



Institut régional du **Cancer**
Montpellier | Val d'Aurelle

Unité de Biostatistique
CTD labellisé INCa

Rapport Statistique

PROTOCOLE : GATE 1
N° EudraCT : 2009-016875-30

**ESSAI DE PHASE II EVALUANT L'ASSOCIATION DE
GEMCITABINE, TRASTUZUMAB ET ERLOTINIB EN
PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT PAR
CHIMIOThERAPIE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS
D'UN ADENOCARCINOME DU PANCREAS
METASTATIQUE**

Edition du 17/07/2014

Promoteur :

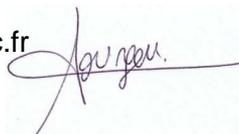
Institut régional du **Cancer** Montpellier
Parc Euromédecine
208, rue des Apothicaires
34298 Montpellier cedex 05

Investigateurs :

Eric ASSENAT
Tel : 04.67.61.25.93
E-Mail : eric.assenat@icm.unicancer.fr

Biostatisticien :

Caroline MOLLEVI
Tel : 04.67.61.37.59 – Fax : 04.67.61.37.18
E-Mail : caroline.mollevi@icm.unicancer.fr

N° du Protocole :	2009-016875-30		
Etude de Phase :	Phase II		
Investigateur	Eric ASSENAT, ICM, Montpellier, France.		
Date de début de l'étude :	15/06/2010	Dernier patient inclus :	02/07/2013
Date de Cut-off pour l'analyse:	10/07/2014	Base de données gelé le :	
<p>Cette étude a été réalisée selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et les procédures de monitoring du CRLC Val d'Aurelle.</p> <p style="text-align: center;">CONFIDENTIALITE</p> <p>Les informations et données incluses dans le Rapport Statistique Final sont confidentielles et la propriété du promoteur. Personne n'est autorisé à les publier sans un accord écrit du promoteur. Ces instructions de confidentialité s'appliqueront également à toutes les informations futures soumises et indiquées comme confidentielles. Ce support doit être tenu confidentiel.</p>			
Auteur(s):	Caroline BASCOUL-MOLLEVI Tel : 04.67.61.37.59 – Fax : 04.67.61.37.18 E-Mail : caroline.mollevi@valdorel.fnclcc.fr Signature : 		
Approbateur(s):	Sophie GOURGOU-BOURGADE Tel : 04.67.61.37.75 – Fax : 04.67.61.37.18 E-Mail : sophie.gourgou@valdorel.fnclcc.fr Signature : 		
Date édition :	17/07/2014	Version No.:	01
Total Pages:	39		
REVISIONS n°	Date	Rédacteur	Raison

SYNOPSIS

Numéro d'étude	2009-016875-30
Titre de l'essai	Essai de phase II évaluant l'association de gemcitabine, trastuzumab et erlotinib en 1 ^{ère} ligne de traitement par chimiothérapie des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique Essai GATE 1
Promoteur	CRLC VAL D'AURELLE 208 rue des Apothicaires, Parc Euromédecine, 34298 Montpellier Cedex 05 France
Investigateur Principal	Docteur Eric Assenat CRLC Val d'Aurelle 208 rue des Apothicaires, Parc Euromédecine, 34298 Montpellier Cedex 05 - France Tél. : 33 (0) 4 67 61 25 93 Fax : 33 (0) 4 67 61 37 29 e-mail : eric.assenat@montpellier.unicancer.fr
Phase d'essai	Phase II
Centres investigateurs	Sept centres : <ul style="list-style-type: none"> • Centre Val d'Aurelle, Montpellier : Dr Eric Assenat, Dr Emmanuelle Samalin, Dr Fabienne Portalès, Pr. David Azria, Pr. Marc Ychou. • CHU, Montpellier : Pr. Marc Ychou, Dr Eric Assenat. • Centre Claudius Régaud, Toulouse : Dr Jean-Pierre Delord. • CHU Toulouse : Pr. Rosine Guimbaud, Pr. Louis Buscail. • CHU, Bordeaux : Dr Denis Smith. • CHU, Limoges : Pr. Nicole Tubiana-Mathieu, Dr. Lavau-Denes Sandrine
Périodes d'étude planifiées	Date de début d'inclusion : Juin 2010
	Date de fin d'inclusion : Octobre 2011
	Date de fin de période de suivi : Février 2012
Objectifs	Principal : Evaluer le taux de contrôle de la maladie (Disease Control) selon les critères RECIST de l'association gemcitabine, trastuzumab et erlotinib.
	Secondaires : le profil de tolérance, la survie sans progression, la survie globale, la valeur prédictive de biomarqueurs individuels (obligatoire).

Schéma de l'essai et plan de traitement	<p>L'essai GATE 1 est un essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association gemcitabine, trastuzumab et erlotinib dans le traitement des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques en première ligne de traitement. L'étude est ouverte, non randomisée, non comparative et multicentrique.</p> <p>Les patients seront traités par voie intraveineuse par gemcitabine (1000 mg/m²) en 30 min. Pour les huit premières semaines de traitement, les injections seront réalisées à J1, J8, J15, J22, J29, J36, J43 suivies d'une semaine de repos (une injection/semaine, 7 semaines/8). Par la suite, la gemcitabine sera administrée à J1, J8 et J15 de chaque cycle de 4 semaines (une injection/semaine, 3 semaines/4).</p> <p>Les patients seront traités par voie intraveineuse une fois par semaine par le trastuzumab administré une heure après la fin de la perfusion de gemcitabine. Le trastuzumab sera administré à la dose de 4 mg/kg en dose de charge en perfusion intraveineuse de 90 min à J1 puis 2 mg/kg aux injections suivantes en perfusion intraveineuse de 30 minutes.</p> <p>L'erlotinib sera administré par voie orale à la dose de 100 mg/jour à partir de C1J1.</p> <p>Les patients seront soumis à une recherche des statuts EGFR, HER2, KRAS.</p>
Nombre prévu de patients	<p>Nombre d'inclusion prévu : 57 patients évaluable</p> <p>Nombre de patients par bras de traitement : non applicable</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Adénocarcinome pancréatique métastatique histologiquement prouvé. • Prélèvement tumoral disponible. • Lésion mesurable selon les critères RECIST. • Indice de performance selon l'OMS inférieur ou égal à 1. • Patient âgé de 18 ans et plus. • Espérance de vie d'au moins trois mois. • Fonction hématologique : hémoglobine ≥ 9 g/dl, neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. • Fonction rénale : créatinine $\leq 1,5$ fois la limite normale supérieure (LNS). • Fonction hépatique : bilirubine totale $\leq 2,5 \times \text{LNS}$, transaminases sériques $\leq 5 \times \text{LNS}$. • Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≥ 50 %. • Un traitement antérieur par gemcitabine, en situation adjuvante, est autorisé, sous réserve d'un délai d'au moins 6 mois entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et le diagnostic de la récurrence métastatique. • Protection sociale. • Obtention du consentement éclairé signé et ce, avant toute procédure de présélection spécifique à l'essai.

Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie localement avancée, non métastatique. • Présence de métastases cérébrales ou de carcinomatose leptoméningée symptomatique. • Autre cancer (sauf carcinome cutané baso-cellulaire et cancer du col de l'utérus in situ traités de façon adéquate et à visée curative). • Pas de traitement antérieur par erlotinib ou trastuzumab. • Hypersensibilité sévère connue à l'erlotinib, au trastuzumab, aux protéines murines ou à la gemcitabine. • Présence de co-morbidités significatives : <ul style="list-style-type: none"> - Maladie cardiovasculaire : antécédent d'insuffisance cardiaque congestive documentée ; arythmie non contrôlée à haut risque ; angine de poitrine nécessitant un traitement ; valvulopathie cliniquement significative ; signe d'infarctus transmural à l'ECG ; hypertension artérielle non contrôlée. -Insuffisance hépatique, rénale ou médullaire. -Intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose/galactose. -Hémorragie active. -Infection active cliniquement pertinente. -Dyspnée de repos sévère ou oxygène-dépendante. • Traitement concomitant avec d'autres produits expérimentaux ou d'autres thérapies anticancéreuses. • Patiente enceinte ou allaitant ou patient (homme ou femme) en âge de procréer sans contraception efficace. • Incapacité légale ou capacité légale limitée. Conditions médicales ou psychologiques ne permettant au sujet de compléter l'étude ou de signer le consentement (art. L.1121-6, L.1121-7, L.1211-8, L1211-9).
Durée de traitement	Le traitement sera administré jusqu'à progression de la maladie, refus du patient, apparition d'une toxicité inacceptable ou décision de l'investigateur.
Critère d'efficacité principal	<p>Taux de contrôle de la maladie (Disease Control) selon les critères RECIST.</p> <p>L'évaluation de la maladie tumorale réalisée toutes les 8 semaines et à la visite de fin de traitement sera basée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'examen clinique, • l'imagerie TDM ou IRM, • les marqueurs tumoraux ACE et CA 19-9.
Critères d'efficacité secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression. • Survie globale.
Critères de tolérance	Tolérance clinique et biologique des traitements, évaluée et gradée selon les critères de toxicité du National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, Version 3.0, Août 2006).

Etudes translationnelles	<p>L'analyse translationnelle (analyse des biomarqueurs) comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sur le prélèvement tumoral (prélèvement chirurgical initial ou biopsie métastase) <ul style="list-style-type: none"> -Mesure de l'expression de l'EGFR et d'HER2 par immunohistochimie -Mesure de l'expression de PTEN (« Phosphatase and Tensin homolog ») par immunohistochimie -Analyse du statut mutationnel des gènes KRAS, BRAF et PIK3CA • sur le prélèvement sanguin : <ul style="list-style-type: none"> -Évaluation des polymorphismes des récepteurs au fragment Fc
Méthodologie statistique	<p>Les données seront présentées sous forme de statistiques descriptives avec leur intervalle de confiance à 95 %. Les courbes de survie seront estimées par la méthode de Kaplan Meier. Les analyses seront réalisées en intention de traiter ainsi que per protocole.</p>
Calcul et justification de l'échantillon	<p>Le critère principal est le taux de contrôle de la maladie (Disease Control) selon les critères RECIST.</p> <p>Avec un plan de Fleming à une étape, sous les hypothèses $\alpha = 5\%$, $\beta = 7.5\%$, p_0 (la probabilité d'inefficacité maximale) = 40% et p_1 (la probabilité d'efficacité minimale) = 60%, il est nécessaire d'inclure 57 patients évaluable (60 patients / 5% de patients non évaluable).</p> <p>L'association peut être considérée comme suffisamment active si on observe au moins 29 succès sur les 57 patients évaluable.</p>

TABLE DES MATIERES

1	POPULATION DE L'ESSAI.....	9
2	CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET INITIALES	11
3	TRAITEMENTS ANTERIEURS	16
4	BILAN BIOLOGIQUE INITIAL.....	17
5	ADMINISTRATION DU TRAITEMENT / CYCLE 1	19
6	EVALUATION DE LA TOXICITE / CYCLE 1.....	23
6.1	Résumé des toutes les toxicités / Cycle 1	23
6.1.1	<i>Toxicité Biologiques.....</i>	23
6.1.2	<i>Toxicité Digestives</i>	24
6.1.3	<i>Toxicité Cutanées</i>	28
6.1.4	<i>Toxicité Cardiovasculaires</i>	30
6.1.5	<i>Autres Toxicités</i>	32
6.2	Résumé des toxicités / Cycle 1.....	38
7	EVALUATION TUMORALE	39

LISTE DES TABLES

Table 1 : Répartition des patients par centre	9
Table 2 : Répartition des patients inclus dans l'étude	10
Table 3 : Caractéristiques initiales des patients / Examen clinique	11
Table 4 : Caractéristiques initiales des patients / Examen paraclinique.....	12
Table 5 : Caractéristiques initiales des patients / Histoire de la maladie.....	13
Table 6 : Caractéristiques initiales des patients / Métastases	14
Table 7 : Traitement antérieur.....	16
Table 8 : Bilan biologique à l'inclusion	17
Table 9 : Doses reçues, doses intensités / Cycle 1	19
Table 10 : Toxicités maximales observées / Biologiques	23
Table 11 : Toxicités maximales observées / Digestives	24
Table 12 : Toxicités maximales observées / Cutanées	28
Table 13 : Toxicités maximales observées / Cardio-vasculaires	30
Table 14 : Toxicités maximales observées / Autres Toxicités	32
Table 15 : Toxicités maximales observées	38
Table 16 : Evaluation tumorale	39

1 POPULATION DE L'ESSAI

Un total de 63 patients a été inclut du 15/06/2010 au 02/07/2013 (37 mois). La table 1 présente la répartition des inclusions par centre.

Table 1 : Répartition des patients par centre

	N = 63	%
CENTRE		
ICM, Montpellier	30	47.6
CHU Saint Eloi, Montpellier	15	23.8
Institut Saint Catherine, Avignon	16	25.4
Hopital Edouard Herriot, Lyon	2	3.2

2 patients inclus sur les 63 ne satisfont pas un des critères d'inclusion :

- Le patient #43 (CHU Saint Eloi, Montpellier) ne remplit pas le critère d'inclusion N°1 « Adénocarcinome pancréatique histologiquement prouvé ».
- Le patient #60 (CHU Saint Eloi, Montpellier) ne remplit pas le critère d'inclusion N°11 « Délai d'au moins 6 mois entre la fin de la chimiothérapie adjuvante par gemcitabine et le diagnostic de la récurrence métastatique ».

Tous les patients inclus satisfont tous les critères de non inclusion.

Le patient #43 ne remplit pas un des critères d'inclusion MAJEUR (N°1 « Adénocarcinome pancréatique histologiquement prouvé ».)

Remarque :

Le patient #43 est sorti d'étude après avoir complété le cycle 1. Il a présenté quatre toxicités de grade 3 : Anorexie, Rash, Infection PAC et Ataxie.

Finalement, 2/63 patients (3.2%) ne remplissent pas en totalité les critères d'inclusion et de non inclusion, dont 1/63 (1.6%) en violation d'un critère MAJEUR d'inclusion.

La répartition de tous les patients est résumée dans la table 2.

Table 2 : Répartition des patients inclus dans l'étude

	N = 63	%
PATIENTS		
Inclus	63	100
Traités	63	100
Evaluables pour l'efficacité (Population per-protocole)		
N=4 pts NE : #2, #10, #18 et #59	58	95
N=1 pt en violation d'un critère majeur d'inclusion : #43		
Evaluables pour la tolérance (N=1 pt en violation d'un critère majeur d'inclusion : #43)	62	98

Population en intention de traiter (ITT) : ensemble des patients inclus dans l'étude.

Population per-protocole (PP) : ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une perfusion de traitement et sans violation majeure des critères d'inclusion et de non inclusion.

Population évaluable pour la tolérance : ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de traitement.

Population évaluable pour l'efficacité : ensemble des patients inclus dans l'étude qui auront complété au moins deux cycles de traitement ou seront sortis d'étude pour cause de progression tumorale.

2 CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET INITIALES

Les variations d'effectifs dans les tables sont liées aux données manquantes. La description est donnée pour l'ensemble des patients inclus, traités et évaluables pour la tolérance (N = 62).

Table 3 : Caractéristiques initiales des patients / Examen clinique

	N = 62	%
DEMOGRAPHIE		
Sexe		
Masculin	37	59.7
Féminin	25	40.3
Age (années), médiane [étendu]	62	[35 ; 77]
EXAMEN CLINIQUE		
OMS		
0	27	43.5
1	35	56.5
Poids, médiane [étendu]	65.5	[45 ; 98]
Taille, médiane [étendu]	171.5	[145 ; 190]
BMI, médiane [étendu]	20.2	[16.0 ; 27.2]
BMI (en classe)		
Dénutrition (<16.5)	2	3.2
Maigre ([16.5 ; 18.5])	16	25.8
Corpulence normale ([18.5 ; 25])	40	64.5
Surpoids ([25 ; 30])	4	6.5
Pouls, médiane [étendu]	79	[55 ; 111]
<i>Manquant</i>	3	
TAS, médiane [étendu]	129	[98 ; 163]
<i>Manquant</i>	2	
TAD, médiane [étendu]	80	[59 ; 104]
<i>Manquant</i>	2	
Température, médiane [étendu]	36.8	[35.5 ; 37.9]
<i>Manquant</i>	7	
Surface Corporelle, médiane [étendu]	1.775	[1.35 ; 2.19]
Statut hormonal (chez les femmes)		
Non ménopausée ou ménopausée (< 2 ans) (Patientes #20 et #28)	2	8.3
Ménopausée (> 2 ans)	22	91.7
<i>Manquant (Patiente #22)</i>	1	
Statut fumeur		
Non	28	50.9
Oui	27	49.1
<i>Manquant</i>	7	

L'âge médian (étendu) est de 62 ans (35 - 77). Il y a 40% de femmes et 60% d'hommes, 44% des patients (respectivement 56%) ont un indice de performance de l'OMS de 0 (respectivement 1).

Table 4 : Caractéristiques initiales des patients / Examen paraclinique

	N = 62	%
EXAMENS PARACLINIQUES		
ECG		
Normal	56	91.8
Anormal : ANCS	5	8.2
<i>Manquant</i>	1	
Echographie cardiaque		
Normal	58	93.6
Anormal : ANCS	4	6.4
FEV (%), médiane [étendu]	65	[51 ; 86]
TDM thoracique		
Normal	35	57.4
Anormal	26	42.6
<i>Manquant</i>	1	
TDM abdomino-pelvien		
Normal	2	3.2
Anormal	60	96.8
IRM (Hépatique)		
Anormal (#13, #25, #29, #31 et #49)	5	8.1

Tous les patients ont un ECG normal ou anormal non cliniquement significatif à l'inclusion.

La valeur initiale de la FEV médiane (étendue) est de 65% (51% - 86%). La FEV est normale ou anormale non cliniquement significative pour tous les patients inclus.

Quarante-trois pour cent des patients (N=26) ont eu un TDM thoracique anormal à l'inclusion. Quarante-vingt-dix-sept pour cent des patients (N=60) ont présenté un TDM abdomino-pelvien anormal à l'inclusion.

Table 5 : Caractéristiques initiales des patients / Histoire de la maladie

	N = 62	%
DIAGNOSTIC		
Localisation		
Tête du pancréas	24	38.7
Corps du pancréas	15	24.2
Queue du pancréas	15	24.2
Tête et Corps du pancréas	1	1.6
Corps et Queue du pancréas	7	11.3
CHIRURGIE TUMEUR PRIMAIRE		
Chirurgie tumeur primaire		
Non	52	83.9
Oui	10	16.1
Type de chirurgie		
DPC (#8, #13, #15, #29, #30, #41, #60)	7	70
Splenopancréatectomie caudale (#20, #48)	2	20
Splenopancréatectomie gauche (#16)	1	10
Type de résection		
R0	8	80
R1	2	20
Nombre de ganglions prélevés , médiane [étendu]	19	[7 ; 29]
Nombre de ganglions envahis , médiane [étendu]	2	[0 ; 7]
0	4	40
[1 ;3]	3	30
≥4	3	30
ANATOMO-PATHOLOGIE		
Type histologique		
Adenocarcinome canalaire	32	91.4
Adenocarcinome mucineux	3	8.6
Manquant	27	
Différenciation		
G1 / Bien différencié	11	37.9
G2 / Moyennement différencié	13	44.8
G3 / Peu différencié	5	17.3
Manquant	33	
T		
T1	1	6.3
T2	2	12.5
T3	13	81.2
Manquant	46	
N		
N0	5	38.5
N1	8	61.5
Manquant	49	
M		
M0	10	58.8
M1	7	41.2
Manquant	45	

La localisation la plus fréquente est la tête du pancréas (39%) suivi du corps du pancréas (24%) et de la queue du pancréas (24%).

Dix patients (16%) ont bénéficié d'une chirurgie de la tumeur primaire.

La majorité des adénocarcinomes sont de type canalaire (91%).

Table 6 : Caractéristiques initiales des patients / Métastases

	N = 62	%
METASTASES		
Délai entre le diagnostic et la survenue de métastases (mois), médiane [étendu]	0	[0 ; 76.8]
Métastases		
Hépatiques	21	33.9
Pulmonaires	1	1.5
Hépatiques + Pulmonaires	3	4.8
Hépatiques + Autres	24	38.7
Pulmonaires + Autres	5	8.1
Hépatiques + Pulmonaires + Autres	4	6.5
Autres	4	6.5
Nb de sites métastatiques		
1	25	40.3
2	22	35.5
≥3	15	24.2
Métastase synchrone		
Non	10	16.1
Oui	52	83.9

La plupart des patients ont des métastases hépatiques (84%).

La majorité des patients (10/62, 84%) présentent des métastases synchrones (c'est-à-dire que la découverte des métastases précède celle de la tumeur primitive ou la succède dans un délai d'un mois).

N°	Métastases	Nb site	Autres 1	Autres 2	Autres 3
1	Hépatiques+Autres	2	ADENOMÉGALIE		
2	Hépatiques+Autres	≥3	CARCINOME PÉRITONÉALE	ASCITE	
4	Pulmonaires+Autres	2	ADENOMÉGALIE RÉTROPÉRITONÉALE		
7	Hépatiques+Pulmonaires+Autres	≥3	ADENOMÉGALIE HÉPATIQUE ET RÉTROPÉRITONÉALE		
8	Autres	1	MÉSÉNTÉRIQUE (ADÉNOPATHIE)		
9	Hépatiques+Autres	≥3	GANGLIONS RÉTROPÉRITONÉAUX	GANGLIONS PARAAORTIQUES	
10	Hépatiques+Autres	2	ADÉNOPATHIES SOUS PANCRÉATIQUES		
15	Hépatiques+Autres	≥3	GANGLIONS (THORAX)	GANGLIONS RÉTROPÉRITONÉAUX	
16	Hépatiques+Autres	2	GANGLIONNAIRES		
18	Hépatiques+Pulmonaires+Autres	≥3	ÉPANCHEMENT PLEURAL DROIT	GANGLION HILAIRE	MULTIPLES LÉSIONS NODULAIRES
19	Hépatiques+Pulmonaires+Autres	≥3	GANGLION LAMÉ RÉTROPORAL		

20	Hepatiques+Autres	2	GANGLION MESENTERIQUE		
22	Pulmonaires+Autres	2	ADENOMEGALIES		
24	Hepatiques+Autres	2	ADENOPATHIES ADENOPATHIES CAELIO		
26	Hepatiques+Autres	2	MESENTERIQUES, PERIPANCREATIQUES PERI LESIONNELLES		
27	Pulmonaires+Autres	2	GANGLIONNAIRES		
29	Hepatiques+Autres	2	ADENOPATHIES		
32	Hepatiques+Autres	2	PERITONEALE		
33	Hepatiques+Autres	2	ADENOPATHIES		
34	Autres	1	PERITONEALE		
36	Hepatiques+Autres	>=3	SURRENALE GAUCHE	CARCINOSE PERITONEALE	
38	Hepatiques+Autres	>=3	ADENOPATHIE MEDIASTINALE ANTERIEURE	CARCINOSE PERITONEALE	ASCITE
39	Hepatiques+Autres	>=3	ADENOPATHIES RETRO-PERITONEALES	ADENOPATHIES RETRO-PORTALE	
40	Hepatiques+Autres	2	ADENOMEGALIES SATELLITES ET MESENTERIQUES RECIDIVE		
41	Pulmonaires+Autres	2	GANGLIONNAIRE LOCALE		
42	Hepatiques+Autres	>=3	GANGLION COELIAQUE	OS	
44	Hepatiques+Autres	2	NODULES MESENTERIQUES		
46	Hepatiques+Autres	>=3	PLEURALE	PERITONEALE	
47	Hepatiques+Pulmo naires+Autres	>=3	ADENOPATHIES		
48	Pulmonaires+Autres	2	INFILTRATION MESENTERIQUE		
54	Autres	2	CARCINOSE PERITONEALE	METASTASE SUS CLAVICULAIRE ADENOMEGALIES COELIOMESENTERI QUES ET	ADENOMEGALIE LAME PORTALE
55	Hepatiques+Autres	>=3	MICRONODULES SOUS PLEURAUX	RETROPERITONEAL ES	
56	Autres	1	PERITOINE		
57	Hepatiques+Autres	>=3	GANGLIONS MEDIASTINAUX	GANGLIONS RETROPERITONEAU X MANCHON AUTOUR ARTERE	
58	Hepatiques+Autres	>=3	PERITONEALE (CARCINOSE)	MESENTERIQUE SUPERIEURE	
59	Hepatiques+Autres	2	GANGLIONNAIRE		
62	Hepatiques+Autres	2	ADENOPATHIES		

3 TRAITEMENTS ANTERIEURS

Onze patients parmi les soixante-deux patients (17.7%) ont eu un traitement antérieur : chimiothérapie adjuvante 6/62 (9.7%) et / ou radiothérapie 4/62 (6.5%) et / ou chirurgie 10/62 (16.1%) et/ou autre traitement 4/62 (6.5%).

Table 7 : Traitement antérieur

	N = 62	%
Chimiothérapie adjuvante		
GEMZAR (#16, #29, #41, #48 et #60)	5	83.3
GEMOX (#8)	1	16.7
Durée CT adjuvante (mois), médiane [étendu]	3.9	[1.1 ; 6.0]
Radiothérapie (#8, #16, #41 et #60)	4	
Durée RT (mois), médiane [étendu]	1.3	[1.1 ; 1.5]

N°	Type	Protocole	Date début	Date fin	N° cycle
8	CHIMIOThERAPIE ADJUV	GEMOX	26/07/2004	07/10/2004	6
16	CHIMIOThERAPIE ADJUV	GEMZAR	20/06/2011	01/08/2011	7
29	CHIMIOThERAPIE ADJUV	GEMZAR	08/11/2011	17/04/2012	6
41	CHIMIOThERAPIE ADJUV	GEMZAR	17/11/2011	26/04/2012	6
41	CHIMIOThERAPIE ADJUV	LV5FU2	27/08/2012		
48	CHIMIOThERAPIE ADJUV	GEMZAR	05/12/2008	05/06/2009	7
60	CHIMIOThERAPIE ADJUV	GEMZAR	25/02/2013	29/03/2013	5

N°	Type	Protocole	Date début	Date fin
8	RADIOThERAPIE	PANCREAS	08/11/2004	13/12/2004
16	RADIOThERAPIE	PANCREAS + AIRES GANGLIONNAIRES A RISQUE REGION	20/06/2011	05/08/2011
41	RADIOThERAPIE	COELIOMESENTERIQUE	23/08/2012	03/10/2012
60	RADIOThERAPIE	LIT OPERATOIRE	25/02/2013	29/03/2013

N°	Type	Traitement
8	AUTRE	DILATATION D'UNE STENOSE PAR STENT
8	AUTRE	DRAINAGE BILIAIRE AVEC MISE EN PLACE D'UNE DEUXIEME PROTHESE
20	AUTRE	FOLFIRINOX 2 CURES (CHIMIO NEOADJUVANTE)
30	AUTRE	FOLFIRINOX 7 CURES (CHIMIO NEOADJUVANTE)
63	AUTRE	ALCOOLISATION COELIAQUE

4 BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

Table 8 : Bilan biologique à l'inclusion

	N=62	%
BILAN HEMATOLOGIQUE		
Hémoglobine (g/dl), médiane [étendu]	13.15	[9 ; 15.7]
Normal	42	67.7
ANCS	19	30.7
ACS	1	1.6
Leucocytes (10³/mm³), médiane [étendu]	8.85	[4.2 ; 18.7]
Normal	42	67.7
ANCS	20	32.3
Neutrophiles (10³/mm³), médiane [étendu]	6485	[2150 ; 15215]
Normal	44	71.0
ANCS	18	29.0
Plaquettes (10³/mm³), médiane [étendu]	270.5	[142 ; 732]
Normal	55	88.7
ANCS	7	11.3
BILAN BIOCHIMIQUE		
Sodium (mmol/l), médiane [étendu]	138	[132 ; 145]
Normal	53	85.5
ANCS	9	14.5
Potassium (mmol/l), médiane [étendu]	4.2	[3.2 ; 5.6]
Normal	56	90.3
ANCS	6	9.7
Chlore (mmol/l), médiane [étendu]	99	[91 ; 108]
Normal	47	77.0
ANCS	14	23.0
<i>Manquant</i>	1	
Glucose (mmol/l), médiane [étendu]	6.3	[3.3 ; 14]
Normal	26	43.3
ANCS	33	55.0
ACS	1	1.7
<i>Manquant</i>	2	
Acide urique (µmol/l), médiane [étendu]	246	[93 ; 473]
Normal	35	76.1
ANCS	11	23.9
<i>Manquant</i>	16	
LDH (U/l), médiane [étendu]	279	[136 ; 729]
Normal	39	72.2
ANCS	15	27.8
<i>Manquant</i>	8	
Albumine (g/l), médiane [étendu]	39.6	[22.3 ; 49.4]
Normal	51	85.0
ANCS	9	15.0
<i>Manquant</i>	2	
Calcium (mmol/l), médiane [étendu]	2.37	[1.94 ; 2.65]
Normal	50	84.8
ANCS	9	15.2
<i>Manquant</i>	3	
Magnésium (mmol/l), médiane [étendu]	0.84	[0.62 ; 1.03]
Normal	55	96.5
ANCS	2	3.51
<i>Manquant</i>	5	

BILAN HEPATIQUE		
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$), médiane [étendu]	7.45	[3.9 ; 47.9]
Normal	51	82.3
ANCS	10	16.1
ACS	1	1.6
Bilirubine directe ($\mu\text{mol/l}$), médiane [étendu]	4	[1 ; 32.7]
Normal	28	62.2
ANCS	15	33.3
ACS	2	4.5
<i>Manquant</i>	17	
ASAT / SGOT (UI/l), médiane [étendu]	28.5	[12 ; 134]
Normal	42	67.7
ANCS	40	32.3
ALAT / SGPT (UI/l), médiane [étendu]	34	[8 ; 150]
Normal	36	58.1
ANCS	25	40.3
ACS	1	1.6
Phosphatases alcalines (UI/l), médiane [étendu]	148	[48 ; 1354]
Normal	23	39.0
ANCS	35	59.3
ACS	1	1.7
<i>Manquant</i>	3	
BILAN RENAL		
Urée (mmol/l), médiane [étendu]	4.81	[2.4 ; 10.3]
Normal	54	88.5
ANCS	7	11.5
<i>Manquant</i>	1	
Créatinine ($\mu\text{mol/l}$), médiane [étendu]	66	[34 ; 111.5]
Normal	46	74.2
ANCS	16	25.8
Clairance de la créatinine (ml/min), médiane [étendu]	96.15	[48.5 ; 191.7]
Normal	51	82.3
ANCS	11	17.7
MARQUEUR		
Ca 19.9 (UI/l), médiane [étendu]	943	[0.9 ; 45111]
Normal	14	22.9
ANCS	47	77.1
< 65 000 (ou 65 UI/ml)	61	100
<i>Manquant</i>	1	
ACE (ng/ml), médiane [étendu]	14.05	[0.7 ; 1812]
Normal	24	38.7
ANCS	38	61.3
<10	26	41.9
≥ 10	36	58.1

5 ADMINISTRATION DU TRAITEMENT / CYCLE 1

Table 9 : Doses reçues, doses intensités / Cycle 1

N=62	Totales reçues (mg)	Cumulées (mg/m ²)
GEMCITABINE		
	11128 [1610 ; 14039]	6192 [1000 ; 7220]
TRASTUZUMAB		
	1069 [220 ; 1686]	17.8 [4 ; 19.5]
ERLOTINIB		
	4900 [200 ; 6900]	700 [28.6 ; 985.7]

Administration de la Gemcitabine :

N°	DT	DC	Adaptation	Report	Interruption	Type
1	12990	7000	non	non	non	
2	9680	5976	non	non	non	
3	6480	4200	oui	non	oui	Momentanée
4	9960	6024	non	non	oui	Momentanée
5	11126	5444	oui	non	oui	Momentanée
6	11420	6005	non	non	oui	Momentanée
7	9858	5605	oui	non	oui	Momentanée
8	10040	6000	non	non	oui	Momentanée
9	11150	7000	non	non	non	
10	2475	1750	oui	non	oui	Momentanée
11	12170	7000	non	non	non	
12	2340	1750	oui	non	oui	Momentanée
13	13710	7000	non	non	non	
14	8962.5	6250	oui	non	non	
15	12930	7000	non	non	non	
16	4917.5	2750	oui	non	oui	Momentanée
17	12360	7000	non	non	non	
18	12950	6000	non	non	oui	Momentanée
19	14039	6912	non	non	non	
20	11290	7000	non	non	non	
21	12110	7000	non	non	non	
22	11130	6944	non	non	non	
23	12900	7033	non	non	non	
24	12950	6927	non	non	non	
25	9842	5520	oui	non	non	
26	9050	5000	non	non	oui	Momentanée
27	14000	6811	non	oui	non	
28	8720	5007	oui	non	oui	Momentanée
29	11274	6717	oui	non	non	
30	11480	7220	non	non	non	
31	13970	7000	non	non	non	
32	9170	5270	oui	oui	non	
33	9250	4968	oui	non	non	
34	13200	6923	non	oui	non	

35	11264	6445	oui	oui	non		
36	8280	6134	non	oui	non		
37	1610	1000	(Le patient #37 n'a eu que le J1 du cycle 1 / Arrêt du traitement pour progression.)				
38	10000	4727	non	non	non		
39	10306	5976	oui	oui	non		
40	12630	6753	oui	non	non		
41	6889.5	4272	oui	non	oui	Momentanée	
42	10000	4673	non	oui	oui	Momentanée	
44	12750	7000	non	non	non		
45	11220	5953	non	non	non		
46	8000	3884	non	non	oui	Définitive	
47	9900	5240	oui	non	oui	Momentanée	
48	9680	7009	non	non	non		
49	13020	7126	non	non	non		
50	11460	6000	oui	oui	non		
51	9360	5750	oui	oui	oui	Momentanée	
52	9450	5311	oui	oui	non		
53	4687.5	2517	oui	non	oui	Momentanée	
54	10990	7000	non	oui	non		
55	11660	7000	non	non	non		
56	12100	6825	non	non	non		
57	11500	7000	non	non	non		
58	11540	7037	non	non	non		
59	3290	2000	non	non	non		
60	10780	7007	non	non	non		
61	9487.5	5715	oui	non	non		
62	12330	7058	non	non	non		
63	13010	6978	non	non	non		

Administration du Trastuzumab:

N°	DT	DC	Report	Interruption	Type
1	1134	16.1	non	non	
2	807	13.9	non	non	
3	869	16.0	non	non	
4	1078	18.2	non	non	
5	1194	14.3	non	oui	Définitive
6	1310	18.0	non	non	
7	1160	18.1	non	non	
8	872	16.0	non	oui	Momentanée
9	972	18.0	non	non	
10	482	10.0	oui	non	
11	994	16.0	non	oui	Momentanée
12	362	8.0	non	oui	Momentanée
13	1494	18.0	non	non	
14	804	18.0	non	non	
15	1310	18.0	non	non	
16	516	8.0	non	oui	Momentanée
17	1302	18.0	non	non	
18	1686	18.0	non	non	
19	1428	18.0	non	non	
20	976	18.0	non	non	
21	1136	18.0	non	non	
22	1098	17.8	non	non	
23	1176	18.1	non	non	
24	1152	15.6	non	non	
25	1056	16.1	non	non	

26	1258	18.0	non	non	
27	1674	19.6	oui	non	
28	1070	18.1	non	non	
29	974	16.5	non	non	
30	1062	19.3	non	non	
31	1602	18.1	non	non	
32	1024	16.1	oui	non	
33	1024	15.7	non	non	
34	1136	15.8	oui	non	
35	1192	17.8	oui	non	
36	720	17.0	oui	non	
37	220	4.0	(Le patient #37 n'a eu que le J1 du cycle 1 / Arrêt du traitement pour progression.)		
38	1068	12.6	non	non	
39	1282	17.5	oui	non	
40	1335	18.0	non	non	
41	776	14.1	non	oui	Momentanée
42	1478	16.0	oui	non	
44	1264	18.0	non	non	
45	1136	15.8	non	non	
46	840	10.2	non	oui	Définitive
47	1204	16.3	non	oui	Momentanée
48	815	18.0	non	non	
49	1278	18.8	non	non	
50	1298	18.0	oui	non	
51	991	18.0	oui	non	
52	1024	16.5	oui	non	
53	824	12.2	non	non	
54	918	18.0	oui	non	
55	1050	18.0	non	non	
56	1182	18.1	non	non	
57	1090	18.0	non	non	
58	1026	18.2	non	non	
59	354	6.0	non	non	
60	954	18.1	non	non	
61	1008	17.7	non	non	
62	1038	16.3	non	non	
63	1272	17.7	non	non	

Administration de l'Erlotinib:

N°	DT	DC	Adaptation	Interruption	Type	Compliance
1	4900	700	non	non		oui
2	3500	500	non	non		oui
3	1600	229	oui	oui	Momentanée	non
4	2750	393	oui	oui	Momentanée	oui
5	3700	529	non	oui	Définitive	non
6	5800	829	non	oui	Momentanée	oui
7	5600	800	non	non		oui
8	5500	786	non	oui	Momentanée	oui
9	5500	786	non	non		oui
10	2900	414	non	oui	Momentanée	non
11	4800	686	non	oui	Momentanée	non
12	1000	143	non	oui	Momentanée	non
13	5400	771	non	non		non
14	5500	786	non	non		non
15	4800	686	non	oui	Momentanée	non
16	2200	314	non	oui	Momentanée	non

17	5500	786	non	non			oui
18	3500	500	oui	oui	Momentanée		oui
19	4900	700	non	oui	Momentanée		oui
20	3750	536	oui	non			non
21	2850	407	oui	oui	Momentanée		non
22	6300	900	non	oui	Momentanée		non
23	2890	413	oui	oui	Momentanée		non
24	4900	700	non	non			oui
25	4800	686	non	non			non
26	5600	800	non	non			oui
27	6000	857	non	non			oui
28	2650	379	oui	oui	Momentanée		oui
29	6100	871	non	oui	Momentanée		non
30	6300	900	non	non			oui
31	4000	571	non	oui	Momentanée		non
32	3100	443	oui	oui	Momentanée		non
33	4900	700	non	oui	Momentanée		oui
34	5400	771	non	non			non
35	6500	929	non	non			oui
36	4700	671	non	oui	Momentanée		oui
37	200	29	non	oui	Momentanée		oui
38	3300	471	non	oui	Définitive		oui
39	6100	871	non	oui	Momentanée		oui
40	5500	786	non	oui	Momentanée		non
41	3350	479	oui	oui	Définitive		non
42	5600	800	non	non			oui
44	4700	671	non	oui	Momentanée		oui
45	4900	700	non	non			oui
46	2800	400	non	oui	Définitive		oui
47	6000	857	non	oui	Momentanée		non
48	3400	486	oui	non			non
49	5800	829	non	non			oui
50	5400	771	non	non			oui
51	5400	771	non	oui	Momentanée		non
52	6200	886	non	non			oui
53	3300	471	non	oui	Momentanée		oui
54	5500	786	non	oui	Momentanée		oui
55	4800	686	non	oui	Momentanée		non
56	5600	800	non	non			oui
57	4500	643	non	non			non
58	4600	657	non	oui	Définitive		non
59	1300	186	non	non			oui
60	6900	986	oui	non			oui
61	6100	871	non	oui	Définitive		oui
62	4900	700	non	non			oui
63	5600	800	non	non			non

6 EVALUATION DE LA TOXICITE / CYCLE 1

Cette partie de l'analyse porte sur les 62 patients de la population évaluable pour la tolérance. La toxicité est évaluée selon l'échelle de toxicité NCI-CTCAE version 3.0. Les résultats sont présentés par patient et portent sur l'administration du cycle 1.

6.1 Résumé des toutes les toxicités / Cycle 1

6.1.1 Toxicité Biologiques

Table 10 : Toxicités maximales observées / Biologiques

	N = 62	%
TOXICITES BIOLOGIQUES		
Anémie		
Grade 0	2	3.2
Grade 1	25	40.3
Grade 2	31	50.0
Grade 3	4	6.4
Neutropénie		
Grade 0	26	41.9
Grade 1	9	14.5
Grade 2	12	19.4
Grade 3	13	21.0
Grade 4	2	3.2
Thrombopénie		
Grade 0	20	32.3
Grade 1	29	46.8
Grade 2	11	17.7
Grade 3	2	3.2
Neutropénie fébrile		
Grade 0	62	100.0

Détail des Toxicités Biologiques « Autres »

N°	Type	Toxicité	Grade max
1	Toxicités biologiques	CARENCE MARTIALE	Grade 2
1	Toxicités biologiques	HYPERBILIRUBINEMIE	Grade 3
1	Toxicités biologiques	BAISSE TP	Grade 2
2	Toxicités biologiques	HYPERBILIRUBINEMIE	Grade 3
10	Toxicités biologiques	HYPOKALIEMIE	Grade 1
14	Toxicités biologiques	HYPOKALIEMIE	Grade 1
15	Toxicités biologiques	LEUCOPENIE	Grade 2
24	Toxicités biologiques	HYPOKALIEMIE	Grade 3
36	Toxicités biologiques	CARENCE MARTIALE	Grade 1
48	Toxicités biologiques	HYPOKALIEMIE	Grade 3
54	Toxicités biologiques	AUGMENTATION ALAT	Grade 3
58	Toxicités biologiques	CARENCE MARTIALE	Grade 2
59	Toxicités biologiques	HYPOKALIEMIE	.

6.1.2 Toxicité Digestives

Table 11 : Toxicités maximales observées / Digestives

	N = 62	%
TOXICITES DIGESTIVES		
Anorexie		
Grade 0	11	17.7
Grade 1	13	21.0
Grade 2	21	33.9
Grade 3	17	27.4
Diarrhée		
Grade 0	16	25.8
Grade 1	26	41.9
Grade 2	14	22.6
Grade 3	6	9.7
Constipation		
Grade 0	26	41.9
Grade 1	23	37.1
Grade 2	12	19.4
Grade 3	1	1.6
Douleurs abdominales		
Grade 0	10	16.1
Grade 1	19	30.6
Grade 2	25	40.3
Grade 3	8	12.9
Nausées		
Grade 0	23	37.1
Grade 1	17	27.4
Grade 2	21	33.9
Grade 3	1	1.6
Vomissements		
Grade 0	32	51.6
Grade 1	22	35.5
Grade 2	7	11.3
Grade 4	1	1.6
Mucite / Stomatite		
Grade 0	31	50.0
Grade 1	18	29.0
Grade 2	9	14.5
Grade 3	3	4.8
Grade 4	1	1.6

Détail des Toxicités Digestives « Autres »

N°	Type	Toxicité	Grade max
1	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
1	Toxicités digestives	HOQUET	Grade 3
1	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
3	Toxicités digestives	HOQUET	Grade 1
3	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
4	Toxicités digestives	DOULEURS DORSALES	Grade 1
5	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 2
5	Toxicités digestives	HOQUET	Grade 1
5	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 1
6	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
6	Toxicités digestives	DOULEURS EPIGASTRIQUES	Grade 1
7	Toxicités digestives	BALLONEMENTS	Grade 1
7	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 2
8	Toxicités digestives	HOQUET	Grade 1
8	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
8	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 1
9	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
9	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
9	Toxicités digestives	FLATULENCE	Grade 1
9	Toxicités digestives	GLOSSITE	Grade 1
9	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 1
9	Toxicités digestives	DYSPEPSIE	Grade 1
9	Toxicités digestives	DOULEURS EPIGASTRIQUES	Grade 1
10	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
10	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 2
11	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
11	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 1
11	Toxicités digestives	DISTENSION ABDOMINALE	Grade 1
11	Toxicités digestives	OCCLUSION	Grade 3
11	Toxicités digestives	DOULEURS EPIGASTRIQUES	Grade 1
11	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
11	Toxicités digestives	METEORISME	Grade 1
12	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 2
12	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
12	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 2
13	Toxicités digestives	METEORISME	Grade 1
13	Toxicités digestives	SECHERESSE BUCCALE	Grade 1
14	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
14	Toxicités digestives	METEORISME	Grade 1
14	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 1
14	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 2
14	Toxicités digestives	SECHERESSE BUCCALE	Grade 1
14	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
15	Toxicités digestives	HYPERSIALORRHEE	Grade 1

16	Toxicités digestives	RGO SECHERESSE	Grade 1
16	Toxicités digestives	BUCCALE	Grade 1
17	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
17	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
17	Toxicités digestives	DYSURIE	Grade 1
17	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
18	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
18	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 2
18	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 1
19	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 1
19	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
19	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
20	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
20	Toxicités digestives	DOULEURS EPIGASTRIQUES	Grade 1
20	Toxicités digestives	METEORISME SECHERESSE	Grade 1
21	Toxicités digestives	BUCCALE	Grade 1
21	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
21	Toxicités digestives	ERUCTION	Grade 1
21	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 1
21	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE SECHERESSE	Grade 1
22	Toxicités digestives	BUCCALE	Grade 1
23	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
26	Toxicités digestives	LDH	Grade 2
27	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
27	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
27	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
29	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 2
29	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
29	Toxicités digestives	HEMORROIDES	Grade 2
30	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 2
30	Toxicités digestives	MYCOSE BUCCALE	Grade 1
30	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS BRULURES	Grade 1
31	Toxicités digestives	GASTRIQUES	Grade 1
33	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE DOULEURS	Grade 1
33	Toxicités digestives	EPIGASTRIQUES	Grade 2
33	Toxicités digestives	FLATULENCE DOULEURS	Grade 1
35	Toxicités digestives	EPIGASTRIQUES	Grade 1
36	Toxicités digestives	BALLONEMENTS	Grade 1
36	Toxicités digestives	OCCLUSION	Grade 3
36	Toxicités digestives	RGO	Grade 2
36	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
38	Toxicités digestives	MYCOSE BUCCALE	Grade 1
38	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS DOULEURS	Grade 1
40	Toxicités digestives	EPIGASTRIQUES	Grade 1
41	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 2
42	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1

44	Toxicités digestives	EPISTAXIS	Grade 2
46	Toxicités digestives	RGO	Grade 2
46	Toxicités digestives	DYSPHAGIE	Grade 3
47	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 2
48	Toxicités digestives	OESOPHAGITE	Grade 2
49	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE SPASMES	Grade 2
49	Toxicités digestives	ABDOMINAUX	Grade 2
49	Toxicités digestives	FLATULENCE	Grade 2
49	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
49	Toxicités digestives	RGO	Grade 2
49	Toxicités digestives	HOQUET	Grade 2
50	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
50	Toxicités digestives	GINGIVORRAGIE	Grade 1
50	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
50	Toxicités digestives	GINGIVITE DOULEURS	Grade 1
50	Toxicités digestives	EPIGASTRIQUES SECHERESSE	Grade 1
50	Toxicités digestives	BUCCALE	Grade 1
50	Toxicités digestives	METEORISME	Grade 1
51	Toxicités digestives	RGO	Grade 2
51	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 2
52	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
52	Toxicités digestives	RGO	Grade 2
52	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 2
53	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
55	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
55	Toxicités digestives	METEORISME DOULEURS	Grade 1
57	Toxicités digestives	EPIGASTRIQUES CRAMPES	Grade 1
57	Toxicités digestives	INTESTINALES	Grade 1
57	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
57	Toxicités digestives	METEORISME	Grade 1
57	Toxicités digestives	HEMORROIDES SECHERESSE	Grade 1
57	Toxicités digestives	BUCCALE	Grade 1
57	Toxicités digestives	RGO	Grade 1
58	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 2
58	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 2
58	Toxicités digestives	DYSPHAGIE	Grade 3
58	Toxicités digestives	DYSPEPSIE	Grade 2
58	Toxicités digestives	RGO	Grade 2
58	Toxicités digestives	FLATULENCE	Grade 1
58	Toxicités digestives	OCCLUSION	Grade 3
59	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1
60	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS DOULEURS	Grade 1
61	Toxicités digestives	EPIGASTRIQUES	Grade 1
61	Toxicités digestives	DYSGUEUSIE	Grade 1
61	Toxicités digestives	DYSPHAGIE	Grade 2
62	Toxicités digestives	PERTE DE POIDS	Grade 1

6.1.3 Toxicité Cutanées**Table 12 : Toxicités maximales observées / Cutanées**

	N=62	%
TOXICITES CUTANEES		
Rash		
Grade 0	10	16.1
Grade 1	30	48.4
Grade 2	12	19.4
Grade 3	10	16.1
Paronychies		
Grade 0	58	95.1
Grade 1	1	1.6
Grade 2	2	3.3
<i>Manquant</i>	1	

Détail des Toxicités Cutanées « Autres »

N°	Type	Toxicité	Grade max
7	Toxicités cutanées	XEROSE	Grade 1
7	Toxicités cutanées	FISSURE	Grade 2
8	Toxicités cutanées	SECHERESSE CUTANEE	Grade 2
11	Toxicités cutanées	SECHERESSE BUCCALE	Grade 1
15	Toxicités cutanées	PRURIT	Grade 1
16	Toxicités cutanées	FURONCLE	Grade 2
17	Toxicités cutanées	TRANSPIRATION	Grade 1
22	Toxicités cutanées	PERLECHE	Grade 1
24	Toxicités cutanées	PRURIGO	Grade 1
25	Toxicités cutanées	CONJONCTIVITE	Grade 1
26	Toxicités cutanées	DERMITE	Grade 1
27	Toxicités cutanées	PERLECHE SECHERESSE	Grade 1
32	Toxicités cutanées	CUTANEE	Grade 1
33	Toxicités cutanées	FISSURE	Grade 2
33	Toxicités cutanées	XEROSE	Grade 1
36	Toxicités cutanées	FISSURE	Grade 1
38	Toxicités cutanées	FISSURE	Grade 1
39	Toxicités cutanées	FISSURE	Grade 2
40	Toxicités cutanées	SYNDROME MAIN-PIED	Grade 3
41	Toxicités cutanées	ICHTYOSE SECHERESSE	Grade 1
44	Toxicités cutanées	CUTANEE SECHERESSE	Grade 1
46	Toxicités cutanées	CUTANEE SECHERESSE	Grade 1
48	Toxicités cutanées	CUTANEE	Grade 1
48	Toxicités cutanées	FISSURE	Grade 1
49	Toxicités cutanées	CREVASSE	Grade 1
50	Toxicités cutanées	PERLECHE SECHERESSE	Grade 1
50	Toxicités cutanées	CUTANEE	Grade 1
50	Toxicités cutanées	ONYCHOLYSE	Grade 1
50	Toxicités cutanées	PRURIT SECHERESSE	Grade 1
51	Toxicités cutanées	CUTANEE SECHERESSE	Grade 2
55	Toxicités cutanées	CUTANEE	Grade 2
56	Toxicités cutanées	ACNEE	Grade 2
57	Toxicités cutanées	PRURIT	Grade 1
57	Toxicités cutanées	FISSURE	Grade 1
57	Toxicités cutanées	HYPERPIGMENTATION	Grade 1
57	Toxicités cutanées	ONYCHOLYSE	Grade 1

6.1.4 Toxicité Cardiovasculaires**Table 13 : Toxicités maximales observées / Cardio-vasculaires**

	N=62	%
TOXICITES CARDIO-VASCULAIRES		
Insuffisance cardiaque		
Grade 0	62	100
Thrombose /Embolie		
Grade 0	42	67.7
Grade 2	1	1.6
Grade 3	9	14.5
Grade 4	9	14.5
Grade 5 (#59)	1	1.6

Remarque : Le patient #50 est également décédé suite à une embolie pulmonaire.

Détail des Toxicités Cardio-vasculaires « Autres »

N°	Type	Toxicité	Grade max
1	Toxicités cardio-vasculaires	DOULEUR THORACIQUE	Grade 2
8	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
9	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
10	Toxicités cardio-vasculaires	LÉSIONS ENCÉPHALIQUES ISCHÉMIQUE	Grade 4
12	Toxicités cardio-vasculaires	PHLEBITE	Grade 2
15	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 2
16	Toxicités cardio-vasculaires	HYPERTENSION ARTERIELLE	Grade 2
18	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
21	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
24	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
27	Toxicités cardio-vasculaires	DIMINUTION DE LA FEVG	Grade 2
30	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 2
33	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
34	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
37	Toxicités cardio-vasculaires	PHLEBITE	Grade 3
39	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 2
40	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 3
56	Toxicités cardio-vasculaires	.	Grade 2
57	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
59	Toxicités cardio-vasculaires	TACHYCARDIE IRREGULIERE	Grade 2
59	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1
61	Toxicités cardio-vasculaires	OEDEME MEMBRES INFÉRIEURS	Grade 1

6.1.5 *Autres Toxicités*

Table 14 : Toxicités maximales observées / Autres Toxicités

	N=62	%
AUTRES TOXICITES		
Réactions allergiques /hypersensibilité		
Grade 0	59	95.2
Grade 1	1	1.6
Grade 2	2	3.2
Alopécie		
Grade 0	59	95.2
Grade 1	3	4.8
Asthénie		
Grade 0	9	14.5
Grade 1	10	16.1
Grade 2	35	56.5
Grade 3	8	12.9
Fièvre (sans infection)		
Grade 0	44	71.0
Grade 1	16	25.8
Grade 2	2	3.2
Neurologie		
Grade 0	49	79.0
Grade 1	10	16.1
Grade 2	2	3.2
Grade 3	1	1.6

Détail des Autres Toxicités « Autres »

N°	Type	Toxicité	Grade max
1	Autres toxicités	IRRITATION VERGE	Grade 1
1	Autres toxicités	DOULEURS DENTAIRE SYNDROME	Grade 1
1	Autres toxicités	CONFUSIONNEL	Grade 1
1	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES SECHERESSE	Grade 1
2	Autres toxicités	BUCCALE	Grade 1
2	Autres toxicités	ENROUEMENT	Grade 1
3	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 1
3	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
4	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 2
4	Autres toxicités	CEPHALEE	Grade 1
4	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
5	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
5	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 3
5	Autres toxicités	ENROUEMENT	Grade 1
5	Autres toxicités	RECTORRAGIES	Grade 1
5	Autres toxicités	HYPOACOUSIE	Grade 1
7	Autres toxicités	DIABETE	Grade 3
7	Autres toxicités	DEFICIT RELEVEUR ORTEILS	Grade 2
7	Autres toxicités	FRISSONS	Grade 1
7	Autres toxicités	DOULEUR MEMBRES INFERIEURS	Grade 2
7	Autres toxicités	DOULEUR EPAULE GAUCHE + DOS	Grade 1
8	Autres toxicités	INFECTION	Grade 3
8	Autres toxicités	DIFFICULTES MICTIONNELLES	Grade 1
8	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
8	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
8	Autres toxicités	VEINITE	Grade 2
8	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
9	Autres toxicités	TREMBLEMENTS SECHERESSE	Grade 1
9	Autres toxicités	OCCULAIRE	Grade 1
9	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 1
9	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
9	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
9	Autres toxicités	DOULEURS EPAULES DOULEURS MEMBRES	Grade 1
9	Autres toxicités	INFERIEURS	Grade 1
9	Autres toxicités	DOULEURS LOMBAIRES	Grade 1
9	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
9	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
10	Autres toxicités	INFECTION URINAIRE	Grade 3
10	Autres toxicités	HALLUCINATIONS	Grade 1
10	Autres toxicités	DYSURIE	Grade 1
10	Autres toxicités	DOULEURS EPAULES	Grade 1
10	Autres toxicités	ANXIETE	Grade 1
10	Autres toxicités	DYSPNEE SECHERESSE	Grade 1
10	Autres toxicités	BUCCALE	Grade 1
11	Autres toxicités	FRISSONS	Grade 1
11	Autres toxicités	HYPERSUDATION	Grade 1
11	Autres toxicités	INFECTION	Grade 3

11	Autres toxicités	DIABETE	Grade 3
11	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
11	Autres toxicités	ARTHRALGIE	Grade 1
11	Autres toxicités	DOULEURS LOMBAIRES	Grade 2
11	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
12	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 1
12	Autres toxicités	INFECTION URINAIRE	Grade 2
12	Autres toxicités	HYPERSUDATION	Grade 1
13	Autres toxicités	HYPOESTHESIE	Grade 1
13	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
13	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
14	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
14	Autres toxicités	ARTHRALGIE	Grade 1
14	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
14	Autres toxicités	DOULEURS LOMBAIRES	Grade 1
14	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
15	Autres toxicités	MYALGIE	Grade 1
15	Autres toxicités	ARTHRALGIE	Grade 1
15	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 1
15	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
15	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
16	Autres toxicités	VERTIGES	Grade 1
16	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
16	Autres toxicités	SYNDROME DEPRESSIF	Grade 2
17	Autres toxicités	DOULEURS COSTALES SYNDROME DEPRESSIF	Grade 1
17	Autres toxicités	TRANSPIRATION	Grade 1
18	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 2
18	Autres toxicités	PNEUMOPATHIE	Grade 3
18	Autres toxicités	DOULEUR MEMBRES INFERIEURS	Grade 1
19	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 1
19	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
19	Autres toxicités	VERTIGES	Grade 1
19	Autres toxicités	INFECTION	Grade 2
19	Autres toxicités	BRONCHOSPASME	Grade 1
19	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
20	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 1
20	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 1
21	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
21	Autres toxicités	EPISTAXIS SYNDROME DEPRESSIF	Grade 1
21	Autres toxicités	IRRITATION OCULAIRE	Grade 1
21	Autres toxicités	DOULEURS ARTICULAIRES	Grade 2
21	Autres toxicités	TROUBLE VUE	Grade 1
22	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
22	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 1
22	Autres toxicités	ANXIETE	Grade 1
22	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
22	Autres toxicités	DOULEURS DORSO- LOMBAIRES	Grade 1
23	Autres toxicités	DOULEURS COSTALES	Grade 1
23	Autres toxicités	HYPERSALIVATION	Grade 1
23	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
23	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 1
23	Autres toxicités	SYNDROME MAIN- PIEDS	Grade 1

23	Autres toxicités	NEUROPATHIE PIED	Grade 3
24	Autres toxicités	INFECTION URINAIRE	Grade 2
24	Autres toxicités	TOUX INFECTION	Grade 1
24	Autres toxicités	RHINOPHARYNGITE	Grade 2
26	Autres toxicités	CHOLECYSTITE	Grade 3
26	Autres toxicités	SYNDROME DEPRESSIF	Grade 2
26	Autres toxicités	BRONCHITE	Grade 1
26	Autres toxicités	ANXIETE	Grade 2
27	Autres toxicités	DOULEURS LOMBAIRES	Grade 2
27	Autres toxicités	TREMBLEMENTS	Grade 1
27	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
27	Autres toxicités	BOUFFEES DE CHALEUR	Grade 1
29	Autres toxicités	ENROUEMENT	Grade 1
29	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
29	Autres toxicités	DOULEURS LOMBAIRES	Grade 3
30	Autres toxicités	DOULEURS CANAL AURICULAIRE GAUCHE	Grade 2
30	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
32	Autres toxicités	RHINORRAGIE	Grade 1
34	Autres toxicités	PNEUMOPATHIE	Grade 2
35	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
36	Autres toxicités	ANXIETE	Grade 2
36	Autres toxicités	ODYNOPHAGIE	Grade 1
36	Autres toxicités	FRISSONS	Grade 2
36	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
36	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
37	Autres toxicités	INFECTION	
37	Autres toxicités	ALTERATION ETAT GENERAL	Grade 3
37	Autres toxicités	DOULEUR MEMBRES INFERIEURS	Grade 1
38	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
38	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 2
38	Autres toxicités	PARESTHESIE	Grade 1
39	Autres toxicités	SOMNOLENCE	Grade 2
39	Autres toxicités	CYSTITE	Grade 2
39	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
39	Autres toxicités	HYPOTENSION	Grade 1
40	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 2
40	Autres toxicités	CEPHALEE	Grade 1
42	Autres toxicités	RHINORRAGIE	Grade 1
42	Autres toxicités	ANXIETE	Grade 1
44	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 1
44	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
44	Autres toxicités	TREMBLEMENTS	Grade 1
45	Autres toxicités	RHINORRAGIE	Grade 1
45	Autres toxicités	INFECTION	Grade 2
46	Autres toxicités	ALTERATION ETAT GENERAL	Grade 3
46	Autres toxicités	ASCITE	Grade 3
46	Autres toxicités	DYSPNEE SYNDROME DEPRESSIF	Grade 2
46	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
47	Autres toxicités	FRISSONS	Grade 1
47	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
48	Autres toxicités	MAL DE GORGE	Grade 1

		DOULEUR MEMBRES	
48	Autres toxicités	INFÉRIEURS	Grade 1
48	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
49	Autres toxicités	TREMBLEMENTS	Grade 1
49	Autres toxicités	FRISSONS	Grade 2
49	Autres toxicités	DYSPHONIE	Grade 1
49	Autres toxicités	CEPHALEE	Grade 2
50	Autres toxicités	DYSURIE	Grade 1
50	Autres toxicités	ARTHRALGIE	Grade 1
50	Autres toxicités	ANXIÉTÉ	Grade 2
		SYNDROME	
50	Autres toxicités	DEPRESSIF	Grade 2
50	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
50	Autres toxicités	DOULEURS DENTAIRE	Grade 2
50	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 1
		SECHERESSE	
50	Autres toxicités	OCCULAIRE	Grade 1
		INFECTION	
50	Autres toxicités	PULMONAIRE	Grade 2
51	Autres toxicités	INFECTION URINAIRE	Grade 1
51	Autres toxicités	DOULEURS HANCHE	Grade 1
52	Autres toxicités	EXPECTORATIONS	Grade 2
52	Autres toxicités	CONJONCTIVITE	Grade 1
52	Autres toxicités	INFECTION PAC	Grade 3
52	Autres toxicités	DYSPNÉE	Grade 2
52	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
52	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
		DOULEURS	
52	Autres toxicités	THORACIQUES	Grade 2
53	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
		ALTERATION ETAT	
53	Autres toxicités	GENERAL	Grade 4
53	Autres toxicités	INFECTION	Grade 3
54	Autres toxicités	TOUX	Grade 1
54	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
55	Autres toxicités	FRISSONS	Grade 1
		SYNDROME	
55	Autres toxicités	DEPRESSIF	Grade 1
55	Autres toxicités	ATELECTASIE	Grade 2
56	Autres toxicités	FRISSONS	Grade 1
56	Autres toxicités	EPILEPSIE	Grade 2
57	Autres toxicités	ANXIÉTÉ	Grade 2
57	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
57	Autres toxicités	RHINITE	Grade 1
57	Autres toxicités	PHARYNGODYNIE	Grade 1
57	Autres toxicités	ARTHRALGIE	Grade 1
57	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 2
57	Autres toxicités	CEPHALEE	Grade 1
		DOULEURS GENCIVES	
57	Autres toxicités	INTERMITTENTES	Grade 1
57	Autres toxicités	LARMOIEMENT YEUX	Grade 1
57	Autres toxicités	FRISSONS	Grade 1
57	Autres toxicités	HYPERSUDATION	Grade 1
57	Autres toxicités	MYALGIE	Grade 1
57	Autres toxicités	DYSARTHRIE	Grade 1
57	Autres toxicités	DYSPNÉE	Grade 1
58	Autres toxicités	INFECTION PAC	Grade 3
59	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1
59	Autres toxicités	DOULEURS DORSALES	Grade 2
59	Autres toxicités	ENROUEMENT	Grade 1
59	Autres toxicités	PNEUMOPATHIE	Grade 2

60	Autres toxicités	EPISTAXIS	Grade 1
60	Autres toxicités	DOULEURS OSSEUSES	Grade 2
60	Autres toxicités	LARYNGITE	Grade 1
61	Autres toxicités	INFECTION URINAIRE	Grade 2
61	Autres toxicités	DYSPHONIE	Grade 1
61	Autres toxicités	PHARYNGITE	Grade 1
61	Autres toxicités	DYSPNEE	Grade 2
61	Autres toxicités	PANARIS	Grade 1
62	Autres toxicités	SUEURS NOCTURNES	Grade 1
63	Autres toxicités	INSOMNIE	Grade 1

6.2 Résumé des toxicités / Cycle 1

Table 15 : Toxicités maximales observées

	N=62	%
TOXICITES BIOLOGIQUES		
Anémie		
Grade 0-1-2	58	93.6
Grade 3*	4	6.4
Neutropénie		
Grade 0-1-2	47	75.8
Grade 3-4	15	24.2
Thrombopénie		
Grade 0-1-2	60	96.8
Grade 3*	2	3.2
TOXICITES DIGESTIVES		
Anorexie		
Grade 0-1-2	45	72.6
Grade 3*	17	27.4
Diarrhée		
Grade 0-1-2	56	90.3
Grade 3*	6	9.7
Constipation		
Grade 0-1-2	61	98.4
Grade 3*	1	1.6
Douleurs abdominales		
Grade 0-1-2	54	87.1
Grade 3*	8	12.9
Nausées		
Grade 0-1-2	61	98.4
Grade 3*	1	1.6
Vomissement		
Grade 0-1-2	61	98.4
Grade 3-4	1	1.6
Mucite/Stomatite		
Grade 0-1-2	58	93.6
Grade 3-4	4	6.4
TOXICITES CUTANÉES		
Rash cutané		
Grade 0-1	40	64.5
Grade 2-3-4	22	35.5
Paronychies		
Grade 0-1	59	96.7
Grade 2-3-4	2	3.3
Manquant	1	
TOXICITES CARDIO-VASCULAIRES		
Thrombose / Embolie		
Grade 0-1-2	43	69.3
Grade 3-4-5	19	30.6
AUTRES TOXICITES		
Asthénie		
Grade 0-1-2	54	87.1
Grade 3*	8	12.9
Neurologique		
Grade 0-1-2	61	98.4
Grade 3*	1	1.6

* : Aucune toxicité de Grade 4 n'a été relevée.

7 EVALUATION TUMORALE

Sur les 62 patients analysés, 4 patients ne sont pas évaluables pour l'efficacité (respectivement #2, #10, #18, et #59).

Cinquante-huit patients sont donc évaluables pour l'efficacité.

Le critère principal d'efficacité est le taux de contrôle de la maladie, c'est à dire le nombre de patients présentant une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP) ou une stabilité (S) suivant les critères RECIST

Ce taux de contrôle de la maladie est la meilleure réponse obtenue au cours du suivi de l'efficacité commençant dès la fin du premier cycle (après 8 semaines de traitement) ou avant en cas de progression tumorale et se terminant lors du dernier examen radiologique pratiqué dans le cadre de ce protocole (preuve de la reprise évolutive).

Planification

Avec un plan de Fleming à une étape, sous les hypothèses $\alpha = 5\%$, $\beta = 7.5\%$, p_0 (la probabilité d'inefficacité maximale) = 40% et p_1 (la probabilité d'efficacité minimale) = 60%, il est nécessaire d'inclure 57 patients évaluables (63 patients / 10% de patients non évaluables).

L'association pourra être considérée comme suffisamment active si on observe au moins **29 succès sur les 57 patients évaluables**.

Table 16 : Evaluation tumorale

	N = 58	%
Meilleure réponse		
Réponse Complète (RC)	0	0
Réponse Partielle (RP)	11	19.0
Stabilité (S)	33	56.9
Progression (P)	14	24.1
Contrôle de la maladie		
RC / RP / S	44	75.9
P	14	24.1

On observe donc un contrôle de la maladie chez 44/58 patients : taux de succès = (IC 95% = [62.8 ; 86.1]).

Si on ne considère que les 57 premiers patients évaluables, on observe également une stabilisation de la maladie chez 44/57 patients. Selon la règle de décision définie dans le protocole, nous concluons donc à la positivité de l'essai pour le critère principal.