINOX. At 8 weeks, median values were 855/mL and 1160/mL in the Gem and the FOLFIRINOX arm respectively.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de Thèse : Décroissance du CA19-9 après traitement par FOLFIRINOX ou gemcitabine dans les cancers du pancréas avancés : protocole ACCORD11/PRODIGE4 et étude d'une cohorte de validation

RESUME

Introduction: Les critères RECIST constituent la référence dans l'évaluation de la réponse tumorale. Le CA19-9 est un marqueur sérique sensible et spécifique du cancer du pancréas. L'étude de sa cinétique pourrait être une aide dans l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique. Notre analyse rétrospective vise à évaluer la décroissance du CA19-9 des patients inclus dans l'essai de phase 3 ACCORD11/PRODIGE4 comparant le FOLFIRINOX à la gemcitabine dans les cancers du pancréas métastatiques.

Matériels et méthodes: 342 patients ont été traités dans l'essai ACCORD11/PRODIGE4. Les mesures de CA19-9 étaient disponibles à l'inclusion pour tous les patients. Le CA19-9 était disponible à l'inclusion puis toutes les 8 semaines +/- 2 pour 160 patients (gemcitabine, 75 patients et FOLFIRINOX, 85 patients). Dans cette analyse rétrospective, les patients étaient classés selon les meilleures décroissances de CA19-9, et les décroissances du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ et $\geq 90\%$. En fonction de ces valeurs de CA19-9, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) étaient analysées. Les résultats obtenus pour cette cohorte ont été validés par une cohorte de validation.

Résultats: La supériorité du FOLFIRINOX comparée à la gemcitabine est confirmée dans cette cohorte de l'essai ACCORD11 avec une meilleure SSP (6.7 vs 3.9 mois; HR 0.52, IC95%: 0.36-0.73, $p < 0.001$) et SG (12.0 vs 7.6 mois; HR 0.55; IC95%: 0.38-0.79, $p = 0.001$). La décroissance du CA19-9 à 8 semaines $\geq 20\%$ était corrélée à une meilleure SG [10.3 vs 7.8 mois; HR 0.57, (IC95%: 0.40-0.81); $p = 0.002$] et SSP [6.1 vs 3.0 mois, HR=0.58 (IC95%: 0.42-0.81), $p = 0.001$]. Une plus forte proportion de patients du bras FOLFIRINOX avait un CA19-9 à 8 semaines et une meilleure décroissance de CA 19-9 $\geq 20\%$. Pour ces patients, de meilleures médianes de SG, SSP et un meilleur taux de réponse objective (ORR) étaient observés. Des résultats similaires ont été obtenus pour la cohorte de validation.

Conclusion: La décroissance du CA19-9 était supérieure pour les patients traités par FOLFIRINOX et corrélée à la SG, et la SSP. Le CA19-9 pourrait ainsi être utilisé comme marqueur prédictif précoce de l'efficacité du FOLFIRINOX et de la gemcitabine.

MOTS-CLES

Cancer du pancréas, FOLFIRINOX, CA19-9, marqueur tumoral, marqueur prédictif