



**HAL**  
open science

# Analyse de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotecan : Méta-analyses sur données individuelles dans le cancer gastrique avancé ou métastatique. Développements cliniques et méthodologiques

Ali Chamseddine

## ► To cite this version:

Ali Chamseddine. Analyse de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotecan : Méta-analyses sur données individuelles dans le cancer gastrique avancé ou métastatique. Développements cliniques et méthodologiques. Cancer. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR025 . tel-03631016

**HAL Id: tel-03631016**

**<https://theses.hal.science/tel-03631016>**

Submitted on 5 Apr 2022

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

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

Analyse de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotecan :  
Méta-analyses sur données individuelles dans le  
cancer gastrique avancé ou métastatique.  
Développements cliniques et méthodologiques

*Irinotecan's efficacy and toxicity assessment : An individual  
patient data meta-analysis in advanced or metastatic gastric  
cancer. Clinical and methodological developments.*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n°570 : Santé publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat: Santé Publique – Recherche clinique  
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France  
Réfèrent : Faculté de médecine

**Thèse présentée et soutenue à Villejuif,  
le 29 Novembre 2021, par**

**Ali CHAMSEDDINE**

**Composition du Jury**

**Michel DUCREUX**

PU-PH, Université Paris-Saclay

Président

**Romain CORIAT**

PU-PH, Université de Paris, Paris

Rapporteur & Examineur

**Thomas FILLERON**

HDR, Université Toulouse I, Toulouse

Rapporteur & Examineur

**Rosine GUIMBAUD**

PU-PH, Université Toulouse III, Toulouse

Examinatrice

**Silvy LAPORTE**

MCU-PH, HDR, Université Jean Monnet,  
Saint-Etienne

Examinatrice

**Direction de la thèse**

**Xavier PAOLETTI**

PU-PH, Université Paris-Saclay

Directeur de thèse



## **Avant-Propos**

Cette thèse a été préparée dans le Service de Biostatistique et d'Epidémiologie (SBE) de Gustave Roussy, dirigé par Dr Stefan MICHIELS, au sein de l'équipe Oncostat du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM U1018.

Ce travail a été réalisé sous la direction du Pr Xavier PAOLETTI, biostatisticien au sein de l'équipe INSERM U900 de l'Institut Curie.

Par ailleurs, ce travail été réalisé en parallèle de mon activité clinique d'oncologue, et en partie durant la pandémie de COVID-19.

A noter que toutes les figures ont été préparées à l'aide du site d'illustration ©BioRender-biorender.com de <https://app.biorender.com/>. En outre, certaines tables ou figures, en rapport avec les articles déjà publiés ou en cours de préparation, ont été volontairement laissés dans leur forme originale en anglais. Les termes nécessaires à la compréhension de la table ou figure sont explicités dans la légende. Enfin, les nombres sont présentés au format anglo-saxon, avec un point à la place de la virgule.

## Remerciements

Je remercie le Pr Michel DUCREUX d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse : il a toujours été d'un soutien indéfectible durant toute ma formation. Je remercie également le Pr Romain CORIAT et le Dr Thomas FILLERON d'avoir accepté d'être rapporteurs et examinateurs de mon travail de thèse. Egalement, je remercie la Pr Rosine GUIMBAUD et la Dr Silvy LAPORTE d'avoir accepté d'examiner ce travail. Enfin, je tiens à grandement remercier le Pr Xavier PAOLETTI pour son aide, son temps, sa disponibilité et sa rigueur pendant cette thèse : grâce à ses conseils, sa direction, j'ai pu avancer dans le bon sens et délivrer ce travail. Je suis fier d'avoir été dirigé par lui.

Merci à toutes les personnes qui ont été impliquées dans la méta-analyse GASTRIC, plus particulièrement Tuvana SATAR.

Je remercie le Dr Stefan Michiels de m'avoir intégré à l'équipe Oncostat du CESP. Merci aux investigateurs et statisticiens pour avoir partagé avec notre équipe les données de leurs essais.

Merci aux patients d'avoir accepté de participer à ces essais thérapeutiques ainsi qu'aux statisticiens du SBE et de l'équipe Oncostat du CESP.

Merci aux Dr Axel Le CESNE et Dr Salem CHOUAIB, et à mes collègues praticiens de Gustave Roussy qui m'ont soutenu tout au long de mon travail.

Merci à Nathalie RIBOURG, à Iman et Dhouha BEN HAMMOUDA.

Merci au Dr Olivier MIR, brillant collègue, exceptionnel dans son amitié, bienveillant dans son réconfort à tout instant, sage dans ses conseils, et empathique dans sa présence tout au long de cette thèse.

Je remercie mes parents, et ma famille, pour m'avoir encouragé continuellement dans tout ce que j'ai entrepris dans le cadre de cette thèse.

*A Layla, Raphaël et Gabrielle, mes vies, ma force et motivation de tous les jours.*

## Liste des productions scientifiques

Articles directement issus du travail de thèse :

- Chamseddine AN, Ducreux M, Armand JP, Paoletti X, Satar T, Paci A, Mir O. Intestinal bacterial  $\beta$ -glucuronidase as a possible predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity. *Pharmacol Ther.* 2019 Jul;199:1-15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.03.002. Epub 2019 Mar 1. PMID : 30831128.
- Chamseddine AN, Oba K, Buyse M, Boku N, Bouché O, Satar T, Auperin A, Paoletti X. Impact of follow-up on generalized pairwise comparisons for estimating the irinotecan benefit in advanced/metastatic gastric cancer. *Contemp Clin Trials.* 2021 Jun;105:106400. doi: 10.1016/j.cct.2021.106400. Epub 2021 Apr 15. PMID : 33866004.

## Communications orales

- French Lebanese Oncology Meeting (FLOM) 2018:  
Getting to the gut of irinotecan toxicity: The intestinal microbial  $\beta$ -glucuronidase activity as a possible predictive biomarker of Irinotecan-induced diarrhea severity.
- French Lebanese Oncology Meeting (FLOM) 2019:  
How methodology can improve our understanding of clinical trials data? The example of irinotecan and generalized pairwise comparison method in the metastatic gastric

## Abréviations

BGUS	$\beta$ -glucuronidase
CFU	Complete Follow-Up
CGA	Cancer Gastrique Avancé ou Métastatique
CPT-11	Irinotécan
EI	Effets Indésirables
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food And Drug Administration
GPC	Generalized Pairwise Comparisons
HR	Hazard Ratio
IPD	Individual-Patient-Data
MADI	Méta-Analyse sur Données Individuelles
MADP	Méta-Analyse sur Données Publiées
RCTs	Randomized Control Trials

# Table des matières

Avant-Propos .....	2
Remerciements.....	3
Liste des productions scientifiques.....	4
Communications orales .....	4
Abréviations.....	5
Table des matières .....	6
Liste des tableaux .....	13
Liste des figures .....	15
<b>CHAPITRE I : INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>1 GENERALITES SUR LE CANCER GASTRIQUE .....</b>	<b>17</b>
1.1 PREMIERE DESCRIPTION DE CAS DE CANCER GASTRIQUE .....	17
1.2 EPIDEMIOLOGIE.....	17
1.3 PRONOSTIC .....	18
1.4 FACTEURS DE RISQUE .....	19
1.4.1 L'infection à Helicobacter pylori.....	19
1.4.2 L'infection par le virus d'Epstein-Barr .....	20
1.4.3 Facteurs exogènes non infectieux .....	20
1.4.4 Prédisposition familiale de cancer gastrique.....	21
1.4.5 Facteurs héréditaires et prédisposition génétique .....	21
1.4.6 Conclusion .....	21
1.5 CLASSIFICATIONS ANATOMIQUES.....	22
1.5.1 Anatomie et configuration descriptive générale de l'estomac .....	22
1.5.2 Classification et incidence selon le site anatomique du cancer gastrique .....	23
1.6 CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES .....	24
1.6.1 Classification de Lauren .....	24
1.6.2 Classification de l'OMS .....	25
1.7 CLASSIFICATIONS MOLECULAIRES.....	26
1.7.1 Classification du projet The Cancer Genome Atlas (TCGA) .....	26
1.7.2 Classification de l'Asian Cancer Research Group (ACRG) .....	26
<b>2 PRINCIPES THERAPEUTIQUES DANS LE CANCER GASTRIQUE .....</b>	<b>31</b>
2.1 GENERALITES .....	31
2.2 HISTORIQUE DES AGENTS CYTOTOXIQUES DANS LE CANCER GASTRIQUE.....	32
2.2.1 Le 5-fluorouracile (5FU).....	34



2.2.2	Le schéma FAM et FAMTX .....	34
2.2.3	Les schémas à base de sels de platine.....	34
2.2.4	Les schémas à base de taxanes .....	35
2.3	IMPACT DU STATUT HER2 SUR LA PRISE EN CHARGE .....	35
2.4	ALGORITHME THERAPEUTIQUE EN PREMIERE LIGNE .....	36
2.4.1	En cas de tumeurs surexprimant HER2 .....	36
2.4.2	En cas de tumeurs ne surexprimant pas HER2 .....	37
2.5	ALGORITHME THERAPEUTIQUE EN DEUXIEME LIGNE, OU PLUS .....	38
2.6	INTERCHANGEABILITE DE CERTAINS AGENTS CYTOTOXIQUES .....	39
2.6.1	Oxaliplatine et cisplatine .....	39
2.6.2	Capécitabine et 5FU.....	40
2.7	ETAT DE LIEU DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CGA .....	41
2.8	CONCLUSION .....	44
3	L'IRINOTECAN DANS LE CANCER GASTRIQUE.....	46
3.1	ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES EVALUANT L'IRINOTECAN DANS LE CGA .....	46
3.2	LA TOXICITE DE L'IRINOTECAN DANS LE CGA .....	48
3.2.1	Généralités .....	48
3.2.2	La diarrhée induite par l'irinotécan .....	49
3.2.3	La neutropénie induite par l'irinotécan.....	50
4	EVALUATION DE LA BALANCE BENEFICE-RISQUE EN ONCOLOGIE.....	51
4.1	NOTION DE BENEFICE .....	51
4.2	NOTION DE RISQUE .....	51
4.3	INFLUENCE DES FACTEURS EXTRINSEQUES ET INTRINSEQUES .....	52
5	EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE .....	55
5.1	LES CRITERES DE JUGEMENT EVALUANT L'EFFET THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE .....	55
5.1.1	Introduction.....	55
5.1.2	La survie globale (OS) .....	56
5.1.2.1	<i>Généralités.....</i>	56
5.1.2.2	<i>Limites de l'utilisation de l'OS en oncologie .....</i>	56
5.1.3	La survie sans progression (PFS) et le temps jusqu'à la progression (TTP) .....	57
5.1.3.1	<i>Généralités.....</i>	57
5.1.3.2	<i>Limites de l'utilisation de la PFS et du TTP en oncologie .....</i>	57
5.2	APPRECIATION DE LA QUANTITE D'EFFET THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE.....	60
5.2.1	Introduction.....	60
5.2.2	Les mesures relatives.....	61

5.2.2.1	<i>Le risque relatif (RR) et le rapport de cotes (OR)</i> .....	61
5.2.2.2	<i>Le Hazard Ratio (HR)</i> .....	61
5.2.3	Les mesures absolues .....	62
5.2.3.1	<i>La différence de risque (RD)</i> .....	62
5.2.3.2	<i>La différence de survie moyenne restreinte à un horizon temporel (rmstD)</i> .....	62
5.2.3.3	<i>Bénéfice net (<math>\Delta</math>) estimé par la méthode des comparaisons par paire généralisées</i> .....	63
5.2.4	Conclusion .....	63
6	INTERET DE LA META-ANALYSE .....	64
6.1	ESSAIS RANDOMISES ET MEDECINE BASEE SUR LES PREUVES.....	64
6.2	DE LA NECESSITE DE SYNTHETISER LES DONNEES .....	65
6.2.1	Généralités .....	65
6.2.2	Intérêts de la méta-analyse .....	65
6.2.3	Les deux types de méta-analyse.....	66
6.2.3.1	<i>Généralités</i> .....	66
6.2.3.2	<i>La méta-analyse sur données individuelles (MADI)</i> .....	67
6.2.3.3	<i>Avantages de la MADI par rapport à la MADP</i> .....	67
6.2.3.4	<i>Conclusion</i> .....	68
6.3	Méta-analyses évaluant l'efficacité des chimiothérapies dans le CGA .....	68
7	PROBLEMATIQUES ACTUELS – OBJECTIFS DE LA THESE.....	71
8	PLAN DE LA THESE .....	71
	<b>CHAPITRE II : MÉTHODES</b> .....	73
1	PRINCIPES GENERAUX DE LA META-ANALYSE SUR DONNEES INDIVIDUELLES .....	73
1.1	DEFINITIONS GENERALES .....	73
1.1.1	Notations générales.....	73
1.1.2	Comparaison de deux ou plusieurs fonctions de survie.....	73
1.1.2.1	<i>Test du Log-Rank (LR)</i> .....	73
1.1.2.2	<i>Modèle de Cox</i> .....	75
1.2	ESTIMATION DE L'EFFET TRAITEMENT .....	76
1.2.1	Stratification sur l'essai.....	76
1.2.2	Le Hazard Ratio (HR).....	76
1.2.2.1	<i>Estimation du HR selon le test du Log-Rank de Peto</i> .....	76
1.2.2.2	<i>Estimation du HR selon le modèle de Cox à risques proportionnels</i> .....	77
1.2.3	Etude de l'effet traitement sur plusieurs essais .....	77
1.2.3.1	<i>Analyse statistique principale selon le modèle à effets fixes ou aléatoires</i> .....	77
1.2.3.2	<i>Représentation graphique de l'effet traitement dans une méta-analyse</i> .....	78

1.3	ETUDE D'HETEROGENEITE .....	79
1.3.1	GENERALITES .....	79
1.3.2	Test d'hétérogénéité de Cochran .....	80
1.3.3	Statistique $I^2$ .....	81
2	PRINCIPES GENERAUX DE LA METHODE PAR COMPARAISONS PAR PAIRES.....	82
2.1	L'ANALYSE DE VARIABLES MULTIPLES .....	82
2.2	LA NOTION DE L'ANALYSE DES CRITERES COMPOSITES .....	83
2.3	LA METHODE DES COMPARAISONS PAR PAIRE GENERALISEES (GPC) .....	84
2.4	CONCLUSION .....	84
3	LA PROCEDURE STANDARD DITE DE GEHAN .....	85
3.1	INTRODUCTION .....	85
3.2	GENERALISATION DU TEST DE WILCOXON-MANN WHITNEY .....	86
3.3	COMPARAISONS PAR PAIRE SELON UN SEUL TYPE DE CRITERES DE JUGEMENT .....	88
3.3.1	Cas du critère de jugement avec une variable de type binaire .....	88
3.3.2	Cas du critère de jugement avec une variable de type continu .....	89
3.3.3	Cas du critère de jugement avec une variable de type temps jusqu'à évènement .....	89
3.4	LA PROCEDURE STANDARD DE GEHAN SELON PLUSIEURS TYPES DE CRITERES HIERARCHISES .....	91
3.4.1	Introduction.....	91
3.4.2	Score global des comparaisons par paires .....	91
3.4.3	Estimation de l'effet traitement selon la procédure standard de Gehan .....	92
3.4.4	Exemple où trois critères de jugement sont classés .....	94
4	LA PROCEDURE D'EXTENSION DITE DE PERON .....	97
4.1	LIMITES DE LA PROCEDURE DE GEHAN EN CAS DE CRITERES TEMPS JUSQU'A EVENEMENT....	97
4.2	L'EXTENSION DE PERON .....	98
4.3	CONCLUSION .....	99
<b>CHAPITRE III : LA <math>\beta</math>-GLUCURONIDASE COMME BIOMARQUEUR PRÉDICTIF DE LA SÉVÉRITÉ DE LA DIARRHÉE INDUITE PAR L'IRINOTÉCAN .....</b>		
1	INTRODUCTION .....	103
2	VOIES METABOLIQUES COMPLEXES DE L'IRINOTECAN.....	104
2.1	GENERALITES .....	104
2.2	HYDROLYSE DE L'IRINOTECAN PAR ACTIVATION DE LA CES2 .....	105
2.3	CONVERSION REVERSIBLE pH-DEPENDANTE DE L'IRINOTECAN ET DE SES METABOLITES .....	107
2.4	GLUCURONIDATION DE L'IRINOTECAN PAR L'ACTION DETOXIFIANTE DE L'UGT1A1.....	108
2.5	OXYDATION DE L'IRINOTECAN PAR L'ACTION DETOXIFIANTE DU CYP3A4.....	109
3	LA BIOTRANSFORMATION DE L'IRINOTECAN PAR LA $\beta$ -GLUCURONIDASE INTESTINALE .....	109
3.1	ROLE DU MICROBIOTE INTESTINAL .....	109

3.2	ALTERATIONS HISTOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DE LA BARRIERE ENTERIQUE .....	113
3.3	MODIFICATIONS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE INTESTINAL.....	113
3.4	ROLE DE LA $\beta$ -GLUCURONIDASE INTESTINALE .....	114
4	DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....	115
5	REMARQUES FINALES.....	117
<b>CHAPITRE IV : ÉTUDE DE L'IMPACT DU TEMPS DE SUIVI SUR LE BÉNÉFICE NET (<math>\Delta</math>) DE L'IRINOTÉCAN ESTIMÉ PAR LA MÉTHODE DE GPC .....</b>		<b>120</b>
1	INTRODUCTION .....	120
2	METHODES .....	121
2.1	PATIENTS .....	121
2.2	CRITERES DE JUGEMENT.....	121
2.3	ESTIMATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE.....	121
2.4	ANALYSES STATISTIQUES.....	122
3	RESULTATS.....	122
3.1	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DONNEES DE SURVIE .....	122
3.2	IMPACT DU TEMPS DE SUIVI .....	123
4	DISCUSSION .....	131
<b>CHAPITRE V : MISE À JOUR DE LA MADI-GASTRIC ET ESTIMATION DE L'EFFET GLOBAL DE L'IRINOTÉCAN DANS LE CANCER GASTRIQUE AVANCÉ – METASTATIQUE.....</b>		<b>133</b>
1	INTRODUCTION .....	133
2	DEROULEMENT GLOBAL DE LA MADI ET DE L'EXTENSION DE LA GPC.....	133
2.1	LE PROTOCOLE DE LA MADI .....	133
2.2	CRITERES DE SELECTION DES ESSAIS DE LA MADI-GASTRIC.....	134
2.3	POPULATION DE PATIENTS ANALYSEE DANS LA MADI-GASTRIC .....	134
2.4	STRATEGIE DE RECHERCHE DES ESSAIS INCLUS DANS LA MADI-GASTRIC .....	134
2.5	TYPE DE DONNEES INDIVIDUELLES RECUEILLIES DANS LA MADI-GASTRIC.....	135
2.6	VERIFICATION DES DONNEES DE LA MADI-GASTRIC.....	136
3	METHODES .....	136
3.1	OBJECTIFS DE LA MADI-GASTRIC.....	136
3.1.1	Objectifs cliniques.....	136
3.1.2	Objectifs méthodologiques .....	136
3.2	CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAUX.....	137
3.3	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	137
3.4	SCENARIOS INTEGRANT LES CRITERES DE SURVIE ET DE TOXICITE.....	138
3.5	PLAN DE L'ANALYSE PRINCIPALE .....	138
3.5.1	Généralités .....	138

3.5.2	Concernant l'estimation de l'effet du traitement en quantifiant le $HR_{Global}$ .....	139
3.5.3	Concernant l'estimation de l'effet traitement sur la toxicité en quantifiant le RD.....	139
3.5.4	Concernant l'estimation de l'effet de traitement en quantifiant le $\Delta_{Global}$ .....	139
3.5.4.1	<i>Considérations générales méthodologiques de la méthode de GPC</i> .....	139
3.5.4.2	<i>Application méthodologique de la GPC à la MADI-GASTRIC</i> .....	140
3.5.5	Cas des essais à plusieurs bras expérimentaux (essais multi-bras).....	140
3.5.6	Analyse de sous-groupes selon les caractéristiques des essais et des patients.....	141
3.5.6.1	<i>Sous-groupes définis en fonction des caractéristiques des essais</i> .....	141
3.5.6.2	<i>Sous-groupes définis en fonction des caractéristiques individuelles des patients</i> .....	141
4	RESULTATS.....	141
4.1	RESULTATS DE LA RECHERCHE SYSTEMATIQUE BIBLIOGRAPHIQUE INFORMATISEE .....	141
4.2	CARACTERISTIQUES DE BASE DES ESSAIS .....	144
4.3	DESCRIPTION DES PATIENTS.....	145
4.4	RESULTATS DE L'ANALYSE DE LA SURVIE ( $HR_{Global}$ ) .....	151
4.5	RESULTATS DE L'ANALYSE SECONDAIRE DE LA TOXICITE.....	154
4.6	RESULTATS DE L'ANALYSE PRINCIPALE AVEC LE BENEFICE NET ( $\Delta_{Global}$ ).....	155
4.6.1	Application de la GPC à la MADI-GASTRIC selon le scénario 1 (OS-PFS) .....	155
4.6.2	Application de la GPC à la MADI-GASTRIC selon le scénario 2 (OS-PFS-Toxicité) .....	156
4.7	ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION DES SOUS-GROUPES D'ESSAIS.....	156
4.7.1	Résultats de l'analyse de la survie en fonction des différents types de comparaisons ...	156
4.7.2	Résultats de l'analyse de la survie en fonction de la région géographique de l'essai.....	160
4.7.3	Résultats de l'analyse de la survie en fonction du type d'essais.....	163
4.7.4	Résultats de l'analyse de la survie en fonction de la période d'inclusion .....	166
4.8	ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION DES SOUS-GROUPES DE PATIENTS .....	169
5	DISCUSSION ET CONCLUSION.....	171
5.1	CONCERNANT L'ANALYSE DE LA SURVIE (HR) .....	171
5.2	CONCERNANT L'ANALYSE DE LA TOXICITE (RD) .....	172
5.3	CONCERNANT L'ANALYSE DU BENEFICE NET ( $\Delta$ ).....	173
<b>CHAPITRE VI : DISCUSSION</b> .....		175
1	APPORTS DE LA THESE.....	175
2	SYNTHESE GLOBALE ET PERSPECTIVES.....	175
2.1	CONCERNANT LE PREMIER OBJECTIF CLINIQUE TRAITANT DE LA BGUS INTESTINALE .....	175
2.2	CONCERNANT LE PREMIER OBJECTIF METHODOLOGIQUE EN LIEN AVEC LE TEMPS DE SUIVI ET $\Delta$ .....	180
2.3	CONCERNANT LE SECOND OBJECTIF CLINIQUE EN LIEN AVEC LA MADI-GASTRIC.....	180
2.4	CONCERNANT LE SECOND OBJECTIF METHODOLOGIQUE EN LIEN AVEC LA GPC .....	184

3	LIMITES DE LA THESE .....	189
4	CONCLUSION .....	191
	<b>RÉFÉRENCES</b> .....	193
	<b>ANNEXE A</b> : Correspondant à l'article N°1 relatif au premier objectif clinique, chapitre III .....	243
	<b>ANNEXE B</b> : Correspondant à l'article N°2 relatif au premier objectif méthodologique, chapitre IV ...	259

## Liste des tableaux

Tableau 1	Classification OMS histologique des cancers gastriques.
Tableau 2	Comparaison des classifications histologiques du cancer gastrique selon Lauren, Nakamura, la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) et l'OMS.
Tableau 3	Caractéristiques des principaux sous-types moléculaires du cancer gastrique.
Tableau 4	Principales études de phase III validant les standards thérapeutiques successifs dans le CGA.
Tableau 5	Description des principaux essais évaluant l'efficacité de l'irinotécan dans le CGA en fonction des schémas comparatifs utilisés.
Tableau 6	Les principales études évaluant l'efficacité de l'irinotécan dans le CGA.
Tableau 7	Les principaux facteurs provoquant une variabilité inter- et intra-individuelle au niveau de l'exposition systémique au métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38.
Tableau 8	Comparaison des critères de jugement principal (OS) et secondaires (PFS ou TTP).
Tableau 9	Résultats de la recherche sur les études interventionnelles (Phase II, III) en cours de recrutement dans le cancer gastrique par régions et pays du monde, et par résultats sur carte.
Tableau 10	Liste de méta-analyses évaluant les traitements anti-tumoraux possibles dans le CGA.
Tableau 11	Table de contingence.
Tableau 12	Les diverses approches disponibles concernant l'analyse de variables multiples.
Tableau 13	Classement des paires sur un critère de jugement de type binaire.
Tableau 14	Classement des paires sur un critère de jugement de type continu.
Tableau 15	Classement des paires sur un critère de jugement de type temps jusqu'à évènement.
Tableau 16	Caractéristiques principales des variables hiérarchisées selon le scénario prenant en compte la survie globale, puis la survie sans progression, puis la toxicité.
Tableau 17	Classement des paires et valeurs des $p_{ij}$ selon la procédure de Gehan prenant en compte la survie globale, puis la survie sans progression, puis la toxicité.
Tableau 18	Estimation de $\mathbb{P}\{x_i^0 > y_i^0 + \tau   x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$ selon la procédure d'Efron et de Péron dans le cas d'un classement des paires selon un critère de jugement de type temps jusqu'à évènement.
Tableau 19	Estimation de $\mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau   x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$ selon la procédure de Péron dans le cas d'un classement des paires selon un critère de jugement de type temps jusqu'à évènement.
Tableau 20	Valeurs de $w_{ij}(\lambda)$ et de $p_{ij}(\lambda)$ attribuées à chaque paire d'individus $\{i, j\}$ dans le cas où $L$ résultats différents sont classés par ordre de priorité ( $\lambda = 1, \dots, L$ ).
Tableau 21	Le microbiote influence la toxicité gastro-intestinale induite par les agents anti-tumoraux.
Tableau 22	Le microbiote influence la cytotoxicité induite par les agents anti-tumoraux.
Tableau 23	Les mesures thérapeutiques modulant la toxicité gastro-intestinale induite par l'irinotécan.
Tableau 24	Liste des essais cliniques inclus et caractéristiques cliniques de base des patients correspondants.
Tableau 25	Impact des temps de suivi croissants $\tau$ sur le bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ), sur les paires informatives (%) et le HR pour l'OS ( $HR_{OS}$ ), en fonction des trois séries de résultats (OS, OS-TTP ou OS-TTP-Toxicité).
Tableau 26	Variation (%Var) du bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) et du HR pour l'OS ( $HR_{OS}$ ) en fonction des trois séries de résultats (OS, OS-TTP ou OS-TTP-Toxicité), après des temps de suivi croissants $\tau$ (à 0, 3, 6, 9 mois après le dernier patient inclus).
Tableau 27	Distribution du type de paires (Informatives - favorables ou défavorables, Non informatives/Neutres) dans le calcul du bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) selon les procédures de Gehan ou de Péron pour les trois séries de résultats (OS, OS-TTP et OS-TTP-Toxicité).
Tableau 28	Stratégie de recherches bibliographiques informatisées.
Tableau 29	Différence dans les caractéristiques de base entre les essais reçus et non reçus.
Tableau 30	Description des essais inclus dans la MADI-GASTRIC et de leurs bras traitement correspondants.
Tableau 31	Différence dans les caractéristiques de base entre les essais basés en Asie et en Europe.
Tableau 32	Liste des essais inclus et leurs caractéristiques de base correspondantes.
Tableau 33	Liste des essais inclus et les caractéristiques de base de leurs patients correspondants.
Tableau 34	$HR_{OS}$ et $HR_{PFS}$ relatifs aux chimiothérapies avec ou sans irinotécan selon les différents types de comparaisons.

Tableau 35	HR <sub>OS</sub> et HR <sub>PFS</sub> relatifs aux chimiothérapies avec ou sans irinotécan selon que les essais soient basés en Asie ou en Europe.
Tableau 36	HR <sub>OS</sub> et HR <sub>PFS</sub> relatifs aux chimiothérapies avec ou sans irinotécan selon que les essais soient de Phase III ou de Phase II.
Tableau 37	HR <sub>OS</sub> et HR <sub>PFS</sub> relatifs aux chimiothérapies avec ou sans irinotécan selon que les essais aient eu une période de recrutement $\leq 2000$ ou $> 2000$ .
Tableau 38	Avantages et inconvénients des différentes mesures de l'effet thérapeutique.



# Liste des figures

- Figure 1 Anatomie de l'estomac.
- Figure 2 Mécanismes d'action des principales molécules cytotoxiques utilisées dans le CGA.
- Figure 3 Algorithme thérapeutique dans le cancer gastrique en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne.
- Figure 4 Mécanismes principaux de résistance à la chimiothérapie dans le cancer gastrique.
- Figure 5 Exemple fictif de la balance bénéfico-risque d'un patient sous traitement expérimental.
- Figure 6 Représentation graphique explicative du principe de base de la GPC.
- Figure 7 Forest plot.
- Figure 8 Illustration représentative de la méthode de GPC.
- Figure 9 Schématisation du métabolisme pharmacologique de l'irinotécan (CPT-11).
- Figure 10 Les voies d'activation et de désactivation complexes de l'irinotécan.
- Figure 11 La boucle de la dysbiose, induite d'une part par le cancer et d'autre par la chimiothérapie, augmente la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.
- Figure 12 L'accumulation du SN-38 dans la lumière intestinale.
- Figure 13 Les voies métaboliques actionnables modulant la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.
- Figure 14 L'inhibition de la  $\beta$ -glucuronidase afin de réduire la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.
- Figure 15 Bénéfice net du traitement sous une chimiothérapie à base d'irinotécan ( $\Delta$  [irinotécan]) estimé selon les procédures de Gehan et de Péron pour les trois séries de résultats (OS, OS-TTP ou OS-TTP-Toxicité), après des temps de suivi croissants  $\tau$  (mois), pour les essais Boku, Bouché et Dank (a, b, et c, respectivement).
- Figure 16 Study Flow chart
- Figure 17 Courbes de survie de Kaplan-Meier comparant les traitements avec et sans irinotécan dans la MADI-GASTRIC.
- Figure 18 Forest plot pour l'OS et la PFS avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) entre le traitement avec et sans irinotécan.
- Figure 19 Forest plot pour la toxicité de type CID sévères avec les RD correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) entre le traitement avec et sans irinotécan.
- Figure 20 Forest plot pour le bénéfice net global  $\Delta$  ( $\hat{\Delta}_{i,Global}$ ) avec les bénéfices nets par essai ( $\hat{\delta}_i$ ) correspondants prenant en compte l'OS puis la PFS (scénario 1) lors de la comparaison du traitement avec et sans irinotécan.
- Figure 21 Forest plot pour le bénéfice net global  $\Delta$  ( $\hat{\Delta}_{i,Global}$ ) avec les bénéfices nets par essai ( $\hat{\delta}_i$ ) correspondants prenant en compte l'OS puis la PFS puis la Toxicité de type CID sévères (scénario 2) lors de la comparaison du traitement avec et sans irinotécan.
- Figure 22 Forest plot pour l'OS et la PFS avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des différents types de comparaisons.
- Figure 23 Forest plot pour l'OS et la PFS avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des régions d'inclusion des essais (Asie vs. Europe).
- Figure 24 Forest plot pour l'OS et la PFS avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des essais de Phase III et de Phase II.
- Figure 25 Forest plot pour l'OS et la PFS avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction de la période de recrutement  $\leq 2000$  et  $> 2000$ .
- Figure 26 Forest plot pour l'OS et la PFS avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) entre le traitement avec et sans irinotécan, en fonction de sous-groupes de patients (Sexe, Age  $\leq$  vs.  $> 65$ , ECOG  $<$  vs.  $\geq 2$ , présence ou non de carcinose péritonéale, présence ou non de métastases hépatiques).
- Figure 27 La Step 1 Study caractérise la BGUS intestinale comme un biomarqueur prédictif de la diarrhée sévère induite par le CPT-11.
- Figure 28 La Step 2 Study valide la BGUS intestinale comme un biomarqueur prédictif de la diarrhée sévère induite par le CPT-11.

- Figure 29      Algorithme thérapeutique proposé dans le CGA en 1<sup>ère</sup> ligne ou plus prenant en compte le taux pré-thérapeutique de base de la BGUS intestinale.
- Figure 30      Proposition d'un essai de phase III potentiel comparant l'association nivolumab/chimiothérapie à base d'irinotécan et le nivolumab/Nal-IRI.
- Figure 31      Situations en oncologie où les risques sont non proportionnels.
- Figure 32      Représentations graphiques des différentes mesures de l'effet thérapeutique.

## CHAPITRE I : INTRODUCTION

### 1 GENERALITES SUR LE CANCER GASTRIQUE

---

#### 1.1 PREMIERE DESCRIPTION DE CAS DE CANCER GASTRIQUE

En cette année du bicentenaire de la mort de Napoléon Bonaparte, très probablement suite à un cancer gastrique avancé à priori classé T3N1M0 (stade IIIA), il semble intéressant en introduction à cette thèse de dresser brièvement un aperçu de l'histoire du cancer gastrique. (Lugli et al., 2007). En réalité, l'histoire du cancer gastrique semble presque aussi ancienne que celle de notre monde civilisé. Comme en témoignent les textes de l'Égypte pharaonique et de l'Antiquité grecque, les premières descriptions du cancer remontent à presque 4000 ans. Le papyrus d'Ebers (1600 av. J.C.), considéré comme l'un des plus importants papyrus médicaux de l'Égypte ancienne, contient la première référence à des possibles cancers de la peau, de l'utérus, de l'estomac et du rectum (Ebbell, 1937; Hajdu, 2004, 2011; Lalanne & Métra, 2017). Cela a été corroboré par les travaux de John F. Nunn sur la "médecine égyptienne ancienne". En effet, John F. Nunn, médecin et égyptologue, a traduit et analysé les papyrus médicaux égyptiens, tout en croisant leurs contenus avec les informations en provenance des momies, des squelettes, des peintures, des tombes, des statues et des cercueils de l'Égypte pharaonique (Nunn, 2002). Par la suite, vers la fin du Ve siècle avant J.C., Hippocrate (460-377 av. J.C.), qui a conceptualisé la cancérologie en la liant à la théorie humorale, rapporte un possible cas de cancer gastrique. Plus tard, au XIe siècle après J.C., Avicenne (980-1037 ap. J.C.) décrit dans son "Encyclopédie médicale" un possible cas de cancer gastrique également (Keyhani & Torkaman, 2018). Ainsi, à travers ces exemples historiques éparses, nous avons voulu souligner l'ancienneté et l'imbrication du cancer gastrique avec l'histoire de l'homme.

#### 1.2 EPIDEMIOLOGIE

Le cancer gastrique reste dans le monde, malgré la diminution depuis 50 ans de son incidence mondiale de 1.5 % par an, l'une des principales causes de mortalité liée au cancer, surtout en situation avancée/métastatique (Ajani et al., 2017; Anderson et al., 2010; Chapelle et al., 2016; Siegel et al., 2017; Sung et al., 2021). En effet, à quelques exceptions notables, l'incidence du cancer gastrique continue régulièrement de diminuer dans l'ensemble du monde industrialisé depuis plusieurs dizaines d'années (Anderson et al., 2010).

Selon les données GLOBOCAN 2020, le cancer gastrique a la cinquième incidence la plus élevée parmi les cancers, avec plus d'un million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde, et avec une prédominance masculine au diagnostic (avec un sex-ratio = 2.5) (Sung et al., 2021; Wild et al., 2020). Par ailleurs, le cancer gastrique est la quatrième cause de décès liée au cancer dans le monde, avec plus de 750 000 décès par an, après le cancer du poumon, colorectal et hépatique.

En effet, environ 1 décès oncologique sur 12 est attribuable au cancer gastrique (Sung et al., 2021; Wild et al., 2020). Il représente un problème de santé publique surtout dans les régions où il sévit de façon endémique. Parmi les pays des régions endémiques où l'incidence du cancer gastrique est élevée, on retrouve : les pays d'Europe de l'Est, de nombreux pays d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale, l'Iran, la Russie et les pays d'Asie de l'Est (notamment le Japon, la Chine et la Corée) (Ajani et al., 2017; Hanada & Graham, 2014; Parkin, 2006; Siegel et al., 2017; Sung et al., 2021). Les taux d'incidence standardisés selon la population mondiale sont respectivement de 6.3 et de 2.7 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et la femme. Les taux de mortalité standardisés selon la population mondiale sont respectivement de 3.9 et 1.5 pour 100 000 cas chez l'homme et la femme.

En France métropolitaine, on estime le nombre de nouveaux cas de cancer gastrique en 2018 à environ 5000 cas, dont une majorité (65 %) chez l'homme. En terme d'incidence, le cancer gastrique se situe en France au cinquième rang des cancers et au deuxième rang des cancers digestifs après le cancer colorectal. Les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 sont respectivement de 71 et 73 ans chez l'homme et de 75 et 79 ans chez la femme, avec la moitié des cas diagnostiqués après 75 ans (Defossez et al., 2019). La France fait partie des pays, avec ceux de l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et l'Océanie, où la mortalité du cancer gastrique est la plus faible au monde (Peleteiro et al., 2014). En effet, le nombre de décès estimé liés au cancer gastrique en 2018 en France est d'environ 4 000 cas, dont une majorité également (65 %) chez l'homme. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que les taux de mortalité du cancer gastrique sont inversement corrélés au revenu national brut par habitant et donc au statut socioéconomique à l'échelle du pays (Lagergren et al., 2016; Peleteiro et al., 2014). Néanmoins, malgré les quelques progrès thérapeutiques touchant le cancer gastrique, son pronostic reste très sombre (Ajani et al., 2017; Allemani et al., 2018; Jim et al., 2017; Van Cutsem et al., 2016).

### 1.3 PRONOSTIC

Le cancer gastrique se caractérise par un pronostic sombre avec une médiane de survie globale ou OS (pour Overall Survival en anglais) d'environ 9-10 mois. Ce pronostic se dégrade d'autant que le cancer gastrique est plus fréquemment diagnostiqué à un stade avancé/métastatique et que le patient présente un état général altéré (Ajani et al., 2017; Chau et al., 2004; Crew & Neugut, 2006). Dans ce sens, Chau et al. ont identifié sur une série de 817 patients atteints de cancer gastrique avancé ou métastatique (CGA), quatre facteurs pronostics : (1) un indice de l'état général Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG – PS)  $\geq 2$ , (2) la présence de métastases hépatiques, (3) la présence de carcinose péritonéale, (4) ou un taux de phosphatases alcalines  $\geq 100$  UI/L (Chau et al., 2004). Par ailleurs, ce pronostic est beaucoup moins marqué dans les pays asiatiques (tels que le Japon et la Corée du Sud) où des programmes de dépistage et de prévention primaire par éradication systématique de la bactérie *Helicobacter pylori* sont en place depuis la fin des années 1990 (Asaka & Mabe, 2014; Choi et al., 2012).

Ces programmes de prévention primaire sont d'autant plus efficaces que plus de 95 % des cancers gastriques sont liés à la présence de l'*Helicobacter pylori* (Matsuo et al., 2011; Yoon et al., 2011). En outre, dans les pays où le dépistage n'est pas systématique, plus de 75 % des patients atteints de cancer gastrique présentent une maladie soit récidivante après résection curative, soit d'emblée inopérable car en situation avancée/métastatique (Ajani et al., 2017; Van Cutsem et al., 2016; Wild et al., 2020). Ainsi, le cancer gastrique présente, tous stades confondus, une OS à 5 ans de l'ordre de 25 – 30%, à l'exception du Japon et de la Corée du Sud qui présentent une OS à 5 ans dépassant les 50 % (Noguchi et al., 2000; Rodriguez et al., 2013; Torre et al., 2016; Verdecchia et al., 2007).

Pour un cancer gastrique au stade localisé, où la résection endoscopique curative est donc toujours possible, l'OS à 5 ans est de 70 % (Ajani et al., 2017; Crew & Neugut, 2006). En contrepartie, le cancer gastrique avancé ou métastatique, qui ne peut donc être traité chirurgicalement, présente quant à lui une OS à 5 ans de 5 % (Rodriguez et al., 2013; Torre et al., 2016; Verdecchia et al., 2007). Par conséquent, pour la plupart des patients atteints de CGA les traitements sont de l'ordre du palliatif et non du curatif. En conclusion, il est important de signaler que la pathophysiologie du cancer gastrique est modulée par la présence de divers facteurs de risque modifiables, tels que la présence de la bactérie *Helicobacter pylori*, d'autres facteurs alimentaires, environnementaux ou exogènes.

#### 1.4 FACTEURS DE RISQUE

Les principaux facteurs de risque du cancer gastrique sont entre autres, l'infection à *Helicobacter pylori*, l'infection à EBV, certains facteurs alimentaires, une histoire familiale de cancer gastrique ainsi qu'une prédisposition génétique (de Martel et al., 2012; Malaty, 2007; Tsugane & Sasazuki, 2007; Venerito et al., 2016).

##### 1.4.1 L'infection à *Helicobacter pylori*

En 1994, le centre international de recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé la bactérie *Helicobacter pylori* dans le groupe 1 des agents cancérigènes (IARC, 1994). On estime que près de 50 % de la population mondiale est infectée par *Helicobacter pylori* (Brown, 2000; Eslick et al., 1999). Cette bactérie joue un rôle essentiel dans le développement de diverses maladies gastro-duodénales, constituant même le facteur de risque le plus important de développement de cancer gastrique. Toutefois, seule une petite proportion (<2 %) des personnes infectées par *Helicobacter pylori* développent le cancer gastrique (Peek & Blaser, 2002). Des études cas-témoins nichées dans des cohortes longitudinales ainsi que rétrospectives, ont permis d'estimer que la gastrite à *Helicobacter pylori* était associée à un risque 17 fois plus élevé de développer un cancer gastrique (*Helicobacter* and Cancer Collaborative Group, 2001; Simán et al., 2007). Ainsi, sur la base de ce risque relatif et de la prévalence mondiale élevée d'*Helicobacter pylori*, on pense qu'au total, *Helicobacter pylori* est responsable dans le monde d'au moins 80 % des cancers gastriques, (dans ~90 % des cas de siège distal, non cardial) (Archimandritis et al., 1993; Conteduca et al., 2013; de Martel et al., 2012; Hansen et al., 1999; *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group, 2001; Limburg et al., 2001; Plummer et al., 2015).

D'un autre côté, il existe une augmentation démontrée du risque de cancer gastrique chez les apparentés infectés par *Helicobacter pylori* d'une personne ayant eu un cancer gastrique (Brenner et al., 2000). De ce fait, afin de limiter l'incidence du cancer gastrique il est recommandé de diagnostiquer et d'éradiquer l'infection à *Helicobacter pylori* (1) chez les apparentés au premier degré (parents, frères/sœurs, enfants) des patients atteints de cancers gastriques « sporadiques », en dehors des formes héréditaires, (2) ainsi que dans les régions endémiques (Brenner et al., 2000; Dinis-Ribeiro et al., 2012; Y.-C. Lee et al., 2013; Malfertheiner et al., 2012; Sugano et al., 2015).

#### 1.4.2 L'infection par le virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un  $\gamma$ -herpes-virus humain ubiquitaire, infectant 95 % de la population mondiale à un stade latent (Luzuriaga & Sullivan, 2010). Plusieurs études ont montré une association entre l'infection par EBV et la survenue de nombreux cancers chez l'homme, dont certains cancers gastriques (de Martel et al., 2012). Environ 10 % des cancers gastriques sont associés à l'EBV avec une répartition quasi-équivalente entre la partie gastrique proximale (58 %) et distale (42 %) (Akiba et al., 2008; Fukayama et al., 1994; Murphy et al., 2009; Shibata & Weiss, 1992). On parle alors de cancer gastrique EBV+ ou d'EBVaGC (pour EBV associated Gastric Cancer en anglais).

Sur le plan moléculaire, les EBVaGC constituent un sous-type à part entière, caractérisé par une survie plus longue que ceux présentant les autres sous-types moléculaires (Cristescu et al., 2015; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Les EBVaGC présentent également une sensibilité à l'immunothérapie due à la fois en partie à une infiltration augmentée intra- ou péri-tumorale de cellules immunitaires ainsi qu'à une amplification des gènes *PD-L1* et *PD-L2* (Abe et al., 2015; Cho et al., 2016; Cristescu et al., 2015; Shinozaki-Ushiku et al., 2015; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014).

#### 1.4.3 Facteurs exogènes non infectieux

De multiples facteurs de risque non infectieux, de type alimentaires, sont associés au cancer gastrique (Jakszyn & Gonzalez, 2006; Tsugane & Sasazuki, 2007). Parmi eux, on retrouve la consommation d'aliments salés ou mal conservés, fumés, longtemps marinés; ou également la consommation d'aliments contaminés par les aflatoxines, les nitrates ou les champignons (Balachandran & Sivaramkrishnan, 1995; Fang et al., 2015; Neugut et al., 1996; Peleteiro et al., 2011; P. Song et al., 2015; Tsugane et al., 2004). Notons aussi qu'une faible consommation de fruits et légumes augmente le risque de cancer gastrique (Fang et al., 2015; Lazarevic et al., 2010).

D'autres facteurs de risques non alimentaires existent, tels que la présence d'un reflux gastro-œsophagien, un indice de masse corporel élevé (souvent >25), un âge avancé, un sexe masculin, un groupe sanguin A, une prise d'alcool ou un tabagisme (Aird et al., 1953; Camargo et al., 2012; Edgren et al., 2010; Eto et al., 2006; Hirabayashi et al., 2019; Kubo & Corley, 2006; Lagergren et al., 1999, 2016; X.-J. Lin et al., 2014; Neugut et al., 1996; Nomura et al., 2012; Peleteiro et al., 2011, 2015; Simko et al., 2015; Sipponen et al., 1988; Q. Yao et al., 2020).

Plus rarement, la maladie de Biermer (appelée aussi anémie de Biermer ou anémie pernicieuse), caractérisée par une anémie auto-immune macrocytaire due à une carence en vitamine B12, peut aussi favoriser la survenue du cancer gastrique (Murphy et al., 2015; Vannella et al., 2013). Par ailleurs, des antécédents de chirurgie gastrique, pour cause bénigne ou dans le cadre d'une gastrectomie partielle ancienne de plus de 10 à 15 ans, sont également des facteurs de risque de cancer gastrique (Lagergren et al., 2012; Shimada et al., 2016; Stalnikowicz, 1990; Talley, 2008).

#### 1.4.4 Prédilection familiale de cancer gastrique

Le risque associé à une histoire familiale positive au cancer gastrique, surtout chez les apparentés de premier degré, varie selon à la fois le groupe ethnique et la région géographique (M. Song et al., 2018; Yaghoobi et al., 2010). Au total, dans 10 – 30 % des cas, une histoire familiale positive au cancer gastrique est fortement associée au cancer gastrique, surtout dans les pays comme la Turquie, la Corée du Sud et l'Inde (Yaghoobi et al., 2010).

#### 1.4.5 Facteurs héréditaires et prédisposition génétique

Entre 1 – 3 % des cancers gastriques sont héréditaires, touchant le plus souvent le sujet jeune (Serenio et al., 2011). On parle d'une prédisposition génétique quand le risque de cancer est augmenté par la présence d'une mutation sur un gène identifié. Parmi les formes de cancer gastrique héréditaire les plus fréquents, on évoque le cas du cancer gastrique diffus héréditaire (CGDH) dans 15 – 50 % des cas à une mutation constitutionnelle du gène suppresseur de tumeur *Cadherin-1 (CDH1)* (Colvin et al., 2015; Hansford et al., 2015; Tan & Ngeow, 2015). Les mutations du gène *CDH1*, responsable de la perte de fonction de la protéine E-Cadhérine, ont été décrites pour la première fois dans trois familles néo-zélandaises souffrantes de cancer gastrique précoce, peu différencié, de haut grade et diffus (Guilford et al., 1998). Notons que dans le cadre de CGDH ne présentant pas une mutation du gène *CDH1*, on peut retrouver entre autres une mutation du gène *Catenin Alpha 1 (CTNNA1)* (Clark et al., 2020; Hansford et al., 2015; Majewski et al., 2013; Marwitz et al., 2020). Les patients porteurs de ces mutations ont un risque accumulé de 70 % de développer un cancer gastrique (ce risque est plus élevé chez le sexe féminin que masculin). Il existe enfin d'autres formes de cancer gastrique héréditaire, comme le cancer gastrique familial intestinal ou l'adénocarcinome gastrique proximal dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale (Colvin et al., 2015).

#### 1.4.6 Conclusion

En conclusion, un faible pourcentage de cancer gastrique est héréditaire, tandis que la grande majorité des cancers gastriques est liée à des facteurs de risque infectieux (notamment associé à *Helicobacter pylori*), environnementaux, socio-économiques et alimentaires. Ainsi, la diminution régulière de l'incidence du cancer gastrique au cours des 50 dernières années, notamment dans les pays développés, est liée à un meilleur contrôle de ces facteurs de risque (Anderson et al., 2010; Garcia et al., 2007; Rokkas et al., 2017). Au premier rang de ces facteurs du risque modifiables contrôlés, on retrouve l'éradication d'*Helicobacter*

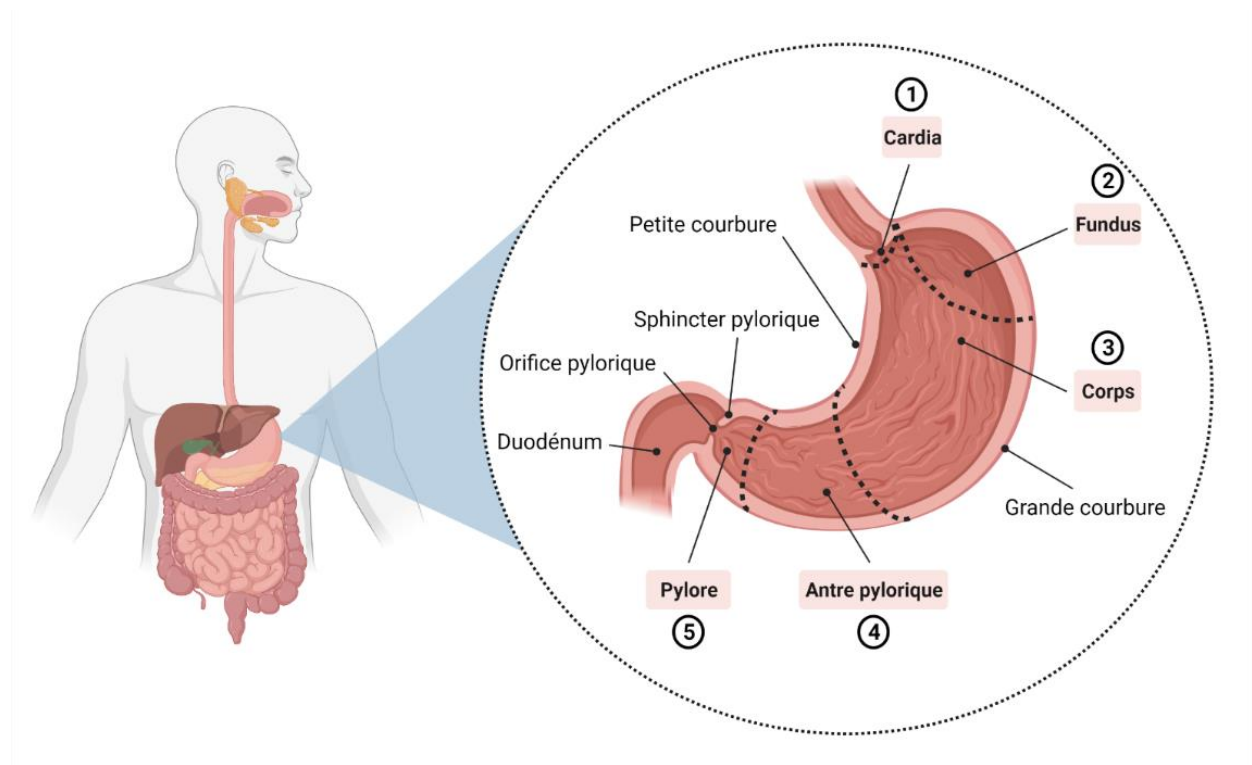
pylori, permettant la diminution de moitié le risque de cancer gastrique (Rokkas et al., 2017). Cette baisse d'incidence dans les pays développés est donc principalement attribuée à la diminution de prévalence de la bactérie *Helicobacter pylori*, à l'augmentation du dépistage d'infection à *Helicobacter pylori*, à une meilleure hygiène, à l'accès à l'eau potable, à l'utilisation d'antibiotiques, de même qu'à une diminution de la consommation de tabac (Bertuccio et al., 2013; Malaty, 2007). Par ailleurs, l'amélioration du niveau de vie global, ainsi que le statut socio-culturel ou marital, l'introduction de la conservation alimentaire réfrigérée, et la meilleure connaissance des facteurs de risque cités ci-dessus, contribuent aussi en partie à réduire l'incidence du cancer gastrique (Lagergren et al., 2016; E. Y. Lee et al., 2018; Rota et al., 2020; Yan et al., 2018). Enfin, l'augmentation de la disponibilité des fruits et légumes frais et la diminution de l'utilisation d'aliments salés ou conservés ont également participé à la baisse de l'incidence du cancer gastrique (Garcia et al., 2007; Sung et al., 2021).

## 1.5 CLASSIFICATIONS ANATOMIQUES

### 1.5.1 Anatomie et configuration descriptive générale de l'estomac

L'estomac est un organe musculaire creux de l'appareil digestif en forme de poche ou en forme d'un « J » majuscule, située dans la partie supérieure de l'abdomen entre l'œsophage et le duodénum (première partie de l'intestin grêle). Chez l'adulte, l'estomac mesure 20 cm de long, 10 – 12 cm de largeur, 8 – 9 mm d'épaisseur, et a une capacité de 1.5 – 3 litres et un pH acide qui varie entre 1.5 et 5 (Guénard, 2009). L'estomac permet de stocker les aliments, d'amorcer leur digestion par une dégradation mécanique et chimique, notamment grâce à la sécrétion de plusieurs substances tels que la gastrine et l'acide chlorhydrique. L'estomac est composé d'une première zone proximale nommée le cardia, directement reliée à l'œsophage dans sa partie supérieure et faisant jonction avec le fundus qui est suivi du corps et de l'antrum. L'extrémité inférieure de l'estomac est constituée par le pylore, reliant l'antrum au duodénum par le sphincter pylorique. Au total, l'estomac est anatomiquement divisé en deux grandes parties, comprenant d'une part le cardia, le fundus et le corps, et d'autre part l'antrum et le pylore (**Figure 1**).



**Figure 1.** Anatomie de l'estomac.

L'estomac présente deux faces ; une face latérale convexe appelée grande courbure et une face médiale concave appelée petite courbure. L'estomac est divisé en 5 régions :

1. Le cardia, région qui entoure l'orifice du cardia par lequel la nourriture provenant de l'œsophage pénètre dans l'estomac. Le cardia présente un anneau musculaire fin (le sphincter cardia) empêchant le contenu gastrique de remonter dans l'œsophage.
2. Le fundus, région en forme de dôme située du côté latéral du cardia et en dessous du diaphragme.
3. Le corps, partie moyenne et principale de l'estomac, qui va en rétrécissant vers le bas, lieu de brassage et de digestion des aliments.
4. L'antre pylorique, partie inférieure de l'estomac, prolongement du corps de l'estomac, débouchant sur le pylore en forme d'entonnoir. L'antre conserve les aliments en cours de décomposition jusqu'à leur évacuation vers le duodénum.
5. Le pylore, région qui communique avec le duodénum par l'orifice pylorique, est fermé par le sphincter pylorique. Le sphincter pylorique étant l'anneau de muscles épais qui agit en tant que valve réglant le passage des aliments vers le duodénum.

#### 1.5.2 Classification et incidence selon le site anatomique du cancer gastrique

Le cancer gastrique est classé en cancer du cardia (ou de la jonction œsogastrique, partie proximale de l'estomac) et du non-cardia (partie distale de l'estomac). Cette distinction anatomique est caractérisée par des pronostics et des facteurs de risque bien séparés, ainsi que par des différences en termes de histopathologiques, épidémiologiques et de prise en charge thérapeutique (Anderson et al., 2010; J. C. Yao et al., 2002; Q. Yao et al., 2020). Depuis le milieu des années 1990, on assiste à une baisse substantielle de l'incidence des cancers gastriques distaux (non cardiaux) et à une augmentation des cancers gastriques proximaux (cardiaux) (Brown & Devesa, 2002; Buas & Vaughan, 2013).

Cette dynamique épidémiologique est expliquée en partie par le fait que le déclin de l'incidence du cancer gastrique touche spécifiquement le sous-type histologique intestinal (siégeant de préférence en distal), alors que le sous-type diffus (siégeant de préférence en proximal), augmente quant à lui progressivement

(Henson et al., 2004). L'augmentation de l'incidence des cancers gastriques du cardia serait la résultante, entre autres, à un statut socio-économique plus élevé, à une augmentation à la fois des taux de reflux gastro-œsophagien et des taux de l'œsophage de Barrett (Buas & Vaughan, 2013; Macdonald et al., 2011; Powell & McConkey, 1990). Ainsi, les cancers gastriques distaux sont devenus relativement rares en Amérique du Nord et dans la plupart des pays d'Europe du Nord et de l'Ouest (Buas & Vaughan, 2013).

## 1.6 CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES

Globalement, l'adénocarcinome gastrique représente le type histologique le plus fréquent (~95 %) de toutes les tumeurs malignes gastriques. De ce fait, dans notre travail de thèse, le terme de cancer gastrique se référera toujours à l'adénocarcinome gastrique. Les autres types histologiques des tumeurs malignes gastriques comprennent les tumeurs mésenchymateuses (ex. tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST pour Gastrointestinal Stromal Tumour en anglais), les tumeurs lympho-prolifératives (ex. les lymphomes diffus à grandes cellules de haut grade, les lymphomes non hodgkiniens du tissu lymphoïde associé à la muqueuse induit par *Helicobacter pylori*) et les tumeurs neuroendocriniennes. Plusieurs classifications ont été utilisées pour caractériser les cancers gastriques sur le plan histologique, notamment les classifications de Lauren, de Nakamura, de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA), de l'OMS et de Ming (**Tableaux 1 et 2**) (Cisło et al., 2018; Gullo et al., 2018; Japanese Gastric Cancer Association, 2017; Lauren, 1965; Lokuhetty et al., 2019; Ming, 1977; Nakamura et al., 1968). Pour la cohérence des rapports anatomo-cytopathologiques, la classification histologique de l'OMS est recommandée. La classification de Lauren est également largement utilisée dans le cas des adénocarcinomes gastriques, fournissant une catégorisation simplifiée des types courants de carcinome gastrique et offrant ainsi une meilleure compréhension de leur biologie et de leur comportement par rapport à la classification de l'OMS. Cependant, contrairement à la classification de l'OMS, la classification de Lauren ne peut pas être appliquée à une variété de sous-types histologiques rares.

### 1.6.1 Classification de Lauren

La classification de Lauren se base sur l'aspect et le comportement du tissu gastrique au microscope. Dans la classification de Lauren, les adénocarcinomes gastriques sont simplement divisés en deux sous-types histologiques : le sous-type intestinal et le sous-type diffus. Les carcinomes gastriques qui ne correspondent à aucun de ces deux types sont placés dans la catégorie mixte ou indéterminée. La classification de Lauren permet une meilleure estimation du pronostic au sens où l'adénocarcinome de type diffus est associé à un moins bon pronostic que l'adénocarcinome de type intestinal, du fait même de l'infiltration tumorale (Berlth et al., 2014). Par ailleurs, il a été démontré récemment que le déclin de l'incidence du cancer gastrique depuis le début des années 1970 s'appliquait spécifiquement au sous-type histologique intestinal (une diminution en moyenne de 2.4 % par an), alors que le sous-type diffus augmentait quant à lui progressivement (une augmentation en moyenne de 3.6 % par an) (Henson et al., 2004).

Au total, la classification de Lauren divise l'adénocarcinome gastrique en 2 principaux types, et 1 type mixte, comme suit :

- Le type intestinal (~80 % des cas) – Les cellules tumorales sont bien différenciées, se développent lentement et ont tendance à former des glandes. Ce type de cancer gastrique siège habituellement à la partie distale de l'estomac (loin du cardia) (Eto et al., 2006). Il est souvent associé à une infection par *Helicobacter pylori* (Correa & Piazzuelo, 2012). Ce sous-type histologique est souvent considéré comme la forme endémique du cancer gastrique, car c'est le sous-type que l'on observe le plus dans les pays où les taux d'incidence du cancer gastrique sont élevés (Macdonald et al., 2011). Enfin, ce sous-type affecte plus souvent les personnes âgées et de sexe masculin (Eto et al., 2006). A noter que les cancers gastriques intégrant le syndrome de Lynch sont souvent de type intestinal.
- Le type diffus (ou linite plastique) – Les cellules tumorales sont peu différenciées, se comportent agressivement avec une tendance à se disperser de façon diffuse dans l'estomac (plutôt que de former des glandes). Aussi, le sous-type diffus a tendance à être plus agressif que le sous-type intestinal de par sa grande aspiration à développer des métastases beaucoup plus rapidement. Microscopiquement, on retrouve des cellules indépendantes dites en bague à chaton, dans un stroma fibreux qui entraîne un épaissement et une rigidité de la paroi gastrique. Ce sous-type doit son nom à l'aspect blanc des lésions, comme du lin, d'où le terme de linite. Il se présente sous la forme d'une tumeur infiltrant la paroi gastrique, surtout au niveau sous muqueux. La paroi gastrique infiltrée par la tumeur apparaît ainsi épaissie, cartonnée, et rétractée de façon circulaire : l'estomac se rigidifie alors et ne se distend plus, d'où le terme de plastique. Par ailleurs, ce sous-type se développe plutôt dans la partie proximale de l'estomac (près du cardia). Il affecte autant le sexe masculin que féminin, et a tendance à survenir chez des personnes jeunes et du groupe sanguin A (Edgren et al., 2010; Eto et al., 2006; Z. Wang et al., 2012). A noter que les CGDH sont de type diffus par définition.
- Le type mixte – Il consiste en un mélange de différents types d'adénocarcinome de l'estomac, avec environ 50 % de chaque sous-type.

#### 1.6.2 Classification de l'OMS

La classification de l'OMS est plus détaillée que la classification de Lauren. Elle divise le cancer gastrique en 5 principaux sous-types :

- Adénocarcinome tubuleux (type le plus fréquent) – composé de petits tubes (tubules) ramifiés et de différents diamètres.
- Adénocarcinome papillaire – croît hors de la paroi gastrique et comporte des excroissances en doigts de gant pointant vers l'intérieur de la cavité de l'estomac. Ces cellules ont habituellement l'apparence et le comportement de cellules normales.
- Adénocarcinome mucineux (>50 % colloïde muqueux) – est constitué principalement de mucine, entourant les cellules cancéreuses.
- Adénocarcinome à cellules indépendantes (>50 % de cellules en bague à chaton/peu cohésives ou

isolées) – Ce sous-type présente les cellules cancéreuses regroupées en paquets. D'un point de vue histologique ce sous-type ressemble au sous-type diffus de la classification de Lauren.

- Adénocarcinomes mixtes – Composés de cellules en bague à chaton/peu cohésives et d'un ou plusieurs autres sous-types histologiques distincts tels que le carcinome tubulaire/papillaire.

## 1.7 CLASSIFICATIONS MOLECULAIRES

### 1.7.1 Classification du projet The Cancer Genome Atlas (TCGA)

La caractérisation moléculaire des cancers gastriques a considérablement progressé ces dernières années, permettant de les classer en plusieurs sous-types moléculaires (**Tableau 3**). L'analyse la plus complète réalisée par le projet The Cancer Genome Atlas (TCGA), propose une classification du cancer gastrique moléculaire dite classification TCGA en 4 sous-types (**Tableau 3-a.**) : (1) les tumeurs infectées par l'EBV (EBV+) ; (2) les tumeurs à forte instabilité des microsatellites (MSI) ; (3) les tumeurs génomiquement stables (GS) ; (4) et les tumeurs chromosomiquement instables (CIN) (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Cependant, les données relatives à la classification TCGA n'incluaient pas de données cliniques ; par conséquent, la signification pronostique des différents sous-types moléculaires proposés par la TCGA n'a pas pu être bien établie.

### 1.7.2 Classification de l'Asian Cancer Research Group (ACRG)

Une autre classification, réalisée par l'Asian Cancer Research Group (ACRG), a établi quatre sous-types moléculaires également (**Tableau 3-b.**) : (1) les tumeurs stables au niveau des microsatellites avec un *TP53* intact (MSS/TP53+) ; (2) les tumeurs à forte instabilité des microsatellites (MSI-high) ; (3) les tumeurs stables au niveau des microsatellites et exprimant des signatures de transition épithéliale-mésenchymateuse (MSS/EMT) ; (4) et les tumeurs stables au niveau des microsatellites avec mutations du *TP53* (MSS/TP53-) (Cristescu et al., 2015). Bien qu'une terminologie différente et des groupements quelque peu différents de ceux du TCGA aient été utilisés, la classification ACRG a globalement validé les résultats du TCGA (Cristescu et al., 2015). Contrairement à la classification TCGA, celle de l'ACRG comprend plus de données cliniques; permettant ainsi une meilleure caractérisation pronostique des différents sous-types moléculaires (Ajani et al., 2017; Cisto et al., 2018; Cristescu et al., 2015; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Ainsi, les patients présentant un cancer gastrique MSI-high ou MSS/TP53+ (souvent associé à l'infection EBV) avaient une survie plus longue que ceux présentant le sous-type MSS/EMT ou autres (Cristescu et al., 2015). Les schémas de rechute peuvent également varier en fonction du sous-type moléculaire ; avec par exemple des taux de rechute plus élevés pour les tumeurs MSS/EMT (souvent sous forme de métastases péritonéales) et faibles pour les tumeurs MSI-high (63 vs. 23 %, respectivement) (Cristescu et al., 2015). En conclusion, ces analyses moléculaires pourraient servir de base afin de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Ainsi, par exemple, les EBVaGC pourraient avoir, à l'instar des cancers gastriques MSI-high, un fort potentiel thérapeutique pouvant tirer un bénéfice clinique de l'immunothérapie (**Tableau 3-b.**) (Panda et al., 2018).

**Tableau 1.** Classification OMS histologique des cancers gastriques (Lokuhetty et al., 2019).

<b>Adénocarcinome, types histologiques principaux</b>
- Adénocarcinome tubulaire
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome à cellules indépendantes, en bague à chaton/peu cohésives
- Adénocarcinome mucineux
- Adénocarcinome mixtes
<b>Adénocarcinome, types histologiques peu fréquents</b>
- (Adéno)carcinome avec stroma lymphoïde-médullaire
- Adénocarcinome hépatoïde
- Adénocarcinome micropapillaire
- Adénocarcinome de type glandulaire fundique
- Autres types histologiques rares
<b>Carcinome épidermoïde</b>
<b>Carcinome adéno-squameux</b>
<b>Carcinome indifférencié (anaplasique)</b>
<b>Gastroblastome</b>
<b>Carcinome neuroendocrine (NEC)</b>
- NEC à petites cellules
- NEC à grandes cellules
<b>Néoplasie mixte (neuroendocrine/non-neuroendocrine)</b>
- Adénocarcinome-NEC mixte
- Adénocarcinome-tumeur neuroendocrine mixte

**Tableau 2.** Comparaison des classifications histologiques du cancer gastrique selon Lauren, Nakamura, la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) et l’OMS (Cislo et al., 2018; Gullo et al., 2018; Japanese Gastric Cancer Association, 2017; Lauren, 1965; Lokuhetty et al., 2019; Ming, 1977; Nakamura et al., 1968).

Lauren (1965)	Nakamura (1968)	JGCA (2017)	OMS (2019)
Intestinal	Différencié	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Papillaire : pap</li> <li>- Tubulaire 1, bien différencié : tub1</li> <li>- Tubulaire 2, moyennement différencié : tub2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Papillaire</li> <li>- Tubulaire, bien différencié</li> <li>- Tubulaire, moyennement différencié</li> </ul>
Indéterminé	Indifférencié	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faiblement différencié (type solide): por1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tubulaire (solide), faiblement différencié</li> </ul>
Diffus	Indifférencié	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules en bague à chaton : sig</li> <li>- Faiblement différencié (type non-solide): por2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu cohésive, cellules en bague à chaton</li> <li>- Peu cohésive, autres types de cellules</li> </ul>
Intestinal/ Diffus/Indéterminé	Différencié/ Indifférencié	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mucineux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mucineux</li> </ul>
Mixte		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Description selon la proportion (ex. por2&gt;sig&gt;tub2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mixte</li> </ul>
Non défini	Non défini	<p>Autres types histologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (Adéno)carcinome avec stroma lymphoïde-médullaire</li> <li>- Carcinome épidermoïde</li> <li>- Adénocarcinome hépatoïde</li> <li>- Adénocarcinome micropapillaire</li> <li>- Adénocarcinome de type glandulaire fundique</li> <li>- Adénocarcinome avec différenciation entéroblastique</li> <li>- Carcinome indifférencié (anaplasique)</li> </ul>	<p>Autres types histologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (Adéno)carcinome avec stroma lymphoïde-médullaire</li> <li>- Carcinome épidermoïde</li> <li>- Adénocarcinome hépatoïde</li> <li>- Adénocarcinome micropapillaire</li> <li>- Adénocarcinome de type glandulaire fundique</li> <li>- Adénocarcinome avec différenciation entéroblastique</li> <li>- Carcinome indifférencié (anaplasique)</li> </ul>

**Tableau 3.** Caractéristiques des principaux sous-types moléculaires du cancer gastrique selon la classification (a) TCGA et (b) ACRG.

a) Classification selon The Cancer Genome Atlas (TCGA)

	EBV+	MSI	GS	CIN
<b>Fréquence</b>	9 %	22 %	20 %	50 %
<b>Démographie</b>	Homme > Femme, Patients jeunes	Patients âgés	Patients jeunes	Homme > Femme
<b>Histologie</b>	Sous-type intestinal	Sous-type intestinal (>60 %)	Sous-type diffus (>80 %)	Sous-type intestinal
<b>Anatomie</b>	Fundus ou corps	Absence de données	Absence de données	JGE / cardia (65 %)
<b>Altération moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Méthylation de l'ADN importante (<i>CDKN2A</i>, etc.)</li> <li>Mutations de <i>PI3KCA</i>, <i>ARID1A</i>, etc.</li> <li>Amplification de <i>JAK2</i>, <i>PD-L1</i>, <i>PD-L2</i></li> <li>Activation des voies de signalisation immunitaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Charge mutationnelle élevée (<i>TP53</i>, <i>ARID1A</i>, <i>KRAS</i>, <i>PIK3CA</i>, <i>ALK</i>, <i>PTEN</i>, <i>ERBB3</i>, etc.)</li> <li>Amplification de PD-L1</li> <li>Méthylation de <i>MLH1</i></li> <li>Activation des voies de signalisation mitotique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Charge mutationnelle basse</li> <li>Mutation de <i>CDH1</i>, <i>ARID1A</i>, <i>RHOA</i>, etc.</li> <li>Perte de l'adhésion cellulaire, de l'angiogenèse, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Délétion <i>CDH1</i>, <i>Rb</i>, etc.</li> <li>Mutation de <i>TP53</i></li> <li>Amplification de <i>RTK</i>, <i>KRAS</i>, <i>CCND1</i>, <i>PD-L2</i>, <i>PI3KCA</i>, <i>MYC</i>, etc.</li> <li>Activation des voies de signalisation RAS, et de l'évasion immunitaire</li> </ul>
<b>Caractéristiques cliniques / Pronostic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meilleur pronostic</li> <li>PD-L1 ↗, Immunogénicité ↗</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pronostic intermédiaire</li> <li>PD-L1 ↗, Immunogénicité ↗</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pire pronostic</li> <li>PD-L1 ↘, Immunogénicité ↘</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pronostic intermédiaire</li> <li>Taux de rechute intermédiaire</li> <li>PD-L1 ↘, Immunogénicité ↘</li> </ul>

*CIN*; Chromosomal Instability, *EMT*; Epithelial-Mesenchymal Transition, *JGE*; Jonction Gastro-Œsophagienne, *GS*; Genome Stable, *MSS*; Microsatellite Stable, *MSI*; Microsatellite Instability.

**Tableau 3.** Caractéristiques des principaux sous-types moléculaires du cancer gastrique selon la classification (a) TCGA et (b) ACRG (*suite*).

b) Classification selon The Asian Cancer Research Group (ACRG)

	MSS/TP53+	MSI-high	MSS/EMT	MSS/TP53-
<b>Fréquence (%)</b>	26 %	23 %	15 %	36 %
<b>Démographie</b>	Homme > Femme	Absence de données	Patients jeunes	Homme > Femme
<b>Histologie</b>	Sous-type intestinal	Sous-type intestinal (>60 %)	Sous-type diffus (>80 %)	Sous-type intestinal
<b>Anatomie</b>	Absence de données	Absence de données	Absence de données	Absence de données
<b>Altération moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutations fréquentes de <i>ARID1A</i>, <i>PIK3CA</i>, <i>SMAD4</i>, <i>APC</i>, etc.</li> <li>• Amplification <i>CCNE1</i></li> <li>• <i>TP53</i> intact</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charge mutationnelle élevée (<i>ARID1A</i>, <i>KRAS</i>, <i>PIK3CA</i>, <i>ALK</i>, <i>PTEN</i>, voie <i>mTOR</i>, etc.)</li> <li>• Amplification de PD-L1</li> <li>• Infiltration par des Lymphocytes T</li> <li>• Méthylation de <i>MLH1</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charge mutationnelle basse</li> <li>• Mutation de <i>CDH1</i>, <i>ARID1A</i>, etc.</li> <li>• Perte de l'adhésion cellulaire, de l'angiogenèse, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutations des gènes <i>TP53</i> et <i>RHOA</i> fréquentes</li> <li>• Amplification de <i>RTK</i>, <i>HER2</i>, <i>EGFR</i>, <i>CCNE1</i>, <i>CCND1</i>, <i>GATA6</i> et <i>MYC</i></li> </ul>
<b>Caractéristiques cliniques / Pronostic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronostic intermédiaire</li> <li>• Taux de rechute intermédiaire</li> <li>• EBV+ (66 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meilleurs pronostics</li> <li>• Taux de rechute le plus bas</li> <li>• Diagnostic précoce, au stade localisé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pire pronostic</li> <li>• Taux de rechute le plus haut</li> <li>• Diagnostic tardif, au stade localement avancé/métastatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronostic intermédiaire</li> <li>• Taux de rechute intermédiaire</li> </ul>

*CIN*; chromosomal instability, *EMT*; epithelial-mesenchymal transition, *JGE*; Jonction gastro-œsophagienne, *GS*; genome stable, *MSS*; microsatellite stable, *MSI*; microsatellite instability. Chaque sous-type moléculaire dans chacune des deux classifications présentées ci-dessus porte une couleur. Au niveau des classifications TCGA et ACRG, les sous-types moléculaires ayant la même couleur sont comparables en termes de caractéristiques.



## 2 PRINCIPES THERAPEUTIQUES DANS LE CANCER GASTRIQUE

---

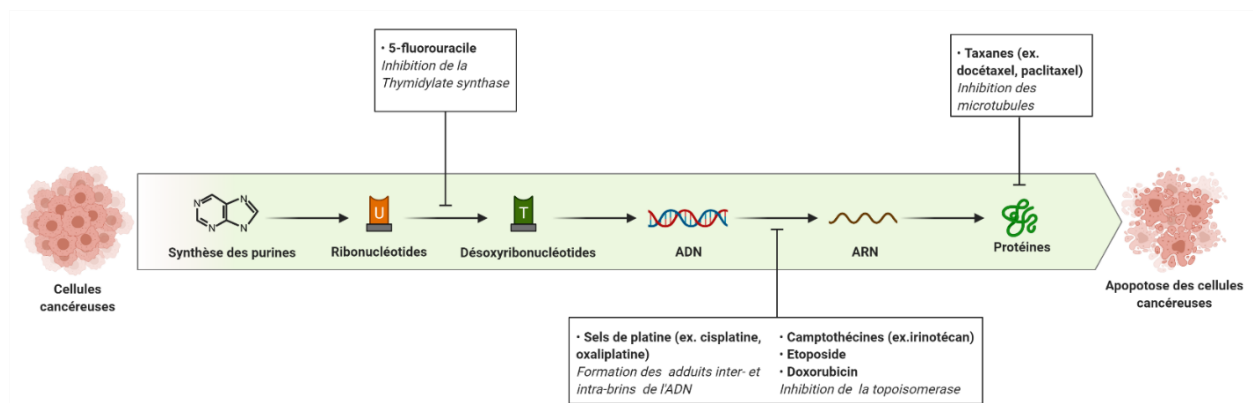
### 2.1 GENERALITES

Le traitement du CGA, de principe souvent non chirurgical, est purement palliatif. Cependant, dans certains cas, la gastrectomie palliative peut s'envisager en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ainsi la gastrectomie palliative peut être proposée chez les malades en bon état général avec une espérance de vie supérieure à 6 mois, pour des tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations, etc.), pour les tumeurs localement évoluées lorsqu'une résection curative est impossible, pour la résection de métastases d'un organe plein (ex. hépatique) sans carcinose péritonéale, ou pour la résection d'une carcinose localisée d'un cancer gastrique de type intestinal non à cellules indépendantes (Mariette et al., 2013). Lorsque l'intervention chirurgicale est non indiquée, le traitement palliatif est basé sur une polychimiothérapie cytotoxique « classique ». Le standard thérapeutique est de type bithérapie à base d'une association sels de platine/fluoropyrimidines, permettant l'amélioration de la survie et de la qualité de vie (Sexton et al., 2020; Smyth et al., 2016; Wagner et al., 2017; Wilke et al., 2003).

Par ailleurs, l'arsenal thérapeutique du CGA s'est élargi ces deux dernières décennies, permettant de passer d'une médiane de survie de 4 mois, dans le cas d'une prise en charge basée uniquement sur les soins de support, à 12 mois dans le cas d'une mise en place d'une poly-chimiothérapie cytotoxique « classique » standard (Ferro et al., 2014; Jim et al., 2017; Miller et al., 2016; Rodriguez et al., 2013; Shah et al., 2015; Wagner et al., 2017).

Avec le temps les options thérapeutiques se sont enrichies surtout en situation thérapeutique réfractaire, grâce à l'apport de l'immunothérapie et aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICIs) basés sur les anticorps monoclonaux anti-PD-1 (pembrolizumab et nivolumab), anti-PD-L1 (avelumab) et anti-CTLA-4 (ipilimumab et tremelimumab) (Boku et al., 2019; Coutzac et al., 2019; Y.-K. Kang et al., 2017; Kawazoe et al., 2021; Panda et al., 2018; Smyth & Moehler, 2020). De principe, comme dans tout cancer métastatique, on doit privilégier dans la prise en charge du CGA les traitements ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou ayant été validés par des études de phase III, ainsi que l'inclusion des patients dans des essais cliniques randomisés (Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018).

Les principaux agents cytotoxiques utilisés dans le CGA sont les fluoropyrimidines, administrés soit par voie intraveineuse (5-fluorouracile), soit par voie orale (S1 et capécitabine), les sels de platine (cisplatine et oxaliplatine), les taxanes (paclitaxel et docétaxel), et l'irinotécan. Chacun de ces agents cytotoxiques a un mécanisme d'action particulier, rendant leur association intéressante en terme d'efficacité synergétique (**Figure 2**) (Lordick & Janjigian, 2016; Miller et al., 2016; Shitara, 2017; Smyth et al., 2016; Ter Veer et al., 2016; Wagner et al., 2017; Yamamoto, 2014; Zaanan et al., 2018).

**Figure 2.** Mécanismes d'action des principales molécules cytotoxiques utilisées dans le CGA.

Le 5-fluorouracile (5FU), un antimétabolite, est un analogue antagoniste de la pyrimidine et un inhibiteur de la thymidilate synthétase. Au sein de la cellule cancéreuse, le 5FU est ainsi métabolisé en différents cytotoxiques qui seront incorporés dans l'ADN et l'ARN, provoquant *in fine* l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Le cisplatine est un agent alkylant qui se fixe sélectivement sur les bases puriques de l'ADN (Adénine ou Guanine). Le cisplatine induit ainsi une variation de la conformation locale du double brin d'ADN par formation d'adduits de platine inter- et intra-brins de l'ADN. L'oxaliplatine, dérivé de platine contenant un motif diamino-cyclohexane, conduit également à la formation de liaisons transversales inter- et intra-brins de l'ADN. Au total, ces adduits de platine provoquent une distorsion de la double hélice d'ADN : ils vont perturber à la fois les processus de réplication et de transcription de l'ADN des cellules cancéreuses, induisant au bout du compte l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Le docétaxel, ainsi que le paclitaxel, sont des agents qui inhibent dépolymérisation de la tubuline cytoplasmique. Les microtubules rigidifiés et polymérisés ainsi aboutissent à la mort de la cellule en phase de mitose. L'irinotécan, comme discuté précédemment, est un inhibiteur de la topo-isomérase I perturbant à la fois la réplication de l'ADN et le cycle cellulaire.

## 2.2 HISTORIQUE DES AGENTS CYTOTOXIQUES DANS LE CANCER GASTRIQUE

Les drogues anti-tumorales « classiques » administrées en monothérapie induisent chez les patients atteints d'un CGA des taux de réponse variables de 10 – 50 % (Koizumi, 2007). On retrouve parmi ces drogues anti-tumorales : le 5-fluorouracile (5FU) ; la mitomycine C ; la doxorubicine ; l'épirubicine ; le cisplatine (CDDP) ; la carmustine ; le méthotrexate (MTX) ; l'étoposide ; le chlorambucil ; l'hydroxyurée ; l'irinotécan (CPT-11) ; le docétaxel (DXT) et le paclitaxel (PTX).

Le **Tableau 4** récapitule brièvement les principales études randomisées de phase III qui ont permis au décours des années de valider les standards thérapeutiques successifs dans le CGA (GASTRIC Group et al., 2013).

**Tableau 4.** Principales études de phase III validant les standards thérapeutiques successifs dans le CGA.

Schéma	No. pts.	Phase	Activité anti-tumorale		Survie globale		Référence
			Taux de Réponse	<i>p</i>	Médiane	<i>p</i>	
FAMTX	105	III	41 %	<0.001	10.5 mois	0.004	Wils et al., 1991
FAM	103		9 %		7.3 mois		
FAMTX	30	III	33 %	NS	7.3 mois	NS	Kelsen et al., 1992
EAP	30		20 %		6.1 mois		
CF	103	III	51 %	<0.01	9.2 mois	NS	N. K. Kim et al., 1993
FAM	98		25 %		7.3 mois		
5FU	94		26 %		7.7 mois		
ECF	126	III	45 %	<0.001	8.9 mois	<0.001	Webb et al., 1997
FAMTX	130		21 %		5.7 mois		
FAMTX	133	III	12 %	NS	6.7 mois	NS	Vanhoefter et al., 2000
CF	134		20 %		7.2 mois		
ELF	132		9 %		7.2 mois		
DCF	221	III	37 %	0.0106	9.2 mois	0.0201	Moiseyenko et al., 2002
CF	224		25 %		8.6 mois		
IFL	170	III	32 %	NS	9.0 mois	NS <sup>a</sup>	Dank et al., 2005
CF	163		26 %		8.7 mois		
FLO	112	III	41 %	0.012	10.7 mois	NS <sup>b</sup>	Al-Batran, Hartmann, Probst, et al., 2008
FLP	106		17 %		8.8 mois		
ECF	263	III	38 %	NS (vs. ECF)	9.9 mois	NS <sup>c</sup>	Cunningham et al., 2006
EOF	245		40 %		9.3 mois		
ECX	250		41 %		9.9 mois		
EOX	144		47 %		11.2 mois		
XP	139	III	41 %	0.03	10.5 mois	NS <sup>d</sup>	Y. Kang et al., 2006
CF	137		29 %		9.3 mois		

FAMTX; 5FU/doxorubicine/méthotrexate, FAM; 5FU/doxorubicine/mitomycine, EAP; étoposide/doxorubicine /cisplatine, CF; 5FU/cisplatine, ECF; épirubicine/cisplatine/5FU, ELF; étoposide/leucovorine/5FU, DCF; docétaxel /cisplatine/5FU, IF; irinotécan/leucovorine/5FU, FLO; 5FU / leucovorine/oxaliplatine, FLP; 5FU/leucovorine /cisplatine, EOF; épirubicine/oxaliplatine/5FU, ECX; épirubicine/cisplatine/capécitabine, EOX ; épirubicine/oxaliplatine /capécitabine, XP; capécitabine /cisplatine; NS; Non significatif.

### 2.2.1 Le 5-fluorouracile (5FU)

Utilisé depuis les années cinquante, le 5FU est la plus ancienne drogue prescrite dans les cancers digestifs, et actuellement encore parmi les drogues les plus prescrites en oncologie. Le 5FU, un antimétabolite dérivé fluoré de l'uracile, synthétisé en 1957 par Heidelberger et Duschinsky, est la drogue qui a été la plus étudiée chez les patients atteints de CGA, avec des taux de réponse variables pouvant atteindre 21 % (Duschinsky et al., 1957). Initialement, en comparaison aux soins de support standards ou BSC (pour Best Supportive Care en anglais), le rôle bénéfique de la chimiothérapie dans le CGA en termes de survie et de qualité de vie a été établi grâce au 5FU (Blokhina et al., 1972; Macdonald et al., 2011; Serlin et al., 1969). Les essais initiaux à base de 5FU ont été basés sur un schéma d'injection intraveineuse soit en bolus pendant 5 jours consécutifs, soit en perfusion continue pendant plusieurs jours ; voire plusieurs semaines. Bien que les taux de réponse du 5FU soient similaires entre ces deux schémas de perfusion, leurs profils de toxicité diffèrent (surtout en termes de neutropénie, diarrhées chimio-induites et syndrome main-pied) (Blokhina et al., 1972; Macdonald et al., 2011; Serlin et al., 1969).

### 2.2.2 Le schéma FAM et FAMTX

Initialement, la mitomycine C et la doxorubicine ont démontré en monothérapie dans le cancer gastrique une efficacité clinique (Macdonald & Gohmann, 1988). De ce fait, il a été mis en place vers la fin des années 70 une trithérapie de type 5FU/doxorubicine/mitomycine C (FAM). Le schéma FAM a ainsi été évalué initialement en phase II et III avec des taux de réponse de 32 – 42 % (MacDonald et al., 1980; Macdonald & Gohmann, 1988; Moertel & Lavin, 1979). Par la suite, la modulation biochimique du 5FU par le MTX et l'acide folinique (équivalent de la leucovorine ou du folinoral) a conduit au développement de l'association 5FU/doxorubicine/MTX (FAMTX). Cette trithérapie a montré des taux de réponses dépassant les 50 % dans les CGA (Douglass et al., 1984; Klein et al., 1982; Wils et al., 1991). Ainsi, comparativement au FAM, le schéma FAMTX a été désigné comme standard thérapeutique vers la fin des années 1980, avec de meilleurs taux de réponse et une survie globale allongée (6.7 vs. 9.7 mois, respectivement) (Cullinan, 1985; Wils et al., 1991).

### 2.2.3 Les schémas à base de sels de platine

Parallèlement, étant donné l'activité anti-tumorale du cisplatine en monothérapie dans le CGA d'une part, et la synergie anti-tumorale *in vitro* entre le cisplatine et le 5FU d'autre part, des essais de phase II ont évalué dans le CGA les schémas thérapeutiques à base de sels de platine (Cunningham et al., 2008; Van Cutsem et al., 2006; Webb et al., 1997). Ainsi, le schéma FAMTX a été remplacé par les chimiothérapies à base de sels de platine, comme par exemple l'association épiburicine/cisplatine/5FU (ECF). Le schéma ECF avait démontré comparativement au FAMTX une différence significative de l'OS, avec un meilleur profil de toxicité (moins de toxicité hématologique, à l'exception des vomissements et de l'alopécie) (Cunningham et al., 1990; Waters et al., 1999; Webb et al., 1997). Par ailleurs, l'étoposide a été associée dans

un premier temps à la doxorubicine et au cisplatine dans le cadre du schéma étoposide/doxorubicine/cisplatine (EAP), avec des taux de réponse et un profil de toxicité également intéressant comparativement au FAMTX (Kelsen et al., 1992; Preusser et al., 1989). Le schéma EAP a ainsi montré des taux en termes de réponse et de survie médiane de 53 % et de 10.5 mois, respectivement, avec un profil de toxicité acceptable marqué notamment par une toxicité gastro-intestinale et hématologique modérée (Wilke et al., 1990). Par la suite, afin d'améliorer le profil de toxicité du schéma EAP, l'association étoposide/leucovorine/5FU (ELF) a été mis en place.

#### 2.2.4 Les schémas à base de taxanes

Ultérieurement, plusieurs études ont souligné l'activité clinique intéressante du docétaxel dans le CGA en 1<sup>ère</sup> ligne ou plus (Barone et al., 2007; Di Lauro et al., 2005; Keskin et al., 2013; Van Cutsem et al., 2006; Wagner et al., 2017). Ainsi, dans l'étude randomisée de phase III V325, rapporté par Van Cutsem et al., incluant 445 patients atteints de CGA traités soit par l'association docétaxel/cisplatine/5FU (DCF), soit par l'association cisplatine/5FU (CF), le DCF présentait un temps jusqu'à la progression ou TTP (pour Time To Progression en anglais) significativement plus long (TTP médian : 5.6 vs. 3.7 mois, respectivement), un taux de réponse plus élevé (37.0 vs. 25.0 %, respectivement), une durée médiane de traitement plus longue (19.0 vs. 16.0 semaines, respectivement), une OS augmentée de façon marginale mais significative (OS médiane : 9.2 vs. 8.6 mois, respectivement), ainsi qu'une survie à 1 et 2 ans supérieure (Van Cutsem et al., 2006). La toxicité, cependant, était plus importante dans le groupe DCF, avec des taux plus élevés de neutropénie (82 vs. 57 %, respectivement), de fièvre neutropénique (30 vs. 12%, respectivement), de diarrhées (19 vs. 8 %, respectivement) et d'asthénie (19 vs. 14 %, respectivement). Le traitement triplet à base de taxanes, tel que le schéma DCF, semble ainsi améliorer l'OS mais au dépend d'une plus grande toxicité (Moiseyenko et al., 2002; Van Cutsem et al., 2006). Sur la base de ces résultats, le schéma DCF a été approuvé par l'agence américaine Food and Drug Administration (FDA) comme un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans le CGA. D'autre part, le groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK) a mené une étude randomisée de phase II incluant 119 patients chimio-naïfs et comparant au traitement standard ECF, les schémas à base de doublets de type associations docétaxel/cisplatine (DC) ou triplets de type DCF (Roth et al., 2007). Ainsi les trois associations DC, DCF et ECF ont montré de façon non significative, et au prix d'une toxicité plus importante, une différence en terme de survie médiane (11.0 vs. 10.4 vs. 8.3 mois, respectivement), et de taux de réponse globale (36.0 vs. 25.0 vs. 18.5 %, respectivement) (Roth et al., 2007).

### 2.3 IMPACT DU STATUT HER2 SUR LA PRISE EN CHARGE

La surexpression de la protéine HER2 a été décrite pour la première fois en 1986 par Sakai (K. Sakai et al., 1986). Environ 15 % des cas de cancers gastriques présentent une amplification du gène HER2 (noté HER2+), avec un taux plus élevé pour les tumeurs gastriques à localisation proximale (34 vs. 20% en cas

de tumeur distale, respectivement) ou de sous-type intestinal (30 vs. 5 % en cas de sous-type diffus, respectivement) (Y. Bang et al., 2009; Y.-J. Bang et al., 2010; Fan et al., 2013; Gravalos & Jimeno, 2008; Hofmann et al., 2008; K. Sakai et al., 1986; Tanner et al., 2005). Le statut HER2+ est souvent corrélé à une tumeur plus chimiorésistante et plus agressive, avec un fort potentiel métastatique (Fan et al., 2013; Nakajima et al., 1999; D. I. Park et al., 2006; Smyth et al., 2016). Ainsi, il est recommandé pour tout cancer gastrique nouvellement diagnostiqué de définir dans le cadre du bilan pré-thérapeutique le statut HER2, soit par immunohistochimie (IHC), soit par hybridation in situ ou soit par hybridation in situ fluorescente (FISH) (Y.-J. Bang et al., 2010; Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018). Ainsi, en cas de statut HER2+, l'ajout à la poly-chimiothérapie du trastuzumab, un anticorps monoclonaux anti-HER2, améliore l'OS (Y.-J. Bang et al., 2010).

## 2.4 ALGORITHME THERAPEUTIQUE EN PREMIERE LIGNE

### 2.4.1 En cas de tumeurs surexprimant HER2

En cas de CGA surexprimant HER2 (HER2+), le trastuzumab (T) est recommandé en association avec les doublets à base de platine soit de type cisplatine/Fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) (TCF), soit de type cisplatine/capécitabine (TCX) (Y.-J. Bang et al., 2010; Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018). En effet, l'étude de phase III ToGA a montré que l'association TCF ou TCX augmentait significativement l'OS par rapport au doublet CF ou CX, avec une survie médiane de 13.8 vs. 11.1 mois, respectivement (HR 0.74 ; IC<sub>95%</sub>, 0.60;0.91) (p=0.0046) (Y.-J. Bang et al., 2010). A noter que cette efficacité est plus importante quand la tumeur exprime fortement HER2 en IHC (IHC 3+) ou en FISH (FISH+ et IHC 2+). D'un autre côté, trois études de faibles effectifs rétrospectives ont validé le remplacement dans le schéma TCF du cisplatine par l'oxaliplatine, mais sans preuve formelle d'une efficacité identique (Gong et al., 2016; Ryu et al., 2015; Soularue et al., 2015). Par ailleurs, l'hétérogénéité intra- et inter-tumorale de l'expression de HER2, conduisant à de possibles erreurs d'échantillonnage de HER2, pourrait diminuer l'efficacité du trastuzumab chez les patients atteints de cancer gastrique (Grillo et al., 2016; Gullo et al., 2018; Zhang et al., 2020). A cet égard, il est recommandé de réaliser, dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, de multiples biopsies pour confirmer avec précision le statut HER2 de la tumeur gastrique. Enfin, étant donné que le trastuzumab est cardiotoxique, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé recommande la réalisation d'une échographie ou d'une scintigraphie cardiaque tous les 3 mois afin de surveiller la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). En résumé, en cas de tumeur gastrique exprimant HER2 il est recommandé de débiter en 1<sup>ère</sup> ligne (**Figure 3**) (Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018) :

- Références : TCF, avec une surveillance cardiaque par échographie (FEVG) ou scintigraphie cardiaque tous les 3 mois.
- Option : dans le schéma TCF, le cisplatine peut être remplacé par l'oxaliplatine.

#### 2.4.2 En cas de tumeurs ne surexprimant pas HER2

Le standard thérapeutique consiste en l'administration de doublets sels de platine/fluoropyrimidines. En effet, l'association sels de platine/fluoropyridine, la plus largement utilisée, a une médiane de survie sans progression ou PFS (pour Progression Free-Survival en anglais) de 6 mois et une OS médiane de 11 mois (Boku et al., 2009; Cunningham et al., 2008; Y.-K. Kang et al., 2009; Koizumi, 2009; Koizumi et al., 2008; Smyth et al., 2016; Wagner et al., 2017; Zaanan et al., 2018). A signaler que le 5FU, associé à du cisplatine, peut passer en perfusion intraveineuse (IV) en continue soit sur 24h (schéma 5FU/cisplatine), soit sur 5 jours (schéma leucovorine/5FU/cisplatine, noté aussi LV5FU2/cisplatine). Mais il faut signaler que plusieurs données suggèrent, comparativement au schéma 5FU-cisplatine sur 24h, un bénéfice identique et une meilleure tolérance du schéma LV5FU2-cisplatine (Mitry et al., 2004; Rougier et al., 1994). Le choix du schéma de type sels de platine/fluoropyrimidines est également influencé par les pratiques de chaque pays et région du monde. Ainsi, on utilise de préférence les doublets cisplatine/S1 au Japon, cisplatine/5FU (schéma CF) en Europe, cisplatine en association à l'oxaliplatine/capécitabine en Corée du Sud, oxaliplatine/5FU (schéma FOLFOX) aux États-Unis et en Europe, et irinotécan/5FU (schéma FOLFIRI) en France.

D'un autre côté, en comparaison aux doublets, les triplets à base de taxanes améliorent la réponse clinique ainsi que la survie, notamment chez les patients occidentaux non asiatiques (Al-Batran, Hartmann, Hofheinz, et al., 2008; X. Guo et al., 2019; Shah et al., 2015; Van Cutsem et al., 2006). Dans ce sens, les triplets à base de taxanes/sels de platine/fluoropyrimidines, peuvent être envisagés dans le CGA, de préférence chez les patients avec un excellent état général (ECOG < 2) et nécessitant une réduction importante, rapide et profonde de leur charge tumorale globale (Al-Batran, Hartmann, Hofheinz, et al., 2008; Smyth et al., 2016; Van Cutsem et al., 2006; Zaanan et al., 2018). Ainsi, le triplet DCF, toujours largement utilisé en Allemagne, a reçu l'AMM en Europe en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, sur la base de meilleurs taux de réponse, de meilleures PFS et OS, comparativement au doublet CF (Lorenzen et al., 2007; Shah et al., 2015; Van Cutsem et al., 2006; J. Wang et al., 2016). Néanmoins, afin de limiter la toxicité hématologique du schéma classique DCF, il est possible d'envisager une administration fractionnée du docétaxel selon le schéma de type mDCF (pour modified DCF en anglais) (Shah et al., 2015; J. Wang et al., 2016).

En cas de contre-indication au cisplatine ou si le patient est âgé, le schéma docétaxel/5FU/oxaliplatine (TFOX) peut être envisagé (Van Cutsem et al., 2015). En effet, en phase II le schéma TFOX, comparativement aux associations docétaxel/oxaliplatine ou docétaxel/oxaliplatine/capécitabine, a montré un bénéfice significatif sur l'OS et la PFS avec une OS médiane de 14.59 vs. 8.97 vs. 11.30 mois, respectivement (Van Cutsem et al., 2015).

Enfin, les triplets à base d'anthracyclines peuvent aussi être envisagés dans le cas de CGA. Ainsi, l'essai anglais REAL-2 a montré la non-infériorité en terme de survie des schémas ECF (épiribucine/cisplatine/5FU), ECX (épiribucine/cisplatine/capécitabine), EOF (épiribucine/oxaliplatine/5FU) ou EOX (épiribucine/oxaliplatine/capécitabine) avec un avantage en termes de survie pour le schéma EOX comparé à l'ECF (11.20 vs. 9.90 mois, respectivement), avec un HR=0.80 (CI<sub>95%</sub>, 0.66;0.97) (p=0.02) (**Tableau 4**) (Cunningham et al., 2006). Au total, les protocoles ECX, EOF et EOX peuvent remplacer le protocole ECF, même si l'oxaliplatine n'a pas l'AMM dans le CGA. En dernier, en se basant sur les données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL-2, on peut avancer que la capécitabine et l'oxaliplatine peuvent remplacer, au sein des traitements de type triplets, le 5FU en perfusion IV continue et le cisplatine, respectivement (Chong & Cunningham, 2005; Cunningham et al., 2006, 2008; Sumpter et al., 2005). En résumé, en cas de tumeur gastrique ne surexprimant pas HER2 il est recommandé de débiter en 1<sup>ère</sup> ligne (**Figure 3**) (Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018) :

- Références :

- ECF: A noter que la capécitabine peut remplacer le 5FU en perfusion continue, et l'oxaliplatine peut remplacer le cisplatine.
- DCF: Devant le risque d'hémo-toxicité important, les injections de G-CSF sont recommandées et ce schéma préférentiellement administré aux patients en bon état général.
- FOLFIRI, FOLFOX ou 5FU/cisplatine.

- Options :

- LV5FU2 (standard ou simplifié) chez les sujets âgés ayant une contre-indication aux autres schémas.
- LV5FU2/cisplatine (standard ou simplifié), à la place du 5FU/cisplatine sur 5 jours.
- DC ou mDCF : Le DCF modifié par fractionnement du docétaxel permet de diminuer la toxicité hématologique du schéma DCF classique.
- TFOX.

## 2.5 ALGORITHME THERAPEUTIQUE EN DEUXIEME LIGNE, OU PLUS

En règle générale, étant donné la propension des tumeurs à développer une résistance aux taxanes, il n'est pas recommandé d'utiliser les taxanes en 1<sup>ère</sup> ligne, mais plutôt en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus (Maloney et al., 2020). Ainsi, en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, les taxanes seuls (docétaxel ou paclitaxel), l'irinotécan seul et le ramucirumab (un anti-VEGFR2) seul ou en association au paclitaxel, présentent un bénéfice clinique en terme d'OS (Ford et al., 2014; Fuchs et al., 2014; J. H. Kang et al., 2012; Thuss-Patience et al., 2011; Wilke et al., 2014). Ainsi, en fonction du traitement administré en 2<sup>ème</sup> ligne, la médiane de survie va de ~5.5 mois en cas d'utilisation de docétaxel seul, à 6.5 – 8.5 mois en cas d'utilisation d'irinotécan seul, jusqu'à 9.5 mois en cas d'administration de l'association ramucirumab/paclitaxel (Ford et al., 2014; Fuchs et al., 2014; Hironaka et al., 2013; J. H. Kang et al., 2012; H. S. Kim et al., 2013; Makiyama et al., 2018; Shitara et al., 2011; Thuss-Patience et al., 2011; Wilke et al., 2014).



Pour les tumeurs HER2+, il n'existe pas de données démontrant l'efficacité sur la survie du maintien du trastuzumab après progression. Ceci peut s'expliquer par une résistance au trastuzumab secondaire à la perte probable de la surexpression en HER2 après une première exposition au trastuzumab (Makiyama et al., 2020). Cependant, un nouvel anti-HER2, le trastuzumab deruxtecan (T-DXd), molécule conjuguée composée d'un anti-HER2 fixé à un inhibiteur de topo-isomérase I, a démontré son efficacité dans les cancers du sein métastatiques HER2+ prétraités par anti-HER2 dans le cadre de l'étude DESTINY-Breast 01 (Modi et al., 2020; Tamura et al., 2019). À l'image de l'étude DESTINY-Breast01 dans le cancer du sein HER2+, l'étude de phase II DESTINY-Gastric 01 a évalué l'intérêt du T-DXd dans le CGA HER2+ en progression, prétraité par au moins 2 lignes thérapeutiques, dont une incluant du trastuzumab (Modi et al., 2020; Shitara, Bang, et al., 2020; Tamura et al., 2019). L'étude DESTINY-Gastric 01 a mis en évidence une activité clinique intéressante de T-DXd dans le CGA HER2+ en progression, avec une amélioration significative de la survie des patients recevant le T-DXd comparativement aux patients recevant uniquement une chimiothérapie (de type paclitaxel ou irinotécan seul). En résumé, en cas de tumeur gastrique ne surexprimant pas HER2 il est recommandé de débiter en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus (**Figure 3**) (Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018) :

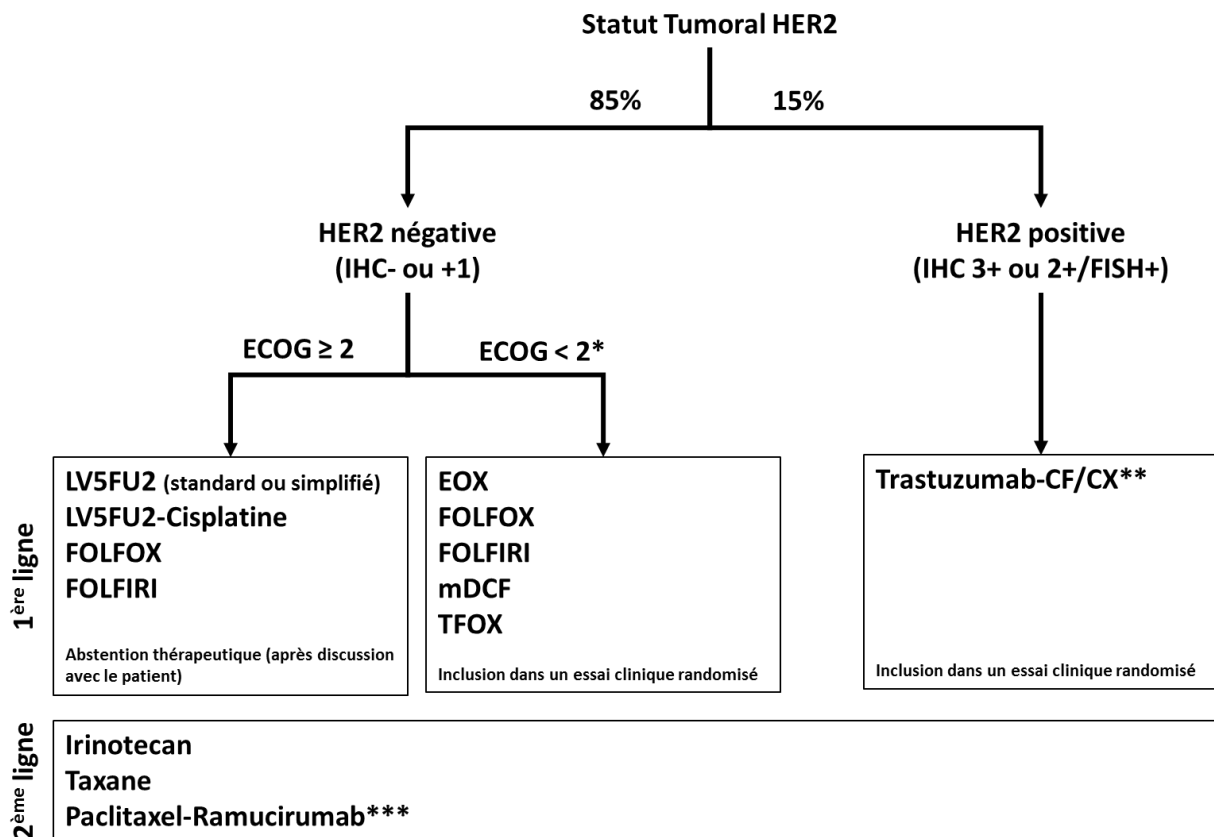
- Références :
  - Docétaxel.
  - Irinotécan.
  - Ramucirumab/paclitaxel (hors AMM en France).
- Options : (accord professionnel)
  - FOLFIRI, FOLFOX, FAM, paclitaxel.
  - Ramucirumab (hors AMM en France).

## 2.6 INTERCHANGEABILITE DE CERTAINS AGENTS CYTOTOXIQUES

### 2.6.1 Oxaliplatine et cisplatine

Dans le CGA, l'oxaliplatine est aussi efficace que le cisplatine, avec cependant un profil de toxicité plus favorable (fonction rénale conservée, moins de vomissements, moins d'asthénie, mais plus de neurotoxicité). En effet, dans le cas du patient âgé ou en cas de contre-indications l'oxaliplatine est préféré au cisplatine (Al-Batran, Hartmann, Probst, et al., 2008; Cunningham et al., 2008; Yamada et al., 2015). En outre, le bras contenant l'oxaliplatine semble avoir une supériorité chez les plus de 65 ans, avec de meilleurs taux de réponse, temps jusqu'à échec du traitement et PFS (Al-Batran, Hartmann, Probst, et al., 2008). Ainsi, on privilégiera l'oxaliplatine au cisplatine chez les patients âgés de plus de 65 ans, dans le cadre du traitement standard à base de doublets sels de platine/fluoropyrimidines (Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018). A noter que l'irinotécan semble également aussi efficace que le cisplatine dans le CGA (Guimbaud et al., 2014).

**Figure 3.** Algorithme thérapeutique dans le cancer gastrique en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne (Lordick & Janjigian, 2016; Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018).



CF; Cisplatine/5FU, CX; Cisplatine/Capécitabine, mDCF (DCF modifié); Docétaxel/Cisplatine/5FU, EOX; Epiribucine/Oxaliplatine/Capécitabine, LV5FU2; Leucovorine/5FU, FOLFIRI; Leucovorine/5FU/Irinotécan, FOLFOX; Acide folinique/5FU/Oxaliplatine, TFOX; Docétaxel/Oxaliplatine/5FU. \*Discuter les métastases si stabilité clinique sous chimiothérapie; \*\*Surveillance de la FEVG par échographie ou scintigraphie cardiaque tous les 3 mois. Par ailleurs, le cisplatine peut être remplacé par l'oxaliplatine en association avec le trastuzumab. \*\*\*Hors AMM en France.

### 2.6.2 Capécitabine et 5FU

Dans le CGA, malgré l'absence de preuves d'équivalence formelles, la capécitabine ou le S1 peuvent si besoin remplacer le 5FU (Boku et al., 2009; Cunningham et al., 2008; Y.-K. Kang et al., 2009). Une méta-analyse sur données individuelles (MADI) souligne une différence significative de survie de la capécitabine comparativement au 5FU (Okines et al., 2009). La capécitabine a ainsi l'AMM dans le CGA dans le cadre du schéma ECX par exemple, permettant de simplifier le schéma ECF en remplaçant le 5FU en perfusion IV continue (Sumpter et al., 2005). Néanmoins, il faut vérifier l'absence d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en concomitance à la prise orale de la capécitabine: en effet les IPP semblent diminuer l'efficacité de la capécitabine (Chu et al., 2017).

## 2.7 ETAT DE LIEU DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CGA

Les cinq dernières années ont placé l'utilisation des ICI comme une option thérapeutique nouvelle dans le CGA (Y.-J. Bang et al., 2019; Boku et al., 2019; Coutzac et al., 2019; Y.-K. Kang et al., 2017; Kawazoe et al., 2021; Panda et al., 2018; Smyth & Moehler, 2020). Actuellement, les ICI les plus étudiés et avancés en terme d'autorisation dans le CGA sont les anti-PD-1, tels que le pembrolizumab et le nivolumab (Olnes & Martinson, 2021; Smyth et al., 2021).

En 2017, sur la base de l'essai de phase II à un bras KEYNOTE-059, la FDA a accordé une autorisation accélérée au pembrolizumab pour les CGA, en 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique ou plus, et ayant un score combiné de positivité (ou CPS pour Combined Positive Score en anglais)  $\geq 1$  (surexpression PD-L1 dans  $\geq 1$  % des cellules tumorales). Dans cet essai, les patients de la cohorte 1 ont reçu du pembrolizumab seul après  $\geq 2$  lignes de traitement antérieures. Les patients de la cohorte 2 ont reçu du pembrolizumab/cisplatine/5FU (ou capécitabine) en 1<sup>ère</sup> ligne. Les patients de la cohorte 3 ont reçu du pembrolizumab seul en 1<sup>ère</sup> ligne. Chez les patients présentant des tumeurs CPS  $\geq 1$  et CPS  $< 1$ , le taux de réponse objective et la durée médiane de la réponse étaient respectivement de 15.5 % et 16.3 mois et de 6.4 % et 6.9 mois (Fuchs et al., 2018). Le taux de réponse objective était de 60.0 % (traitement associant pembrolizumab/chimiothérapie) et de 25.8 % (pembrolizumab en monothérapie) (Y.-J. Bang et al., 2019). La PFS médiane était de 2, 7 et 3 mois dans les cohortes 1, 2 et 3, respectivement. L'OS médiane était de 6, 14 mois et non atteinte dans les cohortes 1, 2 et 3, respectivement (Wainberg et al., 2017).

Des données similaires, provenant de l'essai de phase III ATTRACTION-2, concernent le nivolumab (nivolumab vs. placebo) toujours en 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique. Cet essai a été mené chez des patients asiatiques non sélectionnés sur leur statut CPS, ayant un CGA non résécable, réfractaire ou intolérant à un traitement standard. Dans cet essai, le nivolumab a amélioré de manière significative l'OS médiane (5.26 vs. 4.14 mois; HR = 0.63;  $p < 0.0001$ ) et le taux de réponse objective (11.2 vs. 0 %;  $p < 0.0001$ ). Sur la base de ces résultats, le nivolumab a alors été approuvé au Japon en septembre 2017 en monothérapie pour les traitements de 3<sup>ème</sup> ligne et plus du CGA (Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association, 2019; Japan Gastric Cancer Society, 2019; Y.-K. Kang et al., 2017).

Il est important de noter que les populations asiatiques peuvent avoir des facteurs de risque de cancer gastrique différents de ceux des populations occidentales (y compris ceux d'origine asiatique). En conséquence, les patients asiatiques sont plus susceptibles de répondre aux ICI. En effet, les cancers gastriques des patients asiatiques ont tendance à être plus distaux, moins agressifs et sont détectés plus tôt. L'EBV est également plus endémique en Asie : cela augmente l'incidence des cancers gastriques EBV+ chez les patients asiatiques, les rendant de fait plus susceptibles de répondre aux ICI (**Tableau 3-b.**) (Panda et al., 2018). En effet, en cas de cancer gastrique EBV+, l'expression de PD-L1 est augmentée, indiquant la présence de cellules immunitaires stables et donc une susceptibilité à une meilleure réponse aux ICI (Panda et al., 2018; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Dans l'ensemble, ces différences rendent difficile dans le cas du CGA l'application des données cliniques d'une partie du monde à une autre.

D'un autre côté, dans le cadre des essais JAVELIN-100 et JAVELIN-300, l'avelumab comparativement à la chimiothérapie seule chez les patients atteints de CGA en maintenance après une 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique et en 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique, respectivement, n'a pas réussi à démontrer une amélioration significative en terme d'OS, (Y.-J. Bang et al., 2018, p. 300; M. H. Moehler et al., 2020).

En 2<sup>ème</sup> ligne, l'essai de phase III KEYNOTE-061 a montré que le pembrolizumab comparativement au paclitaxel, chez les patients déjà traités et atteints d'un cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne avancé ou métastatique avec un CPS  $\geq 1$ , n'améliorait pas significativement l'OS (HR = 0.81), mais le pembrolizumab a été associé à des taux de survie à 24 mois plus élevés (19.9 vs. 8.5 %, respectivement) (Fuchs et al., 2020, 2021). Quant à la PFS, il n'y avait pas de différence entre les groupes de traitement, et ceci quel que soit le CPS (HR = 1.25 en cas de CPS  $\geq 1$  vs. HR = 0.98 en cas de CPS  $\geq 5$  vs. HR = 0.79 en cas de CPS  $\geq 10$ ). A noter que le pembrolizumab a augmenté de façon incrémentielle le bénéfice en OS avec le CPS (HR = 0.72 en cas CPS  $\geq 5$  vs. HR = 0.69 en cas de CPS  $\geq 10$ ). En dernier, dans cet essai le pembrolizumab a conduit à moins d'effets indésirables (EI) que le paclitaxel (53 vs. 84 %) (Fuchs et al., 2020, 2021). Sur la base des résultats prometteurs du pembrolizumab en 3<sup>ème</sup> ligne (KEYNOTE-059), l'étude KEYNOTE-062 de phase III a inclus en 1<sup>ère</sup> ligne 763 patients présentant un CGA n'exprimant pas le récepteur HER2. Les patients ont été répartis aléatoirement dans 3 groupes : (1) pembrolizumab en association à une chimiothérapie, (2) chimiothérapie seule (traitement standard de référence) et (3) pembrolizumab seul. Tous les patients étaient évalués selon leur statut le CPS ( $\geq 1$  ou  $\geq 10$ ). Dans cet essai, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie n'a pas montré de bénéfice significatif ni en OS, ni en PFS et ni en ORR, et ceci quel que soit le statut CPS. Ainsi, l'essai KEYNOTE-062 a révélé que le pembrolizumab est non inférieur à la chimiothérapie en terme d'OS chez les patients avec un CPS  $\geq 1$ , avec moins d'EI observés. Au total, le pembrolizumab ou le pembrolizumab associé à la chimiothérapie n'étaient pas supérieures à la chimiothérapie seule en termes d'OS et de PFS (Shitara, Van Cutsem, et al., 2020). Par ailleurs, collectivement, les essais KEYNOTE-051, -061 et -062 (en 3<sup>ème</sup>, 2<sup>ème</sup> et 1<sup>ère</sup> ligne, respectivement) ont révélé que le pembrolizumab en monothérapie a montré une efficacité cliniquement significative dans les CPS  $\geq 10$ , et avec une réponse plus durable que la chimiothérapie (Wainberg et al., 2020).

En 2020, deux autres essais pivots ont établi l'utilisation de l'anti-PD-1 comme nouveau standard thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne chez certains patients atteints de CGA : les essais CheckMate 649 et ATTRACTION-4 (Smyth et al., 2021; U.S. Food and Drug Administration., 2021).

L'essai CheckMate 649 était une étude mondiale de phase III pour laquelle 2031 patients atteints d'un CGA, non traité au préalable et non résecable, ont été randomisés dans l'un des trois bras : (1) nivolumab associé à une chimiothérapie de type XELOX toutes les trois semaines ou nivolumab associé à une chimiothérapie de type FOLFOX toutes les deux semaines ; (2) nivolumab associé à de l'ipilimumab toutes les trois semaines pour quatre doses au total, puis nivolumab toutes les deux semaines ; ou (3) chimiothérapie seule (oxaliplatine/fluoropyrimidine de type XELOX ou FOLFOX). Les patients dont le statut HER2 était + et connu ont été exclus, et tous les patients inclus avaient un bon état général avec un ECOG à 0 ou 1.

Le bras (2) de CheckMate 649 qui comprenait une combinaison nivolumab/ipilimumab en 1<sup>ère</sup> ligne, était le plus petit des trois et le comité de surveillance des données a recommandé son arrêt précoce en raison de taux de mortalité et de toxicité plus élevés dans ce bras, par rapport aux deux autres. Dans la population CPS  $\geq 5$ , l'OS médiane était de 14.4 mois avec l'association nivolumab/chimiothérapie (oxaliplatine/fluoropyrimidine) vs. 11.1 mois pour la chimiothérapie seule (HR = 0.71 ;  $p < 0.0001$ ). Les différences étaient également statistiquement significatives pour la population CPS  $\geq 1$  (HR = 0.77 ;  $p = 0.0001$ ) et pour tous les patients randomisés de manière aléatoire (HR = 0.80 ;  $p = 0.0002$ ). La PFS médiane était de 7.7 et 6.1 mois, respectivement (HR=0.68 ;  $p < 0.0001$ ), dans la population CPS  $\geq 5$ , mais des bénéfices ont également été observés pour la population CPS  $\geq 1$  et dans l'ensemble de la population de patients inclus. Moins de 5 % des patients ont présenté des toxicités de grade 3 ou 4, et aucun événement de grade 5 n'a été observé. Au total, le traitement par nivolumab en association à la chimiothérapie oxaliplatine/fluoropyrimidine chez les patients avec un CPS  $\geq 5$  a permis une amélioration cliniquement et statistiquement significative de l'OS et de la PFS (Y. Y. Janjigian et al., 2021; M. Moehler et al., 2020, p. 325). L'ampleur du bénéfice était plus importante pour les patients présentant des tumeurs à fort MSI que pour ceux présentant des tumeurs stables au niveau des microsatellites.

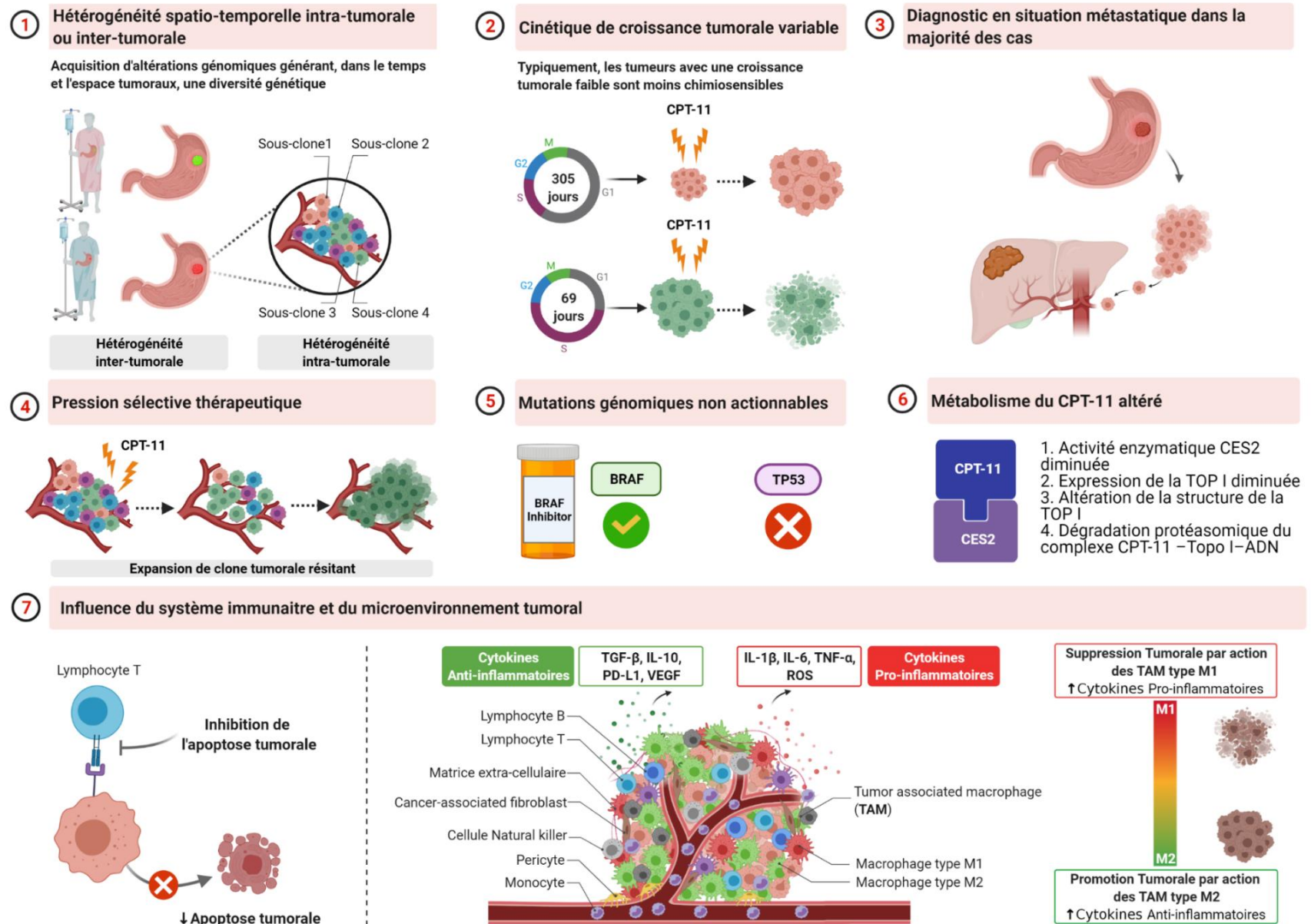
Enfin, les résultats de l'essai ATTRACTION-4 de phase II étaient similaires à ceux de l'essai CheckMate 649, à l'exception de deux différences importantes : (1) l'essai n'a été réalisé que chez des patients asiatiques, et (2) les critères de jugement principaux ont été conçus pour tous les participants, quel que soit leur statut CPS. L'étude a randomisé de manière aléatoire 724 patients asiatiques entre deux bras : (1) nivolumab en association à une chimiothérapie de type S1/oxaliplatine ou capécitabine/oxaliplatine, et (2) placebo en association à une chimiothérapie. Les critères de jugement co-principaux étaient la PFS et l'OS ; un résultat significatif pour l'un ou l'autre signifiait que l'étude avait atteint son objectif principal. La PFS médiane a été significativement améliorée avec l'association nivolumab/chimiothérapie, 10.5 vs. 8.3 mois, respectivement (HR=0.68 ;  $p = 0.0007$ ), tout comme les taux de réponse (57.5 vs. 47.8 % ;  $p = 0.0088$ , respectivement). Lors de l'analyse finale, avec un suivi médian de 27 mois, l'OS était similaire entre les deux bras (17.2 et 17.5 mois, respectivement). Au total, cet essai n'a pas permis de constater un bénéfice significatif en terme d'OS, malgré une nette amélioration de la PFS (Boku et al., 2020). De nouvelles combinaisons en cours de développement sont prometteuses pour les patients atteints de tumeurs gastriques immuno-évasives ; toutefois des essais mondiaux sont nécessaires (Smyth et al., 2021).

## 2.8 CONCLUSION

Les progrès thérapeutiques depuis plus de 50 ans ont permis une amélioration régulière de l'OS des patients atteints de CGA. Actuellement, un patient sur 7 diagnostiqué d'un cancer gastrique restera en vie dans les 10 prochaines années suivant son diagnostic. Ainsi, malgré une maladie hétérogène sur le plan anatomique, histologique et moléculaire, on assiste dans le monde à une amélioration de l'OS à 5 et 10 ans du cancer gastrique, atteignant désormais ~25 – 30 % et ~10 – 15 %, respectivement (Ajani et al., 2017; Balakrishnan et al., 2017; De Angelis et al., 2014; Ebinger et al., 2016; Gao et al., 2018; Gullo et al., 2018; Hansson et al., 1999; Markiewski et al., 2008; Sexton et al., 2020). Cette survie est d'autant plus importante que le traitement du patient nouvellement diagnostiqué respecte les recommandations thérapeutiques en place (Stahl et al., 2020).

Malheureusement, bien qu'il existe de multiples options thérapeutiques dans le CGA, la majorité d'entre eux (>75 %) ne survivent pas. Cette mortalité est mise en relief en grande partie à cause des taux élevés de résistance aux chimiothérapies. Cette résistance à la chimiothérapie dans le cancer gastrique s'explique en partie par (1) la grande hétérogénéité (moléculaire et histologique) spatio-temporelle intra-tumorale et inter-tumorale, (2) la variabilité du temps de doublement tumorale en situation métastatique (d'environ 69 à 305 jours) influençant ainsi la réponse aux différents cytotoxiques, (3) le fait que la majorité des diagnostics surviennent à un stade avancé de la maladie, avec 40 – 50 % des patients diagnostiqués d'emblée à un stade métastatique et avec 80 % des patients développant ultérieurement des métastases, (4) la présence d'altérations génomiques non actionnables par un traitement ciblé sur le plan moléculaire (ex. *TP53* muté dans le cancer gastrique MSS/*TP53*+), (5) la pression sélective thérapeutique clonale facilitant l'expansion d'un clone résistant, (6) l'altération quantitative et qualitative du système enzymatique intervenant dans le métabolisme du cytotoxique utilisé (ex. L'activité enzymatique de CES2 diminuée induit une activation du CPT-11 diminuée et donc une efficacité moindre), (7) et le rôle du système immunitaire et du microenvironnement tumoral qui module à la fois, grâce à l'action des cytokines pro-inflammatoires et des macrophages associés à la tumeur ou TAM (pour Tumor-Associated Macrophages en anglais) de type M2, l'évasion apoptotique, la promotion tumorale et la résistance thérapeutique (**Figure 4**) (Allavena et al., 2008; Alsina et al., 2017; Burrell et al., 2013; De Angelis et al., 2014; Ebinger et al., 2016; Fox & Loeb, 2014; Gao et al., 2018; Greaves & Maley, 2012; Gullo et al., 2018; Kohli et al., 1981; Marin et al., 2016; McGranahan & Swanton, 2017; S. Park et al., 2016; Rähä & Puolakkainen, 2018; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Venkatesan et al., 2017; Xu & Villalona-Calero, 2002).

**Figure 4.** Mécanismes principaux de résistance à la chimiothérapie dans le cancer gastrique.



### 3 L'IRINOTECAN DANS LE CANCER GASTRIQUE

---

#### 3.1 ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES EVALUANT L'IRINOTECAN DANS LE CGA

Le cancer gastrique demeurant de très mauvais pronostic, la majorité des patients atteints d'un cancer gastrique vont recevoir durant leur maladie une chimiothérapie systémique. L'irinotécan est une drogue anti-tumorale active et bien tolérée dans le cancer gastrique. Néanmoins, en France, l'irinotécan n'a pas l'AMM en situation avancée/métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique dans le CGA.

Plus d'une dizaine d'études randomisées ont examiné l'effet de l'irinotécan dans le CGA. Parmi les premières études qui ont révélé l'activité anti-tumorale de l'irinotécan dans le CGA, une étude japonaise de phase II a signalé que l'irinotécan administré à une dose soit de 100 mg/m<sup>2</sup> chaque semaine, soit de 150 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines, donnait lieu à un taux de réponse de 23 % chez des patients prétraités majoritairement par cisplatine (Futatsuki et al., 1994). Un autre essai multicentrique européen de phase II incluant des patients atteints de CGA chimio-naïfs, et où l'irinotécan a été administré à une dose de 350 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines, a montré un taux de réponse de 20 %, avec un TTP médian de 3 mois, une OS médiane de 7.1 mois et une survie à 6 et 9 mois de 61 et 32.4 %, respectivement (Köhne et al., 2003). Par ailleurs en termes de taux de réponse, l'irinotécan en monothérapie fait presque aussi bien que ces comparateurs seuls. En effet, l'irinotécan seul a un taux de réponse de 20 – 23 %, contre 25.5% pour la capécitabine, 19.1 % pour le cisplatine, 23.7 % pour le docétaxel, et 28.1 % pour le paclitaxel (Futatsuki et al., 1994; Ishibiki et al., 1989; Koizumi, 2007; Sakamoto et al., 2006; Taguchi et al., 1998; Yamaguchi et al., 2002). Seul le S1 en monothérapie fait mieux que l'irinotécan avec un taux de réponse à 49 % (Koizumi, 2007; Koizumi et al., 2000, 2003; Sakata et al., 1998).

Egalement, chez les patients atteints de CGA chimio-naïfs ou prétraités, l'irinotécan s'est révélé être actif avec un profil de toxicité acceptable, en association soit avec le cisplatine, soit avec le 5FU, soit avec le docétaxel (Ajani et al., 2002; Bouché et al., 2004; Couteau et al., 2000; Guimbaud et al., 2014; Hawkes et al., 2011; S. H. Kim et al., 2010; Pozzo et al., 2004).

De multiples études ont démontré l'efficacité anti-tumorale de l'irinotécan en association à d'autres molécules cytotoxiques, selon des comparateurs assez différents, avec une OS et/ou PFS améliorées modérément et une toxicité variable mais acceptable. Globalement, l'irinotécan a été évalué selon plusieurs modalités de comparaisons (en addition, en substitution ou autres) soit aux fluoropyrimidines (5FU, S1, capécitabine), soit aux taxanes (docétaxel, paclitaxel), soit aux sels de platine (cisplatine, oxaliplatine) (**Tableau 5**) (Wagner et al., 2017; L. Yang et al., 2018).



**Tableau 5.** Description des principaux essais évaluant l'efficacité de l'irinotécan dans le CGA en fonction des schémas comparatifs utilisés.

**Groupe 1 ;** Essais cliniques randomisés évaluant l'irinotécan selon un schéma 'comparaison additive', dans lequel une chimiothérapie a été comparée à la même chimiothérapie associée à de l'irinotécan dans le CGA (N=713).

Etudes	Année de publication	Phase	Patients randomisés	Chimiothérapie		
				Groupe C <sup>1</sup>	Groupe E	Groupe C <sup>2</sup>
<i>Bouché_1*</i>	2004	II	90	5FU	5FU / CPT-11	
<i>Komatsu</i>	2011	II	95	S1	S1 / CPT-11	
<i>Narahara</i>	2011	III	326	S1	S1 / CPT-11	
<i>Kang JH</i>	2012	III	202	BSC	BSC / CPT-11	BSC / Docétaxel

**Groupe 2 ;** Essais cliniques randomisés évaluant l'irinotécan selon un schéma 'comparaison substitutive', dans lequel une molécule d'une chimiothérapie est substituée par l'irinotécan dans le CGA (N=1173).

Etudes	Année de publication	Phase	Patients randomisés	Chimiothérapie	
				Groupe C	Groupe E
<i>Bouché_2*</i>	2004	II	90	5FU / Cisplatine	5FU / CPT-11
<i>Boukovinas</i>	2009	II	138	Oxaliplatine / 5FU	Oxaliplatine / CPT-11
<i>Dank</i>	2008	III	337	5FU / Cisplatine	5FU / CPT-11
<i>Glenjen</i>	2012	II	63	5FU / Oxaliplatine	5FU / CPT-11
<i>Gubanski</i>	2010	II	81	5FU / Docétaxel	5FU / CPT-11
<i>Iqbal</i>	2017	II	203	5FU / Oxaliplatine	Docétaxel / CPT-11
<i>Moehler</i>	2005	II	120	5FU / Etoposide	5FU / CPT-11
<i>Moehler</i>	2010	II	118	Capécitabine / Cisplatine	Capécitabine / CPT-11
<i>Roy</i>	2012	II	86	Docétaxel / 5FU	Docétaxel / CPT-11
<i>Sugimoto</i>	2014	II	102	S1 / Paclitaxel	S1 / CPT-11
<i>Zhao</i>	2011	III	63	Capécitabine / Oxaliplatine	Capécitabine / CPT-11

C<sup>1</sup>, C<sup>2</sup>, E<sup>1</sup>, et E<sup>2</sup> définissent les deux groupes de traitement de contrôle (C) sans irinotécan et expérimental (E) avec irinotécan, respectivement. BSC; Best Supportive Care. \*Pour les essais Boku et Bouché, étant donnée qu'il existe trois bras traitement dans chaque essai, nous avons défini Boku\_1 et Boku\_2 pour représenter les comparaisons 5FU vs. CDDP/CPT-11 et S1 vs. 5FU/CPT-11, respectivement, et Bouché\_1 et Bouché\_2 pour représenter les comparaisons 5FU vs. 5FU/CPT-11 et 5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11, respectivement.

**Tableau 5.** Description des principaux essais évaluant l'efficacité de l'irinotécan dans le CGA en fonction des schémas comparatifs utilisés (*suite*).

**Groupe 3** ; Essais cliniques randomisés évaluant l'irinotécan selon un schéma 'autres comparaison', dans lequel une chimiothérapie a été comparée à une autre chimiothérapie associée à de l'irinotécan dans le CGA mais n'intégrant le schéma ni de type 'comparaison additive' et ni de type 'comparaison substitutive' (N=2062).

Etudes	Année de publication	Phase	Patients randomisés	Chimiothérapie			
				Groupe C <sup>1</sup>	Groupe I <sup>1</sup>	Groupe C <sup>2</sup>	Groupe I <sup>2</sup>
<i>Boku_1*</i>	2009	III	470	5FU	CDDP / CPT-11		
<i>Boku_2*</i>	2009	III	470	S1	CDDP / CPT-11		
<i>Guimbaud</i>	2014	III	416	ECX	5FU / CPT-11		
<i>Hironaka</i>	2013	III	224	Paclitaxel	CPT-11		
<i>Nishikawa</i>	2015	II	127	Paclitaxel	CPT-11	Paclitaxel / S1	CPT-11 / S1
<i>Roy</i>	2013	II	132	Docétaxel	CPT-11	PEP02	

C<sup>1</sup>, C<sup>2</sup>, E<sup>1</sup>, et E<sup>2</sup> définissent les deux groupes de traitement de contrôle (C) sans irinotécan et expérimental (E) avec irinotécan, respectivement. BSC; Best Supportive Care. \*Pour les essais Boku et Bouché, étant donné qu'il existe trois bras traitement dans chaque essai, nous avons défini Boku\_1 et Boku\_2 pour représenter les comparaisons 5FU vs. CDDP/CPT-11 et S1 vs. 5FU/CPT-11, respectivement, et Bouché\_1 et Bouché\_2 pour représenter les comparaisons 5FU vs. 5FU/CPT-11 et 5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11, respectivement.

### 3.2 LA TOXICITE DE L'IRINOTECAN DANS LE CGA

#### 3.2.1 Généralités

L'irinotécan présente une relation dose-effet concernant d'une part son activité anti-tumorale (efficacité ou bénéfice) et d'autre part sa toxicité (risque) souvent dose-limitante (Fujita et al., 2015; Gupta et al., 1997; Merrouche et al., 1997). Ainsi, la plupart des réponses tumorales induites par l'irinotécan sont observées aux plus fortes doses administrées (Merrouche et al., 1997). Le **Tableau 6** récapitule brièvement les principales études de phase II et III qui ont évalué l'efficacité de l'irinotécan dans le CGA.

D'un côté, l'efficacité des schémas à base d'irinotécan peut atteindre des taux de réponses d'environ 40% avec une survie médiane de presque 12 mois (Boku et al., 2009). D'un autre côté, les patients soumis à une chimiothérapie à base d'irinotécan présentent un large éventail d'EI et de toxicités, souvent imprévisibles et non cumulatifs (Gupta et al., 1994, 1997; Shiozawa et al., 2013). Ces EI sont principalement gastro-intestinaux et hématologiques (Shiozawa et al., 2013). En effet, les principales toxicités induites par l'irinotécan sont la diarrhée tardive sévère ainsi que la neutropénie sévère (Abigergeres et al., 1994; Hoskins et al., 2007; Richardson & Dobish, 2007a; Saltz et al., 2000).

**Tableau 6.** Les principales études évaluant l'efficacité de l'irinotécan dans le CGA.

Schéma	No. pts.	Phase	Activité anti-tumorale		Survie		Référence
			Taux de réponse	p	Médiane	P	
IFL	36	II	22 %	NA	7.6 mois	NA	Blanke et al., 2001
FOLFIRI	44	II	39 %	NA	10.3 mois	NA	S. H. Kim et al., 2010
LV5FU2	45	II	13 %	NA	6.8 mois	NA	Bouché et al., 2004
CF	44		27 %		9.5 mois		
FOLFIRI	45		40 %		11.3 mois		
ECX	103	III	38 %	NS	9.5 mois	NS	Guimbaud et al., 2014
FOLFIRI	98		39 %		9.7 mois		
ILF	56	II	43 %	0.04	10.8 mois	NS	M. Moehler et al., 2005
ELF	58		24 %		8.3 mois		
ILF	170	III	32 %	NS	9.0 mois	NS	Dank et al., 2008
CF	163		26 %		8.7 mois		
XI	60	II	38 %	NS	10.2 mois	NS	M. Moehler et al., 2010
XP	58		42 %		7.9 mois		
S1	221	III	27 %	0.035	10.5 mois	NS	Narahara et al., 2011
IRI-S	224		42 %		12.8 mois		
S1	47	II	22 %	NS	12.2 mois	NS	Komatsu et al., 2011
IRI-S1	48		28 %		9.0 mois		
SP	51	II	31 %	NS	12.4 mois	NS	Sugimoto et al., 2014
IRI-S	51		33 %		11.9 mois		
DF	43	II	33 %	NS	4.4 mois	NS	A. Roy et al., 2012
DI	42		38 %		4.2 mois		
IC	35	II	57 %	NA	14.6 mois	NA	Ilson et al., 1999
IC	36	II	58 %	NA	9.0 mois	NA	Ajani et al., 2002
LV5FU2	234	III	9 %	NA	10.8 mois	0.0005	Boku et al., 2009
IC	236		38 %		12.3 mois		
S1	234		28 %		11.4 mois		

*IFL*; Irinotécan/5FU en bolus/Leucovorine, *FOLFIRI*; Leucovorine/5FU en perfusion continue/Irinotécan, *LV5FU2*; Leucovorine/5FU 400 mg/m<sup>2</sup> (en bolus puis en perfusion continue), *CF*; Cisplatine/5FU, *ECX*; Etoposide/Cisplatine/Capécitabine, *ILF*; Irinotécan/Leucovorine/5FU en perfusion continue, *ELF*; Etoposide/Leucovorine/5FU, *XI*, Capecitabine/Irinotécan, *XP*; Capécitabine/Cisplatine, *IRI-S*; Irinotécan/S1, *SP*; S1/Paclitaxel, *DF*; Docétaxel/5FU, *DI*; Docétaxel/Irinotécan, *IC*; Irinotécan/Cisplatine.

### 3.2.2 La diarrhée induite par l'irinotécan

Le principal EI gastro-intestinal induit par l'irinotécan est la diarrhée sévère retardée, se manifestant à des taux variant de 9 – 31 % (Dank et al., 2008; Guimbaud et al., 2014; Merrouche et al., 1997; M. Moehler et al., 2005; Richardson & Dobish, 2007b; Shiozawa et al., 2013). La diarrhée retardée peut être définie comme une diarrhée survenant plus de 24 h (généralement 5 jours) après l'administration de l'irinotécan et dont la durée médiane est de 5 jours. La diarrhée retardée contraste avec la diarrhée sécrétoire aigue, précoce, qui survient pendant (ou peu de temps après) la perfusion d'irinotécan (Dodds & Rivory, 1999). Cette toxicité gastro-intestinale retardée conduit souvent à l'arrêt prématuré de l'administration de l'irinotécan et dans de nombreux cas à la mort (Chamseddine et al., 2019; Delaunoy et al., 2004; Merrouche

et al., 1997; Shiozawa et al., 2013). En effet, étant donné que l'activité cytotoxique de l'irinotécan est fonction de la concentration et du temps du contact des cellules tumorales avec l'irinotécan, la diarrhée sévère retardée induite par l'irinotécan limite l'efficacité de l'irinotécan en empêchant l'intensification de la dose chez environ 40 % des patients (Abigeres et al., 1994; Delaunoy et al., 2004; Ducreux et al., 2003; Maroun et al., 2007; Pitot et al., 1997; Richardson & Dobish, 2007a; Stein et al., 2010; te Poele & Joel, 1999).

D'un autre côté, cette diarrhée chimio-induite met en jeu le pronostic vital lorsqu'elle est prolongée, en raison du risque de déshydratation, de déséquilibre électrolytique, de choc hémodynamique ou de septicémie grave due à une translocation bactérienne secondaire à la fragilisation de la muqueuse intestinale (Delaunoy et al., 2004; Rothenberg et al., 2001). Néanmoins, la fréquence des diarrhées retardées sévères peut être réduite de moitié si un traitement prophylactique intensif à forte dose de lopéramide est initié rapidement (Abigeres et al., 1994; Maroun et al., 2007). Mais l'utilisation du lopéramide en traitement symptomatique en cas de diarrhées sévères doit être réalisée avec précaution.

En effet, en diminuant la motilité intestinale, le lopéramide peut prolonger l'exposition de la muqueuse intestinale au SN-38, augmentant alors la toxicité de l'irinotécan au niveau gastro-intestinal. La diarrhée précoce est, quant à elle, secondaire au syndrome cholinergique induit par l'irinotécan, et dont l'incidence globale sans prémédication est d'environ 70 % (Abigeres et al., 1994). Le syndrome cholinergique induit par l'irinotécan est dû à l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase par l'irinotécan, surtout dans les 24 premières heures suivant l'administration du CPT-11. Ce syndrome peut s'accompagner par définition d'une réaction cholinergique aiguë pouvant s'ajouter à la diarrhée précoce. Cette réaction cholinergique se manifeste par une rhinite, un larmolement excessif, une hyper-salivation, une diaphorèse, un myosis, des bouffées vasomotrices et un hyper-péristaltisme intestinal provoquant des crampes abdominales et une réduction de la capacité d'absorption de la muqueuse intestinale. Cette diarrhée aiguë précoce cholinergique peut être évitée par une prémédication à base d'atropine (dose typique de 0.25 mg à 1 mg par voie intraveineuse ou sous-cutanée), qui agit comme un antagoniste compétitif des récepteurs anticholinergiques (Yumuk et al., 2004).

### 3.2.3 La neutropénie induite par l'irinotécan

La neutropénie survient, en fonction du schéma thérapeutique choisi, chez 10 – 45% des patients traités par l'irinotécan : elle est généralement non cumulative, de courte durée et corrélée à la dose (Freyer et al., 1997; Pitot et al., 1997; Saltz et al., 2000). A noter que la neutropénie fébrile n'est présente que dans 3 – 7 % des cas (Freyer et al., 1997; Pitot et al., 1997; Saltz et al., 2000). D'un autre côté, l'apparition concomitante d'une diarrhée sévère ainsi que d'une neutropénie (~10 %) est associée à un risque plus élevé de décès (~3.5 %) (Ducreux et al., 2003; Rothenberg et al., 2001).

## 4 EVALUATION DE LA BALANCE BENEFICE-RISQUE EN ONCOLOGIE

---

### 4.1 NOTION DE BENEFICE

Les autorités américaine et européenne administratives d'enregistrement des nouveaux traitements, respectivement FDA et European Medicines Agency (EMA), ont averti sur l'importance d'évaluer de façon transparente et rigoureuse la balance bénéfico-risque de tout nouveau traitement en oncologie. En oncologie, le bénéfice associé à un traitement anti-tumoral reflète sa capacité à réduire un événement associé au cancer lui-même. Cet événement doit être d'importance clinique pertinente à la fois pour le patient et l'oncologue, comme par exemple la mort (quelle que soit la cause) ou la progression tumorale. Ce bénéfice peut se définir comme la différence ou le rapport entre l'efficacité anti-tumorale induite par le traitement expérimental et celle induite par le traitement contrôle (standard). Il se traduit alors par exemple sous forme d'amélioration de la survie ou de la réponse tumorale. Ce bénéfice est également caractérisé par un ou plusieurs critères de jugement prédéfinis lors de la mise en place des essais.

### 4.2 NOTION DE RISQUE

Par ailleurs, les traitements anti-tumoraux ont des effets sur les cellules tumorales ainsi que sur les cellules saines, entraînant alors des toxicités qui caractérisent la notion du « risque » lié à ces traitements. Le risque désigne ainsi l'ensemble de tous les EI possibles liés au traitement, de signification cliniquement pertinente.

Ce risque peut se définir comme la différence entre les risques induits par le traitement expérimental et par le traitement contrôle. Il se traduit alors par exemple en terme d'incidence ou de sévérité de l'EI. Pour rappel, étant donné que l'évaluation du risque de toxicités induit par les traitements anti-tumoraux est primordiale, ce risque doit être systématiquement rapporté lors de la publication des résultats des essais randomisés contrôlés ou RCTs (pour Randomized Control Trials en anglais), en suivant les recommandations 2004 du groupe CONSORT (Ioannidis et al., 2004; Maillet et al., 2016; Péron et al., 2013). En recherche clinique, les toxicités peuvent être décrites grâce à des mesures d'incidences ou de fréquences, et leur sévérité est cotée avec un grade pouvant aller de 1 à 5 : 0 - aucune toxicité, 1 - légère, 2 - modérée, 3 - sévère, 4 - mise en jeu du pronostic vital et 5 – décès lié à la toxicité. Cette évaluation se fait grâce à des échelles classiques qui caractérisent la sévérité des toxicités. Les échelles les plus connues étant le National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) et la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Bien qu'il existe quelques exceptions, une toxicité est considérée comme sévère pour tout grade  $\geq 3$ . A noter que les critères permettant de déterminer les grades sont différents pour chaque toxicité, en sachant que tous les grades n'existent pas pour toutes les toxicités.

### 4.3 INFLUENCE DES FACTEURS EXTRINSEQUES ET INTRINSEQUES

Des facteurs extrinsèques et intrinsèques influencent la balance bénéfice-risque thérapeutique en oncologie (S.-M. Huang & Temple, 2008; Paci et al., 2014; Undevia et al., 2005). Ces facteurs influencent le profil pharmacodynamique, à travers la variabilité des profils pharmacocinétiques du patient exposé au traitement, faisant évoluer dans les deux sens l'efficacité et/ou le risque de toxicités liées au traitement. Les facteurs extrinsèques sont soit inhérents à la molécule cytotoxique elle-même (ex. propriétés physico-chimiques ou posologie), soit liés au mode de vie et à l'environnement du patient (ex. régime alimentaire, prise concomitante de médicaments comme les IPP, intoxication tabagique ou alcoolique, etc.).

Quant aux facteurs intrinsèques, ils sont inhérents principalement au profil pharmaco-génomique ainsi qu'aux caractéristiques physiologiques d'un individu (ex. dysfonction rénale ou hépatique, activité du cytochrome P450, sexe, âge, poids, comorbidités, etc.).

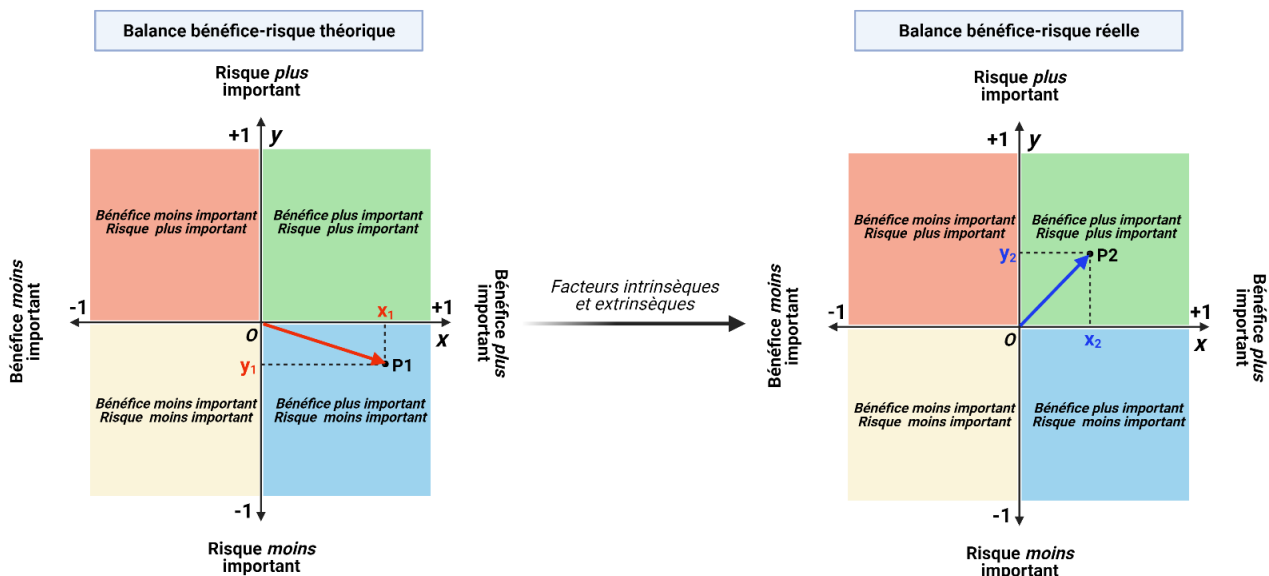
En résumé, comme le montre la **Figure 5**, il existe théoriquement quatre situations possibles décrivant toute balance bénéfice-risque d'un traitement : (1) bénéfice plus important / risque plus important, (2) bénéfice plus important / risque moins important, (3) bénéfice moins important / risque plus important, et (4) bénéfice moins important / risque moins important. La situation (2) étant la plus optimale pour le patient en terme de bénéfice-risque. Cependant, en pratique, des facteurs intrinsèques et extrinsèques influencent cette balance bénéfice-risque théorique, produisant alors une balance bénéfice-risque différente de celle de la théorie.

Le **Tableau 7** prend l'exemple de l'irinotécan et de l'influence de ces facteurs intrinsèques et extrinsèques sur sa pharmacocinétique. Par ailleurs, il existe une hétérogénéité temporelle de ces facteurs intrinsèques et extrinsèques, pouvant expliquer l'évolution de cette balance bénéfice-risque pour un même patient dans le temps, soit dans le sens des bénéfices, soit dans le sens des risques.

Au total, la balance bénéfice-risque en oncologie correspond au rapport qu'entretient un traitement anti-tumoral donné vis-à-vis d'une part de son efficacité clinique et d'autre part de son profil de toxicités. Bien qu'elles soient actives, les différentes associations de chimiothérapies en oncologie ont chacune un index thérapeutique étroit. En conséquence, chacune de ces associations possède une balance bénéfice-risque particulière qu'il faudra prendre en compte lors de toute décision thérapeutique. Dans ce sens, et dans une optique d'optimisation thérapeutique constamment recherchée, la notion de balance bénéfice-risque semble primordiale à envisager pour tout patient atteint de cancer. De façon générale, le choix du traitement anti-tumoral doit se faire en concertation avec le patient selon le calendrier thérapeutique le plus convenable et selon le schéma le plus optimal en terme de bénéfice et de risque (Bilodeau & Tremblay, 2019; Boniface et al., 2016; Hawley & Jagsi, 2015; Kehl et al., 2015).

Les arbres décisionnels en oncologie établissant les standards thérapeutiques incluent toutes ces notions de bénéfice et de risque, en pondérant le poids clinique de chacune de ces deux composantes essentielles à toute décision thérapeutique. Ainsi, afin d’optimiser le bénéfice (ou efficacité) thérapeutique anti-tumorale, la modulation des différentes drogues cytotoxiques par le clinicien se fait souvent en prenant en compte également les risques (ou profil de toxicités) potentiels. Cependant, pour une meilleure individualisation de la balance bénéfice-risque et pour une optimisation thérapeutique aboutie, il est nécessaire davantage d’identifier et de caractériser les facteurs extrinsèques et intrinsèques influençant la balance bénéfice-risque de chaque traitement anti-tumoral (Paci et al., 2014). C’est dans cette optique que de plus en plus d’essais cliniques en oncologie élargissent leurs critères d’éligibilité afin que ces essais soient plus représentatifs de la population de patients réels (E. S. Kim et al., 2017; U.S. Food and Drug Administration, 2019). Le but recherché étant d’augmenter la représentativité des résultats des essais en oncologie, ce qui permettra d’améliorer la capacité à comprendre la balance bénéfice-risque de la population de patients réels susceptibles de recevoir le traitement anti-tumoral en cours d’investigation.

**Figure 5.** Exemple fictif de la balance bénéfice-risque d’un patient sous traitement expérimental.



Pour un traitement anti-tumoral donné, la balance bénéfice-risque peut intuitivement être représentée par un graphe divisé en quatre parties : les parties (1) verte et (2) bleue représentant un bénéfice plus important mais avec un risque plus ou moins important, respectivement. Les parties (3) rouge et (4) jaune représentant un bénéfice moins important mais avec un risque plus ou moins important, respectivement. Soit maintenant pour un traitement expérimental (E), comparativement au traitement contrôle (C), par analogie à l’algèbre vectorielle, la balance bénéfice-risque définie graphiquement par le vecteur  $\vec{OP}(x, y)$ , ayant avec comme coordonnées :

- $x$  comme abscisse représentant la différence de probabilité de réaliser un bénéfice avec le traitement E vs. le traitement C, et notée  $x = \mathbb{P}[X_E > X_C] - \mathbb{P}[X_C > X_E]$
- $y$  comme ordonnée représentant la différence de probabilité de subir un risque (une toxicité) avec le traitement E vs. le traitement C, et notée  $y = \mathbb{P}[Y_E > Y_C] - \mathbb{P}[Y_C > Y_E]$

D’autre part, soit pour un patient donné une balance bénéfice-risque théorique ou réelle, avant ou après l’influence des facteurs intrinsèques et extrinsèques potentiels, respectivement. Cette balance bénéfice-risque théorique ou réelle est ainsi représentée graphiquement par les vecteurs  $\vec{OP}_1(x_1, y_1)$  ou  $\vec{OP}_2(x_2, y_2)$ , respectivement. Soit dans notre exemple fictif, suite à l’influence des facteurs intrinsèques et extrinsèques,  $x_1 > x_2$  et  $y_1 < y_2$ . Cela se traduit donc par une balance bénéfice-risque du traitement E réelle moins avantageuse que celle qui est théorique, caractérisée donc après influence des facteurs intrinsèques et extrinsèques potentiels par une réduction de l’efficacité et une exacerbation des toxicités liés au traitement E.

**Tableau 7.** Les principaux facteurs provoquant une variabilité inter- et intra-individuelle au niveau de l'exposition systémique au métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38.

Facteurs	Exposition au SN-38	Toxicité induite par l'irinotécan	Modification posologique
<b>Facteurs pharmaco-génomiques</b>			
<i>UGT1A1</i> *6 et *28	↑ AUC	↑ Diarrhées sévères ↑ Neutropénies sévères	Réduction posologique
<i>SLCO1B1</i> *15	↑ AUC	↑ Neutropénies sévères	Réduction posologique?
<b>Facteurs physiologiques</b>			
<i>Age (patients âgés)</i>	Comparable aux patients jeunes	Comparable aux patients jeunes	Pas de modification posologique
<i>Surcharge pondérale</i>	Identique à la dose déterminée par la SC	Identique à la dose déterminée par la SC	Pas de modification posologique
<i>CRP (corrélée au taux d'IL-6)</i>	↑ AUC	↑ Neutropénies sévères	Réduction posologique ?
<i>Sexe</i>	↓ chez la femme	Toxicité hématologique	Absence de recommandation
<i>Insuffisance organique</i>			
▪ <i>Hépatique</i>	↑ AUC	↑ Diarrhées sévères ↑ Neutropénies sévères	Réduction posologique
▪ <i>Rénale</i>	↑ AUC	↑ Neutropénies modérées mais prolongées	Réduction posologique ?
<i>Métabolisme enzymatique altéré</i>			
▪ <i>Activité CES2 réduite</i>	↓ AUC	↓ Toxicité (et ↓ Efficacité)	Augmentation posologique
▪ <i>Activité BGUS augmentée</i>	↑ AUC	↑ Diarrhées sévères ↑ Neutropénies sévères	Réduction posologique ?
<b>Facteurs exogènes</b>			
<i>Interaction médicamenteuse</i>	Absence de données	↑ ou ↓ Toxicité	Absence de recommandation
<i>Intoxication tabagique</i>	↓ AUC	↓ Toxicité	Absence de recommandation

La grande variabilité inter- et intra-individuelle au niveau de l'exposition systémique au SN-38 est déterminée non seulement par des facteurs pharmaco-génomiques mais aussi par des facteurs physiologiques et exogènes. Dans le cas de l'irinotécan, la relation entre l'exposition systémique au SN-38 et la toxicité sévère induite par l'irinotécan fait l'objet d'une attention particulière. En effet, cette toxicité nécessite souvent une diminution de l'intensité de la dose de l'irinotécan prévue, ce qui se traduit par le succès incomplet du traitement par l'irinotécan et donc par une baisse de l'efficacité anti-tumorale.

AUC; Aire sous la courbe, BGUS ; β-glucuronidase, CES2 ; carboxylestérase 2, SC; Surface corporelle.



## 5 EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE

---

### 5.1 LES CRITERES DE JUGEMENT EVALUANT L'EFFET THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE

#### 5.1.1 Introduction

En oncologie, surtout en situation avancée/métastatique, les critères de jugement évaluant la survenue d'événements cliniquement pertinents sont largement utilisés dans les essais de phase III (Saad et al., 2018). Les résultats générés par les essais constituent alors un élément essentiel dans la décision clinique thérapeutique. En outre, les sociétés d'oncologie européennes et américaines, European Society of Medical Oncology (ESMO) et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), considèrent qu'un traitement anti-tumoral est actif lorsqu'il permet d'améliorer la quantité et/ou la qualité de vie des patients (Cherny et al., 2017, p. 1, 2019; Johnson et al., 2003; Schnipper et al., 2015).

De multiples critères de jugement sont utilisés dans les essais afin d'aider l'oncologue à évaluer l'intérêt des résultats obtenus en terme de bénéfice clinique pour le patient (Saad et al., 2010; Saad & Buyse, 2016; Wilson, Collyar, et al., 2015; Wilson, Karakasis, et al., 2015). Ces critères de jugement correspondent à des mesures cliniques, radiologiques ou biologiques évaluant l'efficacité d'un traitement donné. Les critères de jugement seront d'autant plus utilisés en oncologie qu'ils reflèteront un bénéfice cliniquement significatif et pertinent, à la fois pour le patient et l'oncologue, tout en caractérisant une meilleure survie et/ou qualité de vie (Gyawali et al., 2020; Wilson, Collyar, et al., 2015; Wilson, Karakasis, et al., 2015). Ces critères identifient la survenue des événements en mesurant précisément le temps de survenue (en cas d'évènements issus de données de survie) ou la sévérité (en cas d'évènements issus de données de toxicités) de l'évènement en question.

En général, les critères de jugement, qu'ils soient principaux ou secondaires, sont souvent classés en deux catégories principales : (1) les critères de jugement centrés sur le patient et (2) les critères de jugement centrés sur la tumeur (Fiteni et al., 2014; Johnson et al., 2003). Les critères de jugement centrés sur le patient reflètent la perception du patient de son bien-être ou de sa survie, permettant donc une évaluation directe des bénéfices cliniques d'une intervention thérapeutique donnée. En oncologie, ces critères de jugement centrés sur le patient comprennent entre autres, la qualité de vie relative à la santé, la tolérance, les EI, et surtout l'OS. Quant aux critères de jugement centrés sur la tumeur, ils sont souvent des critères composites basés sur l'évaluation de la tumeur combinant différents évènements comme la survenue d'un décès, d'une progression tumorale ou d'une toxicité sévère. Les critères de jugement centrés sur la tumeur comprennent entre autres la PFS ou le TTP. De manière générale en oncologie, l'OS est utilisée en tant que critère de jugement principal, tandis que la PFS et le TTP sont utilisés en tant que critères de jugement secondaires (Saad et al., 2010; Saad & Buyse, 2016; Wilson, Collyar, et al., 2015; Wilson, Karakasis, et al., 2015).

## 5.1.2 La survie globale (OS)

### 5.1.2.1 Généralités

La survie globale (OS) est un critère défini comme étant l'intervalle de temps depuis la randomisation (dans le cas d'un essai randomisé) ou depuis l'inclusion (dans le cas d'un essai non randomisé) jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause. L'OS est un critère d'importance universellement reconnue, avec le moins de biais de mesure possible (aussi bien en tant qu'événement qu'en fonction du temps d'occurrence de l'évènement) (Fiteni et al., 2015; Wilson, Karakasis, et al., 2015; Zhuang et al., 2009). En oncologie, c'est le critère le plus pertinent sur le plan clinique, surtout dans les situations avancées/métastatiques qui conduisent en général au décès, comme c'est le cas par exemple dans le CGA. L'OS mesure directement et précisément le bénéfice clinique thérapeutique, en prenant en compte l'ensemble de la population lors des analyses en intention de traiter ou ITT (pour Intention To Treat en anglais) de l'essai.

### 5.1.2.2 Limites de l'utilisation de l'OS en oncologie

Dans le contexte actuel des essais thérapeutiques en oncologie, l'utilisation de l'OS comme critère de jugement principal est de moins en moins fréquente (Johnson et al., 2003). Cela rend difficile l'analyse de la contribution réelle du traitement expérimental à la survie du patient, mettant en évidence plusieurs problèmes associés à l'utilisation de l'OS en oncologie.

Tout d'abord, l'OS de plusieurs cancers s'améliore depuis plusieurs années de façon continue (Arnold et al., 2019; Jemal et al., 2017). Cette amélioration est due à la fois au progrès du diagnostic précoce, voire du dépistage et des soins de support, ainsi qu'à la multitude et l'efficacité des différentes lignes thérapeutiques disponibles. Or, les quantités d'effets attendues sur la survie tendent à se réduire. Il devient ainsi de plus en plus difficile et plus long de démontrer une augmentation statistiquement significative de l'OS à moins d'inclure un plus grand nombre de patients et de les suivre plus longtemps, puisque la puissance statistique dépend du nombre d'événements (ici le décès). Par conséquent, cela se fera au prix d'un coût de l'essai plus important et d'un éventuel retard dans la validation d'une stratégie thérapeutique potentiellement efficace. Ainsi, on estime actuellement que le délai et le coût moyens d'un nouveau traitement anti-tumoral de type blockbuster sont de plus de 10 ans et d'au moins 1 milliard de dollars, respectivement (Adams & Brantner, 2006).

Par ailleurs, la cause d'une (non) augmentation de l'OS peut être difficile à interpréter dans le cadre de l'évaluation d'une nouvelle ligne ou stratégie thérapeutique. Cela s'explique par le fait que l'effet thérapeutique peut être dilué par les traitements reçus ultérieurement, notamment suite à une progression tumorale, ou si les patients randomisés dans le bras contrôle reçoivent secondairement le traitement expérimental lors d'un switch thérapeutique (dénommé communément par erreur « crossover »). Enfin, le fait que l'OS inclut également les décès non liés au cancer rend difficile la mesure de l'efficacité thérapeutique en terme de survie, en particulier dans certains types de cancers où l'histoire naturelle est longue ou qui atteignent plus les patients âgés (plus amenés à décéder de causes non liées à leur cancer) (U.S. Food and Drug Administration, 2018). Historiquement en oncologie, l'OS est considérée comme le

critère de jugement de référence le plus convaincant, mais est de plus en plus contestée par des critères de substitution comme la PFS (Fiteni et al., 2015; Johnson et al., 2003; Saad & Buyse, 2012, 2012; Soria et al., 2010; Wilson, Karakasis, et al., 2015; Zhuang et al., 2009).

### 5.1.3 La survie sans progression (PFS) et le temps jusqu'à la progression (TTP)

#### 5.1.3.1 Généralités

Pour contourner la difficulté d'utiliser l'OS comme critère de jugement, il est possible de s'orienter vers les critères de jugement dits de substitution centrés sur la tumeur, comme la PFS ou le TTP. Ces critères de substitution sont souvent composites analysant de façon combinée la fréquence de plusieurs types d'événements. Ils permettent ainsi d'augmenter le nombre d'événements inclus dans le critère de jugement, augmentant alors la puissance du test de la différence en survie sans événements. La PFS est le critère de substitution le plus couramment utilisé, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la date de la première progression ou le décès (quelle qu'en soit la cause), tenant compte du délai le plus précoce de ces deux événements. Tandis que le TTP est défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie, et n'inclut donc pas le décès non dû à la progression de la maladie. En oncologie, les critères intermédiaires de type temps jusqu'à événement utilisés comme critères de substitution à l'OS sont de plus en plus étudiés, surtout s'ils ont fait la preuve qu'ils permettent de prédire l'effet thérapeutique sur la survie (Methy et al., 2010; Paoletti et al., 2013; Saad et al., 2010). C'est le cas dans certains cancers, comme par exemple le cancer du sein, du rein ou le cancer gastrique, où la PFS et le TTP se sont avérés être de bons critères de substitution à l'OS (Delea et al., 2012; Hotta et al., 2009; Petrelli & Barni, 2014; Shitara et al., 2012; Terashima et al., 2019). La PFS ou le TTP paraissent être de bons candidats car disponibles plus précocement que l'OS, mesurés de façon fiable et reproductible, moins influencés par les causes compétitives de décès et ne dépendent pas des traitements administrés après la progression (Zhuang et al., 2009). De plus, similairement à l'OS, la PFS mesure indirectement à un certain degré la toxicité puisque son analyse inclut les décès de toutes causes.

#### 5.1.3.2 Limites de l'utilisation de la PFS et du TTP en oncologie

Plusieurs limitations liées à l'utilisation et la généralisation de ces critères de substitution composites subsistent. Tout d'abord, il y a peu de consensus international sur la définition de la PFS, en dehors de quelques pathologies données comme le cancer du pancréas ou du sein (Bellera et al., 2013; Bonnetain et al., 2014; Chakravarty & Sridhara, 2008; Gourgou-Bourgade et al., 2015; R. L. Korn & Crowley, 2013). De ce fait, il existe souvent une variabilité de la définition de la PFS dans différents essais cliniques qui étudient la même maladie (Belin et al., 2020; Nakamura et al., 2012). De plus, la PFS et le TTP sont utilisés de manière interchangeable dans la littérature récente (D.-W. Lee et al., 2016; Saad & Katz, 2009). Ainsi, cette multitude de critères de jugement composites de type temps jusqu'à événement et la variabilité de leurs définitions, notamment ceux de la PFS, induisent un problème méthodologique majeur impactant leur fiabilité et leur reproductibilité. Par conséquent, cela complique la comparaison des résultats des différents essais cliniques en oncologie.

D'un autre côté, en dehors de quelques cas où la PFS est accompagnée d'une absence notable de toxicités, ces critères intermédiaires de substitution ne sont pas des critères démontrant un bénéfice clinique pour le patient (Bonnetain et al., 2005; Fiteni et al., 2015; Freidlin et al., 2013; Wilkerson & Fojo, 2009). Ainsi, que ce soit pour les critères composites ou de substitution, dans le cas où les décès constituent des événements minoritaires, il est possible d'avoir une amélioration de la PFS en faveur d'un traitement malgré une augmentation de la fréquence des décès. Aussi, dans le cas de la PFS, la progression est source potentielle de biais par manque de définition standardisée et par hétérogénéité inter- et intra-essais des intervalles de surveillance (Fiteni et al., 2014; Fleming et al., 2009; Methy et al., 2010; Saad et al., 2010; U.S. Food and Drug Administration, 2018). En effet, la progression clinique non radiologique est souvent subjective, sans réelle définition standardisée. Elle est donc sujette à des erreurs de mesure et des biais, puisque la progression est évaluée par des examens radiologiques à des intervalles réguliers tandis que la vraie progression se trouve en réalité entre deux évaluations (Fallowfield & Fleissig, 2011; Fiteni et al., 2014; Methy et al., 2010; Panageas et al., 2007).

En outre, la validation statistique en oncologie d'un critère donné en tant que critère de substitution de l'OS est nécessaire et doit se faire par type de cancer, par stade et localisation tumorale spécifiques et dans une situation de prise en charge précise (adjuvante, métastatique, etc.), ainsi que par classe thérapeutique donnée (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, etc.). Cette validation statistique se base de nos jours préférentiellement sur une approche méta-analytique de plusieurs essais cliniques.

Cette approche méta-analytique vise à démontrer d'une part, qu'au niveau individuel, le critère substitutif en cours d'étude est associé à l'OS indépendamment des effets thérapeutiques, et d'autre part qu'au niveau des essais, les effets thérapeutiques à la fois sur le critère de substitution et sur la survie globale sont également corrélés (Buyse, 2009; Buyse et al., 2010; Freidlin et al., 2013; Paoletti et al., 2013). Ensuite, pour pouvoir les utiliser comme critères substitutifs de l'OS, il faut s'assurer que les conclusions sur l'efficacité thérapeutique fournis par les critères de substitution sont conformes à celles que l'on obtiendrait avec l'OS, et donc il faut s'assurer qu'ils soient généralisables (Freidlin et al., 2013; Methy et al., 2010; Wilkerson & Fojo, 2009).

De plus, la différence observée en PFS n'est pas toujours corrélée à celle observée en OS, comme c'est le cas par exemple avec le switch thérapeutique, le traitement séquentiel ou le décès non lié au cancer chez les longs survivants, où il peut y avoir ainsi une « dilution » de l'effet traitement (Beckman, 2007; Hashim et al., 2018; Paoletti et al., 2013; Soria et al., 2010; Wilson, Karakasis, et al., 2015). Enfin, parmi les causes mettant en défaut les critères composites, on trouve : (1) l'hétérogénéité de l'effet thérapeutique sur les différents types d'événements inclus dans le critère composite, et (2) l'insuffisance ou l'inégalité de l'importance clinique de ces types d'événements (Fiteni et al., 2015; Methy et al., 2010; Shaw, 2018; Zhuang et al., 2009). Au total, le **Tableau 8** présente les principales différences en termes d'avantages et d'inconvénients de l'OS, la PFS ou le TTP (Buyse et al., 2010; Fleming et al., 2009; Freidlin et al., 2013; Saad & Buyse, 2016; Wilson, Karakasis, et al., 2015; Zhuang et al., 2009)

**Tableau 8.** Comparaison des critères de jugement principal (OS) et secondaires (PFS ou TTP).

Critère de jugement	Avantages	Inconvénients
<p>Survie globale (OS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définition précise, standard et reproductible quel que soit le pays ou l'essai</li> <li>Interprétation clinique claire.</li> <li>• Mesure du bénéfice clinique universellement acceptée.</li> <li>• Mesure précise et facile.</li> <li>• Mesure exhaustive (en principe).</li> <li>• Prend en compte le décès qui constitue un critère objectif.</li> <li>• Définition précise, standard et reproductible quel que soit le pays ou l'essai.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes longues et coûteuses, avec une nécessité d'inclure beaucoup de patients et d'avoir un long suivi pour avoir une preuve statistique suffisante.</li> <li>• Biais possibles : <ul style="list-style-type: none"> <li>- A cause du design de l'essai (ex. switch thérapeutique ou traitement séquentiel).</li> <li>- Avec les longs survivants ou dans certains types de cancer où l'histoire naturelle est longue ou qui atteignent les patients âgés, car l'OS prend en compte les décès non liés au cancer.</li> <li>- À cause de la multitude des lignes de traitements consécutives efficaces (surtout en situation avancée/métastatique).</li> </ul> </li> </ul>
<p>Survie sans progression (PFS) ou Temps jusqu'à la progression (TTP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais plus courts avec moins de patients et à un suivi plus court (car puissance statistique augmentée due au fait qu'il y a plus d'événements).</li> <li>• Mesures de la stabilité de la maladie.</li> <li>• Non affectés par les designs de l'essai.</li> <li>• Généralement basés sur une évaluation objective et quantitative.</li> <li>• Moins sensibles aux effets de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définition non standardisée.</li> <li>• Non validés statistiquement en tant que critères de substitution pour l'OS dans certains cancers.</li> <li>• Non validés en tant que mesures de la qualité de vie.</li> <li>• Mesures imprécises, sujettes à des biais d'évaluation, en particulier dans les essais ouverts.</li> <li>• La substitution à l'OS dépend du type de cancer, du stade et localisation tumorale spécifiques, de la situation de prise en charge précise (adjuvante, métastatique, etc.), ainsi que de la classe thérapeutique en question (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, etc.).</li> <li>• Pour la PFS, biais possibles avec les longs survivants ou dans certains types de cancer où l'histoire naturelle est longue ou qui atteignent les patients âgés, car PFS prend en compte les décès non liés au cancer.</li> <li>• Effets larges nécessaires sur la PFS pour avoir un impact clinique pertinent.</li> <li>• La progression est évaluée par des examens radiologiques à des intervalles réguliers mais la vraie progression se trouve en réalité entre deux évaluations.</li> <li>• Le moment des évaluations dans les groupes de traitement doit être équilibré, or ce n'est pas toujours le cas.</li> <li>• Affectés par la censure des données.</li> </ul>

## 5.2 APPRECIATION DE LA QUANTITE D'EFFET THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE

### 5.2.1 Introduction

Plusieurs méthodes quantitatives existent pour quantifier l'effet thérapeutique (J. J. Guo et al., 2010; Lynd & O'Brien, 2004; Shaffer & Watterberg, 2006). Chaque oncologue souhaite caractériser suite à une intervention thérapeutique donnée, (1) l'existence ou non d'un lien entre cette intervention et la survenue d'un événement, (2) l'ampleur de ce lien (statistiquement significatif ou non), et (3) son sens clinique (balance bénéfice-risque « positive » ou non c.à.d. traitement plus bénéfique que toxique ou l'inverse, respectivement). Au total, la quantification de l'effet thérapeutique, associant l'effet thérapeutique et le critère de jugement principal, identifiera particulièrement la pertinence clinique (présence ou non de bénéfice) d'une quantité d'effet thérapeutique statistiquement significative ou non (comme la survenue d'un décès, d'une progression, etc.). Toutefois, malgré le fait que les oncologues sont habitués à l'utilisation de multiples critères de jugement, l'utilisation de plusieurs mesures de l'effet thérapeutique reste pour eux moins familière.

Soit  $P_{Exp}$  la proportion d'événements cumulés dans le groupe recevant le traitement expérimental, et  $P_{Ctrl}$  la proportion d'événements cumulés dans le groupe recevant le traitement contrôle. Pour des données indépendantes du temps ou pour des données catégorielles ou binaires – par exemple, pour des taux de décès, de progression ou de toxicité liée au traitement – l'effet du traitement est estimé par le calcul de la différence de risque (DR), du risque relatif (RR) et du rapport de cotes ou OR (pour Odds Ratios en anglais) (Knol et al., 2012; Saad et al., 2018). Dans le cas de données dépendantes du temps, la différence de l'effet traitement est préférentiellement estimée grâce au rapport des risques instantanés de décès ou de progression ou HR (pour Hazard Ratio en anglais), ou parfois grâce à la différence de survie moyenne restreinte à un horizon temporel donné  $T$  ou  $rmstD$  (pour restricted mean survival time difference en anglais) (Royston & Parmar, 2011; Saad et al., 2018). Enfin, récemment, afin de refléter la balance bénéfice-risque globale d'un traitement, Marc Buyse a décrit la méthode de comparaisons par paires généralisées ou GPC (pour Generalized Pairwise Comparisons en anglais) qui estime le bénéfice net (noté  $\Delta$ ), une autre mesure absolue intuitive (Buyse, 2010).

Toutes ces mesures sont soit relatives, soit absolues. Les mesures relatives sont parmi les types de mesure les plus couramment utilisés en quantification de l'effet traitement car elles permettent de s'affranchir partiellement des variations de pronostic entre les études ; on fait alors l'hypothèse que l'effet relatif du traitement ne dépend pas des caractéristiques de la population (il n'y a pas de facteurs prédictifs de la réponse au traitement, du moins connus). Parmi ces mesures relatives, on trouve le RR, l'OR et le HR. En complément aux mesures relatives, des mesures absolues de l'effet thérapeutique sont aussi associées comme critères secondaires, comme le conseillent les recommandations PRISMA-IPD (pour Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta-Analysis of Individual Participant Data en anglais) (L. A. Stewart et al., 2015). En effet, dans de nombreuses situations cliniques, les mesures absolues donnent

une meilleure représentation de la situation réelle, en y associant des informations plus pertinentes du point de vue à la fois du clinicien et du patient (Newcombe, 2006; Noordzij et al., 2017). Parmi ces mesures absolues, on peut évoquer les mesures de l'effet traitement à un temps fixe, comme la DR, la différence des médianes de survie ou la différence entre les probabilités de survie à des temps fixes donnés  $T$ , la différence des moyennes jusqu'à un horizon  $T$  (rmstD) ou le bénéfice net ( $\Delta$ ). L'avantage de ces mesures absolues est qu'elles sont quantifiables mais l'inconvénient est qu'elles ne reflètent la situation qu'en un point temporel donné  $T$ , tout en étant influencées *in fine* par le pronostic final du patient (Forrow et al., 1992; Naylor et al., 1992).

## 5.2.2 Les mesures relatives

### 5.2.2.1 Le risque relatif (RR) et le rapport de cotes (OR)

Le RR et l'OR mesurent l'effet traitement à un temps fixe précis. Le RR est défini comme le rapport entre deux proportions d'évènements, calculé selon la formule suivante :  $RR = P_{Exp}/P_{Ctrl}$ . Quant à l'OR, qui se définit comme le rapport de cote entre deux proportions d'évènements, il est calculé selon cette formule :

$OR = \frac{P_{Exp}/(1-P_{Exp})}{P_{Ctrl}/(1-P_{Ctrl})}$ . L'OR permet donc une estimation efficace décrivant l'association entre deux variables.

Ainsi, on peut aisément noter que quand l'évènement est peu fréquent, les estimations de RR et OR sont très proches l'une de l'autre, et quand l'évènement est très fréquent, les estimations de RR et OR sont éloignées. Les mesures relatives ont ainsi la particularité de résumer deux quantités d'évènements en une, définissant alors la proportion d'évènements dans deux groupes de patients distincts. Mais leur principale faiblesse est qu'elles sont toujours basées sur un risque de base, dissimulant ainsi les mesures absolues sous-jacentes. En conséquence, les cliniciens ont tendance à surestimer l'effet d'un traitement lorsqu'il est présenté sous forme de mesures relatives, et ceci d'autant plus que la maladie est rare (Newcombe, 2006; Noordzij et al., 2017). Par exemple, comme le montre le **Figure 5**, un RR à 4 pourrait correspondre à un rapport entre deux proportions d'évènements de 4 vs. 1 %, ou de 80 vs. 20 %.

### 5.2.2.2 Le Hazard Ratio (HR)

Le HR permet de quantifier l'effet d'un traitement par rapport à un autre dans le cas de données de survie, en caractérisant ainsi un risque proportionnel qui mesure l'effet traitement au cours du temps. La précision des estimations du HR, tout comme celle des estimations du RR et de l'OR, dépend principalement du nombre d'évènements observés (Uno et al., 2014, 2015). Pour l'analyse d'évènement dépendant du temps, le HR est la mesure la plus souvent utilisée pour quantifier l'effet d'un traitement par rapport à un autre (Cox, 1972; JPT. Higgins et al., 2021; Moher et al., 2010).

Le HR correspond au rapport du risque instantané à l'instant  $t$ , noté  $h(t)$ , de survenue d'un évènement dans le groupe expérimental E et du risque dans le bras contrôle C. Le HR est influencé en pratique par la dynamique temporelle de survenue du risque, et est donc fonction du temps. On fait souvent l'hypothèse que ce rapport est constant au cours du temps, même si les risques instantanés varient.

Ainsi, soit  $h_E$  et  $h_C$  le risque instantané pour le bras expérimental et le bras contrôle, respectivement. Le HR dans un essai randomisé à deux bras est estimé grâce à cette formule :

$$HR = \frac{h_E(t)}{h_C(t)} = \text{Constante} \quad (1.1)$$

Ce rapport constant décrit par la formule (1.1), caractérise l'« hypothèse de proportionnalité des risques instantanés ». Cela implique que les courbes de risques instantanés doivent évoluer parallèlement l'une à l'autre avec le temps, traduisant un effet du traitement constant au cours du temps. Dans ce sens, le HR est couramment estimé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox (Case et al., 2002; Hernán, 2010; Spruance et al., 2004).

Ce HR est souvent estimé en méta-analyse soit à l'aide de l'estimateur de Peto, soit à l'aide du modèle de Cox à risques proportionnels (Yusuf et al., 1985). Cependant, de plus en plus l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée, comme par exemple avec l'utilisation des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 : dans ce cas l'estimation du HR par un modèle de Cox n'est pas interprétable comme un effet moyen au cours du temps, son estimation étant dépendante de la distribution de la censure (Freidlin & Korn, 2019). Le HR n'est donc pas une mesure adaptée en cas de non proportionnalité des risques.

### 5.2.3 Les mesures absolues

#### 5.2.3.1 La différence de risque (RD)

La différence de risque ou RD (pour Risk Difference en anglais) ou réduction absolue du risque cumulé, reflète la différence entre deux incidences cumulées jusqu'au temps  $T$ , quand tous les patients ont été suivis pour la même période. Elle est égale à la différence entre le risque chez les sujets traités (ou exposés à un facteur étudié), noté  $P_{Exp}$  et le risque chez les sujets non traités ou sous placebo (ou non exposés au facteur étudié), noté  $P_{Ctrl}$ . Elle se calcule par :  $RD = P_{Exp} - P_{Ctrl}$ . En l'absence de risques concurrents, l'estimation  $P_{Exp}$  et  $P_{Ctrl}$  s'obtient directement de l'estimation de la courbe de survie du Kaplan-Meier.

#### 5.2.3.2 La différence de survie moyenne restreinte à un horizon temporel (rmstD)

La moyenne de la survie (ou espérance de vie) est délicate à estimer lorsque l'incidence cumulée n'atteint pas 1 du fait d'un recul insuffisant (ex. tous les patients n'ont pas fait l'événement). Cette moyenne de survie augmente avec l'augmentation du recul. Une mesure alternative largement utilisée pour les évaluations médico-économiques est la différence de survie moyenne restreinte à un horizon temporel donné  $T$  (rmstD); c'est également une mesure absolue de l'effet traitement qui prend en compte le temps (Royston & Parmar, 2011). La  $rmstD(T)$  correspond graphiquement à l'aire entre les deux courbes de survie jusqu'à un horizon temporel donné  $T$ . La  $rmstD(T)$  s'exprime alors en temps de vie gagné (en mois ou années). Cette mesure, de plus en plus utilisée dans les essais en oncologie, est considérée comme plus intuitive que le HR par exemple, mais reste néanmoins débattue : en effet plus on recule un horizon temporel donné  $T$ , plus la valeur de la  $rmstD$  peut augmenter si une courbe de survie est en-dessus de l'autre (Freidlin & Korn, 2019; Pak et al., 2017; Royston & Parmar, 2013, 2011; Trinquart et al., 2019; Uno et al., 2014, 2015; Zhao et al., 2016).



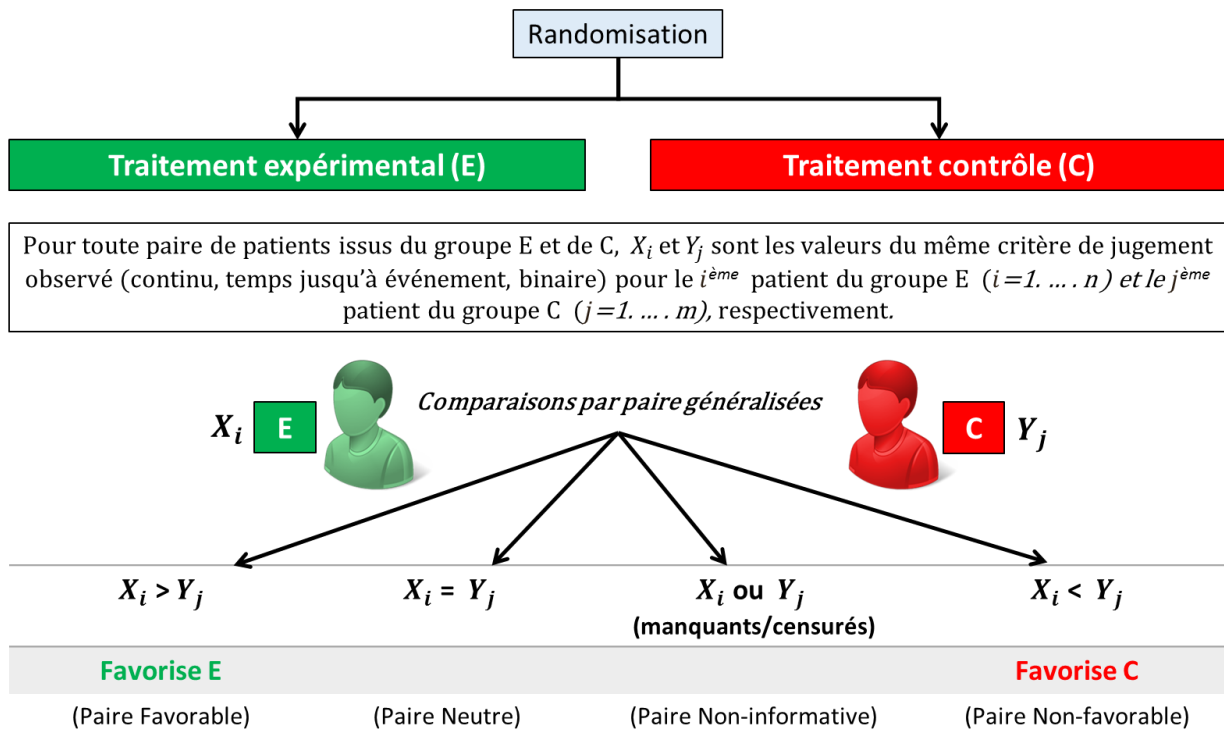
### 5.2.3.3 Bénéfice net ( $\Delta$ ) estimé par la méthode des comparaisons par paire généralisées

Cette nouvelle approche statistique compare les résultats multiples de chaque paire possible de patients issus au hasard de chaque groupe de traitement (Buyse, 2010; P. Huang et al., 2008; O'Brien, 1984; Péron et al., 2018). La GPC fournit une estimation de la probabilité nette du meilleur résultat global, appelée « propension au succès ou propension au meilleur traitement » ou « effet net » ou « bénéfice net » (noté  $\Delta$ ). Les termes « propension au succès » ou « bénéfice net » sont une traduction française des termes respectivement utilisés en anglais par Marc Buyse de « chance of a better outcome » (équivalent au terme « proportion in favor of treatment » également utilisé) ou de « net benefit » (Buyse, 2010; Péron et al., 2016). Cette méthode permet l'évaluation des bénéfices et les risques de l'effet thérapeutique en prenant en compte simultanément plusieurs variables/critères de jugement priorisés selon un scénario prédéfini selon une pertinence clinique donnée. La GPC évalue ainsi l'effet thérapeutique global en caractérisant la balance bénéfice-risque, prenant en compte le bénéfice clinique d'une part et d'autre part la toxicité par exemple (**Figure 6**). La GPC permet d'estimer la « probabilité d'un meilleur effet » (« chance of a better outcome » ou « proportion in favor of treatment » en anglais) du traitement expérimental (E) comparé au traitement de contrôle (C), notée  $\Delta$  (E). Contrairement au HR, une mesure relative de l'effet du traitement ne s'appliquant qu'en cas de risques proportionnels,  $\Delta$  est bien une différence absolue entre deux probabilités qui peut s'appliquer même lorsque les risques sont non proportionnels (Buyse, 2010; Péron et al., 2016, 2018).

### 5.2.4 Conclusion

Le HR et l'OS médiane sont les mesures de l'effet traitement les plus couramment rapportées pour les données de résultats censurées dans les RCTs en oncologie. Parallèlement, il y a un regain d'intérêt croissant pour l'utilisation de la rmstD, décrite par Kaplan et Meier en 1958, et du bénéfice net  $\Delta$  (Buyse, 2010; Kaplan & Meier, 1958). Cependant, le HR comparativement à la rmstD semble souvent mal interprété, avec un risque de surestimation de l'efficacité du traitement plus facile avec le HR (Weir et al., 2019). D'un autre côté, lorsque deux courbes de survie se croisent, la rmstD et le  $\Delta$  restent informatifs sur l'efficacité d'un traitement, alors que le HR devient non-informatif. Par ailleurs, la rmstD et le  $\Delta$  sont deux alternatives aux mesures relatives de l'effet traitement, notamment dans le cas de non proportionnalité des risques de décès, c.-à-d. lorsque l'effet du traitement varie au cours du temps (Lueza et al., 2016; Péron et al., 2018). Ainsi, la rmstD et le  $\Delta$  doivent être considérés lorsque l'effet du traitement varie au cours du temps, comme c'est le cas avec le CGA où la situation clinique et biologique du patient influence largement la balance bénéfice-risque thérapeutique (Bomze et al., 2020; Liang et al., 2018; Péron et al., 2016; Smyth et al., 2016). Par ailleurs, il est intéressant de noter que la rmstD, contrairement au  $\Delta$ , a déjà été appliquée aux MADI (Kaneko, 2021; Royston & Parmar, 2013; Trinquart et al., 2016; Uno et al., 2015; Wei et al., 2015). Ainsi, l'utilisation croissante de la rmstD et probablement aussi de la GPC permettra une amélioration de la communication et une meilleure compréhension par les oncologues des résultats issus des essais randomisés en oncologie (Trinquart et al., 2019).

**Figure 6.** Représentation graphique explicative du principe de base de la GPC.



Il s'agit d'une extension de la statistique de test U définie par Mann et Whitney. Différente de toutes les méthodes statistiques utilisées auparavant, car on ne compare pas la moyenne du critère de jugement principal du traitement expérimental (E) avec celui du traitement de contrôle (C) pour décrire l'effet traitement. Ici on compare chaque patient avec ceux de l'autre groupe et vice-versa.

## 6 INTERET DE LA META-ANALYSE

### 6.1 ESSAIS RANDOMISES ET MEDECINE BASEE SUR LES PREUVES

En médecine, les décisions de prise en charge thérapeutique sont au cœur de la pratique et intègrent pleinement la recherche clinique et ses résultats. Depuis les années 1980, la médecine fondée sur les preuves ou EBM (pour Evidence-Based Medicine en anglais) s'est ainsi développée, prenant en compte l'expérience du praticien et la préférence du patient (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992). L'EBM intègre dans la décision thérapeutique à la fois les données et résultats les plus récents de la science, provenant de préférence des RCTs. En effet, les RCTs ont le plus haut niveau de preuve pour la catégorie « études individuelles ». Les RCTs constituent donc la méthode de référence en recherche clinique oncologique pour comparer l'efficacité d'un nouveau traitement anti-tumoral (seule ou en association) au traitement standard de référence. En effet la randomisation appliquée dans les RCTs (souvent réalisée à l'aveugle) permet de s'affranchir des biais de sélection et de confusion, sous réserves qu'elle soit de bonne qualité, que le suivi des groupes de patients randomisés soit comparable et que l'évaluation des critères de jugement soit non biaisée.

## 6.2 DE LA NECESSITE DE SYNTHETISER LES DONNEES

### 6.2.1 Généralités

Pour une question thérapeutique donnée, plusieurs essais randomisés contrôlés, individuels et indépendants sont réalisés. Ces essais vont comparer le nouveau traitement mis en place dit expérimental (E) avec le traitement de référence dit contrôle (C). Dans les cas où les effets traitements sont faibles, où les essais sont de tailles modérées avec des résultats parfois contradictoires, il devient difficile et hasardeux de tirer de ces RCTs une conclusion d'ensemble permettant de choisir le meilleur traitement, sauf à appliquer une méthode statistique validée. Dans cette optique, de plus en plus de méta-analyses sont entreprises. Ces dernières tentent d'estimer l'effet thérapeutique global en synthétisant et combinant dans une seule analyse les résultats des effets thérapeutiques de chaque essai inclus dans la méta-analyse et posant une question similaire (Olkin, 1995; Wagner et al., 2017).

La méta-analyse est basée sur une approche statistique avec un minimum de biais et un maximum de puissance statistique, dont le but est d'apporter une réponse précise et rigoureuse, globale et systématique, reproductible et quantifiée à la même question thérapeutique et clinique (Glass, 1976; Gurevitch et al., 2018; Wagner et al., 2017). Depuis son introduction dans les années 1970 par Gene Glass, la méta-analyse a révolutionné de nombreux domaines scientifiques (DerSimonian & Laird, 2015; Glass, 1976; Gurevitch et al., 2018). Gene Glass a été le premier à souligner les problèmes de mesure de la taille de l'effet du traitement à partir de statistiques différentes. La taille de l'effet, appelée indifféremment « grandeur d'effet » ou « importance de l'effet » (effect size en anglais), désigne la mesure de l'intensité de la relation entre deux variables d'intérêt.

*In fine*, la méta-analyse fournit une synthèse quantitative, et donc une estimation de l'effet traitement étudié à travers les différents RCTs, avec un niveau de preuve maximal et avec le moins de biais possible. Selon le type d'études et de données qu'elles contiennent, plusieurs mesures de l'effet thérapeutique sont utilisées pour une méta-analyse, notamment le RR, l'OR, la DR, le HR, et la rmstD, entre autres. En oncologie, cela permet par exemple de mettre en relief les résultats de plusieurs essais ayant comparé deux traitements (ou plus) entre eux dans une même situation oncologique donnée.

### 6.2.2 Intérêts de la méta-analyse

Plusieurs intérêts majeurs de la méta-analyse existent, parmi eux (Gurevitch et al., 2018; Riley et al., 2010; Simmonds et al., 2005) :

- Générer des hypothèses de recherche en constatant par exemple le manque de données fiables dans un domaine.
- Réconcilier des résultats apparemment discordants, en levant le doute découlant d'essais apparemment contradictoires, dus éventuellement à des essais individuels non conclusifs et/ou de petite taille. En effet, la synthèse statistique des résultats proposée par la méta-analyse permet d'évaluer formellement le degré de conflit, d'explorer et de quantifier les raisons de la variabilité des résultats entre essais.

- Augmenter la puissance statistique et l'estimation de l'effet traitement, qui sont généralement améliorées lorsqu'elles sont basées sur davantage d'informations. En effet, de nombreux essais déjà réalisés pris individuellement sont trop petits pour permettre de conclure car ils ne fournissent pas de résultat statistiquement significatif.
- Augmenter la précision de l'estimation de la taille de l'effet du traitement par augmentation du nombre de patients inclus.
- Synthétiser une somme d'informations parfois très importante.
- Répondre à des questions non initialement posées par les essais individuels. En effet, les essais individuels impliquent souvent un certain type de participants et des interventions explicitement bien définies et spécifiques.
- Tester et augmenter la généralisation d'un résultat à un large éventail de patients. Il en découle ainsi une estimation proche de l'effet obtenu « en pratique ». En effet, une sélection d'essais dans lesquels ces caractéristiques diffèrent peut permettre d'examiner la cohérence de l'effet traitement sur un échantillon plus large à la fois de participants et d'interventions.
- Réaliser des analyses en sous-groupes en effectuant une recherche des groupes de patients susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement, ou au contraire de ne pas en bénéficier.
- Mettre un essai en perspective en le confrontant aux autres essais du domaine étudié en question.

Au total, la méta-analyse d'essais cliniques randomisés représente le plus haut niveau de preuve dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique dans la médecine factuelle (Gurevitch et al., 2018; Haute Autorité de Santé, 2013).

### 6.2.3 Les deux types de méta-analyse

#### 6.2.3.1 Généralités

Plusieurs types de méta-analyses existent en fonction des données disponibles. La majorité des méta-analyses se font le plus souvent sur des données résumées extraites des publications (et parfois fournies par l'investigateur de chaque essai inclus), bien qu'il est possible également de réaliser la méta-analyse sur des données individuelles de patients (Gurevitch et al., 2018; Pignon & Hill, 2001; L. A. Stewart et al., 2015; L. A. Stewart & Parmar, 1993). Une méta-analyse tient compte des résultats d'une analyse combinée mais aussi, si besoin, de l'hétérogénéité des résultats des essais individuels inclus.

Ainsi, il existe schématiquement deux types de méta-analyse en fonction de l'unité statistique envisagée: la méta-analyse sur données publiées (MADP) où l'unité statistique analysée est l'étude publiée elle-même, et la méta-analyse sur données individuelles (MADI) où l'unité statistique analysée est l'individu. La MADP consiste à compiler les données agrégées extraites des publications, sous forme de valeurs de tests statistiques, de proportions d'événements dans chaque groupe de patients, etc. C'est le type de méta-analyse le moins informatif et le moins fiable (Buyse, 1993; Buyse et al., 1999; Gurevitch et al., 2018; Piedbois & Buyse, 2004). La MADP est souvent critiquée, d'autant plus qu'elle est exposée au risque de biais de publication. En effet, les données de la MADP ne concernent que les essais publiés, il existe donc

un biais de publication important, car les études « positives » (c.-à-d. montrant un bénéfice du traitement) ont plus de chance d'être publiées que les autres, et souvent dans de meilleures revues scientifiques et en anglais (Dwan et al., 2013; Pignon & Hill, 2001).

Par ailleurs, les données compilées dans la MADP peuvent être exhaustives, ne permettant alors que des analyses limitées et intégrant des critères de jugement souvent définis de manière variable. Ce type de méta-analyse s'expose aussi au fait que des patients peuvent avoir été injustement exclus des analyses publiées (sans que l'on puisse refaire donc correctement les analyses). A noter que dans le cas de données fournies par l'investigateur, comme c'est le cas dans une MADI, si la méta-analyse prend en compte les données des essais non-publiés, elle échappe alors à ce biais de publication, et les calculs statistiques gagnent ainsi en fiabilité.

#### 6.2.3.2 La méta-analyse sur données individuelles (MADI)

Dans ce type de méta-analyse, les données individuelles de chaque patient ou IPD (pour Individual Patient Data en anglais) inclus dans chaque étude, publiées ou non, sont recueillies. La MADI veille également à récupérer tous les essais « négatifs », y compris ceux interrompus prématurément. C'est le type de méta-analyse le plus solide de point de vue méthodologique. La MADI, plus lourde et longue à mettre en place, d'une durée généralement de plusieurs mois et parfois années, est donc considérée comme la méthode de référence puisqu'elle permet de répondre à une question avec une meilleure puissance statistique qu'une MADP (Chalmers, 1993; Riley et al., 2010; L. A. Stewart & Clarke, 1995; L. A. Stewart & Tierney, 2002) . C'est ce type de méta-analyse que nous avons mise en pratique dans ce travail de thèse. Elle nécessite une étroite collaboration avec les investigateurs des essais individuels.

#### 6.2.3.3 Avantages de la MADI par rapport à la MADP

La MADI présente plusieurs avantages par rapport à la MADP, parmi eux (GASTRIC Group et al., 2013; Michiels et al., 2009; Sargent et al., 2007; Tudur Smith et al., 2016) :

- Exploiter l'ensemble de l'information, en se basant sur les données individuelles. Elle produit ainsi des courbes de survie combinées, et non plus une simple estimation de l'effet traitement calculée à un moment donné. De plus, elle permet d'éviter les problèmes liés à des durées de suivi différentes entre les études.
- Contrôler la qualité méthodologique des données de l'essai (comme par exemple les problèmes de randomisation, la discontinuité dans les numéros de patients), permettant une évaluation plus approfondie et l'exclusion d'essais biaisés voire falsifiés.
- Actualiser les dernières nouvelles de patients, permettant une meilleure connaissance des données à long terme.
- Ré-analyser les données de manière standardisée en appliquant des méthodes statistiques adaptées (notamment pour les données de survie et dans le cas des critères combinés comme la PFS), puisque les critères de jugement sont définis de manière identique pour tous les patients. A partir des données de chaque patient, il est ainsi possible de générer le même critère de jugement pour toutes les études.

- Ré-analyser en respectant le principe de l'ITT (c.-à-d. sur l'ensemble des patients randomisés, en les analysant dans leur groupes initiaux). En effet, la MADI (contrairement à la MADP qui ne dispose pas des données individuelles), peut inclure les quelques patients exclus des analyses initiales, surtout quand la publication avait porté sur l'analyse en traitement reçu.
- Etudier en détail les origines de l'hétérogénéité de l'effet traitement entre les essais, en identifiant des sources de variation des résultats de l'effet du traitement en fonction des caractéristiques individuelles des patients.
- Réaliser des analyses exploratoires en sous-groupes, puisque les données individuelles des patients (comme l'âge, le sexe, l'histologie, le stade de la maladie, etc.) sont recueillies auprès des investigateurs.
- Evaluer et valider des critères de substitution ou de biomarqueurs d'efficacité des traitements.

#### 6.2.3.4 Conclusion

Au total, comparativement à la MADP, la MADI apporte des améliorations substantielles autant en quantité (car possibilité d'intégrer dans la MADI davantage d'essais, de participants et de résultats des essais non publiés) qu'en qualité des données analysées et synthétisées (Debray et al., 2015; Tierney et al., 2015). La MADI permet ainsi d'explorer des analyses supplémentaires, plus exhaustives et plus appropriées par rapport aux analyses possibles avec la MADP. Mais dans de nombreux cas, des résultats et des conclusions similaires peuvent être tirés des MADI et des MADP (Tudur Smith et al., 2016). Ainsi, lorsque les deux types de méta-analyse ont été utilisés pour étudier une même question, les MADP ont surestimé la taille de l'effet associé au traitement expérimental et ont donné plus facilement un résultat significatif que la MADI (L. A. Stewart & Parmar, 1993). Cependant, comme les MADP utilisent uniquement les données des essais publiés, il est probable que les différences observées soient principalement une matérialisation du biais de publication, sans être en lien directement à l'utilisation par les MADP de données résumées à la place de données individuelles. Ainsi, il est très vraisemblable qu'une MADP qui intégrerait les données non publiées donnerait des résultats assez proches de ceux de la MADI (pour ce qui est de la simple recherche de l'effet).

### 6.3 Méta-analyses évaluant l'efficacité des chimiothérapies dans le CGA

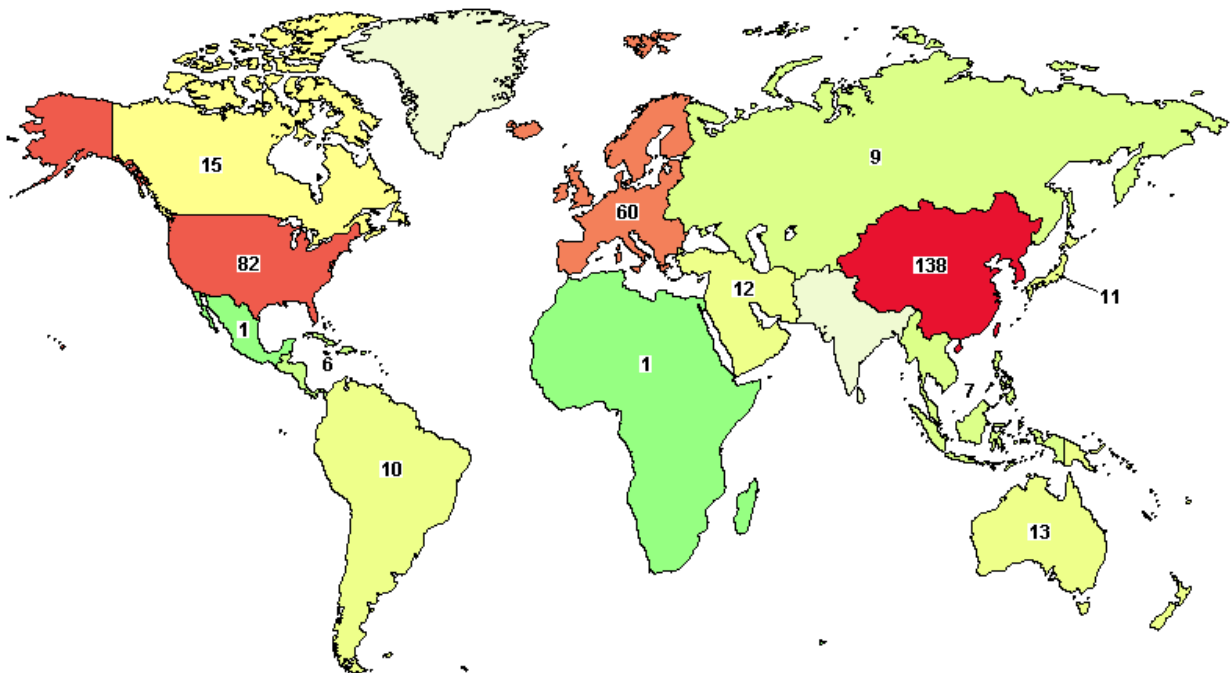
De plus en plus d'essais randomisés évaluant les différentes combinaisons de chimiothérapies possibles apparaissent dans le paysage thérapeutique du CGA. Dans le monde, jusqu'à 247 essais de phase II ou III randomisés sont actuellement actifs et en cours de recrutement de patients atteints de CGA (**Tableau 9**) (ClinicalTrials.gov, 2021). D'un autre côté, comme présenté auparavant, une multitude d'essais cliniques évaluant divers schémas thérapeutiques incluant plusieurs types de drogues anti-tumorales dans le CGA ont déjà été réalisés, et dont les résultats ont déjà été publiés et discutés. Néanmoins, comme le révèle le **Tableau 10**, il existe peu de méta-analyses évaluant spécifiquement l'efficacité et la place des schémas de chimiothérapies déjà utilisées dans le CGA, et aucune MADI évaluant spécifiquement la balance bénéfice-risque de l'irinotécan dans le CGA.

**Tableau 9.** Résultats de la recherche sur les études interventionnelles (Phase II ou III) en cours de recrutement dans le cancer gastrique par régions et pays du monde (a), et par résultats sur carte (b) - Clinical-Trials.gov. consulté le 01 juin 2021.

a)

Région du monde	Nombre de RCTs
Monde	247
<b>Afrique</b>	1
<b>Amérique centrale</b>	6
<b>Asie de l'Est</b>	149
<i>Chine</i>	138
<i>Japon</i>	11
<b>Europe</b>	60
<b>Moyen Orient</b>	12
<b>Amérique du Nord</b>	98
<i>Canada</i>	15
<i>Mexique</i>	1
<i>Etats-Unis d'Amérique</i>	82
<b>Asie du Nord</b>	9
<b>Zone du Pacifique</b>	13
<b>Amérique du Sud</b>	10
<b>Asie du Sud-Est</b>	7

b)



**Tableau 10.** Liste de méta-analyses évaluant les traitements anti-tumoraux possibles dans le CGA.

Référence	Années	Type de méta-analyses	No. de RCTs	No. de patients	Comparaisons de chimiothérapies	HR <sub>OS</sub> (CI <sub>95%</sub> )
Montagnani et al., 2011	2011	MADP	3	1294	Oxaliplatine vs. cisplatine	0.88 (0.78;0.99)
Qi et al., 2013	2012	MADP		1837	CT avec vs. sans irinotécan	0.86 (0.78;0.94)
Wagner et al., 2017	2017	MADP	60	11698	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CT vs. BSC (n=184)</li> <li>2. Tout type d'association vs. monothérapie (n=4447)</li> <li>3. 5FU/cisplatine avec vs. sans anthracyclines (n=579)</li> <li>4. 5FU/anthracyclines avec vs. sans platines (n=1147)</li> <li>5. Avec vs. sans irinotécan (n=2135)</li> <li>6. Avec vs. sans docétaxel (n=2001)</li> <li>7. Associations à base de Capé. vs. à base de 5FU (n=732)</li> <li>8. Oxaliplatine vs. même schéma avec cisplatine (n=1105)</li> <li>9. Taxane-Platines avec vs. sans fluoropyrimidine (n=482)</li> <li>10. S1 vs. association à base de 5FU (n=1793)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0.37 (0.24;0.55)</li> <li>2. 0.84 (0.79;0.89)</li> <li>3. 0.74 (0.61;0.89)</li> <li>4. 0.82 (0.73;0.92)</li> <li>5. 0.87 (0.80;0.95)</li> <li>6. 0.86 (0.78; 0.95)</li> <li>7. 0.94 (0.79;1.11)</li> <li>8. 0.81 (0.67;0.98)</li> <li>9. 0.86 (0.71;1.06)</li> <li>10. 0.91 (0.83;1.00)</li> </ol>
Okines et al., 2009	2009	MADI	2	1318	Association à base de Capécitabine vs. à base de 5FU	0.87 (0.77;0.98)
Chau et al., 2004	2009	MADI	4	833 (uniquement cancer gastrique)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. FAMTX vs. ECF</li> <li>2. EOX vs. ECF</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1.56 (1.17;2.09)</li> <li>2. 0.79 (0.63;1.00)</li> </ol>
GASTRIC Group et al., 2013	2013	MADI	22	4245	Bras expérimental vs. bras contrôle correspondant	0.88 (0.82;0.94)

BSC; soins de support, Capé.; Capécitabine, CT; chimiothérapie, ECF; Epirubicine /Cisplatine/5FU, EOX; Epirubicine /Oxaliplatine/Capécitabine, FAMTX; 5FU/Doxorubicine/Méthotrexate, MADP; Méta-analyse sur données publiées, MADI; Méta-analyse sur données individuelles.



## 7 PROBLEMATIQUES ACTUELS – OBJECTIFS DE LA THESE

---

Cette thèse étudie la balance bénéfico-risque de l'irinotécan dans le CGA en estimant d'une part séparément l'efficacité et la toxicité par une MADI « classique » puis d'autre part le bénéfice net ( $\Delta$ ) par la méthode de GPC appliquée à la MADI. Comme présenté ci-dessus et malgré le fait que l'irinotécan n'ait pas l'AMM dans le CGA en France, l'irinotécan semble être dans le CGA une molécule intéressante en terme d'activité tumorale, avec un profil de toxicité acceptable. Par ailleurs, aucune MADI traitant spécifiquement la balance bénéfico-risque de l'irinotécan dans le CGA, est actuellement disponible. En outre, appliquer la GPC à une MADI afin d'estimer l'effet traitement en calculant le bénéfice net global, noté  $\Delta_{\text{Global}}$ , n'a jamais été réalisé auparavant. Quatre thématiques séparées ont ainsi été abordées dans cette thèse :

1. Mieux comprendre et analyser la diarrhée induite par l'irinotécan, principal facteur dose-limitant de l'irinotécan pouvant réduire *in fine* son efficacité du fait de la relation dose-effet de l'irinotécan. Ce travail se fera en décrivant un nouveau biomarqueur candidat afin de mieux pouvoir prédire la toxicité gastro-intestinale de l'irinotécan (Premier objectif clinique, Article N°1, **Annexe A**).
2. Décrire la robustesse de la GPC dans le cadre de reculs (temps entre la date d'inclusion et la date de point) qui peuvent varier entre les différents essais inclus dans une MADI (Premier objectif méthodologique, Article N°2, **Annexe B**).
3. Réaliser la MADI de l'activité et de la toxicité incluant les essais randomisés évaluant les chimiothérapies à base d'irinotécan dans le cadre des essais recueillis grâce à la structure du GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group (Second objectif clinique).
4. Appliquer la GPC à la MADI-GASTRIC (Second objectif méthodologique).

Les thématiques (1) et (3) ont fourni les objectifs cliniques de la thèse et les deux autres thématiques (2) et (4) ont constitué les objectifs méthodologiques de la thèse. Dans ce sens, cette thèse a été entreprise sous l'angle de l'application d'une nouvelle approche statistique, la GPC, dans le cadre de la MADI-GASTRIC selon ces quatre objectifs (2 méthodologiques et 2 cliniques), que nous aborderons dans notre travail de thèse et qu'on décrira rapidement ci-dessous.

## 8 PLAN DE LA THESE

---

Ce manuscrit de thèse a été structuré afin qu'une « histoire » soit racontée décrivant l'analyse à la fois de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotécan dans le CGA, dans le cadre d'une MADI basée sur une nouvelle approche méthodologique utilisant la GPC. Tout d'abord, nous avons rédigé une introduction générale qui a cadré notre thématique de recherche sur le plan oncologique et statistique, en incluant une description des objectifs et le plan de cette thèse (**Chapitre I**).

Ensuite, nous avons développé la méthodologie mise en œuvre dans cette thèse à travers une description approfondie des principes généraux de la statistique de survie, de la MADI et de la nouvelle technique statistique désignée par le terme de GPC (**Chapitre II**).

Après, nous avons présenté de façon détaillée tout le métabolisme complexe de l'irinotécan, tout en caractérisant à la fois l'influence du microbiote intestinal et surtout le rôle important que la  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) avait en termes d'efficacité de l'irinotécan et de sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan : nous avons ainsi voulu caractériser l'influence de la BGUS intestinale comme possible biomarqueur prédictif de la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan (Premier objectif clinique, **Chapitre III**, Article N°1 publié, **Annexe A**).

Par la suite, nous avons réalisé toutes les analyses afférentes à l'impact du temps de suivi des patients atteints de CGA sur le  $\Delta$  (irinotécan) estimé par la GPC (Premier objectif méthodologique, **Chapitre IV**, Article N°2 publié, **Annexe B**). Nous avons enfin mis à jour la MADI-GASTRIC incluant les RCTs évaluant le rôle de la chimiothérapie à base d'irinotécan dans le CGA en estimant le HR global (noté  $HR_{Global}$ ) de l'irinotécan, puis nous avons estimé l'effet global de l'irinotécan calculé par la GPC (noté  $\Delta_{Global}$ ) à partir de l'extension de la GPC à la MADI-GASTRIC (Second objectif clinique et méthodologique, respectivement, **Chapitre V**, Article N°3 en cours de rédaction).

En dernier, nous avons conclu par une discussion générale et une synthèse globale des résultats obtenus dans le cadre de la thèse, ainsi que par un aperçu des enjeux et perspectives cliniques et méthodologiques ouverts par cette thèse (**Chapitres VI**).

## CHAPITRE II : MÉTHODES

### 1 PRINCIPES GENERAUX DE LA META-ANALYSE SUR DONNEES INDIVIDUELLES

---

#### 1.1 DEFINITIONS GENERALES

##### 1.1.1 Notations générales

Considérons pour la suite de notre thèse, dans le cas d'un essai randomisé constitué de deux groupes de patients traités par le traitement expérimental (groupe E) et contrôle (groupe C), les règles d'écriture et les notations suivantes :

- Une variable individuelle  $x_i$  ou  $y_j$  si cette dernière est issue du groupe E ou C, respectivement.
- Une variable temporelle dépendante de l'indice. Ainsi, on notera  $t$  le temps avant événement et  $F(t)$  sa fonction de répartition.  $F(t)$  mesure la probabilité de présenter l'événement (par exemple le décès) avant l'instant  $t$ , et s'écrit selon cette formule :  $F(t) = P(T \leq t)$ .
- La fonction  $S$  de survie (ou taux de survie) correspond à la probabilité (en fonction du temps  $t$ ) qu'un individu de ne pas (encore) présenter l'événement à au moins un certain temps  $t$  à compter d'un instant de référence  $t_0$ ,  $t_0$  pouvant correspondre au début de l'inclusion ou le début de l'étude par exemple). La fonction  $S$  s'écrivant selon cette formule :  $S(t) = \int_t^{+\infty} f(x)dx$ .
- Le risque instantané  $h$  ou taux de hasard décrit la probabilité selon laquelle un événement précis (par exemple un décès, une progression, une amélioration des symptômes, etc.) se produira à un instant  $t$  fixé, conditionnellement au fait d'avoir survécu jusqu'au temps  $t$ . La fonction  $h$  de risque instantané représente le taux d'événements instantanés pour un individu qui a déjà survécu jusqu'à l'instant  $t$ . La fonction du risque instantané s'écrit donc :  $h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$ ,  $t \geq 0$
- Enfin, soit  $n$  ou  $m$  le nombre d'observations mobilisées pour les estimations dans le groupe E ou C, respectivement.

##### 1.1.2 Comparaison de deux ou plusieurs fonctions de survie

###### 1.1.2.1 Test du Log-Rank (LR)

Dans un premier temps, soit l'objectif de comparer les durées de survie de deux bras de traitement à un instant donné  $t$ . Prenons l'exemple d'un essai randomisé évaluant l'efficacité d'un traitement expérimental (bras E) par rapport à un traitement de référence de contrôle (bras C). Quel que soit le test utilisé, les hypothèses testées sont les suivantes :

- $H_0$  : pas de différence de survie entre les deux bras étudiés, les fonctions  $S$  de survies sont les mêmes dans les deux bras ( $S_E(t) = S_C(t)$ )
- $H_1$  : différence de survie entre les deux groupes étudiés, les fonctions  $S$  de survies diffèrent dans les deux bras ( $S_E(t) \neq S_C(t)$ ).

Dans le cas où l'évènement est le décès, le principe du test du Log-Rank (LR) consiste à comparer le nombre de décès observés (O) dans chaque bras au nombre de décès attendus (A), calculés sous l'hypothèse d'équivalence  $H_0$  d'égalité des distributions de survie. Considérons maintenant les notations suivantes :

- $n_{jE}$  et  $n_{jC}$  ; le nombre total de survivants (de patients à risque) juste avant  $t_j$  dans les bras E et C, respectivement.
- $n_j = n_{jE} + n_{jC}$  ; le nombre total de survivants (de patients à risque) juste avant  $t_j$  dans les deux bras.
- $O_{jE}$  et  $O_{jC}$  ; le nombre total de décès observés à l'instant  $t_j$  dans les bras E et C, respectivement.
- $O_j = O_{jE} + O_{jC}$  ; le nombre total de décès observés à l'instant  $t_j$  dans les deux bras.
- $A_{jE} = \frac{O_j n_{jE}}{n_j}$  ; le nombre de décès attendus (A) dans le groupe expérimental sous l'hypothèse d'équivalence  $H_0$  entre les groupes.

A chaque temps d'évènement  $t_j$ , on génère un tableau de contingence (**Tableau 11**) détaillant pour chacun des deux bras le nombre de décès observés à l'instant  $t_j$ , parmi le nombre d'observations restantes et non censurées juste avant  $t_j$ .

**Tableau 11.** Tableau de contingence.

	Bras expérimental (E)	Bras contrôle (C)	Total des deux bras
Décès à $t_j$	$O_{jE}$	$O_{jC}$	$O_j$
Vivants après $t_j$	$n_{jE} - O_{jE}$	$n_{jC} - O_{jC}$	$n_j - O_j$
Total juste avant $t_j$	$n_{jE}$	$n_{jC}$	$n_j$

Cette table de contingence a été obtenue pour chaque temps d'évènement  $t_j$ , détaillant pour chacun des deux bras le nombre de décès observés à l'instant  $t_j$ , parmi le nombre d'observations restantes et non censurées juste avant  $t_j$ . Ainsi, à partir de chaque table de contingence obtenue pour chaque temps d'évènement  $t_j$ , on calcule le nombre de décès (ou plus généralement le nombre d'observations ou d'évènements) attendus parmi les sujets à risque sous l'hypothèse nulle  $H_0$ . Ainsi, sous  $H_0$  la proportion attendue de décès est identique dans les deux bras pour tous les temps de décès  $t_j$  : il y a donc absence de différence entre les bras E et C. Pour chaque  $t_j$  on peut alors comparer les pourcentages de décès parmi les sujets à risque dans chacun des deux groupes en utilisant le test Chi<sup>2</sup> ( $\chi^2$ ). Dans la mesure où des événements survenant à deux temps distincts sont indépendants, la variance globale (sur tout l'essai) de la différence ( $O_{jE} - A_{jE}$ ) est égale à la somme des variances à chaque instant  $t_j$ .

A noter que si le bras E a une meilleure survie que le bras C, la différence ( $O_{jE} - A_{jE}$ ) est négative. Ainsi, la variance de ( $O_{jE} - A_{jE}$ ) sous  $H_0$  est calculée à partir de la formule suivante :

$$Var(O_{jE} - A_{jE}) = A_{jE} \left(1 - \frac{n_{jE}}{n_j}\right) \left(\frac{n_j - n_{jE}}{n_j - 1}\right)$$

Maintenant, on peut appliquer le test du LR suivant une distribution Chi<sup>2</sup> ( $\chi^2$ ) à 1 degré de liberté dans le cas où on teste à l'instant  $t_j$  une différence de survie entre les deux bras sous  $H_0$ . Dans ce cas, indépendamment du choix du bras E et du bras C, la statistique LR est définie par la formule suivante (Peto & Peto, 1972) :

$$LR = \frac{(O_{jE} - A_{jE})^2}{Var(O_{jE} - A_{jE})}$$

Il existe des conditions d'application du test du LR. En effet, il faut que le risque dans un groupe soit toujours supérieur à celui de l'autre groupe et à tous les temps. Graphiquement il ne faut donc pas que les courbes se croisent. Une hypothèse plus forte est que le rapport des risques instantanés  $h$  entre les deux groupes reste constant tout au long du temps. Cette seconde contrainte rend le test du LR cohérent avec le modèle de Cox, modèle qu'on va développer ci-dessous.

### 1.1.2.2 Modèle de Cox

Si le test du LR permet de tester une différence significative de survie entre deux bras par exemple, il n'est pas possible de quantifier l'étendue de l'impact de cette différence entre ces deux bras. Afin d'estimer cet impact, on fait appel au risque instantané de survenue de l'évènement étudié ou « taux d'incidence instantané »  $h$  (par exemple le décès ou la progression) de chacun des deux bras, en recherchant une fonction simple reliant les risques instantanés  $h$  de chacun des deux bras.

Pour arriver, nous nous basons sur une hypothèse essentielle supposant que la proportion des risques instantanés  $h$  de décès, par exemple, est constante pendant toute la durée d'observation. On parle alors de modèle de Cox, modèle multivarié spécialement utilisé pour analyser les données censurées, définissant l'expression de risques proportionnels. Le modèle de Cox permet une évaluation de l'effet de co-variables sur la durée de vue. Le modèle de Cox, dit semi-paramétrique, est largement évalué en analyse de données de survie. Il exprime un effet multiplicatif des diverses covariables sur la fonction  $h$  de risque instantané, pour tout temps  $t > 0$ .

Le modèle de Cox permet donc d'exprimer la relation entre  $h(t)$  et des facteurs de risque exprimés sous la forme de variables explicatives quantitatives (noté  $X_i$ ). Considérons alors :

- $h_0$  ; le risque instantané de base c.-à-d. le risque instantané de sujets ne présentant aucun facteur de risque (ceux donc du groupe de contrôle C),
- $t$  ; le temps,
- $X_i$  ; les variables explicatives ou prédictives,
- $\beta_i$  ; les coefficients de la régression de Cox.

Ainsi, sous le modèle de Cox, on modélise la fonction  $h$  du risque instantané comme suit :

$$h(t|X_i) = h_0(t)e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k} = h_0(t)e^{\eta(X_i)} \quad \mathbf{(1.2)}$$

Pour tout  $h$  et toute paire d'individus  $\{i, j\}$ , le rapport des risques  $h_i(t) = h(t, X_i)$  et  $h_j(t) = h(t, X_j)$  reste indépendant du temps, et donc constant :  $\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = \frac{h_i(t, X_i)}{h_j(t, X_j)} = \text{Constante}$  (idem que la formule **1.1**).

Ce rapport est aussi indépendant du risque de base, puisque :  $\frac{h_i(t, X_i)}{h_j(t, X_j)} = \frac{h_0(t)e^{x'_i \beta}}{h_0(t)e^{x'_j \beta}} = \frac{e^{x'_i \beta}}{e^{x'_j \beta}} = e^{(x'_i - x'_j) \beta}$ .

Par conséquent, deux conditions de validité existent pour le modèle de Cox, qui sont les suivantes :

- La proportionnalité définissant les modèles à risques proportionnels où le HR (la probabilité à chaque instant  $t$  de décéder par exemple) est constant, et ce quel que soit  $t$ . A noter que la présence de  $h_0(t)$  dans l'équation 1.2 est là pour faire en sorte de respecter l'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox.

- La Log-linéarité définissant, pour les variables  $X_i$  quantitatives seulement, le fait que lorsque  $X_i$  augmente (ou diminue) d'un point ; le risque  $h$  est multiplié (ou divisé) par le HR. A noter que les paramètres  $\beta$  mesurent l'effet des variables correspondantes sur le logarithme du risque ( $\ln h(t)$ ).

Au total, on peut dire que le modèle de Cox de base suppose que les caractéristiques individuelles sont constantes dans le temps (du moins durant la période observée). Ainsi, dans le modèle de Cox, il n'est pas besoin de spécifier le risque de base  $h_0$  et chaque variables explicatives  $X_i$  est indépendante du temps puisque :

- $h_0(t) \geq 0$  ; où le risque de base  $h_0(t)$  est fonction uniquement du temps mais indépendant des variables explicatives  $X_i$ .
- $e^\eta \geq 0$  ; où l'exponentiel à modéliser est fonction des variables explicatives  $X_i$  mais totalement indépendant du temps.

## 1.2 ESTIMATION DE L'EFFET TRAITEMENT

### 1.2.1 Stratification sur l'essai

Le paradoxe de Simpson, dû à une comparaison directe de patients n'ayant pas les mêmes risques de base  $h_0(t)$ , est un biais connu lors d'une méta-analyse (Altman & Deeks, 2002; C. J. Cates, 2002; Rücker & Schumacher, 2008). Pour éviter ce biais, les analyses statistiques des critères de jugement sont stratifiées sur l'essai. Ainsi, les patients du bras expérimental d'un essai sont uniquement comparés à des patients du bras contrôle du même essai. Chaque essai correspond ainsi à une strate de l'analyse finale : c'est ce que l'on appelle la stratification sur l'essai.

La stratification consiste alors à calculer un modèle de Cox en attribuant une valeur différente du risque de base  $h_0(t)$  à chaque catégorie de la variable de stratification. En revanche, l'influence des variables explicatives  $X_i$ , et donc les valeurs estimées des paramètres  $\beta$ , est commune à toutes les catégories. Ainsi, certaines méthodes à une étape, telles que les modèles de Cox stratifiés, permettent de tenir compte du facteur essai en modélisant un risque de décès de base différent pour chaque essai. Les risques sont toujours supposés proportionnels pour les individus d'une même strate, mais pas entre les strates. Pour les méthodes à deux étapes, l'effet traitement global est alors une combinaison des estimations des effets traitements dans chaque essai.

### 1.2.2 Le Hazard Ratio (HR)

#### 1.2.2.1 Estimation du HR selon le test du Log-Rank de Peto

Dans l'article de Yusuf et al., Peto a proposé un estimateur pour le calcul du HR à partir des composantes du test du Log-Rank, permettant de prendre en compte les temps d'évènements et de censures (Yusuf et al., 1985). C'est cet estimateur, défini ci-dessous avec sa variance, qui est souvent utilisé en méta-analyse :

$$\widehat{HR}_{Peto} = \exp \left[ \frac{(O_{JE} - A_{JE})}{\text{Var}(O_{JE} - A_{JE})} \right] \quad (1.3) \quad \text{et} \quad \widehat{\text{Var}}[\log(\widehat{HR}_{Peto})] = \frac{1}{\text{Var}(O_{JE} - A_{JE})}$$

où  $O_{jE}$  est le nombre d'évènements observés dans le bras expérimental E, et  $A_{jE}$  le nombre d'évènements attendus dans le bras expérimental E, sous l'hypothèse  $H_0$  d'une absence de différence entre les deux bras.

L'intervalle de confiance à 95% ( $IC_{95\%}$ ) vaut donc :

$$IC_{95\%}(\widehat{HR}_{Peto}) = \exp \left[ \frac{(O_{jE} - A_{jE})}{\text{Var}(O_{jE} - A_{jE})} \pm \frac{1.96}{\sqrt{\text{Var}(O_{jE} - A_{jE})}} \right]$$

En fonction de l' $IC_{95\%}$ , on peut analyser la différence entre les deux traitements selon trois situations : (1) au cas où l'intervalle de confiance comprend 1, la différence entre les deux traitements n'est pas significative, (2) si la borne supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure à 1, on conclut que le traitement testé est plus efficace, et (3) si la borne inférieure de cet intervalle est supérieure à 1, on conclut à l'inverse.

### 1.2.2.2 Estimation du HR selon le modèle de Cox à risques proportionnels

En partant des formules **1.1** et **1.2**, soit pour les deux bras de traitement :  $h(t, 0) = h_0(t)e^{0x\beta} = h_0(t)$  pour le bras C et  $h(t, 1) = h_0(t)e^{1x\beta} = h_0(t)e^{\beta}$  pour le bras E. Nous concluons alors que :

$$HR = \frac{h_0(t)e^{\beta}}{h_0(t)} = e^{\beta} \geq 0 \quad (1.4)$$

Selon la formule **(1.4)**, le HR pour une variable explicative  $X_i$  peut être interprété de la sorte :

- Si  $\beta_i = 0$ , alors  $HR = 1$  et il n'y a pas d'effet de la variable  $X_i$  sur le risque global  $h$ .
- Si  $\beta_i > 0$ , alors  $HR > 1$  et il y a une augmentation du risque global  $h$  liée à la variable  $X_i$ .
- Si  $\beta_i < 0$ , alors  $HR < 1$  et il y a une réduction du risque global  $h$  liée à la variable  $X_i$ .

Le HR traduit ainsi l'impact sur le risque globale  $h$  de l'augmentation d'une unité de  $X_i$  (groupe de traitement) proportionnellement au groupe contrôle. Au total, le HR est dérivé du modèle de Cox constituant un résumé valide de la différence entre 2 distributions de risques cumulatives, dans le cas où l'hypothèse des risques proportionnels est respectée et qu'il faut au préalable vérifier qu'elle soit satisfaite.

## 1.2.3 Etude de l'effet traitement sur plusieurs essais

### 1.2.3.1 Analyse statistique principale selon le modèle à effets fixes ou aléatoires

En méta-analyse, le  $HR_{Global}$ , qui mesure l'effet traitement global, est estimé comme la moyenne pondérée des HR estimés dans chacun des  $n$  essais de la méta-analyse. Cette agrégation est réalisée à l'aide d'un modèle à effets fixes ou d'un modèle à effets aléatoires (DerSimonian & Laird, 1986, 2015). Ces deux types de modèle sont définis ci-dessous.

Ainsi, si l'on a  $n$  essais à  $k$  bras, la statistique globale de test du LR, où  $i$  représente le  $i^{ème}$  essai, s'obtient par simple somme des  $(O_{iE} - A_{iE})$  et de leurs variances, dans la mesure où chacun de ces essais est considéré indépendant des autres.

Le test du LR global (noté  $LR_{Global}$ ) pour  $n$  essais suit une loi du Chi<sup>2</sup> ( $\chi^2$ ) à  $k - 1$  degrés de liberté (1 degré de liberté s'il existe 2 bras par essais). Le test du  $LR_{Global}$  s'exprime alors comme suit :

$$LR_{Global} = \frac{[\sum_{i=1}^n (O_{iE} - A_{iE})]^2}{\sum_{i=1}^n Var(O_{iE} - A_{iE})} \propto \chi_{k-1}^2$$

Le  $LR_{Global}$  compare les patients à l'intérieur d'un essai et combine ensuite les comparaisons dans une analyse stratifiée sur l'essai. On en déduit, l'estimateur du  $HR_{Global}$  et son  $IC_{95\%}$ , de la sorte :

$$HR_{Global} = \exp \left[ \frac{\sum_{i=1}^n (O_{iE} - A_{iE})}{\sum_{i=1}^n Var(O_{iExp} - A_{iExp})} \right]$$

$$IC_{95\%}(HR_{Global}) = \exp \left[ \frac{\sum_{i=1}^n (O_{iE} - A_{iE})}{\sum_{i=1}^n Var(O_{iE} - A_{iE})} \pm \frac{1.96}{\sqrt{\sum_{i=1}^n Var(O_{iE} - A_{iE})}} \right]$$

### 1.2.3.2 Représentation graphique de l'effet traitement dans une méta-analyse

La représentation graphique la plus utilisée pour caractériser l'effet traitement et les résultats d'une méta-analyse, est le « graphique en forêt » ou « forest plot » (Lewis & Clarke, 2001). Il montre aussi bien les résultats individuels de chaque étude que le résultat global de la méta-analyse. Pour chaque étude le « forest plot » indique ainsi l'estimation de l'effet (carré) et l'intervalle de confiance correspondant (ligne horizontale). Le résultat combiné (résultats sommés) figure au bas du graphique, sous la forme d'un losange, qui représente l'évaluation de l'effet global et l'intervalle de confiance global.

On appelle le graphique « forest plot » parce que les lignes horizontales ressemblent aux branches d'un arbre. La **Figure 7** est un exemple de forest plot qui décrit les données fictives d'une méta-analyse de six essais randomisés comparant un traitement expérimental à un standard contrôle. Au total, le forest plot est donc une modalité fréquente de représentation des résultats d'une méta-analyse, représentant les HR de chaque essai, le HR global ainsi que les  $IC_{95\%}$  correspondants. Il permet en dernier de repérer visuellement une hétérogénéité éventuelle existant entre les essais et de l'attribuer à un des essais.

L'effet global d'un traitement (appelé aussi effet poolé) et sa variance, notés  $\hat{\theta}_{Global}$  et  $\widehat{Var}[\hat{\theta}_{Global}]$  respectivement, peuvent être calculés en estimant pour chaque essai les moyennes à la fois des effets traitements  $\hat{\theta}_i$  et de celles de leur variance  $\widehat{Var}[\hat{\theta}_i]$ , selon les formules suivantes :

$$\hat{\theta}_{Global} = \frac{\sum_{i=1}^n \hat{\theta}_i w_i}{\sum_{i=1}^n w_i} \text{ et } \widehat{Var}[\hat{\theta}_{Global}] = \frac{1}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

où les poids  $w_i$  sont estimés :

- pour le modèle à effets fixes par  $w_i = \frac{1}{\widehat{Var}[\hat{\theta}_i]}$
- pour le modèle à effets aléatoires par  $w_i = \frac{1}{\widehat{Var}[\hat{\theta}_i] + \tau^2}$  où le paramètre  $\tau^2$  évalue l'hétérogénéité inter-essai de l'effet traitement  $\hat{\theta}_i$  estimé par la méthode des moments de DerSimonian-Laird (DerSimonian & Laird, 1986).



Lorsque c'est le modèle à effets fixes qui est utilisé, on parle parfois de moyenne pondérée par l'inverse de la variance (inverse variance weighted average en anglais) puisque le poids accordé à chaque essai est alors égal à l'inverse de la variance de  $\hat{\theta}_i$  estimée dans chaque essai. Ainsi plus cette variance est faible, pour un essai de grande taille (avec un grand nombre d'événement en survie) par exemple, plus le poids accordé à cet essai dans l'estimation de l'effet global  $\hat{\theta}_{Global}$  est important.

Une transformation logarithmique pour les HR (en cas de données de survie), pour les OR (en cas de données catégorielles) ou pour les moyennes  $\mu_i$  ou autres (en cas de données quantitatives tel que  $\Delta$  par exemple) est nécessaire, puisque la mesure de l'effet traitement  $\hat{\theta}_i$  doit suivre une distribution de loi normale pour que l'agrégation entre les essais soit licite (Whitehead, 2002). Ainsi, en méta-analyse, les mesures de l'effet traitement  $\hat{\theta}_i$  estimées dans chaque essai peuvent prendre la forme suivante :  $\hat{\theta}_i = \log(\widehat{HR}_i)$ ,  $\hat{\theta}_i = \log(\hat{\mu}_i)$ , ou  $\hat{\theta}_i = \log(\widehat{OR}_i)$ . Notons que si on utilise l'estimateur de Peto ( $\widehat{HR}_{Peto}$ ) défini dans l'équation (1.3), alors le  $HR_{Global}$  calculé par effets fixes se simplifie de la sorte :

$$\widehat{HR}_{Global,Peto} = \exp \left[ \frac{\sum_{i=1}^n (O_{iE} - A_{iE})}{\sum_{i=1}^n Var(O_{iE} - A_{iE})} \right]$$

$$\widehat{Var} [\log(\widehat{HR}_{Global,Peto})] = \frac{1}{\sum_{i=1}^n Var(O_{iE} - A_{iE})}$$

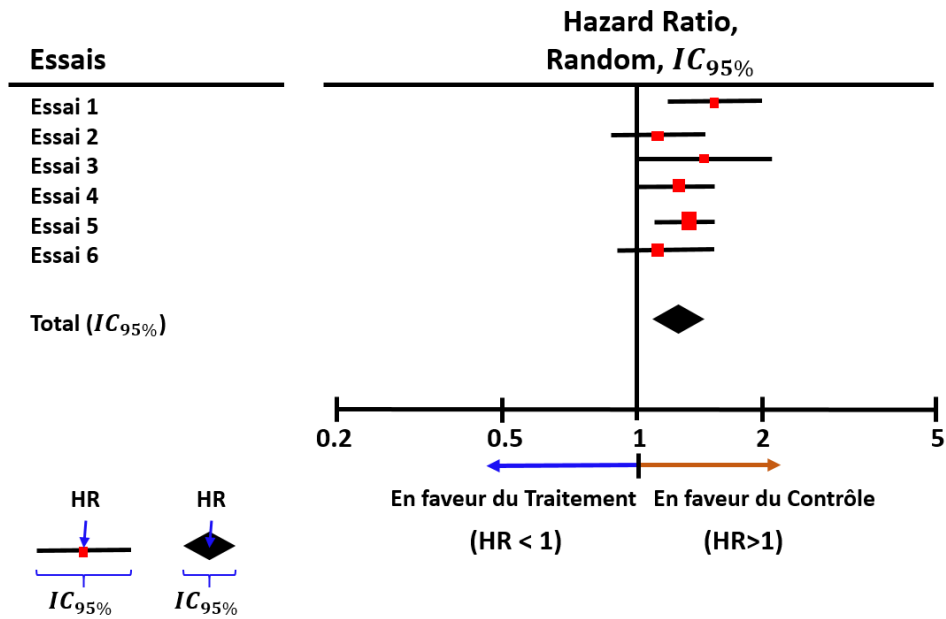
où  $O_{iE}$  = nombre d'évènements observés dans le bras expérimental de l'essai  $i$  ; et  $A_{iE}$  = nombre d'évènements attendus dans le bras expérimental de l'essai  $i$  ; estimé par la statistique du LR sous l'hypothèse  $H_0$  d'une absence de différence entre les deux bras. Globalement, en utilisant l'estimateur de Peto défini dans l'équation 1.3, la variance  $Var(O_{iE} - A_{iE})$  est approximativement égale au 1/4 du nombre de décès total dans l'essai  $i$  (Parmar et al., 1998).

### 1.3 ETUDE D'HETEROGENEITE

#### 1.3.1 GENERALITES

Dans les méthodologies de méta-analyse, les méthodes dites à effets fixes (ou modèles d'effet commun) permettent de « pooler » les données de plusieurs études en supposant un effet traitement fixe commun à toutes les études, aux fluctuations d'échantillonnage près. Cette méthode ne suppose pas l'existence d'une variabilité de l'effet étudié entre études. A l'opposé, les méta-analyses à effets aléatoires autorisent une hétérogénéité de l'effet traitement entre études sur le même paramètre au-delà des fluctuations d'échantillonnage. Le test d'hétérogénéité (appelé aussi test Q de Cochran) teste l'hypothèse d'homogénéité ( $H_0$ ) de l'effet fixe. Il analyse la variabilité de l'effet traitement parmi les différents essais et vérifie donc si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires et tirés de la même population (Cochran, 1954). Pour quantifier l'hétérogénéité, on utilise fréquemment la mesure  $I^2$  de Higgins.

Figure 7. Forest plot.



Chaque ligne représente un essai, et cette ligne comporte le nombre d'événements et l'effectif de chaque bras de l'essai, la différence entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus ( $O_{iExp} - A_{iExp}$ ), sa variance et le HR par essai ( $HR_i$ ). Le  $\widehat{HR}_i$  est représenté par un carré dont le centre correspond au Hazard ratio, dont la surface/taille est inversement proportionnelle à la variance de ( $O_{iExp} - A_{iExp}$ ), et dont le trait horizontal représente son  $IC_{95\%}$ . Le HR global est représenté par un losange centré sur la valeur du HR dont l'axe horizontal correspond à l' $IC_{95\%}$  global. Comme déjà présenté ci-dessus, un HR de 1 équivaut à l'équivalence entre les deux bras de traitement. Si le HR est à gauche ( $HR < 1$ ) ou à droite ( $HR > 1$ ) de la ligne verticale, le traitement expérimental est plus efficace ou moins efficace que le traitement du bras contrôle, signifiant une réduction ou augmentation du risque de décès, respectivement. Si l' $IC_{95\%}$  (segment pour les HR de chaque essai ou losange pour le HR global) n'inclut pas le chiffre 1, le traitement est alors significativement efficace ou délétère.

### 1.3.2 Test d'hétérogénéité de Cochran

Soit les hypothèses testées suivantes :

- $H_0$  : l'effet du traitement est homogène dans tous les essais ;
- $H_1$  : l'effet du traitement dans au moins un essai diffère de l'effet global.

Pour évaluer la variabilité de l'effet du traitement selon les essais, on utilise le test d'hétérogénéité Q dit de Cochran. Sous l'hypothèse nulle  $H_0$  de l'homogénéité de l'effet du traitement entre les  $n$  essais, la statistique Q ci-après suit une loi de Chi<sup>2</sup> ( $\chi^2$ ) à  $n - 1$  degrés de liberté, et s'écrit :

$$Q = \sum_{j=1}^n w_j (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_{global})^2$$

$$Q = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - A_i)^2}{Var(O_i - A_i)} - \frac{[\sum_{i=1}^n (O_i - A_i)]^2}{\sum_{i=1}^n Var(O_i - A_i)} \propto \chi_{n-1}^2 \quad (1.5)$$

où  $\hat{\theta}_{Global}$  représente l'effet global d'un traitement, où le poids  $w_j$  est estimé par  $w_j = \frac{1}{var[\hat{\theta}_j]}$ , et où la

formule 1.5 a été obtenue en utilisant l'estimateur de  $\widehat{HR}_{Peto}$  de la formule 1.3.

Le test d'hétérogénéité Q de Cochran étant peu puissant, on choisit le plus souvent pour ce test un seuil de significativité de 10 % (le seuil de significativité est donc fixé à une valeur  $p < 0.1$ ). Un test significatif

témoigne d'une hétérogénéité, signifiant que l'effet d'au moins un essai ne peut pas être considéré comme étant identique à celui des autres essais et qu'il est significativement différent de l'estimation globale. Dans ce cas, l'hypothèse  $H_0$  du modèle fixe ne tient pas et combiner l'effet traitement de tous les essais devient litigieux. Si l'on s'intéresse à la variation de l'effet traitement selon une caractéristique d'essai (notée  $j$ ) pour  $m$  sous-groupes d'essais, le  $\chi^2$  d'hétérogénéité s'obtient en calculant  $(O_j - A_j)$  et  $Var(O_j - A_j)$  par sous-groupe d'essais, puis en les sommant selon la formule :

$$Q = \sum_{j=1}^m \frac{(O_j - A_j)^2}{Var(O_j - A_j)} - \frac{[\sum_{i=1}^m (O_j - A_j)]^2}{\sum_{i=1}^m Var(O_j - A_j)} \propto \chi_{m-1}^2$$

Cette statistique de test suit une loi du  $\chi^2$  à  $m - 1$  degrés de liberté avec  $m$  le nombre de sous-groupes. Le test d'hétérogénéité  $Q$  de Cochran peut être également utilisé pour tester la variation de l'effet du traitement selon des sous-groupes d'essais. Soit  $Q_{inter}$ , ou test d'interaction, l'hétérogénéité entre les sous-groupes (inter-sous-groupe) d'essais liée à la covariable (par exemple selon le type de chimiothérapie) et soit  $Q_{res}$  la variabilité résiduelle liée à l'hétérogénéité résiduelle à l'intérieur des groupes (intra-sous-groupe) de cette covariable.

Au total, l'hétérogénéité globale ( $Q$ ) peut se décomposer en deux composantes, l'une liée à la covariable ( $Q_{inter}$ ) et l'autre à la variabilité résiduelle ( $Q_{res}$ ) :  $Q = Q_{inter} + Q_{res}$ . Ainsi, on peut évaluer l'influence de la covariable et quantifier l'hétérogénéité résiduelle après prise en compte de cette covariable. L'hétérogénéité résiduelle  $Q_{res}$  est alors obtenue par soustraction de  $Q_{inter}$  à  $Q$  et mesure l'hétérogénéité à l'intérieur des groupes de cette covariable. Plus l'hétérogénéité inter-sous-groupe est importante, plus l'hétérogénéité totale entre les essais est expliquée par cette classification en sous-groupes. Formellement, l'hétérogénéité globale ( $Q$ ) entre les essais est la somme de l'hétérogénéité inter-sous-groupe ( $Q_{inter}$ ) et l'hétérogénéité (résiduelle) intra-sous-groupe ( $Q_{res}$ ) :

$$\chi_{j-1}^2(Q) = \chi_{m-1}^2(Q_{inter}) + \chi_{j-m}^2(Q_{res})$$

où  $j$  est le nombre d'essais de la méta-analyse et  $m$  le nombre de sous-groupes.

### 1.3.3 Statistique $I^2$

Le  $I^2$  de Higgins, utilisé comme mesure de la cohérence entre les essais, permet d'obtenir une meilleure quantification de l'hétérogénéité de l'effet traitement en mesurant le pourcentage de la variabilité entre les études due à l'hétérogénéité dans la méta-analyse (J. P. T. Higgins et al., 2003; J. P. T. Higgins & Thompson, 2002). Le test de  $I^2$  de Higgins ( $I$  pour Inconsistency en anglais) mesure donc la non concordance entre les études. Il se base sur le test  $Q$  de Cochran tout en prenant en compte le nombre  $n$  d'essais et se calcule de la manière suivante :

$$I^2 = \frac{Q - (n - 1)}{Q} \times 100$$

où  $Q$  est la statistique du test de Cochran et  $n$  le nombre d'essais.

$I^2$  estime la proportion de la variabilité due à l'hétérogénéité entre les études plutôt qu'à l'erreur d'échantillonnage.  $I^2$  est une expression intuitive et simple caractérisant l'inconsistance entre les résultats des essais dont le résultat est un pourcentage compris entre 0 % et 100 %. Si  $I^2 < 0$ , alors  $I^2$  est considéré comme nul. Un résultat de  $I^2 < 25$  % indique quant à lui une hétérogénéité faible. Un  $I^2$  compris entre 25 % et 50 % reflète une hétérogénéité modérée et enfin un  $I^2 > 50$  % souligne une hétérogénéité importante. Contrairement à  $Q$ ,  $I^2$  ne dépend pas du nombre  $n$  d'essais considérés. Cependant, le test de  $I^2$  augmente avec le nombre de patients inclus dans les essais (Rücker et al., 2008).

Généralement, en cas de présence d'hétérogénéité, il est nécessaire d'identifier les essais à l'origine de cette hétérogénéité. D'un autre côté, afin d'essayer d'expliquer l'origine de cette hétérogénéité, il est important de caractériser une différence potentielle de traitement ou de critère d'inclusion des patients. Il est possible d'identifier les essais « outliers » en question avec une approche pragmatique par analyse graphique du forest plot, en recherchant grossièrement par inspection visuelle les essais pour lesquels l' $IC_{95\%}$  du  $HR_i$  de l'essai ne chevauche pas l' $IC_{95\%}$  du  $HR_{Global}$ . Cette identification sera confirmée par une analyse quantitative utilisant la statistique  $\chi^2$  du test Q de Cochrane et de la statistique  $I^2$ . Une fois ces essais identifiés, on effectuera à nouveau les analyses après avoir exclu les essais outliers pour vérifier que ces derniers étaient bien à l'origine de l'hétérogénéité, tout en analysant les conséquences de leur exclusion sur les conclusions globales de la méta-analyse.

Dans ce sens, il faut ainsi rechercher une interaction entre l'effet du traitement et des covariables définies à l'échelle de l'essai (analyses en groupes d'essais). A noter que dans le cas d'une forte hétérogénéité inter-essais de l'effet du traitement (c.à.d. si le test Q de Cochrane est significatif avec un  $p < 0.1$  ou si la mesure d'information  $I^2$  de Higgins prend de grandes valeurs), en l'absence d'explication claire pour l'hétérogénéité et conformément à l'approche de DerSimonian et Laird, l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires permettra de prendre en compte la variabilité de l'effet traitement entre essais.

## 2 PRINCIPES GENERAUX DE LA METHODE PAR COMPARAISONS PAR PAIRES

---

### 2.1 L'ANALYSE DE VARIABLES MULTIPLES

De multiples auteurs se sont penchés sur la problématique de multiplicité des critères de jugement d'intérêt dans le cadre des essais randomisés (Moyé, 2003). Malgré le fait que ces méthodes, basées sur l'analyse multivariée, gagnent en puissance statistique lorsque tous les effets du traitement vont dans la même direction, leur application devient problématique lorsque les bénéfices et les risques liés au traitement sont analysés simultanément. En effet, dans la grande majorité des essais randomisés, l'analyse statistique standard consiste à simplement désigner un résultat de variable comme étant le critère de jugement principal, puis par la suite de définir les autres variables d'intérêt comme des critères de jugement secondaires.

Au total, plusieurs procédures de test statistique permettant d'analyser plusieurs résultats de critères de jugement sont devenues populaires pour pallier à la limitation due à l'analyse du seul résultat du critère de jugement principal (Dmitrienko et al., 2010; Dmitrienko & D'Agostino, 2018). Ces méthodes assez complexes présentent l'inconvénient de ne prendre en compte que la signification statistique, délaissant ainsi la signification à la fois de la taille des effets du traitement et/ou de la pertinence clinique des différents critères de jugement considérés (**Tableau 12**).

**Tableau 12.** Les diverses approches disponibles concernant l'analyse de variables multiples.

Méthode statistique	Limitation majeure
Analyse multivariée	Difficile à interpréter lorsque les différents effets ne vont pas dans la même direction
Résultat analysé unique	L'interprétation de l'étude est basée uniquement sur le critère de jugement principal
Procédure analysant de multiples tests	Prend en compte la signification statistique plutôt que la taille de l'effet et/ou la pertinence clinique
Analyse de la balance bénéfice-risque utilisant des contrastes marginaux de traitement	Ignore les associations existantes entre les critères de jugement
Temps jusqu'au premier événement	Ignore les événements ultérieurs
Critère composite	Accorde le même poids à tous les critères de jugement
Critère composite pondéré	Nécessite un choix de pondération
Résultats hiérarchisés	Nécessite le choix de l'ordre de priorité
Résultats pondérés par ordre de priorité	Nécessite le choix de l'ordre de priorité et des pondérations

## 2.2 LA NOTION DE L'ANALYSE DES CRITERES COMPOSITES

Afin de remédier aux limites de toutes ces méthodes d'analyses, la notion de critères composites a été tout d'abord proposée. L'analyse des critères composites permet de combiner plusieurs résultats de variable en une seule analyse. Dans l'analyse de critères composites de type temps jusqu'au premier événement, ce dernier est souvent utilisé comme critère de jugement principal dans l'analyse (Sankoh et al., 2014). C'est le cas par exemple dans l'analyse des délais de survenue de différents types d'événements, surtout cardio-vasculaires (par exemple, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès dans les essais sur les maladies cardiovasculaires). Les événements survenant après le premier événement considéré sont ignorés dans ce type d'analyse : cela peut entraîner la perte d'informations cruciales car les événements ultérieurs sont souvent plus importants et plus pertinents pour le patient que les événements antérieurs (par exemple, le temps jusqu'au décès est plus important que le temps jusqu'à l'accident vasculaire cérébral non invalidant). Au total, l'utilisation des critères composites présente certaines limites, comme par exemple lorsque les critères de jugement multiples ne sont pas tous du même type ou que certaines composantes des critères de jugement multiples reflètent le bénéfice alors que d'autres traduisent le risque lié au traitement (Kleist, 2007; Wittkop et al., 2010). Dans ce cas, l'analyse du critère composite peut être trompeuse, et une analyse de la balance bénéfice-risque plus optimale en terme de significativité statistique paraît nécessaire.

### 2.3 LA METHODE DES COMPARAISONS PAR PAIRE GENERALISEES (GPC)

Une autre approche contrecarrant les limites de l'analyse de plusieurs critères consiste à appliquer la méthode des comparaisons par paire généralisées (GPC). La GPC « classique », et non selon la méthode Buyse de 2010, compare les paires de patients issus au hasard de chaque groupe de traitement sur plusieurs critères d'évaluation (Buyse, 2010; P. Huang et al., 2008; O'Brien, 1984). L'un des inconvénients de cette approche est que toutes les composantes des résultats se voient accorder la même importance, ce qui ne reflète pas les préférences ni des patients et ni des médecins (Stolker et al., 2014). C'est ainsi que des pondérations peuvent être utilisées pour refléter les différentes pertinences cliniques relevées par les diverses composantes des résultats analysés (Rauch et al., 2014, 2018). Néanmoins, le choix des pondérations est subjectif et l'interprétation clinique de l'effet du traitement global pondéré peut être difficile. Toutefois, il peut être plus naturel et intuitif de hiérarchiser les composants des résultats plutôt que de leur attribuer un poids. Initialement, cette notion de hiérarchisation des critères de jugement a été proposée afin de compléter l'analyse de survie par une analyse d'autres données de pertinence clinique provenant de patients encore en vie au moment de l'analyse (Finkelstein & Schoenfeld, 1999; Moyé et al., 1992). Par la suite, ce concept de hiérarchisation a été étendu à plusieurs critères de jugement de type temps jusqu'à événement en cardiologie, et de façon plus générale à de multiples critères de tout type (Buyse, 2010; Pocock et al., 2012). Définir l'ordre de priorité des critères de jugement peut s'avérer difficile du point de vue des patients et des médecins. En effet, les patients ainsi que les médecins peuvent avoir des points de vue sensiblement différents sur l'ordre approprié de priorité à donner pour les divers critères de jugement analysés. Enfin, une approche plus complète réside à combiner la pondération basée sur la pertinence clinique et la hiérarchisation des variables de critères de jugement, même si l'interprétation des résultats de cette approche peut être difficile (Pocock et al., 2012; Ramchandani et al., 2016; Rauch et al., 2018)

### 2.4 CONCLUSION

Afin de remédier aux différentes limites posées par l'analyse multiple des critères de jugement, Marc Buyse a proposé une nouvelle méthode statistique de comparaisons par paire généralisées entre les observations des deux groupes de patients selon un ordre de priorité des critères de jugement prédéfinis (Buyse, 2010). Selon la méthode développée par Marc Buyse, la GPC est alors considérée comme une approche générale pour une évaluation complète sur la base de plusieurs variables hiérarchisées par priorité selon une pertinence clinique et issues de deux groupes d'observation. La principale différence entre la GPC selon Buyse et les critères composites est que la GPC hiérarchise de façon prioritaire les différents résultats en fonction de leur pertinence clinique, tandis que la méthode des critères composites ne prend en compte que le premier résultat qui se produit en fonction de l'évolution temporelle des différentes variables analysées. Une caractéristique intéressante de la GPC est que les différentes variables peuvent être de n'importe quel type : variables binaires, continues ou temps jusqu'à événement.

Ainsi, cette méthode permet par exemple d'analyser en même temps la toxicité liée au traitement, une réponse au traitement ainsi que le temps jusqu'à la progression ou le décès. D'un autre côté, en tant que telle, la méthode de GPC est extrêmement générale : par exemple, il n'est pas nécessaire qu'il y ait une relation de transition entre les valeurs des variables analysées, comme c'est le cas dans le jeu "pierre-papier-ciseaux". En effet, dans le jeu « pierre-papier-ciseaux », la pierre bat les ciseaux, les ciseaux battent le papier et le papier bat la pierre et le résultat de l'appariement par paires est jugé selon trois règles notées de la sorte : {papier > pierre, pierre > ciseaux et ciseaux > papier}. Un modèle transitif entraîne une dominance transitive papier > ciseaux, qui viole la troisième règle ciseaux > papier, ce qui n'est pas forcément le cas entre les divers critères de jugement hiérarchisés lors de l'application de la GPC.

### 3 LA PROCEDURE STANDARD DITE DE GEHAN

---

#### 3.1 INTRODUCTION

Pour la suite de notre travail, considérons un essai randomisé à deux bras, où un groupe de  $n$  patients est exposé au traitement expérimental en cours d'investigation (groupe E) et un groupe de  $m$  patients servant de contrôles (groupe C). Les patients constituant les deux bras peuvent alors être évalués soit sur un seul critère de jugement, possiblement mesuré de façon répétée avec des seuils différents, soit sur plusieurs critères de jugement hiérarchisés de façon prioritaire en fonction de leur pertinence clinique. Les comparaisons par paire de tous les patients inclus dans cet essai nécessitent donc de considérer l'ensemble de toutes les  $n.m$  paires de patients, un patient étant issu du groupe E et l'autre patient issu du groupe C. Soit maintenant les notations suivantes des variables :  $x_i$  définissant la valeur du critère de jugement  $X$  pour le  $i^{\text{ème}}$  patient ( $i=1, \dots, n$ ) issu du groupe E, et  $y_j$  définissant la valeur du même critère de jugement, mais noté cette fois  $Y$ , pour le  $j^{\text{ème}}$  patient ( $j=1, \dots, m$ ) issu du groupe C. Considérons toutes les paires possibles  $(x_i, y_j)$  constituées d'une observation du groupe E et d'une observation du groupe C. La statistique de Wilcoxon-Mann-Whitney, notée  $U$ , se définit alors comme suit :

$$U = \frac{1}{n.m} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m u_{ij} \quad (1.6)$$

$$\text{où } u_{ij} = (x_i > y_j) - (y_j > x_i) = \begin{cases} +1 \text{ si } x_i > y_j \\ -1 \text{ si } x_i < y_j \\ 0 \text{ si } x_i = y_j \end{cases}$$

Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney consiste à comparer deux groupes de patients en fonction d'un seul critère de jugement de type continu ou ordinal, du moment que la comparaison de deux patients se basera sur la définition d'un « meilleur résultat thérapeutique » prédéfini de façon explicite (Buyse, 2010; Mann & Whitney, 1947). Cette définition de « meilleur résultat » correspond à une définition cliniquement pertinente sur la base d'un critère de jugement précis, bien établi à l'avance, pouvant être un critère de jugement soit d'efficacité, soit de toxicité par exemple (Buyse, 2010; McGlothlin & Lewis, 2014). La méthode de GPC ainsi proposée par Marc Buyse en 2010 est en fait une extension du principe sous-jacent lié au test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney.

### 3.2 GENERALISATION DU TEST DE WILCOXON-MANN-WHITNEY

En considérant le critère de jugement prédéfini, une paire de patient est classée « favorable » au nouveau traitement expérimental si le patient issu du groupe E a un meilleur résultat thérapeutique que le patient issu du groupe C. Une paire est classée « défavorable » au traitement expérimental si le patient issu du groupe E a un moins bon résultat thérapeutique que le patient issu du groupe C. Lorsque les deux patients ont des résultats identiques, la paire de patients est alors classée « neutre ». Dans le cas où il s'avère que nous avons des données manquantes (pour au moins un des deux patients formant la paire) ou censurées, il n'est pas possible alors de classer la paire, et la paire est considérée comme « non informative ».

En généralisant le  $u_{ij}$  de la statistique de Wilcoxon-Mann-Whitney (formule 1.6) pour toutes les paires d'observations possibles  $(x_i, y_j)$ , on obtient :

$$u_{ij} = \begin{cases} +1 & \text{si la paire est favorable (si } x_i > y_j) \\ -1 & \text{si la paire est défavorable (si } x_i < y_j) \\ 0 & \text{si la paire est neutre (si } x_i = y_j) \end{cases}$$

La méthode de GPC permet ainsi dans le cas des essais randomisés de définir le bénéfice net ( $\Delta$ ) qui peut être définie comme la différence de : (1) la probabilité qu'un patient sélectionné au hasard du groupe expérimental (E) ait un résultat plus favorable qu'un patient sélectionné au hasard du groupe contrôle (C); et (2) la probabilité qu'un patient sélectionné au hasard du groupe E ait un résultat moins favorable qu'un patient sélectionné au hasard du groupe E (Buyse, 2010; Péron et al., 2016) :

$$\Delta = Pr(E > C) - Pr(E < C)$$

Comme il s'agit d'une différence entre deux probabilités,  $\Delta$  est défini au sein de l'intervalle  $[-1; +1]$ . Ainsi,  $\Delta$  est égal à 0 s'il n'y a pas de différence entre les groupes de traitement, à +1 si le groupe E est uniformément meilleur que le groupe C, c.-à-d. si tous les individus du groupe E ont un meilleur résultat que ceux du groupe C, à -1 si le groupe C est uniformément meilleur que le groupe E. D'un autre côté,  $\Delta$  peut être étroitement lié à l'«index probabiliste», noté  $\mathbb{P}(X > Y)$ , défini comme la probabilité qu'un patient sélectionné au hasard du groupe E ait un meilleur résultat qu'un autre sélectionné au hasard groupe C, sur le même critère de jugement qui prend la valeur  $X$  et  $Y$  pour le groupe E et C, respectivement (Acion et al., 2006; De Neve et al., 2013). Ainsi, le bénéfice net ( $\Delta$ ) est une transformation linéaire de l'index probabiliste se traduisant par  $\Delta = 2 \cdot \mathbb{P}(X > Y) - 1$ . Intuitivement les valeurs positives de cette transformation linéaire indiquent un bénéfice du traitement E, tandis que ses valeurs négatives indiquent un risque induit par le traitement E. Le bénéfice net ( $\Delta$ ) peut estimer la différence de cette probabilité et se définit alors comme la différence entre le nombre de paires favorables et le nombre de paires défavorables divisée par le nombre total de paires possibles, comme le montre de façon simplifiée la **Figure 8**.



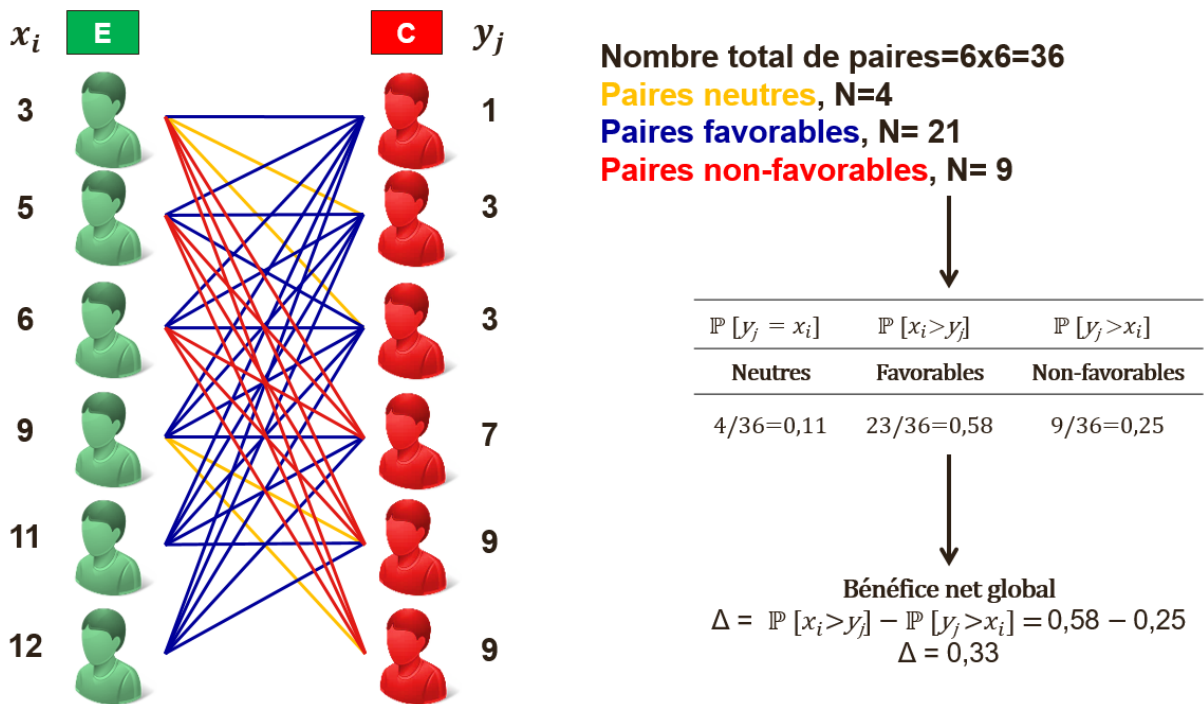
$\Delta$  est donc une généralisation de la statistique U de Wilcoxon-Mann-Whitney et se développe ainsi :

$$\Delta = U = \frac{1}{n.m} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m u_{ij} \quad (1.7)$$

La méthode GPC peut être appliquée :

- A tout type de critères de jugement (notamment binaire, continue, ou censuré). En effet, la méthode de GPC s'accommode à des variables de critères de jugement de tout type tant qu'il existe une définition précise de la notion de « meilleur résultat » au niveau d'un individu, c.-à-d. du moment qu'il existe un moyen unique de classer toutes les paires possibles en paire favorable, défavorable ou neutre/non informative. Cette définition doit s'appliquer à chaque paire possible de la variable considérée. La réussite est définie par le résultat d'une paire favorable, et l'échec par le résultat d'une paire défavorable. On parle d'égalité si le résultat d'une paire est neutre ou non informatif.
- A des variables continues ou ordinales, pour lesquelles on peut définir un seuil en dessous duquel la paire est considérée comme neutre, même si les deux valeurs de la paire diffèrent.
- A une ou plusieurs variables, pour autant que ces variables puissent être hiérarchisées, c.-à-d. triées par ordre décroissant d'importance (et de pertinence) clinique.

**Figure 8.** Illustration représentative de la méthode de GPC.



La GPC a été introduite comme cadre pour une évaluation complète de plusieurs résultats hiérarchisés de façon prioritaire entre deux groupes de patients reflétant la balance bénéfice-risque d'un traitement expérimental (E) par apport à un traitement de contrôle (C) (Buyse, 2010; Péron et al., 2016). Soit, ci-dessus un exemple théorique de deux groupes de patients, non censurés, avec  $x_i$  la valeur caractérisant le critère de jugement  $X$  de type binaire pour le  $i^{\text{ème}}$  patient ( $i=1, \dots, n$ ) issu du groupe E,  $y_j$  caractérisant la valeur du même critère de jugement de type binaire, mais noté cette fois  $Y$ , pour le  $j^{\text{ème}}$  patient ( $j=1, \dots, m$ ) issu du groupe C. La méthode de GPC est une méthode non paramétrique qui permet d'estimer  $\mathbb{P} [X > Y]$  et  $\mathbb{P} [Y > X]$ ,  $\mathbb{P} [X > Y]$  étant la probabilité qu'un patient issu au hasard du groupe traitement expérimental E ait un résultat plus favorable qu'un patient issu au hasard du groupe traitement de contrôle C, et  $\mathbb{P} [Y > X]$  étant la situation inverse. Le paramètre d'intérêt estimé par la GPC est le bénéfice net  $\Delta$  qui est défini comme  $\Delta = \mathbb{P} [X > Y] - \mathbb{P} [Y > X]$ .

Dans le cas où plusieurs critères de jugement sont hiérarchisés selon un ordre cliniquement pertinent et prédéfini, soit  $X$  le vecteur de variables aléatoires des résultats dans le groupe E,  $Y$  le vecteur de variables aléatoires des résultats dans le groupe C, et  $\succ$  une règle d'ordonnement partiel pour ces résultats, nous pouvons avancer que :  $\Delta = \mathbb{P}[X \succ Y] - \mathbb{P}[Y \succ X]$  (1.8) (Figure 8).

La règle d'ordonnement au sein de la GPC compare, par séquence et un par un, les résultats jusqu'à ce qu'une différence dépassant un seuil cliniquement pertinent soit trouvée, respectant ainsi l'ordre de priorité de la hiérarchisation des variables préétablies initialement (Bebu & Lachin, 2016). Au total, le bénéfice net global ( $\Delta$ ) peut être estimé en suivant une procédure simple : (1) former toutes les paires d'observations possibles  $(x_i, y_j)$  en incluant un patient de chaque groupe, (2) attribuer un score à chaque paire selon l'ordre partiel des résultats des patients, et (3) faire la moyenne des scores sur toutes les paires possibles.

### 3.3 COMPARAISONS PAR PAIRE SELON UN SEUL TYPE DE CRITERES DE JUGEMENT

#### 3.3.1 Cas du critère de jugement avec une variable de type binaire

Supposons un critère de jugement de type binaire (présence ou non d'une toxicité sévère par exemple) où  $X = 1$  ou  $Y = 1$  indiquent l'événement (l'absence de la toxicité par exemple), et  $X = 0$  ou  $Y = 0$  dénotent la situation inverse. Le **Tableau 13** présente toutes les situations possibles qui peuvent se présenter lors de la comparaison des observations  $x_i$  du groupe E avec  $y_j$  du groupe C, par la GPC. En cas de données manquantes pour  $x_i$  ou  $y_j$ , la paire est dite non informative selon la procédure de Gehan. Dans le cadre de la procédure de Gehan, soit  $p_E$  et  $p_C$  les probabilités de succès du traitement des groupes E et C, respectivement. En reprenant la formule 1.8, nous pouvons développer  $\Delta$  selon la formule suivante :

$$\Delta = \mathbb{P}\{X = 1, Y = 0\} - \mathbb{P}\{X = 0, Y = 1\} = p_E(1 - p_C) - (1 - p_E)p_C = p_E - p_C$$

où la notation  $\mathbb{P}\{ \}$  définit une probabilité.

$\Delta$  s'apparente ainsi à une différence de risque (RD) dans le cas de critère de jugement de type binaire.

**Tableau 13.** Classement des paires sur un critère de jugement de type binaire.

Paire d'observations	La paire est classée	Exemple de critère de jugement binaire : diarrhée sévère (absente/présente)
$x_i = 1, y_j = 0$	Favorable	Diarrhée absente dans le groupe E, présente dans le groupe C
$x_i = 1, y_j = 1$	Neutre	Diarrhée absente dans le groupe E, absente dans le groupe C
$x_i = 0, y_j = 0$	Neutre	Diarrhée présente dans le groupe E, présente dans le groupe C
$x_i = 0, y_j = 1$	Défavorable	Diarrhée présente dans le groupe E, absente dans le groupe C
$x_i$ et/ou $y_j$ manque	Non informative	Non informative

3.3.2 Cas du critère de jugement avec une variable de type continu

Supposons maintenant que la valeur d'un critère de jugement de type continu mesurée par une variable  $X$  ou  $Y$  pour le groupe E ou C, respectivement (variation de la taille des lésions tumorales par exemple). Nous considérons ici un critère de jugement continu pour lequel une valeur élevée de  $X$  (ou basse de  $Y$ ) est préférable à une valeur basse de  $X$  (ou élevée de  $Y$ ). Du point de vue de la pertinence clinique, nous considérons ainsi que la différence entre les valeurs  $x_i$  et  $y_j$ , de  $X$  et  $Y$  respectivement, doit dépasser une valeur seuil prédéfinie (notée  $\tau$ ) pour être considérée comme cliniquement significative, et donc pertinente (Buyse, 2010; McGlothlin & Lewis, 2014).

La valeur de  $\tau$  est le reflet d'une différence minimale cliniquement significative, en fonction de la pathologie, son extension et le traitement considéré. Le **Tableau 14** présente toutes les situations possibles qui peuvent se présenter lors de la comparaison du critère  $x_i$  du groupe E avec le critère  $y_j$  du groupe C sur un critère de jugement continu avec un seuil cliniquement pertinent  $\tau$ . De nouveau, dans le cadre de la procédure de Gehan, ce tableau montre qu'il n'y a pas de paires non informatives (sauf en cas de données manquantes). Le classement de chacune des paires de patients sur un seul critère de jugement de type continu est ainsi non ambigu dans le cadre de la procédure de Gehan.

**Tableau 14.** Classement des paires sur un critère de jugement de type continu.

Paire d'observations	La paire est classée	Exemple de critère de jugement continu : taille tumorale
$x_i - y_j > \tau$	Favorable	$(\text{Taille}_E - \text{Taille}_C) > \tau$
$ x_i - y_j  \leq \tau$	Neutre	$ \text{Taille}_E - \text{Taille}_C  \leq \tau$
$x_i - y_j < -\tau$	Défavorable	$(\text{Taille}_E - \text{Taille}_C) < -\tau$
$x_i$ et/ou $y_j$ manque de données	Non informative	Non informative

Taille<sub>E/C</sub>; Taille tumorale en cm d'un patient issu au hasard du groupe E/C,  $\tau$ ; Seuil cliniquement pertinent exprimant la différence de la taille tumorale en cm.

3.3.3 Cas du critère de jugement avec une variable de type temps jusqu'à évènement

Considérons enfin un critère de jugement de type temps jusqu'à évènement. On sait que la censure est fréquemment rencontrée lors du recueil de données de survie. Dans ce cas, les variables  $X$  et  $Y$  peuvent être censurées à droite. En présence de censure à droite, les durées de vie ne sont pas toutes observées mais sont supérieures à une certaine valeur connue.

Notons  $x_i^0$  la valeur du temps jusqu'à évènement du  $i^{\text{ème}}$  patient issu du groupe E, et  $y_i^0$  la valeur du temps jusqu'à évènement du  $j^{\text{ème}}$  patient issu du groupe C. Ainsi, les évènements  $x_i^0$  et  $y_i^0$  ne sont pas observés pour tous les individus du fait des censures à droite. Notons,  $u_i$  et  $v_j$  les temps jusqu'à censure, et  $x_i$  et  $y_j$  les durées réellement observées du  $i^{\text{ème}}$  et  $j^{\text{ème}}$  patients, respectivement. Les temps jusqu'à évènement  $x_i$  et  $y_j$  (exemple temps de survie) consistent donc à des minima.

Au total, on utilise la notation suivante :  $x_i = x_i^0 \wedge u_i = \min(x_i^0, u_i)$ , et  $y_j = y_j^0 \wedge v_j = \min(y_j^0, v_j)$ , où  $\wedge$  correspond à l'opérateur minimale. Chaque paire de patient  $\{i, j\}$  est donc définie par  $\{x_i, \epsilon_i\}_{i \in \{1, \dots, m\}}$  et  $\{y_j, \eta_j\}_{j \in \{1, \dots, n\}}$ , où lorsque  $\epsilon_i$  et  $\eta_j$  prennent les valeurs de 1 et 0 s'ils désignent des observations complètes ou censurées, respectivement :

$$\epsilon_i = \left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ si } x_i = x_i^0 \\ 0 \text{ si } x_i < x_i^0, (x_i = u_i) \end{array} \right\} \text{ dans le groupe E (1.9)}$$

$$\eta_j = \left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ si } y_j = y_j^0 \\ 0 \text{ si } y_j < y_j^0, (y_j = v_j) \end{array} \right\} \text{ dans le groupe C (1.10)}$$

Comme lors de l'analyse d'un critère de jugement continu, il est parfois nécessaire de considérer que la différence entre les valeurs  $x_i^0$  et  $y_j^0$  doit dépasser une valeur seuil (notée  $\tau$ ) pour être considérée comme cliniquement pertinente. Ainsi lorsque  $x_i - y_j > \tau$  et  $\eta_j = 1$ , la paire est classée comme favorable, lorsque  $x_i - y_j < -\tau$  et  $\epsilon_i = 1$  la paire est classée défavorable, et lorsque  $|x_i - y_j| \leq \tau$  et  $\epsilon_i = \eta_j = 1$  la paire est classée neutre. Selon l'estimateur de comparaison proposé par Gehan, pour toutes les autres paires, il n'est pas possible de déterminer lequel des deux individus a un meilleur résultat, et ces paires sont dites "non informatives". Dans l'analyse la plus simple, ces paires ne contribuent pas ni au numérateur ni au dénominateur de l'équation 1.7, auquel cas lorsque  $\tau = 0$  les comparaisons par paire sont équivalentes à la généralisation du test de Wilcoxon par Gehan. Le **Tableau 15** résume ainsi le classement de chacune des paires possibles de patients sur un critère de jugement de type temps jusqu'à événement avec un seuil cliniquement pertinent  $\tau$ .

**Tableau 15.** Classement des paires sur un critère de jugement de type temps jusqu'à évènement.

$(\epsilon_i, \eta_j)$	Signification de $(\epsilon_i, \eta_j)$	$x_i - y_j > \tau$	$x_i - y_j < -\tau$	$ x_i - y_j  \leq \tau$
(1,1)	Le $i^{\text{ème}}$ et $j^{\text{ème}}$ patients sont censurés à droite	Favorable	Défavorable	Neutre
(0,1)	Seul le $j^{\text{ème}}$ patient est censuré à droite	Favorable	Non informative	Non informative
(1,0)	Seul le $i^{\text{ème}}$ patient est censuré à droite	Non informative	Défavorable	Non informative
(0,0)	Aucun des patients n'est censuré à droite	Non informative	Non informative	Non informative

Dans le cas de données de survie, où  $\tau$  définit le seuil cliniquement pertinent souvent exprimé en mois en cas de différence de survie, et où  $OS_{E/C}$  définit la survie globale d'un patient issu au hasard du groupe E/C:  $x_i - y_j > \tau$  signifie que  $(OS_E - OS_C) > \tau$ ,  $x_i - y_j < -\tau$  signifie que  $(OS_C - OS_E) > \tau$ , et  $|x_i - y_j| \leq \tau$  signifie que  $|OS_E - OS_C| \leq \tau$ .

### 3.4 LA PROCEDURE STANDARD DE GEHAN SELON PLUSIEURS TYPES DE CRITERES HIERARCHISES

#### 3.4.1 Introduction

Comme introduit précédemment, les comparaisons par paire généralisées peuvent être étendues à plusieurs critères de jugement (quel que soit leur type). En général, une stratégie de classement des paires, en fonction de chacun des critères (qu'il soit de type binaire, continu, ou temps jusqu'à événement) inclus dans l'analyse de l'effet thérapeutique global, doit être prédéfinie avant la mise en application de la GPC. Une façon d'intégrer dans l'analyse plusieurs critères de jugement est d'analyser dans un premier temps l'ensemble des paires sur le critère de jugement de première priorité. Les paires neutres ou non informatives sur le critère de jugement de première priorité sont alors analysées sur le critère de jugement de priorité inférieure. Ainsi, la règle de priorisation compare, par séquence et un par un, les résultats de toutes les paires possibles jusqu'à ce qu'une différence dépassant un seuil prédéfini et cliniquement pertinent soit trouvée, respectant ainsi l'ordre de priorité de la hiérarchisation des variables. Ce principe peut être répété pour  $L$  critères de jugement hiérarchisés ( $\lambda = 1, \dots, L$ ).

#### 3.4.2 Score global des comparaisons par paires

O'Brien a proposé un test pour les comparaisons par paire pour plusieurs critères de jugement analysés en priorité  $\lambda$  ( $\lambda = 1, \dots, L$ ), en comptant le nombre de réussites et d'échecs pour les variables analysées (O'Brien, 1984), tel que :

$$\begin{cases} \lambda = 1 \text{ si Priorité supérieure} \\ L < \lambda < 1 \text{ si Priorité intermédiaire} \\ \lambda = L \text{ si Priorité inférieure} \end{cases}$$

Considérons alors le score des comparaisons par paire défini pour chaque  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement analysé en priorité ( $\lambda = 1, \dots, L$ ), et  $u_{ij}(\lambda)$  l'indicateur de score.  $u_{ij}(\lambda)$  sera ainsi appliqué à chaque paire qui peut éventuellement être formée par le  $i^{\text{ème}}$  patient ( $i=1, \dots, n$ ) issu du groupe E et le  $j^{\text{ème}}$  patient ( $j=1, \dots, m$ ) issu du groupe C :

$$u_{ij}(\lambda) = \begin{cases} +1 \text{ si la paire est favorable pour le } \lambda^{\text{ème}} \text{ critère de jugement} \\ -1 \text{ si la paire est défavorable pour le } \lambda^{\text{ème}} \text{ critère de jugement} \\ 0 \text{ si la paire est neutre, non informative ou déjà classée (ignorée)} \end{cases}$$

$u_{ij}(\lambda)$  peut prendre une valeur nulle (dans le cas où la paire est neutre, non informative ou déjà classée), indiquant alors que la paire en  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement priorisé participe *in fine*, même en l'absence de données d'observations, à l'estimation de l'effet traitement. Le score global pondéré de comparaisons par paire, noté  $s_{ij}$ , se définit alors comme suit :

$$s_{ij} = \sum_{\lambda=1}^L w_{ij}(\lambda) u_{ij}(\lambda)$$

où  $w_{ij}(\lambda)$  reflète la pondération clinique relative attribuée au  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement.

Le score global pondéré des comparaisons par paire,  $s_{ij}$ , amène à la statistique U de Wilcoxon-Mann-Whitney qui sera appliquée afin de tester la différence globale entre les deux groupes E et C de traitement:

$$U = \frac{1}{n \cdot m} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m s_{ij} = \frac{1}{n \cdot m} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \sum_{\lambda=1}^L w_{ij}(\lambda) u_{ij}(\lambda)$$

Ce score pondéré peut gagner en puissance statistique par rapport à la situation portant sur un seul critère de jugement. Cependant, dans ce cas où une hiérarchisation par priorité des critères s'applique, la statistique U n'a plus la simple interprétation probabiliste que peut avoir celle du bénéfice net ( $\Delta$ ). Par ailleurs, lorsque des pondérations  $w_{ij}(\lambda)$  sont utilisées, leur choix est arbitraire et, en tant que tel, potentiellement discutable et/ou dépendant largement du patient. C'est en prolongement à cette problématique d'une priorisation de multiples critères de jugement que la méthode d'estimation du  $\Delta$  selon la procédure standard de Gehan vient en soutien.

### 3.4.3 Estimation de l'effet traitement selon la procédure standard de Gehan

L'estimation du bénéfice net ( $\Delta$ ) selon la procédure standard de Gehan exige que les notions de paires plus favorables et moins favorables soient représentées sous la forme d'un indicateur de score de comparaison. Cet indicateur de score sera appliqué à toutes les paires possibles qui peuvent éventuellement être formées par le  $i^{\text{ème}}$  patient ( $i=1, \dots, n$ ) issu du groupe E et le  $j^{\text{ème}}$  patient ( $j=1, \dots, m$ ) issu du groupe C. Considérons de nouveau  $x_i$  la valeur définissant le critère de jugement  $X$  pour le  $i^{\text{ème}}$  patient ( $i=1, \dots, n$ ) issu du groupe E,  $y_j$  la valeur définissant le même critère de jugement, mais noté cette fois  $Y$ , pour le  $j^{\text{ème}}$  patient ( $j=1, \dots, m$ ) issu du groupe C. Ainsi, pour toute paire  $(x_i, y_j)$  constituée d'une observation du groupe E et d'une observation du groupe C nous désignons un indicateur de score  $s_{ij}$  :

$$s_{ij} = \begin{cases} \text{Gain/Réussité si la paire est favorable} \\ \text{Perte/Echec si la paire est défavorable} \\ \text{Neutre/Egalité si la paire est neutre, non informative ou déjà classée (ignorée)} \end{cases}$$

Au total, pour l'ensemble des paires possibles ainsi constituées, nous désignons un indicateur de score  $p_{ij}$  :

$$p_{ij} = \begin{cases} +1 \text{ si } s_{ij} = \text{Gain, si la paire est favorable} \\ -1 \text{ si } s_{ij} = \text{Perte, si la paire est défavorable} \\ 0 \text{ si } s_{ij} = \text{Neutre, si la paire est neutre, non informative ou déjà classée (ignorée)} \end{cases}$$

Prenons la situation où les  $L$  critères de jugements peuvent être classés par ordre de priorité ( $\lambda = 1, \dots, L$ ), numérotés de 1 (niveau de priorité le plus élevé) à  $L$  (niveau de priorité le plus bas). Dans ce cas, définissons l'indicateur de score  $u_{ij}(\lambda)$  pour le  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement analysé en priorité qui sera ainsi appliqué à chaque paire possible  $\{i, j\}$  qui peut éventuellement être formée par le  $i^{\text{ème}}$  et le  $j^{\text{ème}}$  patient.  $u_{ij}(\lambda)$  reflètera alors le score de succès de la paire  $\{i, j\}$  pour le  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement analysé en priorité ( $\lambda = 1, \dots, L$ ).

Soit alors  $u_{ij}(1)$  le score de succès pour le critère de jugement classé en priorité supérieure, de sorte que :

$$u_{ij}(1) = \begin{cases} +1 & \text{si la paire est favorable pour le critère classé en priorité supérieure (paire gagnante)} \\ -1 & \text{si la paire est défavorable pour le critère classé en priorité supérieure (paire perdante)} \\ 0 & \text{si la paire est neutre, non informative ou déjà classée (paire ignorée)} \end{cases}$$

Soit maintenant  $u_{ij}(\lambda)$  pour le critère de jugement classé en  $L - 1$ , de sorte de caractériser si la paire  $\{i, j\}$  est considérée comme favorable, défavorable ou neutre pour le critère de jugement en  $\lambda^{\text{ème}}$  priorité ou pour le critère de priorité supérieure ( $\lambda = 2, \dots, L$ ) :

$$u_{ij}(\lambda) = \begin{cases} +1 & \text{si } u_{ij}(\lambda - 1) = 1, \text{ ou } \{u_{ij}(\lambda - 1) = 0 \text{ et la paire est favorable pour le } \lambda^{\text{ème}} \text{ critère}\} \\ -1 & \text{si } u_{ij}(\lambda - 1) = -1, \text{ ou } \{u_{ij}(\lambda - 1) = 0 \text{ et la paire est défavorable pour le } \lambda^{\text{ème}} \text{ critère}\} \\ 0 & \text{si la paire est neutre, non informative ou déjà classée (ignorée)} \end{cases}$$

Ainsi, le score de succès  $u_{ij}(\lambda)$  est calculé en effectuant des comparaisons par paire dans l'ordre décroissant de priorité des  $L$  variables des critères analysés, jusqu'à ce que la paire soit gagnante ou perdante. A signaler que la procédure standard de Gehan considère que lorsque les paires sont non informatives (en cas d'observations censurées ou manquantes) ou neutres au niveau de la priorité  $\lambda$  ( $\lambda < L$ ), la comparaison par paire est effectuée alors au niveau de la priorité  $\lambda + 1$ .

Maintenant, à partir de  $u_{ij}(\lambda)$  dérivons l'indicateur de score final pour toutes les paires  $\{i, j\}$ , noté  $p_{ij}(\lambda)$ , dans le cas où plusieurs résultats sont hiérarchisés pour le  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement analysé en priorité ( $\lambda = 1, \dots, L$ ). En se basant sur le fait qu'une paire formée par le  $i^{\text{ème}}$  et  $j^{\text{ème}}$  patients peut être classée sur le critère en question soit en favorable, soit en défavorable, ou soit en neutre ou non informative,  $p_{ij}(\lambda)$  peut se développer comme suit :

$$p_{ij}(\lambda) = \begin{cases} +1 & \text{si } p_{ij}(\lambda) = \text{Gain et } u_{ij}(h) = 1 \forall h < 1 \\ -1 & \text{si } p_{ij}(\lambda) = \text{Perte et } u_{ij}(h) = 1 \forall h < 1 \\ 0 & \text{si } p_{ij}(\lambda) = \text{Neutre et } u_{ij}(h) = 1 \forall h < 1 \end{cases} \quad \text{avec}$$

$$p_{ij}(\lambda) = \begin{cases} +1 & \text{si la paire est favorable} \\ -1 & \text{si la paire est défavorable} \\ 0 & \text{si la paire est neutre, non informative ou déjà classée (ignorée)} \end{cases}$$

Le bénéfice net  $\delta(\lambda)$  pour le  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement est la différence entre le nombre de paires classées favorables au traitement et le nombre de paires classées défavorables au traitement divisée par le nombre total de paires, et s'écrit :

$$\delta(\lambda) = \frac{1}{n.m} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m p_{ij}(\lambda) \quad \text{(1.11)}$$

Ainsi, lorsqu'une paire peut être résolument classée comme favorable ou défavorable,  $p_{ij}$  prend la valeur -1 ou 1, respectivement. Pour les autres paires,  $p_{ij} \in [-1; 1]$ , car dans ce cas on ne peut qu'estimer la probabilité pour ces paires d'être favorables, défavorables ou neutres.

Au total, dans le cas du classement des critères selon une hiérarchie priorisée, le bénéfice net global ( $\Delta$ ) (ou « propension globale ou cumulée au succès ») peut être décomposé en bénéfices nets ( $\delta$ ) issus de tous les niveaux de priorité. Ainsi, la « propension cumulée au succès » pour le  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement classé ( $\lambda = 1, \dots, L$ ) de la dernière priorité (priorité la plus inférieure), notée  $\Delta(\lambda)$ , est calculée comme précédemment défini en se basant sur la statistique U de Wilcoxon-Mann-Whitney comme suit :

$$\Delta(\lambda) = \frac{1}{n.m} \sum_{\lambda=1}^L \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m u_{ij}(\lambda) = \sum_{\lambda=1}^L \delta(\lambda) \quad (1.12)$$

#### 3.4.4 Exemple où trois critères de jugement sont classés

Nous considérons un essai contrôlé randomisé avec deux groupes de patients : un groupe de  $n$  patients recevant le traitement expérimental (groupe E), et un autre groupe de  $m$  patients recevant le traitement contrôle (groupe C).

Supposons que la balance bénéfice-risque analysée dans chaque groupe se base sur les résultats de trois variables bien distinctes, et hiérarchisées en ordre de priorité décroissant comme suit : (1) en première priorité (priorité supérieure) un bénéfice de survie globale supérieur à 2 mois, (2) en deuxième priorité (priorité intermédiaire) un bénéfice de survie sans progression supérieur à 2 mois, (3) en troisième et dernière priorité (priorité inférieure, la plus basse) un risque de toxicité sévère de type diarrhée absent dans le groupe E et présent dans le groupe C.

Pour chaque critère de jugement la priorité établie sera désignée par une indexation sur  $x_i$  et  $y_j$  de l'indice 1, 2 ou 3 (1 désignant la priorité supérieure, 2 la priorité intermédiaire, et 3 la priorité inférieure). Au total, les trois variables  $\{x_{i1}, y_{j1}\}$ ,  $\{x_{i2}, y_{j2}\}$ , et  $\{x_{i3}, y_{j3}\}$  caractérisent les résultats de la priorité supérieure, intermédiaire et inférieure, respectivement. Pour les variables  $x = (x_{i1}, x_{i2})$  et  $y = (y_{j1}, y_{j2})$ , nous introduisons respectivement  $\tau_1 > 2$  mois et  $\tau_2 > 2$  mois. Enfin, pour les variables  $\{x_{i3}, y_{j3}\}$ , la présence ou l'absence de la diarrhée sévère (grade  $\geq 3$ ) sera notée par 0 ou 1, respectivement. Au total, nous définissons comme favorables les paires se présentant en comparaisons comme suit :

$$\begin{cases} \text{Priorité supérieure favorable si } x_{i1} - y_{j1} > \tau_1 \text{ (première priorité)} \\ \text{Priorité intermédiaire favorable si } x_{i2} - y_{j2} > \tau_2 \text{ (deuxième priorité)} \\ \text{Priorité inférieure favorable si } x_{i3} = 1 \text{ et } y_{j3} = 0 \text{ (troisième et dernière priorité)} \end{cases}$$

Le **Tableau 16** résume les caractéristiques principales des variables hiérarchisées dans cet exemple ci-dessus. Dans le scénario du **Tableau 16**, la GPC quantifie la balance bénéfice-risque d'un traitement expérimental en mesurant la probabilité que ce traitement puisse prolonger la survie globale et sans progression de 2 mois, dans un contexte d'une absence d'une diarrhée de grade  $\geq 3$ . Tandis que le **Tableau 17** présente toutes les situations possibles qui peuvent se présenter lors de la l'application de la GPC selon la procédure de Gehan en suivant la priorisation des trois critères de jugement, comme prédéfini ci-dessus.



**Tableau 16.** Caractéristiques principales des variables hiérarchisées selon le scénario prenant en compte la survie globale, puis la survie sans progression, puis la toxicité.

	Priorité 1 (priorité supérieure)	Priorité 2 (priorité intermédiaire)	Priorité 3 (priorité inférieure)
<b>Type de la variable</b>	Temps jusqu'à évènement	Temps jusqu'à évènement	Binaire
<b>Critère de jugement</b>	<u>Bénéfice</u> : Survie globale (OS)	<u>Bénéfice</u> : Survie sans progression (PFS)	<u>Risque</u> : Toxicité
<b>Notation des variables</b>	$\{x_{i1}, y_{j1}\}$	$\{x_{i2}, y_{j2}\}$	$\{x_{i3}, y_{j3}\}$
<b>Classement selon</b>	$\tau_1 = 2$ mois	$\tau_2 = 2$ mois	Absence (1) ou présence (0) d'une diarrhée sévère (grade $\geq 3$ )
<b>Paire favorable</b>	$x_{i1} - y_{j1} > \tau_1$	$x_{i2} - y_{j2} > \tau_2$	$x_{i3} = 1$ et $y_{j3} = 0$
<b>Significativité clinique de la paire favorable</b>	Différence de survie globale $> 2$ mois en faveur du groupe E	Différence de survie sans progression $> 2$ mois en faveur du groupe E	Diarrhée sévère présente dans le groupe C et absente dans le groupe E
<b>Paire neutre</b>	Différence de survie globale $< 2$ mois	Différence de survie sans progression $< 2$ mois	Présence ou absence d'une diarrhée sévère dans le groupe C et E

Le scénario décrit ci-dessus la règle d'ordonnancement suivante {Priorité 1 > Priorité 2 > Priorité 3} qui prend en compte respectivement en priorité supérieure, intermédiaire et inférieure une différence de survie en termes d'OS puis de PFS  $> 2$  mois et à une absence/présence de toxicité de type diarrhée sévère.

**Tableau 17.** Classement des paires et valeurs des  $p_{ij}$  selon la procédure de Gehan prenant en compte la survie globale, puis la survie sans progression, puis la toxicité.

<i>Comparaisons par paire suivant les critères de jugement classés</i>			
<b>Priorité 1 (priorité supérieure)</b>	<b>Priorité 2 (priorité intermédiaire)</b>	<b>Priorité 3 (priorité inférieure)</b>	<b>Classement final de la paire</b>
Différence de survie globale > 2 mois ( $x_{i1} - y_{j1} > \tau_1$ )	Différence de survie sans progression > 2 mois ( $x_{i2} - y_{j2} > \tau_2$ )	Diarrhée sévère (grade $\geq 3$ ) présente dans le groupe C et absente dans le groupe E (ou vice-versa) ( $x_{i3} = 1, y_{j3} = 0$ ) (ou $x_{i3} = 0, y_{j3} = 1$ )	
Favorable (Réussite, +1)	Ignorée (0)	Ignorée (0)	Favorable (Réussite, +1)
Défavorable (Echec, -1)	Ignorée (0)	Ignorée (0)	Défavorable (Echec, -1)
Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Favorable (Réussite, +1)	Ignorée (0)	Favorable (Réussite, +1)
Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Défavorable (Echec, -1)	Ignorée (0)	Défavorable (Echec, -1)
Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Favorable (Réussite, +1)	Favorable (Réussite, +1)
Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Défavorable (Echec, -1)	Défavorable (Echec, -1)
Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Neutre/Non informative (Egalité, 0)	Neutre/Non informative (Egalité, 0)

Scénario prenant en compte deux critères de jugement de type temps jusqu'à évènement en priorité supérieure et intermédiaire, et un critère de jugement de type binaire en priorité inférieure. A noter que lorsqu'une des variables  $\{x_{i1}, y_{j1}\}$ ,  $\{x_{i2}, y_{j2}\}$ , et  $\{x_{i3}, y_{j3}\}$  manque, alors la paire concernée est classée non informative. Comme présenté précédemment, dans le cas où la paire classée au niveau  $\lambda$  est soit neutre, soit non informative, la méthode de GPC est alors appliquée au niveau  $\lambda + 1$ .

## 4 LA PROCEDURE D'EXTENSION DITE DE PERON

### 4.1 LIMITES DE LA PROCEDURE DE GEHAN EN CAS DE CRITERES TEMPS JUSQU'A EVENEMENT

Une des limites de la procédure de Gehan appliquée à l'analyse des variables de type temps jusqu'à événement est que les paires de patients, en cas de censures, sont considérées comme non informatives puisqu'elles ne sont pas directement classables (favorables, défavorables ou neutres), et ceci quelles que soient les valeurs des temps jusqu'aux censures (E. Gehan, 1965; Latta, 1977). Pour illustrer cette limite, prenons l'exemple d'une paire de patients  $\{i, j\}$  issus du groupe E et du groupe C, respectivement. Si les deux patients sont censurés aux temps  $x_i$  et  $y_j$ , alors selon **1.9** et **1.10**  $\epsilon_i = \eta_j = 0$ . Dans ce cas, selon la procédure de Gehan, la participation au score de la paire  $\{i, j\}$  est nulle et  $p_{ij} = 0$ , quelles que soient les valeurs de  $x_i$  et  $y_j$ .

Considérons maintenant le fait que (1)  $\hat{\Delta} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m p_{ij}(\lambda)}{n.m}$ , et (2)  $\Delta$  est la différence entre la probabilité pour une paire d'être favorable au groupe E et la probabilité pour une paire d'être défavorable groupe C. Dans ce cas on peut de façon simplifiée avancer que  $\Delta = \mathbb{P}\{X > Y\} - \mathbb{P}\{X < Y\}$ . Par conséquent, en cas de censures, la limite de la procédure de Gehan entraîne deux risques principaux, et ceci quels que soient les temps jusqu'à censure  $u_i$  et  $v_j$  (Buyse, 2008; E. Gehan, 1965; Latta, 1977) :

- La première conséquence est de diminuer la puissance du test de permutation cherchant à rejeter l'hypothèse nulle  $H_0 : \Delta = 0$ , en ignorant le temps  $t$  où une observation est censurée.
- La seconde conséquence est de fournir une estimation biaisée de l'effet traitement réel  $\Delta$ , notée  $\hat{\Delta}$ . Plus le taux de censure augmente et plus le taux de paires non informatives augmente induisant un biais ; en effet le taux de censure dans un bras de traitement est directement lié à l'effet traitement pour une date de point donnée ce qui induit des données qui ne sont pas manquantes au hasard.

En résumé, en cas de censures à droite, la procédure de Gehan basée sur la valeur de  $p_{ij}$  qui fixe le score des paires non informatives à 0 induit un biais (Buyse, 2010). Il en résulte que les estimateurs de  $\mathbb{P}\{X > Y\}$  et  $\mathbb{P}\{X < Y\}$  sont biaisés, et que l'estimateur du bénéfice net ( $\Delta$ ) est également biaisé avec des valeurs qui tendent vers 0 (Efron, 1967; Koziol & Jia, 2009; Péron et al., 2018; Peto & Peto, 1972). De plus, il a été démontré que le biais est proportionnel au nombre de paires non informatives et du taux de censure (Buyse, 2008). A noter que la probabilité de la paire  $\{i, j\}$  d'être favorable ou défavorable en prenant en compte la valeur du seuil cliniquement pertinent  $\tau$  sachant  $x_i, y_j, \epsilon_i$ , et  $\eta_j$ , est notée  $\mathbb{P}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  ou  $\mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$ , respectivement. De façon générale, Péron et al. ont calculé le score  $p_{ij}$  des paires précédemment classées comme non informatives en utilisant l'estimation non paramétrique de la fonction de survie obtenue par la méthode de Kaplan-Meier, ainsi que les valeurs des couples  $(x_i, \epsilon_i)$  et  $(y_j, \eta_j)$ . Trois méthodes de calcul ont été proposées par Péron et al. afin de prendre en compte les temps jusqu'à censure (Péron et al., 2018).

Ces trois méthodes ont défini trois extensions de la méthode de Gehan visant à calculer le score  $p_{ij}$  de chaque paire non directement classable via une estimation de  $\mathbb{P}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\} - \mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  :

- La première est équivalente au test de Wilcoxon généralisé par Efron, et est nommée extension de Efron (Efron, 1967). En effet, Efron a souligné que l'estimation selon la statistique U de Gehan sous l'hypothèse alternative dépend de la distribution de la censure et que le test n'est valable que si la distribution de la censure est égale dans les groupes de traitement expérimental et contrôle. Il s'avère que le test d'Efron est plus puissant que le test de Gehan dans la plupart des situations (Efron, 1967; Latta, 1977).
- La deuxième suit le principe de l'extension d'Efron, et est nommée extension de Peto (Peto & Peto, 1972). Peto et Peto ont montré qu'en présence de censures, les scores de Gehan et les scores de Wilcoxon ne sont pas asymptotiquement équivalents, bien que les scores de Gehan soient présentés comme une généralisation des scores de Wilcoxon (Latta, 1977; Peto & Peto, 1972).
- La troisième est une modification de l'extension d'Efron et est nommée extension de Péron (Péron et al., 2018). C'est cette dernière qui permet de corriger les biais de censures dans le calcul du bénéfice net ( $\Delta$ ), et que nous allons développer ci-dessous.

#### 4.2 L'EXTENSION DE PERON

En présence de paires non informatives du fait des censures,  $\Delta$  tend vers 0 lorsque le taux de censure tend vers 100 %. En suivant la philosophie de la modification du test d'Efron proposée par Latta et le test de Wilcoxon généralisé par Peto et Peto, l'extension dite de Péron utilise les observations des patients issus des groupes E et C pour estimer une fonction de survie conjointe (E. Gehan, 1965; Latta, 1977). Ainsi, l'estimation des probabilités de survie n'est pas réalisée après les  $x_i$  et  $y_j$  les plus élevés si ça correspond à des observations censurées.

D'un autre côté, pour chaque paire non directement classable, la probabilité qu'elle soit classée favorable, défavorable ou neutre à la  $\lambda^{\text{ème}}$  priorité est calculée. Cependant, la somme de ces probabilités de survie n'est pas toujours égale à 1, car il existe également une probabilité que la paire soit classée non informative. Cela est directement conséquent des zones de temps où la fonction de survie n'est pas estimable par la méthode de Kaplan et Meier. De ce fait, lorsque  $\mathbb{P}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  et  $\mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  sont estimées selon la procédure d'extension de Péron, l'équation  $\widehat{\mathbb{P}}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\} = 1 - \widehat{\mathbb{P}}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  n'est plus valable. Au total, comme le montrent les **Tableaux 18** et **19** respectivement en cas d'un seul critère de jugement, l'estimation de  $\mathbb{P}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  se réalise identiquement que dans l'extension d'Efron, et l'estimation de  $\mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  se réalise de façon symétrique. Enfin, en cas de plusieurs critères de jugement hiérarchisés, Péron et al. ont introduit dans l'estimation du bénéfice net ( $\Delta$ ) une pondération  $w_{ij}$  pour le couple  $\{i, j\}$ . En se basant sur **1.11** et **1.12**, et dans le cas du classement des critères selon une hiérarchie

priorisée, le bénéfice net global issu de tous les niveaux de priorité, pour le  $\lambda^{\text{ème}}$  critère de jugement classé ( $\lambda = 1, \dots, L$ ) de la dernière priorité, notée  $\Delta(\lambda)$ , est calculé comme suit :

$$\hat{\Delta}(\lambda) = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m w_{ij}(\lambda) \cdot p_{ij}(\lambda)}{n \cdot m}$$

Le **Tableau 20** résume ainsi toutes les estimations possibles de  $w_{ij}(\lambda)$  et de  $p_{ij}(\lambda)$  en fonction de  $x_i, y_j, \epsilon_i$  et  $\eta_j$ , caractérisant l'estimation de  $\mathbb{P}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\} - \mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  réalisée à partir de l'estimateur de Kaplan-Meier, également appelé estimateur produit-limite  $\hat{S}(t)$ , de la fonction de survie basée sur l'ensemble des observations (Péron et al., 2018). Au total, lorsqu'une paire peut être classée comme favorable ou défavorable,  $p_{ij}$  prend la valeur -1 ou 1, respectivement. Pour les autres paires,  $p_{ij} \in [-1; +1]$ , car dans ce cas on ne peut qu'estimer la probabilité pour ces paires d'être favorables, défavorables ou neutres.

En résumé, Péron et al. ont proposé de calculer la participation au score  $p_{ij}$  de chaque paire non directement classable via une estimation de la probabilité pour chaque paire d'être classée favorable, défavorable ou neutre si les événements étaient observés, en absence de censures, en se basant sur les temps jusqu'à censure et sur la probabilité de survie dans chaque groupe, selon la formule :

$$\mathbb{P}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\} - \mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$$

Pour calculer  $p_{ij}$ , Péron et al. ont utilisé l'estimation de la fonction de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, et les couples  $(x_i, \epsilon_i)$  et  $(y_j, \eta_j)$ . Ainsi, dans le cas de deux observations censurées (cas où  $\epsilon_i$  et  $\eta_j$  sont égaux à 0), les estimations de  $\mathbb{P}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau\}$  et de  $\mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau\}$  utilisent respectivement la fonction intégrale de  $S_E(t)$  par rapport à  $S_C(t)$ , et la fonction intégrale  $S_C(t)$  par rapport à  $S_E(t)$ .

#### 4.3 CONCLUSION

Pour les quatre procédures (Efron, Peto, Gehan et Péron), l'estimation de  $\Delta^*$  tend vers zéro lorsque le taux de censure est élevé, même si cette tendance est moins forte pour les extensions dites d'Efron et de Péron. On sait que les comparaisons simples par paires classées selon le critère de type temps jusqu'à événement sont soumises en partie aux limitations dues surtout à la censure à droite, mais les paires peuvent être « approchées » en utilisant les estimations de la fonction de survie afin de supprimer la dépendance à la censure et d'améliorer l'efficacité du test (Luo et al., 2017; Péron et al., 2018). De plus, lorsque l'effet du traitement est retardé et/ou qu'il existe un taux de guérison, l'efficacité du test peut également être améliorée en utilisant un seuil  $\tau$  de pertinence clinique (Péron et al., 2016). Par ailleurs, la statistique de Gehan dépend davantage de la distribution des censures que celle de la méthode de Péron (ou même de l'extension de Peto ou d'Efron). Ainsi, les extensions dites d'Efron et de Péron ont des performances relativement proches pour analyser les variables de type temps jusqu'à événement, avec des performances plus puissantes que la procédure standard de Gehan en cas d'effet thérapeutique différé dans le temps, et légèrement plus puissantes en cas d'effet proportionnel (Péron et al., 2018).

En outre, en cas de taux de censure très élevé la procédure dite d'Efron est mise en défaut. Dans ce cas, l'extension dite de Péron fournit après correction une estimation non biaisée du bénéfice net ( $\Delta$ ), et permet de rejeter l'hypothèse nulle avec une meilleure puissance. L'extension dite de Peto est performante pour rejeter l'hypothèse nulle. Son profil de puissance est légèrement meilleur que celui de la procédure standard de Gehan. Cependant, l'estimation du bénéfice net ( $\Delta$ ) selon la procédure dite de Peto présente un biais non corrigeable sous l'hypothèse alternative. Un des intérêts majeurs de la GPC étant d'estimer un paramètre cliniquement pertinent, il est recommandé alors d'utiliser l'extension dite de Péron pour analyser les variables de type temps jusqu'à événement, surtout en cas d'un risque de censures élevé.

**Tableau 18.** Estimation de  $\mathbb{P}\{x_i^0 > y_j^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  selon la procédure d'Efron et de Péron dans le cas d'un classement des paires selon un critère de jugement de type temps jusqu'à évènement, en fonction des couples  $(x_i, \epsilon_i)$  et  $(y_j, \eta_j)$ . Le seuil  $\tau$  reflète une différence cliniquement pertinente entre deux résultats.

$(\epsilon_i, \eta_j)$	$x_i - y_j > \tau$	$x_i - y_j < -\tau$	$ x_i - y_j  \leq \tau$
(1,1)	+1	-1	0
(0,1)	+1	$\frac{\hat{S}_E(y_j + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)}$	$\frac{\hat{S}_E(y_j + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)}$
(1,0)	$1 - \frac{\hat{S}_C(x_i - \tau)}{\hat{S}_C(y_j)}$	0	0
(0,0)	$1 - \frac{\hat{S}_C(x_i - \tau)}{\hat{S}_C(y_j)} - \int_{\substack{t > (x_i - \tau) \\ t \in \{y_j\} \\ \eta_j = 1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_E(t + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_C(t)$	$-\int_{\substack{t > y_j \\ t \in \{y_j\} \\ \eta_j = 1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_E(t + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_C(t)$	$-\int_{\substack{t > y_j \\ t \in \{y_j\} \\ \eta_j = 1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_E(t + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_C(t)$

**Tableau 19.** Estimation de  $\mathbb{P}\{y_j^0 > x_i^0 + \tau | x_i, y_j, \epsilon_i, \eta_j\}$  selon la procédure de Péron dans le cas d'un classement des paires selon un critère de jugement de type temps jusqu'à évènement, en fonction des couples  $(x_i, \epsilon_i)$  et  $(y_j, \eta_j)$ . Le seuil  $\tau$  reflète une différence cliniquement pertinente entre deux résultats.

$(\epsilon_i, \eta_j)$	$x_i - y_j > \tau$	$x_i - y_j < -\tau$	$ x_i - y_j  \leq \tau$
(1,1)	0	+1	0
(0,1)	0	$\frac{\hat{S}_E(y_j + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)}$	0
(1,0)	$1 - \frac{\hat{S}_C(x_i - \tau)}{\hat{S}_C(y_j)}$	+1	$\frac{\hat{S}_C(x_i + \tau)}{\hat{S}_C(y_j)}$
(0,0)	$-\int_{\substack{t > x_i \\ t \in \{x_i\} \\ \epsilon_i=1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_C(t + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_E(t)$	$1 - \frac{\hat{S}_E(y_j - \tau)}{\hat{S}_E(x_i)} - \int_{\substack{t > (y_j - \tau) \\ t \in \{x_i\} \\ \eta_j=1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_C(t + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_E(t)$	$-\int_{\substack{t > x_i \\ t \in \{x_i\} \\ \epsilon_i=1}}^{\infty} \frac{\hat{S}_C(t + \tau)}{\hat{S}_E(x_i)\hat{S}_C(y_j)} d\hat{S}_E(t)$

**Tableau 20.** Valeurs de  $w_{ij}(\lambda)$  et de  $p_{ij}(\lambda)$  attribuées à chaque paire d'individus  $\{i, j\}$  dans le cas où  $L$  résultats différents sont classés par ordre de priorité ( $\lambda = 1, \dots, L$ ).

Priorité	$w_{ij}(\lambda)$	$p_{ij}(\lambda)$
1	1	$\mathbb{P}\{(x_{i1}^0 > y_{i1}^0 + \tau_1)   x_{i1}, y_{j1}, \epsilon_{i1}, \eta_{j1}\} - \mathbb{P}\{(y_{j1}^0 > x_{j1}^0 + \tau_1)   x_{i1}, y_{j1}, \epsilon_{i1}, \eta_{j1}\}$
$\lambda$	$\mathbb{P}\left\{\bigcap_{\lambda=1}^{\lambda-1} (x_{i\lambda}^0 - y_{i\lambda}^0 < \tau_\lambda)   x_{i\lambda}, y_{j\lambda}, \epsilon_{i\lambda}, \eta_{j\lambda}\right\}$	$\mathbb{P}\{(x_{i\lambda}^0 > y_{i\lambda}^0 + \tau_\lambda)   x_{i\lambda}, y_{j\lambda}, \epsilon_{i\lambda}, \eta_{j\lambda}\} - \mathbb{P}\{(y_{j\lambda}^0 > x_{j\lambda}^0 + \tau_\lambda)   x_{i\lambda}, y_{j\lambda}, \epsilon_{i\lambda}, \eta_{j\lambda}\}$



## CHAPITRE III : LA $\beta$ -GLUCURONIDASE COMME BIOMARQUEUR PRÉDICTIF DE LA SÉVÉRITÉ DE LA DIARRHÉE INDUITE PAR L'IRINOTÉCAN

### 1 INTRODUCTION

---

Depuis presque trois décennies, l'irinotécan participe largement au paysage thérapeutique anti-tumoral, surtout du cancer colorectal, pancréatique et gastrique, entre autres. L'irinotécan (Campto<sup>®</sup>, Camptosar<sup>®</sup>) a été approuvé dans le cadre du traitement du cancer colorectal métastatique il y a plus de 25 ans au Japon en janvier 1994, en France en Mai 1995 puis aux Etats-Unis en juin 1996, (Saijo, 1996). L'irinotécan a été initialement développé par la compagnie japonaise Yakult Honsha qui avait formé une alliance industrielle en 1984 avec le groupe pharmaceutique japonais Daiichi. Le développement clinique de l'irinotécan a été basé sur les recherches réalisées précédemment aux Etats-Unis (Wall & Wani, 1995). La première publication scientifique concernant l'activité anti-tumorale de l'irinotécan a été faite au Japon en 1987, 2 ans après la découverte de l'ADN topo-isomérase I (TOP I), cible thérapeutique de l'irinotécan (Kirkegaard & Wang, 1985; Nitta et al., 1987; J. C. Wang, 1971).

L'irinotécan (7-ethyl-10-[4(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy camptothecin ; CPT-11) est un dérivé hémisynthétique hydrosoluble de la camptothécine. La camptothécine est une toxine alcaloïde isolée initialement en 1966 de la tige de l'arbre *Camptotheca acuminata* (famille des *Nyssaceae*), originaire du sud de la Chine (Wall et al., 1966). La camptothécine a montré une activité spectaculaire chez des souris inoculées par des cellules de leucémie L1210 et P388, lorsqu'elle a été testée dans le cadre du programme de dépistage anti-tumoral du National Cancer Institute (Kessel, 1971). L'irinotécan, caractérisé par une pharmacologie complexe, inhibe spécifiquement la TOP I, dont l'activité enzymatique nucléaire module la topologie de l'ADN cellulaire pendant la réplication, la transcription et la réparation (Champoux, 2001; L. Stewart et al., 1998). La formation du complexe CPT-11–TOP I–ADN, spécifique de la phase S, induit des lésions simple-brin de l'ADN par blocage de la fourche de réplication de l'ADN, provoquant alors un arrêt du cycle cellulaire suivi de l'apoptose, caractérisant ainsi l'activité cytotoxique de l'irinotécan. L'irinotécan est désigné comme une pro-drogue (CPT-11), rencontrant in vivo des voies de biotransformation enzymatique complexes. En effet, la conversion métabolique hépatique et intestinale de l'irinotécan, l'élimination urinaire, la sécrétion biliaire et l'excrétion fécale sont les principales voies pharmacocinétiques de l'irinotécan chez les animaux et les humains (Mathijssen et al., 2001).

D'un autre côté, le microbiote intestinal interagit généralement avec les agents anticancéreux de manière bidirectionnelle, influençant à la fois leur activité thérapeutique et leur toxicité (Iida et al., 2013; Viaud et al., 2013). Ainsi, le microbiote intestinal représente au niveau individuel un maillon majeur dans la révélation de la balance bénéfice-risque du traitement anti-tumoral. Or, une enzyme bactérienne intestinale, la  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) joue un rôle majeur dans la pharmacocinétique et le métabolisme de l'irinotécan,

constituant même l'acteur central de l'activation du CPT-11 en un métabolite actif toxique au niveau intestinal ; le SN-38 (Takasuna et al., 1996; Wallace et al., 2010). La BGUS exacerbe ainsi la toxicité gastro-intestinale induite par l'irinotécan. Dans ce contexte, il existe un intérêt essentiel de mieux décrire l'interaction entre l'irinotécan et la BGUS afin de prédire la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan. Mieux caractériser et décrire cette approche prédictive basée sur l'activité intestinale de la BGUS pourrait fournir un outil intéressant pour réduire la morbidité induite par l'irinotécan, tout en améliorant à la fois la tolérance et l'efficacité de ce dernier grâce à une activité anti-tumorale optimale et un risque de toxicité réduit. C'est la démarche que nous avons décidé d'entreprendre à travers ce chapitre III et qui a donné lieu à l'article N°1 de cette thèse (**Annexe A**) (Chamseddine et al., 2019).

## 2 VOIES METABOLIQUES COMPLEXES DE L'IRINOTÉCAN

---

### 2.1 GENERALITES

Schématiquement, le métabolisme de l'irinotécan peut être décrit en trois étapes majeures, illustrées dans les **Figures 9** et **10** : (1) la conversion de la pro-drogue hydrosoluble CPT-11 en son métabolite actif, le dérivé SN-38, grâce à l'action enzymatique de l'enzyme la carboxylestérase 2 humaine (CES2). L'activité de CES2 se fait de façon ubiquitaire au niveau des tissus, avec une prépondérance tissulaire au niveau hépatique, (2) la détoxification du SN-38 par l'enzyme uridine diphosphate-glucuronosyl transférase (UGT) 1A1, générant alors le métabolite inactif SN-38-glucuronide (SN-38G) qui est secondairement exporté dans l'intestin via les voies biliaires, et (3) la réactivation du SN-38G par l'enzyme bactérienne intestinale  $\beta$ -glucuronidase (BGUS), restaurant localement au niveau intestinal le SN-38 qui peut alors être réabsorbé par la suite (Chamseddine et al., 2019).

Par ailleurs, notons qu'environ 95 % et 50 % du SN-38 et du CPT-11, respectivement, sont liés aux protéines plasmatiques, et la demi-vie plasmatique du SN-38 est relativement longue (environ 10 heures) par rapport aux autres camptothécines (Freyer et al., 1997 ;Mathijssen et al., 2001). D'un autre côté, pour la plupart des études de phase I, il y avait une relation linéaire entre l'aire sous la courbe ou AUC (pour Area Under the Curve en anglais) de la concentration plasmatique en fonction du temps du SN-38 et les concentrations plasmatiques d'irinotécan, ce qui suggère un modèle pharmacocinétique linéaire (Freyer et al., 1997 ;Mathijssen et al., 2001). Au cours de ces essais de phase I, les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont ainsi donné les résultats suivants (Mathijssen et al., 2001; Merrouche et al., 1997; te Poele & Joel, 1999) :

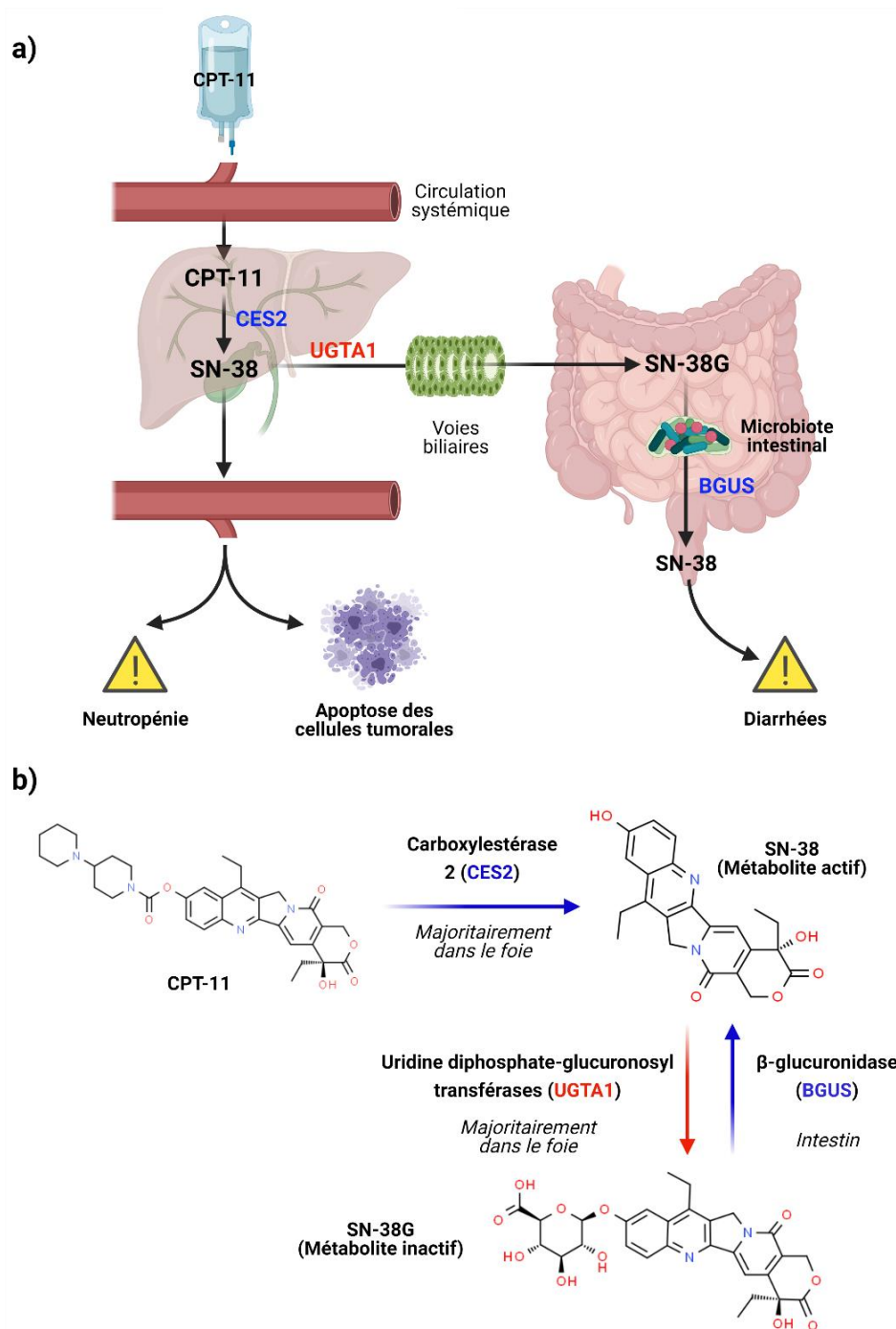
- La pharmacocinétique de l'irinotécan est linéaire dans la large gamme des posologies administrées analysées (33 mg/m<sup>2</sup> à 750 mg/m<sup>2</sup>) ;
- Le nombre de cycles de chimiothérapie n'influence pas la pharmacocinétique de l'irinotécan ;
- L'intensité des principales toxicités rencontrées avec l'irinotécan (ex. neutropénie, diarrhée, mucites, nausées et vomissements) est corrélée à l'AUC d'exposition au CPT-11 et à son métabolite actif SN-38.

L'élucidation de la pharmacologie complexe de l'irinotécan devrait permettre de mieux comprendre sa toxicité, son efficacité ainsi que potentiellement les mécanismes de résistance des tumeurs à son activité. En conclusion, afin de mieux caractériser la balance bénéfice-risque de l'irinotécan, ces trois étapes ont été largement analysées pour essayer d'identifier des biomarqueurs d'activité ou de toxicité de l'irinotécan (Chamseddine et al., 2019; M. Chen et al., 2017; Cheng et al., 2017; Y. Qin et al., 2018; Roberts et al., 2013; Wallace et al., 2010; Wells et al., 2004). Ainsi, ce chapitre III présente l'analyse que nous avons réalisée concernant la  $\beta$ -glucuronidase intestinale comme possible biomarqueur prédictif de la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.

## 2.2 HYDROLYSE DE L'IRINOTECAN PAR ACTIVATION DE LA CES2

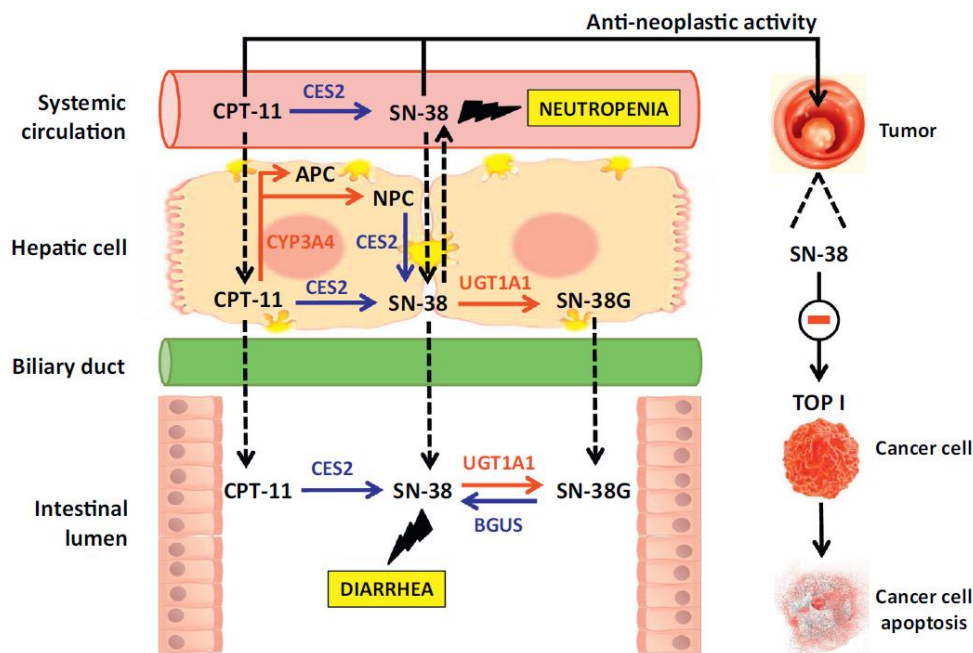
L'irinotécan est unique parmi les dérivés de la camptothécine, car il nécessite une hydrolyse enzymatique pour le clivage de la liaison carbamate entre la fraction camptothécine et la chaîne latérale dipipéridino, principalement par l'intermédiaire de CES2, une enzyme catalytique dans les tissus. La CES2 est l'isoforme clef à haute efficacité catalytique parmi les trois carboxyestérases humaines (CES1A1, CES2 et CES3) (Sanghani et al., 2004; Smith et al., 2006), et est l'enzyme prédominante dans les fractions microsomales hépatiques, de l'iléon et du jéjunum (Guichard et al., 1999; Takasuna et al., 1996). La CES2 est également exprimée dans le cœur, les muscles squelettiques, la rate et les reins (Sanghani et al., 2004; Wu et al., 2003). La CES2 convertit une petite fraction (<3 %) de l'irinotécan en son dérivé actif, le SN-38, qui est responsable de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotécan (Mathijssen et al., 2001). En effet, le SN-38 est 100 à 1000 fois plus puissant et toxique que l'irinotécan en tant qu'inhibiteur du TOP I (Bissery et al., 1996). Néanmoins, le SN-38 ne peut pas être administré directement en raison de difficultés liées à sa solubilité et à sa toxicité par voie intraveineuse directe.

**Figure 9.** Schématisation du métabolisme pharmacologique de l'irinotécan (CPT-11).



a) Principales enzymes intervenant dans la biotransformation complexe de l'irinotécan induisant à la fois son activité anti-tumorale et sa toxicité. Les principales enzymes impliquées dans le métabolisme du CPT-11 sont indiquées en bleu lorsque leur action est activatrice, et en rouge lorsque leur fonction est détoxifiante. La conversion de l'irinotécan en un métabolite actif, le SN-38, est le produit de deux actions enzymatiques distinctes : celle de l'enzyme carboxylestérase 2 (CES2), majoritairement hépatique, et celle de l'enzyme bactérienne  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) intestinale. Suite à l'action de la BGUS, le SN-38G est réactivé, libérant alors le SN-38 dans le compartiment intestinal. Le SN-38 est responsable à la fois de l'efficacité du CPT-11 grâce à son action apoptotique anti-tumorale via l'inhibition de la TOP I, ainsi que de la toxicité du CPT-11 (majoritairement au niveau gastro-intestinal en induisant des diarrhées). Le SN-38 est quant à lui détoxifié et inactivé en SN-38G, majoritairement au niveau hépatique, grâce à l'action de glucuronidation de l'enzyme uridine diphosphate-glucuronosyl transférase (UGT) 1A1. b) Le CPT-11 subit d'une part une activation (flèche bleue) secondaire à la conversion par CES2 (au niveau hépatique) ou par BGUS (au niveau intestinal), et d'autre part une inactivation (flèche rouge) la glucuronidation par UGTA1 (au niveau hépatique), conduisant à la formation du métabolite actif (SN-38) et inactif (SN-38G), respectivement.

**Figure 10.** Les voies d'activation et de désactivation complexes de l'irinotécan.



Les principales étapes du métabolisme complexe de l'irinotécan (CPT-11) peuvent être décrites comme suit : (1) Le CPT-11 est converti et activé en SN-38 par hydrolyse de la carboxylestérase 2 (CES2) dans divers tissus. (2) Ensuite, le SN-38 est désactivé en SN-38G par l'enzyme uridine diphosphate-glucuronosyl transférase (UGT) 1A1 hépatique. (3) En outre, le CPT-11 subit une oxydation par le CYP3A4 au niveau hépatique, ce qui donne les métabolites inactifs APC et NPC, ce dernier subit également une conversion hydrolytique activatrice par la CES2 en SN-38. (4) Le CPT-11, le SN-38 et le SN-38G sont ensuite transportés par le canal biliaire vers la lumière intestinale où le  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) bactérienne intestinale peut réactiver le SN-38G en SN-38, induisant alors une diarrhée. Les voies d'activation et de désactivation enzymatiques sont représentées par des flèches bleues et rouges, respectivement. Les effets secondaires toxiques induits par le CPT-11 sont représentés par des symboles sous forme d'éclairs noirs. L'activité anti-tumorale du SN-38 est décrite par l'inhibition de l'ADN topoisomérase I (TOP I) conduisant à l'apoptose des cellules cancéreuses, représentée par le signe "négatif" rouge. Les flèches noires en pointillés représentent le transport du CPT-11 et de son métabolite entre les compartiments systémique, hépatique et intestinal. Au total, plusieurs classes enzymatiques contribuent au métabolisme de l'irinotécan : la CES2, l'UGT1A1, le CYP3A4 et la BGUS. Cette figure a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2019).

### 2.3 CONVERSION REVERSIBLE pH-DEPENDANTE DE L'IRINOTÉCAN ET DE SES MÉTABOLITES

Les données de chromatographie liquide à haute performance ont montré que l'irinotécan et ses métabolites existent sous deux formes distinctes en fonction du pH. Il s'agit d'une forme carboxylate anionique inactive (à pH physiologique basique ou neutre) et d'une forme lactone non ionique active (à pH acide) (Mathijssen et al., 2001). Dans le cadre d'un environnement à pH physiologique basique ou neutre, la forme lactone est précaire et est rapidement convertie en sa forme carboxylate, qui ne peut pas traverser la membrane cellulaire et qui est dix fois moins active que la forme lactonique. La génération de cette forme inactive fait suite à une hydrolyse réversible qui favorise la forme carboxylate hydroxyacide à cycle ouvert. A l'inverse, un environnement plus acide (pH 3 à 5) favorise la forme la plus stable et la plus active de l'irinotécan, qui génère la forme  $\alpha$ -hydroxy- $\delta$ -lactone à cycle fermé (Boyd et al., 2001).

Le cycle lactone intact est un facteur important dans l'activité anti-tumorale et la cytotoxicité de l'irinotécan et du SN-38 (Gupta et al., 1994; Redinbo et al., 1998; L. Stewart et al., 1998). En effet, la forme lactone

a une absorption intestinale 10 fois supérieure à la forme carboxylate, en raison de son transfert passif dans les entérocytes (contrairement au transport actif de la forme carboxylate), ce qui correspond à un effet cytotoxique plus important (Kobayashi et al., 1999).

La sensibilité au pH de l'irinotécan et de tous ses métabolites signifie que ces derniers risquent de se transformer de produits actifs en produits inactifs, et vice-versa. Cette sensibilité au pH leur confère également des caractéristiques d'absorption faibles comme les acides gras à chaîne courte, ce qui suggère que l'alcalinisation orale de la lumière intestinale pourrait être efficace pour réduire les effets secondaires digestifs liés à l'irinotécan. Théoriquement, pour prévenir la diarrhée induite par l'irinotécan, cette alcalinisation orale nécessiterait la consommation quotidienne de 2 à 3 litres par jour d'eau fortement alcalinisée (Takeda et al., 2001).

#### 2.4 GLUCURONIDATION DE L'IRINOTÉCAN PAR L'ACTION DETOXIFIANTE DE L'UGT1A1

La glucuronidation hépatique, connue sous le nom de métabolisme hépatique de phase II, est un acteur clef de la détoxification des médicaments (Guillemette, 2003). Jusqu'à un 1/10<sup>ème</sup> des 200 médicaments les plus prescrits aux États-Unis sont glucuronidés (Williams et al., 2004). Parmi eux, les agents anticancéreux (ex. étoposide, épirubicine, irinotécan et sorafenib), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ex. indométhacine, diclofénac et naproxène) et les agents antiviraux (ex. zidovudine) sont détoxiqués par ce mécanisme hépatique (Rowland et al., 2013). Ainsi, le foie joue un rôle majeur dans le processus de détoxification de l'irinotécan, et donc du SN-38. En effet, le taux de bilirubine total de base est un facteur permettant de déterminer la posologie appropriée d'irinotécan chez les patients atteints de cancer et présentant un dysfonctionnement hépatique. Le SN-38 est principalement détoxifié dans le foie par l'activité de l'UGT1A1, qui appartient à une superfamille d'enzymes microsomiales. L'UGT1A1 est une sous-famille d'enzymes UGT qui permet la voie de glucuronidation aux xéno- et endobiotiques. Ce processus de détoxification de l'irinotécan est facilité par le transfert de l'acide glucuronique du cofacteur UDP-glucuronique vers le SN-38, ce qui entraîne la formation de 10-O-glucuronoyl-SN-38 (SN-38G), un métabolite hydrosoluble et glucuronidé inactif de l'irinotécan. Le SN-38G est ensuite évacué vers la lumière intestinale par le canal biliaire.

La glucuronidation est assurée par l'une des neuf isoformes d'enzymes UGT1A fonctionnelles (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 et UGT1A10). Ces isoformes sont codées par un seul locus du gène *UGT1A* composé de plusieurs premiers exons sur le chromosome 2q3 (Hanioka et al., 2001). L'isoforme UGT1A1 est considérée comme étant principalement active dans la glucuronidation du SN-38 (Hanioka et al., 2001; Iyer et al., 1999). Cependant, il a été démontré que l'isoforme UGT1A7 est environ 20 fois plus active au pH physiologique que l'UGT1A1 (Ciotti et al., 1999).

La présence de sept répétitions de dinucléotides TA (appelée génotype TA7/TA7) caractérise le variant UGT1A1\*28 et est associée à des niveaux réduits d'expression du gène *UGT1A1* (Hanioka et al., 2001; Iyer et al., 1999). Il en résulte une réduction d'environ 50 % de la capacité de glucuronidation et de détoxification du SN-38 par l'UGT1A1 en cas de variant UGT1A1\*28, avec donc une accumulation entérique plus

importante du SN-38 (Toffoli et al., 2006). Par conséquent, le variant UGT1A1\*28 et certains autres variants polymorphes de l'UGT1A1 sont corrélés à un risque plus élevé de toxicité grave induite par l'irinotécan (en particulier la neutropénie) (Hoskinset al., 2007 ; Innocentiet al., 2004,2009). A noter que l'UGT1A1\*28 est très fréquent chez les personnes d'origine caucasienne (26–31 %) et africaine (42–56 %) et moins fréquent chez les personnes d'origine asiatique (9 – 16 %) (Beutleret al., 1998 ;Hallet al., 1999).

## 2.5 OXYDATION DE L'IRINOTÉCAN PAR L'ACTION DETOXIFIANTE DU CYP3A4

L'activité du CYP3A4 engendre au niveau hépatique une oxydation de l'anneau pipéridino terminal. Ainsi, le CYP3A4 participe à la conversion du SN-38 en métabolites inactifs. Parmi les métabolites inactifs de l'irinotécan qui en résultent, nous retrouvons le NPC (7-éthyl-10-(4-amino-1-pipéridino) carbonyloxy-camptothécine) et également l'APC (7-éthyl-10-[4-N-(acide 5-aminopentanoïque)-1-pipéridino] carbonyloxy-camptothécine) (Mathijssen et al., 2001). L'APC est peu converti en SN-38 par la CES2 et il est également au moins 100 fois moins actif que le SN-38. Les métabolites APC et de NPC sont considérés comme produits d'élimination majeurs et mineurs du CPT-11, respectivement (Mathijssen et al., 2001).

L'excrétion intestinale et biliaire à la fois de l'irinotécan et de ses métabolites est significativement associée à l'augmentation de la concentration colique en SN-38 qui contribue à la gravité de la diarrhée retardée induite par l'irinotécan (Gupta et al., 1994; Itoh et al., 2004). Au total, le CYP3A4 et l'UGT1A1 sont tous deux responsables de l'élimination et de la détoxification de l'irinotécan, limitant ainsi indirectement la quantité et la durée de l'exposition au SN-38.

## 3 LA BIOTRANSFORMATION DE L'IRINOTÉCAN PAR LA $\beta$ -GLUCURONIDASE INTESTINALE

---

### 3.1 ROLE DU MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote humain est défini comme l'ensemble des micro-organismes vivant dans le tractus digestif humain et principalement localisé au niveau de l'intestin grêle et du côlon, l'acidité gastrique freinant la colonisation de l'estomac. Le répertoire génétique microbien (microbiome) représente une très grande diversité estimée à environ 100 à 150 fois le génome humain (Fujimura et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007). Quant au microbiote, il constitue environ 1 – 2 % de la masse corporelle d'un adulte (Fujimura et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007). On dénombre environ 160 espèces bactériennes, avec une répartition suivant un gradient de concentration de proximal en distal, avec une densité maximale au niveau du côlon distal (Fujimura et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007). Au total, le microbiote équivaut à environ  $10^{13}$  micro-organismes par personne et par gramme d'échantillon fécal, soit un rapport de 10:1 avec les cellules humaines (Fujimura et al., 2010; Ley et al., 2006; J. Qin et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007).

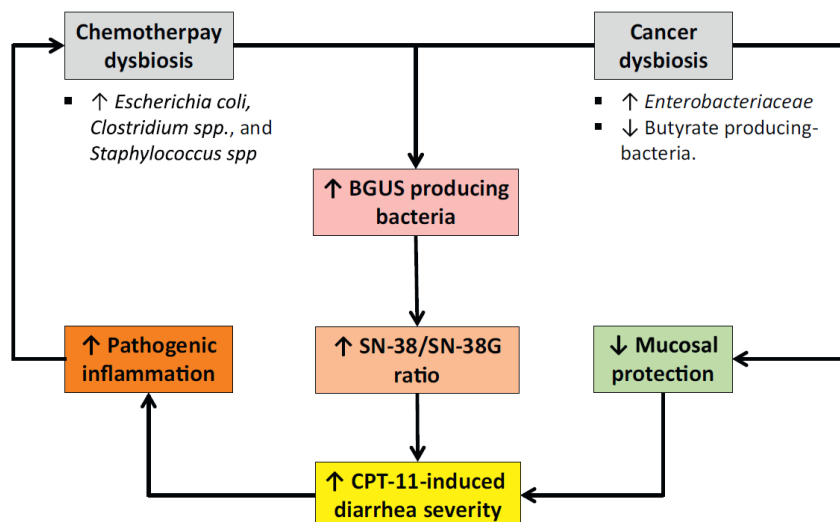
Le microbiote intestinal interagit avec les agents anti-tumoraux, régulant leur toxicité et leur efficacité (**Tableaux 21** et **22**) (Iida et al., 2013; Viaud et al.,2013). Cette influence thérapeutique bidirectionnelle est coordonnée par de multiples mécanismes, parmi lesquels les réponses immunitaires médiées à la fois par le patient et le métabolisme microbien intestinal (Dzutsev et al., 2015 ; Fujimura et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007).

En effet, le métabolisme microbien intestinal des agents anti-tumoraux peut entraîner leur activation, leur inactivation ou leur conversion en métabolites toxiques (Stringer et al., 2009 ; T. Wang et al., 2012 ; Zwieler et al., 2011). Parmi les médicaments biotransformés par le microbiote intestinal, l'irinotécan est l'un des agents anti-tumoraux les plus étudiés (Lin et al., 2012; Takasuna et al., 1998). Ainsi, une étude a montré que les souris axéniques (sans germes) toléraient mieux l'irinotécan et présentaient moins de toxicité intestinale que les souris holoxéniques (au microbiote intact) (Brandi et al., 2006).

La diversité du microbiote intestinal est relativement stable tout au long de la vie adulte, mais il existe une très forte variabilité interindividuelle en terme de composition, et chaque individu a un microbiote intestinal qui lui est propre. (Ley et al., 2006). La modification de la composition et de la structure du microbiote intestinal chez les individus sains est appelée dysbiose. La dysbiose est favorisée à la fois par le cancer et la chimiothérapie. Ainsi, dans le cas d'un patient recevant une chimiothérapie à base d'irinotécan, la dysbiose se caractérise comme suit (**Figure 11**) :

- Une dysbiose induite par le cancer qui est associée d'une part à une augmentation des bactéries de la famille des Enterobacteriaceae et d'autre part à une diminution des bactéries productrices de butyrate (Fujimura et al., 2010; Lin et al., 2012; Wang et al., 2012). Il en résulte une protection de la muqueuse intestinale diminuée.
- Une dysbiose induite par l'irinotécan qui est associée à une augmentation des bactéries tels que *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Clostridium* spp. Ces dernières constituent la majorité des bactéries participant à la translocation bactérienne intestinale. Il en découle également une inflammation intestinale accrue (Forsgård et al., 2016; Shin et al., 2015).

**Figure 11.** La boucle de la dysbiose, induite d'une part par le cancer et d'autre par la chimiothérapie, augmente la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.



La dysbiose, induite par le cancer et la chimiothérapie, favorise principalement l'augmentation des bactéries productrices de la BGUS. L'augmentation de l'activité de la BGUS entretient l'élévation du rapport des métabolites SN-38/SN-38G, augmentant alors la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan (CPT-11). Simultanément, on observe également une diminution de la protection de la muqueuse intestinale et une augmentation de l'inflammation intestinale. Il en résulte une boucle d'une dysbiose induite par le cancer et la chimiothérapie exacerbant encore plus la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.

Cette figure a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2019).



**Tableau 21.** Le microbiote influence la toxicité gastro-intestinale induite par les agents anti-tumoraux.

Bacteria	Mechanism of modulation	Anticancer agents	Toxicity	Reference(s)
Gut bacteria expressing BGUS (Enterobacteriaceae, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> cluster XIVa and IV).	Reactivation of CPT-11 (SN-38G conversion to SN-38) by the intestinal bacterial BGUS.	CPT-11	↑ CPT-11-induced gastrointestinal toxicity	Lin et al., 2012; Wallace et al., 2010
Not known.	Protection of intestinal epithelium by the production of bacterial metabolites (butyrate etc). Reduced activity of intestinal epithelial carboxylesterase.	CPT-11	↓ CPT-11-induced gastrointestinal toxicity	Kurita et al., 2011; Lin et al., 2012
Not known.	Microbial activation of drug p-gp transporter efflux TLR2 signaling.	MTX	↓ MTX-induced gastrointestinal toxicity	Frank et al., 2015
Anaerobes, streptococci, <i>Bacteroides</i> .	Reduced diversity and shifts in relative bacterial abundance.	MTX	↑ CID	Fijlstra et al., 2015
<i>B. fragilis</i> and <i>Burkholderia Cepacia</i> .	Bacterially mediated B vitamin production and polyamine transport. Stimulation of Treg response.	CTLA-4 blockade immunotherapy	↓ CTLA4-induced gastrointestinal toxicity	Dubin et al., 2016; Vétizou et al., 2015

Ce tableau a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2019).

**Tableau 22.** Le microbiote influence la cytotoxicité induite par les agents anti-tumoraux.

Bacteria	Mechanism of modulation	Anticancer agents	Efficacy	Reference(s)
Gram-negative <i>E. coli</i> , Gram positive <i>Listeria welshimer</i> .	Metabolic biotransformation (reduction, hydrolysis, acetylation etc).	Fludarabine	↑ Cytotoxicity	Lehouritis et al., 2015
Gram-negative <i>E. coli</i> , Gram positive <i>Listeria welshimeri</i> , <i>Mycoplasma</i> .	Metabolic biotransformation. Drugs derivatives Inactivated by bacterial encoded nucleoside phosphorylases.	Gemcitabine Cladribine Daunorubicine 5-Fluor-2'-deoxyuridine 5-trifluorothymidine	↓ Cytotoxicity	Bronckaers et al., 2008; Lehouritis et al., 2015; Vande Voorde et al., 2014
Not known.	Mediated by TLR4 ROS production by Tumor-associated myeloid cells (TAMC).	Platinum agents	↑ Cytotoxicity	lida et al., 2013
<i>L. johnsonii</i> , <i>L. murinus</i> , <i>E. hirae</i> , Segmented filamentous bacteria.	Translocation of bacteria. Mediated accumulation of TH17 and TH1- cell response.	Cyclophosphamide Doxorubicin	↑ Cytotoxicity	Daillère et al., 2016; Viaud et al., 2013
<i>Ruminococcus</i> , <i>Alistipes shahii</i> .	Inflammatory response primed by TAMC.	CpG-oligodeoxynucleotides immunotherapy	↑ Immunotherapy response	lida et al., 2013
<i>B. fragilis</i> , <i>B. cepacia</i> and <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> .	Decreased activation of splenic effector CD4+ T cell and tumor infiltrating lympho- cytes.	CTLA-4 blockade immunotherapy	↑ Immunotherapy response	Vétizou et al., 2015
<i>B. breve</i> and <i>B. longum</i> .	Tumor-specific CD8+ T-cell induction in tumor microenvironment.	PD-L1-blockade immunotherapy	↑ Immunotherapy response	Goto et al., 2014; Sivan et al., 2015

Ce tableau a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2019).

### 3.2 ALTERATIONS HISTOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DE LA BARRIÈRE ENTERIQUE

La chimiothérapie et la radiothérapie induisent des altérations de la barrière entérique. Dans le cas de l'irinotécan, le SN-38 réactivé dans le côlon provoque une détérioration de la barrière intestinale, détruisant les cellules épithéliales intestinales tout en limitant leur prolifération (Araki et al., 1993; Catimel et al., 1995; S. Chen et al., 2013; Kurita et al., 2000; X. B. Lin et al., 2014). Par ailleurs, il a été aussi décrit sous irinotécan une disparition des villosités intestinales, des réponses inflammatoires complexes et une perte de l'architecture de la muqueuse intestinale (DuongVan Huyen et al., 1998 ; Gibson et al., 2003 ; Ikuno et al., 1995 ; Kurita et al., 2011). A noter que ces altérations histologiques intestinales majeures ont été décrites dans différentes parties de l'intestin grêle et du gros intestin de la souris, ainsi que dans le côlon des patients (Araki et al., 1993 ; Cao et al., 1998 ; Chen et al., 2013 ; Linet et al., 2014 ; Melo et al., 2008; Takasuna et al., 1998 ; Wessner et al., 2007 ; Yang et al., 2006). L'irinotécan perturbe également les protéines des jonctions serrées intercellulaires des cellules épithéliales de l'intestin et du côlon en réduisant l'expression de l'occludine et de la claudine-1 (l'une des principales protéines de la jonction serrée) (Nakao et al., 2012). Par conséquent, l'irinotécan provoque une augmentation de la perméabilité intestinale. Au total, il en résulte une diarrhée ainsi qu'une translocation systémique des bactéries vers les ganglions lymphatiques mésentériques ou spléniques (Brandi et al., 2006; Cao et al., 1998; S. Chen et al., 2013; Forsgård et al., 2016; C. S. Lee et al., 2014; Melo et al., 2008; Nakao et al., 2012).

### 3.3 MODIFICATIONS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE INTESTINAL

Les altérations histologiques induits par l'irinotécan sont associées à une amplification de l'inflammation intestinale (Cao et al., 1998; Melo et al., 2008). En effet, l'apoptose et les lésions de l'ADN des cellules épithéliales intestinales induites par l'irinotécan génèrent un stress oxydatif et la formation d'espèces réactives de l'oxygène ou ROS (pour Reactive Oxygen Species en anglais) (C. S. Lee et al., 2014). Les ROS agressent directement la muqueuse intestinale déclenchant une cascade inflammatoire et activant la voie du facteur nucléaire- $\kappa$ B ou NF- $\kappa$ B (pour Nuclear Factor-kappa B en anglais).

Or, l'activation de la voie NF- $\kappa$ B est capable de réguler et d'amplifier l'expression d'environ 200 gènes. Parmi ces gènes, nombreux sont potentiellement impliqués dans la coordination de l'adhésion cellulaire, l'apoptose et/ou la survie des cellules épithéliales intestinales (Cao et al., 1998; C. C. Chen et al., 1995; Kase et al., 1997; C. S. Lee et al., 2014; Marini et al., 2003; H. Sakai et al., 1997; Sonis, 2004; Trifan et al., 2002). Ainsi, l'altération du processus inflammatoire constitue un circuit fermé renforçant la perméabilité intestinale et la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.

### 3.4 RÔLE DE LA $\beta$ -GLUCURONIDASE INTESTINALE

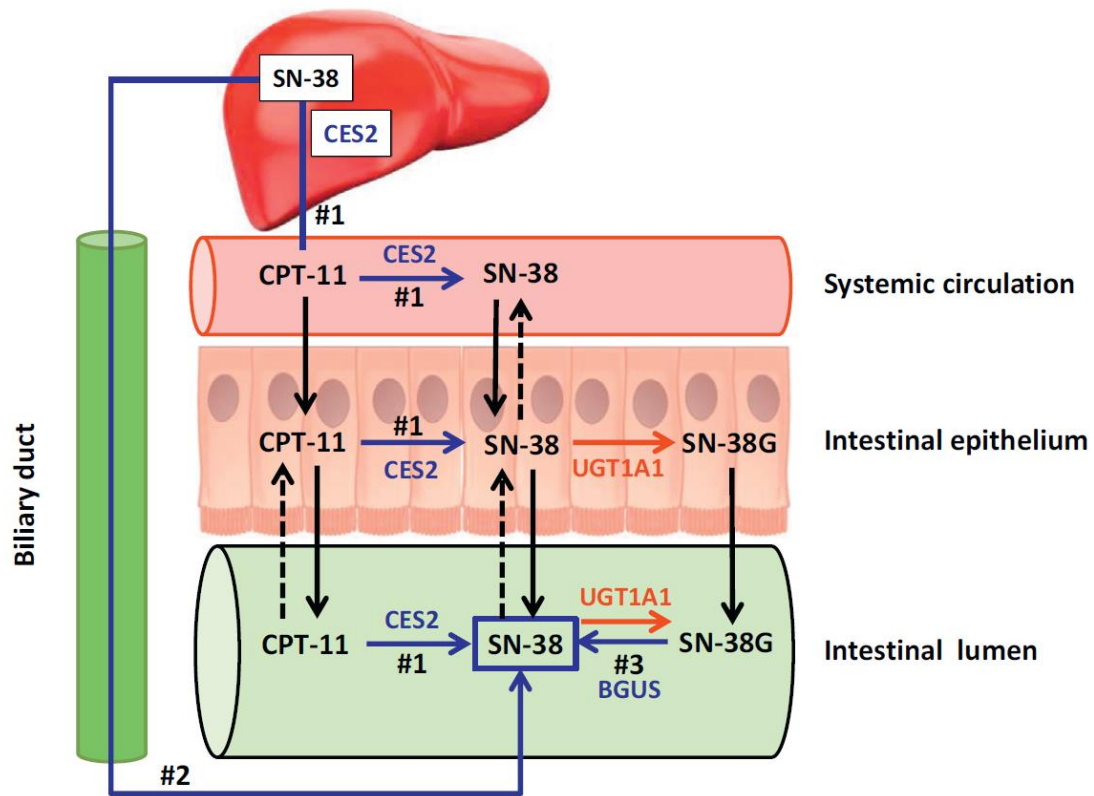
Bien que la synthèse endogène de la BGUS puisse provenir de certaines cellules humaines, la plupart de sa production se fait principalement par le biais du microbiote du côlon (Gadelle et al., 1985; Jain et al., 1996; Naz et al., 2013; Rod & Midtvedt, 1977). En effet, environ 45 % des bactéries du microbiote humain sont productrices de la BGUS (Alexander et al., 2017; Dabek et al., 2008; Wallace et al., 2010). Ces bactéries productrices de la BGUS représentent des espèces spécifiques de la famille des Enterobacteriaceae (*E. coli* principalement, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Clostridium* Cluster XIVa et IV) et de la famille des Actinobacteria (*Bifidobacterium dentium*) (Beaud et al., 2005; Dabek et al., 2008). Ces espèces bactériennes, productrices de la BGUS et impliquées dans la translocation bactérienne, sont systématiquement augmentées par l'irinotécan (Cole et al., 1985; X. B. Lin et al., 2014).

Pour rappel, les produits exogènes (ex. les xénobiotiques, les composés alimentaires) et endogènes (ex. la bilirubine, les stéroïdes, les vitamines et les acides biliaires) sont détoxifiés par conjugaison avec un acide glucuronique. Cette étape de détoxification des produits exogènes et endogènes conduit à une forme glucuronidée plus hydrophile (Kroemer et al., 1992 ; Tephly et al., 1990 ; Wells et al., 2004). Ces prodrogues glucuronides sont non toxiques en raison de leur nature hydrophile qui leur confère une élimination rénale rapide. Néanmoins, ces glucuronides pharmacologiquement inactifs, qui sont excrétés également dans l'intestin par la voie biliaire, sont réactivés par l'action hydrolytique catalytique de la BGUS intestinale (Pusztaszeri et al., 2007).

La réactivation intestinale du SN-38, secondaire à l'action de déconjugaison de la BGUS, entraîne alors une toxicité intestinale (Kehrer et al., 2001; Mathijssen et al., 2001 ; Takasuna et al., 1998). En résumé, l'accumulation du SN-38 dans la lumière intestinale est le produit de trois paramètres : (1) le taux de production directe (hépatique principalement) du SN-38 à partir du CPT-11, (2) l'excrétion biliaire du SN-38, et (3) la reconversion intestinale par l'action enzymatique de la BGUS du SN-38 à partir du SN-38G (**Figure 12**) (Mathijssen et al., 2001 ; Takasuna et al., 1998).

D'un autre côté, l'agression épithéliale intestinale par le SN-38 est d'autant plus conséquente que l'épithélium intestinal est exposé au SN-38 à la fois du côté baso-latéral et du côté luminal. Par ailleurs, la gravité à la fois de la toxicité intestinale et des dommages histologiques entériques induits par l'irinotécan a été corrélée à la fois au niveau de l'activité de la BGUS intestinale et au taux d'excrétion biliaire du SN-38 (Brandi et al., 2006; S. Chen et al., 2013; Gupta et al., 1994; Richardson & Dobish, 2007a; Takasuna et al., 1996). En outre, des données récentes ont confirmé que la déplétion de l'activité intestinale de la BGUS par un traitement antibiotique réduisait cette toxicité intestinale induite par l'irinotécan (M. Chen et al., 2017; Takasuna et al., 1998). En conclusion, la BGUS est un acteur crucial dans la diarrhée sévère induite par l'irinotécan, en entretenant secondairement la toxicité et les altérations histologiques gastro-intestinales (Araki et al., 1993; Takasuna et al., 1996; Wallace et al., 2010).

**Figure 12.** L'accumulation du SN-38 dans la lumière intestinale.



La sévérité de la toxicité et des altérations histologiques gastro-intestinales induites par l'irinotécan est corrélée à la fois au niveau de l'activité  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) intestinale et au taux d'excrétion biliaire du SN-38. Les niveaux de SN-38 dans la lumière intestinale ont un rôle essentiel dans la diarrhée chimio-induite, empêchant l'intensification de la dose d'irinotécan et donc diminuant dans environ 40 % des patients l'efficacité de l'irinotécan (Maroun et al., 2007). L'accumulation du SN-38 (rectangle bleu) dans la lumière intestinale résulte de son taux de production directe à partir de l'irinotécan (CPT-11) (flèche bleue, #1), de son excrétion biliaire (flèche bleue, #2) et de sa reconversion/réactivation à partir du SN-38G entérique (flèche bleue, #3). La reconversion/réactivation du SN-38 à partir du SN-38G (flèche bleue, #3) est le résultat de l'action de déconjugaison de la BGUS intestinale. Par conséquent, cette enzyme bactérienne est considérée comme un contributeur crucial à la toxicité gastro-intestinale induite par le CPT-11.

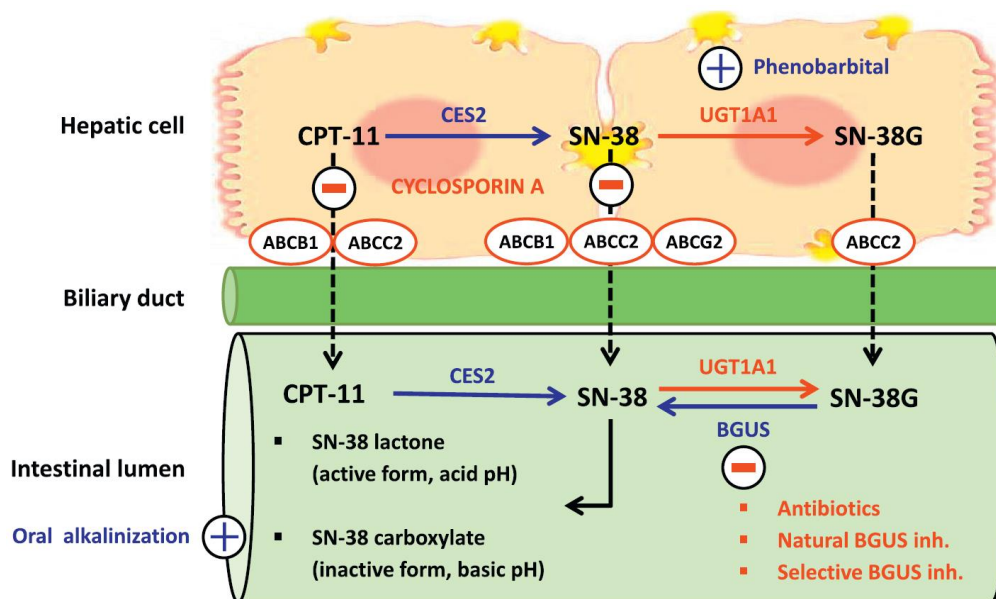
*Cette figure a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2019).*

#### 4 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

A l'avenir, le microbiote prendra inévitablement un rôle central dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer (Derosa et al., 2021). L'évaluation du microbiote pourra ainsi contribuer à améliorer l'efficacité de la chimiothérapie grâce à l'utilisation de biomarqueurs enzymatiques individualisés permettant de prédire le sous-dosage (chez les métaboliseurs rapides) et le surdosage (chez les métaboliseurs lents) de l'agent anti-tumoral administré (Jardim et al., 2015 ; Kelloff et al., 2012 ; Sharma et al., 2011). Le métabolisme complexe de l'irinotécan offre un certain nombre de cibles exploitables modulant possiblement sa toxicité (Swami et al., 2013; Xue et al., 2009) (**Figure 13**). Parmi les voies métaboliques actionnables modulant la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan, la BGUS intestinale semble être une cible intéressante (**Tableau 23**). En fait, l'administration d'antibiotiques à large spectre peut

provoquer une inhibition de la BGUS intestinale en réduisant les bactéries entériques productrices de la BGUS, diminuant ainsi la gravité de la toxicité gastro-intestinale induite par l'irinotécan sans modifier la pharmacocinétique de l'irinotécan ni du SN-38 (Wallace et al., 2010). Bien que cette stratégie ciblant l'activité de la BGUS ait été bien décrite, il n'existe à ce jour aucun inhibiteur de la BGUS intestinale validé (Cheng et al., 2017 ; Wallace et al., 2010).

**Figure 13.** Les voies métaboliques actionnables modulant la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.



Les symboles bleus " positifs " et rouges " négatifs ", ainsi que les médicaments pris en concomitance (phénobarbital, ciclosporine A, antibiotiques, inhibiteur du BGUS et alcalinisation orale), représentent respectivement un processus de stimulation et d'inhibition. Les flèches bleues et rouges représentent les processus enzymatiques d'activation et d'inactivation, respectivement. Les flèches noires en pointillés représentent le transport de l'irinotécan (CPT-11) et de ses métabolites à travers le canal biliaire vers la lumière intestinale.

*ABCB1*; ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1 (ou multidrug resistance protein 1, p-glycoprotein 1), *ABCC2*; ATP binding cassette subfamily C member 2, *ABCG2*; ATP binding cassette subfamily G member 2, *BGUS* inh;  $\beta$ -glucuronidase inhibitor, *CES2*; carboxylesterase 2, *UGT1A1*; UDP-glucuronosyltransferase 1A1.

Cette figure a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2019).

D'autre part, la BGUS humaine peut reconverter le SN-38G en SN-38 au sein de la tumeur, augmentant ainsi la concentration intra-tumorale et donc l'efficacité anti-tumorale du SN-38 (P.-T. Huang et al., 2011; Prijovich et al., 2009). Par conséquent, toute inhibition de la BGUS intestinale doit être spécifique afin de pas cibler parallèlement la BGUS humaine lysosomale, ce qui pourrait diminuer l'efficacité de l'irinotécan. Aucune étude n'a encore analysé la corrélation entre l'activité de la BGUS intestinale et la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan chez des patients atteints de cancer traité par une chimiothérapie à base d'irinotécan. Dans ce sens, l'intégration de la mesure de l'activité de la BGUS intestinale comme biomarqueur prédictif de la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan est une stratégie intéressante à mettre en place avant tout développement d'inhibiteurs sélectifs de la BGUS intestinale. D'autant plus, que plusieurs inhibiteurs spécifiques de la BGUS d'*E. coli* ont été développés en préclinique, réduisant à la fois

l'activité intestinale de la BGUS ainsi que l'apparition de la toxicité intestinale, sans éliminer pour autant la flore commensale (Cheng et al., 2017; Kong et al., 2014 ; Roberts et al., 2013 ; Wallace et al., 2010). L'inhibition de la BGUS permettrait théoriquement de réduire l'exposition intestinale au SN-38 et donc d'atténuer la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan chez les patients sous chimiothérapie à base d'irinotécan (**Figure 14**). En conclusion, la caractérisation du niveau d'activité de la BGUS en tant que biomarqueur prédictif de la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan fournira aux cliniciens des preuves biologiques solides pour identifier les patients chez lesquels l'administration d'irinotécan aura un impact négatif en terme de tolérance.

## 5 REMARQUES FINALES

---

Plusieurs mesures prophylactiques ou curatives ont été envisagées et évaluées afin d'éviter les effets secondaires graves, débilitants et potentiellement mortels de la diarrhée induite par l'irinotécan (Alimonti et al., 2004; Swami et al., 2013). Améliorer la balance bénéfico-risque de l'irinotécan pourrait permettre à la fois de diminuer les coûts d'hospitalisation secondaires à la morbidité de l'irinotécan et d'entreprendre une escalade de la dose d'irinotécan conduisant à une meilleure réponse tumorale (Levy-Piedbois et al., 2000).

La caractérisation individualisée de l'activité de la BGUS intestinale chez les patients traités par l'irinotécan facilitera la stratification du risque de toxicité chez les patients et permettra d'optimiser la prise de décision relative au traitement. En résumé, la BGUS peut être considérée comme un bon biomarqueur prédictif potentiel car :

- Tout d'abord, l'activité de la BGUS est facilement quantifiable dans les liquides organiques accessibles (selles) (Flores, Shi, Gail, Ravel, et al., 2012; D. H. Kim & Jin, 2001; Mroczyńska et al., 2013) ;
- Deuxièmement, l'analyse potentiellement économique, rapide et reproductible de la BGUS des selles ;
- Troisièmement, la corrélation potentielle de l'activité de la BGUS intestinale avec la gravité de la diarrhée induite par l'irinotécan (Brandi et al., 2006; S. Chen et al., 2013; Gupta et al., 1994; Richardson & Dobish, 2007a; Takasuna et al., 1996).

Ensemble, les données présentées ci-dessus identifient la BGUS intestinale comme un biomarqueur prédictif potentiel de la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan. Le microbiote intestinal aura un rôle principal dans le futur développement des stratégies de traitement personnalisé en oncologie. La « *pharmaco-microbiomique* » aidera certainement les oncologues à élucider l'impact des variations du microbiote intestinal humain sur la pharmacologie et la thérapeutique anti-tumorale personnalisée (Panbianco et al., 2018). Ainsi, l'approche thérapeutique centrée sur le microbiote et basée sur la BGUS intestinale pourrait faciliter la gestion des effets toxiques de la chimiothérapie.

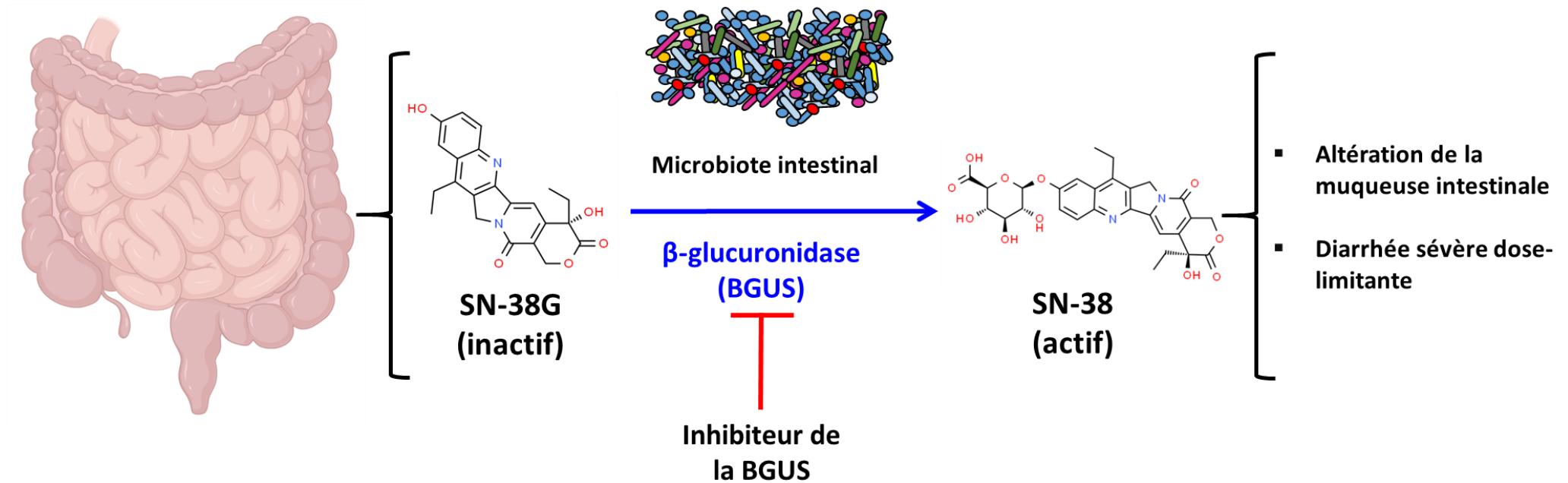
**Tableau 23.** Les mesures thérapeutiques modulant la toxicité gastro-intestinale induite par l'irinotécan.

Therapeutic target	Therapeutic measure	Model	Mechanism of actions	Reference(s)
BGUS SN-38 deconjugation CES2 UGT1A1	Streptomycin/Penicillin. Neomycin/Bacitracin. TJ-14 1 ACC.	Rats	Reduced BGUS mediated SN-38 deconjugation. Reduced CES2 activity. Reduced intestinal CPT-11 absorption. Increased UGT1A1 activity.	Kurita et al., 2011; Takasuna et al., 1998, 2006
BGUS	Japanese Kampo medicine (baicalin).	Rats	Inhibited BGUS.	Narita et al., 1993; Takasuna et al., 1995
BGUS	Oral Selective BGUS inhibitor	Mice	Inhibited BGUS.	Cheng et al., 2017; Kong et al., 2014; Roberts et al., 2013; Wallace et al., 2010
BGUS	Amoxapine.	Mice	Reduced BGUS activity.	Kong et al., 2014
BGUS	Japanese Kampo medicine (baicalin).	Human	Inhibited BGUS.	Mori et al., 1998
BGUS	Neomycin.	Human	Decreased fecal BGUS activity.	Kehrer et al., 2001
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Thalidomide.	Human	Decreased intestinal epithelial apoptosis.	Govindarajan et al., 2000

*Ce tableau a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2019).*



**Figure 14.** L'inhibition de la  $\beta$ -glucuronidase afin de réduire la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan.



L'augmentation des taux de SN-38 et l'exposition intestinale accrue au SN-38, secondaire à l'action de la  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) intestinale sur le SN-38G, provoquent une diarrhée sévère, nécessitant souvent l'arrêt prématuré de la chimiothérapie. Par son effet de déconjugaison, la BGUS semble avoir un rôle de chef-d'orchestre dans le métabolisme de l'irinotécan (CPT-11) et la toxicité gastro-intestinale qui en découle. Par conséquent, il est essentiel de cibler la BGUS afin d'atténuer la toxicité intestinale induite par l'irinotécan, qui peut être sévère (grade  $\geq 3$ ) dans environ 40 % des cas. Le développement actuel d'inhibiteurs sélectifs de la BGUS intestinale pourrait améliorer la diarrhée sévère induite par l'irinotécan, en réduisant sa morbidité, tout en préservant la flore bactérienne commensale. Ainsi, lorsque Wallace et al. ont administré à des souris de l'irinotécan avec ou sans inhibiteur de la BGUS, l'association irinotécan-inhibiteur de la BGUS a entraîné des lésions histologiques intestinales et une diarrhée beaucoup moins sévères (Wallace et al., 2010).

## CHAPITRE IV : ÉTUDE DE L'IMPACT DU TEMPS DE SUIVI SUR LE BÉNÉFICE NET ( $\Delta$ ) DE L'IRINOTÉCAN ESTIMÉ PAR LA MÉTHODE DE GPC

### 1 INTRODUCTION

---

La toxicité digestive induite par l'irinotécan est une composante importante du traitement des patients puisqu'elle risque de limiter son administration et son efficacité. Une évaluation combinée de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotécan, sous forme d'une caractérisation d'une balance bénéfice-risque, apparaît nécessaire pour obtenir une estimation du bénéfice net ( $\Delta$ ) du traitement. Son application dans le cadre d'une MADI pose toutefois des questions méthodologiques que nous étudions dans ce chapitre IV.

Contrairement au HR, qui est une mesure relative de l'effet du traitement, le bénéfice net ( $\Delta$ ) est une différence absolue entre deux probabilités. En combinant plusieurs variables/critères de jugement de différents types en une mesure simple, et en possédant de bonnes propriétés en cas de risques non proportionnels, le  $\Delta$  constitue une mesure absolue polyvalente (Buyse, 2010). D'un autre côté, les différents effets traitements peuvent être obtenus avec des temps de suivi de patients différents. En dehors de toute influence pharmacocinétique intra-individuelle et à effet traitement constant au cours du temps, il existe des variations dans les mesures aussi bien avec le HR qu'avec le  $\Delta$ . L'impact du temps du suivi sur le  $\Delta$  reste un problème potentiel lorsque la maturité des données pour les multiples critères de jugement est différente, notamment en présence d'observations censurées. En effet, un suivi plus court peut augmenter la proportion de paires non informatives (par exemple pour l'OS ou le TTP).

Lorsque plusieurs critères sont pris en compte selon un scénario de pertinence clinique prédéfini, les critères de moindre priorité, tels que la toxicité, sont privilégiés par rapport aux paramètres de temps-événement de plus grande priorité. Cela rend problématique l'estimation du bénéfice net global ( $\Delta_{\text{Global}}$ ) dans une MADI, la combinaison d'essais ayant des durées de suivi différentes. Se pose alors la question de l'impact de la distribution des censures dans l'estimation d'une quantité d'effet exprimée sur une échelle absolue et qui combine des événements mesurés sur la totalité des patients (comme la toxicité) et des durées d'événements possiblement censurés selon le recul de l'étude. C'est dans cette optique que Péron et al. ont proposé un estimateur corrigé du bénéfice net qui tient compte des observations censurées afin d'augmenter la proportion de paires informatives (Buyse, 2010; Péron et al., 2018).

Dans une MADI, les essais randomisés inclus ont souvent des durées variables de temps suivi avec une maturité des données variée. Ainsi, en préambule à une possible application de la GPC à la MADI-GASTRIC, nous avons voulu tester la robustesse du  $\Delta$  en fonction du temps de suivi des patients inclus dans 3 essais randomisés comparant les chimiothérapies à base d'irinotécan avec une chimiothérapie contrôle dans le CGA. Ainsi dans cette quatrième partie de thèse, qui a abouti à la publication de l'article N°2 (**Annexe B**), nous avons exploré l'impact du suivi sur le  $\Delta$  mesuré par la GPC par rapport au HR (Chamseddine et al., 2021).

## 2 METHODES

---

### 2.1 PATIENTS

Les données individuelles des patients de trois RCTs qui ont évalué des chimiothérapies à base d'irinotécan dans les CGA ont été fournies au groupe GASTRIC (JGOG 9205, FFCD 9803 et un essai promu par Sanofi) (Boku et al., 2009; Bouché et al., 2004; Dank et al., 2008). Ces trois RCTs ont été ré-analysés pour estimer le HR et le  $\Delta$  après plusieurs durées de suivi tronquées artificiellement (Chamseddine et al., 2021). Toutes les études avaient été approuvées par le comité d'éthique et tous les patients avaient donné leur consentement éclairé.

### 2.2 CRITERES DE JUGEMENT

Les critères de jugement d'efficacité étaient l'OS et le TTP définis comme le temps écoulé entre la date de randomisation et respectivement la date du décès, quelle qu'en soit la cause, ou la date de progression. Les patients sans événement ont été censurés au moment de la date de point de l'analyse. Pour l'analyse à la date de point final (c.-à-d. ce qu'on appellera ensuite le suivi complet), le temps écoulé jusqu'à l'événement a été censuré à la dernière date d'évaluation ; pour les analyses avec un suivi tronqué, nous avons utilisé la date de point comme date de censure. Le critère de jugement de toxicité était la présence ou l'absence de CID sévères, c.-à-d. de grade  $\geq 3$  selon l'échelle NCI-CTCAE. Les CID étaient des événements indésirables liés à l'administration du traitement, évalués par l'investigateur.

### 2.3 ESTIMATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE

En plus du HR pour l'OS ( $HR_{OS}$ ), nous avons mesuré le  $\Delta$  de l'irinotécan par rapport aux chimiothérapies de contrôle sans irinotécan. Jusqu'à trois critères ont été hiérarchisés selon une pertinence clinique : OS, TTP et Toxicité (de type CID sévères). Une paire de deux patients sélectionnés au hasard dans chaque bras de traitement a été considérée comme :

- Favorable (ou défavorable) en cas de :
  - Différence d'OS ou de TTP  $> 2$  mois dans le bras irinotécan par rapport au bras non irinotécan (ou vice-versa). Des différences plus faibles n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes (Wagner et al., 2017) ;
  - Absence de CID sévères dans le groupe irinotécan par rapport à la présence de CID sévères dans le groupe non-irinotécan (ou vice-versa).
- Neutre : si la différence entre les paramètres était nulle ou non cliniquement pertinente.
- Non informative : si la paire n'était pas évaluable en raison d'un résultat manquant pour au moins un des deux patients.

Trois scénarios ont été définis qui tiennent compte d'un nombre croissant de résultats : (1) le scénario « 1 résultat » où l'unique résultat de la différence en mois de l'OS a été utilisé pour classer les paires, (2) le scénario « 2 résultats » où le résultat de la différence en mois du TTP a également été utilisé pour les paires qui ne pouvaient pas être classées sur le critère de différence en mois de l'OS, et (3) le scénario « 3 résultats » où l'OS, le TTP et la toxicité de type CID sévères ont été analysés à la suite. Une valeur de  $\Delta = 0$  indique l'absence de bénéfice net. Les valeurs de  $\Delta$  positives ou négatives reflètent l'effet bénéfique ou non du bras expérimental contenant l'irinotécan, respectivement.

## 2.4 ANALYSES STATISTIQUES

Nous avons fait varier la date de point, notée  $\tau$ , de la date de la dernière inclusion à la date du suivi complet lors de l'analyse finale ou CFU (pour Complete Follow-Up en anglais), par incréments de 3 mois. Les variations de  $\Delta$  et du HR après un suivi  $\tau$  par rapport aux valeurs du CFU ont été calculées comme suit :

$$\% \text{ Var} = \frac{[\text{Treatment effect measure}] \text{ at CFU} - [\text{Treatment effect measure}] \text{ at } \tau}{[\text{Treatment effect measure}] \text{ at CFU}}$$

with  $0 \leq \tau < \text{CFU}$ .

Le suivi médian est calculé par la méthode de Kaplan-Meier inversé, les HR ont été calculés selon modèle à risques proportionnels de Cox. L'hypothèse des risques proportionnels a été testée par le test de Therneau (Grambsch & Therneau, 1994). Toutes les analyses ont été effectuées en R ; le bénéfice net ( $\Delta$ ) a été calculé par la méthode GPC avec le package Buysetest, disponible sur CRAN ([https : //cran.r-project.org/web/packages/BuyseTest](https://cran.r-project.org/web/packages/BuyseTest)).

## 3 RESULTATS

---

### 3.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DONNEES DE SURVIE

Les données individuelles de 897 patients des trois RCTs (notés essais Boku, Bouché et Dank) ont évalué le groupe expérimental (patients traités par une chimiothérapie contenant de l'irinotécan, N = 453) par rapport au groupe contrôle (patients traités par une chimiothérapie ne contenant pas d'irinotécan, N = 444). Les caractéristiques à l'inclusion des patients étaient bien équilibrées entre les deux groupes (**Tableau 24**). Les CID sévères étaient plus fréquentes chez les patients des groupes expérimentaux (de 8.9 à 22.2 %) que dans les groupes témoins (de 0.4 à 7.3 %). Le nombre de progressions était de 453 sur 470 patients (essai Boku), 80 sur 90 patients (essai Bouché) et 265 sur 337 patients (essai Dank), avec un suivi médian respectivement de 46.6, 39.8 et 22.7 mois. Le nombre de décès était de 444, 80 et 296, respectivement. L'OS médiane et le TTP médian étaient modérément plus élevés dans les trois essais dans les bras irinotécan que dans les bras non-irinotécan. Le test pour l'hypothèse d'un risque non proportionnel n'était pas significatif dans les essais Dank ( $p = 0.43$ ) et Bouché ( $p = 0.24$ ), mais était significatif ( $p < 0.001$ ) pour l'OS et le TTP dans l'essai Boku.

### 3.2 IMPACT DU TEMPS DE SUIVI

Comme le montre la **Tableau 25-a.**, dans les trois essais, quelle que soit la mesure analysée de l'effet du traitement, la chimiothérapie à base d'irinotécan est supérieure à celle sans irinotécan. Il convient de noter que le bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) a été exprimé en pourcentages et que les intervalles de confiance sont fournis dans la **Tableau 25-b.**

Ainsi, dans l'essai Bouché, et après un suivi complet (donc à  $\tau = \text{CFU}$ ), le  $\Delta_{\text{Péron}}$  (calculé sur l'OS seule) et le  $\text{HR}_{\text{OS}}$  étaient respectivement de 25 % ( $\text{IC}_{95\%}$ , 13.2;46.1) et de 0.71 ( $\text{IC}_{95\%}$ , 0.46;1.10). Ainsi, dans cet exemple où l'on utilise un seul critère de jugement (l'OS) pour calculer le bénéfice lié au traitement avec irinotécan, un patient pris aléatoirement du groupe expérimental (patient traité par l'irinotécan) avait une probabilité de survie plus longue de 25 % et une réduction du risque de décès de 29 % comparativement à un patient pris aléatoirement du groupe témoin (sans irinotécan). Le bénéfice net du traitement calculé sur trois critères (OS, TTP et Toxicité) par rapport à celui calculé sur 2 critères (OS et TTP) était légèrement inférieur dans les 3 essais, car la chimiothérapie à base d'irinotécan est associée à des taux de CID sévères plus élevés. D'un autre côté, l'ajout du TTP à l'OS dans l'analyse de GPC a entraîné une forte amélioration du  $\Delta$  par rapport au  $\Delta$  calculé sur la base uniquement de l'OS (deux critères contre un seul critère). Cela illustre la valeur ajoutée de l'utilisation de résultats plus riches pour évaluer le bénéfice et la sensibilité du bénéfice net ( $\Delta$ ) du traitement aux trois composantes.

Par ailleurs, dans une certaine mesure,  $\Delta$  et HR dépendaient du temps de suivi  $\tau$ . Les variations relatives étaient plus limitées pour les valeurs HR que pour les valeurs  $\Delta$ . Entre les deux estimateurs du bénéfice net ( $\Delta_{\text{Péron}}$  et  $\Delta_{\text{Gehan}}$ ), l'estimateur corrigé du biais de Péron était moins influencé par la troncature du temps de suivi que l'estimateur de Gehan. Cette meilleure stabilité suivant le temps de suivi  $\tau$  est illustrée dans la **Tableau 26** et la **Figure 15** qui donnent la variation relative de l'effet du traitement après un temps de suivi croissant par rapport aux analyses finales. Avec l'estimateur de Gehan, la valeur de  $\Delta$  analysée lors de la dernière inclusion à  $\tau = 0$  ( $\Delta_0$ ) était supérieure à celle analysée à  $\tau = \text{CFU}$  ( $\Delta_{\text{CFU}}$ ) ; à l'inverse, les fluctuations étaient plus limitées avec la procédure de Péron et  $\Delta\tau$  restait proche de  $\Delta_{\text{CFU}}$  pour tout  $\tau$ .

À titre d'illustration, dans l'essai Boku, la GPC appliquée à l'OS uniquement a donné un  $\Delta_0 = 21\%$  et un  $\Delta_{\text{CFU}} = 15\%$  avec Gehan, alors qu'avec l'estimateur de Péron le  $\Delta_0 = 17\%$  et le  $\Delta_{\text{CFU}} = 15\%$ . L'impact du suivi sur l'estimateur de Gehan par rapport à l'impact sur l'estimateur de Péron était plus important car le taux de CID sévères était plus important. A titre d'exemple, 22.2 % de CID sévères dans le bras irinotécan ont été rapportés dans l'essai Bouché alors que seulement 8.9 % ont été rapportés dans l'essai Boku, ce qui s'est traduit par des  $\Delta\tau$  plus importants lors de l'estimation avec la procédure de Gehan par rapport à l'estimation avec la procédure de Péron, pour tout  $\tau$  (**Tableau 26**). La meilleure robustesse de l'estimateur de Péron en présence d'un suivi incomplet est liée aux pourcentages beaucoup plus élevés de paires informatives que permet cet estimateur.

**Tableau 24.** Liste des essais cliniques inclus et caractéristiques cliniques de base des patients correspondants.

	<b>Boku</b>		<b>Bouché</b>		<b>Dank</b>	
	<b>Non-irinotecan</b>	<b>Irinotecan</b>	<b>Non-irinotecan</b>	<b>Irinotecan</b>	<b>Non-irinotecan</b>	<b>Irinotecan</b>
<b>Number of patients</b>	234	236	45	45	165	172
<b>Male , n (%)</b>	356 (76 %)		75 (83 %)		236 (70 %)	
<b>Median age (range), years</b>	63 (24–75)		64 (37–75)		58 (28–77)	
<b>Histology, n (%)</b>						
Adenocarcinoma diffuse type	255 (54 %)		0 (0 %)		106 (31 %)	
Adenocarcinoma intestinal type	213 (45 %)		84 (93 %)		93 (28 %)	
Adenocarcinoma mixed type	0 (0 %)		1 (1 %)		7 (2 %)	
Unknown	2 (0.4 %)		5 (6 %)		131 (39 %)	
<b>Type of chemotherapy regimen</b>	<b>5FU:</b> 5FU 800 mg/m2 i.v., daily for 5 days. Cycles were repeated every four weeks.	<b>IC:</b> irinotecan 70 mg/m2 i.v., on days 1 and 15; and cisplatin 80 mg/m2 i.v., day 1. Cycles were repeated every four weeks. After six cycles, the same dose of irinotecan alone was continued every two weeks.	<b>FL:</b> leucovorin 200 mg/m2 i.v.; and bolus 5FU 400 mg/m2 i.v.; and 5FU 600 mg/m2 i.v. on days 1 and 2. Cycles (15 days) were repeated every two weeks.	<b>FOLFIRI:</b> irinotecan 180 mg/m2 i.v.; leucovorin 200 mg/m2 i.v.; and bolus 5FU 400 mg/m2 i.v.; and 5FU 600 mg/m2 i.v. on days 1 and 2. Cycles (15 days) were repeated every two weeks.	<b>CF:</b> cisplatin 100 mg/m2 i.v. day 1; and 5FU 1000 mg/m2 i.v., days 1 through 5. The cycles were repeated every four weeks.	<b>IFL:</b> irinotecan 80 mg/m2 i.v.; and leucovorin 500 mg/m2 i.v. and 5FU 2000 mg/m2 i.v., on days 1, 8, 15, 22, 29 and 36. Cycles were repeated every seven weeks.
<b>Median Follow-up, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	46.6 (36.4;71.1)	39.8 (35.2;51.4)	22.7 (15.4;33.6)	NR (17.3;NR)	25.7 (24.8;32.3)	25.3 (22.3;29.5)
<b>Median OS, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	10.7 (8.7;12.0)	12.2 (11.2;14.2)	6.85 (4.45;10.4)	11.21 (8.8;14.2)	8.50 (7.5;9.5)	9.00 (8.1;9.7)
<b>Median TTP, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	2.9 (2.1;3.7)	4.85 (4.2;5.6)	3.85 (2.5;5.25)	7.30 (5.5;8.0)	4.00 (3.7;5.1)	410 (3.7;5.15)
<b>Rate of severe CID (%) (Grade <math>\geq</math>3)</b>	0.4 %	8.9 %	2.2 %	22.2 %	7.3 %	20.9 %

5FU, 5 Fluorouracil, IC; Irinotecan/Cisplatin, CF; Cisplatin/Fluorouracil, FL; Fluorouracil/Leucovorin, IFL/FOLFIRI; Irinotecan/Leucovorin/Fluorouracil, i.v.; intra-venous, NR; Not reached, OS; Overall survival, TTP; Time to Progression, CID; chemo-induced diarrhea.

Ce tableau a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2021).

**Tableau 25.** Impact des temps de suivi croissants  $\tau$  \* sur le bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ), sur les paires informatives (%) et le HR pour l'OS ( $HR_{OS}$ ), en fonction des trois séries de résultats (OS, OS-TTP ou OS-TTP-Toxicité).

a) Bénéfice net du traitement calculé avec la GPC selon la procédure de Gehan ( $\Delta_{Gehan}$ ) et de Péron ( $\Delta_{Péron}$ ), paires informatives (%) avec chaque procédure de GPC et HR pour l'OS ( $HR_{OS}$ ).

Scenarios	$\tau$ (months)	$\Delta_{Gehan}$ (%)			$\Delta_{Péron}$ (%)			Informative pairs (%) with $\Delta_{Gehan}$			Informative pairs (%) with $\Delta_{Péron}$			$HR_{OS}$		
		Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank
1 outcome (OS)	0	21	32	5	17	28	10	49.27	45.18	33.53	86.22	85.76	78.49	0.80	0.63	0.84
	3	20	29	4	17	25	5	58.97	60.15	48.86	86.66	84.23	78.49	0.78	0.66	0.93
	6	18	28	6	14	25	6	68.26	69.14	62.45	86.84	84.02	78.49	0.83	0.67	0.89
	9	16	27	4	13	27	3	75.22	76.84	70.93	86.9	84.73	78.49	0.85	0.67	0.96
	CFU	15	26	4	15	25	4	86.12	80.25	78.08	86.51	69.30	78.49	0.83	0.71	0.93
2 outcomes (OS - TTP)	0	29	41	7	19	32	11	69.62	59.26	49.95	93.87	92.56	91.15			
	3	27	36	9	19	29	5	81.01	75.75	67.71	93.77	91.36	91.00			
	6	24	36	9	15	29	7	87.49	84.84	80.92	93.63	90.63	90.1			
	9	21	33	6	15	30	3	90.45	88.1	85.55	93.48	90.45	90.26			
	CFU	16	30	5	17	28	4	93.23	89.04	88.30	93.30	90.61	90.24			
3 outcomes (OS - TTP - Toxicity)	0	27	31	1	19	31	9	72.15	69.58	62.06	94.52	93.82	93.65			
	3	26	32	4	18	27	4	82.47	81.29	75.95	94.51	92.78	93.53			
	6	23	33	6	15	27	5	88.58	87.76	85.77	94.4	92.16	92.89			
	9	20	31	4	14	28	2	91.38	90.18	88.59	94.25	92.09	92.97			
	CFU	16	28	3	16	27	2	94.02	90.82	91.42	94.09	92.16	92.98			

\*Incrémentation de 3 mois des temps de suivi  $\tau$  (à 0, 3, 6, 9 mois après le dernier patient inclus et au temps de suivi complet noté CFU)  
OS; Overall survival, TTP; Time to Progression, Toxicity corresponds to grade  $\geq 3$  chemo-induced diarrhea.

Les tableaux a) et b) ont gardé leur forme originale, en anglais, issues de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2021).

**Tableau 25.** Impact des temps de suivi croissants  $\tau^*$  sur le bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ), sur les paires informatives (%) et le HR pour l'OS ( $HR_{OS}$ ), en fonction des trois séries de résultats (OS, OS-TTP ou OS-TTP-Toxicité) (*suite*).

b) Les estimations (en %) et intervalles de confiance à 95 % ( $IC_{95\%}$ ) du le bénéfice net du traitement après un suivi complet (CFU) calculé soit par la procédure de Gehan ( $\Delta_{Gehan}$ ), soit par la procédure de Péron ( $\Delta_{Péron}$ ).

Scenarios	$\tau$ (months)	$\Delta_{Gehan}$ (%) ( $IC_{95\%}$ )			$\Delta_{Péron}$ (%) ( $IC_{95\%}$ )		
		Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank
1 outcome (OS)	CFU	15 (7; 23)	25 (13; 44)	4 (-5; 11)	15 (7; 23)	25 (13; 45)	4 (-5; 11)
2 outcomes (OS - TTP)	CFU	16 (9; 25]	30 (12; 50)	5 (-3; 13)	17 (9; 25)	28 (12; 50)	4 (-4; 12)
3 outcomes (OS - TTP - Toxicity)	CFU	16 (8; 24)	28 (14; 50)	3 (-5; 12)	16 (8; 25)	27 (13; 48)	2 (-6; 11)

OS; Overall survival, TTP; Time to Progression, Toxicity corresponds to grade  $\geq 3$  chemo-induced diarrhea.

Les tableaux a) et b) ont gardé leur forme originale, en anglais, issues de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2021).



**Tableau 26.** Variation (%Var) du bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) et du HR pour l'OS (HR<sub>OS</sub>) en fonction des trois séries de résultats (OS, OS-TTP ou OS-TTP-Toxicité), après des temps de suivi croissants  $\tau$  (à 0, 3, 6, 9 mois après le dernier patient inclus).

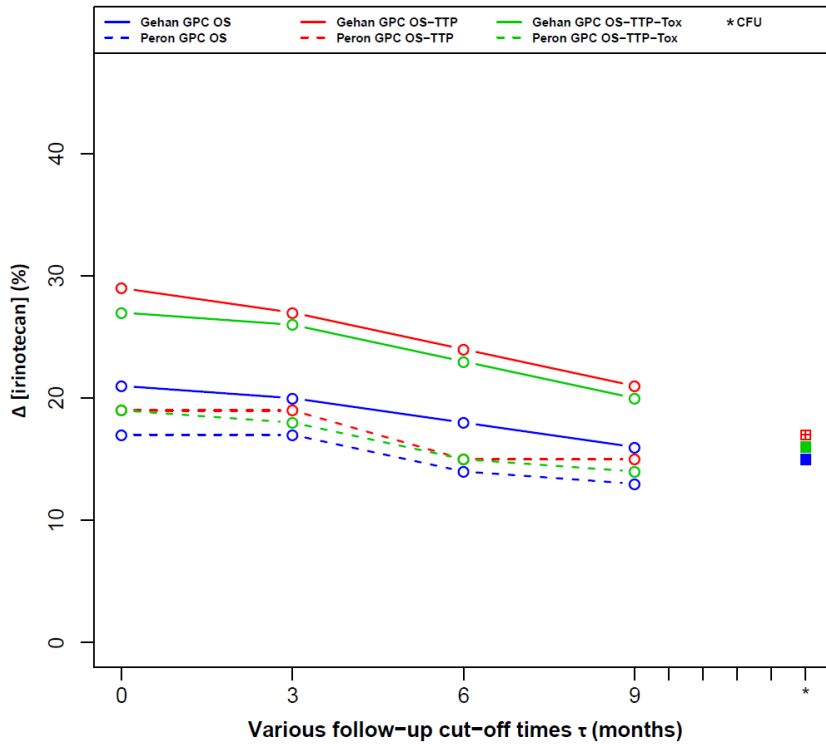
Scenarios	$\tau$ (months)	Boku		Bouché		Dank		Boku	Bouché	Dank
		$\Delta_{Gehan}$	$\Delta_{Péron}$	$\Delta_{Gehan}$	$\Delta_{Péron}$	$\Delta_{Gehan}$	$\Delta_{Péron}$	HR <sub>OS</sub>	HR <sub>OS</sub>	HR <sub>OS</sub>
		%Var		%Var		%Var		%Var	%Var	%Var
1 outcome (OS)	0	-40.00	-13.33	-23.08	-12.00	-25.00	-150.00	3.61	11.27	9.68
	3	-33.33	-13.33	-11.54	0.00	0.00	-25.00	6.02	7.04	0.00
	6	-20.00	6.67	-7.69	0.00	-50.00	-50.00	0.00	5.63	4.30
	9	-6.67	13.33	-3.85	-8.00	0.00	25.00	-2.41	5.63	-3.23
2 outcomes (OS - TTP)	0	-81.25	-11.76	-37.00	-14.28	-40.00	-175.00			
	3	-68.75	-11.76	-20.00	-3.50	-40.00	-25.00			
	6	-50.00	11.76	-20.00	-3.50	-80.00	-75.00			
	9	-31.25	11.76	-10.00	-7.14	-20.00	25.00			
3 outcomes (OS - TTP - Toxicity)	0	-68.75	-18.75	-10.71	-14.80	-67.00	-350.00			
	3	-62.50	-12.50	-14.28	0.00	-33.00	-100.00			
	6	-43.75	6.25	-17.86	0.00	-100.00	-150.00			
	9	-25.00	12.50	-10.71	-3.70	-33.00	0.00			

OS, Overall survival; TTP, Time to Progression; Toxicity corresponds to grade  $\geq 3$  chemo-induced diarrhea.

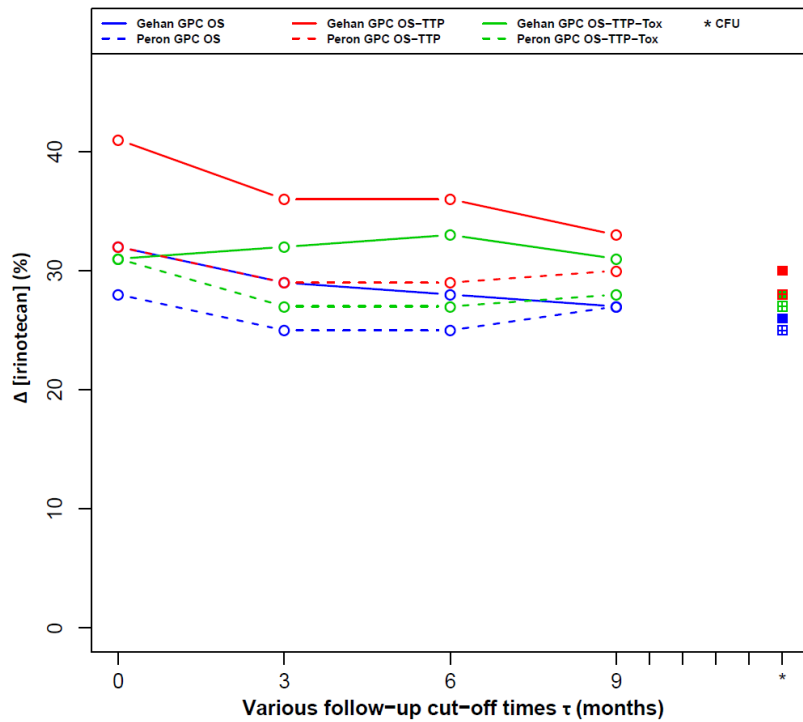
Ce tableau a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2021).

**Figure 15.** Bénéfice net du traitement sous une chimiothérapie à base d'irinotécan ( $\Delta$  [irinotécan]) estimé selon les procédures de Gehan et de Péron pour les trois séries de résultats (OS, OS-TTP ou OS-TTP-Toxicité), après des temps de suivi croissants  $\tau$  (mois), pour les essais Boku, Bouché et Dank (a, b, et c, respectivement).

a) Essai Boku

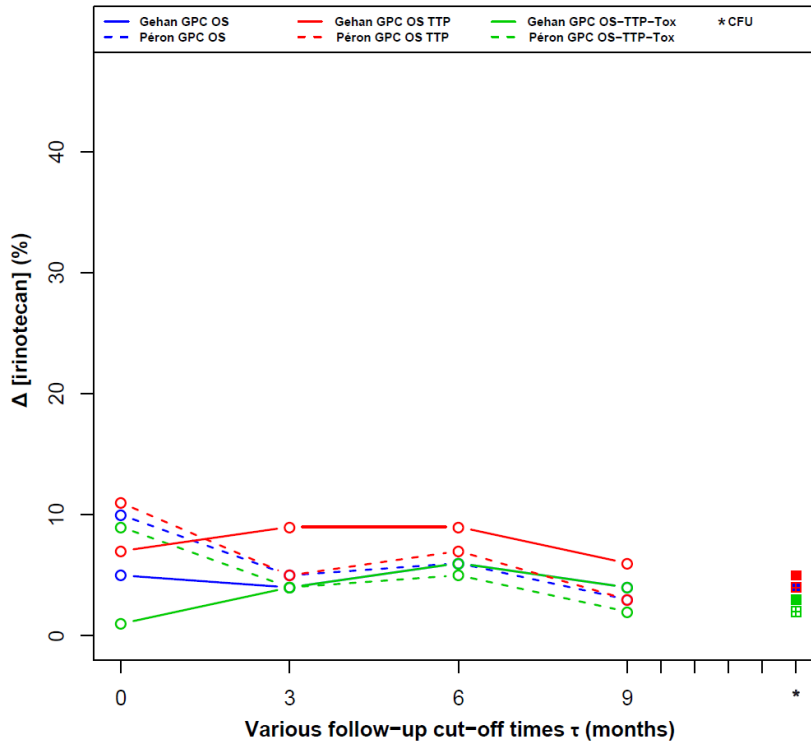


b) Essai Bouché



**Figure 15.** Bénéfice net du traitement sous une chimiothérapie à base d'irinotécan ( $\Delta$  [irinotécan]) estimé selon les procédures de Gehan et de Péron pour les trois séries de résultats (OS, OS-TTP ou OS-TTP-Toxicité), après des temps de suivi croissants  $\tau$  (mois), pour les essais Boku, Bouché et Dank (a, b, et c, respectivement) (*suite*).

c) Essai Dank



Ces figures ont gardé leur forme originale, en anglais, issues de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2021).

Le **Tableau 27** montre la distribution des paires informatives (favorables ou défavorables) et des paires non informatives/neutres, en fonction du temps de suivi  $\tau$ . Par exemple, dans l'essai Boku, si l'analyse GPC sur le seul critère OS a été effectuée juste après la dernière inclusion (à  $\tau = 0$ ), 50.7 % des paires seraient non informatives avec l'estimateur de Gehan et 13.8 % avec l'estimateur de Péron. Toujours, dans l'essai Boku, après un suivi complet (donc à  $\tau = \text{CFU}$ ), 13.9 % et 13.5 % des paires resteraient non informatives avec l'estimateur de Gehan et l'estimateur de Péron, respectivement, ce qui conduit à des bénéfices nets calculés très similaires quel que soit l'estimateur utilisé. Au total, en fonction du temps de suivi  $\tau$ , des variations plus importantes dans la distribution des types de paires (Informatives vs. Non informatives/Neutres) ont été observées avec l'estimateur de Gehan qu'avec l'estimateur de Péron. Ceci est en accord avec la robustesse relative au  $\Delta_{\text{Péron}}$  rapportée lorsque le taux d'observations censurées augmente (Péron et al., 2018).

**Tableau 27.** Distribution du type de paires (Informatives - favorables ou défavorables, Non informatives/Neutres) dans le calcul du bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) selon les procédures de Gehan ou de Péron pour les trois séries de résultats (OS, OS-TTP et OS-TTP-Toxicité).

$\tau$ (months)		1 outcome (OS)														
		Favourable pairs (%)					Unfavourable pairs (%)					Neutral and Uninformative pairs(%)				
		0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU
Boku ( $N = 470$ )	Gehan	30.59	36.39	41.12	44.60	50.29	18.68	22.58	27.14	30.62	35.83	50.73	41.03	31.74	24.78	13.88
	Péron	50.99	51.26	49.99	49.89	50.55	35.23	35.40	36.85	37.01	35.96	13.78	13.34	13.16	13.10	13.49
Bouché ( $N = 136$ )	Gehan	30.81	40.05	45.63	50.72	52.35	14.37	20.10	23.51	26.12	27.90	54.82	39.85	30.86	23.16	19.75
	Péron	55.73	53.61	53.78	55.56	55.06	30.03	30.62	30.24	29.17	14.24	14.24	15.77	15.98	15.27	14.76
Dank ( $N = 337$ )	Gehan	17.84	25.46	33.46	37.10	40.77	15.69	23.40	28.99	33.83	37.31	66.47	51.14	37.55	29.07	21.92
	Péron	43.49	42.58	42.98	42.17	42.71	35.00	38.32	37.12	39.28	39.25	21.51	19.10	19.90	18.55	18.04

$\tau$ (months)		2 outcomes (OS - TTP)														
		Favourable pairs (%)					Unfavourable pairs (%)					Neutral and Uninformative pairs (%)				
		0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU
Boku ( $N = 470$ )	Gehan	43.97	50.56	53.52	54.50	54.81	25.65	30.45	33.97	35.95	38.42	30.38	18.99	12.51	9.55	6.77
	Péron	55.99	55.78	54.30	54.06	54.90	37.88	37.99	39.33	39.42	38.40	6.13	6.23	6.37	6.52	6.70
Bouché ( $N = 136$ )	Gehan	40.79	51.11	57.43	59.07	58.52	18.47	24.64	27.41	29.03	30.52	40.74	24.25	15.16	11.90	10.96
	Péron	60.44	58.72	58.64	59.42	58.65	32.12	32.64	31.99	31.03	31.96	7.44	8.64	9.37	9.55	9.39
Dank ( $N = 337$ )	Gehan	26.55	36.89	44.04	45.63	46.63	23.40	30.82	36.88	39.92	41.67	50.05	32.29	19.08	14.45	10.70
	Péron	50.51	48.33	48.50	46.98	47.15	40.64	42.67	41.60	43.28	43.09	8.85	9.00	9.90	9.74	9.76

$\tau$ (months)		3 outcomes (OS - TTP - Toxicity)														
		Favourable pairs (%)					Unfavourable pairs (%)					Neutral and Uninformative pairs (%)				
		0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU
Boku ( $N = 470$ )	Gehan	44.07	50.63	53.57	54.54	54.85	28.08	31.84	35.01	36.84	39.17	27.85	17.53	11.42	8.62	5.98
	Péron	56.02	55.81	54.34	54.10	54.94	38.50	38.70	40.06	40.15	39.15	5.48	5.49	5.60	5.75	5.91
Bouché ( $N = 136$ )	Gehan	41.28	51.51	57.68	59.32	58.77	28.30	29.78	30.08	30.86	32.05	30.42	18.71	12.24	9.82	9.18
	Péron	60.60	58.92	58.84	59.62	58.85	33.22	33.86	33.32	32.47	33.31	6.18	7.22	7.84	7.91	7.84
Dank ( $N = 337$ )	Gehan	29.40	38.61	45.03	45.63	47.25	32.66	37.34	40.74	42.96	44.17	37.94	24.05	14.23	10.61	8.58
	Péron	51.05	48.86	49.07	47.56	47.71	42.60	44.67	43.82	45.41	45.27	6.35	6.47	7.11	7.03	7.02

$\tau$  denotes the cut-off follow-up after the last included patient; OS, Overall Survival; TTP, Time to Progression.

Ce tableau a gardé sa forme originale, en anglais, issue de l'article publié dans le cadre de cette thèse (Chamseddine et al., 2021).

## 4 DISCUSSION

---

Nous avons étudié l'impact du suivi sur l'effet traitement mesuré par le  $\Delta$  des chimiothérapies à base d'irinotécan par rapport au HR. Dans le CGA, les chimiothérapies à base d'irinotécan étaient supérieures au traitement contrôle en terme d'OS avec les deux mesures de l'effet traitement ( $\Delta$  et HR), comme suggéré dans la littérature (Smyth et al., 2016; Wagner et al., 2017). Quels que soient la séquence et le scénario des critères d'évaluation considérés (OS seule, OS puis TTP, ou OS, TTP puis Toxicité), un patient sélectionné au hasard dans le groupe irinotécan avait une chance d'obtenir un meilleur bénéfice clinique qu'un patient issu du groupe témoin.

Il est intéressant de noter que le bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) permet de mesurer l'impact des toxicités. En effet, le  $\Delta$  était plus faible lorsque la toxicité était prise en compte par rapport à l'OS et au TTP, ce qui est conforme au profil de toxicité connu de l'irinotécan (Chamseddine et al., 2019; Delaunoy et al., 2004; Merrouche et al., 1997; Shiozawa et al., 2013). Il y avait une différence entre les essais en ce qui concerne les taux de CID sévères : cette différence pourrait être liée à l'ethnicité du patient (européen vs. asiatique), aux différences de dose ou de calendrier d'administration de l'irinotécan et à la disparité inter-individuelle de l'activité de la BGUS (Chamseddine et al., 2019). La comparaison du bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) avec et sans prise en compte de la toxicité donne un aperçu du compromis bénéfice-risque potentiel. Le deuxième constat est que le HR est légèrement moins influencé par le suivi incomplet que le  $\Delta$ . Enfin, lors de l'utilisation de la GPC dans le cadre d'un suivi incomplet, l'estimation du  $\Delta$  selon la procédure de Péron a fourni les résultats les plus stables en fonction du temps de suivi.

L'impact du temps de suivi est lié à la modification de la distribution des critères de jugement qui servent à déclarer une paire favorable. Alors que la toxicité est censée être mesurée immédiatement après le début du traitement et prend donc la même valeur quel que soit le temps de suivi, ce n'est pas le cas pour les critères de jugement de type temps jusqu'à événement. Si les critères de jugements de type temps jusqu'à événement ont la plus haute priorité, un suivi  $\tau$  plus court implique des paires moins informatives pour ces critères qui seront alors classées par le critère de la toxicité. Dans une large mesure, l'estimation de Péron limite cet effet car elle diminue fortement la proportion de paires non informatives.

Plus généralement, notre étude soulève la question de la véritable quantité que nous estimons avec la GPC. En effet, l'estimation de bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) combinant des critères binaires avec des critères censurés, dépend de la distribution de la censure ainsi que du temps du suivi  $\tau$ . Donc, dans le cas de plusieurs essais avec des temps de suivi  $\tau$  différents (ou des taux d'événements différents), nous pourrions aboutir à des estimations différentes même si l'effet relatif du traitement est similaire. Notons également que  $\Delta$  capte le bénéfice lié aux caractéristiques des populations, ce qui fournit une estimation plus informative de l'effet du traitement pour une population donnée.

Comme le souligne la recommandation PRISMA-IPD, le risque relatif doit être complété par des mesures absolues (L. A. Stewart et al., 2015). Ceci est particulièrement important pour des maladies telles que le CGA, dans lesquelles une réduction de 30 % du  $HR_{TTP}$  (ou du  $HR_{PFS}$ ) donne un gain absolu d'un mois au maximum. Dans le cas des risques non proportionnels, Péron et al. et Parmar et al. ont démontré à plusieurs reprises la supériorité des mesures absolues sur le HR (Péron et al., 2018; Royston & Parmar, 2011). Cependant, comme pour toute mesure de l'effet du traitement, le suivi insuffisant est un problème critique en cas de risques non proportionnels. Avec la GPC, le score d'une paire évalué en fonction du temps peut alors être favorable à un moment donné et défavorable à un autre. Or, le meilleur choix concernant les priorités est spécifique à la maladie, voire au patient, comme le propose Marc Buyse (Buyse, 2010). Dans la réanalyse des trois essais ci-dessus, le bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) a été principalement déterminé par les composantes « décès » ou « progression », la toxicité (CID) étant classée en troisième position. Ceci est conforme au contexte du CGA, où les objectifs du traitement sont de prolonger la survie et d'optimiser la qualité de vie (Saad et al., 2018).

L'un des points forts de l'approche de GPC est d'intégrer la notion de différences cliniquement pertinentes dans l'évaluation de l'effet du traitement. Un autre avantage de la combinaison des critères de jugement par la méthode de GPC en une seule mesure de l'effet du traitement est de limiter le nombre de tests. Cela peut être considéré comme souhaitable dans une approche d'inférence. Dans nos trois essais, seuls 39 patients (4.3 %) sont décédés sans progression documentée. Ainsi, nous aurions pu considérer la PFS plutôt que le TTP, car le décès d'une autre cause en même temps que la progression était peu probable : c'est l'approche utilisée par Péron et al. dans leur analyse de la balance bénéfice-risque du Nab-paclitaxel dans le cancer du pancréas métastatique (Péron et al., 2019). Plus généralement, la corrélation entre les résultats peut affecter l'estimation du bénéfice net ( $\Delta$ ) du traitement, mais sans ajouter de biais (Giai et al., 2021). Cela constituerait plutôt une préoccupation pour le calcul de la taille de l'échantillon dans les essais sur lesquels on appliquerait la méthode de GPC pour l'analyse de l'objectif principal. Jusqu'à présent, à notre connaissance, la méthode de GPC n'a été appliquée que dans des études rétrospectives afin de mieux quantifier le ratio des bénéfices d'un nouveau traitement (S. Piantadosi, C. L. Meinert, 2019; Péron et al., 2016, 2019).

En conclusion, l'application de la méthode de GPC dans le cadre du CGA a révélé que la chimiothérapie à base d'irinotécan présente une balance bénéfice-risque positive, malgré un profil de toxicité non négligeable de type diarrhées chimio-induites sévères. Par ailleurs, même si le HR était le plus stable en fonction du temps de suivi, le  $\Delta$  était robuste avec les temps de suivi incomplets. Cela ouvre la porte à la mise en œuvre de GPC dans les méta-analyses d'essais avec une maturité de données variées. Au total,  $\Delta$  est une mesure prometteuse de l'effet du traitement au moment de l'analyse finale d'un nouveau traitement. Dans le cadre d'une MADI, la GPC pourrait être appliquée, de préférence selon la procédure de Péron d'autant plus que le taux de censure est élevé. En plus des mesures relatives telles que le HR, le  $\Delta$  fournit un moyen simple d'évaluer le bénéfice net du traitement avec et sans les critères de toxicité.

## CHAPITRE V : MISE À JOUR DE LA MADI-GASTRIC ET ESTIMATION DE L'EFFET GLOBAL DE L'IRINOTÉCAN DANS LE CANCER GASTRIQUE AVANCÉ – METASTATIQUE

### 1 INTRODUCTION

---

GASTRIC est une collaboration internationale pour réaliser des méta-analyses basées sur les IPD des essais randomisés de chimiothérapie adjuvante post-opératoire pour le cancer gastrique résecable ou de chimiothérapie pour le CGA (GASTRIC Group et al., 2013; The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, 2010). Compte tenu du grand nombre de schémas thérapeutiques étudiés, de l'absence de thérapie standard en 1<sup>ère</sup> ligne, ainsi que de la taille modeste des essais et de l'absence de résultats clairs, la MADI offre une occasion unique d'élucider l'efficacité et la toxicité des chimiothérapies dans le cadre du CGA. De plus, parmi les multiples options thérapeutiques actives pour les patients atteints de CGA, l'irinotécan semble être une arme anti-tumorale intéressante dans cet arsenal thérapeutique en expansion continue (Qi et al., 2013; L. Yang et al., 2018).

Comme mentionné précédemment, plusieurs traitements (y compris ceux à base d'irinotécan) ont montré un gain de survie par rapport au traitement de référence dans le CGA, notamment dans le cadre d'une MADP réalisée par le groupe Cochrane de Wagner et al. (Wagner et al., 2017). Appliquer la GPC à la MADI-GASTRIC pour estimer le  $\Delta$  (irinotécan) permet de quantifier l'effet global du traitement, tout en caractérisant la balance bénéfico-risque de l'irinotécan chez les patients atteints de CGA. Ce chapitre aboutira à l'article N°3, en cours de rédaction au moment de la soutenance de cette thèse.

### 2 DEROULEMENT GLOBAL DE LA MADI ET DE L'EXTENSION DE LA GPC

---

#### 2.1 LE PROTOCOLE DE LA MADI

Le protocole de la MADI-GASTRIC concernant les essais évaluant l'irinotécan a été rédigé en 2018, dans le cadre du travail de cette thèse. Suite à cela, les essais éligibles potentiellement incluables dans la MADI-GASTRIC ont été identifiés suivant une stratégie et des critères bien précis, qui seront détaillés ci-dessous (**Tableau 28**). Une fois les essais éligibles identifiés par la revue de la littérature, les données individuelles des patients ont été collectées. Grâce au groupe GASTRIC déjà constitué, notre travail de collecte de données (européennes et asiatiques) a été facilité. En effet, les investigateurs principaux et/ou les groupes coopérateurs ayant conduit les essais identifiés éligibles ont été contactés afin d'obtenir l'accord de participation. Une fois leur accord obtenu, les données individuelles (avec les données de survie si possible actualisées) ont été transmises à notre équipe de façon anonyme. Parallèlement à cela, il leur a été également demandé s'ils avaient connaissance d'autres essais randomisés éligibles dans la MADI-GASTRIC.

## 2.2 CRITERES DE SELECTION DES ESSAIS DE LA MADI-GASTRIC

Globalement, les principaux critères de sélection des essais inclus dans la MADI-GASTRIC étaient que l'étude devait être un essai randomisé de phase II ou III, évaluant les effets de la chimiothérapie à base d'irinotécan dans le CGA, et ayant terminé son recrutement le 31 décembre 2015 (pour assurer un suivi suffisant). De façon plus détaillée, les essais inclus dans la MADI-GASTRIC devaient répondre aux critères suivants :

- Etudes de phase II ou III,
- Etudes randomisées d'une manière adéquate qui exclut toute connaissance préalable du bras d'affectation du traitement,
- Etudes ayant terminé leur recrutement avant le 31 décembre 2015 (pour assurer un suivi suffisant),
- Etudes incluant des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique avancé/métastatique, non résectable, dont le diagnostic histo-pathologique a été prouvé,
- Etudes évaluant au moins l'OS et la PFS,
- Etudes évaluant la toxicité de type gastro-intestinal (de type diarrhée au moins) au cycle 1, sur la base des critères des échelles de NCI-CTC et de la CTCAE (échelles NCI-CTCAE),
- Etudes évaluant un bras expérimental avec irinotécan par rapport à un autre bras contrôle sans irinotécan, en 1<sup>ère</sup> ligne ou au-delà,
- Présentant des informations claires précises non ambiguës sur le protocole de chimiothérapie.

D'un autre côté, ont été exclus de la MADI-GASTRIC les essais évaluant l'irinotécan à la fois dans le bras expérimental et contrôle, ou en situation néoadjuvante ou adjuvante, les essais traitant de la chimiothérapie intrapéritonéale ou de la chirurgie ou radiothérapie ou l'immunothérapie (ICIs). De plus, n'ont pas été inclus les essais avec un recueil rétrospectif des données de la survie et/ou de la toxicité ou qui ont randomisé moins de 60 patients (en raison dans ce cas de la difficulté de vérifier la randomisation).

## 2.3 POPULATION DE PATIENTS ANALYSEE DANS LA MADI-GASTRIC

L'analyse des données des patients inclus dans la MADI-GASTRIC a été réalisée en ITT. Ainsi, tous les patients randomisés ont été analysés dans leur bras respectifs de randomisation, et ce quel que soit le traitement réellement reçu. Les patients initialement exclus des analyses par les investigateurs ont été réintégrés dans la méta-analyse, à condition évidemment que leurs données soient disponibles.

## 2.4 STRATEGIE DE RECHERCHE DES ESSAIS INCLUS DANS LA MADI-GASTRIC

Une procédure informatisée et une procédure manuelle ont été effectuées pour identifier tous les essais randomisés (publiés ou non) comparant les chimiothérapies à base d'irinotécan et celles sans irinotécan chez les patients atteints de CGA. Nous avons ainsi identifié ces essais en effectuant des recherches dans les bases de données électroniques suivantes : MEDLINE via Pubmed, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via COCHRANE, et les rapports annuels/abstracts/actes des congrès d'oncologie de l'ASCO ou de l'ESMO (sur <http://www.ascopubs.org/search> et <http://www.annonc.oxfordjournals.org/search>, respectivement), jusqu'au 30 novembre 2017. La recherche a été effectuée sans restriction de langue.



Pour s'assurer que tous les essais pertinents étaient inclus, les chercheurs et membres du comité de pilotage du groupe GASTRIC ayant une expertise dans le domaine du CGA, ainsi que les investigateurs des essais identifiés, ont été interrogés sur l'existence d'essais non publiés. Une actualisation de la recherche bibliographique a été réalisée au cours du processus de méta-analyse. Les équations stratégiques pour les recherches bibliographiques informatisées sont décrites dans la **Tableau 28** ci-dessous.

**Tableau 28.** Stratégie de recherches bibliographiques informatisées.

Medline via Pubmed	Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via COCHRANE	Meeting Proceedings Content
((random*) OR (double blind method) OR (single blind method) OR (controlled clinical trial.pt.) OR (single blind method)) AND (IRINOTECAN OR CPT-11) AND (METASTATIC OR ADVANCED) AND "Stomach Neoplasms"[Majr].	#1 advanced	gastric (all words) and Irinotecan in title or abstract and random* or advance* or metasta* (all words) in full text
	#2 metasta*	
	#3 random*	
	#4 "stomach neoplasms"	
	#5 "gastric cancer"	
	#6 "Irinotecan"	
	#7 CPT-11	
	#8 #1 or #2	
	#9 #8 and #3	
	#10 #4 or #5	
	#11 #9 and #10	
	#12 #6 or #7	
	#13 #11 and #12	

## 2.5 TYPE DE DONNEES INDIVIDUELLES RECUEILLIES DANS LA MADI-GASTRIC

Des informations de survie et de pronostic ont été collectées pour tous les patients randomisés dans chaque étude, car cela permet une approche plus fiable et plus souple ainsi qu'une analyse plus sensible évitant ainsi le biais potentiel de l'exclusion post-randomisation (Piedbois & Buyse, 2004). Ainsi pour chaque essai éligible, publié ou non, il a été demandé à l'investigateur principal de fournir pour chaque patient randomisé inclus dans la MADI-GASTRIC les données individuelles suivantes :

- Caractéristiques démographiques : date de naissance (ou âge), sexe, état général, siège gastrique tumoral, stade TNM, localisation des métastases, nombre et types d'organes atteints à l'entrée dans l'étude, chirurgie antérieure, atteinte du foie et du péritoine, ascite.
- Caractéristiques des traitements et adhérence au traitement : traitement attribué, date de randomisation, nombre de cycles de chimiothérapie reçus, date de début de la chimiothérapie, date de la dernière chimiothérapie.
- Données de toxicité induite par le traitement, surtout en termes de diarrhées, gradée selon les échelles de NCI-CTC ou CTCAE.

- Données de survie : date de dernier suivi, statut vital, cause de décès, date de la progression tumorale, état de progression, réponse tumorale, date de réponse tumorale et raison de l'arrêt du traitement.
- Si le patient a été exclu de l'analyse et la cause de l'exclusion.

## 2.6 VERIFICATION DES DONNEES DE LA MADI-GASTRIC

Cette étape a pour objectif d'évaluer la qualité de la randomisation, de rechercher les données manquantes, les erreurs de codage et le suivi incomplet ou différent entre les deux groupes de traitements (L. A. Stewart & Clarke, 1995). Les données des patients de chaque essai ont été vérifiées de manière centralisée à l'aide de programmes standardisés. Dans le cas où cette vérification mettrait en évidence des problèmes pour un essai donné, cet essai pouvait être discuté au sein du comité de pilotage de la MADI-GASTRIC pour éventuellement l'exclure secondairement de l'analyse. Chaque essai a été ré-analysé et comparé aux résultats publiés. Les différences éventuelles faisaient l'objet de requêtes à l'auteur correspondant. Outre l'identification des incohérences et des données manquantes, une attention particulière a été portée au processus de randomisation et au suivi des patients. La randomisation a été examinée pour identifier les différences possibles avec un véritable processus aléatoire. L'équilibre de la distribution des principales covariables a également été étudié. De même, les distributions des jours/mois de la randomisation ont été vérifiées pour détecter des anomalies possibles.

## 3 METHODES

---

### 3.1 OBJECTIFS DE LA MADI-GASTRIC

#### 3.1.1 Objectifs cliniques

Déterminer la balance bénéfico-risque de l'irinotécan en caractérisant donc l'efficacité et la toxicité de l'irinotécan (bras expérimental) par rapport aux schémas thérapeutiques ne contenant pas l'irinotécan (bras contrôle), dans le CGA en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique ou au-delà.

#### 3.1.2 Objectifs méthodologiques

Mettre à jour la MADI-GASTRIC et appliquer la méthode de GPC à la MADI-GASTRIC, étendue aux critères de jugement de type temps jusqu'à événements (décès ou progression) ainsi que de type binaire (absence ou présence de diarrhées sévères de grade  $\geq 3$ ) et hiérarchisés selon une pertinence clinique. Ainsi, l'extension de la GPC à la MADI-GASTRIC intégrera dans son analyse la survie globale (OS) puis la progression (PFS) puis la Toxicité (absence ou présence de diarrhées sévères de grade  $\geq 3$ ). Un seuil de 2 mois ( $\geq 2$  mois) a été pris en compte en terme de pertinence clinique concernant les critères de jugement de type temps jusqu'à événements (OS et PFS). Cela permettra de déterminer dans le CGA, la balance bénéfico-risque et donc l'effet thérapeutique global de l'irinotécan par rapport aux schémas thérapeutiques ne contenant pas l'irinotécan (Buyse, 2010; Péron et al., 2018).

### 3.2 CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAUX

Les critères de jugement principaux de la MADI-GASTRIC étaient d'une part l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en mesurant le HR à la fois de l'OS et de la PFS, et d'autre part la détermination du bénéfice net global de l'irinotécan, noté  $\Delta_{Global}$ , lors de l'extension de la GPC selon la procédure de Péron à la MADI-GASTRIC.

L'OS est un critère de jugement cliniquement pertinent car, comme développé dans l'introduction de cette thèse, il s'agit du critère le plus objectif et donc le moins biaisé. En plus, l'OS est considérée comme le critère le plus important cliniquement en cas de cancers avancés, comme c'est le cas dans le CGA où la majorité des patients décèdent *in fine* que ce soit dans le cadre d'une absence ou d'une présence de progression.

L'OS était définie comme le temps (en mois) entre la date de la randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause. Si le décès n'était pas observé ou si le patient était perdu de vue, le temps de survie était alors censuré à la dernière date à laquelle le participant était connu comme étant en vie ou à la date limite (selon la première éventualité). Les patients vivants étaient censurés à la date de dernières nouvelles. Le suivi médian a été estimé selon la méthode de Kaplan-Meier inversé (Schemper & Smith, 1996). La PFS était définie comme le temps (en mois) entre la date de randomisation et la date de la première observation d'une progression déterminée par des critères cliniques et radiologiques (selon Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST par exemple), ou la date de décès quelle qu'en soit la cause. Si la progression ou le décès n'étaient pas observés ou si le patient était perdu de vue, la durée de la PFS était censurée à la date de la dernière évaluation de la tumeur sans preuve de progression, ou à la date limite (selon la première éventualité). Les patients vivants sans progression étaient censurés à la date de dernières nouvelles.

### 3.3 CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Le critère de jugement secondaire était l'évaluation de la différence de risque de toxicité de l'irinotécan, telle que défini dans chaque essai randomisé, en analysant les taux de diarrhée sévère induite par la chimiothérapie (CID) (grade  $\geq 3$  selon l'échelle NCI-CTCAE) qui étaient possiblement liées à la chimiothérapie avec ou sans irinotécan. En effet, comme indiqué dans l'introduction de cette thèse, la diarrhée sévère est le principal facteur débilisant limitant l'efficacité thérapeutique de l'irinotécan (De-launoit et al., 2004; Merrouche et al., 1997; Shiozawa et al., 2013).

Ainsi, pour chaque essai randomisé inclus dans la MADI-GASTRIC et pour chaque comparaison thérapeutique, nous avons déterminé la différence de risque (RD) et leurs intervalles de confiance à 95 % (CI<sub>95%</sub>), en utilisant le bras contrôle comme référence. Le risque prenait en compte ainsi les diarrhées sévères (grade  $\geq 3$ ) induites par la chimiothérapie. Dans notre cas, la RD est une mesure d'association qui donnera donc l'information sur l'effet absolu d'avoir une diarrhée sévère si on est exposé ou non à l'irinotécan. Elle est définie comme la différence entre l'incidence de la diarrhée sévère entre les patients exposés et les non exposés à l'irinotécan.

La RD plutôt que les odds ratio (OR) ou risques relatifs (RR) a été utilisée d'une part pour rester sur une échelle absolue, plutôt que relative, et d'autre part pour faciliter l'estimation dans les bras de traitement qui ne causent pas de diarrhées sévères ; dans ce dernier cas l'OR ou le RR ne sont pas définis.

### 3.4 SCENARIOS INTEGRANT LES CRITERES DE SURVIE ET DE TOXICITE

Deux scénarios intégrant les critères de survie comme l'OS et la PFS ou binaires de type Toxicité (définie par une absence/présence de CID sévères de grade  $\geq 3$ ), ont été construits afin de fournir une évaluation complète de la balance bénéfico-risque du traitement permettant de déterminer le  $\Delta_{Global}$ . Ainsi, pour chaque scénario, la probabilité d'un meilleur résultat global dans le groupe irinotécan a été estimée et sa signification statistique testée. Chaque scénario rapporté dans ces analyses peut ainsi être choisi comme le scénario le plus pertinent par les investigateurs ou les patients, en fonction de leurs attentes sur l'efficacité du traitement et/ou de leur tolérance aux effets indésirables.

### 3.5 PLAN DE L'ANALYSE PRINCIPALE

#### 3.5.1 Généralités

La méthode de base utilisée est celle de Mantel-Haenszel-Peto qui est la plus fréquente dans le cas de la MADI, correspondant à un test du  $\chi^2$  stratifié sur l'essai (Mantel & Haenszel, 1959; Simmonds et al., 2005; L. A. Stewart & Clarke, 1995). Cette méthode présente pour avantage principal de pouvoir prendre en compte les temps de censure et d'événements. Le principe consiste, tout d'abord, à estimer l'effet du traitement dans chaque essai puis dans un second temps à combiner les résultats de chaque essai pour obtenir l'estimation de l'effet global et sa précision. On ne réalise donc jamais de comparaison de groupes de patients appartenant à deux essais différents.

Par ailleurs, les quantifications de l'effet traitement utilisée pour les données de survie (HR), de la toxicité (RD) et du bénéfice net du traitement ( $\Delta$ ) ont été obtenues à l'aide d'un modèle à effets fixes selon le test du LR de Peto. Ce dernier test permet la stratification sur l'essai, où chaque essai est pondéré par l'inverse de la variance de l'estimation de l'effet traitement (Yusuf et al., 1985). Cette méthodologie générale a été appliquée dans la MADI-GASTRIC lors de l'estimation du  $HR_{Global}$ , et du RD qu'on qualifiera de « MADI-GASTRIC classique », ainsi que lors de l'estimation du  $\hat{\Delta}_{i,Global}$  lors l'extension de la GPC à la MADI-GASTRIC.

Enfin, toutes les analyses ont été effectuées en ITT. Les patients dont les données individuelles de survie n'étaient pas disponibles ont été exclus. Toutes les analyses ont été effectuées avec les programmes SAS 9.3 et R 3.6.1, et le bénéfice net ( $\Delta$ ) a été calculé avec le package Buysetest, disponible sur CRAN (<https://cran.r-project.org/web/packages/BuyseTest>).

### 3.5.2 Concernant l'estimation de l'effet du traitement en quantifiant le $HR_{Global}$

Pour rappel,  $\hat{\theta}_i = \log(\widehat{HR}_i)$ . Ainsi, afin d'aboutir au  $HR_{Global}$ , pour l'OS ( $HR_{OS}$ ) et la PFS ( $HR_{PFS}$ ), on a disposé comme données de base des logarithmes des  $HR_i$  déterminés pour chaque essai par la méthode du LR, de leurs variances, de la description du bras traitement à base d'irinotécan et du bras de référence sans irinotécan.

Les forest plots des HR ont donc été produits avec une ligne par essai, et en fonction des sous-groupes d'essais ou de patients définis ci-dessous. L'hétérogénéité entre les essais et les groupes d'essais (c.à.d. définie par des régimes de chimiothérapie différents) a été testée à l'aide de la statistique de Cochrane du  $\chi^2$  et mesurée avec la statistique  $I^2$  qui estime la proportion de variabilité due à l'hétérogénéité entre les études plutôt qu'à l'erreur d'échantillonnage (Cochran, 1954; J. P. T. Higgins et al., 2003; L. A. Stewart & Clarke, 1995).

### 3.5.3 Concernant l'estimation de l'effet traitement sur la toxicité en quantifiant le RD

On a disposé comme données de base ; du nombre d'évènements de type CID sévères dans les groupes E (Ee) et C (Ec) ainsi que du nombre de patients au total par groupe (Ne et Nc, respectivement), déterminés pour chaque essai. Les forest plots des RD ont donc été produits avec une ligne par essai. L'hétérogénéité entre les essais a été testée à l'aide de la statistique de Cochrane du  $\chi^2$  et mesurée avec la statistique  $I^2$  qui estime la proportion de variabilité due à l'hétérogénéité entre les études plutôt qu'à l'erreur d'échantillonnage (Cochran, 1954; J. P. T. Higgins et al., 2003; L. A. Stewart & Clarke, 1995).

### 3.5.4 Concernant l'estimation de l'effet de traitement en quantifiant le $\Delta_{Global}$

#### 3.5.4.1 Considérations générales méthodologiques de la méthode de GPC

Lors de l'extension de la méthode de GPC à la MADI-GASTRIC, l'effet traitement  $\hat{\theta}_i$  est basé sur la moyenne du bénéfice net  $\hat{\Delta}_i$  de chaque essai. Ainsi, afin d'aboutir au  $\Delta_{Global}$  (noté  $\hat{\Delta}_{i.Global}$ ), on a disposé comme données de base ; des moyennes des  $\hat{\Delta}_{irinotécan}$  déterminées pour chaque essai, de leurs variances, de leurs IC<sub>95%</sub>, de la description du bras traitement à base d'irinotécan et du bras de référence sans irinotécan. Des données agrégées et recalculées à partir des données individuelles actualisées de chaque essai inclus dans la méta-analyse ont alors été utilisées.

Au total, le bénéfice net spécifique à l'efficacité de l'irinotécan ( $\delta_{Eff}$ ) a été caractérisé en intégrant l'OS suivi de la PFS, et le bénéfice net spécifique à la toxicité induite par l'irinotécan ( $\delta_{Tox}$ ) a été caractérisé par le paramètre binaire de la Toxicité (absence/présence de CID sévères de grade  $\geq 3$ ). L'avantage ou le bénéfice net global de l'irinotécan ( $\hat{\Delta}_{irinotécan}$ ) pour chaque essai inclus dans la MADI-GASTRIC a été estimé avec la méthode de GPC selon la procédure de Péron et selon les deux scénarios de priorisation des critères développés ci-dessous.

### 3.5.4.2 Application méthodologique de la GPC à la MADI-GASTRIC

Deux scénarios intégrant les critères de survie (comme l'OS et la PFS) ou binaire de type Toxicité (définie par une absence/présence de CID sévères de grade  $\geq 3$ ), ont été construit afin de fournir une évaluation complète de la balance bénéfice-risque du traitement permettant de déterminer ainsi le  $\hat{\Delta}_{i,Global}$ .

La quantification de l'effet traitement  $\hat{\Delta}_{i,Global}$  employée lors de l'extension de la GPC à la MADI-GASTRIC est un bénéfice net obtenu à l'aide du scénario 1 et 2 selon une priorisation des critères cliniquement pertinents. Ainsi, pour chaque scénario, la probabilité d'un meilleur résultat global dans le groupe irinotécan a été estimée et sa signification statistique testée. Ces scénarios hiérarchisent ces critères de la sorte:

- **Scénario 1** prenant en compte une différence d'OS  $> 2$  mois ( $\tau_{OS}$ ) puis une différence de PFS  $> 2$  mois ( $\tau_{PFS}$ ) (noté  $\hat{\delta}_{Eff}$ ).
- **Scénario 2** prenant en compte  $\tau_{OS}$  puis  $\tau_{PFS}$  ( $\hat{\delta}_{Eff}$ ), puis une présence/absence de CID sévères de grade  $\geq 3$  (+/-  $Tox$ ) (noté  $\hat{\delta}_{Tox}$ ).

Au total, dans le cas du scénario 1, le  $\hat{\Delta}_{irinotécan}$  a été défini comme étant le  $\hat{\delta}_{Eff}$  (défini par la priorité supérieure intégrant  $\tau_{OS}$  puis par la priorité inférieure intégrant  $\tau_{PFS}$ ). Tandis que dans le cas du scénario 2, le  $\hat{\Delta}_{irinotécan}$  a été défini comme étant la somme des avantages nets spécifiques de  $\hat{\delta}_{Eff}$  puis de  $\hat{\delta}_{Tox}$ , avec un  $\hat{\delta}_{Tox}$  estimé par la priorité inférieure +/-  $Tox$ . En résumé :

- **Pour le scénario 1** :  $\hat{\Delta}_{irinotécan} = \hat{\delta}_{Eff}$ 
  - { Priorité supérieure favorable si différence de OS  $> 2$  mois ( $\tau_{OS}$ ) ( première priorité)
  - { Priorité inférieure favorable si différence de PFS  $> 2$  mois ( $\tau_{PFS}$ ) (deuxième et dernière priorité)
- **Pour le scénario 2** :  $\hat{\Delta}_{irinotécan} = \hat{\delta}_{Eff} + \hat{\delta}_{Tox}$ 
  - { Priorité supérieure favorable si différence de OS  $> 2$  mois ( $\tau_{OS}$ ) ( première priorité)
  - { Priorité intermédiaire favorable si différence de PFS  $> 2$  mois ( $\tau_{PFS}$ ) (deuxième priorité)
  - { Priorité inférieure favorable si présence/absence de CID sévères (+/-  $Tox$ ) (troisième et dernière priorité)

Par la suite, les forest plots des  $\hat{\Delta}_{irinotécan}$  ont donc été produits avec une ligne par essai. L'hétérogénéité entre les essais a été testée à l'aide de la statistique du  $\chi^2$  et mesurée avec la statistique  $I^2$  qui estime la proportion de variabilité due à l'hétérogénéité entre les études plutôt qu'à l'erreur d'échantillonnage (Cochran, 1954; J. P. T. Higgins et al., 2003; L. A. Stewart & Clarke, 1995).

### 3.5.5 Cas des essais à plusieurs bras expérimentaux (essais multi-bras)

Certains essais inclus dans la MADI-GASTRIC comportaient plusieurs traitements expérimentaux (utilisant chacun un traitement différent) qui ont été tous comparés au même groupe contrôle. Prendre en considération ces comparaisons dans une MADI pose le problème de la dépendance statistique des résultats car ces comparaisons entre les essais multi-bras utilisent le même groupe contrôle. Une correction de la variance (SE) des estimations des HR a donc été utilisée : s'il y a  $k$  bras actifs dans l'étude, la SE de chaque comparaison doit être multipliée par la racine carrée de  $(k + 1)/2$ . Ainsi, pour un essai à trois bras avec deux bras actifs et un contrôle, la SE pour chacune des deux comparaisons appariées doit être multipliée par  $\sqrt{(3/2)}$ , soit par 1.225 (C. Cates, 2015). A signaler que tous les essais multi-bras expérimentaux inclus dans la MADI-GASTRIC étaient à 3 bras (2 bras expérimentaux et 1 bras contrôle).

### 3.5.6 Analyse de sous-groupes selon les caractéristiques des essais et des patients

Une analyse en sous-groupes dans le cadre d'une méta-analyse consiste à subdiviser la population totale des essais inclus dans la méta-analyse en deux ou plusieurs sous-groupes, et à étudier l'efficacité du traitement dans chacun de ces sous-groupes. Il s'agit d'analyse post hoc dont la valeur est purement exploratoire, permettant de générer de nouvelles hypothèses qui devront être confirmées par de nouveaux essais. Ceci est d'autant plus vrai que le problème méthodologique de cette analyse post hoc est d'ordre tautologique puisqu'elle génère à la fois l'hypothèse et la vérification de l'hypothèse.

Ainsi, il nous a paru important pour expliquer l'hétérogénéité potentielle présente dans la MADI-GASTRIC, de rajouter une analyse de sous-groupes étudiant les interactions entre l'effet du traitement et certaines caractéristiques des essais ou des patients. L'analyse de sous-groupes a été réalisée sur le HR et le  $\Delta$ .

#### 3.5.6.1 Sous-groupes définis en fonction des caractéristiques des essais

D'une part, l'étude de la variation de l'effet traitement dans la MADI-GASTRIC a été réalisée en classant les essais en 4 sous-groupes en fonction :

- De la région de l'essai (Asie vs. Europe),
- Des schémas comparatifs de chimiothérapie (additive, substitutive ou autres),
- De la phase de l'essai (Phase II vs. Phase III),
- De la période de recrutement ( $\leq 2000$  vs.  $> 2000$ ).

#### 3.5.6.2 Sous-groupes définis en fonction des caractéristiques individuelles des patients

D'autre part, les variations de l'effet traitement en fonction de caractéristiques individuelles ont été étudiées selon les facteurs suivants :

- Un indice de l'état général (ECOG)  $< vs. \geq 2$ ,
- La présence ou non de métastases hépatiques,
- La présence ou non de carcinose péritonéale,
- Age  $\leq vs. > 65$  ans.

## 4 RESULTATS

---

### 4.1 RESULTATS DE LA RECHERCHE SYSTEMATIQUE BIBLIOGRAPHIQUE INFORMATISEE

Nous avons identifié au total 369 enregistrements, avec d'une part 228 enregistrements par Medline via Pubmed (n=98) et par CENTRAL via COCHRANE (n=112), et d'autre part 159 enregistrements par les abstracts annuels de l'ASCO (n=100) et de l'ESMO (n=59), jusqu'au 30 novembre 2017. Après avoir supprimé les doublons, 356 enregistrements ont été screenés. Parmi ces enregistrements, nous avons exclu 338 références en se basant sur les titres et les résumés des abstracts. Les raisons de l'exclusion étaient les suivantes : les références étaient clairement non pertinentes (n=325), l'irinotécan a été évalué dans les deux bras de l'étude (n= 7), l'étude était rétrospective (n=1), incluait moins que 60 patients (n=1), ne

présentait que des données préliminaires (n= 2) ou comparait une séquence thérapeutique inversée (traitement A puis B ou B puis A) (n= 1) ou incluait autre chose qu'un cancer gastrique (n= 1).

Au total, 18 essais éligibles à l'inclusion dans la MADI-GASTRIC ayant randomisé 3525 patients ont été identifiés (**Figure 16**). Les données de 10 essais ont été obtenues, représentant 2531 patients (72 % des patients ciblés). Des données sur l'OS et la PFS étaient disponibles pour 2525 patients (<0.5 % des patients exclus pour cause de données de survie manquantes). Aucune étude n'a été exclue en raison d'une randomisation douteuse.

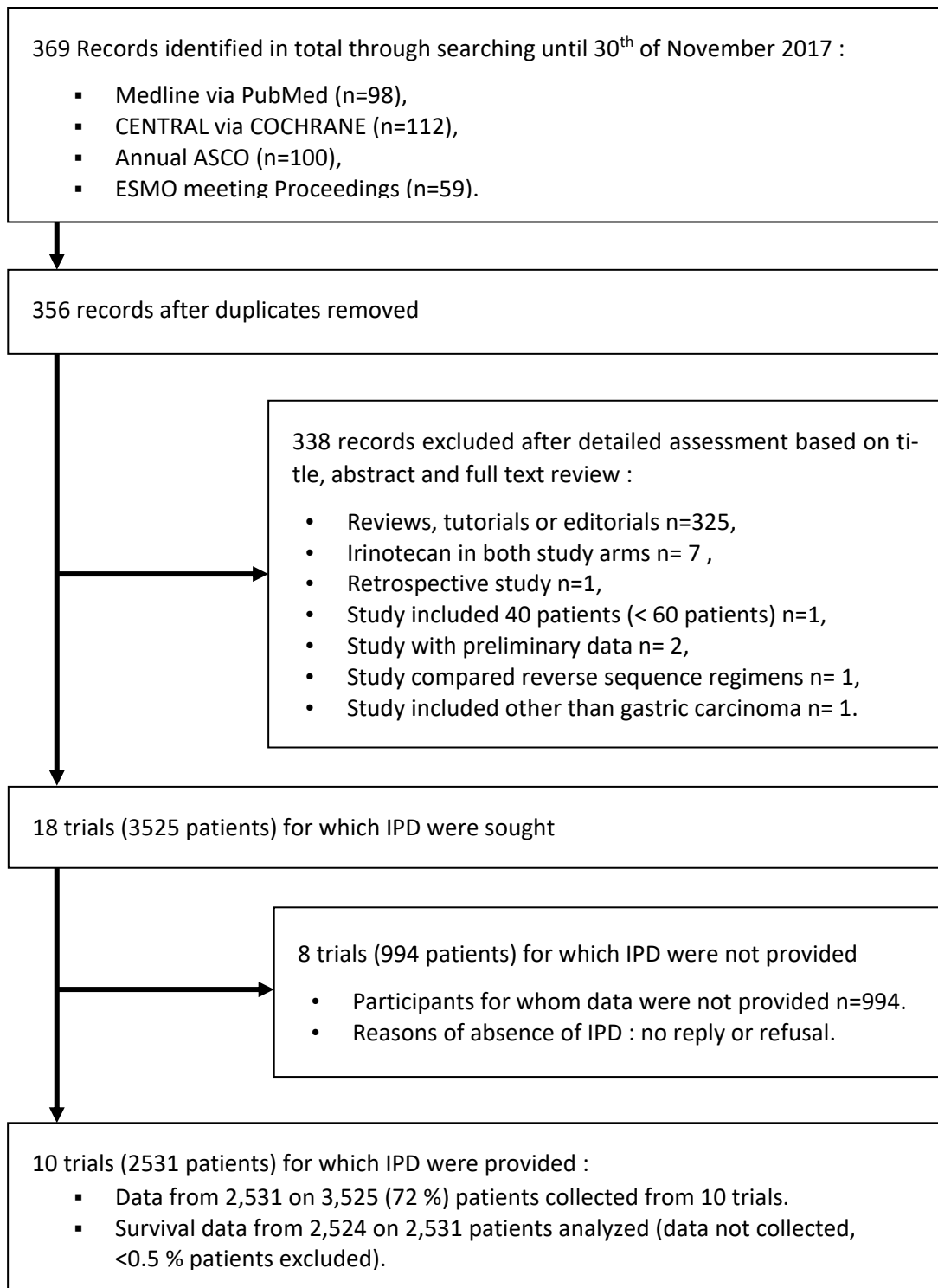
Les données de 8 essais (N=994 patients) n'ont pas été obtenues pour causes de manque de réponse malgré des tentatives répétées de relance ou de refus de partage par les investigateurs principaux, ou parce que les données étaient perdues ou inaccessibles. Comparativement aux essais dont les données étaient disponibles, les essais pour lesquels les données n'étaient pas disponibles étaient plus récents, avec une moyenne de date de publication à 2012 (2009-2017) vs. 2011 (2004-2014) (**Tableau 29**).

**Tableau 29.** Différence dans les caractéristiques de base entre les essais reçus et non reçus.

Characteristic	Factor	Trial	
		Not Received	Received
<b>No. of studies (n patients)</b>		8 (994)	10 (2531)
<b>2<sup>nd</sup> line or beyond, n (%)</b>		2 (25%)	1 (10 %)
<b>Area, n (%)</b>	<i>Asian</i>	2 (25%)	5 (50 %)
	<i>Europe</i>	4 (50 %)	5 (50 %)
	<i>Europe/Asia</i>	1 (12.5 %)	0 (0 %)
	<i>United States</i>	1 (12.5 %)	0 (0 %)
<b>Median age</b>	<i>Median (min,max)</i>	62.5 (21.5-89)	63 (24-84)
<b>ECOG ≥ 2 (%)</b>		8.25 %	3.5 %
<b>Males (%)</b>		77 %	75.25 %
<b>Year published</b>	<i>Median (min,max)</i>	2012 (2009,2017)	2011 (2004,2014)
<b>Sources of trial funding</b>	<i>Public</i>	5 (62.5 %)	3 (30 %)
	<i>Industry</i>	2 (25 %)	4 (40 %)
	<i>Public/Industry</i>	1 (12.5 %)	3 (30 %)
<b>Number of arms, n (%)</b>	2	7 (87.5 %)	8 (80 %)
	>2	1 (12.5 %)	2 (20 %)
<b>Trial design, n (%)</b>	<i>Comparative phase II</i>	6 (75 %)	5 (50 %)
	<i>Phase III</i>	2 (25 %)	5 (50 %)
<b>Primary end-point, n (%)</b>	<i>Overall survival</i>	2 (25 %)	3 (30 %)
	<i>Composite survival endpoint</i>	0 (0 %)	2 (20 %)
	<i>Response</i>	6 (75 %)	5 (50 %)



**Figure 16.** Study Flow chart.



NB: Tous les tableaux ou figures présentés dans ce chapitre ont gardé leur forme originale, en anglais, issue de l'article N°3 en cours de rédaction dans le cadre de cette thèse.

## 4.2 CARACTERISTIQUES DE BASE DES ESSAIS

Les 10 essais inclus dans la MADI-GASTRIC ont été classés en trois groupes (**Tableau 5**) :

1. Les " comparaisons additives ", dans lesquelles la chimiothérapie était comparée à la même chimiothérapie plus l'irinotécan (**Groupe 1**) ;
2. Les " comparaisons substitutives ", dans lesquelles l'un des agents d'une association de chimiothérapie était remplacé par l'irinotécan (**Groupe 2**) ;
3. Et un dernier groupe " autres comparaisons " (**Groupe 3**).

Ainsi, l'irinotécan a été évalué en addition au traitement contrôle 5FU, ou S1 (**Groupe 1, Tableau 5**) (Bouche et al., 2004; Komatsu et al., 2011; Narahara et al., 2011). Aussi, l'irinotécan a été évalué en substitution soit au cisplatine, soit à l'étoposide, soit au 5FU, soit au docétaxel ou au paclitaxel (**Groupe 2, Tableau 5**) (Bouche et al., 2004; Dank et al., 2008; M. Moehler et al., 2005; A. Roy et al., 2012; Sugimoto et al., 2014). Enfin, l'irinotécan a été comparé selon d'autres modalités, soit en association avec le cisplatine comparativement aux fluoropyrimidines (5FU et S1), soit en association au 5FU comparativement au schéma ECX, soit en monothérapie comparativement au paclitaxel (**Groupe 3, Tableau 5**) (Boku et al., 2009; Guimbaud et al., 2014; Hironaka et al., 2013; Nishikawa et al., 2015). Par ailleurs, il convient de noter que certaines études peuvent apparaître dans plus d'une comparaison si elles répondent au critère de comparaison en question. Ainsi, pour les essais Boku et Bouché, il y a trois bras de traitement actifs dans chaque essai : Boku\_1 et Boku\_2 relevant des comparaisons des bras 5FU vs. CDDP/CPT-11 et S1 vs. 5FU/CPT11, respectivement, et Bouché\_1 et Bouché\_2 relevant des comparaisons des bras 5FU vs. 5FU/CPT-11 et 5FU/CDDP vs. 5FU/CPT11, respectivement (**Tableaux 5 et 30**).

**Tableau 30.** Description des essais inclus dans la MADI-GASTRIC et de leurs bras correspondants.

Trial	Treatment	No. of the participants	Reference(s)
<i>Boku_1*</i> (2009)	5FU vs. CDDP/CPT-11	470	(Boku et al., 2009)
<i>Boku_2</i> (2009)	S1 vs. CDDP/CPT-11	470	(Boku et al., 2009)
<i>Bouché_1*</i> (2004)	5FU vs. 5FU/CPT-11	90	(Bouché et al., 2004)
<i>Bouché_2</i> (2004)	5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11	90	(Bouché et al., 2004)
<i>Dank</i> (2008)	5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11	337	(Dank et al., 2008)
<i>Guimbaud</i> (2014)	ECX vs. CPT-11	411	(Guimbaud et al., 2014)
<i>Hironaka</i> (2013)	PTX vs. CPT-11	224	(Hironaka et al., 2013)
<i>Komatsu</i> (2011)	S1 vs. S1/CPT-11	95	(Komatsu et al., 2011)
<i>Moehler</i> (2005)	5FU/Etoposide vs. 5FU/CP-T11	120	(M. Moehler et al., 2005)
<i>Narahara</i> (2011)	S1 vs. S1/CPT-11	311	(Narahara et al., 2011)
<i>Roy</i> (2012)	5FU/Docetaxel vs. CPT-11/Docetaxel	86	(A. Roy et al., 2012)
<i>Sugimoto</i> (2014)	S1/PTX vs. S1/CPT-11	101	(Sugimoto et al., 2014)

5FU; 5-fluorouracil, S1; oral 5FU, CPT-11; Irinotecan, CDDP; Cisplatine, ECX; Epirubicin/Cisplatine/Capecitabine, PTX; Paclitaxel, \* For both Boku and Bouché studies, there are three active arms in each study : Boku\_1 and Boku\_2 accounts for the 5FU vs. CDDP/CPT-11 and S1 vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively, and Bouché\_1 and Bouché\_2 accounts for the 5FU vs. 5FU/CPT-11 and 5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively.

D'un autre côté, les caractéristiques des essais en fonction de la région géographique (Asie vs. Europe) ont été décrites dans le **Tableau 31**. Principalement, comparativement aux essais d'Europe, on relève que les essais d'Asie ont inclus plus de patients en meilleur état général (ECOG  $\geq 2$ ) (2 vs. 15 %), plus de CGA plus avancé (59 vs. 2 %) que métastatique (20 vs. 93 %), sont plus récents (moyenne de l'année de publication à 2011 vs. 2008), et sont plutôt des essais de phase III (60 vs. 40 %) que II (40 vs. 60 %).

Enfin, les caractéristiques de base des essais inclus dans la MADI-GASTRIC sont présentées dans le **Tableau 32** (Boku et al., 2009; Bouché et al., 2005; Dank et al., 2008; Guimbaud et al., 2014; Hironaka et al., 2013; Komatsu et al., 2011; M. Moehler et al., 2005; Narahara et al., 2011; A. Roy et al., 2012; Sugimoto et al., 2014). Ainsi, plusieurs types de chimiothérapies (avec ou sans irinotécan) sont décrits, avec des schémas d'administration différents, et selon divers types de comparaison. Par ailleurs, le suivi médian des essais se révèle être entre 22 mois (CI<sub>95%</sub>, 19.80;29.80), avec l'essai Moehler, et 42.80 mois (CI<sub>95%</sub>, 38.50;51.50), avec l'essai Boku. Egalement, signalons que sur les 10 essais inclus, il y avait au total autant d'essais asiatiques qu'euro-péens et autant de Phase II que III.

#### 4.3 DESCRIPTION DES PATIENTS

Les caractéristiques des patients en termes démographiques, de survie (OS et PFS) et de toxicité (taux de CID), sont présentées dans le **Tableau 33**, par bras de traitement et par essais. Le suivi médian était de 34 mois (CI<sub>95%</sub>, 27.0;40.0). L'âge médian des patients était de 63 ans (24-84), avec une médiane d'âge allant de 58 ans (pour les essais Dank et Narahara) à 64 ans (pour les essais Boku, Bouché, Hironaka, Komatsu, Moehler et Sugimoto). La majorité des patients était des hommes (75.25 %), avec une maladie majoritairement métastatique, en bon état général (96.5 % des patients ayant un ECOG  $< 2$ ). Ces résultats reflètent la sélection des patients dans le cadre d'essais thérapeutiques : leur extension à la population générale devra donc être discutée. Les patients présentaient majoritairement un CGA de type diffus ou intestinal (39.5 % ou 47.5 %, respectivement). Notons qu'il n'y avait pas de différence d'âge, d'ECOG, et de types histologiques entre les bras des essais inclus. Enfin, 42.5 % des patients ont eu des CID (tout grade de sévérité), et 6 % des patients présentaient des CID sévères dont une majorité (4 %) dans les bras avec irinotécan (avec des taux allant de 4.20 % pour l'essai Hironaka à 41.85 % pour l'essai Roy).

**Tableau 31.** Différence dans les caractéristiques de base entre les essais basés en Asie et en Europe.

Characteristic	Factor	Trial Geographic Area	
		Asia	Europe
No. of studies (n patients)		5 (1435)	5 (1089)
2 <sup>nd</sup> line or beyond, n (%)		1 (20 %)	0 (0 %)
Histology (%) *	Diffuse type	53 %	26 %
	Intestinal type	45 %	55 %
	Other type	2 %	19 %
Met. / Adv. status at entry (%)		20 % / 59 %	93 % / 2 %
Type of comparisons, n (%) *	Other/Additive/Substitutive	2 (40 %)/ 2 (40 %)/ 1 (20 %)	1 (20 %)/ 1 (20 %)/ 3 (60 %)
Median age, years (range)		63.5 (24-78)	61.5 (28-84)
ECOG ≥ 2 (%)		2 %	15 %
Males (%)		75 %	78 %
Year published	Median (min,max)	2011 (2009,2014)	2008 (2004,2014)
Sources of trial funding, n (%)	Public	2 (40 %)	1 (20 %)
	Industry	2 (40 %)	2 (40 %)
	Public/Industry	1 (20 %)	2 (40 %)
Number of arms, n (%)	2	4 (80 %)	4 (80 %)
	>2	1 (20 %)	1 (20 %)
Trial design, n (%)	Comparative phase II	2 (40 %)	3 (60 %)
	Phase III	3 (60 %)	2 (40 %)
Primary end-point, n (%)	Overall survival	3 (60 %)	0 (0 %)
	Composite survival endpoint	0 (0 %)	2 (40 %)
	Response	2 (40 %)	3 (60 %)

\* We did only count once the Bouché (2004) trial, as an additive trial, because this trial accounted for an additive and a substitutive comparison setting at the same time.

**Tableau 32.** Liste des essais inclus et leurs caractéristiques de base correspondantes.

Trial	Chemotherapy schedule		Phase	Comparison	Region	No. of patients analyzed		Accrual period	Disease status at entry	Median follow-up, month (CI <sub>95%</sub> )	Median age of participants, years (range)
	Non Irinotecan-containing arm (C)	Irinotecan-containing arm (E)				C	E				
<b>Boku (2009)</b>	<b>F</b> : 5FU 800 mg/m <sup>2</sup> i.v., daily for 5 days. Cycles were repeated every 4 weeks. <b>S</b> : S1 40 mg/m <sup>2</sup> orally, twice a day for 4 weeks, followed by a 2-week pause. Cycles were repeated every 6 weeks	<b>IC</b> : Irinotecan 70 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1 and 15, and cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> i.v., day 1. Cycles were repeated every 4 weeks. After 6 cycles, the same dose of irinotecan alone was continued every 2 weeks.	III	Other	Asia	468	236	2000-2006	Locally adv.: 69.5 % Locally rec.: 34.5 %	42.80 (38.50;51.50)	64 (24-75)
<b>Bouché (2004)</b>	<b>FLC</b> : Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., and bolus 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v., 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v., cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1 and 2. Cycles (15 days) were repeated every 2 weeks. <b>FL</b> : Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., and bolus 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v., and 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. on days 1 and 2. Cycles (15 days) were repeated every 2 weeks.	<b>FOLFIRI</b> : Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v., leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., bolus 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v., and 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. on days 1 and 2. Cycles (15 days) were repeated every 2 weeks.	II	Additive / Substitutive	Europe	90	45	1999-2001	Metastatic: 98.5 %	23.00 (19.50;33.60)	64 (37-76)
<b>Dank (2008)</b>	<b>CF</b> : Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. day 1, and 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v., days 1 through 5. Cycles were repeated every 4 weeks.	<b>IFL</b> : Irinotecan 80 mg/m <sup>2</sup> i.v., leucovorin 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. and 5FU 2000 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1, 8, 15, 22, 29 and 36. Cycles were repeated every 7 weeks.	III	Substitutive	Europe	165	172	2000-2002	Locally adv.: 1.8 % Metastatic: 94.7 % Locally rec.: 0.6 %	25.75 (23.60;29.25)	58 (28-77)
<b>Guimbaud (2014)</b>	<b>ECX</b> : epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v., cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. on day 1, capecitabine 1 g/m <sup>2</sup> orally twice a day from day 2 to day 15. Cycles were repeated every 3 weeks. The maximum cumulative dose of epirubicin authorized was 900 mg/m <sup>2</sup> .	<b>IFL</b> : Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v., leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> i.v., bolus 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v., and 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> i.v. as a 46-h continuous infusion. Cycles (15 days) were repeated every 2 weeks.	III	Other	Europe	206	205	2005-2008	Metastatic: 83.9 %	30.65 (25.95;35.95)	61 (27-84)
<b>Hironaka (2013)</b>	<b>P</b> : Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1, 8 and 15. Cycles were repeated every 4 weeks.	<b>I</b> : Irinotecan 150 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1 and 15. Cycles were repeated every 4 weeks.	III	Other	Asia	112	112	2007-2010	Metastatic: 100 %	24.20 (19.65;32.50)	64 (37-75)

adv.; Advanced, 5FU; 5-fluorouracil, CDDP; Cisplatin, ECX; Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine, i.v.; intraveineous NS; Not supplied, PTX; Paclitaxel, rec.; locally recurrent nodal, S1; oral 5FU.

**Tableau 32.** Liste des essais inclus et leurs caractéristiques de base correspondantes (*suite*).

Trial	Chemotherapy schedule		Phase	Comparison	Region	No. of patients analyzed		Accrual period	Disease status at entry	Median follow-up, month (CI <sub>95%</sub> )	Median age of participants, years (range)
	Non Irinotecan-containing arm (C)	Irinotecan-containing arm (E)				C	E				
<b>Komatsu (2011)</b>	<b>S</b> : S1 40-60 mg/m <sup>2</sup> orally, twice a day for 4 weeks, followed by a 2-week pause. Cycles were repeated every 6 weeks.	<b>S1</b> : S1 40-60 mg/m <sup>2</sup> orally, twice a day for 2 weeks, followed by a 2-week pause, and irinotecan 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. on days 1 and 15. Cycles were repeated every 4 weeks.	II	Additive	Asia	47	48	2003-2005	Locally adv.: 69.5 % Locally rec.: 34.5 %	29.05 (24.10;30.95)	64 (24-75)
<b>Moehler (2005)</b>	<b>ELF</b> : Etoposide 120 mg/m <sup>2</sup> , folinic acid (leucovorin) 300 mg/m <sup>2</sup> i.v., and bolus 5FU 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., day 1 through 3. Cycles were repeated every 22 days.	<b>IFL</b> : Irinotecan 80 mg/m <sup>2</sup> i.v., leucovorin 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., and 5FU 2000 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1, 8, 15, 22, 29 and 36. Cycles were repeated every 7 weeks.	II	Substitutive	Europe	62	58	2000-2003	NS	22.00 (19.80;29.80)	64 (37-76)
<b>Narahara (2011)</b>	<b>S</b> : S1 40-60 mg/m <sup>2</sup> orally, twice a day for 4 weeks, followed by a 2-week pause. Cycles were repeated every 6 weeks.	<b>S1</b> : S1 40 mg/m <sup>2</sup> orally, twice a day for 3 weeks, followed by a 2-week pause, and irinotecan 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. on days 1 and 15. Cycles were repeated every 5 weeks.	III	Additive	Asia	156	155	2004-2005	Locally adv.: 83 % Locally rec.: 17 %	35.60 (33.15;37.90)	58 (28-77)
<b>Roy (2012)</b>	<b>DF</b> : Docetaxel 85 mg/m <sup>2</sup> i.v., day 1, and 5FU 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., day 1 through 5. Cycles were repeated every 3 weeks.	<b>DI</b> : Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., and irinotecan 250 mg/m <sup>2</sup> day 1. Cycles were repeated every 3 weeks.	II	Substitutive	Europe	43	43	1999-2000	Locally adv.: 5.8 % Metastatic: 94.2 %	29.75 (25.50;30.60)	61 (27-84)
<b>Sugimoto (2014)</b>	<b>SP</b> : S1 40 mg/m <sup>2</sup> orally, twice a day for 2 weeks, followed by a 1-week pause, and paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1 and 8. Cycles were repeated every 3 weeks.	<b>S1</b> : S1 40 mg/m <sup>2</sup> orally, twice a day for 3 weeks, followed by a 2-week pause, and irinotecan 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. on days 1 and 15. Cycles were repeated every 5 weeks.	II	Substitutive	Asia	51	50	2004-2007	Locally adv.: 78.4 % Locally rec.: 21.6 %	36.10 (32.20;39.00)	64 (37-75)

*adv.*; Advanced, *5FU*; 5-fluorouracil, *CDDP*; Cisplatin, *ECX*; Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine, *i.v.*; intraveineous *NS*; Not supplied, *PTX*; Paclitaxel, *rec.*; locally recurrent nodal, *S1*; oral 5FU.

**Tableau 33.** Liste des essais inclus et les caractéristiques de base de leurs patients correspondants.

	Boku (2009)			Bouché (2004)			Dank (2008)	
	5FU	S1	CPT-11/CDDP	5FU	5FU/CDDP	5FU/CPT-11	5FU/CDDP	5FU/CPT-11
<b>Number of patients analysed</b>	234	234	236	45	45	45	165	172
<b>Male, n (%)</b>	176 (75.20)	175 (74.80)	180 (76.30)	37 (82.20)	36 (80.00)	38 (84.40)	109 (66.05)	127 (73.85)
<b>Median age (range), years</b>	63.5 (24-75)	64 (39-75)	63 (32-75)	64 (44-75)	63.5 (42-75)	65 (37-75)	59 (28-77)	58 (29-76)
<b>ECOG ≥ 2, n (%)</b>	3 (1.30)	3 (1.30)	4 (1.70)	12 (26.70)	11 (24.45)	10 (22.20)	2 (1.20)	1 (0.60)
<b>Histology, n (%)</b>								
<i>Diffuse type</i>	121 (51.7)	124 (53.00)	134 (56.8)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	46 (27.90)	60 (34.90)
<i>Intestinal type</i>	111 (47.4)	110 (47.00)	102 (43.2)	41 (91.10)	41 (91.10)	43 (95.60)	42 (25.50)	51 (29.70)
<i>Other type</i>	2 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (8.90)	4 (8.90)	2 (4.40)	77 (46.60)	61 (35.40)
<b>Median Follow-up, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	46.55 (36.35;71.05)	41.65 (37.20;61.35)	39.80 (34.25;51.45)	22.70 (15.45;33.60)	23.00 (14.40;NR)	NR (17.35;NR)	25.70 (24.80;32.30)	25.35 (21.25;29.50)
<b>Median OS, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	10.75 (8.70;12.00)	11.40 (10.50;13.50)	12.25 (11.20;14.20)	6.85 (4.45;10.40)	9.65 (8.40;14.50)	11.25 (8.80;14.15)	8.70 (7.50;9.50)	9.00 (8.10;9.70)
<b>Median PFS, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	2.90 (2.10;3.70)	4.20 (3.75;4.50)	4.80 (4.20;5.50)	3.20 (2.25;5.00)	5.00 (4.00;6.95)	6.90 (5.25;7.55)	4.00 (3.50;4.50)	4.00 (3.50;5.00)
<b>CID, n (%) (All grades)</b>	65 (27.75)	86 (36.75)	121 (51.20)	16 (35.50)	18 (40.00)	24 (53.30)	57 (34.50)	111 (64.50)
<b>Severe CID, n (%) (Grade ≥3)</b>	1 (0.40)	18 (7.70)	21 (8.90)	1 (2.20)	1 (2.20)	10 (22.20)	12 (7.30)	36 (20.90)

5FU; 5-fluorouracil, CPT-11; Irinotecan, CDDP; Cisplatin, ECX; Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine, PTX; Paclitaxel, NS; Not supplied, S1; oral 5FU.

**Tableau 33.** Liste des essais inclus et les caractéristiques de base de leurs patients correspondants (*suite*).

	Guimbaud (2014)		Hironaka (2013)		Komatsu (2011)		Moehler (2005)	
	ECX	5FU/CPT-11	S1	S1/CPT-11	S1	S1/CPT-11	5FU/Etoposide	5FU/CPT-11
<b>Number of patients analysed</b>	206	205	112	112	47	48	62	58
<b>Male, n (%)</b>	153 (73.55)	153 (74.65)	88 (78.60)	88 (78.60)	37 (78.70)	34 (70.80)	42 (72.41)	53 (85.48)
<b>Median age (range), years</b>	61 (27-83)	61 (28-80)	64.5 (37-75)	65 (38-75)	63 (24-76)	70 (47-78)	60.5 (40-72)	62.5 (34-75)
<b>ECOG ≥ 2, n (%)</b>	36 (17.65)	26 (13.15)	4 (3.60)	4 (3.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (5.00)	7 (12.00)
<b>Histology, n (%)</b>								
<i>Diffuse type</i>	45 (22.00)	53 (26.00)	54 (48.20)	54 (48.20)	20 (42.50)	22 (45.8)	NS	NS
<i>Intestinal type</i>	161 (78.00)	152 (74.00)	54 (48.20)	57 (50.90)	25 (53.20)	25 (52.2)	NS	NS
<i>Other type</i>	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (3.60)	1 (0.9)	2 (4.30)	1 (2.00)	NS	NS
<b>Median Follow-up, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	30.65 (25.95;39.50)	29.50 (21.60;33.60)	23.90 (17.75;32.50)	29.95 (18.20;38.00)	29.80 (25.15;30.95)	27.10 (24.50;36.00)	21.50 (14.50;29.20)	29.80 (22.00;32.50)
<b>Median OS, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	9.50 (8.80;11.15)	9.70 (8.55;11.40)	9.60 (8.70;10.90)	8.20 (7.50;9.70)	12.25 (8.95;17.20)	9.05 (6.30;12.90)	8.3 (6.6;11.4)	10.8 (9.0;13.2)
<b>Median PFS, Months (CI<sub>95%</sub>)</b>	5.30 (4.55;6.50)	5.80 (5.40;7.05)	3.50 (3.25;3.75)	2.30 (2.05;3.00)	3.00 (2.00;4.00)	3.25 (2.50;4.00)	6.4 (3.8;8.0)	7.8 (6.5;9.5)
<b>CID, n (%) (All grades)</b>	77 (37.50)	119 (58.00)	21 (19.4)	49 (44.5)	9 (19.15)	23 (47.90)	0 (0.00)	NS
<b>Severe CID, n (%) (Grade ≥3)</b>	10 (5.00)	23 (11.30)	1 (0.9)	5 (4.5)	1 (2.15)	2 (4.20)	0 (0.00)	11 (18.00)

5FU; 5-fluorouracil, CPT-11; Irinotecan, CDDP; Cisplatin, ECX; Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine, PTX; Paclitaxel, NS; Not supplied, S1; oral 5FU.



**Tableau 33.** Liste des essais inclus et les caractéristiques de base de leurs patients correspondants (*suite*).

	Narahara (2011)		Roy (2012)		Sugimoto (2014)	
	S1	S1/CPT-11	5FU/ Docetaxel	CPT-11/Docetaxel	S1/PTX	S1/CPT-11
<b>Number of patients analysed</b>	156	155	43	43	51	50
<b>Male, n (%)</b>	127 (81.40)	110 (70.10)	35 (81.40)	36 (83.70)	38 (74.50)	38 (76.00)
<b>Median age (range), years</b>	63 (30-75)	63 (27-75)	60 (38–74)	62 (40–76)	62 (30-75)	64 (25-75)
<b>ECOG ≥ 2, n (%)</b>	5 (3.20)	5 (3.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.00)	0 (0.00)
<b>Histology, n (%)</b>						
<i>Diffuse type</i>	85 (54.00)	93 (60.00)	22 (51.20)	21 (48.90)	33 (64.70)	28 (56.00)
<i>Intestinal type</i>	70 (45.00)	62 (39.00)	6 (13.90)	14 (32.50)	16 (31.30)	22 (44.00)
<i>Other type</i>	1 (1.00)	1 (1.00)	15 (34.90)	8 (18.60)	2 (4.00)	0 (0.00)
<b>Median Follow-up, months</b>	35.20 (31.20;37.90)	35.65 (33.00;38.50)	NR (NR;NR)	29.80 (25.50;30.60)	36.10 (33.00;39.80)	32.20 (25.50;46.70)
<b>Median OS, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	10.45 (9.40;12.95)	13.35 (11.10;15.25)	9.40 (7.25;11.00)	8.65 (5.40;12.15)	12.00 (10.20;16.70)	12.45 (8.80;14.20)
<b>Median PFS, months (CI<sub>95%</sub>)</b>	4.50 (3.80;5.50)	6.40 (5.50;8.20)	4.40 (2.50;6.90)	4.00 (2.50;5.00)	4.50 (3.25;5.50)	5.50 (4.5;6.50)
<b>CID, n (%) (All grades)</b>	63 (39.40)	103 (66.50)	27 (62.80)	41 (95.30)	11 (21.50)	19 (38.00)
<b>Severe CID, n (%) (Grade ≥3)</b>	9 (5.60)	25 (16.10)	9 (20.90)	18 (41.85)	1 (1.95)	3 (6.00)

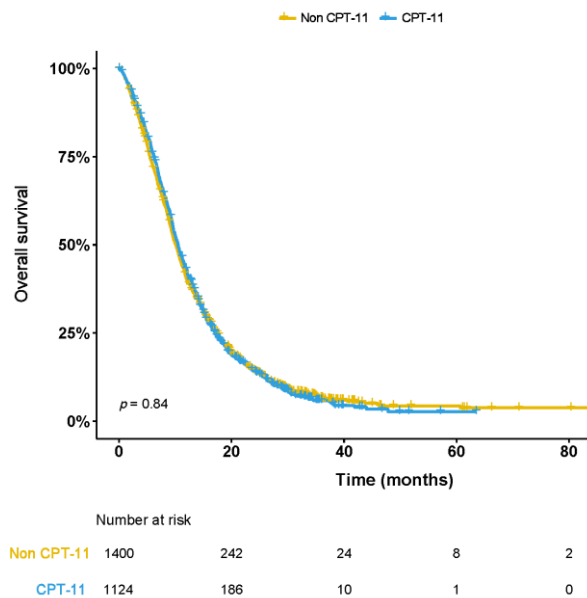
5FU; 5-fluorouracil, CPT-11; Irinotecan, CDDP; Cisplatin, ECX; Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine, PTX; Paclitaxel, NS; Not supplied, S1; oral 5FU.

#### 4.4 RESULTATS DE L'ANALYSE DE LA SURVIE ( $HR_{Global}$ )

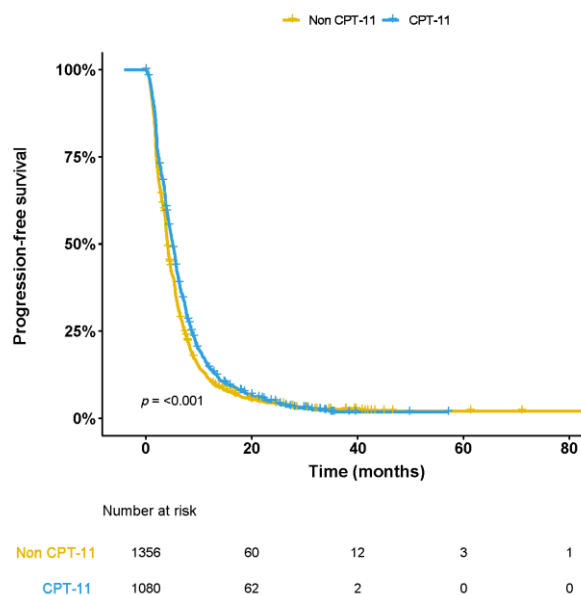
Lorsque tous les essais inclus dans la méta-analyse ont été pris en compte pour la comparaison des bras expérimentaux (avec irinotécan) avec les bras de contrôle (sans irinotécan) correspondants, aucune différence significative n'a été observée pour l'OS (**Figures 17-a. et 18-a.**). Ainsi la médiane de l'OS était de 10.50 vs. 10.10 mois avec un  $HR_{OS}=0.97$  ( $CI_{95\%}, 0.89;1.06$ ) ( $p=0.52$ ). Néanmoins, il a été observé une différence significative pour la PFS, avec un gain de 1 mois, une médiane de PFS de 5 vs. 4 mois et une réduction du risque instantané de progression ou décès de 14 % avec un  $HR_{PFS}=0.88$  ( $CI_{95\%}, 0.79;0.93$ ) ( $p=0.02$ ) (**Figures 17-b. et 18-b.**). Le test d'hétérogénéité était non significatif entre les  $HR_{OS}$  ( $p=0.52$ ) ou les  $HR_{PFS}$  ( $p=0.09$ ).

**Figure 17.** Courbes de survie de Kaplan-Meier comparant les traitements avec et sans irinotécan dans la MADI-GASTRIC.

a) OS curves of investigational (Irinotecan containing) vs. control (Non Irinotecan-containing) Arms.

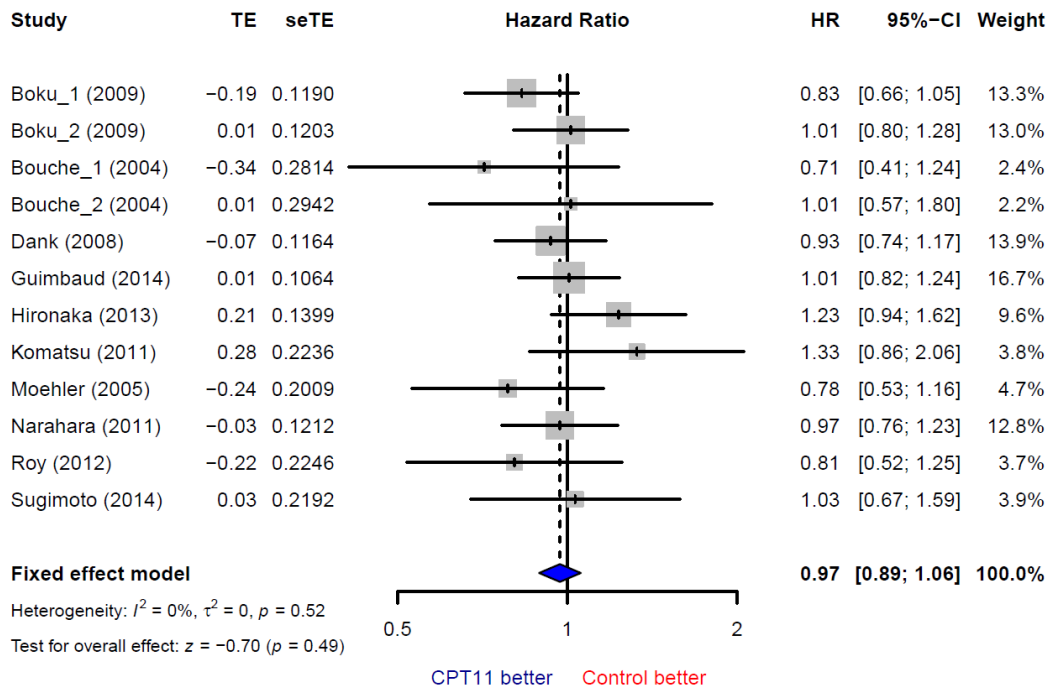


b) PFS curves of investigational (Irinotecan containing) vs. control (Non Irinotecan-containing) Arms.



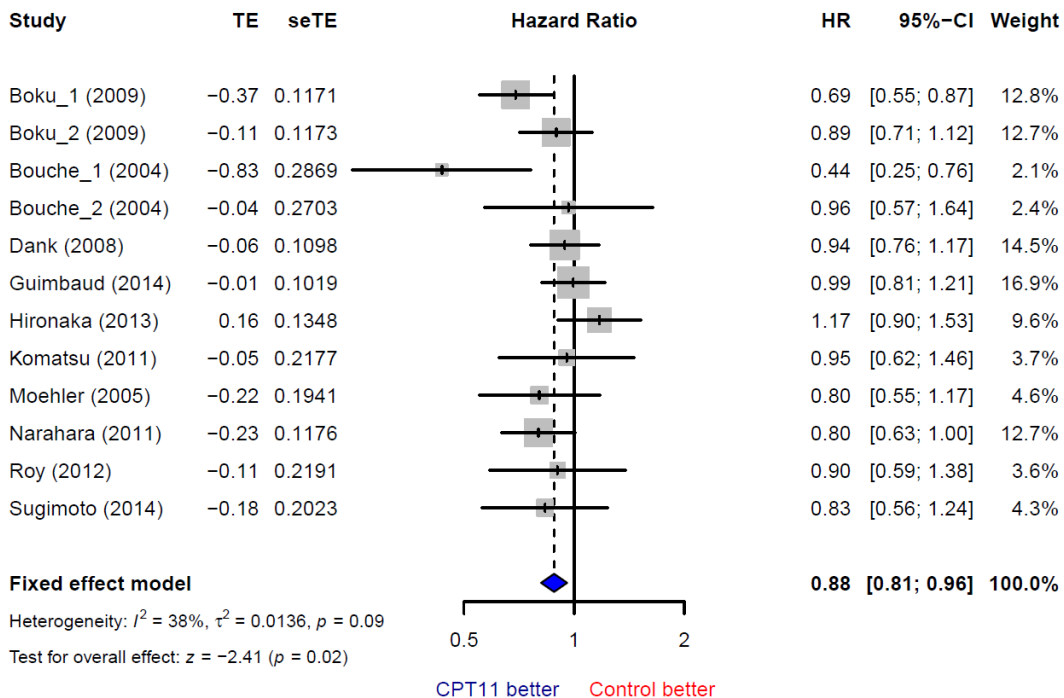
**Figure 18.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyses avec effets fixes) entre le traitement avec et sans irinotécan.

a)



$I^2 = 0\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.

b)

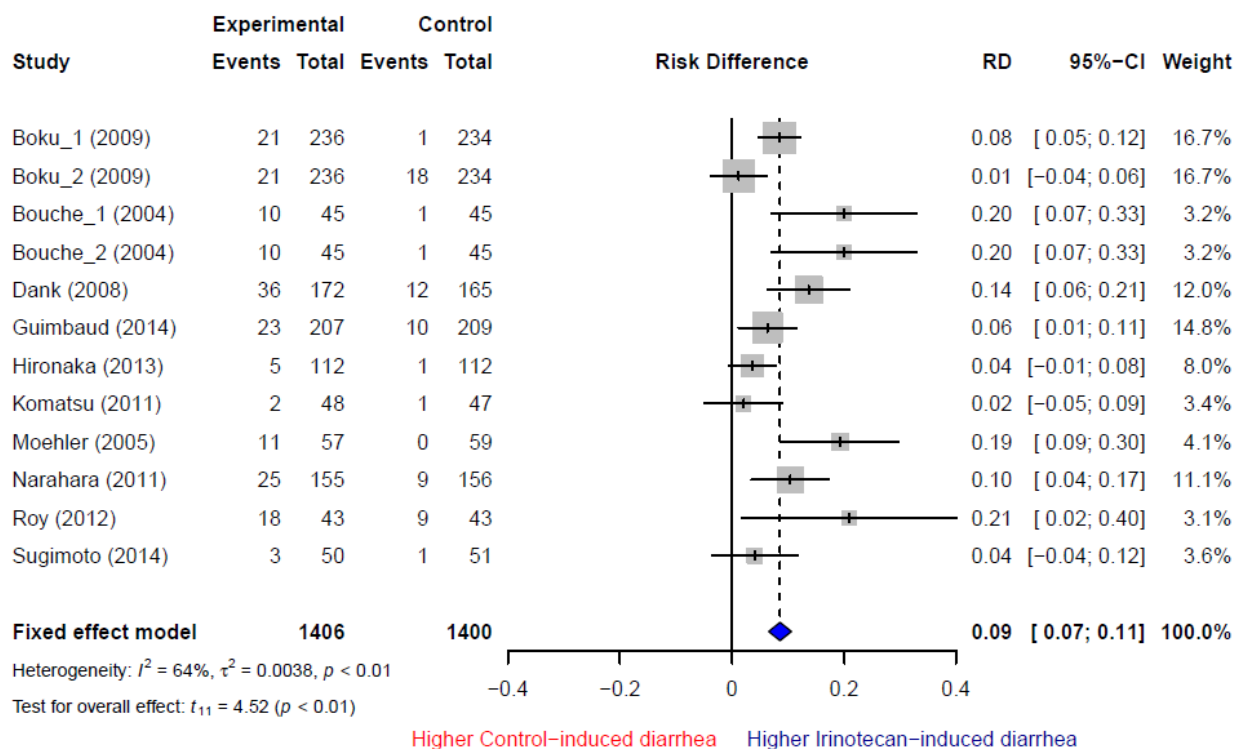


$I^2 = 38\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of progressions or deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.

#### 4.5 RESULTATS DE L'ANALYSE SECONDAIRE DE LA TOXICITE

En identifiant le risque comme la survenue d'une CID sévère, nous nous sommes intéressés à la différence des risques entre les bras expérimentaux (avec irinotécan) et les bras de contrôle (sans irinotécan) correspondants. Nous avons alors estimé à travers la MADI-GASTRIC un RD global de 0.09 (CI<sub>95%</sub>, 0.05;0.14) (p<0.01) signifiant qu'il y a 9 % plus de risques d'avoir une toxicité de type CID sévères sous irinotécan (**Figure 19**). Le RD par essai variait entre 0.01 (CI<sub>95%</sub>, -0.04;0.06) pour l'essai Boku\_2 (S1 vs. 5FU/CPT-11), et 0.21 (CI<sub>95%</sub>, 0.02;0.40) pour l'essai Roy (5FU/docétaxel vs. CPT-11/docétaxel), ce qui est également confirmé par les taux de CID sévères décrits dans le **Tableau 33**. Par ailleurs, à noter un test d'hétérogénéité significatif entre les RD (p<0.01), avec une hétérogénéité forte pouvant être expliquée en partie par les diverses posologies et schémas d'administration de la chimiothérapie à base d'irinotécan présents entre les essais (**Tableau 32**).

**Figure 19.** Forest plot pour la toxicité de type CID sévères avec les RD correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyses avec effets fixes) entre le traitement avec et sans irinotécan.



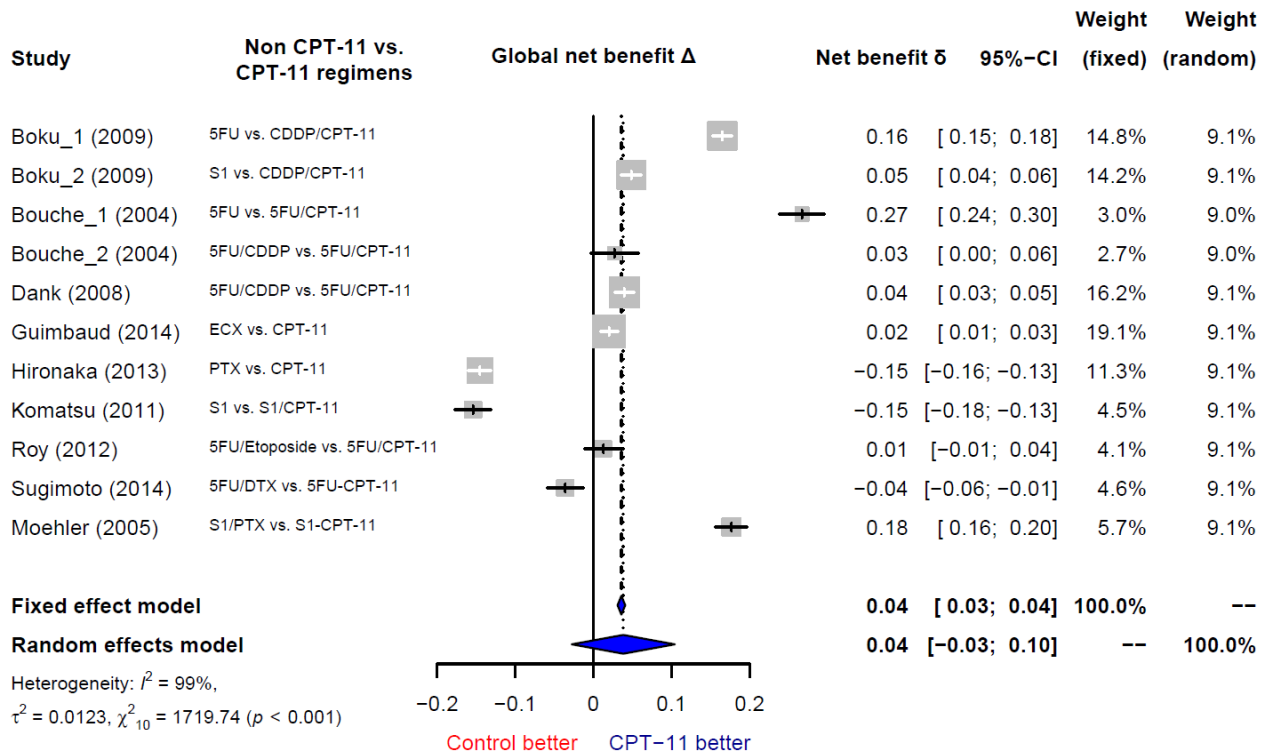
$I^2 = 64\%$ . Individual Trial and Absolute Risk Difference Rate for Severe CID when comparing investigational (Irinotecan containing) vs. control (Non Irinotecan-containing) Arms. The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of severe CID in the trials. *CI*, confidence interval, *RD*; risk difference.

#### 4.6 RESULTATS DE L'ANALYSE PRINCIPALE AVEC LE BÉNÉFICE NET ( $\Delta_{Global}$ )

##### 4.6.1 Application de la GPC à la MADI-GASTRIC selon le scénario 1 (OS-PFS)

En intégrant le scénario 1 qui caractérise le bénéfice net spécifique à l'efficacité (noté  $\delta_{Eff}$ ), nous retrouvons un  $\hat{\Delta}_{i,Global} = 0.04$  (CI<sub>95%</sub>, 0.03;0.04) ( $p < 0.001$ ) avec un  $\hat{\delta}_i$  allant de -0.15 à la fois pour l'essai Hironaka (CI<sub>95%</sub>, -0.16;-0.13) ( $p < 0.001$ ) et l'essai Komatsu (CI<sub>95%</sub>, -0.18;-0.13) ( $p < 0.001$ ) à 0.27 (CI<sub>95%</sub>, 0.24;0.30) ( $p < 0.001$ ) pour l'essai Bouché\_1 (5FU vs. 5FU-CPT11). Les  $\hat{\delta}_i$  correspondants aux essais Hironaka et Komatsu retrouvant un effet délétère confortent ainsi les valeurs de HR<sub>OS</sub> et HR<sub>PFS</sub> décrites dans la **Figure 18**. Au total, nous avons ainsi un bénéfice net thérapeutique déterminé par une probabilité d'un meilleur résultat global dans le groupe irinotécan de 4 % en terme d'efficacité pour les patients traités par une chimiothérapie à base d'irinotécan, avec un gain d'au moins de 2 mois au niveau de l'OS, ou de la PFS (**Figure 20**). L'hétérogénéité retrouvée ici est forte et significative, elle sera commentée par la suite dans le chapitre VI de la thèse.

**Figure 20.** Forest plot pour le bénéfice net global  $\Delta$  ( $\hat{\Delta}_{i,Global}$ ) avec les bénéfices nets par essai ( $\hat{\delta}_i$ ) correspondants prenant en compte l'OS puis la PFS (scénario 1) lors de la comparaison du traitement avec et sans irinotécan.

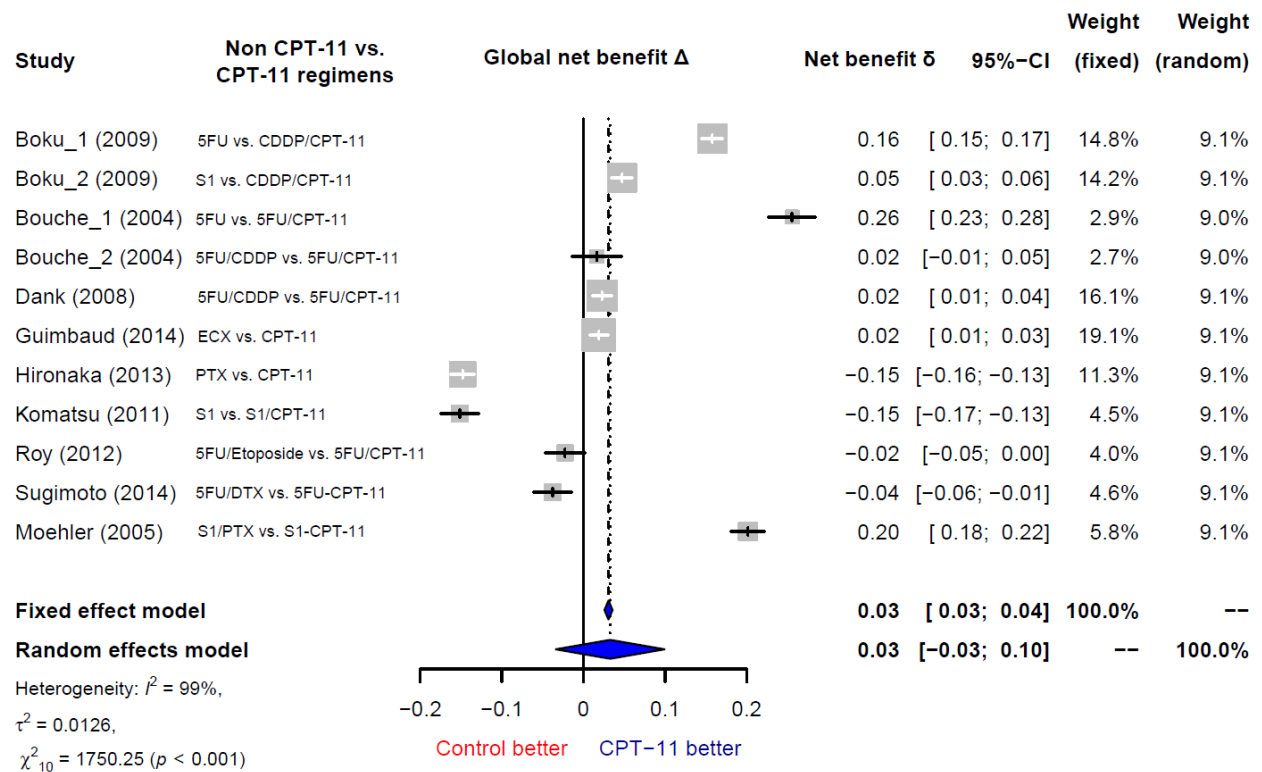


$I^2 = 99\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of informative pairs of patients in the trials in the setting of GPC. CI, confidence interval, Net benefit  $\delta$ ; bénéfice net par essai ( $\hat{\delta}_i$ ), Global net benefit  $\Delta$ ; bénéfice net global ( $\hat{\Delta}_{i,Global}$ ).

4.6.2 Application de la GPC à la MADI-GASTRIC selon le scénario 2 (OS-PFS-Toxicité)

En intégrant le scénario 2 qui caractérise le bénéfice net spécifique à l'efficacité et la toxicité, et qui tient compte d'une part du  $\hat{\delta}_{Eff}$  puis d'autre part du  $\hat{\delta}_{Tox}$ , nous retrouvons un  $\hat{\Delta}_{i.Global} = 0.03$  (CI<sub>95%</sub>, 0.03;0.04) ( $p < 0.001$ ) avec un  $\hat{\delta}_i$  allant de -0.15 pour l'essai Hironaka (CI<sub>95%</sub>, -0.16;-0.13) ( $p < 0.001$ ) et pour l'essai Komatsu (CI<sub>95%</sub>, -0.17;-0.13) ( $p < 0.001$ ) à 0.26 (CI<sub>95%</sub>, 0.23;0.28) ( $p < 0.001$ ) pour l'essai Bouché\_1 (5FU vs. 5FU/CPT-11). Au total nous avons ainsi une probabilité significative de 3 % d'un meilleur résultat global dans le groupe irinotécan en terme de balance bénéfico-risque, avec à la fois un gain d'au moins de 2 mois (soit au niveau de l'OS, soit au niveau de la PFS) et une absence de CID sévères (**Figure 21**). Par ailleurs, à noter un test d'hétérogénéité significatif ( $p < 0.01$ ), pouvant être expliqué par les diverses posologies et schémas d'administration de la chimiothérapie à base d'irinotécan. L'hétérogénéité retrouvée également ici est forte et significative, elle sera commentée par la suite dans le chapitre VI de la thèse.

**Figure 21.** Forest plot pour le bénéfice net global  $\Delta$  ( $\hat{\Delta}_{i.Global}$ ) avec les bénéfices nets par essai ( $\hat{\delta}_i$ ) correspondants prenant en compte l'OS puis la PFS puis la Toxicité de type CID sévères (scénario 2) lors de la comparaison du traitement avec et sans irinotécan.



$I^2 = 99\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of informative pairs of patients in the trials in the setting of GPC. CI, confidence interval, Net benefit  $\delta$ ; bénéfice net par essai ( $\hat{\delta}_i$ ), Global net benefit  $\Delta$ ; bénéfice net global ( $\hat{\Delta}_{i.Global}$ ).

4.7 ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION DES SOUS-GROUPES D'ESSAIS

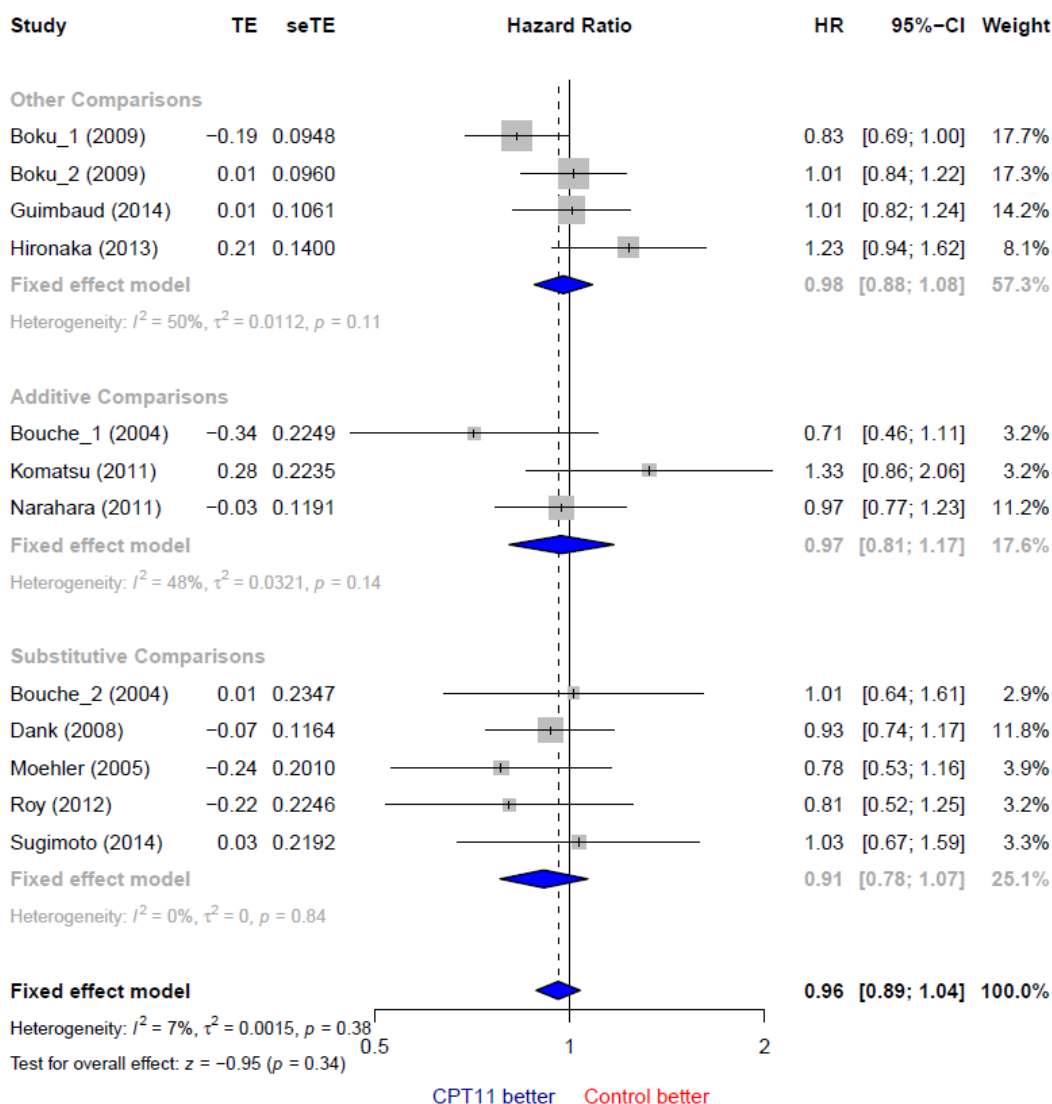
4.7.1 Résultats de l'analyse de la survie en fonction des différents types de comparaisons

Lorsque tous les essais inclus dans la méta-analyse ont été pris en compte pour la comparaison des bras expérimentaux (avec irinotécan) avec les bras sans irinotécan correspondants, en fonction du type de

comparaison, nous n'observons aucune différence significative pour l'OS, avec un  $HR_{OS}=0.97$  ( $CI_{95\%}, 0.81;1.17$ ) ( $p=0.14$ ) pour la comparaison de type additive, un  $HR_{OS}= 0.91$  ( $CI_{95\%}, 0.77;1.07$ ) ( $p=0.84$ ) pour la comparaison de type substitutive, et un  $HR_{OS}=0.98$  ( $CI_{95\%}, 0.88;1.08$ ) ( $p=0.11$ ) pour la comparaison de type « autre » (**Figure 22-a.** et **Tableau 34**). D'un autre côté, nous observons une différence significative pour la PFS en cas de comparaison de type additive ou « autre », avec respectivement un  $HR_{PFS}= 0.75$  ( $CI_{95\%}, 0.62;0.91$ ) ( $p=0.04$ ) et un  $HR_{PFS}= 0.88$  ( $CI_{95\%}, 0.80;0.98$ ) ( $p<0.01$ ), et aucune différence significative en cas de comparaison de type substitutive, avec un  $HR_{PFS}= 0.90$  ( $CI_{95\%}, 0.78;1.05$ ) ( $p=0.94$ ) (**Figure 22-b.** et **Tableau 34**). Le test d'hétérogénéité était non significatif entre les  $HR_{OS}$  ( $p=0.38$ ) et significatif entre les  $HR_{PFS}$  ( $p=0.02$ ).

**Figure 22.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des différents types de comparaisons.

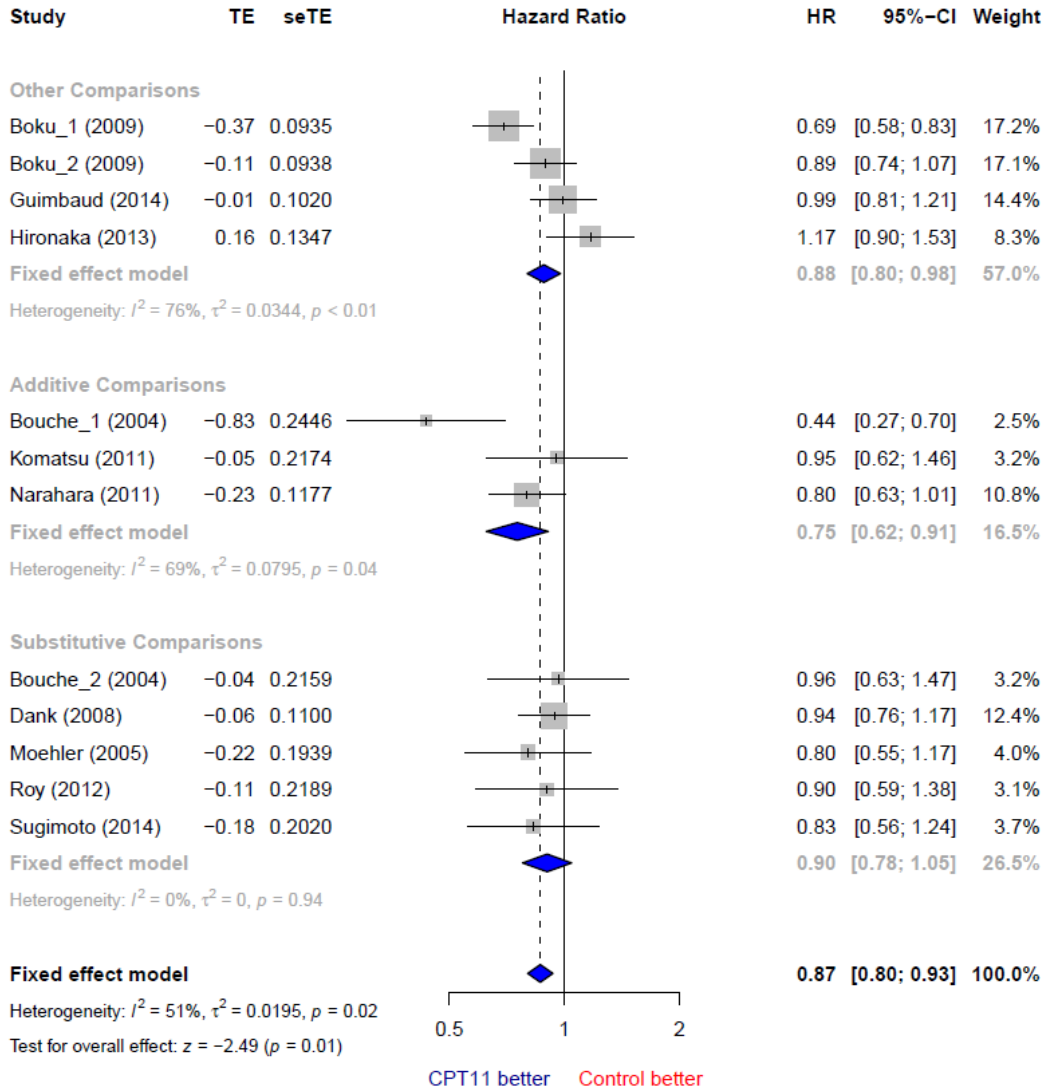
a)



$I^2 = 7\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.

**Figure 22.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des différents types de comparaisons (*suite*).

b)



$I^2 = 51\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of progressions or deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.



**Tableau 34.** HR<sub>OS</sub> et HR<sub>PF5</sub> relatifs aux chimiothérapies avec ou sans irinotécan selon les différents types de comparaisons.

Outcome or subgroup title	Study (Author, year of publication)	No. of studies	No. of patients analyzed	Statistical method	Effect size
<b>1 Overall survival</b>			2803	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.96 (CI <sub>95%</sub> , 0.89;1.04) (2-sided p=0.38)
1.1 Additive comparisons	Bouché_1 (2004), Komatsu (2001), Narahara (2011)	3	496	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.97 (CI <sub>95%</sub> , 0.81;1.17) (p=0.14)
1.2 Substitutive comparisons	Bouché_2 (2004), Dank (2008), Moehler (2005), Roy (2012), Sugimoto (2014)	5	730	Hazard Ratio (Fixed, CI <sub>95%</sub> )	0.91 (CI <sub>95%</sub> , 0.78;1.07) (p=0.84)
1.3 Other comparisons	Boku_1 (2009), Boku_2 (2009), Guimbaud (2014), Hironaka (2013)	4	1577	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.98 (CI <sub>95%</sub> , 0.88;1.08) (p=0.11)
<b>2 Progression-free survival</b>			2803	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.87 (CI <sub>95%</sub> , 0.80;0.93) (2-sided p=0.01)
2.1 Additive comparisons	Bouché_1 (2004), Komatsu (2001), Narahara (2011)	3	496	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.75 (CI <sub>95%</sub> , 0.62;0.91) (p=0.04)
2.2 Substitutive comparisons	Bouché_2 (2004), Dank (2008), Moehler (2005), Roy (2012), Sugimoto (2014)	5	730	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.90 (CI <sub>95%</sub> , 0.78;1.05) (p=0.94)
2.3 Other comparisons	Boku_1 (2009), Boku_2 (2009), Guimbaud (2014), Hironaka (2013)	4	1577	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.88 (CI <sub>95%</sub> , 0.80;0.98) (p<0.01)

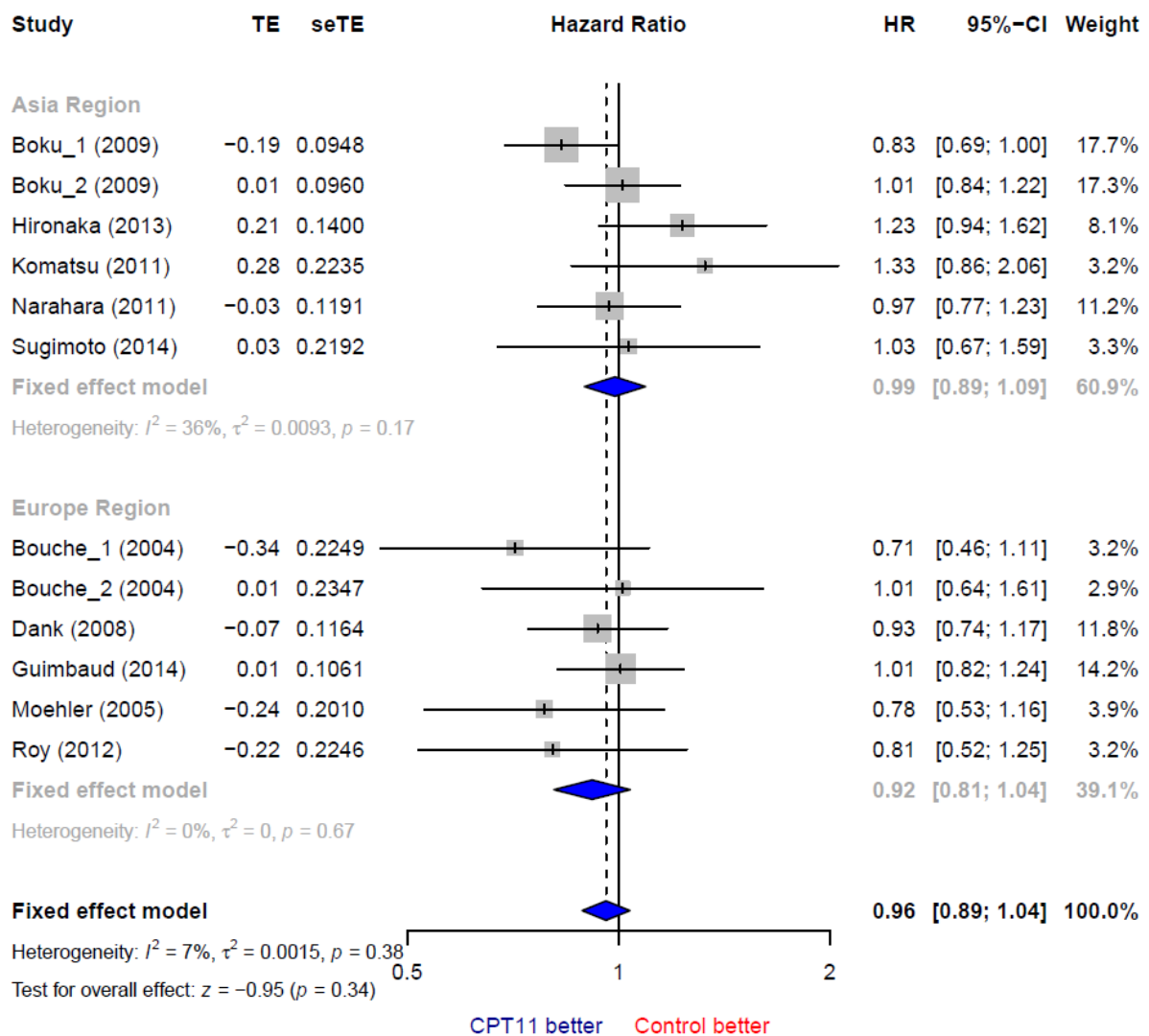
For both Boku and Bouché studies, there are three active arms in each study : Boku\_1 and Boku\_2 accounts for the 5FU vs. CDDP/CPT-11 and S1 vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively, and Bouché\_1 and Bouché\_2 accounts for the 5FU vs. 5FU/CPT-11 and 5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively.

4.7.2 Résultats de l'analyse de la survie en fonction de la région géographique de l'essai

Lorsque tous les essais inclus dans la méta-analyse ont été pris en compte pour la comparaison des bras expérimentale (avec irinotécan) avec les bras de contrôle (sans irinotécan) correspondants, en fonction de la région géographique d'inclusion, il n'y avait aucune différence significative pour l'OS, avec un  $HR_{OS} = 0.99$  ( $CI_{95\%}, 0.89;1.09$ ) ( $p=0.17$ ) pour la région Asie et un  $HR_{OS} = 0.92$  ( $CI_{95\%}, 0.81;1.04$ ) ( $p=0.67$ ) pour la région Europe (**Figure 23-a.** et **Tableau 35**). Enfin, il a été observé une différence significative en terme de PFS pour la région Asie comparativement à la région Europe, avec respectivement un  $HR_{PFS} = 0.84$  ( $CI_{95\%}, 0.77;0.93$ ) ( $p=0.04$ ) et un  $HR_{PFS} = 0.98$  ( $CI_{95\%}, 0.86;1.12$ ) ( $p=0.06$ ) (**Figure 23-b.** et **Tableau 35**). Le test d'hétérogénéité était non significatif entre les  $HR_{OS}$  ( $p=0.38$ ) et significatif entre les  $HR_{PFS}$  ( $p=0.02$ ).

**Figure 23.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des régions d'inclusion des essais (Asie vs. Europe).

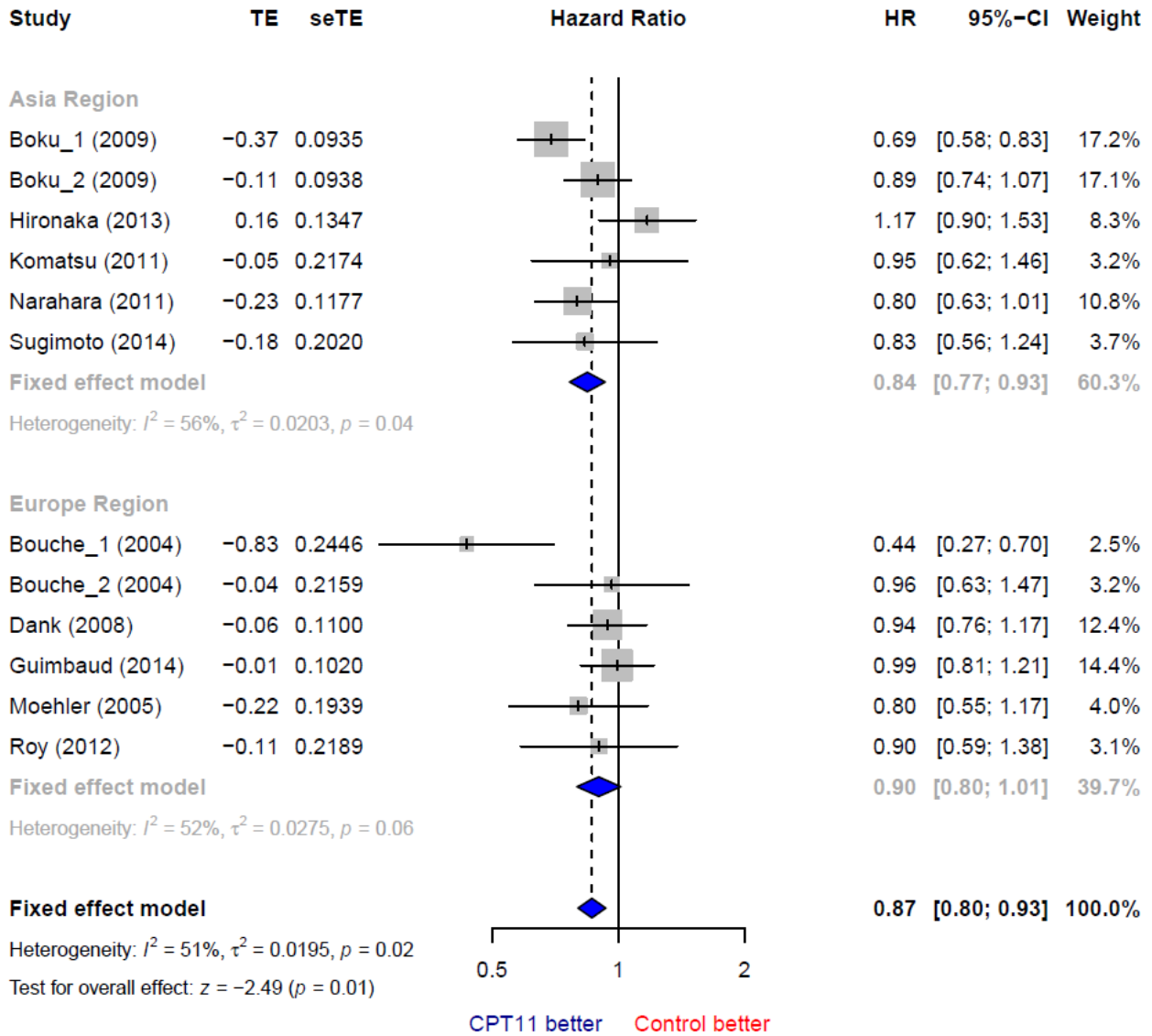
a)



$I^2 = 7\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.

**Figure 23.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des régions d'inclusion des essais (Asie vs. Europe) (*suite*).

b)



$I^2 = 51\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of progressions or deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.

**Tableau 35.** HR<sub>OS</sub> et HR<sub>PFS</sub> relatifs aux chimiothérapies avec ou sans irinotécan selon que les essais soient basés en Asie ou en Europe.

Outcome or subgroup title	Study (Author, year of publication)	No. of studies	No. of patients analyzed	Statistical method	Effect size
<b>1 Overall survival</b>		12	2805	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.96 (CI <sub>95%</sub> , 0.89;1.04) (2-sided p=0.38)
1.1 Asia Region	Boku_1 (2009), Boku_2 (2009), Hironaka (2013), Komatsu (2001), Narahara (2011), Sugimoto (2014)	6	1671	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.99 (CI <sub>95%</sub> , 0.89;1.09) (p=0.17)
1.2 Europe Region	Bouché_1 (2004), Bouché_2 (2004), Dank (2008), Guimbaud (2014), Moehler (2005), Roy (2012)	6	1134	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.92 (CI <sub>95%</sub> , 0.81;1.04) (p=0.67)
<b>2 Progression-free survival</b>		12	2805	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.87 (CI <sub>95%</sub> , 0.80;0.93) (2-sided p=0.01)
2.1 Asia Region	Boku_1 (2009), Boku_2 (2009), Hironaka (2013), Komatsu (2001), Narahara (2011), Sugimoto (2014)	6	1671	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.84 (CI <sub>95%</sub> , 0.77;0.93) (p=0.04)
2.2 Europe Region	Bouché_1 (2004), Bouché_2 (2004), Dank (2008), Guimbaud (2014), Moehler (2005), Roy (2012)	6	1134	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.98 (CI <sub>95%</sub> , 0.86;1.12) (p=0.06)

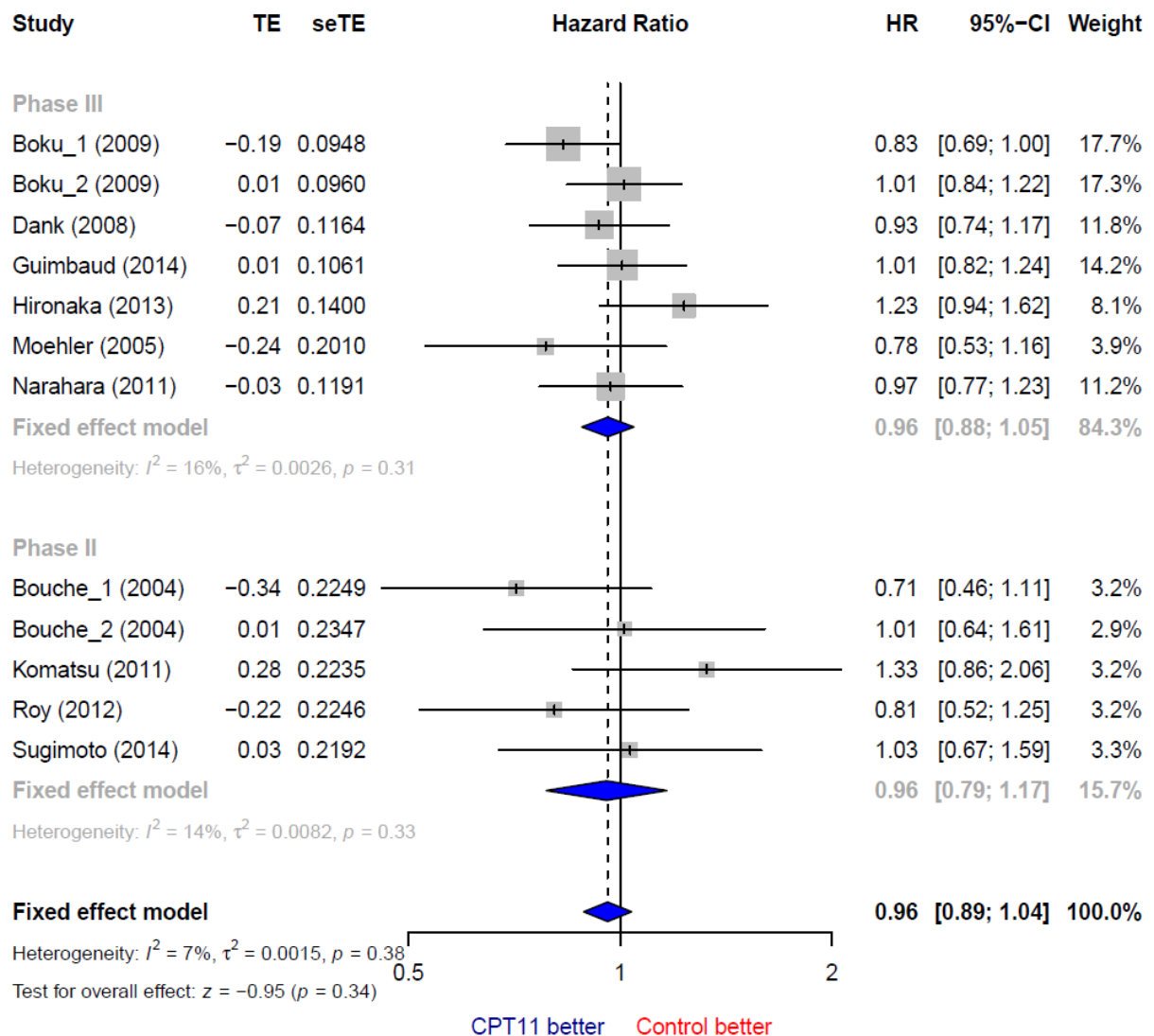
For both Boku and Bouche studies, there are three active arms in each study : Boku\_1 and Boku\_2 accounts for the 5FU vs. CDDP/CPT-11 and S1 vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively, and Bouché\_1 and Bouché\_2 accounts for the 5FU vs. 5FU/CPT-11 and 5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively.

4.7.3 Résultats de l'analyse de la survie en fonction du type d'essais

Comparativement aux essais de phase II, il y avait une différence significative uniquement en terme de PFS dans les essais de phase III. Ainsi, il n'y avait aucune différence significative pour l'OS, avec un  $HR_{OS} = 0.96$  ( $CI_{95\%}, 0.79;1.17$ ) ( $p=0.33$ ) pour les essais de phase II et un  $HR_{OS} = 0.96$  ( $CI_{95\%}, 0.88;1.05$ ) ( $p=0.31$ ) pour les essais de phase III (**Figure 24-a.** et **Tableau 36**). Concernant la PFS, il y avait une différence significative pour la PFS pour les essais de phase III comparativement aux essais de phase II, avec respectivement un  $HR_{PFS} = 0.88$  ( $CI_{95\%}, 0.81;0.95$ ) ( $p=0.03$ ) et un  $HR_{PFS} = 0.81$  ( $CI_{95\%}, 0.67;0.98$ ) ( $p=0.09$ ) (**Figure 24-b.** et **Tableau 36**). Le test d'hétérogénéité était non significatif entre les  $HR_{OS}$  ( $p=0.38$ ) et significatif entre les  $HR_{PFS}$  ( $p=0.02$ ).

**Figure 24.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des essais de Phase III et de Phase II.

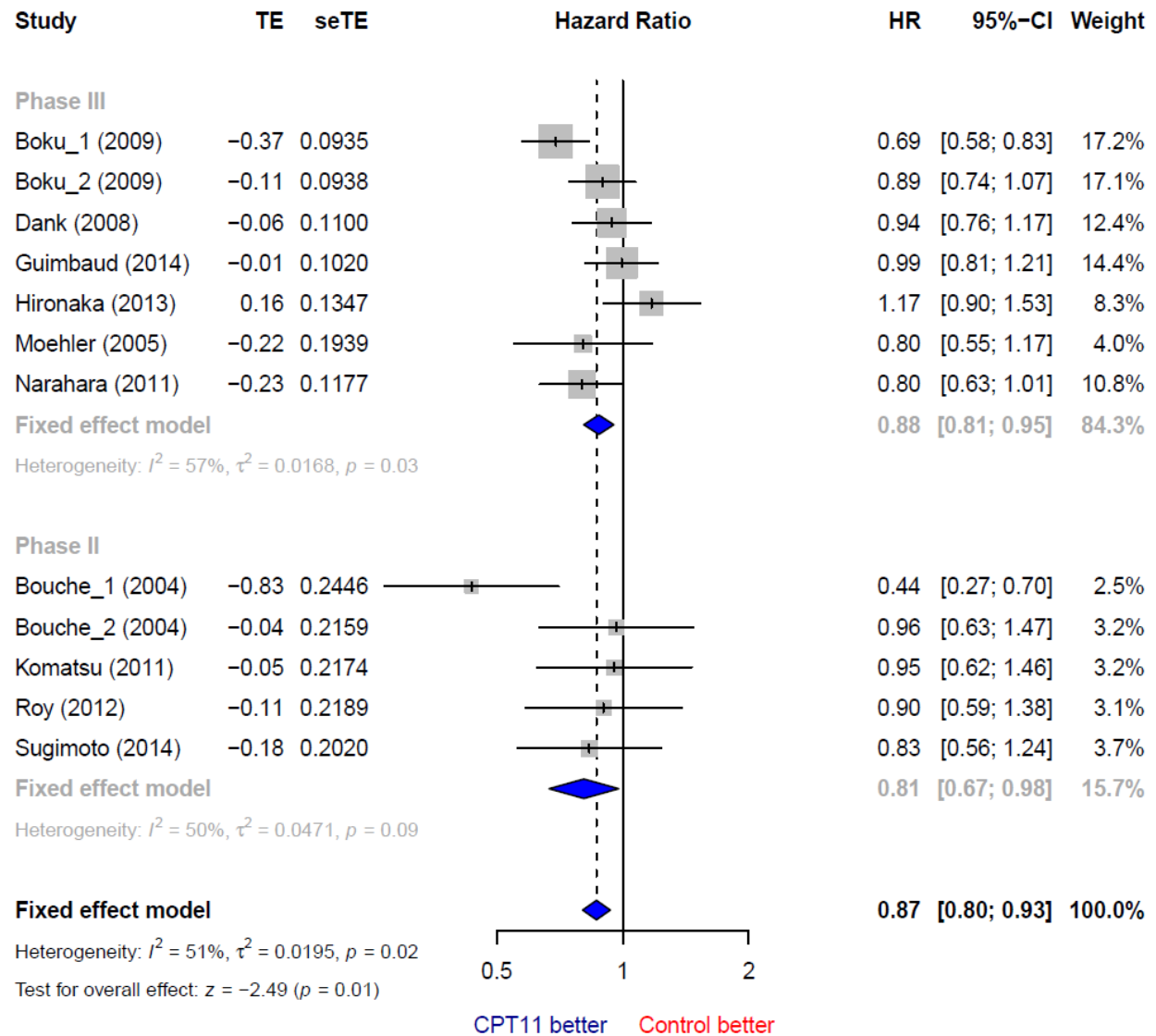
a)



$I^2 = 7\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of deaths in the Phase II or III trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.

**Figure 24.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des essais de Phase III et de Phase II (*suite*).

b)



$I^2 = 51\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of progressions or deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.

**Tableau 36.** HR<sub>OS</sub> et HR<sub>PFS</sub> relatifs aux chimiothérapies avec ou sans irinotécan selon que les essais soient de Phase III ou de Phase II.

Outcome or subgroup title	Study (Author, year of publication)	No. of studies	No. of patients analyzed	Statistical method	Effect size
<b>1 Overall survival</b>		12	2805	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.96 (CI <sub>95%</sub> , 0.89;1.04) (2-sided p=0.38)
1.1 Phase II	Bouché_1 (2004), Bouché_2 (2004), Komatsu (2001), Roy (2012), Sugimoto (2014)	5	462	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.95 (CI <sub>95%</sub> , 0.78;1.16) (p=0.37)
1.2 Phase III	Boku_1 (2009), Boku_2 (2009), Dank (2008), Guimbaud (2014), Hironaka (2013), Narahara (2011), Moehler (2005)	7	2343	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.97 (CI <sub>95%</sub> , 0.89;1.06) (p=0.30)
<b>2 Progression-free survival</b>		12	2805	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.87 (CI <sub>95%</sub> , 0.80;0.93) (2-sided p=0.01)
2.1 Phase II	Bouché_1 (2004), Bouché_2 (2004), Komatsu (2001), Roy (2012), Sugimoto (2014)	5	462	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.81 (CI <sub>95%</sub> , 0.67;0.98) (p=0.09)
2.2 Phase III	Boku_1 (2009), Boku_2 (2009), Dank (2008), Guimbaud (2014), Hironaka (2013), Narahara (2011), Moehler (2005)	7	2343	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.88 (CI <sub>95%</sub> , 0.81;0.95) (p=0.03)

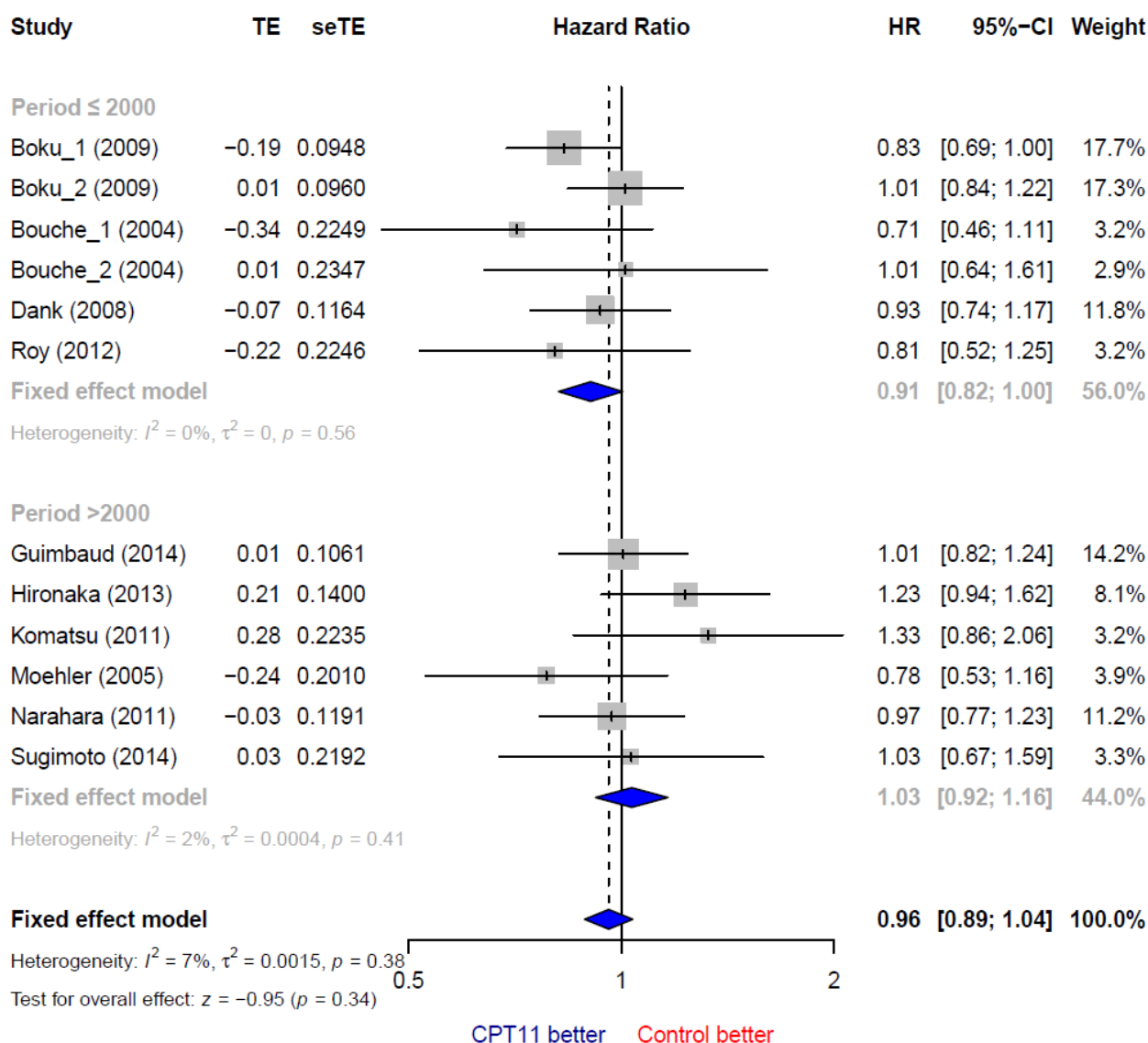
For both Boku and Bouche studies, there are three active arms in each study : Boku\_1 and Boku\_2 accounts for the 5FU vs. CDDP/CPT-11 and S1 vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively, and Bouché\_1 and Bouché\_2 accounts for the 5FU vs. 5FU/CPT-11 and 5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively.

4.7.4 Résultats de l'analyse de la survie en fonction de la période d'inclusion

Concernant l'influence de la période d'inclusion des essais  $\leq 2000$  vs.  $> 2000$ , il n'y avait aucune différence significative pour l'OS, avec un  $HR_{OS} = 0.91$  ( $CI_{95\%}, 0.82;1.00$ ) ( $p=0.56$ ) vs. un  $HR_{OS}=1.03$  ( $CI_{95\%}, 0.92;1.16$ ) ( $p=0.41$ ) respectivement (**Figure 25-a.** et **Tableau 37**). Concernant la PFS, il y avait d'une part une absence de différence significative pour la PFS pour la période  $> 2000$  avec un  $HR_{PFS} = 0.94$  ( $CI_{95\%}, 0.84;1.05$ ) ( $p=0.31$ ) et d'autre part une différence significative pour la période  $\leq 2000$  avec un  $HR_{PFS} = 0.81$  ( $CI_{95\%}, 0.73;0.90$ ) ( $p=0.02$ ) (**Figure 25-b.** et **Tableau 37**). Le test d'hétérogénéité était non significatif entre les  $HR_{OS}$  ( $p=0.38$ ) et significatif entre les  $HR_{PFS}$  ( $p=0.02$ ).

**Figure 25.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction de la période de recrutement  $\leq 2000$  et  $> 2000$ .

a)

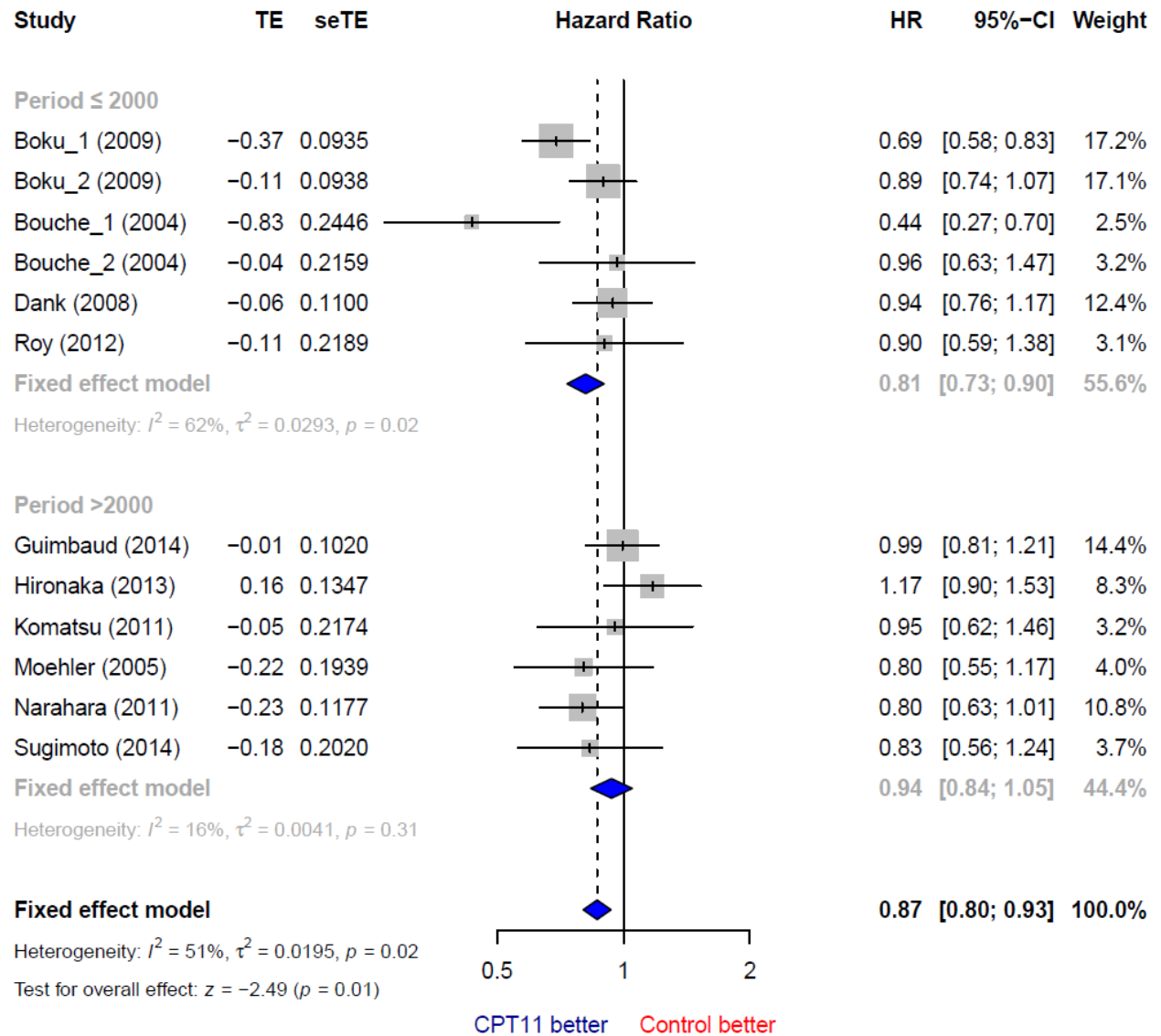


$I^2 = 7\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.



**Figure 25.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) des traitements avec et sans irinotécan en fonction des la période de recrutement  $\leq 2000$  et  $> 2000$  (suite).

b)



$I^2 = 51\%$ . The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of squares are proportional to the number of progressions or deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio, *TE*; Estimated treatment effect, *seTE*; Standard error of treatment estimate.

**Tableau 37.** HR<sub>OS</sub> et HR<sub>PFS</sub> relatifs aux chimiothérapies avec ou sans irinotécan selon que les essais aient eu une période de recrutement ≤ 2000 ou > 2000.

Outcome or subgroup title	Study (Author, year of publication)	No. of studies	No. of patients analyzed	Statistical method	Effect size
<b>1 Overall survival</b>		12	2805	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.96 (CI <sub>95%</sub> , 0.89;1.04) (2-sided p=0.38)
1.1 Period ≤ 2000	Boku_1 (2009), Boku_2 (2009), Bouché_1 (2004), Bouché_2 (2004), Dank (2008), Roy (2012)	6	1543	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.91 (CI <sub>95%</sub> , 0.82;1.00) (p=0.56)
1.2 Period > 2000	Guimbaud (2014), Hironaka (2013), Komatsu (2001), Moehler (2005), Narahara (2011), Sugimoto (2014)	6	1262	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	1.03 (CI <sub>95%</sub> , 0.92;1.16) (p=0.41)
<b>2 Progression-free survival</b>		12	2805	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.87 (CI <sub>95%</sub> , 0.80;0.93) (2-sided p=0.02)
2.1 Period ≤ 2000	Boku_1 (2009), Boku_2 (2009), Bouché_1 (2004), Bouché_2 (2004), Dank (2008), Roy (2012)	6	1543	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.81 (CI <sub>95%</sub> , 0.73;0.90) (p=0.02)
2.2 Period > 2000	Guimbaud (2014), Hironaka (2013), Komatsu (2001), Moehler (2005), Narahara (2011), Sugimoto (2014)	6	1262	Hazard Ratio (Fixed, IC <sub>95%</sub> )	0.94 (CI <sub>95%</sub> , 0.84;1.05) (p=0.31)

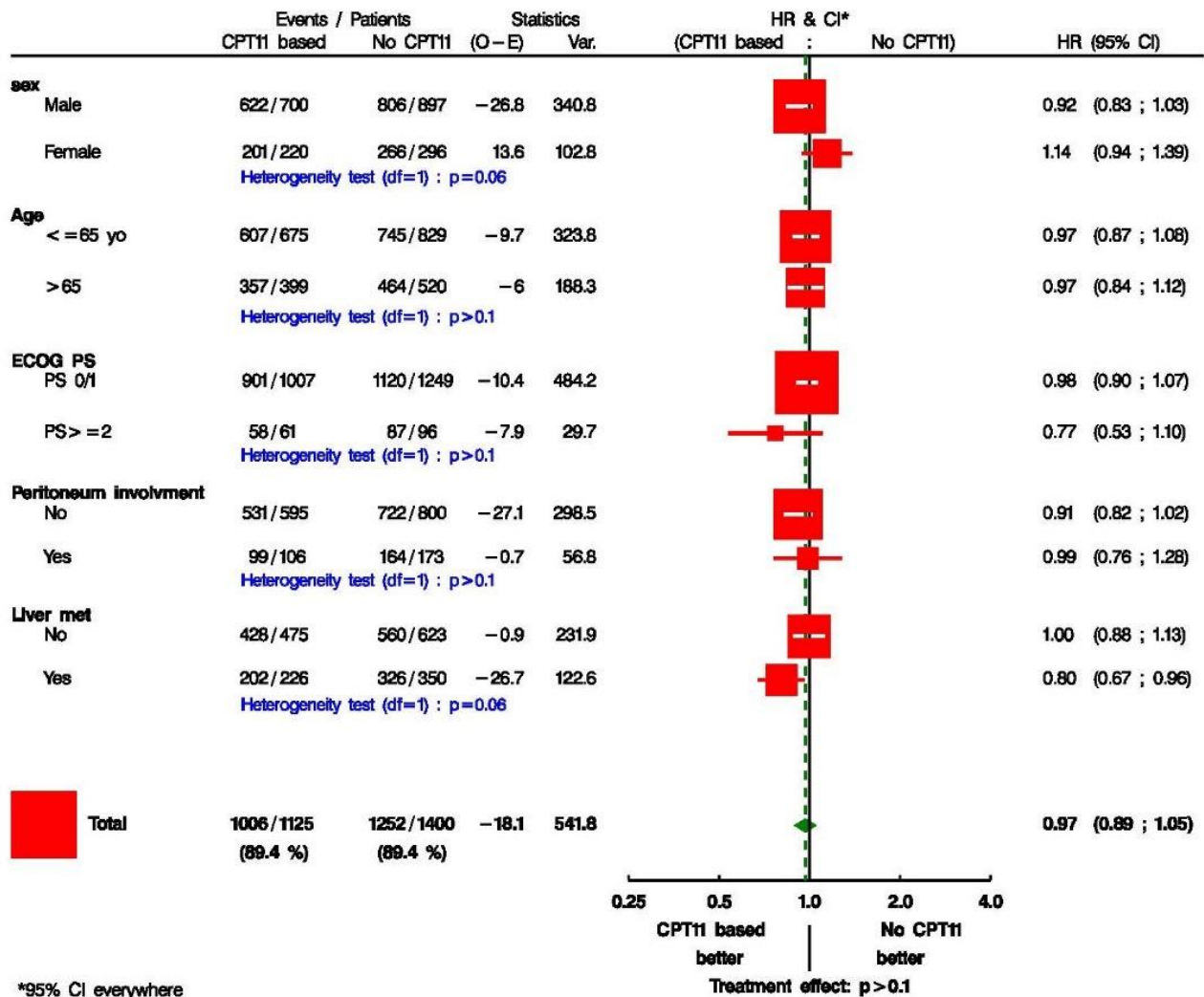
For both Boku and Bouche studies, there are three active arms in each study : Boku\_1 and Boku\_2 accounts for the 5FU vs. CDDP/CPT-11 and S1 vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively, and Bouché\_1 and Bouché\_2 accounts for the 5FU vs. 5FU/CPT-11 and 5FU/CDDP vs. 5FU/CPT-11 comparisons, respectively.

#### 4.8 ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION DES SOUS-GROUPES DE PATIENTS

Parmi les facteurs définis précédemment (Sexe, Age  $\leq$  vs.  $>$  65, ECOG  $<$  vs.  $\geq$  2, présence ou non de carcinose péritonéale, présence ou non de métastases hépatiques), seule la présence de métastases hépatiques semble impacter de façon significative la survie en termes d'OS et de PFS (**Figure 26**). Ainsi, nous observons que ni le sexe, ni l'âge, ni l'état général, ni la carcinose péritonéale n'impacte de façon significative l'effet traitement de l'irinotécan. Néanmoins, en cas de présence de métastases hépatiques, il existait une réduction du risque instantané de décès et/ou de progression avec un  $HR_{OS} = 0.80$  ( $CI_{95\%}, 0.67;0.96$ ) ( $p=0.06$ ) et un  $HR_{PFS}$  de  $0.62$  ( $CI_{95\%}, 0.52;0.74$ ) ( $p<0.001$ ).

**Figure 26.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) entre le traitement avec et sans irinotécan, en fonction de sous-groupes de patients (Sexe, Age  $\leq$  vs.  $>$  65, ECOG  $<$  vs.  $\geq$  2, présence ou non de carcinose péritonéale, présence ou non de métastases hépatiques).

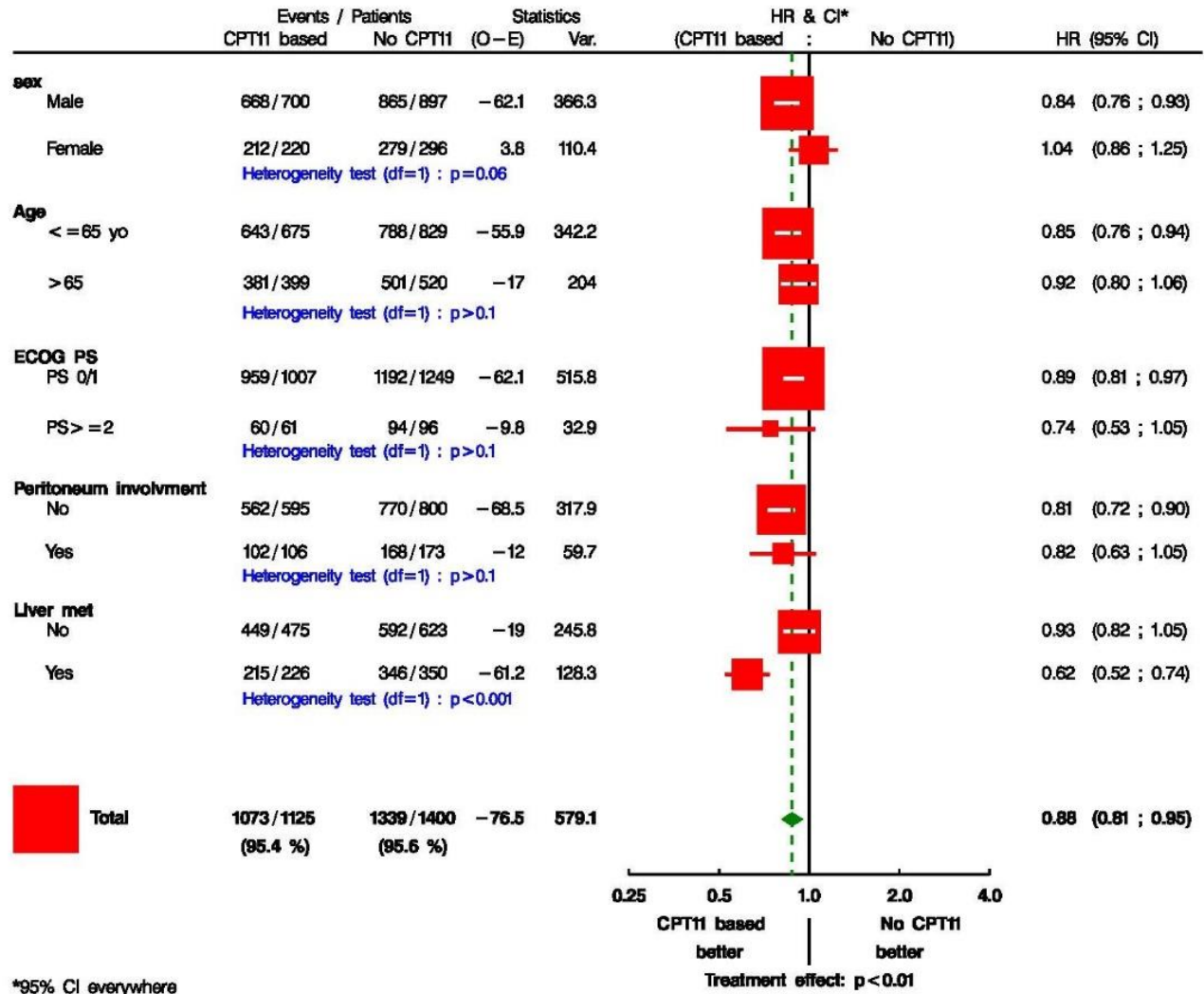
a)



The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of data markers are proportional to the number of deaths in the trials. CI, confidence interval, HR; hazard ratio.

**Figure 26.** Forest plot pour l'OS (a) et la PFS (b) avec les HR correspondants montrant les résultats des comparaisons directes (méta-analyse avec effets fixes) entre le traitement avec et sans irinotécan, en fonction de sous-groupes de patients (Sexe, Age ≤ vs. > 65, ECOG < vs. ≥2, présence ou non de carcinose péritonéale, présence ou non de métastases hépatiques) (suite).

b)



The weight of each trial in the analysis represents the inverse of observed minus expected events measures. The sizes of data markers are proportional to the number of progressions or deaths in the trials. *CI*, confidence interval, *HR*; hazard ratio.

## 5 DISCUSSION ET CONCLUSION

---

### 5.1 CONCERNANT L'ANALYSE DE LA SURVIE (HR)

Les résultats de la MADI-GASTRIC montrent que l'OS et la PFS ont été améliorées dans une certaine mesure par l'ajout de l'irinotécan, mais qu'un bénéfice statistiquement significatif n'a été atteint qu'en terme de PFS, validant ainsi les résultats de la MADP réalisée par le groupe Cochrane de Wagner et al. (Wagner et al., 2017). La survie médiane est ainsi restée inférieure à 1 an pour tout type de chimiothérapie à base d'irinotécan. Les bénéfices en terme de survie des chimiothérapies à base d'irinotécan par rapport à leurs contrôles correspondants sont des réductions du risque instantané de 3 % pour l'OS ( $HR_{OS} = 0.97$ ,  $p=0.841$ ) et de 14 % pour la PFS ( $HR_{PFS} = 0.86$ ,  $p<0.001$ ) (**Figures 17 et 18**). Bien que ces réductions du risque instantané relatif ne se traduisent que par des améliorations absolues modestes en terme de médianes d'OS et de PFS, elles confirment néanmoins l'efficacité et le bénéfice de la chimiothérapie à base de l'irinotécan pour les patients atteints de CGA.

D'un autre côté, une analyse en fonction des sous-groupes des essais (région de l'essai Asie vs. Europe, schémas comparatifs de chimiothérapie de type additive, substitutive ou autres, Phase II vs. Phase III, période de recrutement  $\leq 2000$  vs.  $> 2000$ ) a été menée. Cette analyse de sous-groupes a montré que pour les essais basés en Asie, comprenant des chimiothérapies de type additive ou autres, de phase III, et avec une période de recrutement  $\leq 2000$ , l'utilisation de l'irinotécan dans le CGA a amélioré de façon non significative l'OS et de façon significative la PFS.

La justification du choix de ces sous-groupes d'essais vient du fait que les patients inclus en Asie semblent avoir un pronostic différent que ceux inclus en Europe (Bickenbach & Strong, 2012; Jin et al., 2017). En effet, l'origine asiatique est associée à des caractéristiques cliniques lors de la présentation (stade diagnostique plus précoce dues en partie à un programme de dépistage plus solide en Asie). D'un autre côté, les designs des essais de phase II et phase III ainsi que les schémas comparatifs de chimiothérapie (additive, substitutive ou autres) analysés peuvent influencer les résultats des essais que ce soit en terme de survie ou de toxicité (Joshi & Badgwell, 2021; E. L. Korn et al., 2012; Lyra-Gonzalez et al., 2019; Zia et al., 2005). Enfin, la période de recrutement ( $\leq 2000$  vs.  $> 2000$ ), a été choisie comme facteur d'analyse devant le fait que la généralisation de l'utilisation des critères RECIST dans les essais a débuté en l'an 2000 (E. A. Gehan & Tefft, 2000; Therasse et al., 2000). En effet, les critères d'évaluation de la progression tumorale dans les essais appliquaient plutôt les critères WHO que RECIST avant les années 2000, ce qui a pu impacter la PFS indirectement en fonction de la période de recrutement.

Enfin, une analyse des sous-groupes de patients en fonction des facteurs définis précédemment (Sexe, Age  $\leq$  vs.  $> 65$ , ECOG  $<$  vs.  $\geq 2$ , présence ou non de carcinose péritonéale, présence ou non de métastases hépatiques), montre que dans le cas de la présence de métastases hépatiques l'irinotécan améliore de façon significative la survie, en termes d'OS et de PFS.

Ainsi, la présence de métastases hépatiques favorise la chimiothérapie à base d'irinotécan et réduit le risque instantané de 20 % pour l'OS ( $HR_{OS} = 0.80$  vs. 1,  $p=0.06$ ) et de 38 % pour la PFS ( $HR_{PFS} = 0.62$  vs. 0.93,  $p<0.001$ ) (**Figure 26**). Ceci peut s'expliquer, en partie, par le fait qu'un patient ayant une métastase hépatique qui répondrait à l'irinotécan, pourrait se voir proposer une résection de sa lésion hépatique qui pourrait limiter sa progression et/ou prolonger sa survie (Ito et al., 2019).

Notons que le choix des trois sous-groupes de patients concernant l'ECOG, la présence ou non de carcinose péritonéale et la présence ou non de métastases hépatiques est justifié par les analyses effectuées par Chau et al. en termes de facteurs de mauvais pronostic de survie dans le CGA (Chau et al., 2004). Quant au choix du quatrième facteur lié à l'âge, il peut être argumenté comme suit. En effet, on sait que l'irinotécan est métabolisé au niveau hépatique, que le volume hépatique diminue progressivement d'environ 20 – 40 % avec l'âge et que le flux sanguin hépatique diminue d'environ 35 % à partir de 65 ans : l'âge risque donc d'impacter négativement le métabolisme de l'irinotécan, avec un ratio décroissant du métabolite actif/inactif (SN-38/SN-38G) avec l'âge (Chamseddine et al., 2019; I. H. Kim et al., 2015).

Globalement, lors de l'analyse de survie dans la MADI-GASTRIC, nous pouvons commenter le fait qu'il peut y avoir des variations d'effet traitement en fonction de case-mix, puisqu'il existe entre autres une différence en terme de caractéristiques de base entre les groupes d'essais, notamment asiatiques et européens (**Tableau 31**). De plus, cette MADI associe différents schémas de chimiothérapies à base d'irinotécan, elle n'a donc pas la finesse nécessaire pour révéler les avantages de chaque association et/ou la posologie de l'irinotécan utilisée. Néanmoins, il faut souligner le fait que cette MADI a utilisé toutes les données individuelles des patients recueillies, et est donc ainsi plus fiable d'un point de vue statistique.

## 5.2 CONCERNANT L'ANALYSE DE LA TOXICITE (RD)

Quant à la toxicité, la MADI-GASTRIC a montré qu'il y a 9 % plus de risques d'avoir une toxicité de type CID sévères sous irinotécan. Ceci conforte le profil de toxicité connu et largement exposé dans cette thèse ce qui est conforme au profil de toxicité connu de l'irinotécan (Chamseddine et al., 2019; Delaunoy et al., 2004; Merrouche et al., 1997; Shiozawa et al., 2013). La grande variabilité inter-essai du RD, variant de 1 % avec l'essai Boku\_2 et de 21 % avec l'essai Roy, confirme en partie le fait que les taux de CID sévères décrits dans le **Tableau 33** sont liés à la posologie de l'irinotécan. En effet, la posologie de l'irinotécan est de 70 mg/m<sup>2</sup> (J1 et J15, J1=J42) et de 250 mg/m<sup>2</sup> (J1, J1=J21) pour l'essai Boku\_2 et l'essai Roy, respectivement (**Tableau 32**).

Enfin, l'hétérogénéité importante significative entre les RD révélées avec un  $I^2 = 64$  %, ( $p<0.01$ ), peut être expliquée par les diverses posologies et schémas d'administration de la chimiothérapie à base d'irinotécan à travers les essais inclus d'une part, et d'autre part par la difficulté qu'on peut rencontrer dans la collecte des toxicités lors des essais : ce point sera élaboré dans le chapitre VI (**Tableau 32**).

### 5.3 CONCERNANT L'ANALYSE DU BÉNÉFICE NET ( $\Delta$ )

L'extension de la méthode de GPC à la MADI-GASTRIC a montré que le bénéfice en termes d'OS et de PFS en faveur de l'irinotécan diminuait dès l'ajout du critère de Toxicité dans l'évaluation du bénéfice net de l'irinotécan ( $\hat{\Delta}_{i,Global}$ ). Malgré cela, l'évaluation de la balance bénéfice-risque de l'irinotécan a été, de façon significative, légèrement favorable dans le cadre de la MADI-GASTRIC, avec un bénéfice net global estimé à 3 % ( $p < 0.01$ ) (**Figures 20 et 21**).

La méthode de GPC donne une priorité plus élevée aux événements considérés comme cliniquement pertinent : dans notre cas, l'OS puis la PFS ont été jugées plus pertinentes sur le plan clinique que la présence ou non de la toxicité sévère, d'où leur priorité supérieure par rapport à la toxicité. En effet, la GPC peut incorporer à la fois une priorité et un seuil pour chacun des critères considérés et, en tant que telle, elle reflète le processus de réflexion des cliniciens oncologues qui tentent d'évaluer le bénéfice net d'un nouveau traitement en considérant plusieurs critères comme ayant une pertinence clinique (Buyse, 2010; Péron et al., 2016).

Or, plusieurs méthodes relativement simples ont été proposées pour analyser la balance bénéfice-risque des traitements à un niveau individuel dans le cadre des RCTs. Ces méthodes classiques d'analyse quantitative de la balance bénéfice-risque des traitements évalués au sein de RCTs ont pour point commun de ramener sur une métrique commune les variables évaluant les bénéfices et celles évaluant les risques. Ces méthodes sont le plus souvent conçues pour pondérer les données d'efficacité et de risque en une seule construction (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2008). Parmi ces méthodes, nous pouvons en citer deux : (1) celle employée par Seymour et al. qui ont proposé d'utiliser une métrique appelée « Overall Treatment Utility » (OTU) ou (2) celle utilisée par Gelber et al. appelée « Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of treatment » (Q-TWIST) (Gelber et al., 1993; Seymour et al., 2011).

D'un côté, l'OTU permet de combiner des critères de jugement objectifs et subjectifs, déclarés par l'investigateur ou par le patient dans un questionnaire auto-administré, relatifs aux bénéfices et aux événements indésirables du traitement. Ainsi, l'OTU a l'avantage d'être simple à interpréter, mais ne prend en compte qu'une petite partie des bénéfices thérapeutiques attendus. L'OTU ne permet pas non plus d'étudier le poids respectif des différents critères de jugement, puisque ces composants (bénéfice clinique et la tolérance/acceptabilité) sont déjà des critères composites. D'un autre côté, la méthode Q-TWIST permet de prendre en considération à la fois le bénéfice en survie, en survie sans symptômes, et la toxicité des traitements. Cette méthode présente néanmoins certaines limites, puisque les critères de jugement utilisés pour mesurer l'efficacité sont la survie et la survie sans symptômes, qui peuvent être moins pertinents à certaines situations en oncologie. En effet, la méthode Q-TWIST est plus adaptée à la situation de traitements chroniques et suppose que la période avec toxicité doit être retirée de celle de la survie, ce qui pose un vrai problème d'interprétation des résultats.

Au total, l'OTU et la méthode Q-TWIST nécessitent de définir et d'attribuer un certain poids à chaque critère de survie ou de toxicité, ce qui peut être difficile à établir lors de la planification d'un essai, et ce qui explique probablement leur faible utilisation en pratique courante. Par ailleurs, cette limite rend parfois ces méthodes difficiles à justifier et à communiquer. Enfin, comme l'ensemble des méthodes d'analyse quantitative de la balance bénéfice-risque, l'OTU et le Q-TWIST sont des méthodes confrontées à la faible standardisation des variables mesurant l'efficacité et surtout la sévérité/la durée de la toxicité des traitements. Ceci est d'autant plus évident que les critères d'efficacité et de toxicité relatifs à ces méthodes peuvent être des données cliniques, radiologiques ou biologiques et peuvent être déclarés par les médecins ou par les patients.

Comparativement à ces méthodes citées ci-dessus et appartenant au cadre des analyses multicritères, la méthode de GPC nécessite uniquement de définir la priorité de chaque critère envisagé (Buyse, 2010; Péron et al., 2018). Ainsi, le résultat final traduisant la balance bénéfice-risque repose entièrement sur des choix concernant les priorités des critères et les valeurs seuils jugées cliniquement pertinentes souvent par le clinicien et le patient lui-même (Giai et al., 2021; Péron et al., 2018). Un critère n'est pris en compte que s'il était impossible de classer une paire sur un des critères précédents. De plus, la notion de supériorité intègre la notion de « cliniquement » pertinent. En effet, la plupart des cliniciens et des patients conviennent que de faibles différences en terme de survie ne peuvent être considérées cliniquement pertinentes si ces gains sont obtenus au prix d'une toxicité grave et sévère. Cependant, il faut souligner le fait que la détermination du seuil minimal de bénéfice de survie pour lequel la plupart des patients accepteraient de subir un EI lié au traitement est très complexe. Ce seuil peut ainsi dépendre du type d'EI et de son grade, et il peut également varier considérablement d'un patient à l'autre. D'un autre côté, les bénéfices en terme de survie ( $\hat{\delta}_{Eff}$ ) peuvent être influencés négativement par des EI sévères ( $\hat{\delta}_{Tox}$ ) et/ou à long terme : en effet, le  $\hat{\Delta}_{i,Global}$  est passé, après ajout de la Toxicité à l'OS et la PFS dans l'analyse de la GPC finale, de 4 % (scénario 1 prenant en compte l'OS et la PFS) à 3 % (scénario 2 prenant en compte l'OS, la PFS puis la Toxicité).

En conclusion, la GPC appliquée à la MADI-GASTRIC a révélé une balance bénéfice-risque globale en faveur de l'irinotécan : ceci pourrait aider les cliniciens à mieux choisir la chimiothérapie à base d'irinotécan dans le CGA, en évaluant l'effet absolu de l'irinotécan tout en prenant en compte les critères de survie et de toxicité selon des seuils de pertinence clinique bien établis en avance.



## CHAPITRE VI : DISCUSSION

### 1 APPORTS DE LA THESE

---

Les apports de cette thèse ont été d'ordre clinique et méthodologique, se basant sur des données individuelles d'une méta-analyse d'essais cliniques randomisés. Nous avons ainsi abordé quatre thématiques bien distinctes qui nous ont apporté comme résultats :

1. Une caractérisation détaillée du métabolisme de l'irinotécan ayant amené à mieux définir le rôle de la BGUS intestinale en tant que possible biomarqueur prédictif de la sévérité de la toxicité gastro-intestinale induite par l'irinotécan.
2. Une description de l'impact du temps de suivi sur le bénéfice net ( $\Delta$ ) calculé par la GPC, dans trois essais randomisés issus de la MADI-GASTRIC. Cette approche nous a permis de démontrer la robustesse de la procédure de Péron dans l'approche de GPC suite aux variations du temps du suivi. Cet objectif atteint nous a aussi donné un argument afin d'étendre la GPC à la méta-analyse, tout en privilégiant la procédure de Péron à celle de Gehan.
3. Une mise à jour et une réalisation d'une MADI incluant des essais cliniques randomisés évaluant les chimiothérapies à base d'irinotécan comparativement à celles sans irinotécan, avec une mise en évidence d'un bénéfice de l'irinotécan tant sur la survie que sur le profil de la toxicité. Il s'agit là de la première MADI traitant uniquement de l'irinotécan dans le CGA.
4. Une application de la GPC selon l'approche de Péron à la MADI-GASTRIC, révélant que l'irinotécan dans le CGA était une drogue active au profil de toxicité contrôlé. Néanmoins, à signaler que l'irinotécan s'est révélé être plus toxique que ses comparateurs. Cet objectif a aussi servi à montrer que, malgré une forte hétérogénéité retrouvée, la balance bénéfice-risque de l'irinotécan dans le CGA était favorable, avec un seuil > 2 mois pour la survie (tant l'OS que la PFS) et une absence de CID sévères.

### 2 SYNTHÈSE GLOBALE ET PERSPECTIVES

---

#### 2.1 CONCERNANT LE PREMIER OBJECTIF CLINIQUE TRAITANT DE LA BGUS INTESTINALE

Nous avons présenté avec détails le rôle central que peut avoir la BGUS intestinale dans le métabolisme complexe de l'irinotécan, et ce que cela peut avoir comme conséquences en termes de tolérance et toxicité gastro-intestinale sévère chez les patients. La BGUS en tant que facteur intestinal d'activation métabolique de l'irinotécan constitue un élément clef dose-limitant sur le plan thérapeutique, pouvant diminuer *in fine* son efficacité. Le taux de base de la BGUS intestinale varie au niveau inter-individuel (dû par exemple à l'âge, au type de nourriture etc.) et intra-individuel (dû par exemple au microbiote intestinal, à l'état inflammatoire etc.) : d'où l'importance de bien caractériser la BGUS intestinale chez les patients atteints de cancer qui peuvent avoir un microbiote modifié (Chamseddine et al., 2019; Flores, Shi, Gail, Gajer, et al., 2012).

Nous avons ainsi démontré que la BGUS pourrait être considérée comme un bon biomarqueur prédictif potentiel de la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotécan. En effet, plusieurs arguments sous-tendent cette hypothèse : (1) la BGUS s'avère être facilement quantifiable et accessible dans les liquides organiques (selles) ; (2) son analyse potentiellement économique, rapide et reproductible ; et (3) la présence d'une corrélation potentielle de l'activité de la BGUS intestinale avec la gravité de la diarrhée induite par l'irinotécan (Brandi et al., 2006; S. Chen et al., 2013; Flores, Shi, Gail, Ravel, et al., 2012; Gupta et al., 1994; Mroczńska et al., 2013; Richardson & Dobish, 2007a; Takasuna et al., 1996). En conséquence, la caractérisation individualisée de l'activité de la BGUS intestinale chez les patients traités par irinotécan pourrait à la fois faciliter la stratification du risque de toxicité gastro-intestinale chez les patients et permettre d'optimiser la prise de décision relative au traitement.

Se pose alors la question de l'intérêt d'individualiser l'administration de l'irinotécan en fonction du taux d'activité de la BGUS intestinale. Ainsi, théoriquement nous pouvons supposer qu'en cas de taux de base bas (ou élevé), et devant un risque élevé (ou bas) de CID sévères, une chimiothérapie à base d'irinotécan (ou non) pourra être proposée. Afin de vérifier cette hypothèse, nous proposons une stratégie à 2 étapes qui se suivent (Mandrekar & Sargent, 2009) :

- **Etape 1 : Step 1 Study (Figure 27)**

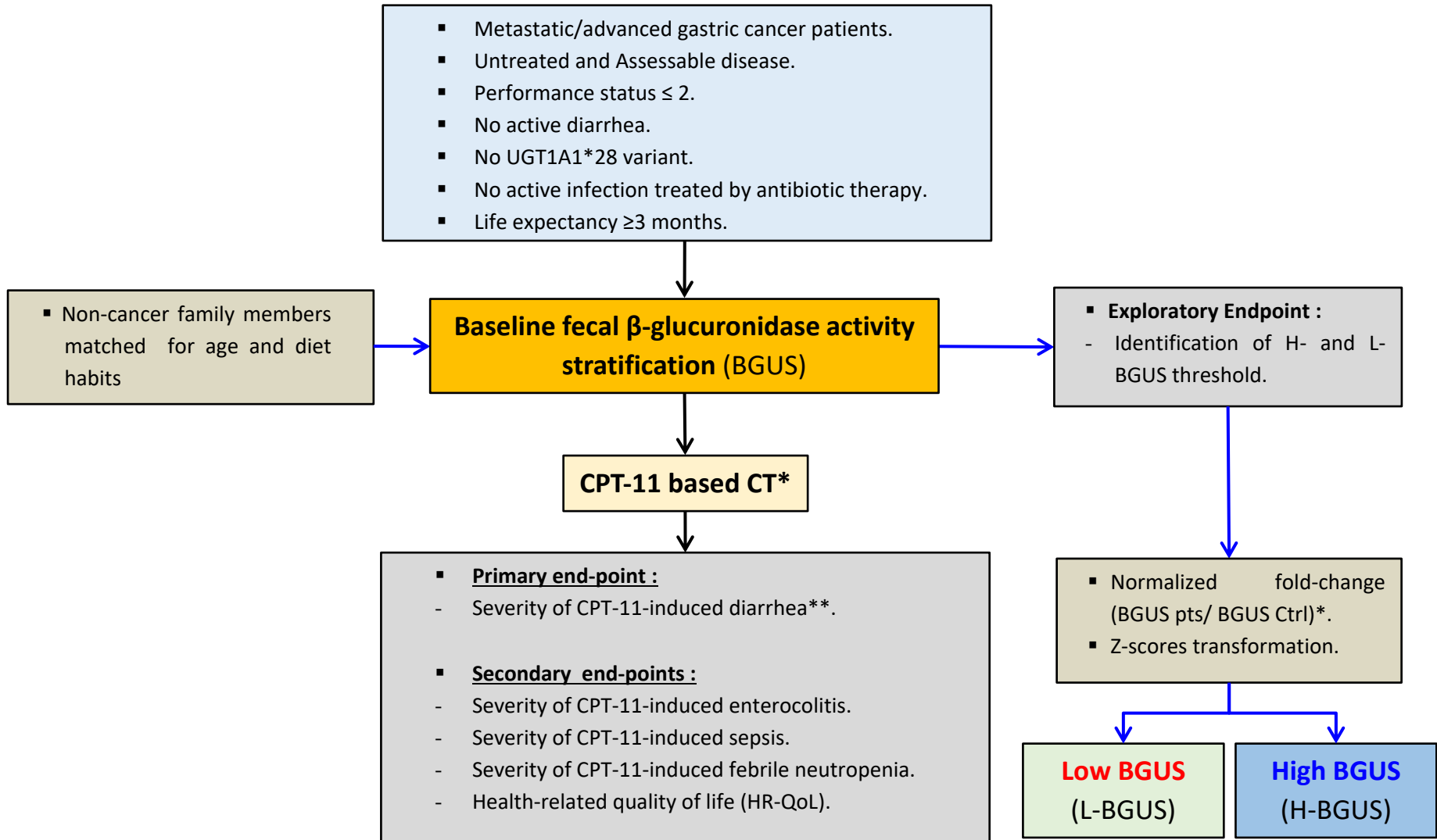
- Une étude pilote monocentrique, non interventionnelle, observationnelle et prospective.
- Objectif principal : caractérisation de la BGUS intestinale en tant que biomarqueur prédictif de la sévérité de la diarrhée induite par le CPT-11, en montrant la présence d'une corrélation positive entre l'activité de la BGUS intestinale et la sévérité de la diarrhée induite par le CPT-11.

- **Etape 2 : Step 2 Study (Figure 28)**

- Essai clinique interventionnel, randomisé, en double aveugle, avec stratification au niveau de l'activité de la BGUS intestinale : haute (H-BGUS) et basse (L-BGUS).
- Objectif principal : validation clinique de la BGUS intestinale comme biomarqueur prédictif de la sévérité de la diarrhée induite par le CPT-11.

Au total, nous pourrions espérer dans le futur un changement du paradigme du traitement qui permettra d'aider les cliniciens à choisir le traitement à base d'irinotécan (ou non) en cas d'un taux pré-thérapeutique de la BGUS intestinale bas (ou élevé) (**Figures 28 et 29**).

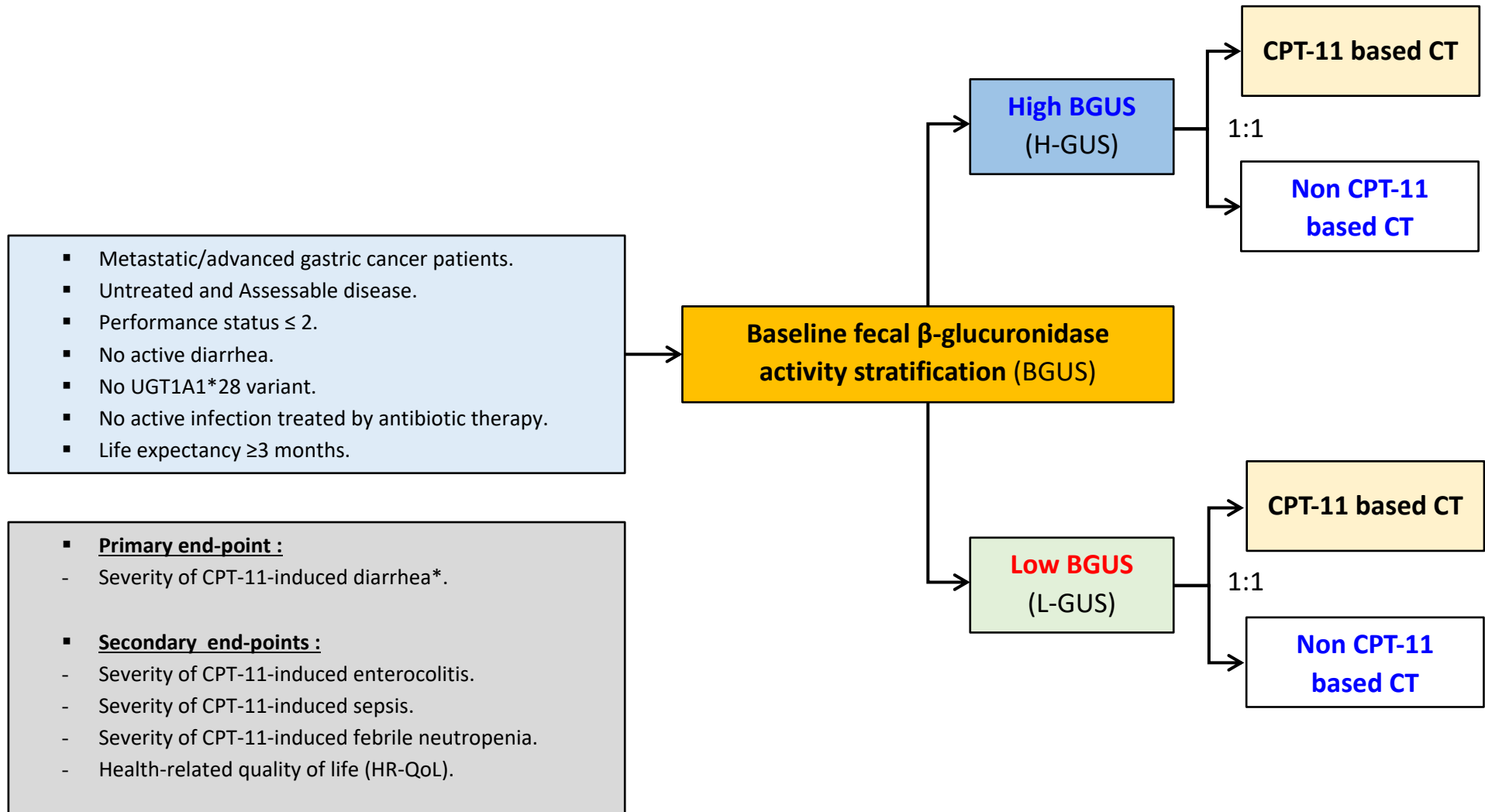
**Figure 27.** La *Step 1 Study* caractérise la BGUS intestinale comme un biomarqueur prédictif de la diarrhée sévère induite par le CPT-11.



\* *BGUS pts*; BGUS patients, *BGUS Ctrl*; BGUS Non-cancer matched family members, *CT*; Chemotherapy.

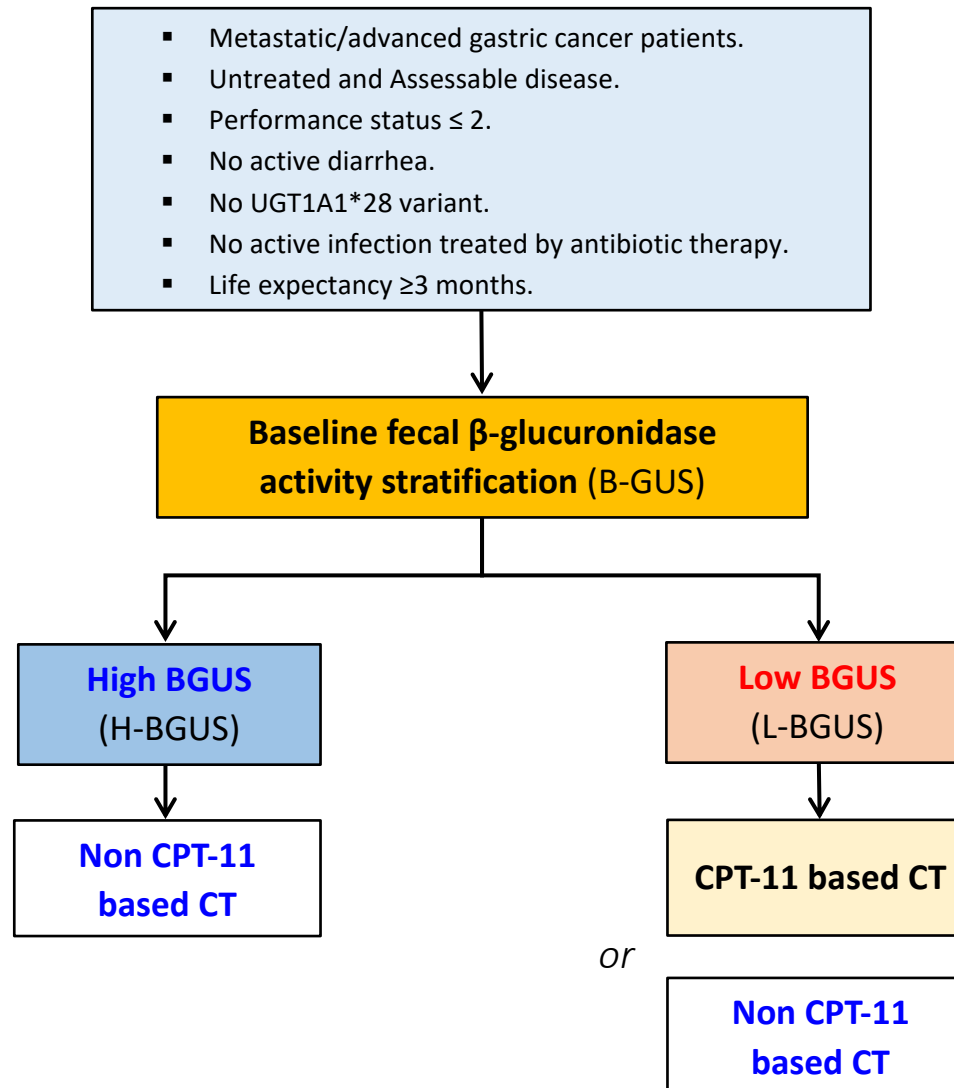
\*\* The CPT-11-induced diarrhea is defined as a diarrhea occurring after 24 hours of the beginning of the CPT-11 based chemotherapy regimen.

**Figure 28.** La *Step 2 Study* valide la BGUS intestinale comme un biomarqueur prédictif de la diarrhée sévère induite par le CPT-11.



CT; Chemotherapy. \* The CPT-11-induced diarrhea is defined as a diarrhea occurring after 24 hours of the beginning of the CPT-11 based chemotherapy regimen.

**Figure 29.** Algorithme thérapeutique proposé dans le CGA en 1<sup>ère</sup> ligne ou plus prenant en compte le taux pré-thérapeutique de base de la BGUS intestinale.



CT; Chemotherapy.

or

## 2.2 CONCERNANT LE PREMIER OBJECTIF METHODOLOGIQUE EN LIEN AVEC LE TEMPS DE SUIVI ET $\Delta$

Au chapitre III, notre travail a décrit l'impact des différents temps de suivi  $\tau$  sur les mesures de l'effet traitement. Ainsi, malgré des temps de suivi différents, nous pouvons avancer que :

- Le HR mesuré est la mesure la plus stable, variant peu avec le temps de suivi  $\tau$ .
- Le  $\Delta$  mesuré par la GPC (quel que soit la procédure utilisée) est sensible à la valeur du temps de suivi.
- Le  $\Delta$  mesuré par la GPC selon la procédure de Péron est plus stable que celui mesuré selon la procédure de Gehan.

Notre travail sur ce premier plan méthodologique a permis de valider la possibilité d'utilisation de la méthode de GPC dans le cadre d'une MADI. En outre, il a été démontré que la GPC était d'autant moins impactée par les différents temps de suivi que la procédure de Péron était employée. Ceci n'est pas étonnant, puisque c'est la procédure de Péron qui prend en compte les taux de censure en limitant ainsi le plus le biais de censure, sous l'hypothèse que les paires non informatives sont échangeables avec les paires informatives (Péron et al., 2021).

Les principaux avantages de la correction proposée par la procédure de Péron sont qu'elle est appliquée au niveau des paires de patients et qu'elle estime ainsi la probabilité que toutes les paires soient gagnantes, perdantes ou neutres pour un critère de jugement donné. Elle peut donc être utilisée lorsque plusieurs critères sont hiérarchisés dans une même analyse. Elle peut également être facilement appliquée à l'estimation du win ratio (Pocock et al., 2012). Le win ratio, étant le rapport entre le nombre de réussites et le nombre de pertes, est le pendant (sous forme d'un rapport) du bénéfice net ( $\Delta$ ) (qui lui se présente sous forme d'une différence).

## 2.3 CONCERNANT LE SECOND OBJECTIF CLINIQUE EN LIEN AVEC LA MADI-GASTRIC

Cette méta-analyse sur données individuelles évaluant la chimiothérapie à base d'irinotécan dans le CGA montre que l'irinotécan est efficace avec un bon profil de toxicité gastro-intestinale. En effet, l'irinotécan a amélioré l'OS et la PFS avec des médianes respectivement de 10.50 et de 5 mois, avec 9 % plus de risque d'avoir une toxicité de type CID sévères suite à l'irinotécan (**Figures 17, 18 et 19**). Ces données concernant la survie et la toxicité sont en accord avec les publications individuelles des essais et en conformité avec les résultats, comme ceux de la MADP réalisée par le groupe Cochrane de Wagner et al. (Wagner et al., 2017). Elles permettent une estimation précise du bénéfice absolu associé à l'irinotécan dans le CGA. Les forces de cette étude sont liées à sa méthodologie rigoureuse, notamment l'utilisation de données individuelles.

L'absence d'interaction entre les caractéristiques des patients ou des essais et l'effet du traitement sur le HR<sub>OS</sub> ne permet pas de définir un groupe de patients qui bénéficierait particulièrement de la chimiothérapie à base d'irinotécan, ou qui, à l'inverse, n'en bénéficierait pas du tout. Néanmoins, comme nous l'avons montré, en terme d'effet du traitement sur le HR<sub>PFS</sub>, il apparaît que l'analyse de sous-groupes de patients avantage l'utilisation de l'irinotécan dans le cadre de la présence de métastases hépatiques avec un HR<sub>PFS</sub> = 0.80 (p<0.001).

D'un autre côté, comme nous l'avons présenté dans le chapitre I, le paysage thérapeutique anticancéreux du CGA est vaste et aucun traitement standard n'émerge clairement (**Figure 3**) (Lordick & Janjigian, 2016; Smyth et al., 2016; Zaanan et al., 2018). Malgré le fait que plusieurs agents cytotoxiques soient établis dans ce contexte, leur balance bénéfice-risque relative semble limitée (Muro et al., 2019; Smyth et al., 2016; Wagner et al., 2017; Zaanan et al., 2018). La question actuelle est donc de savoir si la chimiothérapie à base d'irinotécan peut être privilégiée dans le traitement du CGA, et dans quelle situation précise. Malheureusement cette méta-analyse ne permet pas de répondre à cette question, car elle a compilé des essais ayant comparé des chimiothérapies à base d'irinotécan aux schémas variés et aux posologies différentes. Il est cependant possible d'analyser les résultats de la MADI-GASTRIC à la lumière des données de la littérature médicale et d'en tirer les arguments en faveur ou en défaveur de la chimiothérapie à base d'irinotécan dans le CGA.

Tout d'abord, plusieurs arguments plaident en faveur de l'utilisation de l'irinotécan dans le cadre du CGA, comme la relation dose-effet importante, le faible coût du traitement, la toxicité gastro-intestinale bien contrôlée et élucidée (Abigeres et al., 1994; Cunningham et al., 2002; Lam et al., 2017; Manca et al., 2012; Merrouche et al., 1997; Stein et al., 2010). Ainsi, tout en prenant en compte le fait que la méta-analyse représente le plus haut niveau de preuve dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique, prenons l'exemple de quelques essais randomisés de phase II et III soulignant la supériorité de la chimiothérapie à base d'irinotécan par rapport à ses comparateurs dans le CGA (**Tableau 6**). En première ligne, en alternative aux doublets à base de sels platine, l'irinotécan associé au 5FU (soit en bolus, soit en perfusion IV continue) peut être considéré pour des patients en bon état général et bien sélectionnés, avec des taux de réponse signalés de 20 – 40 % (Blanke et al., 2001; Bouché et al., 2004; Dank et al., 2008; Guimbaud et al., 2014; M. Moehler et al., 2005). Le schéma intégrant l'irinotécan avec la perfusion IV continue de 5FU a été testé dans deux essais français randomisés de phase III (Bouché et al., 2004; Guimbaud et al., 2014). Les résultats de ces 2 essais ont montré que la chimiothérapie à base d'irinotécan est la mieux tolérée et la plus efficace (Bouché et al., 2004; Guimbaud et al., 2014). Des résultats à peu près similaires à ceux des essais français en terme de taux de réponse (de 42 – 44 %) et de survie (OS médiane de 10 à 12 mois) ont été obtenus avec l'association irinotécan/capécitabine ou irinotécan/S1 (Moehler et al., 2010; Narahara et al., 2011; Sugimoto et al., 2014). L'association irinotécan/cisplatine est également active et bien tolérée, en particulier lorsqu'elle est administrée chaque semaine (Ajani et al., 2002; Boku et al., 2009; Ilson et al., 1999; Shirao et al., 1997). En dernier, l'association irinotécan/taxanes est également intéressante (A. Roy et al., 2012). Enfin en termes de qualité de vie, l'irinotécan n'altère pas la qualité de vie comparativement au doublet 5FU/cisplatine (Curran et al., 2009).

A l'opposé, il y a une principale raison pour penser que la chimiothérapie à base d'irinotécan doit être administrée au cas par cas, de façon personnalisée, et non de façon standard. L'irinotécan ayant un métabolisme complexe et dépendant de plusieurs facteurs inter- et intra-individuels (**Tableau 7**), son administration devient difficile dans certaines situations et la finesse de son métabolisme limite alors sa standardisation. D'importants facteurs provoquent une variabilité de la pharmacocinétique inter- et intra-individuelle (jusqu'à 30 %) au niveau de l'exposition du métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38 (Fujita et al., 2015; Gupta et al., 1997; Sparreboom & Verweij, 2009). La variabilité de l'exposition au SN-38 peut provoquer des toxicités graves, constituant un facteur limitant dans la détermination de la dose optimale et par conséquent dans l'obtention de l'efficacité anti-tumorale souhaitée. Au total, cette variabilité dépend des différences non liées à la tumeur elle-même, mais à des différences dans la pharmacocinétique inter- et intra- individuelle.

Quelles perspectives cliniques pouvons-nous attendre suite à toutes ces données cliniques ? Premièrement, on sait qu'afin d'améliorer l'efficacité d'une molécule anti-tumorale, tout en respectant sa tolérance, nous pouvons par exemple changer son mode d'administration afin d'optimiser sa pharmacocinétique (Jarrett et al., 2020). Outre la forme classique d'administration de l'irinotécan, il existe une forme liposomale validée dans le cadre du cancer du pancréas métastatique et pouvant être administrée en association avec le 5FU (Wang-Gillam et al., 2019). En effet, la forme liposomale est hypothétiquement associée à une exposition tumorale préférentiellement accrue à l'irinotécan. Néanmoins, cette forme liposomale de l'irinotécan n'a pas été validée dans le CGA, malgré une efficacité favorable démontrée (Awasthi et al., 2020; A. C. Roy et al., 2013). D'un autre côté, il a été montré que la forme surtout liposomale (et même classique) de l'irinotécan s'accompagne d'une amélioration de l'immunité anti-tumorale, qui peut être renforcée de manière synergique par l'immunothérapie et l'utilisation des anti-PD-1 (Iwai et al., 2018; Liu et al., 2021, p. 1).

Comme présenté précédemment, l'utilisation des ICI dans le CGA prend de plus en plus de place. En effet, pour rappel, les résultats de l'étude CheckMate 649 ont montré une amélioration significative de l'OS et de la PFS chez les patients atteints de CGA traités par le nivolumab en association à de la chimiothérapie, et ce d'autant plus que le PDL-1 CPS est élevé (Y. Janjigian, 2021).

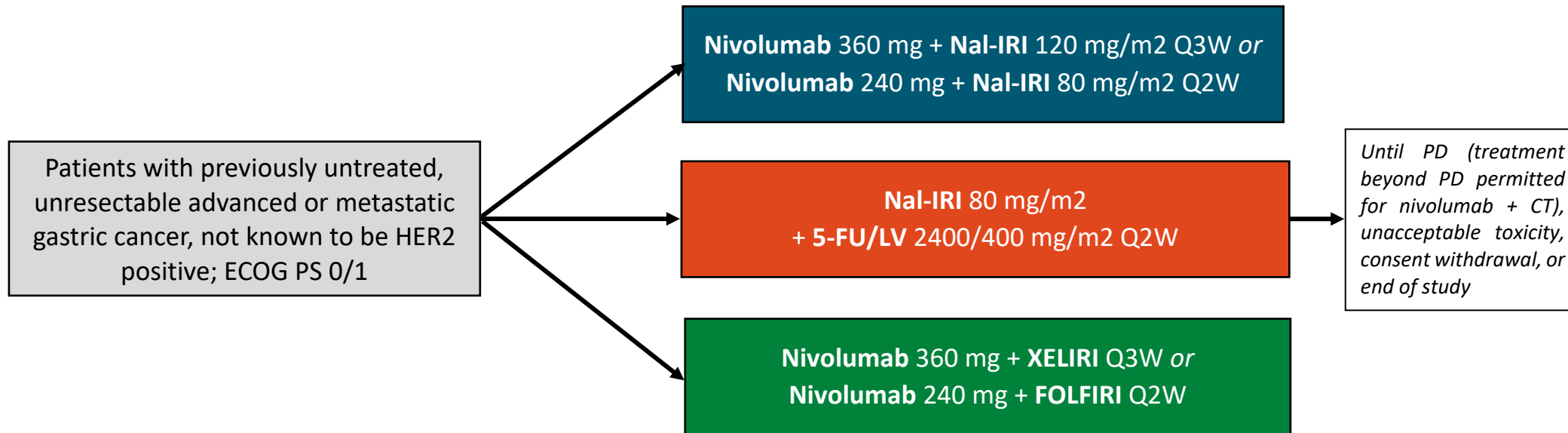
En tenant compte de ces derniers éléments présentés ci-dessus, nous proposons d'encourager dans le CGA les essais à base d'irinotécan (de préférence sous forme liposomale) en association avec le nivolumab, et ce d'autant plus que le CPS est élevé. Un exemple que nous proposons de cet essai randomisé associant le nivolumab et la forme liposomale de l'irinotécan ou Nal-IRI (pour Nanoliposomal Irinotecan an anglais) est représenté ci-dessous (**Figure 30**).



**Figure 30.** Proposition d'un essai de phase III potentiel comparant l'association nivolumab/chimiothérapie à base d'irinotécan et l'association nivolumab/Nal-IRI.

▪ **International, Multicenter, randomized, open-label phase III trial**

*Stratified by PD-L1 CPS ( $\geq 1$  % vs.  $<1$  %), region (Asia vs Europe vs rest of world), ECOG PS (0 vs. 1), CT (XELIRI vs. FOLFIRI)*



- Co-primary endpoints: OS and PFS in patients with PD-L1 CPS  $\geq 5$
- Secondary endpoints: OS and PFS in all randomized patients and patients with PD-L1 CPS  $\geq 10$  and  $\geq 1$ , BICR-assessed ORR

BICR; blinded independent central review, CPS; combined positive score, CT; chemotherapy, ECOG PS; Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FOLFIRI; irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> + leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> + fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 1 and fluorouracil 1200 mg/m<sup>2</sup> IV QD on Days 1-2; GEJ, gastroesophageal junction, PD; progressive disease, ORR; objective response rate, OS; overall survival, PFS; progression-free survival, XELIRI; irinotécan 240 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 1 + capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID on Days 1-14; Q2/3W; every 2/3 weeks.

## 2.4 CONCERNANT LE SECOND OBJECTIF METHODOLOGIQUE EN LIEN AVEC LA GPC

L'extension de la GPC selon l'approche de Péron à la MADI-GASTRIC a mis en relief le fait que les chimiothérapies à base d'irinotécan avaient un bénéfice net ( $\Delta$ ) positif, et donc une balance bénéfice-risque supérieure aux chimiothérapies sans irinotécan dans le cadre du CGA. En d'autres termes, si l'objectif thérapeutique et clinique chez les patients atteints de CGA était de prolonger d'au moins de 2 mois l'OS et la PFS, sans subir une CID sévère, l'irinotécan semble avoir une balance bénéfice-risque favorable.

Mais, qu'en serait-il de la balance bénéfice-risque si toutes les toxicités (notamment la neutropénie sévère) avaient été prises en compte ? Réaliser et méta-analyser les toxicités est souvent difficile en raison de la multitude des critères de toxicité, de l'hétérogénéité de la collecte d'information entre les essais et même selon les patients (Sivendran et al., 2014). Ainsi, par exemple, certains essais collectent uniquement les toxicités clairement reliées au traitement. En outre, les échelles de sévérité peuvent parfois différer, si bien que le taux d'une même toxicité varie considérablement d'un essai à un autre. Dans notre analyse de GPC, nous avons choisi de sélectionner un seul critère de toxicité (et non plusieurs), car le critère de la toxicité de type CID sévères nous semblait être le plus pertinent cliniquement. En effet, en plus d'avoir un impact indirect sur la survie des patients, la toxicité gastro-intestinale a l'avantage (1) d'être systématiquement étudiée dans les essais sur le CGA, (2) d'être spécifique (notamment si retardée) au métabolisme de l'irinotécan, et (3) d'être collectée d'une façon relativement bien standardisée (échelle NCI-CTCAE) (Delaunoy et al., 2004; Maroun et al., 2007; Shiozawa et al., 2013; Stein et al., 2010).

Rappelons que la GPC est utile pour effectuer une évaluation quantitative de la balance bénéfice-risque d'un nouveau traitement par rapport à un traitement standard. Une telle évaluation est particulièrement utile lorsque les différences d'efficacité sont faibles et qu'aucun sous-ensemble de patients n'a été identifié comme étant plus susceptible de bénéficier du traitement. Puisque ceci est le cas avec l'irinotécan dans le cadre du CGA, la méthode de GPC semble ainsi être une approche solide afin d'évaluer le bénéfice net ( $\Delta$ ) de l'irinotécan dans le CGA.

La GPC offre des possibilités sans précédent permettant d'évaluer l'effet du traitement d'une manière cliniquement pertinente sur la base de plusieurs critères hiérarchisés. Elle constitue un moyen cliniquement intuitif afin de comparer les patients en ce qui concerne tous les critères importants en matière d'efficacité et de toxicité, avec une flexibilité totale quant à la priorité de chaque critère et au seuil cliniquement pertinent ; elle réconcilie ainsi les notions de significativité clinique et statistique. Ceci est d'autant plus vrai, que certains patients bénéficient du traitement au prix d'une certaine toxicité donnée (par exemple, une hypertension artérielle sévère liée au traitement après l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase). La hiérarchisation des critères analysés au sein de la GPC, que ce soit du point de vue du clinicien ou du patient, garantit alors naturellement que le bénéfice l'emporte sur la toxicité dans l'évaluation globale de la balance bénéfice-risque (Buyse, 2010; Péron et al., 2016, 2018, 2019).

D'un autre côté, la GPC est une méthode statistique amenée à se développer à l'avenir, que ce soit :

- En terme de choix thérapeutique centré sur le patient car le bénéfice net ( $\Delta$ ) :
  - Est une mesure pertinente pour le patient ;
  - Prend en compte les critères d'efficacité et de toxicité de façon priorisée et hiérarchisée, sous forme d'une métrique commune.
- En terme statistique car le bénéfice net ( $\Delta$ ) :
  - Peut être testé non paramétriquement par les tests des rangs (ex. test de Wilcoxon) ;
  - Ne requiert pas l'hypothèse de proportionnalité des risques pour les critères censurés ;
  - Peut avoir une meilleure puissance (comparativement par exemple au test du LR) ;
  - Peut être utilisé même si la médiane de survie n'est pas atteinte ;
  - Permet de tester des différences cliniquement pertinentes.

De ce fait, l'utilisation de la méthode de GPC et sa généralisation dans les essais en oncologie est amenée à se développer. Ceci est d'autant plus probable que les situations où les critères de jugement doivent être priorisés et où les risques non proportionnels sont de plus en plus fréquentes (Oza et al., 2015; Royston & Parmar, 2011). La **Figure 31** décrit les quatre situations en oncologie où le HR est non proportionnel : (1) dans le cas d'une différence de survie précoce (par exemple lors de l'utilisation des chimiothérapies « classiques ») ou (2) retardée (par exemple lors de l'administration de l'immunothérapie), (3) dans le cas d'une maladie curable (par exemple lorsqu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques est entreprise dans les hémopathies malignes) ou (4) dans le cas où les courbes de survie se croisent (par exemple lors de l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase) (Péron et al., 2016).

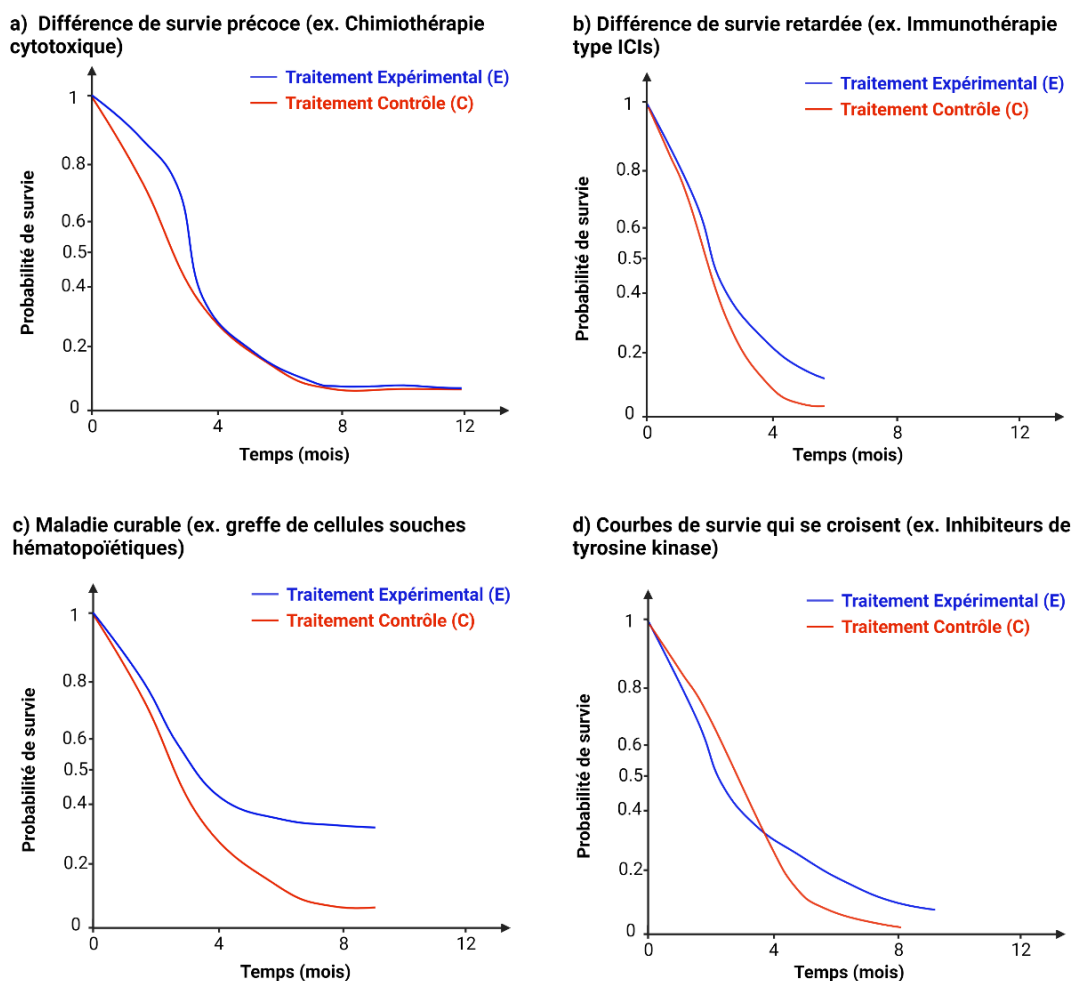
La méthode de GPC permet également de prendre en considération l'impact clinique des EI. Cet impact clinique peut varier considérablement selon le type d'EI, même entre des EI de même grade de sévérité. De façon générale, les critères de toxicité cliniquement pertinents pourraient varier d'un essai à l'autre. Par exemple, une évaluation des risques pourrait se concentrer soit sur des EI prédéfinis présentant un intérêt particulier, soit sur tous les EI sévères, soit sur les EI sévères liés au traitement, soit sur les EI entraînant un arrêt de l'administration du traitement (Ioannidis et al., 2004).

En prenant en compte les deux points forts discutés ci-dessus que présente l'approche de GPC, tant sur l'efficacité que la toxicité, on peut maintenant envisager l'essai de phase III évaluant l'association nivolumab/Nal-IRI (**Figure 30**), en définissant comme critère principal d'efficacité le bénéfice net ( $\Delta$ ) prenant en compte l'OS puis la PFS puis l'absence de toxicité sévère liée à l'immunothérapie. La publication des résultats correspondants à cet essai potentiel rapporterait à la fois le bénéfice net ( $\Delta$ ), le HR, les courbes de survie de Kaplan-Meier, et le test de Grambsch-Therneau de proportionnalité des risques basé sur les résidus de Schoenfeld (Grambsch & Therneau, 1994). En effet, dans les publications des essais cliniques ou des méta-analyses, les analyses de survie sont illustrées par les courbes de survie de Kaplan-Meier et le HR. Souvent, pour les deux bras de traitement, des mesures absolues de survie sont données en complément au HR, telles que (la différence ou le rapport) des médianes de survie ou la *rmstD*.

Cependant, plusieurs études ont montré que les résultats d'un essai présentés sur une échelle relative (telle que le HR) influencent plus la décision clinique que ceux présentés sur une échelle absolue, alors même que la mesure cliniquement pertinente est une amélioration absolue de la survie (Bobbio et al., 1994; Forrow et al., 1992; Naylor et al., 1992). Le bénéfice net ( $\Delta$ ) est une mesure résumée non-biaisée de la balance bénéfice-risque du traitement, contrairement au ratio des médianes de survie ou à un OR à un temps donné ou à un RD, qui bien qu'encore souvent utilisés sont à éviter car ils peuvent être biaisés (Cortés et al., 2014; Michiels et al., 2005). La méthode de GPC paraît être adaptée à la situation métastatique où la balance bénéfice (survie, temps avant progression) – risque (toxicité, qualité de vie) est discutée pour chaque traitement. De ce fait, elle représente une alternative aux critères de jugement multiples ou composites dans les RCTs en oncologie, surtout en situation avancée/métastatique.

Globalement, différentes approches statistiques peuvent être utilisées pour décrire l'effet thérapeutique en oncologie (Case et al., 2002; Saad et al., 2018; Uno et al., 2014). Une comparaison que nous avons voulue didactique et claire est présentée dans le **Tableau 38** et la **Figure 32**, soulevant les avantages et inconvénients de chacune des mesures abordées de l'effet thérapeutique (Blagoev et al., 2012; Case et al., 2002; Péron et al., 2016; Royston et al., 2008; Royston & Parmar, 2011; Saad et al., 2018; Seruga et al., 2012; Trinquart et al., 2016; Uno et al., 2014).

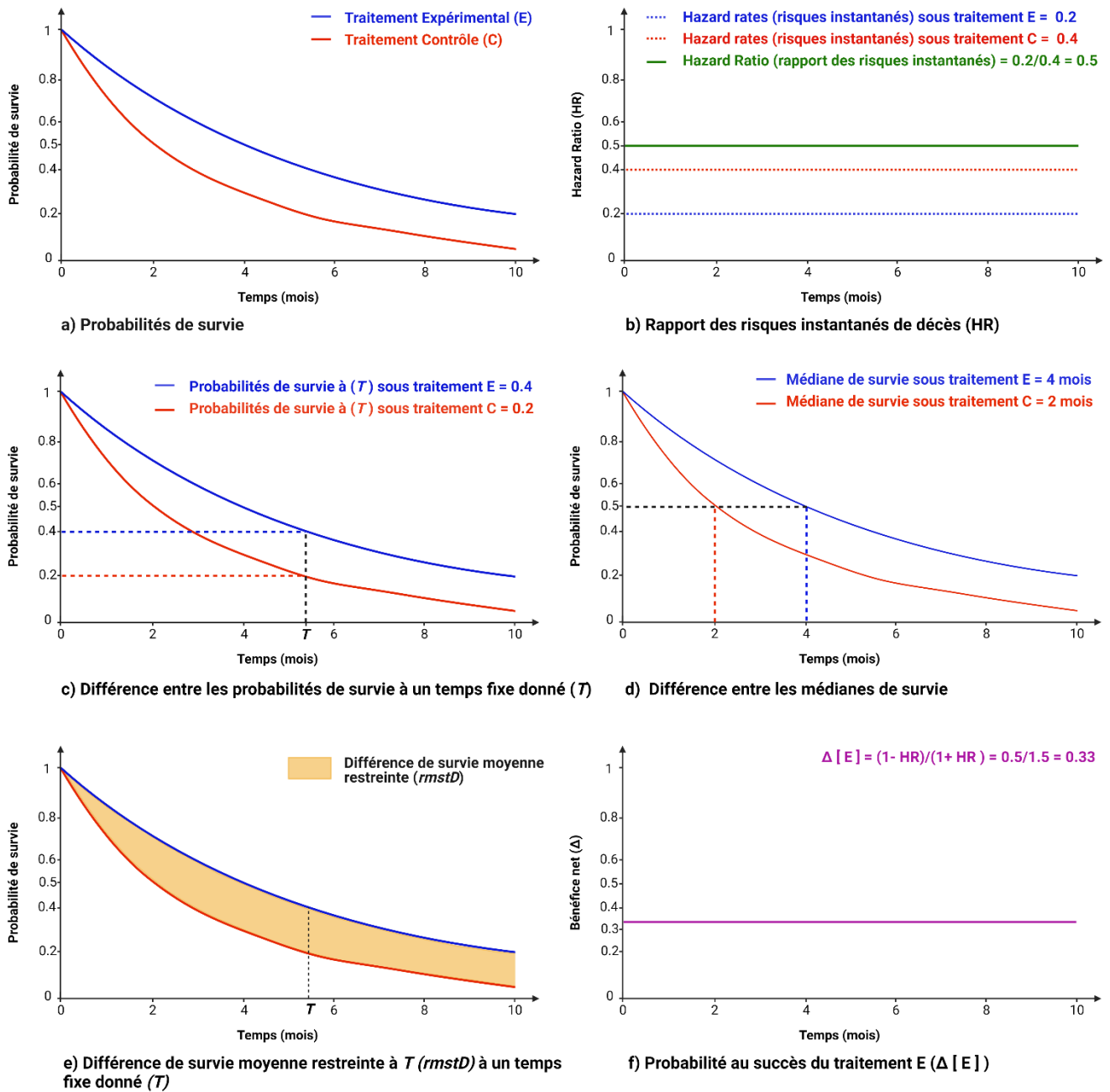
**Figure 31.** Situations en oncologie où les risques sont non proportionnels.



**Tableau 38.** Avantages et inconvénients des différentes mesures de l'effet thérapeutique.

Mesures	Avantages	Inconvénients
Rapport du risque instantané (Hazard ratio ou HR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation fréquente.</li> <li>Interprétation clinique claire.</li> <li>Prend en compte la courbe de survie entière.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Explication non pratique pour les patients.</li> <li>Interprétation difficile en cas de risques non proportionnels.</li> </ul>
Différence entre les probabilités de survie à des temps fixes donnés ( $T$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facile à extrapoler différentes courbes de survie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fonction du choix de l'horizon temporel (<math>T</math>).</li> <li>Perte d'information possible.</li> </ul>
Différence entre les médianes de survie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facile à extrapoler différentes courbes de survie.</li> <li>Information facile à communiquer.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas directement pertinente pour le patient.</li> <li>Parfois non atteinte.</li> <li>Influencée par le calendrier d'analyse des critères de jugement, autres que ceux de la survie.</li> <li>Perte d'information possible.</li> <li>Statistiquement instable.</li> </ul>
Différence de survie moyenne restreinte à $T$ (rmstD ( $T$ ))	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prend en compte la courbe de survie entière (jusqu'à l'horizon temporel <math>T</math> choisi).</li> <li>Ne dépend pas des risques proportionnels.</li> <li>Interprétation intuitive puisqu'elle représente l'aire entre les courbes de survie.</li> <li>Classiquement utilisé en médico-économie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rarement utilisée et citée en oncologie.</li> <li>Interprétation difficile si les courbes de survie se rapprochent de 0 à l'horizon temporel <math>T</math> le plus lointain (représentant le suivi le plus long).</li> </ul>
Ratio des survies moyennes restreintes à $T$ (rmstR ( $T$ ))	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prend en compte la courbe de survie entière (jusqu'à l'horizon temporel <math>T</math> choisi).</li> <li>Ne dépend pas des risques proportionnels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rarement utilisé et cité en oncologie.</li> <li>Interprétation douteuse si les courbes de survie sont loin de 0 à l'horizon temporel (<math>T</math>).</li> </ul>
Bénéfice Net ( $\Delta$ ) estimé par la méthode de GPC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesure absolue des gains de survie.</li> <li>S'apparente à la différence nette de probabilités en termes de bénéfice.</li> <li>Ne dépend pas des risques proportionnels.</li> <li>Prend en compte la courbe de survie entière.</li> <li>Priorisation des différents critères de jugement considérés comme cliniquement pertinents.</li> <li>Prend en compte simultanément plusieurs critères de jugement, permettant par exemple une meilleure évaluation globale de la balance bénéfice-risque ou une évaluation plus précise de l'effet traitement si ce dernier est corrélé à plusieurs variables.</li> <li>Intéressant lorsque les avantages d'un traitement expérimental sont pris en compte par plus d'une variable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesure et utilisation récente en oncologie, avec comme conséquence un manque de recul en terme d'interprétation.</li> </ul>

**Figure 32.** Représentations graphiques des différentes mesures de l'effet thérapeutique.



Il s'agit d'un cas fictif de risques proportionnels entre les patients sous traitement contrôle (C, en rouge) et expérimental (E, en bleue). Probabilité de survie (a), Rapport des risques instantanés (Hazard ratio) (b), Différence entre les probabilités de survie à un temps fixe donné  $T$  (c), Différence entre les médianes de survie (d), Différence de survie moyenne restreinte à un temps fixe donné  $T$  (e), Probabilité au succès sous le traitement expérimental (f). Dans cet exemple fictif, la distribution de la survie est supposée être exponentielle, avec des taux des risques instantanés de décès (Hazard rates) pour un patient sous traitement expérimental et sous traitement contrôle à 0.2 et 0.4, respectivement. En supposant l'absence de censures, le Hazard ratio (HR) de décès entre les patients sous traitement expérimental et contrôle est égal à  $HR=0.2/0.4=0.5$ . Ainsi, le bénéfice net du traitement expérimental, noté  $\Delta (E)$ , et défini comme la probabilité qu'un patient sous traitement expérimental vive plus longtemps de  $x$  mois comparé à un patient quelconque sous traitement contrôle, a été calculée comme  $\Delta (E) = (1 - HR) / (1 + HR)$ . Cet exemple « idéal » illustre le fait que, dans le cas où les risques sont considérés proportionnels, un HR constant de 0.50, définissant une réduction de moitié du risque instantané de décès sous traitement expérimental, se traduit par un bénéfice net  $\Delta (E)$  de 33 %, c.-à-d. 33 % de chances nettes que la survie d'un patient sous traitement expérimental soit plus longue que celle d'un patient sous traitement contrôle.

### 3 LIMITES DE LA THESE

---

Plusieurs limites dans le cadre de cette thèse, d'ordre clinique et méthodologique, méritent d'être mentionnées. Tout d'abord, sur le plan clinique, les limites des résultats présentés ci-dessus sont principalement liées au matériel de la méta-analyse, à savoir ses essais, et principalement l'hétérogénéité des essais. En effet, les essais inclus dans notre méta-analyse sont constitués de patients aux caractéristiques de base bien distinctes, d'origine ethnique diverses, atteints de cancer de localisation proximale ou distale, présentant des différences en matière de type histologique et de degré de métastases viscérales impliquant le foie, le péritoine, les ganglions lymphatiques distants et les os. (Ajani et al., 2017; Allemani et al., 2018; Jim et al., 2017; Van Cutsem et al., 2016) (cf. Chapitre I, Sous-chapitre 1.3). Par ailleurs, le statut moléculaire des tumeurs des patients, pour des raisons évidentes (non disponibilité des techniques et manque de connaissances spécifiques à ce domaine au moment des essais), n'a pas été pris en compte puisqu'il n'était pas disponible dans les données fournies (**Tableau 3**). Or, nous savons que le pronostic du cancer gastrique dépend en partie de tous ces éléments sus-cités. Au total, toutes ces données ont pu ainsi influencer nos résultats.

D'un autre côté, notre méta-analyse a inclus des essais aux caractéristiques de base différents les uns des autres, adoptant des chimiothérapies à base d'irinotécan aux schémas et posologies divers, et dont l'impact sur la survie et la toxicité a été commenté. Aussi, quelques données individuelles concernant les toxicités non pas été entièrement collectées, rendant notre résultat pas suffisamment exhaustif. Tout cela n'invalide pas la valeur de cette méta-analyse mais souligne l'importance d'analyses plus précises de tous les sous-groupes d'essais et de patients. Ensuite, en ce qui concerne la PFS, certaines études (principalement celles financées par le secteur privé) ont probablement effectué des tomodensitométries à intervalles réguliers jusqu'à la progression de la maladie, tandis que dans d'autres études (principalement financées par le secteur public), l'imagerie a été réalisée au moment de la progression symptomatique plutôt qu'à des points de repère prédéterminés.

Sur le plan méthodologique, concernant l'hétérogénéité importante retrouvée surtout lors de l'extension de la GPC à la MADI-GASTRIC, elle amène à se questionner sur la solidité et l'applicabilité de la GPC étendue à la MADI en tant que méthode statistique. Ceci peut être expliqué en partie, en plus des différences des caractéristiques de base inter-essais et inter-patients, à la difficulté de comparer sur la même échelle le HR (mesure relative) et le bénéfice net ( $\Delta$ ) (mesure absolue).  $\Delta$  est une mesure complémentaire du HR, puisqu'elle permet de quantifier de manière absolue l'effet du traitement global en combinant à la fois le risque de base de décès, de progression et de toxicité par exemple, et l'effet relatif global du traitement. Néanmoins, bien que le HR et le  $\Delta$  soient deux façons distinctes de quantifier l'effet traitement, ces mesures ne sont cependant pas comparables car ne sont pas définies sur la même échelle relative.

Comme discuté précédemment, dans le cas plus particulier d'une MADI, les essais peuvent avoir différents suivis pouvant engendrer des taux de censure élevés ou de données pas assez matures. Au sein de la MADI-GASTRIC, l'absence d'une hétérogénéité importante dans l'analyse de survie et de toxicité, contrairement à sa présence lors de l'analyse de la balance bénéfice-risque dans le cadre de la GPC, pose la question de l'impact réel des patients censurés. En effet, nous savons que l'estimation du  $\Delta$  est intrinsèquement dépendante du nombre de paires de patients suivis, non censurés. Le pourcentage des paires non-informatives (censurées) dépend du suivi, impliquant ainsi à la fois l'utilisation des critères secondaires pour classer la paire (notamment ceux de la toxicité) et la modification de l'estimation de la balance bénéfice-risque d'un traitement. Ainsi selon le recul de suivi, on a des informations différentes sur la survie (et sur la distribution des données censurées), et moins sur la toxicité (qui a tendance à apparaître surtout au début du traitement dans le cas de l'irinotécan) (Saliba et al., 1998).

D'un autre côté, le HR peut être difficile à interpréter puisque le bénéfice du traitement dépend non seulement du HR mais aussi de la forme de la distribution de la probabilité sous-jacente. Cette dernière est quant à elle liée à la maladie elle-même, en l'occurrence ici le CGA. Ainsi, si la médiane de survie est faible, alors un HR important se traduit par un bénéfice (probablement individuel) limité, et donc par un faible effet de traitement. C'est le cas par exemple lorsque le traitement augmente le taux de risque, l'effet est concentré sur une période de temps si limitée que le bénéfice global est minime. En revanche, un HR relativement faible peut produire des effets de traitement importants. Stewart et al. rappellent qu'un fort effet relatif du traitement est peu pertinent si le risque de décès de base sous-jacent et donc l'effet du traitement absolu est faible (L. A. Stewart et al., 2015). De plus, pour un même effet relatif, l'effet absolu dépendra du risque de base. Ceci peut également expliquer la forte hétérogénéité rencontrée lors de l'extension de la GPC à la MADI-GASTRIC, comparativement à une hétérogénéité moindre dans le cadre du HR<sub>OS</sub> et HR<sub>PFS</sub> retrouvée dans la MADI « classique ». En effet, théoriquement, il peut exister ainsi une variation du risque de base pour un effet relatif fixé, et inversement une variation de l'effet relatif pour un risque de base fixé.

En dernier, nous pouvons avancer une dernière limite méthodologique consistant en l'absence d'études de simulation d'essais randomisés. Ces études de simulations permettraient d'une part d'évaluer les caractéristiques opérationnelles de l'approche de GPC, et d'autre part également d'évaluer sa robustesse par rapport à certains paramètres (fonction de risque, temps de suivi, taux de censure ...), notamment dans le cadre de la MADI afin d'explorer l'impact de l'hétérogénéité inter-études sur les résultats (Edgington & Onghena, 2020). De plus, puisque les essais inclus dans la MADI-GASTRIC présentaient des tailles d'échantillons de patients inégales et des taux de censure différents entre les groupes de patients, les études de simulation auraient pu également apporter une analyse méthodologique plus fine concernant l'applicabilité de la GPC dans le cadre de la MADI. Cependant, signalons que la procédure de Péron appliquée à la méthode de GPC a déjà été évaluée à travers plusieurs jeux de données de simulations, pour analyser le biais, l'erreur de type I et sa puissance, par rapport à la procédure standard de Gehan (Péron



et al., 2018). Péron et al. ont ainsi révélé une meilleure solidité et un moindre biais en cas des taux de censure élevés du  $\Delta_{\text{Péron}}$  comparativement au  $\Delta_{\text{Gehan}}$ , et ceci avec un ou plusieurs critères de jugement hiérarchisés.

Au total, il semble donc nécessaire de souligner que la GPC, avant d'être largement étendue aux essais en oncologie, a probablement besoin encore d'une recherche plus fondamentale :

- En termes de propriétés théoriques :

- Suffisante, complète ?
- Robustesse aux données manquantes et en rapport aux taux de censure importants à évaluer.
- Traitement de seuils de pertinence clinique multiples à développer.
- Généralisable au-delà de l'échantillon disponible ?

- En termes d'applicabilité :

- Domaines de maladies où des informations supplémentaires peuvent être obtenues ?
- Comparaison pas encore complète aux méthodes classiques statistiques.
- Possibilité incertaine d'utilisation dans le cadre des essais cliniques (FDA/EMEA).

## 4 CONCLUSION

---

Comme développé dans notre thèse, l'application de la GPC peut servir à réaliser des évaluations complexes de la balance bénéfice-risque d'un traitement, permettant de caractériser un bilan global de son efficacité ainsi que de sa toxicité. Dans le cas d'un cancer avancé ou métastatique par exemple, lorsqu'on applique la GPC selon un scénario intégrant la survie en priorité supérieure puis l'absence d'une "toxicité sévère" limitant la thérapeutique en priorité inférieure, le  $\Delta$  estimé sera le reflet global d'un indicateur pertinent de la balance bénéfice-risque du traitement. Ainsi, les cliniciens chercheurs peuvent désormais utiliser la GPC pour quantifier la balance bénéfice-risque des traitements expérimentaux, en fonction d'un certain seuil de bénéfice et d'un certain niveau de risque de toxicité jugé acceptable, et donc d'une certaine ampleur donnée en terme de survie. En outre, il serait intéressant d'utiliser la GPC dans le cadre d'essais où l'hypothèse de proportionnalité n'est pas respectée, ce qui sera le cas avec les ICIs qui seront probablement de plus en plus utilisés dans le cadre des CGA (Smyth et al., 2021).

Dans cette thèse, nous avons montré qu'il y a un intérêt clinique concernant la BGUS intestinale et sa potentielle corrélation avec la tolérance intestinale de l'irinotécan. Egalement, à l'aide de la MADI-GASTRIC étudiée à la fois de façon classique ( $HR_{OS}$ ,  $HR_{PFS}$  et RD) et avec l'approche de la GPC ( $\Delta$ ), nous avons relevé le fait que l'irinotécan présente une balance bénéfice-risque favorable dans le CGA. Nous avons aussi souligné les avantages et inconvénients du bénéfice net ( $\Delta$ ) mesuré par la GPC qui est cliniquement plus pertinent que le HR pour quantifier l'effet traitement, et qui, de plus, est adapté même lorsque l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée. Ensuite, notre travail méthodologique a montré que la méthode de GPC pouvait être appliquée à la MADI, en privilégiant le  $\Delta$  estimé selon la procédure de Péron ( $\Delta_{\text{Péron}}$ ) afin de limiter les biais liés au taux de censure.

Un enseignement majeur de nos travaux, sur le plan clinique, est que l'irinotécan est une drogue active qui peut encore être optimisée dans le cadre du CGA tant sur le plan de la pharmacocinétique que pharmacodynamique grâce à une individualisation de la chimiothérapie à base d'irinotécan. Un des autres enseignements majeurs, sur le plan méthodologique, est que la méthode de GPC appliquée en méta-analyse, pour estimer la balance bénéfice-risque du traitement, est plus sensible à l'hétérogénéité inter-études, amplifiant ainsi les variations d'effet traitement sur chacun des critères. Les méthodes statistiques d'estimation du bénéfice net d'un traitement à partir d'une MADI n'ont jamais été étudiées, et auront besoin probablement d'être implémentées dans les logiciels SAS et R. Ce travail de thèse est donc une des premières contributions sur la thématique de GPC dans le cadre d'une méta-analyse, et demande que les recherches sur le plan notamment méthodologique soient poursuivies. D'autant plus que, par essence, les méta-analyses posent des questions méthodologiques propres liées à la structure hiérarchique des données.

En conclusion, notre thèse se place dans une optique d'individualisation du traitement, tant sur le plan clinique que méthodologique. Ainsi, une stratégie globale en matière d'optimisation thérapeutique basée sur l'irinotécan peut être bâtie :

- Sur le plan clinique, où une meilleure caractérisation du rôle prédictif de la BGUS intestinale dans la toxicité gastro-intestinale ainsi qu'un dosage de l'activité de la BGUS intestinale en pré-thérapeutique pourraient permettre une meilleure tolérance de l'irinotécan, et donc une meilleure efficacité théorique de l'irinotécan.
- Sur le plan méthodologique, où une estimation de la « probabilité d'un meilleur effet » de l'irinotécan à partir de la méthode de GPC permettra une meilleure évaluation globale de la balance bénéfice-risque de l'irinotécan dans le CGA, en prenant en compte le choix du clinicien et du patient.

## RÉFÉRENCES

- Abe, H., Kaneda, A., & Fukayama, M. (2015). Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma: Use of Host Cell Machineries and Somatic Gene Mutations. *Pathobiology*, 82(5), 212–223. <https://doi.org/10.1159/000434683>
- Abigeres, D., Armand, J. P., Chabot, G. G., Da Costa, L., Fadel, E., Cote, C., Hérait, P., & Gandia, D. (1994). Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(6), 446–449.
- Acion, L., Peterson, J. J., Temple, S., & Arndt, S. (2006). Probabilistic index: An intuitive non-parametric approach to measuring the size of treatment effects. *Statistics in Medicine*, 25(4), 591–602. <https://doi.org/10.1002/sim.2256>
- Adams, C. P., & Brantner, V. V. (2006). Estimating the cost of new drug development: Is it really 802 million dollars? *Health Affairs (Project Hope)*, 25(2), 420–428. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.25.2.420>
- Aird, I., Bentall, H. H., & Roberts, J. a. F. (1953). A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *British Medical Journal*, 1(4814), 799–801. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4814.799>
- Ajani, J. A., Baker, J., Pisters, P. W. T., Ho, L., Mansfield, P. F., Feig, B. W., & Charnsangavej, C. (2002). CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: Results of a phase II study. *Cancer*, 94(3), 641–646.
- Ajani, J. A., Lee, J., Sano, T., Janjigian, Y. Y., Fan, D., & Song, S. (2017). Gastric adenocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.36>
- Akiba, S., Koriyama, C., Herrera-Goepfert, R., & Eizuru, Y. (2008). Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: Epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Science*, 99(2), 195–201. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00674.x>
- Al-Batran, S.-E., Hartmann, J.-T., Hofheinz, R., Homann, N., Rethwisch, V., Probst, S., Stoehlmacher, J., Clemens, M. R., Mahlberg, R., Fritz, M., Seipelt, G., Sievert, M., Pauligk, C., Atmaca, A., & Jäger, E. (2008). Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 19(11), 1882–1887. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn403>
- Al-Batran, S.-E., Hartmann, J.-T., Probst, S., Schmalenberg, H., Hollerbach, S., Hofheinz, R., Rethwisch, V., Seipelt, G., Homann, N., Wilhelm, G., Schuch, G., Stoehlmacher, J., Derigs, H. G., Hegewisch-Becker, S., Grossmann, J., Pauligk, C., Atmaca, A., Bokemeyer, C., Knuth, A., ... Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. (2008). Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(9), 1435–1442. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>
- Alexander, J. L., Wilson, I. D., Teare, J., Marchesi, J. R., Nicholson, J. K., & Kinross, J. M. (2017). Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 14(6), 356–365. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.20>
- Alimonti, A., Gelibter, A., Pavese, I., Satta, F., Cognetti, F., Ferretti, G., Rasio, D., Vecchione, A., & Di Palma, M. (2004). New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens. *Cancer Treatment Reviews*, 30(6), 555–562. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2004.05.002>

- Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2008). The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunological Reviews*, 222, 155–161. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00607.x>
- Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Nikšić, M., Bonaventure, A., Valkov, M., Johnson, C. J., Estève, J., Ogunbiyi, O. J., Azevedo E Silva, G., Chen, W.-Q., Eser, S., Engholm, G., Stiller, C. A., Monnereau, A., Woods, R. R., Visser, O., ... CONCORD Working Group. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet (London, England)*, 391(10125), 1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
- Alsina, M., Gullo, I., & Carneiro, F. (2017). Intratumoral heterogeneity in gastric cancer: A new challenge to face. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(5), 912–913. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx134>
- Altman, D. G., & Deeks, J. J. (2002). Meta-analysis, Simpson's paradox, and the number needed to treat. *BMC Medical Research Methodology*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-2-3>
- Anderson, W. F., Camargo, M. C., Fraumeni, J. F., Correa, P., Rosenberg, P. S., & Rabkin, C. S. (2010). Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA*, 303(17), 1723–1728. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.496>
- Araki, E., Ishikawa, M., Iigo, M., Koide, T., Itabashi, M., & Hoshi, A. (1993). Relationship between development of diarrhea and the concentration of SN-38, an active metabolite of CPT-11, in the intestine and the blood plasma of athymic mice following intraperitoneal administration of CPT-11. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*, 84(6), 697–702.
- Archimandritis, A., Bitsikas, J., Tjivras, M., Anastasakou, E., Tsavaris, N., Kalogeras, D., Davaris, P., & Fertakis, A. (1993). Non-cardia gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection. *The Italian Journal of Gastroenterology*, 25(7), 368–371.
- Arnold, M., Rutherford, M. J., Bardot, A., Ferlay, J., Andersson, T. M.-L., Myklebust, T. Å., Tervonen, H., Thursfield, V., Ransom, D., Shack, L., Woods, R. R., Turner, D., Leonfellner, S., Ryan, S., Saint-Jacques, N., De, P., McClure, C., Ramanakumar, A. V., Stuart-Panko, H., ... Bray, F. (2019). Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): A population-based study. *The Lancet Oncology*, 20(11), 1493–1505. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30456-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30456-5)
- Asaka, M., & Mabe, K. (2014). Strategies for eliminating death from gastric cancer in Japan. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 90(7), 251–258. <https://doi.org/10.2183/pjab.90.251>
- Awasthi, N., Schwarz, M. A., Zhang, C., Klinz, S., Meyer-Losic, F., Beaufils, B., Thiagalingam, A., & Schwarz, R. E. (2020). Abstract 553: Antitumor efficacy of a liposomal formulation of irinotecan in preclinical gastric cancer models: Augmenting its response by antiangiogenic agents. *Experimental and Molecular Therapeutics*, 553–553. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-553>
- Balachandran, B., & Sivaramkrishnan, V. M. (1995). Induction of tumours by Indian dietary constituents. *Indian Journal of Cancer*, 32(3), 104–109.
- Balakrishnan, M., George, R., Sharma, A., & Graham, D. Y. (2017). Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Current Gastroenterology Reports*, 19(8), 36. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0575-8>
- Bang, Y., Chung, H., Xu, J., Lordick, F., Sawaki, A., Al-Sakaff, N., Lipatov, O., See, C., Rueschoff, J., & Van

- Cutsem, E. (2009). Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27(15\_suppl), 4556–4556. [https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.4556](https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4556)
- Bang, Y.-J., Kang, Y.-K., Catenacci, D. V., Muro, K., Fuchs, C. S., Geva, R., Hara, H., Golan, T., Garrido, M., Jalal, S. I., Borg, C., Doi, T., Yoon, H. H., Savage, M. J., Wang, J., Dalal, R. P., Shah, S., Wainberg, Z. A., & Chung, H. C. (2019). Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer*, 22(4), 828–837. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-00909-5>
- Bang, Y.-J., Ruiz, E. Y., Van Cutsem, E., Lee, K.-W., Wyrwicz, L., Schenker, M., Alsina, M., Ryu, M.-H., Chung, H.-C., Evesque, L., Al-Batran, S.-E., Park, S. H., Lichinitser, M., Boku, N., Moehler, M. H., Hong, J., Xiong, H., Hallwachs, R., Conti, I., & Taieb, J. (2018). Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(10), 2052–2060. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264>
- Bang, Y.-J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J., Kang, Y.-K., & ToGA Trial Investigators. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 376(9742), 687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- Barone, C., Basso, M., Schinzari, G., Pozzo, C., Trigila, N., D'Argento, E., Quirino, M., Astone, A., & Casano, A. (2007). Docetaxel and oxaliplatin combination in second-line treatment of patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 10(2), 104–111. <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0415-x>
- Beaud, D., Tailliez, P., & Anba-Mondoloni, J. (2005). Genetic characterization of the beta-glucuronidase enzyme from a human intestinal bacterium, *Ruminococcus gnavus*. *Microbiology (Reading, England)*, 151(Pt 7), 2323–2330. <https://doi.org/10.1099/mic.0.27712-0>
- Bebu, I., & Lachin, J. M. (2016). Large sample inference for a win ratio analysis of a composite outcome based on prioritized components. *Biostatistics*, 17(1), 178–187. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxv032>
- Beckman, M. (2007). More Clinical Cancer Treatments Judged by Progression-Free Rather Than Overall Survival. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 99(14), 1068–1069. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm073>
- Belin, L., Tan, A., De Rycke, Y., & Dechartres, A. (2020). Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: A methodological systematic review. *British Journal of Cancer*, 122(11), 1707–1714. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0805-y>
- Bellera, C. A., Pulido, M., Gourgou, S., Collette, L., Doussau, A., Kramar, A., Dabakuyo, T. S., Ouali, M., Auperin, A., Filleron, T., Fortpied, C., Le Tourneau, C., Paoletti, X., Mauer, M., Mathoulin-Pélissier, S., & Bonnetain, F. (2013). Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project: Formal consensus method for the development of guidelines for standardised time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 49(4), 769–781.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.035>

- Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A. H., & Moenig, S. (2014). Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(19), 5679–5684. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5679>
- Bertuccio, P., Rosato, V., Andreano, A., Ferraroni, M., Decarli, A., Edefonti, V., & La Vecchia, C. (2013). Dietary patterns and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *24*(6), 1450–1458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt108>
- Beutler, E., Gelbart, T., & Demina, A. (1998). Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: A balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(14), 8170–8174.
- Bickenbach, K., & Strong, V. E. (2012). Comparisons of Gastric Cancer Treatments: East vs. West. *Journal of Gastric Cancer*, *12*(2), 55. <https://doi.org/10.5230/jgc.2012.12.2.55>
- Bilodeau, K., & Tremblay, D. (2019). How oncology teams can be patient-centred? Opportunities for theoretical improvement through an empirical examination. *Health Expectations*, *22*(2), 235–244. <https://doi.org/10.1111/hex.12847>
- Bissery, M. C., Vrignaud, P., Lavelle, F., & Chabot, G. G. (1996). Experimental antitumor activity and pharmacokinetics of the camptothecin analog irinotecan (CPT-11) in mice. *Anti-Cancer Drugs*, *7*(4), 437–460.
- Blagoev, K. B., Wilkerson, J., & Fojo, T. (2012). Hazard ratios in cancer clinical trials—A primer. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *9*(3), 178–183. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.217>
- Blanke, C. D., Haller, D. G., Benson, A. B., Rothenberg, M. L., Berlin, J., Mori, M., Hsieh, Y. C., & Miller, L. L. (2001). A phase II study of irinotecan with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *12*(11), 1575–1580.
- Blokhina, N. G., Garin, A. M., Moroz, L. V., Pershin, M. P., Chumakina, S. I., Gunka, I. I., Pantophel, A. M., Steklenev, N. A., Zirin, M. A., Grjaznova, I. N., Shain, A. A., Pecherskaja, B. G., Saveliev, N. P., Bashirova, N. G., Kuzmin, V. P., Budarina, E. M., Svedencov, E. P., Phateeva, K. V., Iunusmetov, I. R., ... Ushivceva, A. E. (1972). Treatment with 5-fluorouracil in prophylaxis of relapses and metastases of stomach cancer. *Neoplasma*, *19*(4), 351–356.
- Bobbio, M., Demichelis, B., & Giustetto, G. (1994). Completeness of reporting trial results: Effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet (London, England)*, *343*(8907), 1209–1211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92407-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92407-4)
- Boku, N., Ryu, M. H., Oh, D.-Y., Oh, S. C., Chung, H. C., Lee, K.-W., Omori, T., Shitara, K., Sakuramoto, S., Chung, I. J., Yamaguchi, K., Kato, K., Sym, S. J., Kadowaki, S., Tsuji, K., Chen, J.-S., Bai, L.-Y., Chen, L.-T., & Kang, Y.-K. (2020). LBA7\_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Annals of Oncology*, *31*, S1192. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2297>
- Boku, N., Ryu, M.-H., Kato, K., Chung, H. C., Minashi, K., Lee, K.-W., Cho, H., Kang, W. K., Komatsu, Y., Tsuda, M., Yamaguchi, K., Hara, H., Fumita, S., Azuma, M., Chen, L.-T., & Kang, Y.-K. (2019). Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: Interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *30*(2), 250–258.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy540>

- Boku, N., Yamamoto, S., Fukuda, H., Shirao, K., Doi, T., Sawaki, A., Koizumi, W., Saito, H., Yamaguchi, K., Takiuchi, H., Nasu, J., Ohtsu, A., & Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. (2009). Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: A randomised phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, *10*(11), 1063–1069. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70259-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70259-1)
- Bomze, D., Azoulay, D., & Meirson, T. (2020). Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients With Cancer. *JAMA Oncology*, *6*(7), 1114. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0628>
- Boniface, M. M., Wani, S. B., Schefter, T. E., Koo, P. J., Meguid, C., Leong, S., Kaplan, J. B., Wingrove, L. J., & McCarter, M. D. (2016). Multidisciplinary management for esophageal and gastric cancer. *Cancer Management and Research*, *8*, 39–44. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S101169>
- Bonnetain, F., Bonsing, B., Conroy, T., Dousseau, A., Glimelius, B., Haustermans, K., Lacaine, F., Van Laethem, J. L., Aparicio, T., Aust, D., Bassi, C., Berger, V., Chamorey, E., Chibaudel, B., Dahan, L., De Gramont, A., Delpero, J. R., Dervenis, C., Ducreux, M., ... Collette, L. (2014). Guidelines for time-to-event end-point definitions in trials for pancreatic cancer. Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event End-points in CANcer trials). *European Journal of Cancer*, *50*(17), 2983–2993. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.011>
- Bonnetain, F., Bouché, O., Conroy, T., Arveux, P., Raoul, J.-L., Giovannini, M., Etienne, P. L., Mitry, E., Seitz, J.-F., Rougier, P., Girault, C., Bedenne, L., & FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive). (2005). Longitudinal quality of life study in patients with metastatic gastric cancer. Analysis modalities and clinical applicability of QoL in randomized phase II trial in a digestive oncology. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*, *29*(11), 1113–1124.
- Bouche, O., Raoul, J., Bonnetain, F., Giovannini, M., Etienne, P., & Lledo G et al. (2004). Randomized multicenter phase II trial of biweekly regime of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer. Final results of study FFCD 9803. *Journal of Clinical Oncology*, *22*, 4319–4329.
- Bouché, O., Raoul, J. L., Bonnetain, F., Giovannini, M., Etienne, P. L., Lledo, G., Arsène, D., Paitel, J. F., Guérin-Meyer, V., Mitry, E., Buecher, B., Kaminsky, M. C., Seitz, J. F., Rougier, P., Bedenne, L., Milan, C., & Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group. (2004). Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *22*(21), 4319–4328. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.140>
- Bouché, O., Ychou, M., Burtin, P., Bedenne, L., Ducreux, M., Lebreton, G., Baulieux, J., Nordlinger, B., Martin, C., Seitz, J. F., Tigaud, J. M., Echinard, E., Stremmsdoerfer, N., Milan, C., & Rougier, P. (2005). Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Annals of Oncology*, *16*(9), 1488–1497. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy270>
- Boyd, G., Smyth, J. F., Jodrell, D. I., & Cummings, J. (2001). High-performance liquid chromatographic technique for the simultaneous determination of lactone and hydroxy acid forms of camptothecin and SN-38 in tissue culture media and cancer cells. *Analytical Biochemistry*, *297*(1), 15–24. <https://doi.org/10.1006/abio.2001.5317>
- Brandi, G., Dabard, J., Raibaud, P., Di Battista, M., Bridonneau, C., Pisi, A. M., Morselli Labate, A. M., Pantaleo, M. A., De Vivo, A., & Biasco, G. (2006). Intestinal microflora and digestive toxicity of

- irinotecan in mice. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 12(4), 1299–1307. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0750>
- Brenner, H., Arndt, V., Stürmer, T., Stegmaier, C., Ziegler, H., & Dhom, G. (2000). Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer*, 88(2), 274–279. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(20000115\)88:2<274::aid-cncr5>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<274::aid-cncr5>3.0.co;2-9)
- Bronckaers, A., Balzarini, J., & Liekens, S. (2008). The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by *Mycoplasma hyorhinis* infection: Implications for cancer therapy. *Biochemical Pharmacology*, 76(2), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.04.019>
- Brown, L. M. (2000). *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic Reviews*, 22(2), 283–297. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040>
- Brown, L. M., & Devesa, S. S. (2002). Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 11(2), 235–256. [https://doi.org/10.1016/s1055-3207\(02\)00002-9](https://doi.org/10.1016/s1055-3207(02)00002-9)
- Buas, M. F., & Vaughan, T. L. (2013). Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: Understanding the rising incidence of this disease. *Seminars in Radiation Oncology*, 23(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.09.008>
- Burrell, R. A., McGranahan, N., Bartek, J., & Swanton, C. (2013). The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*, 501(7467), 338–345. <https://doi.org/10.1038/nature12625>
- Buyse, M. (1993). Meta-analyses, use and misuse. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 11(2), 382.
- Buyse, M. (2008). Reformulating the hazard ratio to enhance communication with clinical investigators. *Clinical Trials*, 5(6), 641–642. <https://doi.org/10.1177/1740774508098328>
- Buyse, M. (2009). Use of Meta-Analysis for the Validation of Surrogate Endpoints and Biomarkers in Cancer Trials. *The Cancer Journal*, 15(5), 421–425. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181b9c602>
- Buyse, M. (2010). Generalized pairwise comparisons of prioritized outcomes in the two-sample problem. *Statistics in Medicine*, 29(30), 3245–3257. <https://doi.org/10.1002/sim.3923>
- Buyse, M., Carlson, R. W., & Piedbois, P. (1999). Meta-analyses of published results are unreliable. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(5), 1646–1647.
- Buyse, M., Sargent, D. J., Grothey, A., Matheson, A., & de Gramont, A. (2010). Biomarkers and surrogate end points—The challenge of statistical validation. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 7(6), 309–317. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.43>
- Camargo, M. C., Goto, Y., Zabaleta, J., Morgan, D. R., Correa, P., & Rabkin, C. S. (2012). Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Co-sponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 21(1), 20–38. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0834>
- Cao, S., Black, J. D., Troutt, A. B., & Rustum, Y. M. (1998). Interleukin 15 offers selective protection from irinotecan-induced intestinal toxicity in a preclinical animal model. *Cancer Research*, 58(15), 3270–3274.
- Case, L. D., Kimmick, G., Paskett, E. D., Lohman, K., & Tucker, R. (2002). Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *The Oncologist*, 7(3), 181–187. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-3-181>



- Cates, C. (2015). *Multiple-arm trial data: Using a corrected standard error for GIV analyses | Abstracts of the 23rd Cochrane Colloquium; 2015 3-7 Oct; Vienna, Austria. /2015-vienna/multiple-arm-trial-data-using-corrected-standard-error-giv-analyses*
- Cates, C. J. (2002). Simpson's paradox and calculation of number needed to treat from meta-analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-2-1>
- Catimel, G., Chabot, G. G., Guastalla, J. P., Dumortier, A., Cote, C., Engel, C., Gouyette, A., Mathieu-Boué, A., Mahjoubi, M., & Clavel, M. (1995). Phase I and pharmacokinetic study of irinotecan (CPT-11) administered daily for three consecutive days every three weeks in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 6(2), 133–140.
- Chakravarty, A., & Sridhara, R. (2008). Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: Some regulatory issues. *Statistical Methods in Medical Research*, 17(5), 515–518. <https://doi.org/10.1177/0962280207081862>
- Chalmers, I. (1993). The Cochrane collaboration: Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 703, 156–163; discussion 163-165. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb26345.x>
- Champoux, J. J. (2001). DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism. *Annual Review of Biochemistry*, 70(1), 369–413. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.369>
- Chamseddine, A. N., Ducreux, M., Armand, J.-P., Paoletti, X., Satar, T., Paci, A., & Mir, O. (2019). Intestinal bacterial  $\beta$ -glucuronidase as a possible predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity. *Pharmacology & Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.002>
- Chamseddine, A. N., Oba, K., Buyse, M., Boku, N., Bouché, O., Satar, T., Auperin, A., & Paoletti, X. (2021). Impact of follow-up on generalized pairwise comparisons for estimating the irinotecan benefit in advanced/metastatic gastric cancer. *Contemporary Clinical Trials*, 105, 106400. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106400>
- Chapelle, N., Bouvier, A.-M., Manfredi, S., Drouillard, A., Lepage, C., Faivre, J., & Jooste, V. (2016). Early Gastric Cancer: Trends in Incidence, Management, and Survival in a Well-Defined French Population. *Annals of Surgical Oncology*, 23(11), 3677–3683. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5279-z>
- Chau, I., Norman, A. R., Cunningham, D., Waters, J. S., Oates, J., & Ross, P. J. (2004). Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer—Pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(12), 2395–2403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.154>
- Chen, C. C., Rosenbloom, C. L., Anderson, D. C., & Manning, A. M. (1995). Selective inhibition of E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 expression by inhibitors of I kappa B-alpha phosphorylation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 155(7), 3538–3545.
- Chen, M., Cheng, K.-W., Chen, Y.-J., Wang, C.-H., Cheng, T.-C., Chang, K.-C., Kao, A.-P., & Chuang, K.-H. (2017). Real-time imaging of intestinal bacterial  $\beta$ -glucuronidase activity by hydrolysis of a fluorescent probe. *Scientific Reports*, 7(1), 3142. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03252-4>
- Chen, S., Yueh, M.-F., Bigo, C., Barbier, O., Wang, K., Karin, M., Nguyen, N., & Tukey, R. H. (2013). Intestinal glucuronidation protects against chemotherapy-induced toxicity by irinotecan (CPT-11). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(47), 19143–19148. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319123110>

- Cheng, K.-W., Tseng, C.-H., Yang, C.-N., Tzeng, C.-C., Cheng, T.-C., Leu, Y.-L., Chuang, Y.-C., Wang, J.-Y., Lu, Y.-C., Chen, Y.-L., & Cheng, T.-L. (2017). Specific Inhibition of Bacterial  $\beta$ -Glucuronidase by Pyrazolo[4,3-c]quinoline Derivatives via a pH-Dependent Manner To Suppress Chemotherapy-Induced Intestinal Toxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, *60*(22), 9222–9238. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00963>
- Cherny, N. I., Dafni, U., Bogaerts, J., Latino, N. J., Pentheroudakis, G., Douillard, J.-Y., Tabernero, J., Zielinski, C., Piccart, M. J., & de Vries, E. G. E. (2017). ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *28*(10), 2340–2366. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310>
- Cherny, N. I., de Vries, E. G. E., Dafni, U., Garrett-Mayer, E., McKernin, S. E., Piccart, M., Latino, N. J., Douillard, J.-Y., Schnipper, L. E., Somerfield, M. R., Bogaerts, J., Karlis, D., Zygoura, P., Vervita, K., Pentheroudakis, G., Tabernero, J., Zielinski, C., Wollins, D. S., & Schilsky, R. L. (2019). Comparative Assessment of Clinical Benefit Using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. *Journal of Clinical Oncology*, *37*(4), 336–349. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00729>
- Cho, J., Kang, M.-S., & Kim, K.-M. (2016). Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *Journal of Gastric Cancer*, *16*(1), 1–7. <https://doi.org/10.5230/jgc.2016.16.1.1>
- Choi, K. S., Jun, J. K., Park, E.-C., Park, S., Jung, K. W., Han, M. A., Choi, I. J., & Lee, H.-Y. (2012). Performance of different gastric cancer screening methods in Korea: A population-based study. *PLoS One*, *7*(11), e50041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050041>
- Chong, G., & Cunningham, D. (2005). Can cisplatin and infused 5-fluorouracil be replaced by oxaliplatin and capecitabine in the treatment of advanced oesophagogastric cancer? The REAL 2 trial. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, *17*(2), 79–80. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2004.12.004>
- Chu, M. P., Hecht, J. R., Slamon, D., Wainberg, Z. A., Bang, Y.-J., Hoff, P. M., Sobrero, A., Qin, S., Afenjar, K., Houe, V., King, K., Koski, S., Mulder, K., Hiller, J. P., Scarfe, A., Spratlin, J., Huang, Y. J., Khan-Wasti, S., Chua, N., & Sawyer, M. B. (2017). Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, *3*(6), 767–773. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3358>
- Ciotti, M., Basu, N., Brangi, M., & Owens, I. S. (1999). Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) by the human UDP-glucuronosyltransferases encoded at the UGT1 locus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *260*(1), 199–202. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0453>
- Cisło, M., Filip, A. A., Arnold Offerhaus, G. J., Ciseł, B., Rawicz-Pruszyński, K., Skierucha, M., & Polkowski, W. P. (2018). Distinct molecular subtypes of gastric cancer: From Laurén to molecular pathology. *Oncotarget*, *9*(27), 19427–19442. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24827>
- Clark, D. F., Michalski, S. T., Tondon, R., Nehoray, B., Ebrahimzadeh, J., Hughes, S. K., Soper, E. R., Domchek, S. M., Rustgi, A. K., Pineda-Alvarez, D., Anderson, M. J., & Katona, B. W. (2020). Loss-of-function variants in CTNNA1 detected on multigene panel testing in individuals with gastric or breast cancer. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *22*(5), 840–846. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0753-1>
- ClinicalTrials.gov. (2021). Search of: Recruiting Studies | Interventional Studies | Gastric Cancer | Phase 2, 3 - Results on Map - ClinicalTrials.gov. Accessed on 01 June 2021. *Search of: Recruiting Studies | Interventional Studies | Gastric Cancer | Phase 2, 3 - Results on Map - ClinicalTrials.Gov.*

- Accessed on 01 June 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?recrs=a&type=Intr&cond=Gastric+Cancer&phase=12&map=>
- Cochran, W. G. (1954). The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics*, *10*(1), 101. <https://doi.org/10.2307/3001666>
- Cole, C. B., Fuller, R., Mallet, A. K., & Rowland, I. R. (1985). The influence of the host on expression of intestinal microbial enzyme activities involved in metabolism of foreign compounds. *The Journal of Applied Bacteriology*, *59*(6), 549–553.
- Colvin, H., Yamamoto, K., Wada, N., & Mori, M. (2015). Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Surgical Oncology Clinics of North America*, *24*(4), 765–777. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.06.002>
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2008). *Report of the CHMP working group on benefit-risk assessment models and methods*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/report-chmp-working-group-benefit-risk-assessment-models-methods\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/report-chmp-working-group-benefit-risk-assessment-models-methods_en.pdf).
- Conteduca, V., Sansonno, D., Lauletta, G., Russi, S., Ingravallo, G., & Dammacco, F. (2013). H. pylori infection and gastric cancer: State of the art (review). *International Journal of Oncology*, *42*(1), 5–18. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1701>
- Correa, P., & Piazuelo, M. B. (2012). The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*, *13*(1), 2–9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
- Cortés, J., González, J. A., Campbell, M. J., & Cobo, E. (2014). A hazard ratio was estimated by a ratio of median survival times, but with considerable uncertainty. *Journal of Clinical Epidemiology*, *67*(10), 1172–1177. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.05.017>
- Couteau, C., Risse, M. L., Ducreux, M., Lefresne-Soulas, F., Riva, A., Lebecq, A., Ruffié, P., Rougier, P., Lokiec, F., Bruno, R., & Armand, J. P. (2000). Phase I and pharmacokinetic study of docetaxel and irinotecan in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *18*(20), 3545–3552. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.20.3545>
- Coutzac, C., Pernot, S., Chaput, N., & Zaanani, A. (2019). Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *133*, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.007>
- Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, *34*(2), 187–202. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>
- Crew, K. D., & Neugut, A. I. (2006). Epidemiology of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, *12*(3), 354–362. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i3.354>
- Cristescu, R., Lee, J., Nebozhyn, M., Kim, K.-M., Ting, J. C., Wong, S. S., Liu, J., Yue, Y. G., Wang, J., Yu, K., Ye, X. S., Do, I.-G., Liu, S., Gong, L., Fu, J., Jin, J. G., Choi, M. G., Sohn, T. S., Lee, J. H., ... Aggarwal, A. (2015). Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nature Medicine*, *21*(5), 449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
- Cullinan, S. A. (1985). A Comparison of Three Chemotherapeutic Regimens in the Treatment of Advanced Pancreatic and Gastric Carcinoma: Fluorouracil vs Fluorouracil and Doxorubicin vs Fluorouracil, Doxorubicin, and Mitomycin. *JAMA*, *253*(14), 2061. <https://doi.org/10.1001/jama.1985.03350380077025>
- Cunningham, D., Cahn, A., & Menzies-Gow, N. (1990). Cisplatin, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) has significant activity in advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, *9*:123.
- Cunningham, D., Falk, S., & Jackson, D. (2002). Clinical and economic benefits of irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid as first line treatment of metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, *86*(11), 1677–1683. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600204>

- Cunningham, D., Rao, S., Starling, N., Iveson, T., Nicolson, M., Coxon, F., Middleton, G., Daniel, F., Oates, J., & Norman, A. R. (2006). Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(18\_suppl), LBA4017–LBA4017. [https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.lba4017](https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba4017)
- Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., Iveson, T., Nicolson, M., Coxon, F., Middleton, G., Daniel, F., Oates, J., Norman, A. R., & Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. (2008). Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *The New England Journal of Medicine*, *358*(1), 36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149>
- Curran, D., Pozzo, C., Zaluski, J., Dank, M., Barone, C., Valvere, V., Yalcin, S., Peschel, C., Wenzl, M., Goker, E., & Bugat, R. (2009). Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: Results of a randomised phase III trial. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, *18*(7), 853–861. <https://doi.org/10.1007/s11136-009-9493-z>
- Dabek, M., McCrae, S. I., Stevens, V. J., Duncan, S. H., & Louis, P. (2008). Distribution of beta-glucosidase and beta-glucuronidase activity and of beta-glucuronidase gene gus in human colonic bacteria. *FEMS Microbiology Ecology*, *66*(3), 487–495. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00520.x>
- Daillère, R., Vétizou, M., Waldschmitt, N., Yamazaki, T., Isnard, C., Poirier-Colame, V., Duong, C. P. M., Flament, C., Lepage, P., Roberti, M. P., Routy, B., Jacquelot, N., Apetoh, L., Becharef, S., Rusa-kiewicz, S., Langella, P., Sokol, H., Kroemer, G., Enot, D., ... Zitvogel, L. (2016). Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*, *45*(4), 931–943. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.009>
- Dank, M., Zaluski, J., Barone, C., Valvere, V., Peschel, C., Wenzl, M., Goker, E., Risse M-L, Awad, L., & Bugat, R. (2005). Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, *23*, 308.
- Dank, M., Zaluski, J., Barone, C., Valvere, V., Yalcin, S., Peschel, C., Wenzl, M., Goker, E., Cisar, L., Wang, K., & Bugat, R. (2008). Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *19*(8), 1450–1457. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn166>
- De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M. P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., Trama, A., Visser, O., Brenner, H., Ardanaz, E., Bielska-Lasota, M., Engholm, G., Nennecke, A., Siesling, S., Berrino, F., Capocaccia, R., & EURO CARE-5 Working Group. (2014). Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EURO CARE--5-a population-based study. *The Lancet. Oncology*, *15*(1), 23–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1)
- de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., & Plummer, M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *The Lancet. Oncology*, *13*(6), 607–615. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
- De Neve, J., Thas, O., Ottoy, J.-P., & Clement, L. (2013). An extension of the Wilcoxon-Mann-Whitney test for analyzing RT-qPCR data. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*,

- 12(3), 333–346. <https://doi.org/10.1515/sagmb-2012-0003>
- Debray, T. P. A., Riley, R. D., Rovers, M. M., Reitsma, J. B., Moons, K. G. M., & Cochrane IPD Meta-analysis Methods group. (2015). Individual Participant Data (IPD) Meta-analyses of Diagnostic and Prognostic Modeling Studies: Guidance on Their Use. *PLOS Medicine*, 12(10), e1001886. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001886>
- Defossez, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z., Grosclaude, P., & Colonna, M. (2019). *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019. 372 p. Disponible à partir des URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/>; <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>; <https://www.e-cancer.fr/>. /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir*
- Delaunoy, T., Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Morton, R. F., Fuchs, C. S., Findlay, B. P., Thomas, S. P., Salim, M., Schaefer, P. L., Stella, P. J., Green, E., & Mailliard, J. A. (2004). Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: Results from Intergroup Trial N9741. *Cancer*, 101(10), 2170–2176. <https://doi.org/10.1002/cncr.20594>
- Delea, T. E., Khuu, A., Heng, D. Y. C., Haas, T., & Soulières, D. (2012). Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 107(7), 1059–1068. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.367>
- Derosa, L., Routy, B., Desilets, A., Daillère, R., Terrisse, S., Kroemer, G., & Zitvogel, L. (2021). Microbiota-Centered Interventions: The Next Breakthrough in Immuno-Oncology? *Cancer Discovery*. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0236>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177–188.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (2015). Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemporary Clinical Trials*, 45, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002>
- Di Lauro, L., Belli, F., Arena, M. G., Carpano, S., Paoletti, G., Giannarelli, D., & Lopez, M. (2005). Epirubicin, cisplatin and docetaxel combination therapy for metastatic gastric cancer. *Annals of Oncology*, 16(9), 1498–1502. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi281>
- Dinis-Ribeiro, M., Areia, M., de Vries, A. C., Marcos-Pinto, R., Monteiro-Soares, M., O'Connor, A., Pereira, C., Pimentel-Nunes, P., Correia, R., Ensari, A., Dumonceau, J. M., Machado, J. C., Macedo, G., Malfertheiner, P., Matysiak-Budnik, T., Megraud, F., Miki, K., O'Morain, C., Peek, R. M., ... Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. (2012). Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): Guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*, 44(1), 74–94. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291491>
- Dmitrienko, A., & D'Agostino, R. B. (2018). Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *New England Journal of Medicine*, 378(22), 2115–2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1709701>
- Dmitrienko, A., Tamhane, A. C., & Bretz, F. (2010). *Multiple testing problems in pharmaceutical statistics*. CRC Press.
- Dodds, H. M., & Rivory, L. P. (1999). The mechanism for the inhibition of acetylcholinesterases by irinotecan (CPT-11). *Molecular Pharmacology*, 56(6), 1346–1353.
- Douglass, H. O., Lavin, P. T., Goudsmit, A., Klaassen, D. J., & Paul, A. R. (1984). An Eastern Cooperative

- Oncology Group evaluation of combinations of methyl-CCNU, mitomycin C, Adriamycin, and 5-fluorouracil in advanced measurable gastric cancer (EST 2277). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2(12), 1372–1381. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.12.1372>
- Dubin, K., Callahan, M. K., Ren, B., Khanin, R., Viale, A., Ling, L., No, D., Gobourne, A., Littmann, E., Huttenhower, C., Pamer, E. G., & Wolchok, J. D. (2016). Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nature Communications*, 7, 10391. <https://doi.org/10.1038/ncomms10391>
- Ducreux, M., Köhne, C.-H., Schwartz, G. K., & Vanhoefler, U. (2003). Irinotecan in metastatic colorectal cancer: Dose intensification and combination with new agents, including biological response modifiers. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 14 Suppl 2, ii17-23.
- Duong Van Huyen, J. P., Bloch, F., Attar, A., Levoir, D., Kreft, C., Molina, T., & Bruneval, P. (1998). Diffuse mucosal damage in the large intestine associated with Irinotecan (CPT-11). *Digestive Diseases and Sciences*, 43(12), 2649–2651.
- Duschinsky, R., Plevin, E., & Heidelberger, C. (1957). THE SYNTHESIS OF 5-FLUOROPYRIMIDINES. *Journal of the American Chemical Society*, 79(16), 4559–4560. <https://doi.org/10.1021/ja01573a087>
- Dwan, K., Gamble, C., Williamson, P. R., Kirkham, J. J., & the Reporting Bias Group. (2013). Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias—An Updated Review. *PLoS ONE*, 8(7), e66844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844>
- Dzutsev, A., Goldszmid, R. S., Viaud, S., Zitvogel, L., & Trinchieri, G. (2015). The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *European Journal of Immunology*, 45(1), 17–31. <https://doi.org/10.1002/eji.201444972>
- Ebbell, B. (Ed.). (1937). *The Papyrus Ebers: The greatest Egyptian medical document* (Levin&Munksgaard). Oxford university Press.
- Ebinger, S. M., Warschkow, R., Tarantino, I., Schmieid, B. M., Güller, U., & Schiesser, M. (2016). Modest overall survival improvements from 1998 to 2009 in metastatic gastric cancer patients: A population-based SEER analysis. *Gastric Cancer*, 19(3), 723–734. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0541-9>
- Edgington, E. S., & Onghena, P. (2020). *Randomization tests*.
- Edgren, G., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., Norda, R., Wikman, A., Melbye, M., & Nyrén, O. (2010). Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: A cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 172(11), 1280–1285. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq299>
- Efron, B. (1967). The two sample problem with censored data. *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, vols. 4, 831–853.
- Eslick, G. D., Lim, L. L., Byles, J. E., Xia, H. H., & Talley, N. J. (1999). Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: A meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(9), 2373–2379. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01360.x>
- Eto, K., Ohyama, S., Yamaguchi, T., Wada, T., Suzuki, Y., Mitsumori, N., Kashiwagi, H., Anazawa, S., Yanaga, K., & Urashima, M. (2006). Familial clustering in subgroups of gastric cancer stratified by histology, age group and location. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 32(7), 743–748. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.04.005>
- Evidence-Based Medicine Working Group. (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 268(17), 2420–2425.

<https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>

- Fallowfield, L. J., & Fleissig, A. (2011). The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *9*(1), 41–47. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.156>
- Fan, X.-S., Chen, J.-Y., Li, C.-F., Zhang, Y.-F., Meng, F.-Q., Wu, H.-Y., Feng, A.-N., & Huang, Q. (2013). Differences in HER2 over-expression between proximal and distal gastric cancers in the Chinese population. *World Journal of Gastroenterology*, *19*(21), 3316–3323. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i21.3316>
- Fang, X., Wei, J., He, X., An, P., Wang, H., Jiang, L., Shao, D., Liang, H., Li, Y., Wang, F., & Min, J. (2015). Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *51*(18), 2820–2832. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.010>
- Ferro, A., Peleteiro, B., Malvezzi, M., Bosetti, C., Bertuccio, P., Levi, F., Negri, E., La Vecchia, C., & Lunet, N. (2014). Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *50*(7), 1330–1344. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.029>
- Fijlstra, M., Ferdous, M., Koning, A. M., Rings, E. H. H. M., Harmsen, H. J. M., & Tissing, W. J. E. (2015). Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, *23*(6), 1513–1522. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2487-6>
- Finkelstein, D. M., & Schoenfeld, D. A. (1999). Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. *Statistics in Medicine*, *18*(11), 1341–1354. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19990615\)18:11<1341::aid-sim129>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19990615)18:11<1341::aid-sim129>3.0.co;2-7)
- Fiteni, F., Pam, A., Aota, A., Vernerey, D., Paget-Bailly, S., Westeel, V., & Bonnetain, F. (2015). Health-related quality-of-life as co-primary endpoint in randomized clinical trials in oncology. *Expert Review of Anticancer Therapy*, *15*(8), 885–891. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1047768>
- Fiteni, F., Westeel, V., Pivot, X., Borg, C., Vernerey, D., & Bonnetain, F. (2014). Endpoints in cancer clinical trials. *Journal of Visceral Surgery*, *151*(1), 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2013.10.001>
- Fleming, T. R., Rothmann, M. D., & Lu, H. L. (2009). Issues in Using Progression-Free Survival When Evaluating Oncology Products. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(17), 2874–2880. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4107>
- Flores, R., Shi, J., Gail, M. H., Gajer, P., Ravel, J., & Goedert, J. J. (2012). Association of Fecal Microbial Diversity and Taxonomy with Selected Enzymatic Functions. *PLoS ONE*, *7*(6), e39745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039745>
- Flores, R., Shi, J., Gail, M. H., Ravel, J., & Goedert, J. J. (2012). Assessment of the human faecal microbiota: Measurement and reproducibility of selected enzymatic activities. *European Journal of Clinical Investigation*, *42*(8), 848–854. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02660.x>
- Ford, H. E. R., Marshall, A., Bridgewater, J. A., Janowitz, T., Coxon, F. Y., Wadsley, J., Mansoor, W., Fyfe, D., Madhusudan, S., Middleton, G. W., Swinson, D., Falk, S., Chau, I., Cunningham, D., Kareclas, P., Cook, N., Blazeby, J. M., & Dunn, J. A. (2014). Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, *15*(1), 78–86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)

- Forrow, L., Taylor, W. C., & Arnold, R. M. (1992). Absolutely relative: How research results are summarized can affect treatment decisions. *The American Journal of Medicine*, *92*(2), 121–124. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90100-p](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90100-p)
- Forsgård, R. A., Korpela, R., Holma, R., Lindén, J., Frias, R., Spillmann, T., & Österlund, P. (2016). Intestinal permeability to iohexol as an in vivo marker of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity in Sprague-Dawley rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *78*(4), 863–874. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3150-3>
- Fox, E. J., & Loeb, L. A. (2014). One cell at a time. *Nature*, *512*(7513), 143–144. <https://doi.org/10.1038/nature13650>
- Frank, M., Hennenberg, E. M., Eyking, A., Rünzi, M., Gerken, G., Scott, P., Parkhill, J., Walker, A. W., & Cario, E. (2015). TLR signaling modulates side effects of anticancer therapy in the small intestine. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *194*(4), 1983–1995. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402481>
- Freidlin, B., Abrams, J. S., & Korn, E. L. (2013). New challenges for comparative effectiveness in oncology: Choice of primary end points for randomized clinical trials. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, *2*(5), 469–481. <https://doi.org/10.2217/cer.13.50>
- Freidlin, B., & Korn, E. L. (2019). Methods for Accommodating Nonproportional Hazards in Clinical Trials: Ready for the Primary Analysis? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *37*(35), 3455–3459. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01681>
- Freyer, G., Ligneau, B., Tranchand, B., Ardiet, C., Serre-Debeauvais, F., & Trillet-Lenoir, V. (1997). Pharmacokinetic studies in cancer chemotherapy: Usefulness in clinical practice. *Cancer Treatment Reviews*, *23*(3), 153–169.
- Fuchs, C. S., Doi, T., Jang, R. W., Muro, K., Satoh, T., Machado, M., Sun, W., Jalal, S. I., Shah, M. A., Metges, J.-P., Garrido, M., Golan, T., Mandala, M., Wainberg, Z. A., Catenacci, D. V., Ohtsu, A., Shitara, K., Geva, R., Bleeker, J., ... Yoon, H. H. (2018). Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*, *4*(5), e180013. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013>
- Fuchs, C. S., Özgüroğlu, M., Bang, Y.-J., Di Bartolomeo, M., Mandalà, M., Ryu, M., Fornaro, L., Olesinski, T., Caglevic, C., Chung, H. C., Muro, K., Van Cutsem, E., Elme, A., Thuss-Patience, P. C., Chau, I., Ohtsu, A., Bhagia, P., Wang, A., Shih, C.-S., & Shitara, K. (2020). Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1–positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): Update from the phase III KEYNOTE-061 trial. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(15\_suppl), 4503–4503. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4503](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4503)
- Fuchs, C. S., Özgüroğlu, M., Bang, Y.-J., Di Bartolomeo, M., Mandalà, M., Ryu, M.-H., Fornaro, L., Olesinski, T., Caglevic, C., Chung, H. C., Muro, K., Van Cutsem, E., Elme, A., Thuss-Patience, P., Chau, I., Ohtsu, A., Bhagia, P., Wang, A., Shih, C.-S., & Shitara, K. (2021). Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01227-z>
- Fuchs, C. S., Tomasek, J., Yong, C. J., Dumitru, F., Passalacqua, R., Goswami, C., Safran, H., Dos Santos, L. V., Aprile, G., Ferry, D. R., Melichar, B., Tehfe, M., Topuzov, E., Zalcborg, J. R., Chau, I., Campbell, W., Sivanandan, C., Pikiel, J., Koshiji, M., ... REGARD Trial Investigators. (2014). Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, *383*(9911), 31–39. <https://doi.org/10.1016/S0140->



- Fujimura, K. E., Slusher, N. A., Cabana, M. D., & Lynch, S. V. (2010). Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8(4), 435–454. <https://doi.org/10.1586/eri.10.14>
- Fujita, K., Kubota, Y., Ishida, H., & Sasaki, Y. (2015). Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 21(43), 12234–12248. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12234>
- Fukayama, M., Hayashi, Y., Iwasaki, Y., Chong, J., Ooba, T., Takizawa, T., Koike, M., Mizutani, S., Miyaki, M., & Hirai, K. (1994). Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 71(1), 73–81.
- Futatsuki, K., Wakui, A., Nakao, I., Sakata, Y., Kambe, M., Shimada, Y., Yoshino, M., Taguchi, T., & Ogawa, N. (1994). [Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 21(7), 1033–1038.
- Gadelle, D., Raibaud, P., & Sacquet, E. (1985). Beta-Glucuronidase activities of intestinal bacteria determined both in vitro and in vivo in gnotobiotic rats. *Applied and Environmental Microbiology*, 49(3), 682–685.
- Gao, J.-P., Xu, W., Liu, W.-T., Yan, M., & Zhu, Z.-G. (2018). Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell. *World Journal of Gastroenterology*, 24(24), 2567–2581. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i24.2567>
- Garcia, M., Jemal, A., Ward, E., Center, M., Hao, Y., Siegel, R., & Thun, M. (2007). *Global Cancer Facts & Figures 2007*. American Cancer Society.
- GASTRIC Group, Oba, K., Paoletti, X., Bang, Y.-J., Bleiberg, H., Burzykowski, T., Fuse, N., Michiels, S., Morita, S., Ohashi, Y., Pignon, J.-P., Rougier, P., Sakamoto, J., Sargent, D., Sasako, M., Shitara, K., Tsuburaya, A., Van Cutsem, E., & Buyse, M. (2013). Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: An individual-patient-data meta-analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 49(7), 1565–1577. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.016>
- Gehan, E. (1965). A generalized two-sample Wilcoxon test for doubly censored data. *Biometrika*, 52(3), 650–653.
- Gehan, E. A., & Tefft, M. C. (2000). Will There Be Resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)? *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 92(3), 179–181. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.179>
- Gelber, R. D., Goldhirsch, A., & Cole, B. F. (1993). Evaluation of effectiveness: Q-TWiST. The International Breast Cancer Study Group. *Cancer Treatment Reviews*, 19 Suppl A, 73–84. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(93\)90060-5](https://doi.org/10.1016/0305-7372(93)90060-5)
- Generalized pairwise comparisons for prioritized outcomes*, in: S. Piantadosi, C. L. Meinert (Eds.), *Principles and Practice of Clinical Trials*. (2019). SPRINGER.
- Giai, J., Maucort-Boulch, D., Ozenne, B., Chiêm, J., Buyse, M., & Péron, J. (2021). Net benefit in the presence of correlated prioritized outcomes using generalized pairwise comparisons: A simulation study. *Statistics in Medicine*, 40(3), 553–565. <https://doi.org/10.1002/sim.8788>
- Gibson, R. J., Bowen, J. M., Inglis, M. R. B., Cummins, A. G., & Keefe, D. M. K. (2003). Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18(9), 1095–1100.
- Glass, G. V. (1976). Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*, 5(10), 3. <https://doi.org/10.2307/1174772>

- Gong, J., Liu, T., Fan, Q., Bai, L., Bi, F., Qin, S., Wang, J., Xu, N., Cheng, Y., Bai, Y., Liu, W., Wang, L., & Shen, L. (2016). Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): A multicenter, phase II trial. *BMC Cancer*, *16*, 68. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2092-9>
- Goto, Y., Panea, C., Nakato, G., Cebula, A., Lee, C., Diez, M. G., Laufer, T. M., Ignatowicz, L., & Ivanov, I. I. (2014). Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity*, *40*(4), 594–607. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.03.005>
- Gourgou-Bourgade, S., Cameron, D., Poortmans, P., Asselain, B., Azria, D., Cardoso, F., A'Hern, R., Bliss, J., Bogaerts, J., Bonnefoi, H., Brain, E., Cardoso, M. J., Chibaudel, B., Coleman, R., Cufer, T., Dal Lago, L., Dalenc, F., De Azambuja, E., Debled, M., ... Dabakuyo-Yonli, T. S. (2015). Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)†. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *26*(5), 873–879. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv106>
- Govindarajan, R., Heaton, K. M., Broadwater, R., Zeitlin, A., Lang, N. P., & Hauer-Jensen, M. (2000). Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan. *Lancet (London, England)*, *356*(9229), 566–567.
- Grambsch, P. M., & Therneau, T. M. (1994). Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, *81*(3), 515–526. <https://doi.org/10.1093/biomet/81.3.515>
- Gravalos, C., & Jimeno, A. (2008). HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology*, *19*(9), 1523–1529. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn169>
- Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. *Nature*, *481*(7381), 306–313. <https://doi.org/10.1038/nature10762>
- Grillo, F., Fassan, M., Sarocchi, F., Fiocca, R., & Mastracci, L. (2016). HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(26), 5879. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5879>
- Guénard, H. (2009). *Physiologie humaine*. Éditions Pradel.
- Guichard, S., Terret, C., Hennebelle, I., Lochon, I., Chevreau, P., Frétygny, E., Selves, J., Chatelut, E., Bugat, R., & Canal, P. (1999). CPT-11 converting carboxylesterase and topoisomerase activities in tumour and normal colon and liver tissues. *British Journal of Cancer*, *80*(3–4), 364–370. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690364>
- Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association. (2019). *Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer. An evidence-based, multi-disciplinary approach. J Gastric Cancer*. 2019;19:1–48.
- Guilford, P., Hopkins, J., Harraway, J., McLeod, M., McLeod, N., Harawira, P., Taite, H., Scoular, R., Miller, A., & Reeve, A. E. (1998). E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*, *392*(6674), 402–405. <https://doi.org/10.1038/32918>
- Guillemette, C. (2003). Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *The Pharmacogenomics Journal*, *3*(3), 136–158. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500171>
- Guimbaud, R., Louvet, C., Ries, P., Ychou, M., Maillard, E., André, T., Gornet, J.-M., Aparicio, T., Nguyen, S., Azzedine, A., Etienne, P.-L., Boucher, E., Rebischung, C., Hammel, P., Rougier, P., Bedenne, L., & Bouché, O. (2014). Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric

- adenocarcinoma: A French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multi-disciplinaire en Oncologie) study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(31), 3520–3526. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011>
- Gullo, I., Carneiro, F., Oliveira, C., & Almeida, G. M. (2018). Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications. *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*, 85(1–2), 50–63. <https://doi.org/10.1159/000473881>
- Guo, J. J., Pandey, S., Doyle, J., Bian, B., Lis, Y., & Raisch, D. W. (2010). A Review of Quantitative Risk–Benefit Methodologies for Assessing Drug Safety and Efficacy—Report of the ISPOR Risk–Benefit Management Working Group. *Value in Health*, 13(5), 657–666. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00725.x>
- Guo, X., Zhao, F., Ma, X., Shen, G., Ren, D., Zheng, F., Du, F., Wang, Z., Ahmad, R., Yuan, X., Zhao, J., & Zhao, J. (2019). A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6294-9>
- Gupta, E., Lestingi, T. M., Mick, R., Ramirez, J., Vokes, E. E., & Ratain, M. J. (1994). Metabolic fate of irinotecan in humans: Correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Research*, 54(14), 3723–3725.
- Gupta, E., Mick, R., Ramirez, J., Wang, X., Lestingi, T. M., Vokes, E. E., & Ratain, M. J. (1997). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(4), 1502–1510. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1502>
- Gurevitch, J., Koricheva, J., Nakagawa, S., & Stewart, G. (2018). Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature*, 555(7695), 175–182. <https://doi.org/10.1038/nature25753>
- Gyawali, B., Hey, S. P., & Kesselheim, A. S. (2020). Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA’s table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine*, 21, 100332. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100332>
- Hajdu, S. I. (2004). Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*, 100(10), 2048–2051. <https://doi.org/10.1002/cncr.20198>
- Hajdu, S. I. (2011). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), 1097–1102. <https://doi.org/10.1002/cncr.25553>
- Hall, D., Ybazeta, G., Destro-Bisol, G., Petzl-Erler, M. L., & Di Rienzo, A. (1999). Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics*, 9(5), 591–599.
- Hanada, K., & Graham, D. Y. (2014). *Helicobacter pylori* and the molecular pathogenesis of intestinal-type gastric carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 14(8), 947–954. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.911092>
- Hanioka, N., Ozawa, S., Jinno, H., Ando, M., Saito, Y., & Sawada, J. (2001). Human liver UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in the glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 31(10), 687–699. <https://doi.org/10.1080/00498250110057341>
- Hansen, S., Melby, K. K., Aase, S., Jellum, E., & Vollset, S. E. (1999). *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 34(4), 353–360. <https://doi.org/10.1080/003655299750026353>
- Hansford, S., Kaurah, P., Li-Chang, H., Woo, M., Senz, J., Pinheiro, H., Schrader, K. A., Schaeffer, D. F., Shumansky, K., Zogopoulos, G., Santos, T. A., Claro, I., Carvalho, J., Nielsen, C., Padilla, S., Lum,

- A., Talhouk, A., Baker-Lange, K., Richardson, S., ... Huntsman, D. G. (2015). Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncology*, 1(1), 23–32. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.168>
- Hansson, L.-E., Sparén, P., & Nyrén, O. (1999). Survival in Stomach Cancer Is Improving: Results of a Nationwide Population-Based Swedish Study. *Annals of Surgery*, 230(2), 162. <https://doi.org/10.1097/00000658-199908000-00005>
- Hashim, M., Pfeiffer, B. M., Bartsch, R., Postma, M., & Heeg, B. (2018). Do Surrogate Endpoints Better Correlate with Overall Survival in Studies That Did Not Allow for Crossover or Reported Balanced Postprogression Treatments? An Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 21(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.07.011>
- Haute Autorité de Santé. (2013). *Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique*.
- Hawkes, E., Okines, A. F. C., Papamichael, D., Rao, S., Ashley, S., Charalambous, H., Koukouma, A., Chau, I., & Cunningham, D. (2011). Docetaxel and irinotecan as second-line therapy for advanced oesophagogastric cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 47(8), 1146–1151. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.12.021>
- Hawley, S. T., & Jagsi, R. (2015). Shared Decision Making in Cancer Care: Does One Size Fit All? *JAMA Oncology*, 1(1), 58. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.186>
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group. (2001). Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*, 49(3), 347–353. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.347>
- Henson, D. E., Dittus, C., Younes, M., Nguyen, H., & Albores-Saavedra, J. (2004). Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: Increase in the signet ring cell type. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 128(7), 765–770. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2004\)128<765:DTITIA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2004)128<765:DTITIA>2.0.CO;2)
- Hernán, M. A. (2010). The Hazards of Hazard Ratios. *Epidemiology*, 21(1), 13–15. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43>
- Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Higgins, JPT., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, MJ., & Welch, VA. (2021). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. Cochrane, 2021. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Hirabayashi, M., Inoue, M., Sawada, N., Saito, E., Abe, S. K., Hidaka, A., Iwasaki, M., Yamaji, T., Shimazu, T., Shibuya, K., & Tsugane, S. (2019). Effect of body-mass index on the risk of gastric cancer: A population-based cohort study in A Japanese population. *Cancer Epidemiology*, 63, 101622. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101622>
- Hironaka, S., Ueda, S., Yasui, H., Nishina, T., Tsuda, M., Tsumura, T., Sugimoto, N., Shimodaira, H., Tokunaga, S., Moriwaki, T., Esaki, T., Nagase, M., Fujitani, K., Yamaguchi, K., Ura, T., Hamamoto, Y., Morita, S., Okamoto, I., Boku, N., & Hyodo, I. (2013). Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the*

- American Society of Clinical Oncology*, 31(35), 4438–4444.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>
- Hofmann, M., Stoss, O., Shi, D., Büttner, R., van de Vijver, M., Kim, W., Ochiai, A., Rüschoff, J., & Henkel, T. (2008). Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: Results from a validation study. *Histopathology*, 52(7), 797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>
- Hoskins, J. M., Goldberg, R. M., Qu, P., Ibrahim, J. G., & McLeod, H. L. (2007). UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: Dose matters. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(17), 1290–1295. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm115>
- Hotta, K., Fujiwara, Y., Matsuo, K., Kiura, K., Takigawa, N., Tabata, M., & Tanimoto, M. (2009). Time to Progression as a Surrogate Marker for Overall Survival in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(3), 311–317. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181989bd2>
- Huang, P., Woolson, R. F., & O'Brien, P. C. (2008). A rank-based sample size method for multiple outcomes in clinical trials. *Statistics in Medicine*, 27(16), 3084–3104. <https://doi.org/10.1002/sim.3182>
- Huang, P.-T., Chen, K.-C., Prijovich, Z. M., Cheng, T.-L., Leu, Y.-L., & Roffler, S. R. (2011). Enhancement of CPT-11 antitumor activity by adenovirus-mediated expression of  $\beta$ -glucuronidase in tumors. *Cancer Gene Therapy*, 18(6), 381–389. <https://doi.org/10.1038/cgt.2011.3>
- Huang, S.-M., & Temple, R. (2008). Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 84(3), 287–294. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.144>
- IARC. (1994). Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 61, 1–241.
- Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., Molina, D. A., Salcedo, R., Back, T., Cramer, S., Dai, R.-M., Kiu, H., Cardone, M., Naik, S., Patri, A. K., Wang, E., Marincola, F. M., Frank, K. M., Belkaid, Y., ... Goldszmid, R. S. (2013). Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6161), 967–970. <https://doi.org/10.1126/science.1240527>
- Ikegami, T., Ha, L., Arimori, K., Latham, P., Kobayashi, K., Ceryak, S., Matsuzaki, Y., & Bouscarel, B. (2002). Intestinal alkalization as a possible preventive mechanism in irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea. *Cancer Research*, 62(1), 179–187.
- Ikuno, N., Soda, H., Watanabe, M., & Oka, M. (1995). Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(24), 1876–1883.
- Ilson, D. H., Saltz, L., Enzinger, P., Huang, Y., Kornblith, A., Gollub, M., O'Reilly, E., Schwartz, G., DeGross, J., Gonzalez, G., & Kelsen, D. P. (1999). Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(10), 3270–3275. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3270>
- Ioannidis, J. P. A., Evans, S. J. W., Gøtzsche, P. C., O'Neill, R. T., Altman, D. G., Schulz, K., Moher, D., & CONSORT Group. (2004). Better reporting of harms in randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *Annals of Internal Medicine*, 141(10), 781–788.
- Ishibiki, K., Kumai, K., Kodaira, S., Abe, O., Yamamoto, K., Oouchi, T., Fukaya, Y., Kimura, K., Takamatsu, K., & Ootsuka, E. (1989). [Phase II study with cisplatin in advanced stomach and colon carcinoma. Cooperative Study Group of Cisplatin for Stomach and Colon Carcinoma]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 16(9), 3185–3193.

- Ito, H., Takemura, N., Ono, Y., Sato, T., Mise, Y., Inoue, Y., Takahashi, Y., & Saiura, A. (2019). Gastric cancer liver metastasis: Optimal management for oligo-metastatic disease. *Journal of Clinical Oncology*, 37(4\_suppl), 136–136. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.136)
- Itoh, T., Takemoto, I., Itagaki, S., Sasaki, K., Hirano, T., & Iseki, K. (2004). Biliary excretion of irinotecan and its metabolites. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*, 7(1), 13–18.
- Iwai, T., Sugimoto, M., Wakita, D., Yoroazu, K., Kurasawa, M., & Yamamoto, K. (2018). Topoisomerase I inhibitor, irinotecan, depletes regulatory T cells and up-regulates MHC class I and PD-L1 expression, resulting in a supra-additive antitumor effect when combined with anti-PD-L1 antibodies. *Oncotarget*, 9(59), 31411–31421. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25830>
- Iyer, L., Hall, D., Das, S., Mortell, M. A., Ramírez, J., Kim, S., Di Rienzo, A., & Ratain, M. J. (1999). Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 65(5), 576–582. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(99\)70078-0](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(99)70078-0)
- Jain, S., Drendel, W. B., Chen, Z. W., Mathews, F. S., Sly, W. S., & Grubb, J. H. (1996). Structure of human beta-glucuronidase reveals candidate lysosomal targeting and active-site motifs. *Nature Structural Biology*, 3(4), 375–381.
- Jakszyn, P., & Gonzalez, C.-A. (2006). Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: A systematic review of the epidemiological evidence. *World Journal of Gastroenterology*, 12(27), 4296–4303. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i27.4296>
- Janjigian, Y. (2021). Nivolumab (NIVO) Plus Chemotherapy (Chemo) or Ipilimumab (IPI) vs Chemo as First-Line (1L) Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophageal Adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Study. *ESMO Congress 2021, Abstract LBA7. Presidential symposium 2 19.09.2021*.
- Janjigian, Y. Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., Wyrwicz, L., Yamaguchi, K., Skoczylas, T., Campos Bragagnoli, A., Liu, T., Schenker, M., Yanez, P., Tehfe, M., Kowalyszyn, R., Karamouzis, M. V., Bruges, R., Zander, T., Pazo-Cid, R., ... Ajani, J. A. (2021). First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 398(10294), 27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
- Japan Gastric Cancer Society. (2019). *Japan Gastric Cancer Society, Tokyo. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (article in Japanese). Kanehara & Co., Ltd. <https://www.kanehara-shuppan.co.jp/books/detail.html?isbn=9784307203814> (2018). Accessed 22 May 2019.*
- Japanese Gastric Cancer Association. (2017). Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 15th Edition (in Japanese), Tokyo, Kanehara. *Japanese Gastric Cancer Association*, 13.
- Jardim, D. L., Fontes Jardim, D. L., Schwaederle, M., Wei, C., Lee, J. J., Hong, D. S., Eggermont, A. M., Schilsky, R. L., Mendelsohn, J., Lazar, V., & Kurzrock, R. (2015). Impact of a Biomarker-Based Strategy on Oncology Drug Development: A Meta-analysis of Clinical Trials Leading to FDA Approval. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(11). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv253>
- Jarrett, A. M., Faghihi, D., Hormuth, D. A., Lima, E. A. B. F., Virostko, J., Biros, G., Patt, D., & Yankeelov, T. E. (2020). Optimal Control Theory for Personalized Therapeutic Regimens in Oncology: Background, History, Challenges, and Opportunities. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1314. <https://doi.org/10.3390/jcm9051314>
- Jemal, A., Ward, E. M., Johnson, C. J., Cronin, K. A., Ma, J., Ryerson, A. B., Mariotto, A., Lake, A. J.,

- Wilson, R., Sherman, R. L., Anderson, R. N., Henley, S. J., Kohler, B. A., Penberthy, L., Feuer, E. J., & Weir, H. K. (2017). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 109(9). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx030>
- Jim, M. A., Pinheiro, P. S., Carreira, H., Espey, D. K., Wiggins, C. L., & Weir, H. K. (2017). Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*, 123 Suppl 24, 4994–5013. <https://doi.org/10.1002/cncr.30881>
- Jin, H., Pinheiro, P. S., Callahan, K. E., & Altekruse, S. F. (2017). Examining the gastric cancer survival gap between Asians and whites in the United States. *Gastric Cancer*, 20(4), 573–582. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0667-4>
- Johnson, J. R., Williams, G., & Pazdur, R. (2003). End Points and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drugs. *Journal of Clinical Oncology*, 21(7), 1404–1411. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.072>
- Joshi, S. S., & Badgwell, B. D. (2021). Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 264–279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
- Kaneko, M. (2021). Effect of PARP Inhibitors as Maintenance Treatment on Restricted Mean Survival Time in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 106002802110134. <https://doi.org/10.1177/10600280211013489>
- Kang, J. H., Lee, S. I., Lim, D. H., Park, K.-W., Oh, S. Y., Kwon, H.-C., Hwang, I. G., Lee, S.-C., Nam, E., Shin, D. B., Lee, J., Park, J. O., Park, Y. S., Lim, H. Y., Kang, W. K., & Park, S. H. (2012). Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *Journal of Clinical Oncology*, 30(13), 1513–1518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4585>
- Kang, Y., Kang, W. K., Shin, D. B., Chen, J., Xiong, J., Wang, J., Lichinitser, M., Philco, M., Suarez, T., & Santamaria, J. (2006). Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18\_suppl), LBA4018–LBA4018. [https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.lba4018](https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba4018)
- Kang, Y.-K., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M.-H., Chao, Y., Kato, K., Chung, H. C., Chen, J.-S., Muro, K., Kang, W. K., Yeh, K.-H., Yoshikawa, T., Oh, S. C., Bai, L.-Y., Tamura, T., Lee, K.-W., Hamamoto, Y., Kim, J. G., Chin, K., ... Chen, L.-T. (2017). Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10111), 2461–2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
- Kang, Y.-K., Kang, W.-K., Shin, D.-B., Chen, J., Xiong, J., Wang, J., Lichinitser, M., Guan, Z., Khasanov, R., Zheng, L., Philco-Salas, M., Suarez, T., Santamaria, J., Forster, G., & McCloud, P. I. (2009). Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: A randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 20(4), 666–673. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>
- Kaplan, E. L., & Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457–481. <https://doi.org/10.1080/01621459.1958.10501452>

- Kase, Y., Hayakawa, T., Togashi, Y., & Kamataki, T. (1997). Relevance of irinotecan hydrochloride-induced diarrhea to the level of prostaglandin E2 and water absorption of large intestine in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 75(4), 399–405.
- Kawazoe, A., Shitara, K., Boku, N., Yoshikawa, T., & Terashima, M. (2021). Current status of immunotherapy for advanced gastric cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 51(1), 20–27. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa202>
- Kehl, K. L., Landrum, M. B., Arora, N. K., Ganz, P. A., van Ryn, M., Mack, J. W., & Keating, N. L. (2015). Association of Actual and Preferred Decision Roles With Patient-Reported Quality of Care: Shared Decision Making in Cancer Care. *JAMA Oncology*, 1(1), 50. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.112>
- Kehrer, D. F., Sparreboom, A., Verweij, J., de Bruijn, P., Nierop, C. A., van de Schraaf, J., Ruijgrok, E. J., & de Jonge, M. J. (2001). Modulation of irinotecan-induced diarrhea by cotreatment with neomycin in cancer patients. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 7(5), 1136–1141.
- Kelloff, G. J., & Sigman, C. C. (2012). Cancer biomarkers: Selecting the right drug for the right patient. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 11(3), 201–214. <https://doi.org/10.1038/nrd3651>
- Kelsen, D., Atiq, O. T., Saltz, L., Niedzwiecki, D., Ginn, D., Chapman, D., Heelan, R., Lightdale, C., Vinciguerra, V., & Brennan, M. (1992). FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: A random assignment trial in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 10(4), 541–548. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.4.541>
- Keskin, S., Yildiz, I., Sen, F., Aydogan, F., Kilic, L., Ekenel, M., Saglam, S., Sakar, B., Disci, R., & Aykan, F. (2013). Modified DCF (mDCF) regimen seems to be as effective as original DCF in advanced gastric cancer (AGC). *Clinical and Translational Oncology*, 15(5), 403–408. <https://doi.org/10.1007/s12094-012-0942-8>
- Kessel, D. (1971). Effects of camptothecin on RNA synthesis in leukemia L1210 cells. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 246(2), 225–232.
- Keyhani, A., & Torkaman, S. (2018). *Ibn Sina (Avicenna) Father of Modern Medicine: History of Science and Medicine* (1st edition). Sufi Publisher.
- Kim, D. H., & Jin, Y. H. (2001). Intestinal bacterial beta-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Archives of Pharmacal Research*, 24(6), 564–567.
- Kim, E. S., Bruinooge, S. S., Roberts, S., Ison, G., Lin, N. U., Gore, L., Uldrick, T. S., Lichtman, S. M., Roach, N., Beaver, J. A., Sridhara, R., Hesketh, P. J., Denicoff, A. M., Garrett-Mayer, E., Rubin, E., Multani, P., Prowell, T. M., Schenkel, C., Kozak, M., ... Schilsky, R. L. (2017). Broadening Eligibility Criteria to Make Clinical Trials More Representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(33), 3737–3744. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7916>
- Kim, H. S., Kim, H. J., Kim, S. Y., Kim, T. Y., Lee, K. W., Baek, S. K., Kim, T. Y., Ryu, M. H., Nam, B. H., & Zang, D. Y. (2013). Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: A meta-analysis. *Annals of Oncology*, 24(11), 2850–2854. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt351>
- Kim, I. H., Kisseleva, T., & Brenner, D. A. (2015). Aging and liver disease: *Current Opinion in Gastroenterology*, 31(3), 184–191. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000176>
- Kim, N. K., Park, Y. S., Heo, D. S., Suh, C., Kim, S. Y., Park, K. C., Kang, Y. K., Shin, D. B., Kim, H. T., & Kim, H. J. (1993). A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil,



- doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer*, 71(12), 3813–3818. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930615\)71:12<3813::aid-cnrcr2820711205>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930615)71:12<3813::aid-cnrcr2820711205>3.0.co;2-5)
- Kim, S. H., Lee, G.-W., Go, S. I., Cho, S. H., Kim, H. J., Kim, H. G., & Kang, J. H. (2010). A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen. *American Journal of Clinical Oncology*, 33(6), 572–576. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181bead7b>
- Kirkegaard, K., & Wang, J. C. (1985). Bacterial DNA topoisomerase I can relax positively supercoiled DNA containing a single-stranded loop. *Journal of Molecular Biology*, 185(3), 625–637. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(85\)90075-0](https://doi.org/10.1016/0022-2836(85)90075-0)
- Klein, H. O., Wickramanayake, P. D., Dieterle, F., Mohr, R., Oerkermann, H., Brock, J., Beyer, D., & Gross, R. (1982). [Chemotherapy schedule for the management of metastasizing gastric cancer. Methotrexate, adriamycin and 5-fluorouracil]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 107(45), 1708–1712. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1070192>
- Kleist, P. (2007). Composite Endpoints for Clinical Trials: Current Perspectives. *International Journal of Pharmaceutical Medicine*, 21(3), 187–198. <https://doi.org/10.2165/00124363-200721030-00001>
- Knol, M. J., Algra, A., & Groenwold, R. H. H. (2012). How to Deal with Measures of Association: A Short Guide for the Clinician. *Cerebrovascular Diseases*, 33(2), 98–103. <https://doi.org/10.1159/000334180>
- Kobayashi, K., Bouscarel, B., Matsuzaki, Y., Ceryak, S., Kudoh, S., & Fromm, H. (1999). PH-dependent uptake of irinotecan and its active metabolite, SN-38, by intestinal cells. *International Journal of Cancer*, 83(4), 491–496.
- Kohli, Y., Kawai, K., & Fujita, S. (1981). Analytical studies on growth of human gastric cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 3(2), 129–133. <https://doi.org/10.1097/00004836-198106000-00005>
- Köhne, C.-H., Catane, R., Klein, B., Ducreux, M., Thuss-Patience, P., Niederle, N., Gips, M., Preusser, P., Knuth, A., Clemens, M., Bugat, R., Figer, I., Shani, A., Fages, B., Di Betta, D., Jacques, C., & Wilke, H. J. (2003). Irinotecan is active in chemo-naïve patients with metastatic gastric cancer: A phase II multicentric trial. *British Journal of Cancer*, 89(6), 997–1001. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601226>
- Koizumi, W. (2007). Chemotherapy for advanced gastric cancer: Review of global and Japanese status. *Gastrointestinal Cancer Research: GCR*, 1(5), 197–203.
- Koizumi, W. (2009). Clinical development of S-1 plus cisplatin therapy as first-line treatment for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 12(SUPPL. 1), 50–54.
- Koizumi, W., Kurihara, M., Nakano, S., & Hasegawa, K. (2000). Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology*, 58(3), 191–197. <https://doi.org/10.1159/000012099>
- Koizumi, W., Narahara, H., Hara, Taku., Takagane, A., Akiya, T., Takagi, M., Miyashita, K., Nishizaki, T., Kobayashi, O., Takiyama, W., Toh, Y., Nagaie, T., Takagi, S., Yamamura, Y., Yanaoka, K., Orita, H., & Takeuchi, M. (2008). S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *The Lancet. Oncology*, 9(3), 215–221. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70035-4)
- Koizumi, W., Tanabe, S., Higuchi, K., Sasaki, T., Nakayama, N., Nagaba, S., Kitamura, T., Azuma, M., & Saigenji, K. (2003). [Controversial issues in chemotherapy for inoperable gastric cancer]. *Gan*

- to *Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 30(9), 1249–1255.
- Komatsu, Y., Takahashi, Y., Kimura, Y., Oda, H., Tajima, Y., Tamura, S., Sakurai, J., Wakasugi, T., Tatebe, S., Takahashi, M., Sakata, Y., Kitajima, M., Sakamoto, J., & Saji, S. (2011). Randomized phase II trial of first-line treatment with tailored irinotecan and S-1 therapy versus S-1 monotherapy for advanced or recurrent gastric carcinoma (JFMC31-0301). *Anti-Cancer Drugs*, 22(6), 576–583. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e328345b509>
- Kong, R., Liu, T., Zhu, X., Ahmad, S., Williams, A. L., Phan, A. T., Zhao, H., Scott, J. E., Yeh, L.-A., & Wong, S. T. C. (2014). Old drug new use—Amoxapine and its metabolites as potent bacterial  $\beta$ -glucuronidase inhibitors for alleviating cancer drug toxicity. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 20(13), 3521–3530. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0395>
- Korn, E. L., Freidlin, B., Abrams, J. S., & Halabi, S. (2012). Design issues in randomized phase II/III trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(6), 667–671. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5732>
- Korn, R. L., & Crowley, J. J. (2013). Overview: Progression-Free Survival as an Endpoint in Clinical Trials with Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*, 19(10), 2607–2612. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2934>
- Koziol, J. A., & Jia, Z. (2009). The concordance index C and the Mann-Whitney parameter  $\Pr(X>Y)$  with randomly censored data. *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift*, 51(3), 467–474. <https://doi.org/10.1002/bimj.200800228>
- Kroemer, H. K., & Klotz, U. (1992). Glucuronidation of drugs. A re-evaluation of the pharmacological significance of the conjugates and modulating factors. *Clinical Pharmacokinetics*, 23(4), 292–310. <https://doi.org/10.2165/00003088-199223040-00005>
- Kubo, A., & Corley, D. A. (2006). Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15(5), 872–878. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0860>
- Kurita, A., Kado, S., Kaneda, N., Onoue, M., Hashimoto, S., & Yokokura, T. (2000). Modified irinotecan hydrochloride (CPT-11) administration schedule improves induction of delayed-onset diarrhea in rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 46(3), 211–220. <https://doi.org/10.1007/s002800000151>
- Kurita, A., Kado, S., Matsumoto, T., Asakawa, N., Kaneda, N., Kato, I., Uchida, K., Onoue, M., & Yokokura, T. (2011). Streptomycin alleviates irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of  $\beta$ -glucuronidase activity in intestinal lumen. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 67(1), 201–213. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1310-4>
- Lagergren, J., Andersson, G., Talbäck, M., Drefahl, S., Bihagen, E., Härkönen, J., Feychting, M., & Ljung, R. (2016). Marital status, education, and income in relation to the risk of esophageal and gastric cancer by histological type and site. *Cancer*, 122(2), 207–212. <https://doi.org/10.1002/cncr.29731>
- Lagergren, J., Bergström, R., Lindgren, A., & Nyrén, O. (1999). Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 340(11), 825–831. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401101>
- Lagergren, J., Lindam, A., & Mason, R. M. (2012). Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *International Journal of Cancer*, 131(6), E1048-1052. <https://doi.org/10.1002/ijc.27614>

- Lalanne, B., & Métra, G. (Eds.). (2017). *Le texte médical du Papyrus Ebers: Transcription hiéroglyphique, translittération, traduction, glossaire et index* (Editions Safran). Editions Safran.
- Lam, S. W., Wai, M., Lau, J. E., McNamara, M., Earl, M., & Udeh, B. (2017). Cost-Effectiveness Analysis of Second-Line Chemotherapy Agents for Advanced Gastric Cancer. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(1), 94–103. <https://doi.org/10.1002/phar.1870>
- Latta, R. B. (1977). Generalized Wilcoxon Statistics for the Two-Sample Problem with Censored Data. *Biometrika*, 64(3), 633–635. <https://doi.org/10.2307/2345346>
- Lauren, P. (1965). THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica*, 64, 31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
- Lazarevic, K., Nagorni, A., Rancic, N., Milutinovic, S., Stosic, L., & Ilijev, I. (2010). Dietary factors and gastric cancer risk: Hospital-based case control study. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 15(1), 89–93.
- Lee, C. S., Ryan, E. J., & Doherty, G. A. (2014). Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: The role of inflammation. *World Journal of Gastroenterology*, 20(14), 3751–3761. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3751>
- Lee, D.-W., Jang, M.-J., Lee, K.-H., Kim, T.-Y., Han, S.-W., Oh, D.-Y., Im, S.-A., & Kim, T.-Y. (2016). TTP or PFS as a surrogate endpoint in advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 34(15\_suppl), 4075–4075. [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.4075](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4075)
- Lee, E. Y., Lee, Y. Y., Suh, M., Choi, E., Mai, T. T. X., Cho, H., Park, B., Jun, J. K., Kim, Y., Oh, J. K., Ki, M., & Choi, K. S. (2018). Socioeconomic Inequalities in Stomach Cancer Screening in Korea, 2005–2015: After the Introduction of the National Cancer Screening Program. *Yonsei Medical Journal*, 59(8), 923–929. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.8.923>
- Lee, Y.-C., Chen, T. H.-H., Chiu, H.-M., Shun, C.-T., Chiang, H., Liu, T.-Y., Wu, M.-S., & Lin, J.-T. (2013). The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: A community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*, 62(5), 676–682. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302240>
- Lehouritis, P., Cummins, J., Stanton, M., Murphy, C. T., McCarthy, F. O., Reid, G., Urbaniak, C., Byrne, W. L., & Tangney, M. (2015). Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Scientific Reports*, 5, 14554. <https://doi.org/10.1038/srep14554>
- Levy-Piedbois, C., Durand-Zaleski, I., Juhel, H., Schmitt, C., Bellanger, A., & Piedbois, P. (2000). Cost-effectiveness of second-line treatment with irinotecan or infusional 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 11(2), 157–161. <https://doi.org/10.1023/a:1008358411251>
- Lewis, S., & Clarke, M. (2001). Forest plots: Trying to see the wood and the trees. *BMJ : British Medical Journal*, 322(7300), 1479–1480.
- Ley, R. E., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 124(4), 837–848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
- Liang, F., Zhang, S., Wang, Q., & Li, W. (2018). Treatment effects measured by restricted mean survival time in trials of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Annals of Oncology*, 29(5), 1320–1324. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy075>
- Limburg, P. J., Qiao, Y.-L., Mark, S. D., Wang, G.-Q., Perez-Perez, G. I., Blaser, M. J., Wu, Y.-P., Zou, X.-N., Dong, Z.-W., Taylor, P. R., & Dawsey, S. M. (2001). Helicobacter pylori Seropositivity and

- Subsite-Specific Gastric Cancer Risks in Linxian, China. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 93(3), 226–233. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.3.226>
- Lin, X. B., Dieleman, L. A., Ketabi, A., Bibova, I., Sawyer, M. B., Xue, H., Field, C. J., Baracos, V. E., & Gänzle, M. G. (2012). Irinotecan (CPT-11) chemotherapy alters intestinal microbiota in tumour bearing rats. *PLoS One*, 7(7), e39764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039764>
- Lin, X. B., Farhangfar, A., Valcheva, R., Sawyer, M. B., Dieleman, L., Schieber, A., Gänzle, M. G., & Baracos, V. (2014). The role of intestinal microbiota in development of irinotecan toxicity and in toxicity reduction through dietary fibres in rats. *PLoS One*, 9(1), e83644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083644>
- Lin, X.-J., Wang, C.-P., Liu, X.-D., Yan, K.-K., Li, S., Bao, H.-H., Zhao, L.-Y., & Liu, X. (2014). Body mass index and risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 44(9), 783–791. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu082>
- Liu, X., Jiang, J., Liao, Y., Tang, I., Zheng, E., Qiu, W., Lin, M., Wang, X., Ji, Y., Mei, K., Liu, Q., Chang, C. H., Wainberg, Z. A., Nel, A. E., & Meng, H. (2021). Combination Chemo-Immunotherapy for Pancreatic Cancer Using the Immunogenic Effects of an Irinotecan Silicasome Nanocarrier Plus Anti-PD-1. *Advanced Science*, 8(6), 2002147. <https://doi.org/10.1002/adv.202002147>
- Lokuhetty, D., Organisation mondiale de la santé, & Centre international de recherche sur le cancer. (2019). *WHO classification of tumours*. (5th Edition).
- Lordick, F., & Janjigian, Y. Y. (2016). Clinical impact of tumour biology in the management of gastroesophageal cancer. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 13(6), 348–360. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.15>
- Lorenzen, S., Hentrich, M., Haberl, C., Heinemann, V., Schuster, T., Seroneit, T., Roethling, N., Peschel, C., & Lordick, F. (2007). Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Results of a phase II trial. *Annals of Oncology*, 18(10), 1673–1679. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm269>
- Lueza, B., Rotolo, F., Bonastre, J., Pignon, J.-P., & Michiels, S. (2016). Bias and precision of methods for estimating the difference in restricted mean survival time from an individual patient data meta-analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0137-z>
- Lugli, A., Zlobec, I., Singer, G., Kopp Lugli, A., Terracciano, L. M., & Genta, R. M. (2007). Napoleon Bonaparte's gastric cancer: A clinicopathologic approach to staging, pathogenesis, and etiology. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, 4(1), 52–57. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0684>
- Luo, X., Qiu, J., Bai, S., & Tian, H. (2017). Weighted win loss approach for analyzing prioritized outcomes. *Statistics in Medicine*, 36(15), 2452–2465. <https://doi.org/10.1002/sim.7284>
- Luzuriaga, K., & Sullivan, J. L. (2010). Infectious mononucleosis. *The New England Journal of Medicine*, 362(21), 1993–2000. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1001116>
- Lynd, L. D., & O'Brien, B. J. (2004). Advances in risk-benefit evaluation using probabilistic simulation methods: An application to the prophylaxis of deep vein thrombosis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57(8), 795–803. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.12.012>
- Lyra-Gonzalez, I., Espin-Garcia, O., Krzyzanowska, M. K., Jang, R. W.-J., & Elimova, E. (2019). Comparison between phase III randomized clinical trials and their preceding phase II studies. *Annals of Oncology*, 30, v674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz263.011>
- Macdonald, J. S., & Gohmann, J. J. (1988). Chemotherapy of advanced gastric cancer: Present status, future prospects. *Seminars in Oncology*, 15(3 Suppl 4), 42–49.

- Macdonald, J. S., Hundahl, S., Smalley, S. R., O’Dea, D., & Mitchell, E. P. (2011). Gastric Cancer. In C. D. Blanke, C. Rödel, & M. S. Talamonti (Eds.), *Gastrointestinal Oncology* (pp. 101–138). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-13306-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-13306-0_5)
- MacDonald, J. S., Schein, P. S., Woolley, P. V., Smythe, T., Ueno, W., Hoth, D., Smith, F., Boiron, M., Gisselbrecht, C., Brunet, R., & Lagarde, C. (1980). 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Annals of Internal Medicine*, *93*(4), 533–536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-4-533>
- Maillet, D., Blay, J. Y., You, B., Rachdi, A., Gan, H. K., & Péron, J. (2016). The reporting of adverse events in oncology phase III trials: A comparison of the current status versus the expectations of the EORTC members. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *27*(1), 192–198. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv485>
- Majewski, I. J., Kluijdt, I., Cats, A., Scerri, T. S., de Jong, D., Kluin, R. J., Hansford, S., Hogervorst, F. B., Bosma, A. J., Hofland, I., Winter, M., Huntsman, D., Jonkers, J., Bahlo, M., & Bernards, R. (2013). An  $\alpha$ -E-catenin ( *CTNNA1* ) mutation in hereditary diffuse gastric cancer: *CTNNA1* in HDGC. *The Journal of Pathology*, *229*(4), 621–629. <https://doi.org/10.1002/path.4152>
- Makiyama, A., Arimizu, K., Hirano, G., Makiyama, C., Matsushita, Y., Shirakawa, T., Ohmura, H., Komoda, M., Uchino, K., Inadomi, K., Arita, S., Ariyama, H., Kusaba, H., Shinohara, Y., Kuwayama, M., Kajitani, T., Oda, H., Esaki, T., Akashi, K., & Baba, E. (2018). Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, *21*(3), 464–472. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0759-9>
- Makiyama, A., Sukawa, Y., Kashiwada, T., Kawada, J., Hosokawa, A., Horie, Y., Tsuji, A., Moriwaki, T., Tanioka, H., Shinozaki, K., Uchino, K., Yasui, H., Tsukuda, H., Nishikawa, K., Ishida, H., Yamana, T., Yamazaki, K., Hironaka, S., Esaki, T., ... Muro, K. (2020). Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *Journal of Clinical Oncology*, *38*(17), 1919–1927. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03077>
- Malaty, H. M. (2007). Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, *21*(2), 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.10.005>
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T. R., Bazzoli, F., Gensini, G. F., Gisbert, J. P., Graham, D. Y., Rokkas, T., El-Omar, E. M., Kuipers, E. J., & European Helicobacter Study Group. (2012). Management of Helicobacter pylori infection—The Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, *61*(5), 646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>
- Maloney, S. M., Hoover, C. A., Morejon-Lasso, L. V., & Prospero, J. R. (2020). Mechanisms of Taxane Resistance. *Cancers*, *12*(11), 3323. <https://doi.org/10.3390/cancers12113323>
- Manca, A., Asseburg, C., Bravo Vergel, Y., Seymour, M. T., Meade, A., Stephens, R., Parmar, M., & Sculpter, M. J. (2012). The Cost-Effectiveness of Different Chemotherapy Strategies for Patients with Poor Prognosis Advanced Colorectal Cancer (MRC FOCUS). *Value in Health*, *15*(1), 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.07.008>
- Mandrekar, S. J., & Sargent, D. J. (2009). Clinical Trial Designs for Predictive Biomarker Validation: Theoretical Considerations and Practical Challenges. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(24), 4027–4034. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3701>
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, *18*(1), 50–60. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>
- Mantel, N., & Haenszel, W. (1959). Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, *22*(4), 719–748.

- Mariette, C., Bruyère, E., Messenger, M., Pichot-Delahaye, V., Paye, F., Dumont, F., Brachet, D., Piessen, G., & FREGAT Working Group. (2013). Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: Which patients will benefit from surgery? *Annals of Surgical Oncology*, *20*(4), 1240–1249. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2687-6>
- Marin, J. J. G., Al-Abdulla, R., Lozano, E., Briz, O., Bujanda, L., M. Banales, J., & Macias, R. I. R. (2016). Mechanisms of Resistance to Chemotherapy in Gastric Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, *16*(3), 318–334. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150803125121>
- Marini, M., Bamias, G., Rivera-Nieves, J., Moskaluk, C. A., Hoang, S. B., Ross, W. G., Pizarro, T. T., & Cominelli, F. (2003). TNF-alpha neutralization ameliorates the severity of murine Crohn's-like ileitis by abrogation of intestinal epithelial cell apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(14), 8366–8371. <https://doi.org/10.1073/pnas.1432897100>
- Markiewski, M. M., DeAngelis, R. A., Benencia, F., Ricklin-Lichtsteiner, S. K., Koutoulaki, A., Gerard, C., Coukos, G., & Lambris, J. D. (2008). Modulation of the antitumor immune response by complement. *Nature Immunology*, *9*(11), 1225–1235. <https://doi.org/10.1038/ni.1655>
- Maroun, J. A., Anthony, L. B., Blais, N., Burkes, R., Dowden, S. D., Dranitsaris, G., Samson, B., Shah, A., Thirlwell, M. P., Vincent, M. D., & Wong, R. (2007). Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: A consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, *14*(1), 13–20.
- Marwitz, T., Hüneburg, R., Spier, I., Lau, J.-F., Kristiansen, G., Lingohr, P., Kalff, J. C., Aretz, S., Nattermann, J., & Strassburg, C. P. (2020). Hereditary Diffuse Gastric Cancer: A Comparative Cohort Study According to Pathogenic Variant Status. *Cancers*, *12*(12), 3726. <https://doi.org/10.3390/cancers12123726>
- Mathijssen, R. H., van Alphen, R. J., Verweij, J., Loos, W. J., Nooter, K., Stoter, G., & Sparreboom, A. (2001). Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *7*(8), 2182–2194.
- Matsuo, T., Ito, M., Takata, S., Tanaka, S., Yoshihara, M., & Chayama, K. (2011). Low prevalence of Helicobacter pylori-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter*, *16*(6), 415–419. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00889.x>
- McGlothlin, A. E., & Lewis, R. J. (2014). Minimal clinically important difference: Defining what really matters to patients. *JAMA*, *312*(13), 1342–1343. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13128>
- McGranahan, N., & Swanton, C. (2017). Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell*, *168*(4), 613–628. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.018>
- Melo, M. L. P., Brito, G. A. C., Soares, R. C., Carvalho, S. B. L. M., Silva, J. V., Soares, P. M. G., Vale, M. L., Souza, M. H. L. P., Cunha, F. Q., & Ribeiro, R. A. (2008). Role of cytokines (TNF-alpha, IL-1beta and KC) in the pathogenesis of CPT-11-induced intestinal mucositis in mice: Effect of pentoxifylline and thalidomide. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *61*(5), 775–784. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0534-4>
- Merrouche, Y., Extra, J. M., Abigeres, D., Bugat, R., Catimel, G., Suc, E., Marty, M., Hérait, P., Mahjoubi, M., & Armand, J. P. (1997). High dose-intensity of irinotecan administered every 3 weeks in advanced cancer patients: A feasibility study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *15*(3), 1080–1086. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1080>
- Methy, N., Bedenne, L., & Bonnetain, F. (2010). Surrogate endpoints for overall survival in digestive

- oncology trials: Which candidates? A questionnaire survey among clinicians and methodologists. *BMC Cancer*, 10, 277. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-277>
- Michiels, S., Le Maître, A., Buyse, M., Burzykowski, T., Maillard, E., Bogaerts, J., Vermorken, J. B., Budach, W., Pajak, T. F., Ang, K. K., Bourhis, J., Pignon, J.-P., & MARCH and MACH-NC Collaborative Groups. (2009). Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: Meta-analyses of individual patient data. *The Lancet. Oncology*, 10(4), 341–350. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70023-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70023-3)
- Michiels, S., Piedbois, P., Burdett, S., Syz, N., Stewart, L., & Pignon, J.-P. (2005). Meta-analysis when only the median survival times are known: A comparison with individual patient data results. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 21(1), 119–125. <https://doi.org/10.1017/s0266462305050154>
- Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Kramer, J. L., Rowland, J. H., Stein, K. D., Alteri, R., & Jemal, A. (2016). Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(4), 271–289. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>
- Ming, S. C. (1977). Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*, 39(6), 2475–2485. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197706\)39:6<2475::aid-cnrc2820390626>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197706)39:6<2475::aid-cnrc2820390626>3.0.co;2-l)
- Mitry, E., Taïeb, J., Artru, P., Boige, V., Vaillant, J.-N., Clavero-Fabri, M.-C., Ducreux, M., & Rougier, P. (2004). Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Annals of Oncology*, 15(5), 765–769. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh182>
- Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., Park, Y. H., Kim, S.-B., Tamura, K., Andre, F., Iwata, H., Ito, Y., Tsurutani, J., Sohn, J., Denduluri, N., Perrin, C., Aogi, K., Tokunaga, E., Im, S.-A., Lee, K. S., Hurvitz, S. A., Cortes, J., ... Krop, I. (2020). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
- Moehler, M., Eimermacher, A., Siebler, J., Höhler, T., Wein, A., Menges, M., Flieger, D., Junginger, T., Geer, T., Gracien, E., Galle, P. R., & Heike, M. (2005). Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 92(12), 2122–2128. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602649>
- Moehler, M. H., Dvorkin, M., Ozguroglu, M., Ryu, M., Muntean, A. S., Lonardi, S., Nechaeva, M., Campos Bragagnoli, A. S., Coskun, H. S., Cubillo Gracián, A., Takano, T., Wong, R., Safran, H., Vaccaro, G. M., Boku, N., Conti, I., Hong, J., Xiong, H., Taieb, J., & Bang, Y.-J. (2020). Results of the JAVELIN Gastric 100 phase 3 trial: Avelumab maintenance following first-line (1L) chemotherapy (CTx) vs continuation of CTx for HER2– advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC). *Journal of Clinical Oncology*, 38(4\_suppl), 278–278. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.278](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.278)
- Moehler, M., Kanzler, S., Geissler, M., Raedle, J., Ebert, M. P., Daum, S., Flieger, D., Seufferlein, T., Galle, P. R., Hoehler, T., & Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Germany. (2010). A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 21(1), 71–77. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp269>
- Moehler, M., Shitara, K., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., Wyrwicz, L., & Yamaguchi, K. (2020). LBA6\_PR - Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal

- adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl\_4): S1142-S1215. [10.1016/annonc/annonc325](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc325).
- Moertel, C. G., & Lavin, P. T. (1979). Phase II-III chemotherapy studies in advanced gastric cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Treatment Reports*, 63(11–12), 1863–1869.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gotzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M., & Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340(mar23 1), c869–c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>
- Moiseyenko, V., Van Cutsem E, E., Tjulandin, S., Pusch, S., & et al. (2002). Docetaxel-cisplatin-5-FU (CD) versus cisplatin-5-FU (CF) as first line therapy for gastric cancer: Interim analysis results on efficacy and safety in a multicenter randomized phase III study. *Clinical Cancer Research*, 25(1).
- Montagnani, F., Turrisi, G., Marinozzi, C., Aliberti, C., & Fiorentini, G. (2011). Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 14(1), 50–55. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0007-7>
- Mori, K., Hirose, T., Machida, S., & Tominaga, K. (1998). [Kampo medicines for the prevention of irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small cell lung cancer]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 25(8), 1159–1163.
- Moyé, L. A. (2003). *Multiple Analyses in Clinical Trials: Fundamentals for Investigators*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/b97513>
- Moyé, L. A., Davis, B. R., & Hawkins, C. M. (1992). Analysis of a clinical trial involving a combined mortality and adherence dependent interval censored endpoint. *Statistics in Medicine*, 11(13), 1705–1717. <https://doi.org/10.1002/sim.4780111305>
- Mroczyńska, M., Gałęcka, M., Szachta, P., Kamoda, D., Libudzisz, Z., & Roszak, D. (2013).  $\beta$ -glucuronidase and  $\beta$ -glucosidase Activity in Stool Specimens of Children with Inflammatory Bowel Disease. *Polish Journal of Microbiology*, 62(3), 319–325. <https://doi.org/10.33073/pjm-2013-043>
- Muro, K., Lordick, F., Tsushima, T., Pentheroudakis, G., Baba, E., Lu, Z., Cho, B. C., Nor, I. M., Ng, M., Chen, L.-T., Kato, K., Li, J., Ryu, M.-H., Zamanian, W. I. W., Yong, W.-P., Yeh, K.-H., Nakajima, T. E., Shitara, K., Kawakami, H., ... Douillard, J.-Y. (2019). Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: A JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology*, 30(1), 34–43. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy498>
- Murphy, G., Dawsey, S. M., Engels, E. A., Ricker, W., Parsons, R., Etemadi, A., Lin, S.-W., Abnet, C. C., & Freedman, N. D. (2015). Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 13(13), 2282–2289.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.040>
- Murphy, G., Pfeiffer, R., Camargo, M. C., & Rabkin, C. S. (2009). Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*, 137(3), 824–833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>
- Nakajima, M., Sawada, H., Yamada, Y., Watanabe, A., Tatsumi, M., Yamashita, J., Matsuda, M., Sakaguchi, T., Hirao, T., & Nakano, H. (1999). The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer*, 85(9), 1894–1902. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990501\)85:9<1894::aid-cnrc3>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990501)85:9<1894::aid-cnrc3>3.0.co;2-j)



- Nakamura, K., Shibata, T., Takashima, A., Yamamoto, S., & Fukuda, H. (2012). Evaluation of Three Definitions of Progression-free Survival in Preoperative Cancer Therapy (JCOG0801-A). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 42(10), 896–902. <https://doi.org/10.1093/jjco/hys122>
- Nakamura, K., Sugano, H., & Takagi, K. (1968). Carcinoma of the stomach in incipient phase: Its histogenesis and histological appearances. *Gan*, 59(3), 251–258.
- Nakao, T., Kurita, N., Komatsu, M., Yoshikawa, K., Iwata, T., Utusnomiya, T., & Shimada, M. (2012). Irinotecan injures tight junction and causes bacterial translocation in rat. *The Journal of Surgical Research*, 173(2), 341–347. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.10.003>
- Narahara, H., Iishi, H., Imamura, H., Tsuburaya, A., Chin, K., Imamoto, H., Esaki, T., Furukawa, H., Hamada, C., & Sakata, Y. (2011). Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 14(1), 72–80. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0009-5>
- Narita, M., Nagai, E., Hagiwara, H., Aburada, M., Yokoi, T., & Kamataki, T. (1993). Inhibition of beta-glucuronidase by natural glucuronides of kampo medicines using glucuronide of SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) as a substrate. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 23(1), 5–10.
- Naylor, C. D., Chen, E., & Strauss, B. (1992). Measured enthusiasm: Does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Annals of Internal Medicine*, 117(11), 916–921. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-11-916>
- Naz, H., Islam, A., Waheed, A., Sly, W. S., Ahmad, F., & Hassan, Md. I. (2013). Human  $\beta$ -Glucuronidase: Structure, Function, and Application in Enzyme Replacement Therapy. *Rejuvenation Research*, 16(5), 352–363. <https://doi.org/10.1089/rej.2013.1407>
- Neugut, A. I., Hayek, M., & Howe, G. (1996). Epidemiology of gastric cancer. *Seminars in Oncology*, 23(3), 281–291.
- Newcombe, R. G. (2006). A deficiency of the odds ratio as a measure of effect size. *Statistics in Medicine*, 25(24), 4235–4240. <https://doi.org/10.1002/sim.2683>
- Nishikawa, K., Fujitani, K., Inagaki, H., Akamaru, Y., Tokunaga, S., Takagi, M., Tamura, S., Sugimoto, N., Shigematsu, T., Yoshikawa, T., Ishiguro, T., Nakamura, M., Morita, S., Miyashita, Y., Tsuburaya, A., Sakamoto, J., & Tsujinaka, T. (2015). Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: TRICS trial. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 51(7), 808–816. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.02.009>
- Nitta, K., Yokokura, T., Sawada, S., Kunimoto, T., Tanaka, T., Uehara, N., Baba, H., Takeuchi, M., Miyasaka, T., & Mutai, M. (1987). [Antitumor activity of new derivatives of camptothecin]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 14(3 Pt 2), 850–857.
- Noguchi, Y., Yoshikawa, T., Tsuburaya, A., Motohashi, H., Karpeh, M. S., & Brennan, M. F. (2000). Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer*, 89(11), 2237–2246.
- Nomura, A. M. Y., Wilkens, L. R., Henderson, B. E., Epplein, M., & Kolonel, L. N. (2012). The association of cigarette smoking with gastric cancer: The multiethnic cohort study. *Cancer Causes & Control*, 23(1), 51–58. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9854-0>
- Noordzij, M., van Diepen, M., Caskey, F. C., & Jager, K. J. (2017). Relative risk versus absolute risk: One cannot be interpreted without the other. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(suppl\_2), ii13–ii18. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw465>
- Nunn, J. F. (2002). *Ancient Egyptian medicine*. University of Oklahoma Press.

- O'Brien, P. C. (1984). Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics*, *40*(4), 1079–1087.
- Okines, A. F. C., Norman, A. R., McCloud, P., Kang, Y.-K., & Cunningham, D. (2009). Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: Evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *20*(9), 1529–1534. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp047>
- Olkin, I. (1995). Meta-analysis: Reconciling the results of independent studies. *Statistics in Medicine*, *14*(5–7), 457–472. <https://doi.org/10.1002/sim.4780140507>
- Olnes, M. J., & Martinson, H. A. (2021). Recent advances in immune therapies for gastric cancer. *Cancer Gene Therapy*, *28*(9), 924–934. <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00310-y>
- Oza, A. M., Cook, A. D., Pfisterer, J., Embleton, A., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., Carey, M. S., Beale, P., Cervantes, A., Park-Simon, T.-W., Rustin, G., Joly, F., Mirza, M. R., Plante, M., Quinn, M., Poveda, A., Jayson, G. C., Stark, D., ... ICON7 trial investigators. (2015). Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet. Oncology*, *16*(8), 928–936. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
- Paci, A., Veal, G., Bardin, C., Levêque, D., Widmer, N., Beijnen, J., Astier, A., & Chatelut, E. (2014). Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1—Cytotoxics. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *50*(12), 2010–2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.014>
- Pak, K., Uno, H., Kim, D. H., Tian, L., Kane, R. C., Takeuchi, M., Fu, H., Claggett, B., & Wei, L.-J. (2017). Interpretability of Cancer Clinical Trial Results Using Restricted Mean Survival Time as an Alternative to the Hazard Ratio. *JAMA Oncology*, *3*(12), 1692. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2797>
- Panageas, K. S., Ben-Porat, L., Dickler, M. N., Chapman, P. B., & Schrag, D. (2007). When you look matters: The effect of assessment schedule on progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute*, *99*(6), 428–432. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk091>
- Panda, A., Mehnert, J. M., Hirshfield, K. M., Riedlinger, G., Damare, S., Saunders, T., Kane, M., Sokol, L., Stein, M. N., Poplin, E., Rodriguez-Rodriguez, L., Silk, A. W., Aisner, J., Chan, N., Malhotra, J., Frankel, M., Kaufman, H. L., Ali, S., Ross, J. S., ... Ganesan, S. (2018). Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *110*(3), 316–320. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx213>
- Panebianco, C., Andriulli, A., & Paziienza, V. (2018). Pharmacomicrobiomics: Exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies. *Microbiome*, *6*(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0483-7>
- Paoletti, X., Oba, K., Bang, Y.-J., Bleiberg, H., Boku, N., Bouché, O., Catalano, P., Fuse, N., Michiels, S., Moehler, M., Morita, S., Ohashi, Y., Ohtsu, A., Roth, A., Rougier, P., Sakamoto, J., Sargent, D., Sasako, M., Shitara, K., ... Buyse, M. (2013). Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Advanced/Recurrent Gastric Cancer Trials: A Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *105*(21), 1667–1670. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt269>
- Park, D. I., Yun, J. W., Park, J. H., Oh, S. J., Kim, H. J., Cho, Y. K., Sohn, C. I., Jeon, W. K., Kim, B. I., Yoo, C. H., Son, B. H., Cho, E. Y., Chae, S. W., Kim, E.-J., Sohn, J. H., Ryu, S. H., & Sepulveda, A. R. (2006). HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, *51*(8), 1371–1379. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-9057-1>
- Park, S., Lee, J., Kim, Y. H., Park, J., Shin, J.-W., & Nam, S. (2016). Clinical Relevance and Molecular

- Phenotypes in Gastric Cancer, of TP53 Mutations and Gene Expressions, in Combination With Other Gene Mutations. *Scientific Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/srep34822>
- Parkin, D. M. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*, 118(12), 3030–3044. <https://doi.org/10.1002/ijc.21731>
- Parmar, M. K., Torri, V., & Stewart, L. (1998). Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Statistics in Medicine*, 17(24), 2815–2834. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19981230\)17:24<2815::aid-sim110>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19981230)17:24<2815::aid-sim110>3.0.co;2-8)
- Peek, R. M., & Blaser, M. J. (2002). Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nature Reviews. Cancer*, 2(1), 28–37. <https://doi.org/10.1038/nrc703>
- Peleteiro, B., Castro, C., Morais, S., Ferro, A., & Lunet, N. (2015). Worldwide Burden of Gastric Cancer Attributable to Tobacco Smoking in 2012 and Predictions for 2020. *Digestive Diseases and Sciences*, 60(8), 2470–2476. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3624-x>
- Peleteiro, B., Lopes, C., Figueiredo, C., & Lunet, N. (2011). Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *British Journal of Cancer*, 104(1), 198–207. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605993>
- Peleteiro, B., Severo, M., La Vecchia, C., & Lunet, N. (2014). Model-based patterns in stomach cancer mortality worldwide. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 23(6), 524–531. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328364f2b6>
- Péron, J., Buyse, M., Ozenne, B., Roche, L., & Roy, P. (2018). An extension of generalized pairwise comparisons for prioritized outcomes in the presence of censoring. *Statistical Methods in Medical Research*, 27(4), 1230–1239. <https://doi.org/10.1177/0962280216658320>
- Péron, J., Giai, J., Maucort-Boulch, D., & Buyse, M. (2019). The Benefit-Risk Balance of Nab-Paclitaxel in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*, 48(2), 275–280. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001234>
- Péron, J., Idhaj, M., Maucort-Boulch, D., Giai, J., Roy, P., Collette, L., Buyse, M., & Ozenne, B. (2021). Correcting the bias of the net benefit estimator due to right-censored observations. *Biometrical Journal*. <https://doi.org/10.1002/bimj.202000001>
- Péron, J., Maillet, D., Gan, H. K., Chen, E. X., & You, B. (2013). Adherence to CONSORT Adverse Event Reporting Guidelines in Randomized Clinical Trials Evaluating Systemic Cancer Therapy: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*, 31(31), 3957–3963. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3981>
- Péron, J., Roy, P., Ozenne, B., Roche, L., & Buyse, M. (2016). The Net Chance of a Longer Survival as a Patient-Oriented Measure of Treatment Benefit in Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology*, 2(7), 901–905. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6359>
- Peto, R., & Peto, J. (1972). Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, 135(2), 185. <https://doi.org/10.2307/2344317>
- Petrelli, F., & Barni, S. (2014). Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: An analysis of the first-line phase III trials. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 31(1), 776. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0776-4>
- Piedbois, P., & Buyse, M. (2004). Meta-Analyses Based on Abstracted Data: A Step in the Right Direction, but Only a First Step. *Journal of Clinical Oncology*, 22(19), 3839–3841. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.924>
- Pignon, J. P., & Hill, C. (2001). Meta-analyses of randomised clinical trials in oncology. *The Lancet. Oncology*, 2(8), 475–482. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00453-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00453-3)
- Pitot, H. C., Wender, D. B., O'Connell, M. J., Schroeder, G., Goldberg, R. M., Rubin, J., Mailliard, J. A.,

- Knost, J. A., Ghosh, C., Kirschling, R. J., Levitt, R., & Windschitl, H. E. (1997). Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *15*(8), 2910–2919. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.8.2910>
- Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., Forman, D., & de Martel, C. (2015). Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*, *136*(2), 487–490. <https://doi.org/10.1002/ijc.28999>
- Pocock, S. J., Ariti, C. A., Collier, T. J., & Wang, D. (2012). The win ratio: A new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *European Heart Journal*, *33*(2), 176–182. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr352>
- Powell, J., & McConkey, C. C. (1990). Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *British Journal of Cancer*, *62*(3), 440–443. <https://doi.org/10.1038/bjc.1990.314>
- Pozzo, C., Barone, C., Szanto, J., Padi, E., Peschel, C., Bükki, J., Gorbunova, V., Valvere, V., Zaluski, J., Biakhov, M., Zuber, E., Jacques, C., & Bugat, R. (2004). Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: Results of a randomized phase II study. *Annals of Oncology*, *15*(12), 1773–1781. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh473>
- Preusser, P., Wilke, H., Achterrath, W., Fink, U., Lenaz, L., Heinicke, A., Meyer, J., Meyer, H. J., & Buente, H. (1989). Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *7*(9), 1310–1317. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.9.1310>
- Prijovich, Z. M., Chen, K.-C., & Roffler, S. R. (2009). Local enzymatic hydrolysis of an endogenously generated metabolite can enhance CPT-11 anticancer efficacy. *Molecular Cancer Therapeutics*, *8*(4), 940–946. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0812>
- Pusztaszeri, M. P., Genta, R. M., & Cryer, B. L. (2007). Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: Clinical and pathologic considerations. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, *4*(8), 442–453. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0896>
- Qi, W.-X., Shen, Z., Lin, F., Sun, Y.-J., Min, D.-L., Tang, L.-N., He, A.-N., & Yao, Y. (2013). Overall survival benefits for irinotecan-containing regimens as first-line treatment for advanced gastric cancer: An updated meta-analysis of ten randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*, *132*(2), E66–73. <https://doi.org/10.1002/ijc.27775>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, *464*(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Qin, Y., Kang, A., Zhou, G., Wang, H., Wei, W., Cao, Y., Chen, Y., Wang, J., Shi, Y., Tang, Y., & Jiang, J. (2018). Carboxylesterase and UDP-glucuronosyltransferases mediated metabolism of irinotecan: In vitro and in vivo insights from quantitative ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry analysis. *Biomedical Chromatography: BMC*, *32*(10), e4320. <https://doi.org/10.1002/bmc.4320>
- Räihä, M. R., & Puolakkainen, P. A. (2018). Tumor-associated macrophages (TAMs) as biomarkers for gastric cancer: A review. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, *4*(3), 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.07.001>
- Ramchandani, R., Schoenfeld, D. A., & Finkelstein, D. M. (2016). Global rank tests for multiple, possibly censored, outcomes. *Biometrics*, *72*(3), 926–935. <https://doi.org/10.1111/biom.12475>
- Rauch, G., Jahn-Eimermacher, A., Brannath, W., & Kieser, M. (2014). Opportunities and challenges of

- combined effect measures based on prioritized outcomes. *Statistics in Medicine*, 33(7), 1104–1120. <https://doi.org/10.1002/sim.6010>
- Rauch, G., Kunzmann, K., Kieser, M., Wegscheider, K., König, J., & Eulenburg, C. (2018). A weighted combined effect measure for the analysis of a composite time-to-first-event endpoint with components of different clinical relevance. *Statistics in Medicine*, 37(5), 749–767. <https://doi.org/10.1002/sim.7531>
- Redinbo, M. R., Stewart, L., Kuhn, P., Champoux, J. J., & Hol, W. G. (1998). Crystal structures of human topoisomerase I in covalent and noncovalent complexes with DNA. *Science (New York, N.Y.)*, 279(5356), 1504–1513.
- Richardson, G., & Dobish, R. (2007a). Chemotherapy induced diarrhea. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 13(4), 181–198. <https://doi.org/10.1177/1078155207077335>
- Richardson, G., & Dobish, R. (2007b). Chemotherapy induced diarrhea. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 13(4), 181–198. <https://doi.org/10.1177/1078155207077335>
- Riley, R. D., Lambert, P. C., & Abo-Zaid, G. (2010). Meta-analysis of individual participant data: Rationale, conduct, and reporting. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 340, c221. <https://doi.org/10.1136/bmj.c221>
- Roberts, A. B., Wallace, B. D., Venkatesh, M. K., Mani, S., & Redinbo, M. R. (2013). Molecular insights into microbial  $\beta$ -glucuronidase inhibition to abrogate CPT-11 toxicity. *Molecular Pharmacology*, 84(2), 208–217. <https://doi.org/10.1124/mol.113.085852>
- Rod, T. O., & Midtvedt, T. (1977). Origin of intestinal beta-glucuronidase in germfree, monocontaminated and conventional rats. *Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica. Section B, Microbiology*, 85(4), 271–276.
- Rodriguez, M. A., Walters, R. S., & Burke, T. W. (Eds.). (2013). *60 Years of Survival Outcomes at The University of Texas MD Anderson Cancer Center*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5197-6>
- Rokkas, T., Rokka, A., & Portincasa, P. (2017). A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer. *Annals of Gastroenterology*, 30(4), 414–423. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0144>
- Rota, M., Alicandro, G., Pelucchi, C., Bonzi, R., Bertuccio, P., Hu, J., Zhang, Z.-F., Johnson, K. C., Palli, D., Ferraroni, M., Yu, G.-P., Galeone, C., López-Carrillo, L., Muscat, J., Lunet, N., Ferro, A., Ye, W., Plymoth, A., Malekzadeh, R., ... La Vecchia, C. (2020). Education and gastric cancer risk—An individual participant data meta-analysis in the StoP project consortium. *International Journal of Cancer*, 146(3), 671–681. <https://doi.org/10.1002/ijc.32298>
- Roth, A. D., Fazio, N., Stupp, R., Falk, S., Bernhard, J., Saletti, P., Köberle, D., Borner, M. M., Rufibach, K., Maibach, R., Wernli, M., Leslie, M., Glynne-Jones, R., Widmer, L., Seymour, M., de Braud, F., & Swiss Group for Clinical Cancer Research. (2007). Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(22), 3217–3223. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0135>
- Rothenberg, M. L., Meropol, N. J., Poplin, E. A., Van Cutsem, E., & Wadler, S. (2001). Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: Summary findings of an independent panel. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(18), 3801–3807. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.18.3801>

- Rougier, P., Ducreux, M., Mahjoubi, M., Pignon, J. P., Bellefqih, S., Oliveira, J., Bognel, C., Lasser, P., Ychou, M., & Elias, D. (1994). Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *30A*(9), 1263–1269. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(94\)90170-8](https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)90170-8)
- Rowland, A., Miners, J. O., & Mackenzie, P. I. (2013). The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *45*(6), 1121–1132. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.02.019>
- Roy, A. C., Park, S. R., Cunningham, D., Kang, Y. K., Chao, Y., Chen, L. T., Rees, C., Lim, H. Y., Tabertero, J., Ramos, F. J., Kujundzic, M., Cardic, M. B., Yeh, C. G., & de Gramont, A. (2013). A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma†. *Annals of Oncology*, *24*(6), 1567–1573. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt002>
- Roy, A., Cunningham, D., Hawkins, R., Sörbye, H., Adenis, A., Barcelo, J.-R., Lopez-Vivanco, G., Adler, G., Canon, J.-L., Lofts, F., Castanon, C., Fonseca, E., Rixe, O., Aparicio, J., Cassinello, J., Nicolson, M., Mousseau, M., Schalhorn, A., D'Hondt, L., ... Misset, J.-L. (2012). Docetaxel combined with irinotecan or 5-fluorouracil in patients with advanced oesophago-gastric cancer: A randomised phase II study. *British Journal of Cancer*, *107*(3), 435–441. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.286>
- Royston, P., & Parmar, M. K. (2013). Restricted mean survival time: An alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Medical Research Methodology*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-152>
- Royston, P., & Parmar, M. K. B. (2011). The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Statistics in Medicine*, *30*(19), 2409–2421. <https://doi.org/10.1002/sim.4274>
- Royston, P., Parmar, M. K. B., & Altman, D. G. (2008). Visualizing length of survival in time-to-event studies: A complement to Kaplan-Meier plots. *Journal of the National Cancer Institute*, *100*(2), 92–97. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm265>
- Rücker, G., & Schumacher, M. (2008). Simpson's paradox visualized: The example of the Rosiglitazone meta-analysis. *BMC Medical Research Methodology*, *8*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-34>
- Rücker, G., Schwarzer, G., Carpenter, J. R., & Schumacher, M. (2008). Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Medical Research Methodology*, *8*, 79. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-79>
- Ryu, M.-H., Yoo, C., Kim, J. G., Ryoo, B.-Y., Park, Y. S., Park, S. R., Han, H.-S., Chung, I. J., Song, E.-K., Lee, K. H., Kang, S. Y., & Kang, Y.-K. (2015). Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *European Journal of Cancer*, *51*(4), 482–488. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.015>
- Saad, E. D., & Buyse, M. (2012). Overall survival: Patient outcome, therapeutic objective, clinical trial end point, or public health measure? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *30*(15), 1750–1754. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6359>
- Saad, E. D., & Buyse, M. (2016). Statistical controversies in clinical research: End points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. *Annals of Oncology*, *27*(3), 373–378. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv562>
- Saad, E. D., & Katz, A. (2009). Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: Often used, sometimes loosely defined. *Annals of Oncology*, *20*(3),

- 460–464. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn670>
- Saad, E. D., Katz, A., Hoff, P. M., & Buyse, M. (2010). Progression-free survival as surrogate and as true end point: Insights from the breast and colorectal cancer literature. *Annals of Oncology*, *21*(1), 7–12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp523>
- Saad, E. D., Zalberg, J. R., Péron, J., Coart, E., Burzykowski, T., & Buyse, M. (2018). Understanding and Communicating Measures of Treatment Effect on Survival: Can We Do Better? *Journal of the National Cancer Institute*, *110*(3), 232–240. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx179>
- Saijo, N. (1996). Clinical Trials of Irinotecan Hydrochloride (CPT, Campto Injection, Topotecin Injection) in Japan. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *803*(1 The Camptothe), 292–305. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb26399.x>
- Sakai, H., Sato, T., Hamada, N., Yasue, M., Ikari, A., Kakinoki, B., & Takeguchi, N. (1997). Thromboxane A<sub>2</sub>, released by the anti-tumour drug irinotecan, is a novel stimulator of Cl<sup>-</sup> secretion in isolated rat colon. *The Journal of Physiology*, *505* ( Pt 1), 133–144.
- Sakai, K., Mori, S., Kawamoto, T., Taniguchi, S., Kobori, O., Morioka, Y., Kuroki, T., & Kano, K. (1986). Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*, *77*(5), 1047–1052.
- Sakamoto, J., Chin, K., Kondo, K., Kojima, H., Terashima, M., Yamamura, Y., Tsujinaka, T., Hyodo, I., Koizumi, W., & Clinical Study Group of Capecitabine. (2006). Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anti-Cancer Drugs*, *17*(2), 231–236. <https://doi.org/10.1097/00001813-200602000-00016>
- Sakata, Y., Ohtsu, A., Horikoshi, N., Sugimachi, K., Mitachi, Y., & Taguchi, T. (1998). Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *34*(11), 1715–1720. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00211-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00211-1)
- Saliba, F., Hagipantelli, R., Misset, J. L., Bastian, G., Vassal, G., Bonnay, M., Herait, P., Cote, C., Mahjoubi, M., Mignard, D., & Cvitkovic, E. (1998). Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: A prospective assessment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *16*(8), 2745–2751. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2745>
- Saltz, L. B., Cox, J. V., Blanke, C., Rosen, L. S., Fehrenbacher, L., Moore, M. J., Maroun, J. A., Ackland, S. P., Locker, P. K., Pirota, N., Elfring, G. L., & Miller, L. L. (2000). Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *The New England Journal of Medicine*, *343*(13), 905–914. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431302>
- Sanghani, S. P., Quinney, S. K., Fredenburg, T. B., Davis, W. I., Murry, D. J., & Bosron, W. F. (2004). Hydrolysis of irinotecan and its oxidative metabolites, 7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin and 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino]-carbonyloxycamptothecin, by human carboxylesterases CES1A1, CES2, and a newly expressed carboxylesterase isoenzyme, CES3. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, *32*(5), 505–511. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.5.505>
- Sankoh, A. J., Li, H., & D'Agostino, R. B. (2014). Use of composite endpoints in clinical trials. *Statistics in Medicine*, *33*(27), 4709–4714. <https://doi.org/10.1002/sim.6205>
- Sargent, D. J., Patiyil, S., Yothers, G., Haller, D. G., Gray, R., Benedetti, J., Buyse, M., Labianca, R., Seitz, J. F., O'Callaghan, C. J., Francini, G., Grothey, A., O'Connell, M., Catalano, P. J., Kerr, D., Green, E., Wieand, H. S., Goldberg, R. M., de Gramont, A., & ACCENT Group. (2007). End points for colon cancer adjuvant trials: Observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *Journal*

- of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(29), 4569–4574. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4323>
- Schemper, M., & Smith, T. L. (1996). A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled Clinical Trials*, 17(4), 343–346. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(96\)00075-x](https://doi.org/10.1016/0197-2456(96)00075-x)
- Schnipper, L. E., Davidson, N. E., Wollins, D. S., Tyne, C., Blayney, D. W., Blum, D., Dicker, A. P., Ganz, P. A., Hoverman, J. R., Langdon, R., Lyman, G. H., Meropol, N. J., Mulvey, T., Newcomer, L., Peppercorn, J., Polite, B., Raghavan, D., Rossi, G., Saltz, L., ... American Society of Clinical Oncology, null. (2015). American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(23), 2563–2577. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6706>
- Sereno, M., Aguayo, C., Guillén Ponce, C., Gómez-Raposo, C., Zambrana, F., Gómez-López, M., & Casado, E. (2011). Gastric tumours in hereditary cancer syndromes: Clinical features, molecular biology and strategies for prevention. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 13(9), 599–610. <https://doi.org/10.1007/s12094-011-0705-y>
- Serlin, O., Wolkoff, J. S., Amadeo, J. M., & Keehn, R. J. (1969). Use of 5-fluorodeoxyuridine (FUDR) as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer*, 24(2), 223–228. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196908\)24:2<223::AID-CNCR2820240203>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196908)24:2<223::AID-CNCR2820240203>3.0.CO;2-U)
- Seruga, B., Pond, G. R., Hertz, P. C., Amir, E., Ocana, A., & Tannock, I. F. (2012). Comparison of absolute benefits of anticancer therapies determined by snapshot and area methods. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(11), 2977–2982. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds174>
- Sexton, R. E., Al Hallak, M. N., Diab, M., & Azmi, A. S. (2020). Gastric cancer: A comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer and Metastasis Reviews*, 39(4), 1179–1203. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3>
- Seymour, M. T., Thompson, L. C., Wasan, H. S., Middleton, G., Brewster, A. E., Shepherd, S. F., O'Mahony, M. S., Maughan, T. S., Parmar, M., & Langley, R. E. (2011). Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): An open-label, randomised factorial trial. *The Lancet*, 377(9779), 1749–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60399-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60399-1)
- Shaffer, M. L., & Watterberg, K. L. (2006). Joint distribution approaches to simultaneously quantifying benefit and risk. *BMC Medical Research Methodology*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-48>
- Shah, M. A., Janjigian, Y. Y., Stoller, R., Shibata, S., Kemeny, M., Krishnamurthi, S., Su, Y. B., Ocean, A., Capanu, M., Mehrotra, B., Ritch, P., Henderson, C., & Kelsen, D. P. (2015). Randomized Multi-center Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(33), 3874–3879. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.7465>
- Sharma, M. R., & Schilsky, R. L. (2011). Role of randomized phase III trials in an era of effective targeted therapies. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 9(4), 208–214. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.190>
- Shaw, P. A. (2018). Use of composite outcomes to assess risk–benefit in clinical trials. *Clinical Trials*, 15(4), 352–358. <https://doi.org/10.1177/1740774518784010>
- Shibata, D., & Weiss, L. M. (1992). Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *The American*



*Journal of Pathology*, 140(4), 769–774.

- Shimada, H., Fukagawa, T., Haga, Y., & Oba, K. (2016). Does remnant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the Task Force of Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*, 19(2), 339–349. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0582-0>
- Shin, N.-R., Whon, T. W., & Bae, J.-W. (2015). Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*, 33(9), 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>
- Shinohara, H., Killion, J. J., Bucana, C. D., Yano, S., & Fidler, I. J. (1999). Oral administration of the immunomodulator JBT-3002 induces endogenous interleukin 15 in intestinal macrophages for protection against irinotecan-mediated destruction of intestinal epithelium. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 5(8), 2148–2156.
- Shinozaki-Ushiku, A., Kunita, A., & Fukayama, M. (2015). Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (Review). *International Journal of Oncology*, 46(4), 1421–1434. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2856>
- Shiozawa, T., Tadokoro, J., Fujiki, T., Fujino, K., Kakihata, K., Masatani, S., Morita, S., Gemma, A., & Boku, N. (2013). Risk Factors for Severe Adverse Effects and Treatment-related Deaths in Japanese Patients Treated with Irinotecan-based Chemotherapy: A Postmarketing Survey†. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 43(5), 483–491. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt040>
- Shirao, K., Shimada, Y., Kondo, H., Saito, D., Yamao, T., Ono, H., Yokoyama, T., Fukuda, H., Oka, M., Watanabe, Y., Ohtsu, A., Boku, N., Fujii, T., Oda, Y., Muro, K., & Yoshida, S. (1997). Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(3), 921–927. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.921>
- Shitara, K. (2017). Chemotherapy for advanced gastric cancer: Future perspective in Japan. *Gastric Cancer*, 20, 102–110.
- Shitara, K., Bang, Y.-J., Iwasa, S., Sugimoto, N., Ryu, M.-H., Sakai, D., Chung, H.-C., Kawakami, H., Yabusaki, H., Lee, J., Saito, K., Kawaguchi, Y., Kamio, T., Kojima, A., Sugihara, M., & Yamaguchi, K. (2020). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2419–2430. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>
- Shitara, K., Ikeda, J., Yokota, T., Takahari, D., Ura, T., Muro, K., & Matsuo, K. (2012). Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: Analysis of 36 randomized trials. *Investigational New Drugs*, 30(3), 1224–1231. <https://doi.org/10.1007/s10637-011-9648-y>
- Shitara, K., Matsuo, K., Mizota, A., Kondo, C., Nomura, M., Takahari, D., Yokota, T., Ura, T., Ito, S., Sawaki, A., Tajika, M., Kawai, H., & Muro, K. (2011). Association of fluoropyrimidines, platinum agents, taxanes, and irinotecan in any line of chemotherapy with survival in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 14(2), 155–160. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0019-3>
- Shitara, K., Van Cutsem, E., Bang, Y.-J., Fuchs, C., Wyrwicz, L., Lee, K.-W., Kudaba, I., Garrido, M., Chung, H. C., Lee, J., Castro, H. R., Mansoor, W., Braghiroli, M. I., Karaseva, N., Caglevic, C., Villanueva, L., Goekkurt, E., Satake, H., Enzinger, P., ... Tabernero, J. (2020). Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 6(10), 1571. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*,

- 67(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- Simán, J. H., Engstrand, L., Berglund, G., Forsgren, A., & Florén, C.-H. (2007). Helicobacter pylori and CagA seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42(8), 933–940. <https://doi.org/10.1080/00365520601173863>
- Simko, V., Anand, N., & Ginter, E. (2015). Gastric intestinal metaplasia—Age, ethnicity and surveillance for gastric cancer. *Bratislavske Lekarske Listy*, 116(1), 3–8. [https://doi.org/10.4149/bll\\_2015\\_001](https://doi.org/10.4149/bll_2015_001)
- Simmonds, M. C., Higgins, J. P. T., Stewart, L. A., Tierney, J. F., Clarke, M. J., & Thompson, S. G. (2005). Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: A review of methods used in practice. *Clinical Trials (London, England)*, 2(3), 209–217. <https://doi.org/10.1191/1740774505cn087oa>
- Sipponen, P., Kekki, M., & Siurala, M. (1988). Increased risk of gastric cancer in males affects the intestinal type of cancer and is independent of age, location of the tumour and atrophic gastritis. *British Journal of Cancer*, 57(3), 332–336. <https://doi.org/10.1038/bjc.1988.75>
- Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., Benyamin, F. W., Lei, Y. M., Jabri, B., Alegre, M.-L., Chang, E. B., & Gajewski, T. F. (2015). Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6264), 1084–1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
- Sivendran, S., Latif, A., McBride, R. B., Stensland, K. D., Wisnivesky, J., Haines, L., Oh, W. K., & Galsky, M. D. (2014). Adverse event reporting in cancer clinical trial publications. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(2), 83–89. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.2219>
- Smith, N. F., Figg, W. D., & Sparreboom, A. (2006). Pharmacogenetics of irinotecan metabolism and transport: An update. *Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA*, 20(2), 163–175. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.06.045>
- Smyth, E. C., Gambardella, V., Cervantes, A., & Fleitas, T. (2021). Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: Dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy. *Annals of Oncology*, 32(5), 590–599. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.004>
- Smyth, E. C., & Moehler, M. (2020). Pembrolizumab in First-line Gastric Cancer: Win, Lose, or Draw? *JAMA Oncology*, 6(10), 1539. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2436>
- Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 27(suppl\_5), v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
- Song, M., Camargo, M. C., Weinstein, S. J., Best, A. F., Männistö, S., Albanes, D., & Rabkin, C. S. (2018). Family history of cancer in first-degree relatives and risk of gastric cancer and its precursors in a Western population. *Gastric Cancer*, 21(5), 729–737. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0807-0>
- Song, P., Wu, L., & Guan, W. (2015). Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 7(12), 9872–9895. <https://doi.org/10.3390/nu7125505>
- Sonis, S. T. (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews. Cancer*, 4(4), 277–284. <https://doi.org/10.1038/nrc1318>
- Soria, J. C., Massard, C., & Le Chevalier, T. (2010). Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Annals of Oncology*, 21(12), 2324–2332. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq204>

- Soularue, É., Cohen, R., Tournigand, C., Zaanan, A., Louvet, C., Bachet, J.-B., Hentic, O., Samalin, E., Chibaudel, B., de Gramont, A., André, T., & for GERCOR. (2015). Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: A retrospective study. *Bulletin Du Cancer*, *102*(4), 324–331. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2014.08.001>
- Sparreboom, A., & Verweij, J. (2009). Advances in Cancer Therapeutics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *85*(2), 113–117. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.259>
- Spruance, S. L., Reid, J. E., Grace, M., & Samore, M. (2004). Hazard Ratio in Clinical Trials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *48*(8), 2787–2792. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.2787-2792.2004>
- Stahl, K. A., Olecki, E. J., Dixon, M. E., Peng, J. S., Torres, M. B., Gusani, N. J., & Shen, C. (2020). Gastric Cancer Treatments and Survival Trends in the United States. *Current Oncology*, *28*(1), 138–151. <https://doi.org/10.3390/curroncol28010017>
- Stalnikowicz, R. (1990). Risk of Gastric Cancer After Gastric Surgery for Benign Disorders. *Archives of Internal Medicine*, *150*(10), 2022. <https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390210024007>
- Stein, A., Voigt, W., & Jordan, K. (2010). Chemotherapy-induced diarrhea: Pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *2*(1), 51–63. <https://doi.org/10.1177/1758834009355164>
- Stewart, L. A., & Clarke, M. J. (1995). Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. *Statistics in Medicine*, *14*(19), 2057–2079. <https://doi.org/10.1002/sim.4780141902>
- Stewart, L. A., Clarke, M., Rovers, M., Riley, R. D., Simmonds, M., Stewart, G., Tierney, J. F., & PRISMA-IPD Development Group. (2015). Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: The PRISMA-IPD Statement. *JAMA*, *313*(16), 1657–1665. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3656>
- Stewart, L. A., & Parmar, M. K. (1993). Meta-analysis of the literature or of individual patient data: Is there a difference? *Lancet (London, England)*, *341*(8842), 418–422. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)93004-k](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)93004-k)
- Stewart, L. A., & Tierney, J. F. (2002). To IPD or not to IPD?: Advantages and Disadvantages of Systematic Reviews Using Individual Patient Data. *Evaluation & the Health Professions*, *25*(1), 76–97. <https://doi.org/10.1177/0163278702025001006>
- Stewart, L., Redinbo, M. R., Qiu, X., Hol, W. G., & Champoux, J. J. (1998). A model for the mechanism of human topoisomerase I. *Science (New York, N.Y.)*, *279*(5356), 1534–1541.
- Stolker, J. M., Spertus, J. A., Cohen, D. J., Jones, P. G., Jain, K. K., Bamberger, E., Lonergan, B. B., & Chan, P. S. (2014). Rethinking Composite End Points in Clinical Trials: Insights From Patients and Trialists. *Circulation*, *130*(15), 1254–1261. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006588>
- Stringer, A. M., Gibson, R. J., Bowen, J. M., & Keefe, D. M. K. (2009). Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: Evidence and implications of change. *Current Drug Metabolism*, *10*(1), 79–83.
- Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E. J., Graham, D. Y., El-Omar, E. M., Miura, S., Haruma, K., Asaka, M., Uemura, N., Malfertheiner, P., & faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. (2015). Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, *64*(9), 1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- Sugimoto, N., Fujitani, K., Imamura, H., Uedo, N., Iijima, S., Imano, M., Shimokawa, T., Kurokawa, Y., Furukawa, H., & Goto, M. (2014). Randomized phase II trial of S-1 plus irinotecan versus S-1

- plus paclitaxel as first-line treatment for advanced gastric cancer (OGSG0402). *Anticancer Research*, 34(2), 851–857.
- Sumpter, K., Harper-Wynne, C., Cunningham, D., Rao, S., Tebbutt, N., Norman, A. R., Ward, C., Iveson, T., Nicolson, M., Hickish, T., Hill, M., & Oates, J. (2005). Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *British Journal of Cancer*, 92(11), 1976–1983. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602572>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Swami, U., Goel, S., & Mani, S. (2013). Therapeutic targeting of CPT-11 induced diarrhea: A case for prophylaxis. *Current Drug Targets*, 14(7), 777–797.
- Taguchi, T., Sakata, Y., Kanamaru, R., Kurihara, M., Suminaga, M., Ota, J., & Hirabayashi, N. (1998). [Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: A Japanese Cooperative Study Group trial (group A)]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 25(12), 1915–1924.
- Takasuna, K., Hagiwara, T., Hirohashi, M., Kato, M., Nomura, M., Nagai, E., Yokoi, T., & Kamataki, T. (1996). Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Research*, 56(16), 3752–3757.
- Takasuna, K., Hagiwara, T., Hirohashi, M., Kato, M., Nomura, M., Nagai, E., Yokoi, T., & Kamataki, T. (1998). Inhibition of intestinal microflora beta-glucuronidase modifies the distribution of the active metabolite of the antitumor agent, irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 42(4), 280–286.
- Takasuna, K., Hagiwara, T., Watanabe, K., Onose, S., Yoshida, S., Kumazawa, E., Nagai, E., & Kamataki, T. (2006). Optimal antidiarrhea treatment for antitumor agent irinotecan hydrochloride (CPT-11)-induced delayed diarrhea. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 58(4), 494–503. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0187-8>
- Takasuna, K., Kasai, Y., Kitano, Y., Mori, K., Kobayashi, R., Hagiwara, T., Kakihata, K., Hirohashi, M., Nomura, M., & Nagai, E. (1995). Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11), in rats. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*, 86(10), 978–984.
- Takeda, Y., Kobayashi, K., Akiyama, Y., Soma, T., Handa, S., Kudoh, S., & Kudo, K. (2001). Prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea by oral alkalization combined with control of defecation in cancer patients. *International Journal of Cancer*, 92(2), 269–275.
- Talley, N. J. (2008). Is it time to screen and treat H pylori to prevent gastric cancer? *Lancet (London, England)*, 372(9636), 350–352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61136-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61136-8)
- Tamura, K., Tsurutani, J., Takahashi, S., Iwata, H., Krop, I. E., Redfern, C., Sagara, Y., Doi, T., Park, H., Murthy, R. K., Redman, R. A., Jikoh, T., Lee, C., Sugihara, M., Shahidi, J., Yver, A., & Modi, S. (2019). Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: A dose-expansion, phase 1 study. *The Lancet Oncology*, 20(6), 816–826. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30097-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30097-X)
- Tan, R. Y. C., & Ngeow, J. (2015). Hereditary diffuse gastric cancer: What the clinician should know. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7(9), 153–160. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i9.153>
- Tanner, M., Hollmén, M., Junntila, T. T., Kapanen, A. I., Tommola, S., Soini, Y., Helin, H., Salo, J., Joensuu,

- H., Sihvo, E., Elenius, K., & Isola, J. (2005). Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: Association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *16*(2), 273–278. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi064>
- te Poele, R. H., & Joel, S. P. (1999). Schedule-dependent cytotoxicity of SN-38 in p53 wild-type and mutant colon adenocarcinoma cell lines. *British Journal of Cancer*, *81*(8), 1285–1293. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6694370>
- Tephly, T. R., & Burchell, B. (1990). UDP-glucuronosyltransferases: A family of detoxifying enzymes. *Trends in Pharmacological Sciences*, *11*(7), 276–279.
- Ter Veer, E., Haj Mohammad, N., van Valkenhoef, G., Ngai, L. L., Mali, R. M. A., van Oijen, M. G. H., & van Laarhoven, H. W. M. (2016). Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Metastasis Reviews*, *35*(3), 439–456. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9632-2>
- Terashima, T., Yamashita, T., Toyama, T., Arai, K., Kawaguchi, K., Kitamura, K., Yamashita, T., Sakai, Y., Mizukoshi, E., Honda, M., & Kaneko, S. (2019). Surrogacy of Time to Progression for Overall Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Systemic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Liver Cancer*, *8*(2), 130–139. <https://doi.org/10.1159/000489505>
- The Cancer Genome Atlas Research Network. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, *513*(7517), 202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. (2010). Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*, *303*(17), 1729. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.534>
- Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., Christian, M. C., & Gwyther, S. G. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*, *92*(3), 205–216. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.205>
- Thuss-Patience, P. C., Kretschmar, A., Bichev, D., Deist, T., Hinke, A., Breithaupt, K., Dogan, Y., Gebauer, B., Schumacher, G., & Reichardt, P. (2011). Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *47*(15), 2306–2314. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>
- Tierney, J. F., Vale, C., Riley, R., Smith, C. T., Stewart, L., Clarke, M., & Rovers, M. (2015). Individual Participant Data (IPD) Meta-analyses of Randomised Controlled Trials: Guidance on Their Use. *PLOS Medicine*, *12*(7), e1001855. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001855>
- Toffoli, G., Cecchin, E., Corona, G., Russo, A., Buonadonna, A., D'Andrea, M., Pasetto, L. M., Pessa, S., Errante, D., De Pangher, V., Giusto, M., Medici, M., Gaion, F., Sandri, P., Galligioni, E., Bonura, S., Boccalon, M., Biason, P., & Frustaci, S. (2006). The role of UGT1A1\*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *24*(19), 3061–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.5400>
- Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2016). Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive*

- Oncology*, 25(1), 16–27. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>
- Trifan, O. C., Durham, W. F., Salazar, V. S., Horton, J., Levine, B. D., Zweifel, B. S., Davis, T. W., & Masferrer, J. L. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Research*, 62(20), 5778–5784.
- Trinquart, L., Bill-Axelsson, A., & Rider, J. R. (2019). Restricted Mean Survival Times to Improve Communication of Evidence from Cancer Randomized Trials and Observational Studies. *European Urology*, 76(2), 137–139. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.002>
- Trinquart, L., Jacot, J., Conner, S. C., & Porcher, R. (2016). Comparison of Treatment Effects Measured by the Hazard Ratio and by the Ratio of Restricted Mean Survival Times in Oncology Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 34(15), 1813–1819. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2488>
- Tsugane, S., & Sasazuki, S. (2007). Diet and the risk of gastric cancer: Review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 10(2), 75–83. <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0>
- Tsugane, S., Sasazuki, S., Kobayashi, M., & Sasaki, S. (2004). Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *British Journal of Cancer*, 90(1), 128–134. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601511>
- Tudur Smith, C., Marcucci, M., Nolan, S. J., Iorio, A., Sudell, M., Riley, R., Rovers, M. M., & Williamson, P. R. (2016). Individual participant data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000007.pub3>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449(7164), 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
- Undevia, S. D., Gomez-Abuin, G., & Ratain, M. J. (2005). Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nature Reviews. Cancer*, 5(6), 447–458. <https://doi.org/10.1038/nrc1629>
- Uno, H., Claggett, B., Tian, L., Inoue, E., Gallo, P., Miyata, T., Schrag, D., Takeuchi, M., Uyama, Y., Zhao, L., Skali, H., Solomon, S., Jacobus, S., Hughes, M., Packer, M., & Wei, L.-J. (2014). Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(22), 2380–2385. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2208>
- Uno, H., Wittes, J., Fu, H., Solomon, S. D., Claggett, B., Tian, L., Cai, T., Pfeffer, M. A., Evans, S. R., & Wei, L.-J. (2015). Alternatives to Hazard Ratios for Comparing the Efficacy or Safety of Therapies in Noninferiority Studies. *Annals of Internal Medicine*, 163(2), 127. <https://doi.org/10.7326/M14-1741>
- U.S. Food and Drug Administration. (2018). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Accessed on the 10th June 2021. *U.S. Food and Drug Administration*. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
- U.S. Food and Drug Administration. (2019). FDA In Brief: FDA takes new steps to broaden patient participation in cancer clinical trials, advancing policies to promote inclusion of pediatric patients and patients with medical conditions that can occur alongside cancer. Accessed on the 10th June 2021. *U.S. Food and Drug Administration*. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-takes-new-steps-broaden-patient-participation-cancer-clinical-trials-advancing>

- U.S. Food and Drug Administration. (2021). FDA Approves First Immunotherapy for Initial Treatment of Gastric Cancer. Accessed on the 10th June 2021. *U.S. Food and Drug Administration*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-immunotherapy-initial-treatment-gastric-cancer>.
- Van Cutsem, E., Boni, C., Tabernero, J., Massuti, B., Middleton, G., Dane, F., Reichardt, P., Pimentel, F. L., Cohn, A., Follana, P., Clemens, M., Zaniboni, A., Moiseyenko, V., Harrison, M., Richards, D. A., Prenen, H., Pernot, S., Ecstein-Fraisse, E., Hitier, S., & Rougier, P. (2015). Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: A randomized phase II study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *26*(1), 149–156. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu496>
- Van Cutsem, E., Moiseyenko, V. M., Tjulandin, S., Majlis, A., Constenla, M., Boni, C., Rodrigues, A., Fodor, M., Chao, Y., Voznyi, E., Risse, M.-L., Ajani, J. A., & V325 Study Group. (2006). Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *24*(31), 4991–4997. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>
- Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K., & Prenen, H. (2016). Gastric cancer. *Lancet (London, England)*, *388*(10060), 2654–2664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30354-3)
- Vande Voorde, J., Sabuncuoğlu, S., Noppen, S., Hofer, A., Ranjbarian, F., Fieuws, S., Balzarini, J., & Liekens, S. (2014). Nucleoside-catabolizing enzymes in mycoplasma-infected tumor cell cultures compromise the cytostatic activity of the anticancer drug gemcitabine. *The Journal of Biological Chemistry*, *289*(19), 13054–13065. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.558924>
- Vanhoefler, U., Rougier, P., Wilke, H., Ducreux, M. P., Lacave, A. J., Van Cutsem, E., Planker, M., Santos, J. G., Piedbois, P., Paillet, B., Bodenstern, H., Schmoll, H. J., Bleiberg, H., Nordlinger, B., Couvreur, M. L., Baron, B., & Wils, J. A. (2000). Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *18*(14), 2648–2657. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.14.2648>
- Vannella, L., Lahner, E., Osborn, J., & Annibale, B. (2013). Systematic review: Gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *37*(4), 375–382. <https://doi.org/10.1111/apt.12177>
- Venerito, M., Link, A., Rokkas, T., & Malfertheiner, P. (2016). Gastric cancer—Clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter*, *21* Suppl 1, 39–44. <https://doi.org/10.1111/hel.12339>
- Venkatesan, S., Swanton, C., Taylor, B. S., & Costello, J. F. (2017). Treatment-Induced Mutagenesis and Selective Pressures Sculpt Cancer Evolution. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *7*(8), a026617. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026617>
- Verdecchia, A., Francisci, S., Brenner, H., Gatta, G., Micheli, A., Mangone, L., Kunkler, I., & EURO-CARE-4 Working Group. (2007). Recent cancer survival in Europe: A 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *The Lancet. Oncology*, *8*(9), 784–796. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70246-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70246-2)
- Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C., Rusakiewicz, S., Routy, B., Roberti, M. P., Duong, C. P. M., Poirier-Colame, V., Roux, A., Becharaf, S., Formenti, S., Golden, E., Cording, S., Eberl, G., Schlitzer, A., Ginhoux, F., ... Zitvogel, L. (2015). Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science (New York, N.Y.)*, *350*(6264),

- 1079–1084. <https://doi.org/10.1126/science.aad1329>
- Viaud, S., Saccheri, F., Mignot, G., Yamazaki, T., Daillère, R., Hannani, D., Enot, D. P., Pfirschke, C., Engblom, C., Pittet, M. J., Schlitzer, A., Ginhoux, F., Apetoh, L., Chachaty, E., Woerther, P.-L., Eberl, G., Bérard, M., Ecobichon, C., Clermont, D., ... Zitvogel, L. (2013). The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science (New York, N.Y.)*, *342*(6161), 971–976. <https://doi.org/10.1126/science.1240537>
- Wagner, A. D., Syn, N. L., Moehler, M., Grothe, W., Yong, W. P., Tai, B.-C., Ho, J., & Unverzagt, S. (2017). Chemotherapy for advanced gastric cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *8*, CD004064. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>
- Wainberg, Z. A., Fuchs, C. S., Tabernero, J., Shitara, K., Muro, K., Van Cutsem, E., Bang, Y.-J., Chung, H. C., Yamaguchi, K., Varga, E., Chen, J.-S., Hochhauser, D., Thuss-Patience, P. C., Al-Batran, S.-E., Garrido, M., Kher, U., Shih, C.-S., Shah, S., Bhagia, P., & Chao, J. (2020). Efficacy of pembrolizumab (pembro) monotherapy versus chemotherapy for PD-L1–positive (CPS  $\geq$ 10) advanced G/GEJ cancer in the phase II KEYNOTE-059 (cohort 1) and phase III KEYNOTE-061 and KEYNOTE-062 studies. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(4\_suppl), 427–427. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.427](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.427)
- Wainberg, Z. A., Jalal, S., Muro, K., Yoon, H. H., Garrido, M., Golan, T., Doi, T., Catenacci, D. V., Geva, R., Ku, G., Bleeker, J., Bang, Y.-J., Hara, H., Chung, H. C., Savage, M., Wang, J., Koshiji, M., Dalal, R., & Fuchs, C. S. (2017). KEYNOTE-059 Update: Efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Annals of Oncology*, *28*, v616–v617. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.020>
- Wall, M. E., & Wani, M. C. (1995). Camptothecin and taxol: Discovery to clinic--thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Research*, *55*(4), 753–760.
- Wall, M. E., Wani, M. C., Cook, C. E., Palmer, K. H., McPhail, A. T., & Sim, G. A. (1966). Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata*<sup>1,2</sup>. *Journal of the American Chemical Society*, *88*(16), 3888–3890. <https://doi.org/10.1021/ja00968a057>
- Wallace, B. D., Wang, H., Lane, K. T., Scott, J. E., Orans, J., Koo, J. S., Venkatesh, M., Jobin, C., Yeh, L.-A., Mani, S., & Redinbo, M. R. (2010). Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science (New York, N.Y.)*, *330*(6005), 831–835. <https://doi.org/10.1126/science.1191175>
- Wang, J. C. (1971). Interaction between DNA and an Escherichia coli protein  $\omega$ . *Journal of Molecular Biology*, *55*(3), 523–531. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(71\)90334-2](https://doi.org/10.1016/0022-2836(71)90334-2)
- Wang, J., Xu, R., Li, J., Bai, Y., Liu, T., Jiao, S., Dai, G., Xu, J., Liu, Y., Fan, N., Shu, Y., Ba, Y., Ma, D., Qin, S., Zheng, L., Chen, W., & Shen, L. (2016). Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, *19*(1), 234–244. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0457-4>
- Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X., Jia, W., Cai, S., & Zhao, L. (2012). Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *The ISME Journal*, *6*(2), 320–329. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.109>
- Wang, Z., Liu, L., Ji, J., Zhang, J., Yan, M., Zhang, J., Liu, B., Zhu, Z., & Yu, Y. (2012). ABO blood group system and gastric cancer: A case-control study and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, *13*(10), 13308–13321. <https://doi.org/10.3390/ijms131013308>



- Wang-Gillam, A., Hubner, R. A., Siveke, J. T., Von Hoff, D. D., Belanger, B., de Jong, F. A., Mirakhor, B., & Chen, L.-T. (2019). NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *European Journal of Cancer*, *108*, 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.007>
- Waters, J. S., Norman, A., Cunningham, D., Scarffe, J. H., Webb, A., Harper, P., Joffe, J. K., Mackean, M., Mansi, J., Leahy, M., Hill, A., Oates, J., Rao, S., Nicolson, M., & Hickish, T. (1999). Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: Results of a randomized trial. *British Journal of Cancer*, *80*(1–2), 269–272. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690350>
- Webb, A., Cunningham, D., Scarffe, J. H., Harper, P., Norman, A., Joffe, J. K., Hughes, M., Mansi, J., Findlay, M., Hill, A., Oates, J., Nicolson, M., Hickish, T., O'Brien, M., Iveson, T., Watson, M., Underhill, C., Wardley, A., & Meehan, M. (1997). Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *15*(1), 261–267. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.261>
- Wei, Y., Royston, P., Tierney, J. F., & Parmar, M. K. B. (2015). Meta-analysis of time-to-event outcomes from randomized trials using restricted mean survival time: Application to individual participant data. *Statistics in Medicine*, *34*(21), 2881–2898. <https://doi.org/10.1002/sim.6556>
- Weir, I. R., Marshall, G. D., Schneider, J. I., Sherer, J. A., Lord, E. M., Gyawali, B., Paasche-Orlow, M. K., Benjamin, E. J., & Trinquart, L. (2019). Interpretation of time-to-event outcomes in randomized trials: An online randomized experiment. *Annals of Oncology*, *30*(1), 96–102. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy462>
- Wells, P. G., Mackenzie, P. I., Chowdhury, J. R., Guillemette, C., Gregory, P. A., Ishii, Y., Hansen, A. J., Kessler, F. K., Kim, P. M., Chowdhury, N. R., & Ritter, J. K. (2004). Glucuronidation and the UDP-glucuronosyltransferases in health and disease. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, *32*(3), 281–290. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.3.281>
- Wessner, B., Strasser, E.-M., Koitz, N., Schmuckenschlager, C., Unger-Manhart, N., & Roth, E. (2007). Green tea polyphenol administration partly ameliorates chemotherapy-induced side effects in the small intestine of mice. *The Journal of Nutrition*, *137*(3), 634–640. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.634>
- Wild, C., Weiderpass, E., & Stewart, B. (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. IARC. <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>
- Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S.-C., Bodoky, G., Shimada, Y., Hironaka, S., Sugimoto, N., Lipatov, O., Kim, T.-Y., Cunningham, D., Rougier, P., Komatsu, Y., Ajani, J., Emig, M., Carlesi, R., Ferry, D., Chandrawansa, K., Schwartz, J. D., ... RAINBOW Study Group. (2014). Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *15*(11), 1224–1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
- Wilke, H., Preusser, P., Fink, U., Achterrath, W., Lenaz, L., Stahl, M., Schober, C., Link, H., Meyer, H. J., & Lucke, B. (1990). High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer—A phase II study in elderly patients or patients with cardiac risk. *Investigational New Drugs*, *8*(1), 65–70. <https://doi.org/10.1007/BF00216926>
- Wilke, H., Stahl, M., & Vanhoefer, U. (2003). Patient with stomach cancer with metastases. What is the value of chemotherapy? *MMW Fortschritte der Medizin*, *145*(48), 39–42.
- Wilkerson, J., & Fojo, T. (2009). Progression-free survival is simply a measure of a drug's effect while

- administered and is not a surrogate for overall survival. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 15(5), 379–385. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181bef8cd>
- Williams, J. A., Hyland, R., Jones, B. C., Smith, D. A., Hurst, S., Goosen, T. C., Peterkin, V., Koup, J. R., & Ball, S. E. (2004). Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: A pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC<sub>i</sub>/AUC) ratios. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 32(11), 1201–1208. <https://doi.org/10.1124/dmd.104.000794>
- Wils, J. A., Klein, H. O., Wagener, D. J., Bleiberg, H., Reis, H., Korsten, F., Conroy, T., Fickers, M., Leyvraz, S., & Buyse, M. (1991). Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 9(5), 827–831. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.5.827>
- Wilson, M. K., Collyar, D., Chingos, D. T., Friedlander, M., Ho, T. W., Karakasis, K., Kaye, S., Parmar, M. K. B., Sydes, M. R., Tannock, I. F., & Oza, A. M. (2015). Outcomes and endpoints in cancer trials: Bridging the divide. *The Lancet. Oncology*, 16(1), e43-52. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70380-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70380-8)
- Wilson, M. K., Karakasis, K., & Oza, A. M. (2015). Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: The past, present, and future. *The Lancet. Oncology*, 16(1), e32-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70375-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70375-4)
- Wittkop, L., Smith, C., Fox, Z., Sabin, C., Richert, L., Aboulker, J.-P., Phillips, A., Chêne, G., Babiker, A., Thiébaud, R., & NEAT-WP4. (2010). Methodological issues in the use of composite endpoints in clinical trials: Examples from the HIV field. *Clinical Trials (London, England)*, 7(1), 19–35. <https://doi.org/10.1177/1740774509356117>
- Wu, M. H., Chen, P., Remo, B. F., Cook, E. H., Das, S., & Dolan, M. E. (2003). Characterization of multiple promoters in the human carboxylesterase 2 gene. *Pharmacogenetics*, 13(7), 425–435. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000054103.48725.db>
- Xu, Y., & Villalona-Calero, M. A. (2002). Irinotecan: Mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Annals of Oncology*, 13(12), 1841–1851. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf337>
- Xue, H., Field, C. J., Sawyer, M. B., Dieleman, L. A., & Baracos, V. E. (2009). Prophylactic ciprofloxacin treatment prevented high mortality, and modified systemic and intestinal immune function in tumour-bearing rats receiving dose-intensive CPT-11 chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 100(10), 1581–1588. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605051>
- Yaghoobi, M., Bijarchi, R., & Narod, S. A. (2010). Family history and the risk of gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 102(2), 237–242. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605380>
- Yamada, Y., Higuchi, K., Nishikawa, K., Gotoh, M., Fuse, N., Sugimoto, N., Nishina, T., Amagai, K., Chin, K., Niwa, Y., Tsuji, A., Imamura, H., Tsuda, M., Yasui, H., Fujii, H., Yamaguchi, K., Yasui, H., Hironaka, S., Shimada, K., ... Hyodo, I. (2015). Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 26(1), 141–148. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu472>
- Yamaguchi, K., Tada, M., Horikoshi, N., Otani, T., Takiuchi, H., Saitoh, S., Kanamaru, R., Kasai, Y., Koizumi, W., Sakata, Y., Taguchi, T., & Paclitaxel Gastric Cancer Study Group in Japan. (2002). Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric*

- Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 5(2), 90–95. <https://doi.org/10.1007/s101200200015>
- Yamamoto, H. (2014). An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: Insights from bench to bedside and *vice versa*. *World Journal of Gastroenterology*, 20(14), 3927. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3927>
- Yan, S., Gan, Y., Song, X., Chen, Y., Liao, N., Chen, S., & Lv, C. (2018). Association between refrigerator use and the risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 13(8), e0203120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203120>
- Yang, L., Jiang, X., Yan, H., Li, Y., Zhen, H., Chang, B., Kariminia, S., & Li, Q. (2018). Irinotecan-containing doublet treatment versus irinotecan monotherapy as second-line choice for advanced gastric cancer. *BMC Gastroenterology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0772-4>
- Yang, X.-X., Hu, Z.-P., Xu, A.-L., Duan, W., Zhu, Y.-Z., Huang, M., Sheu, F.-S., Zhang, Q., Bian, J.-S., Chan, E., Li, X., Wang, J.-C., & Zhou, S.-F. (2006). A mechanistic study on reduced toxicity of irinotecan by coadministered thalidomide, a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319(1), 82–104. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.103606>
- Yao, J. C., Schnirer, I. I., Reddy, S., Chiang, S., Najam, A., Yu, C., Giacco, G., Hess, K., Rashid, A., Xie, K., Lynch, P., & Ajani, J. A. (2002). Effects of sex and racial/ethnic group on the pattern of gastric cancer localization. *Gastric Cancer*, 5(4), 208–212. <https://doi.org/10.1007/s101200200036>
- Yao, Q., Qi, X., & Xie, S.-H. (2020). Sex difference in the incidence of cardia and non-cardia gastric cancer in the United States, 1992–2014. *BMC Gastroenterology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01551-1>
- Yoon, H., Kim, N., Lee, H. S., Shin, C. M., Park, Y. S., Lee, D. H., Jung, H. C., & Song, I. S. (2011). Helicobacter pylori-negative gastric cancer in South Korea: Incidence and clinicopathologic characteristics. *Helicobacter*, 16(5), 382–388. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00859.x>
- Yumuk, P. F., Aydin, S. Z., Dane, F., Gumus, M., Ekenel, M., Aliustaoglu, M., Karamanoglu, A., Sengoz, M., & Turhal, S. N. (2004). The absence of early diarrhea with atropine premedication during irinotecan therapy in metastatic colorectal patients. *International Journal of Colorectal Disease*, 19(6), 609–610. <https://doi.org/10.1007/s00384-004-0613-5>
- Yusuf, S., Peto, R., Lewis, J., Collins, R., & Sleight, P. (1985). Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 27(5), 335–371. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(85\)80003-7](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(85)80003-7)
- Zaanan, A., Bouché, O., Benhaim, L., Buecher, B., Chapelle, N., Dubreuil, O., Fares, N., Granger, V., Lefort, C., Gagniere, J., Meilleroux, J., Baumann, A.-S., Vendrely, V., Ducreux, M., Michel, P., & Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). (2018). Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 50(8), 768–779. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.04.025>
- Zhang, H., Wang, Y., Wang, Y., Wu, D., Lin, E., & Xia, Q. (2020). Intratumoral and intertumoral heterogeneity of HER2 immunohistochemical expression in gastric cancer. *Pathology - Research and Practice*, 216(11), 153229. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153229>
- Zhao, L., Claggett, B., Tian, L., Uno, H., Pfeffer, M. A., Solomon, S. D., Trippa, L., & Wei, L. J. (2016). On the restricted mean survival time curve in survival analysis. *Biometrics*, 72(1), 215–221. <https://doi.org/10.1111/biom.12384>
- Zhuang, S. H., Xiu, L., & Elsayed, Y. A. (2009). Overall survival: A gold standard in search of a surrogate:

the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 15(5), 395–400. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181be231d>

Zia, M. I., Siu, L. L., Pond, G. R., & Chen, E. X. (2005). Comparison of outcomes of phase II studies and subsequent randomized control studies using identical chemotherapeutic regimens. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(28), 6982–6991. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.679>

Zwielehner, J., Lassi, C., Hippe, B., Pointner, A., Switzeny, O. J., Remely, M., Kitzweger, E., Ruckser, R., & Haslberger, A. G. (2011). Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. *PLoS One*, 6(12), e28654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028654>

**ANNEXE A** : Correspondant à l'article N°1 relatif au premier objectif clinique, chapitre III.

# Intestinal bacterial $\beta$ -glucuronidase as a possible predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity

Ali N. Chamseddine<sup>a,b,\*</sup>, Michel Ducreux<sup>a</sup>, Jean-Pierre Armand<sup>c</sup>, Xavier Paoletti<sup>b</sup>, Tuvana Satar<sup>b</sup>, Angelo Paci<sup>c,d</sup>, Olivier Mir<sup>a,d,e</sup>

<sup>a</sup> Department of Medical Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

<sup>b</sup> Department of Biostatistics and Epidemiology, CESP INSERM U1018, OncoStat, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

<sup>c</sup> Department of Early Drug Development (DITEP), Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

<sup>d</sup> Department of Pharmacology, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

<sup>e</sup> Department of Ambulatory Care, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

## ARTICLE INFO

### Keywords:

Irinotecan  
irinotecan-induced diarrhea  
 $\beta$ -glucuronidase  
microbiota  
predictive biomarker  
toxicity

## ABSTRACT

Irinotecan is an anticancer drug with a broad spectrum of activity, characterized by multistep and complex pharmacology. Regardless of its schedule of administration, neutropenia and delayed-type diarrhea are the most common side effects. The latter was the dose-limiting toxicity in phase I trials, and its prediction by pharmacogenetic (UGT1A1\*28/\*28) testing remains sub-optimal. Recent studies have highlighted the important role of the intestinal bacterial  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) in the onset of irinotecan-induced diarrhea. Intestinal BGUS hydrolyses glucuronidated metabolites to their toxic form in intestines, resulting in intestinal damage. BGUS selective inhibitors that are currently in development may alleviate irinotecan-induced diarrhea, and may help to reduce its morbidity and enhance its activity. The discussion and description of irinotecan pharmacology may generate ideas that form the basis of clinical trials focusing on a personalized approach to treatment. In addition, we hypothesize that using BGUS activity as a predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity will help to select cancer patients for treatment with irinotecan chemotherapy (whether at full or adapted dose).

## Contents

1. Introduction . . . . .	2
2. Basic pharmacological properties of irinotecan . . . . .	2
3. Toxicity profile of irinotecan . . . . .	3
4. Complex metabolic pathways of irinotecan . . . . .	3
5. Irinotecan biotransformation by intestinal $\beta$ -glucuronidase . . . . .	5
6. Future perspectives . . . . .	8
7. Concluding remarks . . . . .	11
Conflict of interests statement . . . . .	12
Author contributions . . . . .	12
References . . . . .	12

**Abbreviations:** 5-FU, 5-Fluorouracil; AUC, Area under the plasma concentration-versus-time curve; BGUS,  $\beta$ -glucuronidase; CES, Carboxylesterase; CID, Chemotherapy-induced diarrhea; CPT-11, Camptothecin-11; GPC, Generalized pairwise comparisons; IEC, Intestinal epithelial cell; IL, Interleukin; AGC, Advanced/metastatic gastric cancer; mCRC, Metastatic colorectal cancer; NF- $\kappa$ B, Nuclear factor- $\kappa$ B; RCT, Randomized clinical trials; ROS, Reactive oxygen species; SN-38, 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin; SN-38G, 10-O-glucuronyl-SN-38; TOP I, Topoisomerase I; TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; UGT1A1, Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1.

\* Corresponding author at: Gustave Roussy Cancer Campus, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France.

E-mail address: [ali.chamseddine@gustaveroussy.fr](mailto:ali.chamseddine@gustaveroussy.fr) (A.N. Chamseddine).

## 1. Introduction

The anticancer therapeutic arsenal has expanded over the years, and has benefited increasingly from targeted and patient-centred approaches. During the past decade, a significantly higher proportion of proposed targeted anticancer agents than cytotoxic agents reached the clinical development stage (75% and 42%, respectively) (Jardim, Schwaederle, Hong, & Kurzrock, 2016). Furthermore, when a biomarker approach was used, precision therapy drugs were developed faster and had shorter approval times than cytotoxic agents (Jardim et al., 2016). The biomarker approach may constitute the cornerstone of a better drug response in cancer patients, in part by reducing the number of patients who are exposed to toxicity without benefiting from the treatment. Irinotecan is an antitumor plant derivatives, characterized by multistep and complex pharmacology (Mathijssen et al., 2001; Wall et al., 1966). It has a broad spectrum and potent antitumor activity, predominantly in solid tumors (including in brain, gastric, colorectal, pancreatic, lung, and ovarian cancer) (Clements, Wasi, & Daoud, 1996; Gupta, Fan, et al., 1997; Nagai et al., 1993; Natelson et al., 1996; Oberlies & Kroll, 2004; Saltz, 1998; Slichenmyer, Rowinsky, Donehower, & Kaufmann, 1993). Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 (UGT1A1) is an essential enzyme in the catabolism of irinotecan (Mathijssen et al., 2001). UGT1A1 deficiency is a pharmacogenetic syndrome associated with UGT1A1 genetic variants that results in an increased half-life of irinotecan and potentially life-threatening irinotecan-induced toxicity following the administration of standard doses of irinotecan (Guillemette, 2003). Hence, UGT1A1 is a key candidate for pharmacogenetic studies to identify patients at increased risk of irinotecan-induced haematological and/or digestive toxicity, highlighting an additional therapeutic use of the biomarker approach (Baldeo, Hughes, & Kasi, 2018; Innocenti et al., 2014; Perera, Innocenti, & Ratain, 2008). However, the pre-emptive UGT1A1 genotype testing to increase irinotecan safety in clinical practice remains sub-optimal; probably due to the timing in the execution, the interpretation and the high costs of the test (Deeken, Slack, & Marshall, 2008; Maroun et al., 2007; Perera et al., 2008). Nevertheless, at present it is recommended that UGT1A1 genotyping should be performed prior to dose escalation to detect patients at high risk of irinotecan-induced toxicity, taking into account that recommendation to test the UGT1A1 polymorphisms is already included in the irinotecan sheet (Baldeo et al., 2018; Hebbbar, Ychou, & Ducreux, 2009; Perera et al., 2008).

Chemotherapy-induced diarrhea (CID) is a major toxicity parameter of chemotherapy (Richardson & Dobish, 2007). Although irinotecan can achieve response rates as high as 80%, especially when combined with 5-Fluorouracil (5-FU) (Armand, 1996; Armand et al., 1996; Ducreux et al., 1999; Pitot et al., 1997), cancer patients undergoing irinotecan-based chemotherapy frequently present with severe (grade  $\geq 3$ ) gastrointestinal toxicity (>35% of severe CID and >15% of severe vomiting) (Pitot et al., 1997; Saliba et al., 1998). Another important consideration is the irinotecan dose-response relationship; most tumor responses are observed at the highest doses administered (Ducreux et al., 2008; Merrouche et al., 1997). Furthermore, irinotecan can cause severe late diarrhea, ranging from 9 to 31%, because of its complex mechanisms of activation and deactivation (Maroun et al., 2007; Mathijssen et al., 2001; Richardson & Dobish, 2007). Such toxicity leads to premature termination of the drug or reduced dose intensity, limiting the efficacy of the drug in approximately 40% of patients, and can even lead to death (Abigeres et al., 1994; Delaunoy et al., 2004; Ducreux, Köhne, Schwartz, & Vanhoefer, 2003; Maroun et al., 2007). However, no predictive factors of the irinotecan-induced diarrhea severity have yet been identified (Ratain, 2002).

Recent cutting edge research in the field of gut microbiota highlighted its importance in anticancer therapy through major mechanisms (translocation, immunomodulation, metabolism, enzymatic degradation, and reduced diversity and ecological variation; 'TIMER') (Alexander et al., 2017; Dzutsev, Goldszmid, Viaud, Zitvogel, &

Trinchieri, 2015; Fujimura, Slusher, Cabana, & Lynch, 2010; Turnbaugh et al., 2007). In fact, both chemotherapy activity and toxicity are influenced by gut microbiota through both immunological and pharmacodynamic pathways (Iida et al., 2013; Viaud et al., 2013). Thus, intestinal bacteria typically interact with chemo-, radio-, and immunotherapy anticancer agents in a bi-directional manner influencing both the therapeutic activity and the toxicity of anticancer agents. However, inter- and intra-individual variations in intestinal microbial diversity are also responsible for differences in therapeutic activity, in clinical outcomes, and in chemotherapy-induced toxicity (Alexander et al., 2017; Fijlstra et al., 2015; Fujimura et al., 2010). Indeed, the presence of intra-individual temporal variability of oral and intestinal microbial diversity is associated with poor outcomes and high rates of infection complications (Galloway-Peña et al., 2017). Intestinal microbiota act in the carcinogenesis process as both an oncogenic effector and a tumor suppressor (Bhatt, Redinbo, & Bultman, 2017; Cuevas-Ramos et al., 2010; Louis, Hold, & Flint, 2014; Spanogiannopoulos, Bess, Carmody, & Turnbaugh, 2016); in drug pharmacokinetics as a chemotherapy biomarker (by modulating both the chemotherapy efficacy and its toxicity) (Alexander et al., 2017; Iida et al., 2013; Viaud et al., 2013); and can affect clinical outcomes as a cancer-related biomarker (Alexander et al., 2017; Iida et al., 2013; Viaud et al., 2013).

Intestinal bacterial  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) hydrolyses glucuronidated metabolites to their toxic form in intestines, resulting in intestinal damage (Ahmad, Hughes, Yeh, & Scott, 2012). Clinical observations, preclinical animal models, and *in vitro* pharmacokinetic studies have reported that BGUS may have a central role in irinotecan pharmacokinetics and metabolism (Takasuna et al., 1996; Wallace et al., 2010). This enzyme is responsible for the production of irinotecan's pharmacologically active and toxic metabolite (SN-38; 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) in the intestine. Consequently, BGUS may have a major role in irinotecan-induced gastrointestinal toxicity. The rationale for the use of intestinal bacterial BGUS activity as a predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity is strengthened by the fact that there are various therapeutic measures in development for amending irinotecan gut toxicity (Cheng et al., 2017; Wallace et al., 2010).

Considering all of these factors, a promising avenue of study is to better analyze the crosstalk between irinotecan and its metabolic pathways to achieve a higher antitumor potency with a lower risk of toxicity. In this setting, the addition of a predictive biomarker approach based on intestinal BGUS activity would provide an enhanced tool to reduce irinotecan-induced morbidity, improving its tolerability and efficacy.

Here, we first address the pharmacology, and metabolic activation and deactivation pathways of irinotecan. We then focus on the interplay between the BGUS activity and the irinotecan-induced diarrhea severity. We also investigate various ways in which irinotecan-induced diarrhea could be addressed or attenuated. Following that, we discuss the possible use of the fecal baseline BGUS as a predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity. Finally, we review recent studies elucidating the involvement of intestinal microbiota in the modulation of chemotherapy efficacy and toxicity.

## 2. Basic pharmacological properties of irinotecan

Camptothecin is an alkaloid toxin isolated from the stem wood of the *Camptotheca acuminata* (family Nyssaceae), a tree native to south China (Wall et al., 1966). Camptothecin have shown spectacular activity against lymphoid leukemia L-1210, when tested in the antitumor screening program of the National Cancer Institute (Kessel, 1971). Irinotecan is a semisynthetic water-soluble analogue of Camptothecin, and is also known as Camptothecin-11, CPT-11, Campto®, and Camptosar® (Pfizer). Irinotecan inhibits DNA topoisomerase I (TOP I), which has nuclear enzymatic activity that modulates the DNA topological state during replication, transcription, and repair. When inhibiting DNA TOP I, irinotecan triggers several events, interfering with the replication fork and the nicking-ligation reaction of TOP I (Wang, Wang,

Kingsbury, Johnson, & Hecht, 1998; Wang, Zhou, & Hecht, 1999). As a result of the CPT-11–TOP I–DNA complex formation, re-ligation of the DNA strand is prevented, causing double-strand (ds) DNA breakage. The dsDNA damage is fatal, resulting in cell cycle arrest and apoptosis. Irinotecan is considered an S-phase-specific antitumor drug owing to the fact that it needs ongoing DNA synthesis to exert its cytotoxic effects. Irinotecan became commercially available in Japan for the treatment of ovarian, cervical, gastric, and lung cancers in 1994, and in the US for the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). In the mCRC setting, irinotecan obtained Food and Drug Administration monotherapy approval as a second-line treatment in 1996 (for patients refractory to 5-FU monotherapy), and in combination with 5-FU and folinic acid (as in the FOLFIRI regimen) as a first-line treatment in 2000 (Cunningham, Falk, & Jackson, 2002; Douillard et al., 2000; Rougier et al., 2002; Vanhoefler et al., 2001).

Irinotecan is designated a prodrug, encountering complex enzymatic biotransformation pathways *in vivo*. Irinotecan hepatic and intestinal metabolic conversion, urinary elimination, biliary secretion, and fecal excretion are the major pharmacokinetic pathways in both animals and humans (Mathijssen et al., 2001). In the clinical setting, inter-individual irinotecan pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and toxicity profiles vary considerably. At standard cytotoxic doses, there is typically up to 10-fold variation in irinotecan clearance between individuals (Masson & Zamboni, 1997; Saltz et al., 2000). This is attributable to several factors; for example, polymorphism in the gene encoding both UGT1A1 and metabolic enzymes, age, sex, malnutrition, polypharmacy, physiological changes, tumor invasion, inflammatory markers, disruption of the microbiome homeostasis, and organ dysfunction due to concomitant comorbidities (Freyer et al., 1997; Hoskins, Goldberg, Qu, Ibrahim, & McLeod, 2007; Lévesque et al., 2013; Masson & Zamboni, 1997; Saltz et al., 2000; Yu, Shannon, Watson, & McLeod, 2005).

### 3. Toxicity profile of irinotecan

The main dose-limiting toxicity for all irinotecan-based regimens is severe delayed diarrhea and neutropenia (Abigeres et al., 1994; Hoskins et al., 2007; Richardson & Dobish, 2007; Saltz et al., 2000). Both of these dose-limiting toxicities can be prevented by UGT1A1 pharmacogenetic testing (Innocenti et al., 2004, 2009; Perera et al.,

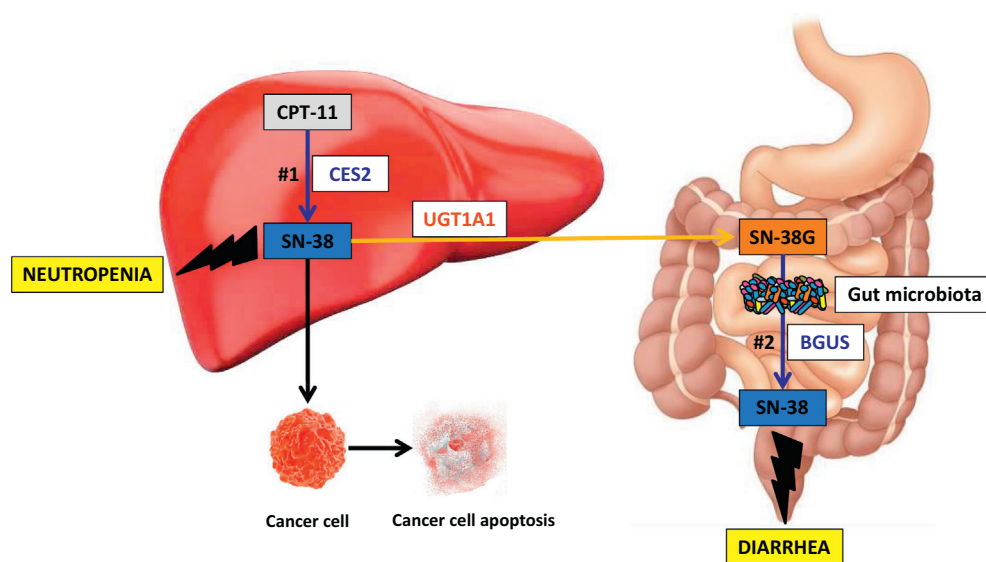
2008). The occurrence of both severe diarrhea and neutropenia (~10%) is associated with a greater risk of death (~3.5%) for patients (Ducreux et al., 2003; Rothenberg, Meropol, Poplin, Van Cutsem, & Wadler, 2001).

Neutropenia occurs in 10% to 45% of patients treated with irinotecan (depending on the regimen schedule), and is typically dose-related, brief in duration, and non-cumulative (Freyer et al., 1997; Pitot et al., 1997; Saltz et al., 2000). Neutropenic fever is present in only 3% to 7% of patients (Pitot et al., 1997; Saltz et al., 2000).

Delayed diarrhea is defined as diarrhea occurring more than 24 h (generally 5 days) after irinotecan administration and with a median duration of 5 days. It can be life-threatening when it is prolonged, owing to risk of dehydration, imbalance of electrolytes, hemodynamic collapse or severe sepsis due to bacterial translocation (Delaunoy et al., 2004; Rothenberg et al., 2001). Delayed diarrhea contrasts with early-onset secretory diarrhea, which occurs during (or shortly after) the infusion of irinotecan (Dodds & Rivory, 1999). Early-onset diarrhea is caused by irinotecan-induced cholinergic syndrome, which have an ~70% overall incidence without premedication (Abigeres et al., 1994). Because acetylcholinesterase activity is inhibited by irinotecan within the first 24 h of its administration, an acute cholinergic reaction may accompany the (acute or delayed) diarrhea. This cholinergic reaction can manifest as rhinitis, lacrimation, hyper-salivation, diaphoresis, myosis, flushing, and intestinal hyper-peristalsis causing abdominal cramps and reduced absorptive capacity of the intestinal mucosa. However, irinotecan-induced acute diarrhea can be avoided by premedicating with atropine monotherapy (typical dose of 0.25 mg to 1 mg intravenous or subcutaneous), which works as a competitive antagonist at anticholinergic receptors (Yumuk et al., 2004). By contrast, there is no prophylactic treatment for delayed diarrhea. Nevertheless, the frequency of severe delayed diarrhea can be halved if an intensive prophylactic high-dose treatment of loperamide is initiated promptly (Abigeres et al., 1994). However, loperamide decreases gut motility and thus may extend exposure of the intestinal mucosa to SN-38, hence increasing irinotecan-induced mucosal toxicity.

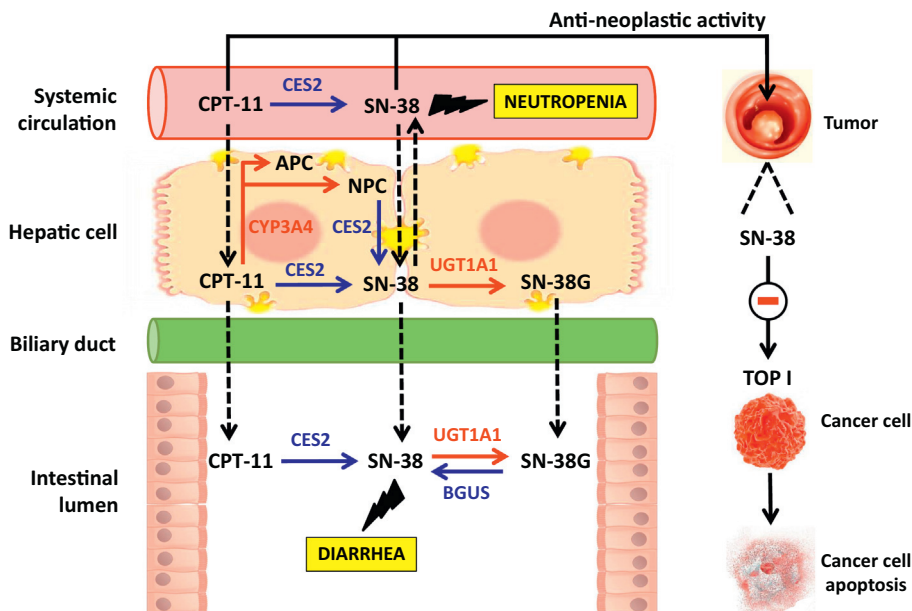
### 4. Complex metabolic pathways of irinotecan

Several enzymatic classes contribute to irinotecan metabolism (Fig. 1): human carboxylesterase 2 (CES2), UGT1A1, CYP3A4, and the



**Fig. 1.** Irinotecan biotransformation induces antitumor activity and major toxicities. When administered intravenously as a prodrug, irinotecan (CPT-11) is activated into SN-38 via carboxylesterase 2 (CES2) hydrolysis (blue arrow, #1). The activated CPT-11 metabolite (SN-38) induces anti-neoplastic activity (black arrow) and neutropenia. Subsequently, SN-38 is inactivated in the liver via UGT1A1 glucuronidation, generating a  $\beta$ -glucuronide inactive derivative (SN-38G) that is excreted via bile in the intestine (red arrow). Subsequently, intestinal SN-38G is reactivated by the intestinal  $\beta$ -glucuronidase (BGUS), which is produced by the gut microbiota, to SN-38 (blue arrow, #2). The resulting SN-38 causes intestinal mucosal damage, consequently promoting dose-limiting severe diarrhea (in up to 40% of cases) (Maroun et al., 2007).





**Fig. 2.** Complex activation and deactivation pathways of irinotecan. The main steps of complex irinotecan (CPT-11) metabolism can be described as follows: 1) CPT-11 is converted to SN-38 by carboxylesterase 2 (CES2) hydrolysis in various tissues. 2) Subsequently, SN-38 is deactivated by hepatic UGT1A1 to SN-38G. 3) In addition, CPT-11 undergoes CYP3A4 oxidation in the liver, resulting in the inactive metabolites APC and NPC (which also undergoes hydrolytic conversion by CES2 to SN-38). 4) CPT-11, SN-38, and SN-38G are then transported through the biliary duct to the intestinal lumen where the intestinal bacterial  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) can reactivate SN-38G into SN-38, inducing dose-limiting diarrhea. Enzymatic activation and deactivation pathways are represented by blue and red arrows, respectively. CPT-11-induced toxic side effects are represented by black lightning symbols. The anti-neoplastic activity of SN-38 is outlined by the DNA topoisomerase I (TOP I) inhibition leading to cancer cell apoptosis, represented by the red 'negative' sign. The black dashed arrows represent the transport of CPT-11 and its metabolite between the systemic, hepatic, and intestinal compartments.

intestinal BGUS. Unravelling the complex pharmacology of irinotecan should provide a better understanding of its toxicity, potency, and tumor resistance (Fig. 2).

#### 4.1. Irinotecan hydrolysis through the carboxylesterase activation process

Irinotecan is unique among camptothecin derivatives in that it requires enzymatic hydrolysis for the cleavage of the carbamate bond between the camptothecin moiety and dipiperidino side chain, primarily via CES2, a catalytic enzyme in tissues. CES2 is the key isoform with high catalytic efficiency among three human carboxylesterases (CES1A1, CES2, and CES3) (Sanghani et al., 2004; Smith, Figg, & Sparreboom, 2006), and is the predominant enzyme in hepatic microsomal fractions and in both the ileum and jejunum (Guichard et al., 1999; Takasuna et al., 1996). CES2 is also expressed in the heart, skeletal muscle, spleen, and kidneys (Sanghani et al., 2004; Wu et al., 2003).

CES2 converts a small fraction (<3%) of irinotecan to its active derivative, SN-38, which is responsible for irinotecan efficacy and toxicity (Mathijssen et al., 2001). Indeed, SN-38 is 100- to 1000-fold more potent and toxic than irinotecan as a TOP I inhibitor (Bissery, Vrignaud, Lavelle, & Chabot, 1996). Nevertheless, SN-38 cannot be administered directly because of difficulties with its solubility and toxicity. Approximately 95% and 50% of SN-38 and irinotecan, respectively, is bound to plasma proteins, and the plasma half-life of SN-38 is relatively long (approximately 10 hours) compared with other camptothecins.

Finally, for most phase I studies, there was a linear relationship between the SN-38 area under the plasma concentration-versus-time curve (AUC) and irinotecan plasma concentrations, suggesting a linear pharmacokinetic model (Freyer et al., 1997; Mathijssen et al., 2001). During these phase I trials, pharmacokinetic and pharmacodynamic studies reported the following:

- (1) Irinotecan patients' pharmacokinetics are linear within the broad dose range analysed (33 mg/m<sup>2</sup> to 750 mg/m<sup>2</sup>);
- (2) the number of chemotherapy cycles does not influence pharmacokinetics; and

- (3) the intensity of the major toxicities encountered with irinotecan (for example, neutropenia, diarrhea, mucositis, nausea, and vomiting) is correlated with the exposure AUC to irinotecan and its active metabolite SN-38 (Merrouche et al., 1997).

#### 4.2. Reversible inter-conversion of irinotecan and its metabolites between its two pH-dependent forms

High-performance liquid chromatography data have shown that irinotecan and its metabolites exist in two distinguishable pH-dependent forms. These are an inactive anionic carboxylate form (at basic or neutral physiological pH) and an active non-ionic lactone form (at acidic pH) (Mathijssen et al., 2001). In a basic or neutral physiological pH environment, the lactone form is precarious and is rapidly converted into its carboxylate form, which cannot cross the cell membrane. The generation of this inactive form follows a reversible hydrolysis that promotes the ring-opened carboxylate hydroxy acid form. Conversely, a more acidic environment (pH 3 to 5) favors the most stable and active form of irinotecan, which generates the ring-closed  $\alpha$ -hydroxy- $\delta$ -lactone form (Boyd, Smyth, Jodrell, & Cummings, 2001).

The intact lactone ring is an important factor in irinotecan and SN-38 anticancer activity and cytotoxicity (Gupta et al., 1994; Redinbo, Stewart, Kuhn, Champoux, & Hol, 1998). In fact, the lactone form has an intestinal uptake that is 10-fold higher than the carboxylate form, owing to its passive transfer in enterocytes (in contrast to the active transport of the carboxylate form), consistent with a greater cytotoxic effect (Kobayashi et al., 1999).

The pH sensitivity of irinotecan and all of its metabolites means that they are at risk of converting from active to inactive products, and vice versa. It also confers them with weak absorption characteristics such as short-chain fatty acids, which suggests that oral alkalization of the intestinal lumen may be essential to reduce irinotecan-related side effects. However, oral alkalization requires daily consumption of highly alkalized water (up to 2–3 litres per day) to prevent irinotecan-induced diarrhea (Takeda et al., 2001).

#### 4.3. Irinotecan glucuronidation through the UGT1A detoxification process

Hepatic glucuronidation, known as phase II metabolism, is a key player in drug detoxification (Guillemette, 2003). Up to one-tenth of the top prescribed 200 prescribed drugs in the US are glucuronidated (Williams et al., 2004), and among these, anticancer agents (etoposide, epirubicin, flavopiridol, irinotecan, and sorafenib), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Indomethacin, Diclofenac, and Naproxen), and antiviral agents (Zidovudine) are found to be detoxified through this hepatic mechanism (Rowland, Miners, & Mackenzie, 2013). The liver has a major role in the detoxification process of irinotecan. Indeed, baseline total bilirubin level is a factor in the determination of the appropriate dose of irinotecan in patients with cancer with hepatic dysfunction. Doses of 350 mg/m<sup>2</sup> and 200 mg/m<sup>2</sup> are recommended in patients with bilirubin levels of  $\leq 1.5$  times the upper limit of normal and 1.51 to 3.0 times the upper limit of normal, respectively (Raymond et al., 2002).

SN-38 (and hence irinotecan) is predominantly detoxified in the liver by UGT1A1, which belongs to the UGT superfamily of microsomal enzymes that enable the glucuronidation pathway of xeno- and endobiotics. This irinotecan detoxification process is facilitated by the transfer of the glucuronic acid from the cofactor UDP-glucuronic acid to the SN-38, resulting in the formation of 10-O-glucuronyl-SN-38 (SN-38G), an irinotecan-inactive water-soluble and glucuronidated metabolite. SN-38-G is then evacuated to the intestinal lumen through the bile duct. Because SN-38G is produced mainly from the conversion of SN-38 formation, SN-38 has a short half-life.

Glucuronidation is insured by one of the nine functional UGT1A enzymes isoforms (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, and UGT1A10). These isoforms are encoded by a single UGT1A gene locus composed of several first exons on chromosome 2q3 (Hanioka et al., 2001). In the setting of the SN-38 inactivation, several UGT1A isoforms are active in both hepatic (UGT1A1, UGT1A9) or extrahepatic (UGT1A1, UGT1A7, UGT1A10) sites. UGT1A1, UGT1A7 and UGT1A9 are considered to be predominantly active in SN-38 glucuronidation (Ciotti, Basu, Brangi, & Owens, 1999; Hanioka et al., 2001; Iyer et al., 1999). However, it has been shown that the UGT1A7 isoform is approximately 20 times more active at physiological pH compared to UGT1A1 (Ciotti, Basu, Brangi, & Owens, 1999).

The UGT1A1 gene is also known to harbor, in its promoter region, a highly variable polymorphism in the TATA box sequences (Hanioka et al., 2001; Iyer et al., 1999). This region represents a binding site to TATA-binding protein associated factors, which forms transcription factor II D. Usually, the TATA box contains six TA dinucleotide repeats (called the TA6/TA6 genotype). The presence of seven TA dinucleotide repeats (called the TA7/TA7 genotype and characterized by the UGT1A1\*28 variant, also known as the TA indel) is associated with reduced levels of UGT1A1 gene expression and inefficient metabolism. The outcome is an approximately 50% reduced SN-38 UGT1A1 glucuronidation capacity. The result is variable SN-38 pharmacokinetics, leading to an impaired irinotecan detoxification mechanism and hence a higher enteric accumulation of SN-38 (Toffoli et al., 2006). Hence, the UGT1A1\*28 variant and some other UGT1A1 polymorphic variants are correlated with a higher risk of severe irinotecan-induced toxicity (especially neutropenia) (Hoskins et al., 2007; Innocenti et al., 2004, 2009). However, the observed better survival, higher response rate and tumor response of patients with the TA7/TA7 genotype should provide motivation to pay close attention before irinotecan dose reduction is applied (Toffoli et al., 2006). UGT1A1\*28 occurs at high frequency among people of caucasian (26% to 31%) and african (42% to 56%) origins and at lower frequency among people of asian origin (9% to 16%) (Beutler, Gelbart, & Demina, 1998; Hall, Ybazeta, Destro-Bisol, Petzl-Erler, & Di Rienzo, 1999).

On the other hand, it has been hypothesized that the SN-38 cumulative plasmatic amount (or AUC), as opposed to the one-point SN-38 plasmatic concentration, is directly correlated to irinotecan-induced neutropenia severity, as the rate at which UGT1A1 metabolizes

cytotoxic SN-38 to non-toxic SN-38G varies among patients. In fact, recent data have revealed that low glucuronidation ratios (SN38G/SN38), and hence high irinotecan-induced toxicities, are associated with high numbers of chemotherapy cycles (Hirose et al., 2012). This correlation suggests that the higher the irinotecan trial numbers, the more UGT1A1 activity decreases. Therefore, we believe that there is a need to closely monitor irinotecan and SN-38 concentrations in blood to better achieve an optimal therapeutic dose in patients undergoing intensive irinotecan treatment, thereby enabling clinicians to alleviate the higher rate of irinotecan-induced toxicities in this setting. These proposals should be tested by performing dose-escalation studies.

#### 4.4. Irinotecan oxidation through the CYP3A4 detoxification process

Concurrent with the activation and deactivation of irinotecan, CYP3A4 oxidizes the irinotecan terminal piperidino ring. Thus, CYP3A4 competes with the activating pathway through conversion of SN-38 to inactive metabolites. Among the resulting inactive irinotecan metabolites, we characterized NPC (7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino) carbonyloxy-camptothecin) and also APC (7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxy-camptothecin) (Mathijssen et al., 2001). As a TOP I inhibitor, APC is poorly converted to SN-38 by CES2 and is also at least 100-fold less active than SN-38. Moreover, APC and NPC generation are considered major and minor CPT-11 elimination products, respectively (Mathijssen et al., 2001).

Both intestinal and biliary excretion of irinotecan and its metabolites are significantly associated with the increasing colonic SN-38 content that contributes to irinotecan-induced delayed diarrhea severity (Gupta et al., 1994; Itoh et al., 2004). Both CYP3A4 and UGT1A1 are responsible for the clearance of irinotecan, by limiting the amount and the duration of exposure to SN-38.

In patients with cancer there is an overproduction of pro-inflammatory cytokines; for example, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and IL-6 (Kacevska, Robertson, Clarke, & Liddle, 2008; Kumari, Dwarakanath, Das, & Bhatt, 2016). In addition, chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity, such as diarrhea, triggers the production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$  and IL-6 (Hall, Benko, Hogan, & Stuart, 1995). In this inflammatory setting (either secondary to the cancer or to the irinotecan-induced gastrointestinal toxicity), there is transcriptional repression of CYP3A genes, resulting in a decrease in CYP3A activity (Kacevska et al., 2008). Therefore, in patients with cancer on irinotecan-based chemotherapy, we hypothesize that there is an IL-6-induced decrease of CYP3A activity exacerbating the irinotecan-induced toxicity profile. The consequence is a closed toxicity loop secondary to the inhibition of CYP3A4. On the other hand, IL-6 is also strongly associated with elevated blood CRP levels (Kacevska et al., 2008). Hence, we recommend close follow-up of patients undergoing irinotecan-based chemotherapy, particularly those with initially high CRP blood levels.

### 5. Irinotecan biotransformation by intestinal $\beta$ -glucuronidase

#### 5.1. Irinotecan-induced gastrointestinal toxicity through intestinal microbiota interactions

Human microbiota is defined as the human microbial taxa. It concerns 10 to 100 trillion interconnected microbial organisms, the majority of which are harboured in the gut (Fujimura et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007). The microbial genetic repertoire (microbiome) is approximately 100-fold greater than that of the human host (Fujimura et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007). The microbiome represents approximately 1% to 2% of the body mass of an adult (Fujimura et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007). We can count approximately 160 bacterial species, equivalent to approximately 10<sup>12</sup> microorganisms per person per gram of fecal sample, outnumbering human cells with a ratio of 10:1 (Ley, Peterson, & Gordon, 2006; Qin et al., 2010). Two bacterial phyla

**Table 1**  
Intestinal microbiota modulation alters anticancer drug toxicity.

Bacteria	Mechanism of modulation	Anticancer agents	Toxicity	Reference(s)
Intestinal bacteria expressing BGUS (Enterobacteriaceae, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> cluster XIVa and IV).	Reactivation of CPT-11 (SN-38G conversion to SN-38) by the intestinal bacterial BGUS.	CPT-11	↑ CPT-11-induced gastrointestinal toxicity	(Lin et al., 2012; Wallace et al., 2010)
Not known.	Protection of intestinal epithelium by the production of bacterial metabolites (butyrate etc). Reduced activity of intestinal epithelial carboxylesterase.	CPT-11	↓ CPT-11-induced gastrointestinal toxicity	(Kurita et al., 2011; Lin et al., 2012)
Not known.	Microbial activation of drug P-gp transporter efflux TLR2 signaling.	MTX	↓ MTX-induced gastrointestinal toxicity	(Frank et al., 2015)
Anaerobes, streptococci, <i>Bacteroides</i> spp.	Reduced diversity and shifts in relative bacterial abundance.	MTX	↑ CID	(Fijlstra et al., 2015)
<i>B. fragilis</i> and <i>Burkholderia Cepacia</i> .	Bacterially mediated B vitamin production and polyamine transport. Stimulation of Treg response.	CTLA-4 blockade immunotherapy	↓ CTLA4-induced gastrointestinal toxicity	(Dubin et al., 2016; Vétizou et al., 2015)

(Bacteroidetes and Firmicutes) essentially dominate the healthy gut microbiota (Human Microbiome Project Consortium, 2012; Qin et al., 2010). The Firmicutes are populated mainly by anaerobes (95% of the total), which have an essential role in healthy individuals (Fujimura et al., 2010; Ley et al., 2006). At least eight prevalent intestinal bacterial families have been identified by RNA sequencing (Ley et al., 2006).

It has been shown that the gut microbiota interacts with chemotherapy drugs, nuancing their toxicity and efficacy (Tables 1 & 2). This microbiota-driven therapeutic influence is coordinated through multiple mechanisms, among them patient-mediated immune responses and microbial metabolism (Dzutsev et al., 2015; Fujimura et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007). Indeed, the microbial metabolism of anti-neoplastic agents can result in their activation, inactivation or conversion to toxic metabolites (Stringer, Gibson, Bowen, & Keefe, 2009; T. Wang et al., 2012; Zwielehner et al., 2011). Among the drugs biotransformed by the intestinal microbiota, irinotecan is one of the most investigated anticancer agents (Lin et al., 2012; Takasuna et al., 1998). One study illustrated the differential effects of irinotecan in germ-free mice compared to holoxenic mice that have intact microbiota (Brandt et al., 2006). In this study, germ-free mice were more resistant to irinotecan, tolerated a higher dose of irinotecan, and exhibited less intestinal damage than holoxenic mice.

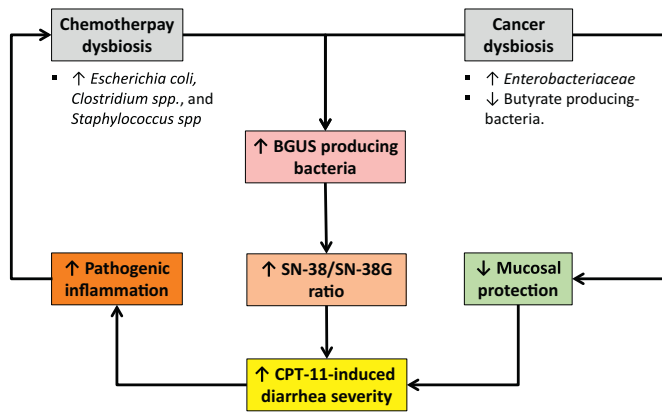
The diversity of the intestinal microbiota is relatively stable throughout adult life, but the intestinal bacterial species differ considerably

among healthy individuals (Ley et al., 2006). Furthermore, the dynamic alterations and shifts of intestinal microbiota during chemotherapy in patients with cancer are poorly understood. This change of intestinal composition and structure of resident commensal communities relative to the community found in healthy individuals is referred to as dysbiosis. Dysbiosis can be promoted by both cancer and chemotherapy. In patients with cancer receiving irinotecan-based chemotherapy, dysbiosis is characterized as follows (Fig. 3):

- Cancer-induced dysbiosis that is associated with an increase in Enterobacteriaceae and a decrease in butyrate-producing bacteria (Fujimura et al., 2010; Lin et al., 2012; Wang et al., 2012). The result is bacteria that produce higher levels of BGUS and less mucosal protection of the intestine.
- Irinotecan-induced dysbiosis that is associated with an increase in the Enterobacteriaceae family, which includes many known gut pathogens such as *Escherichia coli*, and *Clostridium* spp. The latter bacteria constitute the majority of bacteria that translocate across the intestinal barrier. The final result is a higher intestinal level of BGUS that may elevate cecal SN-38 concentrations and lipopolysaccharide-induced inflammatory responses (Forsgård et al., 2016; Lin et al., 2012; Stringer et al., 2008; Zwielehner et al., 2011). Irinotecan also induces a significant increase in the relative abundance of the phylum Proteobacteria, normally a minor fraction

**Table 2**  
Intestinal microbiota modulation alters anticancer drugs efficacy.

Bacteria	Mechanism of modulation	Anticancer agents	Toxicity	Reference(s)
Gram-negative <i>E. coli</i> , Gram positive <i>Listeria welshimer</i> .	Metabolic biotransformation (reduction, hydrolysis, acetylation etc).	Fludarabine	↑ Cytotoxicity	(Lehouritis et al., 2015)
Gram-negative <i>E. coli</i> , Gram positive <i>Listeria welshimeri</i> , <i>Mycoplasma</i> .	Metabolic biotransformation. Drugs derivatives Inactivated by bacterial encoded nucleoside phosphorylases.	Gemcitabine Cladribine Daunorubicine 5-Fluor-2'-deoxyuridine 5-trifluorothymidine	↓ Cytotoxicity	(Bronckaers, Balzarini, & Liekens, 2008; Lehouritis et al., 2015; Vande Voorde et al., 2014)
Not known.	Mediated by TLR4 ROS production by tumor-associated myeloid cells (TAMC).	Platinum agents	↑ Cytotoxicity	(Iida et al., 2013)
<i>L. johnsonii</i> , <i>L. murinus</i> , <i>E. hirae</i> , segmented filamentous bacteria.	Translocation of bacteria. Mediated accumulation of TH17 and TH1-cell response.	Cyclophosphamide Doxorubicin	↑ Cytotoxicity	(Daillère et al., 2016; Viaud et al., 2013)
<i>Ruminococcus</i> , <i>Alistipes shahii</i> .	Inflammatory response primed by TAMC.	CpG-oligodeoxynucleotides immunotherapy	↑ Immunotherapy response	(Iida et al., 2013)
<i>B. fragilis</i> , <i>B. cepacia</i> and <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> .	Decreased activation of splenic effector CD4+ T cell and tumor infiltrating lymphocytes.	CTLA-4 blockade immunotherapy	↑ Immunotherapy response	(Vétizou et al., 2015)
<i>B. breve</i> and <i>B. longum</i> .	Tumor-specific CD8+ T-cell induction in tumor microenvironment.	PD-L1-blockade immunotherapy	↑ Immunotherapy response	(Goto et al., 2014; Sivan et al., 2015)



**Fig. 3.** The cancer chemotherapy dysbiosis loop increases irinotecan-induced diarrhea severity. Chemotherapy and cancer dysbiosis promote the increase of  $\beta$ -glucuronidases (BGUS)-producing bacteria. In addition, BGUS-producing bacterial species are consistently increased by irinotecan-based regimens. The increase in BGUS activity sustains the elevated SN-38/SN-38G ratio. Simultaneously, there is also a decrease in intestinal epithelial protection. Consequently, irinotecan (CPT-11) induces severe diarrhea. Therefore, this cancer chemotherapy dysbiosis loop increases the CPT-11-induced diarrhea severity, increasing pathogenic inflammation. Finally, this enteric pathogenic inflammation upholds the chemotherapy dysbiosis and the chemotherapy-induced bacterial translocation.

of the healthy gut microbiota. This increase has been associated with intestinal inflammation in several species (Forsgård et al., 2016; Shin, Whon, & Bae, 2015).

### 5.2. Irinotecan-induced histopathological and enteric barrier function alterations

Both chemotherapy drugs (including irinotecan) and radiation therapy induce intestinal mucosal barrier alterations. The colonic SN-38 reactivated metabolite causes major insult to the enteric system, as it has the ability to kill enterocytes and can lead to delayed diarrhea (Catimel et al., 1995; Kurita et al., 2000). Consistent with this, an intestinal UGT1A1 knock-out murine model proved that intestinal glucuronidation was essential to protect against irinotecan-induced gastrointestinal toxicity (Chen et al., 2013). Hence, the reactivated colonic SN-38 originating from SN-38G is directly involved in gut damage by attacking the intestinal epithelial cells (IECs) and by enhancing proliferative IEC shedding (Araki et al., 1993; Chen et al., 2013; Lin et al., 2014). In another experiment in rats, irinotecan disrupted the intestinal epithelial tight junction proteins by reducing the expression of both occludin and claudin-1 (one of the major tight junction proteins) in the small and large intestine (Nakao et al., 2012). Consequently, there is increased permeability of the large intestine owing to the reduction of the electrical resistance of enterocytes and to damage of the intestinal barrier. The outcome is a systemic translocation of bacteria and/or lipopolysaccharides to mesenteric lymph nodes or spleen following the irinotecan-induced diarrhea (Brandi et al., 2006; Cao, Black, Troutt, & Rustum, 1998; Forsgård et al., 2016; Hu et al., 2006; Lee, Ryan, & Doherty, 2014; Melo et al., 2008; Nakao et al., 2012).

Several murine models described the irinotecan-related intestinal barrier alterations through IEC apoptosis and loss, decreased crypt cell regeneration, disappearance of villi, intricate inflammatory responses, and loss of the mucosal architecture (Duong Van Huyen et al., 1998; Gibson, Bowen, Inglis, Cummins, & Keefe, 2003; Ikuno, Soda, Watanabe, & Oka, 1995; Kurita et al., 2011). These major intestinal histopathological alterations were described in different parts of mouse small and large intestine, and in the colons of patients (Araki et al., 1993; Cao et al., 1998; Chen et al., 2013; Lin et al., 2014; Melo et al., 2008; Takasuna et al., 1998; Wessner et al., 2007; Yang et al., 2006).

Although it has been suggested that irinotecan-induced diarrhea is due to cecal damage, there is still an absence of a solid link establishing the compromised enteric architectural integrity as the primary causative element of irinotecan-induced diarrhea (Stringer et al., 2007; Takasuna et al., 1996).

### 5.3. Irinotecan-induced gastrointestinal toxicity through changes in the inflammation process

As presented above, irinotecan- and SN-38-induced histopathological changes are associated with amplification of intestinal tissue inflammation (Cao et al., 1998; Melo et al., 2008). IEC DNA damage and apoptosis generate mainly oxidative stress and reactive oxygen species (ROS) formation (Lee et al., 2014). ROS directly aggress the gastrointestinal mucosa, triggering an inflammatory cascade. Consequently, the nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) pathway is activated.

The activation of the NF- $\kappa$ B pathway upregulates approximately 200 genes. Many of these genes are potentially implicated in coordinating IEC apoptosis and/or survival during chronic inflammation, intermittently enhancing resistance to chemotherapy. TNF- $\alpha$ , which regulates chemotherapy-induced early intestinal endothelial damage responses (including early lesions to connective tissue and endothelium), reduces epithelial oxygenation and ultimately orchestrates the epithelial basal-cell death and injury process (Marini et al., 2003; Sonis, 2004).

The activated NF- $\kappa$ B pathway encodes mitogen-activated protein kinase, promotes the expression of multiple tyrosine-kinase signaling molecules, cytokines and pro-inflammatory factors, (for example, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, prostaglandin E2, cyclo-oxygenase 2 and thromboxane A2), and enhances several cell-adhesion molecules (Cao et al., 1998; Chen, Rosenbloom, Anderson, & Manning, 1995; Kase, Hayakawa, Togashi, & Kamataki, 1997; Lee et al., 2014; Sakai et al., 1997; Trifan et al., 2002). These activated signaling pathways lead to the activation of matrix metalloproteinases 1 and 3 in the intestinal epithelial cells and lamina propria, resulting in intestinal tissue injury (Sonis, 2004). This inflammatory-related tissue injury, together with the increased production of prostaglandin E2 and thromboxane A2, contributes to the increase in intestinal permeability, ensuring the input of NaCl with H<sub>2</sub>O into the intestinal lumen (Kase et al., 1997; Sakai et al., 1997).

### 5.4. Irinotecan-induced gastrointestinal toxicity through $\beta$ -glucuronidase intervention

The presence of intestinal BGUS-producing bacteria is not as ubiquitous as other bacterial carbohydrate-active enzymes (Dabek, McCrae, Stevens, Duncan, & Louis, 2008). In fact, approximately 45% of species in the Human Microbiome database contain intestinal bacterial BGUS (Alexander et al., 2017; Dabek et al., 2008; Wallace et al., 2010). Intestinal BGUS is produced by specific species of the Enterobacteriaceae family (*E. coli*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Clostridium* Cluster XIVa and IV) and the Actinobacteria family (*Bifidobacterium dentium*) (Beaud, Tailliez, & Anba-Mondoloni, 2005; Dabek et al., 2008). These bacterial species are consistently increased by irinotecan-based regimens and are also implicated in chemotherapy-induced bacterial translocation (Cole, Fuller, Mallet, & Rowland, 1985; Lin et al., 2014).

Despite their chemotoxic side effects, intestinal bacterial BGUS also has some healthy effects, participating actively in the bioavailability of active metabolites derived from non-toxic glucuronide prodrugs (Geier, Butler, & Howarth, 2006; Kim et al., 2000; Wells et al., 2004). Indeed, BGUS is a lysosomal exoglycosidase enzyme capable of deglucuronidation by cleaving the glucuronic moiety to glucuronic acid and aglycone. This enzymatic cleavage acts as a carbon source, directly providing substrates for microbial growth and metabolism. Once free, these hydrophobic hydrolyzed deglucuronidated products can re-enter the human body in their aglycone forms, via the enterohepatic circulation, preventing their elimination from the human body (Louis et al., 2014).

Both exogenous (for example, foreign xenobiotic, dietary compounds including lignans, flavonoids, sphingolipids, and glycyrrhizin) and endogenous products (for example, bilirubin, steroids, vitamins, and bile acids) are detoxified via conjugation with a glucuronic acid. This detoxification step leads to a more hydrophilic glucuronidated form of the exogenous and endogenous products (Kroemer & Klotz, 1992; Tephly & Burchell, 1990; Wells et al., 2004). These glucuronide prodrugs are non-toxic owing to their hydrophilic nature, which provides them with fast renal clearance and prevents them from entering cells, and thus from coming into contact with the lysosomal BGUS. Nevertheless, these pharmacologically inactive glucuronides, which are excreted into the gut through bile, are reactivated by the intestinal BGUS catalytic hydrolysis action (Pusztaszeri, Genta, & Cryer, 2007). Ultimately, this intestinal reactivation releases the cytotoxic drugs, leading to intestinal insult.

In addition, the high fecal BGUS level is recognized as a prognosis marker for patients with colorectal cancer (Geier et al., 2006). Furthermore, study of several human fecal specimens revealed that the fecal BGUS activity of patients with colorectal cancer is higher than that of healthy controls (Kim & Jin, 2001; Louis et al., 2014). In fact, BGUS activity usually increases in the setting of both catabolic and inflammation conditions (Kim & Jin, 2001; Zóltaszek, Hanausek, Kiliańska, & Walaszek, 2008). Interestingly, in a murine colorectal tumorigenesis model treated with the procarcinogen azoxymethane, there was a reduction in tumor induction capacity after BGUS inhibition (Arthur et al., 2012). Animal and human studies have also revealed that BGUS activity increases with age and that diet composition partially influences its level (Dabek et al., 2008; Geier et al., 2006; McIntosh et al., 2012; Zóltaszek et al., 2008). For example, it was reported that the enzyme activity in patients who have a meat-rich diet is significantly higher than in patients who are vegetarian (Reddy, Weisburger, & Wynder, 1974; Zóltaszek et al., 2008).

On the other hand, it is worth noting that human serum BGUS is implicated in normal and cancerous colon tissues, through the degradation of glycosaminoglycans of the cell membranes and extracellular matrix. Indeed, serum BGUS activity is significantly higher in patients with colorectal cancer than in healthy controls (Waszkiewicz et al., 2015). Finally,

it is important to note that human BGUS is present at high levels in the tumor microenvironment and in peritumoral necrotic areas (as observed in larger tumors) (de Graaf, Boven, Scheeren, Haisma, & Pinedo, 2002). Consequently, tumors are more sensitive to irinotecan through the local reactivation of SN-38 via BGUS, enhancing the SN-38 concentration at the tumor site, and resulting in a better antitumor effect.

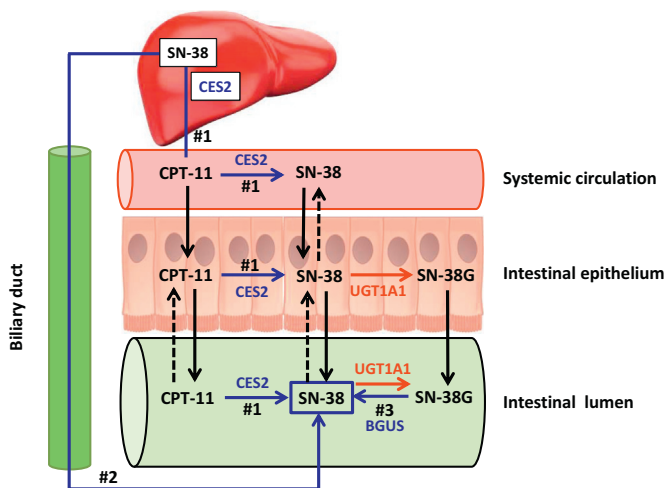
As noted previously, the accumulation of SN-38 in the intestinal lumen is the product of three parameters: its rate of production from irinotecan, its biliary excretion and its reconversion from SN-38G (Mathijssen et al., 2001; Takasuna et al., 1998) (Fig. 4). The reactivation of SN-38 from SN-38G is the result of the deconjugation action of intestinal BGUS (Kehrer et al., 2001; Mathijssen et al., 2001; Takasuna et al., 1998). Hence, BGUS is considered a crucial contributor to irinotecan-induced gastrointestinal toxicity and delayed diarrhea (Araki et al., 1993; Takasuna et al., 1996; Wallace et al., 2010). Moreover, the intestinal epithelium is exposed to SN-38 from both its baso-lateral and luminal sides. The SN-38G half-life is longer than that of SN-38, therefore SN-38 tends to accumulate continuously in the gut epithelium after its reactivation by BGUS (Araki et al., 1993; Gupta et al., 1994; Mathijssen et al., 2001).

Finally, several investigations have characterized intestinal BGUS activity in animals (Brandi et al., 2006; Lin et al., 2014) and humans (Cole et al., 1985; Dabek et al., 2008). The severity of irinotecan-induced gastrointestinal toxicity and histological damage was correlated with both the level of the intestinal BGUS activity (Brandi et al., 2006; Chen et al., 2013; Takasuna et al., 1996) and the rate of the biliary excretion of SN-38 (Gupta et al., 1994; Richardson & Dobish, 2007). This was corroborated by a rat model treated with irinotecan in which there was increased intestinal staining intensity for BGUS (Stringer et al., 2008). Although endogenous synthesis of BGUS may originate from some human cells, most of its production occurs mainly through the colon microbiota, and is mostly found in *E. coli* strains (Gadelle, Raibaud, & Sacquet, 1985; Jain et al., 1996; Rod & Midtvedt, 1977). In addition, recent data confirmed that depletion of the intestinal BGUS activity by antibiotic treatment reduced this induced toxicity (Chen et al., 2017; Takasuna et al., 1998). However, recent data have also cast doubt on the central role of the intestinal bacterial BGUS in irinotecan-induced diarrhea (Kurita et al., 2011).

### 6. Future perspectives

In the cancer therapy landscape, there is currently a strategic treatment evolution based on the new -omic technologies (genomics, proteomics, and metabolomics). In the near future these evolving treatment paradigms will inevitably integrate the microbiome analysis with global care of patients with cancer. In oncology, the optimal therapy can be achieved by optimizing the chemotherapy risk-benefit balance. Microbiota assessment can help to improve chemotherapy efficacy through the use of individualized enzymatic biomarkers to predict chemotherapy under-dosing (in rapid metabolizers) and overdosing (in slow metabolizers) (Jardim et al., 2015; Kelloff & Sigman, 2012; Sharma & Schilsky, 2011).

As discussed above, irinotecan metabolism is complex, and involves multiple activation and deactivation pathways. Moreover, as previously detailed, irinotecan metabolism is complicated owing to both the presence of inter-individual genetic variations in its biotransformation enzymes (for example, UGT1A1) and to the interaction of different clearance pathways with several drug metabolizing enzymes and efflux transporters. These clearance interconnections exist with many concomitant medications, such as phenobarbital, cyclosporine A, ketoconazole and St. John's Wort (Table 3). Such concomitant medications can lead to alterations in the irinotecan pharmacokinetics or pharmacodynamics, significantly modifying its clearance and toxicity. Hence, complex irinotecan metabolism offers a number of possible actionable targets that modulate its toxicity through these clearance



**Fig. 4.** Accumulation of SN-38 in the intestinal lumen. The severity of irinotecan-induced gastrointestinal toxicity and histological damage are correlated with both the level of intestinal  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) activity and the rate of biliary excretion of SN-38. SN-38 levels in the intestinal lumen have an essential role in the delayed diarrhea that prevents dose intensification and efficacy in up to 40% of treated patients (Maroun et al., 2007). The accumulation of SN-38 (blue rectangle) in the intestinal lumen is a result of its rate of production from irinotecan (CPT-11) (blue arrow, #1), its biliary excretion (blue arrow, #2) and its reconversion from the enteric SN-38G (blue arrow, #3). The reactivation of SN-38 from SN-38G (blue arrow, #3) is the result of the deconjugation action of the intestinal BGUS. Hence, this bacterial enzyme is considered a crucial contributor to CPT-11-induced gastrointestinal toxicity.

**Table 3**  
The co-administration of some medications alters irinotecan pharmacokinetics.

Modulating factor	Mechanism of interaction	Pharmacokinetic findings	Reference(s)
Carbamazepine	Induction of CYP3A4.	Decreased CPT-11 and SN-38 exposure.	(Gajjar et al., 2003)
Cyclosporine	Inhibition of ABCB1-mediated biliary excretion.	Increased SN-38 AUC by 23% - 63%. Decreased CPT-11 clearance by 39% - 64%, when compared with historical controls.	(Desai et al., 2005; Innocenti et al., 2004)
Phenobarbital	Induction of CYP3A4.	Decreased SN-38 AUC by 75%.	(Innocenti et al., 2004)
Phenytoin	Induction of UGT1A1. Induction of CYP3A4.	Decreased CPT-11 clearance by 27%. AUCs for CPT-11, SN-38, and SN-38G were approximately 40%, 25%, and 25%, respectively, of those of control patients.	(Friedman et al., 1999)
Ketoconazole	Inhibition of CYP3A4. Inhibition of UGT1A1.	Reduced relative APC formation by 87%. Increased relative SN-38 exposure significantly by 109%.	(Kehrer, Mathijssen, Verweij, de Bruijn, & Sparreboom, 2002; Yong, Ramirez, Innocenti, & Ratain, 2005)
St John's wort	Induction of CYP3A4. Anti-inflammatory activity.	Decreased CPT-11 AUC by 20%. Decreased SN-38 AUC by 40%.	(Hu et al., 2006; Mathijssen, Verweij, de Bruijn, Loos, & Sparreboom, 2002; Rahimi & Abdollahi, 2012)

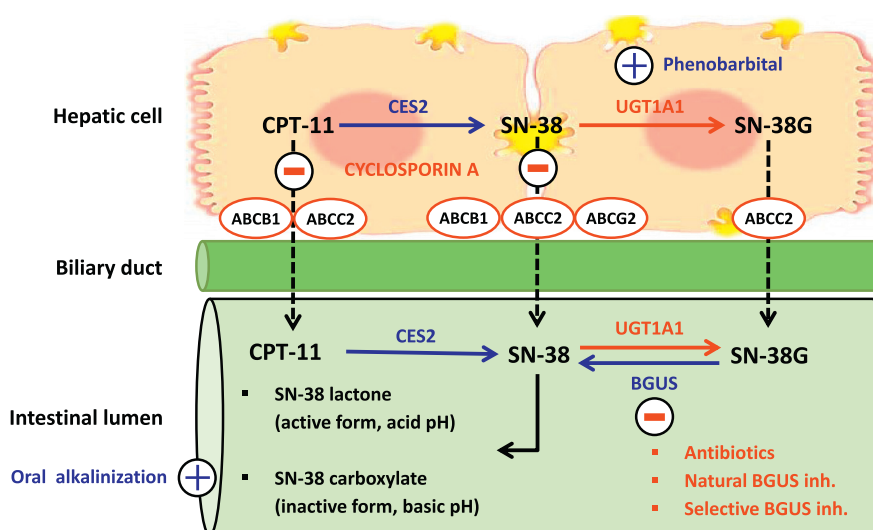
interdependencies (Swami, Goel, & Mani, 2013; Xue, Field, Sawyer, Dieleman, & Baracos, 2009) (Fig. 5). Among these actionable modulators of irinotecan toxicity, BGUS seems to be an alluring and clear objective.

Targeting intestinal BGUS-mediated activation of SN-38G can be the cornerstone of any strategy to alleviate irinotecan-induced gut toxicity (Fig. 6). It would theoretically reduce both intestinal exposure to SN-38 and epithelial damage. Although this rationale has been well described, there is still no validated intestinal BGUS inhibitor in clinical use (Cheng et al., 2017; Wallace et al., 2010). Several preclinical models reported therapeutic measures modulating irinotecan-induced gastrointestinal toxicity (Table 4). Among these, BGUS was a central therapeutic focus to alleviate irinotecan-induced diarrhea in order to mitigate irinotecan life-threatening gastrointestinal toxicity. In fact, antibiotic administration caused intestinal BGUS inhibition by reducing the enteric bacteria. This therapeutic approach diminished the irinotecan-induced gastrointestinal toxicity severity without modifying irinotecan or SN-38 plasma pharmacokinetics (Wallace et al., 2010). However, the administration of broad spectrum antibiotics can indiscriminately eliminate a large number of enteric bacterial microflora, opening niches for pathogenic species such as *Clostridium difficile*, and negatively impacting the patient's health (Barbara et al., 2005). Thus, it is essential to specifically target intestinal bacterial BGUS activity without developing major dysbiosis that

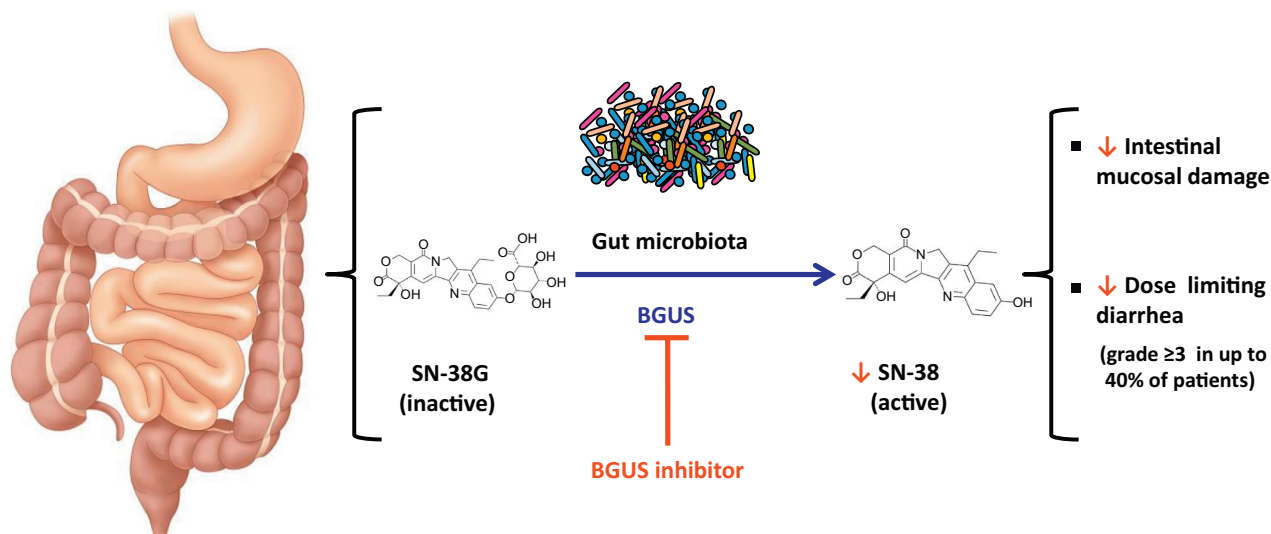
may enable the selection and translocation of pathogenic bacterial species.

Given that BGUS is found in most *E. coli* strains, and that *E. coli* BGUS has in its active sites up to 50% highly conserved amino acid sequence in common with human BGUS, specifically targeting *E. coli* BGUS seems an effective and safe option to prevent irinotecan-induced enteric toxicity (Ahmad et al., 2012; Jain et al., 1996; Kong et al., 2014; Wallace et al., 2010). Indeed, any non-specific inhibitor of intestinal BGUS would induce BGUS activity deficiency in human host cells, which may cause tissue and organ accumulation of glycosaminoglycan (a condition known as mucopolysaccharidosis type VII, which is an autosomal recessive lysosomal storage disease) (Khan et al., 2016). On the other hand, as presented previously, recent evidence suggests that human BGUS may convert SN-38G back to SN-38 within the tumor, thus increasing the intra-tumor concentration of SN-38 (Huang et al., 2011; Prijovich, Chen, & Roffler, 2009). Therefore, any intestinal BGUS targeting should not inhibit the mammalian BGUS, as this may decrease the efficacy of irinotecan at the tumor site.

Several specific *E. coli* BGUS inhibitors have been developed using high-throughput screening. These selective BGUS inhibitors reduce both the intestinal BGUS activity and the occurrence of irinotecan-induced intestinal toxicity, without eliminating the bacteria or cross-reacting with the BGUS of host cells and without impacting the



**Fig. 5.** Modulating irinotecan-induced diarrhea severity through actionable metabolic pathways. ABCB1; ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1 (also known as multidrug resistance protein 1, p-glycoprotein 1), ABCC2; ATP binding cassette subfamily C member 2, ABCG2; ATP binding cassette subfamily G member 2, BGUS inh.;  $\beta$ -glucuronidase inhibitor, CES2; carboxylesterase 2, UGT1A1; UDP-glucuronosyltransferase 1A1. The blue 'positive' and red 'negative' signs, along with the concomitant medications (phenobarbital, cyclosporine A, antibiotics, BGUS inhibitor, and oral alkalinization), represent a stimulation and inhibition process, respectively. The blue and red arrows represent activation and inactivation enzymatic processes, respectively. The black dashed arrows represent the transport of irinotecan (CPT-11) and its metabolites through the bile duct into the intestinal lumen.



**Fig. 6.** Targeting  $\beta$ -glucuronidase to alleviate irinotecan-induced diarrhea severity. The increased SN-38 levels and increased intestinal exposure to SN-38, secondary to the intestinal  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) action on SN-38G, causes severe dose-limiting diarrhea, often requiring premature termination of chemotherapy. BGUS seems to have a major orchestrator role in irinotecan (CPT-11) metabolism and induced gastrointestinal toxicity, through its deconjugation effect. Therefore, it is critical to target BGUS in order to mitigate life-threatening irinotecan-induced gut toxicity. The current development of BGUS-selective inhibitors may ameliorate irinotecan-induced severe diarrhea, reducing its morbidity and enhancing its efficacy. This strategy was developed in mice, and enabled enzymatic activity to be blocked in intact *E. coli*, without being toxic to other bacteria or cultured mammalian cells. These experiments in mice suggest the possibility of specifically inhibiting SN-38G reactivation without damaging the gut or its flora. Hence, when Wallace et al. administered irinotecan with or without a BGUS inhibitor to mice; the irinotecan–BGUS inhibitor combination resulted in much less severe diarrhea and milder histological intestinal mucosa damage (Wallace et al., 2010).

therapeutic efficacy of irinotecan (Cheng et al., 2017; Kong et al., 2014; Roberts, Wallace, Venkatesh, Mani, & Redinbo, 2013; Wallace et al., 2010). More recently, in a BGUS enzyme assay, amoxapine (a tetracyclic antidepressant that acts as a strong reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine) exhibited potent reduction of BGUS activity (Ahmad et al., 2012). In addition, amoxapine has the ability to consequently suppress irinotecan-induced diarrhea and even tumor growth (Kong et al., 2014).

Taking all of these examples into account, we think that in the near future there will be several synthetically engineered selective intestinal bacterial BGUS inhibitors that will be worth developing, as a solid strategy to reduce irinotecan-related gastrointestinal toxicity without altering its efficacy. As discussed previously, the severity of irinotecan-

induced delayed diarrhea correlates with both the colonic wall concentration of irinotecan and SN-38, and to the level of intestinal activation of SN-38 in the gut (Araki et al., 1993; Gupta, Mick, et al., 1997). Therefore, before implementing clinically selective intestinal bacterial BGUS inhibitors, it is important to demonstrate that there is a correlation between the irinotecan-induced diarrhea severity and the level of intestinal BGUS activity. Thus, we believe that incorporating measurement of intestinal BGUS as a predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity is an interesting strategy to pursue before developing selective intestinal bacterial BGUS inhibitors. However, no study in patients with cancer has yet analysed the correlation of intestinal bacterial BGUS activity with the severity of irinotecan-induced diarrhea and other gastrointestinal toxicities. Therefore, we propose to promote an

**Table 4**  
The therapeutic measure modulation modifies irinotecan-induced gastrointestinal toxicity.

Therapeutic target	Therapeutic measure	Model	Mechanism of actions	Reference(s)
BGUS CES2 UGT1A1	Streptomycin/Penicillin. Neomycin/Bacitracin. TJ-14 1 ACC.	Rats	Reduced BGUS mediated SN-38 deconjugation. Reduced CES2 activity. Reduced intestinal CPT-11 absorption. Increased UGT1A1 activity.	(Kurita et al., 2011; Takasuna et al., 1998, 2006)
BGUS	Japanese Kampo medicine (baicalin).	Rats	Inhibited BGUS.	(Narita et al., 1993; Takasuna et al., 1995)
BGUS	Oral Selective BGUS inhibitor.	Mice	Inhibited BGUS.	(Cheng et al., 2017; Kong et al., 2014; Roberts et al., 2013; Wallace et al., 2010) (Kong et al., 2014)
BGUS	Amoxapine.	Mice	Reduced BGUS activity.	(Mori, Hirose, Machida, & Tominaga, 1998)
BGUS	Japanese Kampo medicine (baicalin).	Human	Inhibited BGUS.	(Kehrer et al., 2001)
BGUS	Neomycin.	Human	Decreased fecal BGUS activity.	(Govindarajan et al., 2000)
TNF- $\alpha$	Thalidomide.	Human	Decreased intestinal epithelial apoptosis.	(Shinohara, Killion, Bucana, Yano, & Fidler, 1999)
IL-15	Oral JBT-3002. Immunomodulator.	Mice	Induced endogenous IL-15. Protection against CPT-11-mediated gastrointestinal damage.	(Melo et al., 2008)
TNF- $\alpha$	Pentoxifylline.	Mice	Inhibition of cytokine production (TNF- $\alpha$ ).	(Melo et al., 2008)
IL-1 $\beta$	Thalidomide.	Mice	Inhibition of cytokine production (TNF- $\alpha$ ).	(Melo et al., 2008)
Intestinal pH	Oral alkalinization. Sodium bicarbonate. Base water. Ursodeoxycolic acid.	Human	Alkalinizing of the stool. Reduced SN-38 and CPT-11 active lactone forms, limiting subsequent gastrointestinal destruction.	(Takeda et al., 2001)
Intestinal pH	Oral alkalinization. Sodium bicarbonate.	Hamster	Reduced SN-38 and CPT-11 active lactone forms, limiting subsequent gastrointestinal destruction.	(Ikegami et al., 2002)

observational pilot study to analyse the correlation of the baseline intestinal BGUS activity with irinotecan-induced diarrhea severity, in previously untreated surgery-free patients with both assessable mCRC and advanced/metastatic gastric cancer (AGC) undergoing treatment with irinotecan-based chemotherapy (for example, the FOLFIRI regimen). The primary objective of the pilot study will be to characterize BGUS as a predictive biomarker for irinotecan-induced diarrhea severity. The characterization of the level of BGUS activity as a predictive biomarker for irinotecan-induced gastrointestinal toxicity will arm clinicians with strong biological proof to identify subpopulations in which irinotecan administration will have less negative gastrointestinal impact. This will help to adapt the treatment of patients with cancer on irinotecan-based regimens to avoid premature termination of irinotecan or death, in many cases.

We should note that the United States Food and Drug Administration and the European Medicines Evaluation Agency highlighted the importance of a rigorous and transparent risk–benefit balance evaluation for any anticancer drug. Indeed, the essential aim of anti-neoplastic drugs is to improve patient survival. However, the anticancer-related toxicities may critically impact patients' quality of life. This risk–benefit balance can greatly influence the choice of anticancer regimen at the level of the individual patient. Hence, we think that, in the setting of irinotecan-based chemotherapy use, identifying a single primary survival or toxicity outcome that allows an analysis of the treatment efficacy may be difficult and not relevant. Thus, it is appealing instead to use multiple outcomes, simultaneously taking into account survival and irinotecan-related toxicities, for an improved and global comprehensive assessment of the risk–benefit balance of treatment with irinotecan.

In addition, recent data have demonstrated under-reporting of chemotherapy-related toxicities in published clinical trials. Therefore, to better evaluate the risk–benefit balance of using irinotecan in patients with advanced gastric cancer, we have initiated an individual-patient-based (IPD) meta-analysis of randomized clinical trials to test the value of irinotecan and its toxicity. However, although there have been more than 10 randomized clinical trials (RCTs) investigating irinotecan in patients with AGC in the past 10 years, there is no available systematic assessment of the risk–benefit balance of irinotecan in the AGC setting (Wagner et al., 2017).

We propose to adapt a new measure for composite endpoints, the generalized pairwise comparisons (GPC) which assess the global treatment effect as in the method by Buyse (Buyse, 2010; Péron, Buyse, Ozenne, Roche, & Roy, 2018). This new statistical approach combines several prioritized endpoints (for example, one or more benefit outcomes and one or more risk outcomes) ranked according to their perceived clinical importance between two groups of observations. GPC analysis considers all possible pairs of patients from the two treatment arms, and each pair is evaluated for a first clinically prioritized outcome.

Considering that the above, and in the setting of a GPC analysis, we plan to perform an IPD meta-analysis of RCTs, assessing the use of an irinotecan-based regimen in the treatment of AGC. IPD meta-analysis through the GPC method will enable us to better analyse concomitantly the clinical crosstalk between irinotecan's efficacy and its various toxicity outcomes. This meta-analysis will use a similar methodology to that used in previous GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) studies (GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group et al., 2013).

## 7. Concluding remarks

Several prophylactic or curative measures have been considered and assessed in preclinical and clinical studies to avoid the serious, debilitating and life-threatening side effects of irinotecan-induced diarrhea (Alimonti et al., 2004; Swami et al., 2013). Such strategies showed encouraging results in animal studies, but they were not tested in solid

RCTs (Swami et al., 2013). Achieving clinical efficacy under irinotecan administration will improve both the risk–benefit balance profile of irinotecan and the quality of life of patients. Consequently, this will decrease hospitalization costs, and will enable irinotecan dose escalation, leading to a better tumor response.

Together, the data presented here represent the promise of a potential new predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity. Furthermore, this review identifies intestinal BGUS as a new targetable strategy to alleviate irinotecan-induced diarrhea. Given the large anti-neoplastic spectrum of irinotecan, the broad inter-patient variability in irinotecan disposition, as well as the severe but unpredictable delayed-type diarrhea, the validation of a biomarker-based therapeutic approach might significantly impact irinotecan administration, mainly in metastatic diseases. Also, as emphasized before, evidence that the intestinal microbiota can modulate the effect of anti-neoplastic agents is increasing. Hence, various therapeutic measures for modulating the gut microbiota (for example, synthetically engineered bacterial enzymes, dietary changes, and use of probiotics) are in development. These therapeutic microbiota-driven approaches should be encouraged because they will drive novel breakthroughs in cancer therapy and refine our knowledge of chemotherapy tolerance and resistance mechanisms.

The gut microbiota will be a main orchestrator of the future development of personalized cancer treatment strategies, and intestinal BGUS-based approaches may be the pioneer in this microbiota-centred precision medicine. Microbiota analysis could facilitate the management of chemotherapy toxic effects, suggesting potential ways of using gut microbiota composition for prognosis and diagnosis. Unravelling the factors that allow the maintenance of microbial diversity during chemotherapy, such as dietary fibres or antibiotic use, could also help in managing post-irinotecan toxic effects. The individualized characterization of both the baseline intestinal BGUS activity and the microbiota diversity in patients treated with irinotecan will facilitate patient toxicity risk stratification. This BGUS-centred treatment approach will enable optimization of decision-making relating to treatment. To summarize, the rationale for considering BGUS as a potential predictive biomarker is fourfold:

- first, the high BGUS expression in individuals with mCRC compared to that in healthy individuals;
- second, the readily quantifiable BGUS activity in accessible body fluid (stools) and samples;
- third, the potentially economical, quick and consistent analysis of stool BGUS; and
- fourth, the potential correlation of BGUS activity with irinotecan-induced diarrhea severity.

This fecal predictive biomarker measure in mCRC and AGC should also be used in conjunction with known non-specific fecal biomarkers for colon cancer. 'Pharmaco-microbiomics' will certainly assist oncologists to elucidate the impact of variations in human intestinal enzyme microbiota on pharmacology and personalized therapeutics.

Taken together, the above global strategy, based on both clinical (through the baseline BGUS activity measure) and methodological (through the IPD meta-analysis using the GPC method) approaches, will enable us to define new therapeutic guidelines in the setting of irinotecan administration. Moreover, this global strategy will help clinicians to generate new hypotheses to be tested in further RCTs in patients with cancer, and to build better irinotecan-based regimens with higher antitumor potency and lower induced toxicity. Therefore, we suggest 'micro-typing' patients with cancer who are receiving irinotecan, to improve its pharmacokinetics and/or reduce its toxicity. In the future, based on the measure of baseline intestinal BGUS activity, the CPT in CPT-11 may stand for 'Can Predict Toxicity'.



## Conflict of interests statement

ANC, JPA, XP and TS declare that there are no conflicts of interest.  
 MD declares the following:  
 Speaker in symposiums: Roche, Merck Serono, Sanofi, Eli-Lilly, Amgen, Bayer, Ipsen.  
 Board membership: Amgen, Roche, Bayer, Lilly, Ipsen, Servier, Merck Serono, MSD.  
 Stock ownership: None.  
 Other: My wife is the Head of the Oncology Business Unit of Sandoz France.  
 AP declares the following:  
 Consultancy: Pierre Fabre.  
 OM declares the following:  
 Consultancy: Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Blueprint, Bristol Myers-Squibb, Eli-Lilly, Incyte, Ipsen, Lundbeck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, Vifor.  
 Board membership: Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Blueprint, Bristol Myers-Squibb, Eli-Lilly, Lundbeck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, Vifor.  
 Speakers bureau: Eli-Lilly, Roche, Servier.  
 Stock ownership: Amplitude surgical, Transgene.

## Author contributions

ANC conceived and wrote the manuscript.  
 MD, JPA, XP, TS, AP, and OM revised the manuscript, and gave final approval for the manuscript.  
 The authors assure that this article has not been published, and that it is not under consideration for publication elsewhere.

## References

- Abigeres, D., Armand, J. P., Chabot, G. G., Da Costa, L., Fadel, E., Cote, C., ... Gandia, D. (1994). Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea. *Journal of the National Cancer Institute* 86(6), 446–449.
- Ahmad, S., Hughes, M. A., Yeh, L. -A., & Scott, J. E. (2012). Potential repurposing of known drugs as potent bacterial  $\beta$ -glucuronidase inhibitors. *Journal of Biomolecular Screening* 17(7), 957–965.
- Alexander, J. L., Wilson, I. D., Teare, J., Marchesi, J. R., Nicholson, J. K., & Kinross, J. M. (2017). Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 14(6), 356–365.
- Alimonti, A., Gelibter, A., Pavese, I., Satta, F., Cognetti, F., Ferretti, G., ... Di Palma, M. (2004). New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens. *Cancer Treatment Reviews* 30(6), 555–562.
- Araki, E., Ishikawa, M., Iigo, M., Koide, T., Itabashi, M., & Hoshi, A. (1993). Relationship between development of diarrhea and the concentration of SN-38, an active metabolite of CPT-11, in the intestine and the blood plasma of athymic mice following intraperitoneal administration of CPT-11. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann* 84(6), 697–702.
- Armand, J. P. (1996). CPT-11: clinical experience in phase I studies. *Seminars in Oncology* 23(1 Suppl 3), 27–33.
- Armand, J. P., Terret, C., Couteau, C., & Rixe, O. (1996). CPT-11. The European experience. *Annals of the New York Academy of Sciences* 803, 282–291.
- Arthur, J. C., Perez-Chanona, E., Mühlbauer, M., Tomkovich, S., Uronis, J. M., Fan, T. -J., ... Jobin, C. (2012). Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science (New York, N.Y.)* 338(6103), 120–123.
- Baldeo, C., Hughes, C., & Kasi, P. M. (2018). Feasibility and value of incorporating pharmacogenomic testing for genetic variants in UGT1A1 and DPYD genes in patients receiving irinotecan and/or 5-fluorouracil chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 36(Suppl. 4), 814. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4\\_suppl.814](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.814).
- Barbara, G., Stanghellini, V., Brandi, G., Cremon, C., Di Nardo, G., De Giorgio, R., & Corinaldesi, R. (2005). Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *The American Journal of Gastroenterology* 100(11), 2560–2568.
- Beaud, D., Tailliez, P., & Anba-Mondoloni, J. (2005). Genetic characterization of the  $\beta$ -glucuronidase enzyme from a human intestinal bacterium, *Ruminococcus gnavus*. *Microbiology (Reading, England)* 151(Pt 7), 2323–2330.
- Beutler, E., Gelbart, T., & Demina, A. (1998). Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(14), 8170–8174.
- Bhatt, A. P., Redinbo, M. R., & Bultman, S. J. (2017). The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 67(4), 326–344.
- Bissery, M. C., Vrignaud, P., Lavelle, F., & Chabot, G. G. (1996). Experimental antitumor activity and pharmacokinetics of the camptothecin analog irinotecan (CPT-11) in mice. *Anti-Cancer Drugs* 7(4), 437–460.
- Boyd, G., Smyth, J. F., Jodrell, D. I., & Cummings, J. (2001). High-performance liquid chromatographic technique for the simultaneous determination of lactone and hydroxy acid forms of camptothecin and SN-38 in tissue culture media and cancer cells. *Analytical Biochemistry* 297(1), 15–24.
- Brandi, G., Dabard, J., Raibaud, P., Di Battista, M., Bridonneau, C., Pisi, A. M., ... Biasco, G. (2006). Intestinal microflora and digestive toxicity of irinotecan in mice. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 12(4), 1299–1307.
- Bronckaers, A., Balzarini, J., & Liekens, S. (2008). The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by Mycoplasma hyorhinis infection: Implications for cancer therapy. *Biochemical Pharmacology* 76(2), 188–197.
- Buyse, M. (2010). Generalized pairwise comparisons of prioritized outcomes in the two-sample problem. *Statistics in Medicine* 29(30), 3245–3257.
- Cao, S., Black, J. D., Trout, A. B., & Rustum, Y. M. (1998). Interleukin 15 offers selective protection from irinotecan-induced intestinal toxicity in a preclinical animal model. *Cancer Research* 58(15), 3270–3274.
- Catimel, G., Chabot, G. G., Guastalla, J. P., Dumortier, A., Cote, C., Engel, C., ... Clavel, M. (1995). Phase I and pharmacokinetic study of irinotecan (CPT-11) administered daily for three consecutive days every three weeks in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 6(2), 133–140.
- Chen, C. C., Rosenbloom, C. L., Anderson, D. C., & Manning, A. M. (1995). Selective inhibition of E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 expression by inhibitors of I kappa B-alpha phosphorylation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 155(7), 3538–3545.
- Chen, M., Cheng, K. -W., Chen, Y. -J., Wang, C. -H., Cheng, T. -C., Chang, K. -C., ... Chuang, K. -H. (2017). Real-time imaging of intestinal bacterial  $\beta$ -glucuronidase activity by hydrolysis of a fluorescent probe. *Scientific Reports* 7(1), 3142.
- Chen, S., Yueh, M. -F., Bigo, C., Barbier, O., Wang, K., Karin, M., ... Tukey, R. H. (2013). Intestinal glucuronidation protects against chemotherapy-induced toxicity by irinotecan (CPT-11). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(47), 19143–19148.
- Cheng, K. -W., Tseng, C. -H., Yang, C. -N., Tzeng, C. -C., Cheng, T. -C., Leu, Y. -L., ... Cheng, T. -L. (2017). Specific inhibition of bacterial  $\beta$ -glucuronidase activity and of beta-glucuronidase derivatives via a pH-dependent manner to suppress chemotherapy-induced intestinal toxicity. *Journal of Medicinal Chemistry* 60(22), 9222–9238.
- Ciotti, M., Basu, N., Brangi, M., & Owens, I. S. (1999). Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) by the human UDP-glucuronosyltransferases encoded at the UGT1 locus. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 260(1), 199–202.
- Clements, M. K., Wasi, S., & Daoud, S. S. (1996). Camptothecin exhibits selective cytotoxicity towards human breast carcinoma as compared to normal bovine endothelial cells in vitro. *Anti-Cancer Drugs* 7, 851–857.
- Cole, C. B., Fuller, R., Mallet, A. K., & Rowland, I. R. (1985). The influence of the host on expression of intestinal microbial enzyme activities involved in metabolism of foreign compounds. *The Journal of Applied Bacteriology* 59(6), 549–553.
- Cuevas-Ramos, G., Petit, C. R., Marcq, I., Boury, M., Oswald, E., & Nougayrède, J. -P. (2010). *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(25), 11537–11542.
- Cunningham, D., Falk, S., & Jackson, D. (2002). Clinical and economic benefits of irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid as first line treatment of metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 86(11), 1677–1683.
- Dabek, M., McCrae, S. I., Stevens, V. J., Duncan, S. H., & Louis, P. (2008). Distribution of beta-glucosidase and beta-glucuronidase activity and of beta-glucuronidase gene gus in human colonic bacteria. *FEMS Microbiology Ecology* 66(3), 487–495.
- Daillière, R., Vétizou, M., Waldschmitt, N., Yamazaki, T., Isnard, C., Poirier-Colame, V., ... Zitvogel, L. (2016). Enterococcus hirae and barnesiella intestinalis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity* 45(4), 931–943.
- Deeken, J. F., Slack, R., & Marshall, J. L. (2008). Irinotecan and uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 pharmacogenetics: to test or not to test, that is the question. *Cancer* 113(7), 1502–1510.
- Delauonoit, T., Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Morton, R. F., Fuchs, C. S., Findlay, B. P., ... Mailliard, J. A. (2004). Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer* 101(10), 2170–2176.
- Desai, A. A., Kindler, H. L., Taber, D., Agamah, E., Mani, S., Wade-Oliver, K., ... Vokes, E. E. (2005). Modulation of irinotecan with cyclosporine: a phase II trial in advanced colorectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 56(4), 421–426.
- Dodds, H. M., & Rivory, L. P. (1999). The mechanism for the inhibition of acetylcholinesterases by irinotecan (CPT-11). *Molecular Pharmacology* 56(6), 1346–1353.
- Douillard, J. Y., Cunningham, D., Roth, A. D., Navarro, M., James, R. D., Karasek, P., ... Rougier, P. (2000). Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)* 355(9209), 1041–1047.
- Dubin, K., Callahan, M. K., Ren, B., Khanin, R., Viale, A., Ling, L., ... Wolchok, J. D. (2016). Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nature Communications* 7, 10391.
- Ducreux, M., Köhne, C. -H., Schwartz, G. K., & Vanhoef, U. (2003). Irinotecan in metastatic colorectal cancer: dose intensification and combination with new agents, including biological response modifiers. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 14(Suppl. 2) ii17–23.

- Ducreux, M., Raoul, J.-L., Marti, P., Merrouche, Y., Tigaud, J.-M., Rebischung, C., & Boige, V. (2008). High-dose irinotecan plus LV5FU2 or simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for patients with untreated metastatic colorectal cancer: a new way to allow resection of liver metastases? *Oncology* 74(1–2), 17–24.
- Ducreux, M., Ychou, M., Seitz, J. F., Bonnay, M., Bexon, A., Armand, J. P., ... Rougier, P. (1999). Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose leucovorin every two weeks (LV5FU2 regimen): a clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 17(9), 2901–2908.
- Duong Van Huyen, J. P., Bloch, F., Attar, A., Levoir, D., Kreft, C., Molina, T., & Bruneval, P. (1998). Diffuse mucosal damage in the large intestine associated with Irinotecan (CPT-11). *Digestive Diseases and Sciences* 43(12), 2649–2651.
- Dzutsev, A., Goldszmid, R. S., Viaud, S., Zitvogel, L., & Trinchieri, G. (2015). The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *European Journal of Immunology* 45(1), 17–31.
- Fijlstra, M., Ferdous, M., Koning, A. M., Rings, E. H. H. M., Harmsen, H. J. M., & Tissing, W. J. E. (2015). Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 23(6), 1513–1522.
- Forsgård, R. A., Korpela, R., Holma, R., Lindén, J., Frias, R., Spillmann, T., & Österlund, P. (2016). Intestinal permeability to iohexol as an in vivo marker of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity in Sprague-Dawley rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 78(4), 863–874.
- Frank, M., Hennenberg, E. M., Eyking, A., Rünzi, M., Gerken, G., Scott, P., ... Cario, E. (2015). TLR signaling modulates side effects of anticancer therapy in the small intestine. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 194(4), 1983–1995.
- Freyer, G., Ligneau, B., Tranchand, B., Ardiet, C., Serre-Debeauvais, F., & Trillet-Lenoir, V. (1997). Pharmacokinetic studies in cancer chemotherapy: usefulness in clinical practice. *Cancer Treatment Reviews* 23(3), 153–169.
- Friedman, H. S., Petros, W. P., Friedman, A. H., Schaaf, L. J., Kerby, T., Lawyer, J., ... Miller, L. L. (1999). Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 17(5), 1516–1525.
- Fujimura, K. E., Slusher, N. A., Cabana, M. D., & Lynch, S. V. (2010). Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 8(4), 435–454.
- Gadelle, D., Raibaud, P., & Sacquet, E. (1985). beta-Glucuronidase activities of intestinal bacteria determined both in vitro and in vivo in gnotobiotic rats. *Applied and Environmental Microbiology* 49(3), 682–685.
- Gajjar, A., Chintagumpala, M. M., Bowers, D. C., Jones-Wallace, D., Stewart, C. F., & Crews, K. R. (2003). Effect of inpatient dosage escalation of irinotecan on its pharmacokinetics in pediatric patients who have high-grade gliomas and receive enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Cancer* 97(9 Suppl), 2374–2380.
- Galloway-Peña, J. R., Smith, D. P., Sahasrabhojane, P., Wadsworth, W. D., Fellman, B. M., Ajami, N. J., ... Shelburne, S. A. (2017). Characterization of oral and gut microbiome temporal variability in hospitalized cancer patients. *Genome Medicine* 9(1), 21.
- GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) GroupOba, K., Paoletti, X., Bang, Y.-J., Bleiberg, H., Burzykowski, T., ... Buyse, M. (2013). Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 49(7), 1565–1577.
- Geier, M. S., Butler, R. N., & Howarth, G. S. (2006). Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biology & Therapy* 5(10), 1265–1269.
- Gibson, R. J., Bowen, J. M., Inglis, M. R. B., Cummins, A. G., & Keefe, D. M. K. (2003). Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18(9), 1095–1100.
- Goto, Y., Panea, C., Nakato, G., Cebula, A., Lee, C., Diez, M. G., ... Ivanov, I. I. (2014). Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity* 40(4), 594–607.
- Govindarajan, R., Heaton, K. M., Broadwater, R., Zeitlin, A., Lang, N. P., & Hauer-Jensen, M. (2000). Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan. *Lancet (London, England)* 356(9229), 566–567.
- de Graaf, M., Boven, E., Scheeren, H. W., Haisma, H. J., & Pinedo, H. M. (2002). Beta-glucuronidase-mediated drug release. *Current Pharmaceutical Design* 8(15), 1391–1403.
- Guichard, S., Terret, C., Hennebelle, I., Lochon, I., Chevreau, P., Frétygn, E., Selves, J., et al. (1999). CPT-11 converting carboxylesterase and topoisomerase activities in tumour and normal colon and liver tissues. *British Journal of Cancer* 80(3–4), 364–370.
- Guillemette, C. (2003). Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *The Pharmacogenomics Journal* 3(3), 136–158.
- Gupta, E., Lestingi, T. M., Mick, R., Ramirez, J., Vokes, E. E., & Ratain, M. J. (1994). Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Research* 54(14), 3723–3725.
- Gupta, E., Mick, R., Ramirez, J., Wang, X., Lestingi, T. M., Vokes, E. E., & Ratain, M. J. (1997). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 15, 1502–1510.
- Gupta, M., Fan, S., Zhan, Q., Kohn, K. W., O'Connor, P. M., & Pommier, Y. (1997). Inactivation of p53 increases the cytotoxicity of camptothecin in human colon HCT116 and breast MCF-7 cancer cells. *Clinical Cancer Research* 3, 1653–1660.
- Hall, D., Ybazeta, G., Destro-Bisol, G., Petzl-Erler, M. L., & Di Rienzo, A. (1999). Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics* 9(5), 591–599.
- Hall, P. D., Benko, H., Hogan, K. R., & Stuart, R. K. (1995). The influence of serum tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 concentrations on nonhematologic toxicity and hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. *Experimental Hematology* 23(12), 1256–1260.
- Hanioka, N., Ozawa, S., Jinno, H., Ando, M., Saito, Y., & Sawada, J. (2001). Human liver UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in the glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems* 31(10), 687–699.
- Hebbur, M., Ychou, M., & Ducreux, M. (2009). Current place of high-dose irinotecan chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 135(6), 749–752.
- Hirose, K., Kozu, C., Yamashita, K., Maruo, E., Kitamura, M., Hasegawa, J., ... Maeda, Y. (2012). Correlation between plasma concentration ratios of SN-38 glucuronide and SN-38 and neutropenia induction in patients with colorectal cancer and wild-type UGT1A1 gene. *Oncology Letters* 3(3), 694–698.
- Hoskins, J. M., Goldberg, R. M., Qu, P., Ibrahim, J. G., & McLeod, H. L. (2007). UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *Journal of the National Cancer Institute* 99(17), 1290–1295.
- Hu, Z. -P., Yang, X. -X., Chan, S. Y., Xu, A. -L., Duan, W., Zhu, Y. -Z., ... Zhou, S. -F. (2006). St. John's wort attenuates irinotecan-induced diarrhea via down-regulation of intestinal pro-inflammatory cytokines and inhibition of intestinal epithelial apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology* 216(2), 225–237.
- Huang, P. -T., Chen, K. -C., Prijovich, Z. M., Cheng, T. -L., Leu, Y. -L., & Roffler, S. R. (2011). Enhancement of CPT-11 antitumor activity by adenovirus-mediated expression of beta-glucuronidase in tumors. *Cancer Gene Therapy* 18(6), 381–389.
- Human Microbiome Project Consortium (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486(7402), 207–214.
- Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., ... Goldszmid, R. S. (2013). Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science (New York, N.Y.)* 342(6161), 967–970.
- Ikegami, T., Ha, L., Arimori, K., Latham, P., Kobayashi, K., Ceryak, S., ... Bouscarel, B. (2002). Intestinal alkalization as a possible preventive mechanism in irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea. *Cancer Research* 62(1), 179–187.
- Ikuno, N., Soda, H., Watanabe, M., & Oka, M. (1995). Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *Journal of the National Cancer Institute* 87(24), 1876–1883.
- Innocenti, F., Kroetz, D. L., Schuetz, E., Dolan, M. E., Ramirez, J., Relling, M., ... Ratain, M. J. (2009). Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(16), 2604–2614.
- Innocenti, F., Schilsky, R. L., Ramirez, J., Janisch, L., Undevia, S., House, L. K., ... Ratain, M. J. (2014). Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 32, 2328–2334.
- Innocenti, F., Undevia, S. D., Ramirez, J., Mani, S., Schilsky, R. L., Vogelzang, N. J., ... Ratain, M. J. (2004). A phase I trial of pharmacologic modulation of irinotecan with cyclosporine and phenobarbital. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 76(5), 490–502.
- Itoh, T., Takemoto, I., Itagaki, S., Sasaki, K., Hirano, T., & Iseki, K. (2004). Biliary excretion of irinotecan and its metabolites. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques* 7(1), 13–18.
- Iyer, L., Hall, D., Das, S., Mortell, M. A., Ramirez, J., Kim, S., ... Ratain, M. J. (1999). Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 65(5), 576–582.
- Jain, S., Drendel, W. B., Chen, Z. W., Mathews, F. S., Sly, W. S., & Grubb, J. H. (1996). Structure of human beta-glucuronidase reveals candidate lysosomal targeting and active-site motifs. *Nature Structural Biology* 3(4), 375–381.
- Jardim, D. L., Fontes Jardim, D. L., Schwaederle, M., Wei, C., Lee, J. J., Hong, D. S., ... Kurzrock, R. (2015). Impact of a biomarker-based strategy on oncology drug development: A meta-analysis of clinical trials leading to FDA approval. *Journal of the National Cancer Institute* 107(11).
- Jardim, D. L., Schwaederle, M., Hong, D. S., & Kurzrock, R. (2016). An appraisal of drug development timelines in the Era of precision oncology. *Oncotarget* 7(33), 53037–53046.
- Kacevska, M., Robertson, G. R., Clarke, S. J., & Liddle, C. (2008). Inflammation and CYP3A4-mediated drug metabolism in advanced cancer: impact and implications for chemotherapeutic drug dosing. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 4(2), 137–149.
- Kase, Y., Hayakawa, T., Togashi, Y., & Kamataki, T. (1997). Relevance of irinotecan hydrochloride-induced diarrhea to the level of prostaglandin E2 and water absorption of large intestine in rats. *Japanese Journal of Pharmacology* 75(4), 399–405.
- Kehrer, D. F., Sparreboom, A., Verweij, J., de Bruijn, P., Nierop, C. A., van de Schraaf, J., ... de Jonge, M. J. (2001). Modulation of irinotecan-induced diarrhea by cotreatment with neomycin in cancer patients. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 7(5), 1136–1141.
- Kehrer, D. F. S., Mathijssen, R. H. J., Verweij, J., de Bruijn, P., & Sparreboom, A. (2002). Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20(14), 3122–3129.
- Kelloff, G. J., & Sigman, C. C. (2012). Cancer biomarkers: selecting the right drug for the right patient. *Nature Reviews Drug Discovery* 11(3), 201–214.
- Kessel, D. (1971). Effects of camptothecin on RNA synthesis in leukemia L1210 cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 246, 225–232.
- Khan, F. I., Shahbaaz, M., Bisetty, K., Waheed, A., Sly, W. S., Ahmad, F., & Hassan, M. I. (2016). Large scale analysis of the mutational landscape in beta-glucuronidase: A major player of mucopolysaccharidosis type VII. *Gene* 576(1 Pt 1), 36–44.

- Kim, D. H., Hong, S. W., Kim, B. T., Bae, E. A., Park, H. Y., & Han, M. J. (2000). Biotransformation of glycyrrhizin by human intestinal bacteria and its relation to biological activities. *Archives of Pharmacological Research* 23(2), 172–177.
- Kim, D. H., & Jin, Y. H. (2001). Intestinal bacterial beta-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Archives of Pharmacological Research* 24(6), 564–567.
- Kobayashi, K., Bouscarel, B., Matsuzaki, Y., Ceryak, S., Kudoh, S., & Fromm, H. (1999). pH-dependent uptake of irinotecan and its active metabolite, SN-38, by intestinal cells. *International Journal of Cancer* 83(4), 491–496.
- Kong, R., Liu, T., Zhu, X., Ahmad, S., Williams, A. L., Phan, A. T., ... Wong, S. T. C. (2014). Old drug new use—amoxapine and its metabolites as potent bacterial  $\beta$ -glucuronidase inhibitors for alleviating cancer drug toxicity. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 20(13), 3521–3530.
- Kroemer, H. K., & Klotz, U. (1992). Glucuronidation of drugs. A re-evaluation of the pharmacological significance of the conjugates and modulating factors. *Clinical Pharmacokinetics* 23(4), 292–310.
- Kumari, N., Dwarakanath, B. S., Das, A., & Bhatt, A. N. (2016). Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 37(9), 11553–11572.
- Kurita, A., Kado, S., Kaneda, N., Onoue, M., Hashimoto, S., & Yokokura, T. (2000). Modified irinotecan hydrochloride (CPT-11) administration schedule improves induction of delayed-onset diarrhea in rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 46(3), 211–220.
- Kurita, A., Kado, S., Matsumoto, T., Asakawa, N., Kaneda, N., Kato, I., ... Yokokura, T. (2011). Streptomycin alleviates irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of  $\beta$ -glucuronidase activity in intestinal lumen. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 67(1), 201–213.
- Lee, C. S., Ryan, E. J., & Doherty, G. A. (2014). Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: the role of inflammation. *World Journal of Gastroenterology* 20(14), 3751–3761.
- Lehouritis, P., Cummins, J., Stanton, M., Murphy, C. T., McCarthy, F. O., Reid, G., ... Tangney, M. (2015). Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Scientific Reports* 5, 14554.
- Lévesque, E., Bélanger, A., Harvey, M., Couture, F., Jonker, D., Innocenti, F., ... Guillemette, C. (2013). Refining the UGT1A1 haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 345(1), 95–101.
- Ley, R. E., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124(4), 837–848.
- Lin, X. B., Dieleman, L. A., Ketabi, A., Bibova, I., Sawyer, M. B., Xue, H., ... Gänzle, M. G. (2012). Irinotecan (CPT-11) chemotherapy alters intestinal microbiota in tumour bearing rats. *PLoS One* 7(7), e39764.
- Lin, X. B., Farhangfar, A., Valcheva, R., Sawyer, M. B., Dieleman, L., Schieber, A., ... Baracos, V. (2014). The role of intestinal microbiota in development of irinotecan toxicity and in toxicity reduction through dietary fibres in rats. *PLoS One* 9(1), e83644.
- Louis, P., Hold, G. L., & Flint, H. J. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology* 12(10), 661–672.
- Marini, M., Bamias, G., Rivera-Nieves, J., Moskaluk, C. A., Hoang, S. B., Ross, W. G., ... Cominelli, F. (2003). TNF-alpha neutralization ameliorates the severity of murine Crohn's-like ileitis by abrogation of intestinal epithelial cell apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(14), 8366–8371.
- Maroun, J. A., Anthony, L. B., Blais, N., Burkes, R., Dowden, S. D., Dranitsaris, G., ... Wong, R. (2007). Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 14(1), 13–20.
- Masson, E., & Zamboni, W. C. (1997). Pharmacokinetic optimisation of cancer chemotherapy. Effect on outcomes. *Clinical Pharmacokinetics* 32(4), 324–343.
- Mathijssen, R. H., van Alphen, R. J., Verweij, J., Loos, W. J., Nooter, K., Stoter, G., & Sparreboom, A. (2001). Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 7(8), 2182–2194.
- Mathijssen, R. H. J., Verweij, J., de Bruijn, P., Loos, W. J., & Sparreboom, A. (2002). Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *Journal of the National Cancer Institute* 94(16), 1247–1249.
- McIntosh, F. M., Maison, N., Holtrop, G., Young, P., Stevens, V. J., Ince, J., ... Louis, P. (2012). Phylogenetic distribution of genes encoding  $\beta$ -glucuronidase activity in human colonic bacteria and the impact of diet on faecal glycosidase activities. *Environmental Microbiology* 14(8), 1876–1887.
- Melo, M. L. P., Brito, G. A. C., Soares, R. C., Carvalho, S. B. L. M., Silva, J. V., Soares, P. M. G., ... Ribeiro, R. A. (2008). Role of cytokines (TNF-alpha, IL-1beta and KC) in the pathogenesis of CPT-11-induced intestinal mucositis in mice: effect of pentoxifylline and thalidomide. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 61(5), 775–784.
- Merrouche, Y., Extra, J. M., Abigeres, D., Bugat, R., Catimel, G., Suc, E., ... Armand, J. P. (1997). High dose-intensity of irinotecan administered every 3 weeks in advanced cancer patients: a feasibility study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 15(3), 1080–1086.
- Mori, K., Hirose, T., Machida, S., & Tominaga, K. (1998). [Kampo medicines for the prevention of irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small cell lung cancer]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy* 25(8), 1159–1163.
- Nagai, S., Yamauchi, M., Satta, T., Koderu, Y., Kondou, K., Akiyaya, S., ... Takagi, H. (1993). Growth inhibition of human gastrointestinal cancer xenograft lines by treatment with CPT-11 and VP-16. *Journal of Surgical Oncology* 54, 211–215.
- Nakao, T., Kurita, N., Komatsu, M., Yoshikawa, K., Iwata, T., Utusnomiya, T., & Shimada, M. (2012). Irinotecan injures tight junction and causes bacterial translocation in rat. *The Journal of Surgical Research* 173(2), 341–347.
- Narita, M., Nagai, E., Hagiwara, H., Aburada, M., Yokoi, T., & Kamataki, T. (1993). Inhibition of beta-glucuronidase by natural glucuronides of kampo medicines using glucuronide of SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) as a substrate. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems* 23(1), 5–10.
- Natelson, E. A., Giovannella, B. C., Verschraegen, C. F., Fehir, K. M., De Ipolyi, P. D., Harris, N., & Stehlin, J. S. (1996). Phase I clinical and pharmacological studies of 20-(S)-camptothecin and 20-(S)-9-nitrocamptothecin as anticancer agents. *Annals of the New York Academy of Sciences* 803, 224–230.
- Oberlies, N. H., & Kroll, D. J. (2004). Camptothecin and taxol: historic achievements in natural products research. *Journal of Natural Products* 67, 129–135.
- Perera, M. A., Innocenti, F., & Ratain, M. J. (2008). Pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphisms: are we there yet? *Pharmacotherapy* 28(6), 755–768.
- Péron, J., Buyse, M., Ozenne, B., Roche, L., & Roy, P. (2018). An extension of generalized pairwise comparisons for prioritized outcomes in the presence of censoring. *Statistical Methods in Medical Research* 27(4), 1230–1239.
- Pitot, H. C., Wender, D. B., O'Connell, M. J., Schroeder, G., Goldberg, R. M., Rubin, J., ... Windschitl, H. E. (1997). Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 15(8), 2910–2919.
- Prijovich, Z. M., Chen, K. -C., & Roffler, S. R. (2009). Local enzymatic hydrolysis of an endogenously generated metabolite can enhance CPT-11 anticancer efficacy. *Molecular Cancer Therapeutics* 8(4), 940–946.
- Pusztaszeri, M. P., Genta, R. M., & Cryer, B. L. (2007). Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology* 4(8), 442–453.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... Ehrlich, S. D., Wang, (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464(7285), 59–65.
- Rahimi, R., & Abdollahi, M. (2012). An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 8(6), 691–708.
- Ratain, M. J. (2002). Irinotecan dosing: does the CPT in CPT-11 stand for 'Can't Predict Toxicity'? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20(1), 7–8.
- Raymond, E., Boige, V., Faivre, S., Sanderink, G. -J., Rixe, O., Vernillet, L., ... Armand, J. -P. (2002). Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20(21), 4303–4312.
- Reddy, B. S., Weisburger, J. H., & Wynder, E. L. (1974). Fecal bacterial beta-glucuronidase: control by diet. *Science (New York, N.Y.)* 183(4123), 416–417.
- Redinbo, M. R., Stewart, L., Kuhn, P., Champoux, J. J., & Hol, W. G. (1998). Crystal structures of human topoisomerase I in covalent and noncovalent complexes with DNA. *Science (New York, N.Y.)* 279(5356), 1504–1513.
- Richardson, G., & Dobish, R. (2007). Chemotherapy induced diarrhea. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 13(4), 181–198.
- Roberts, A. B., Wallace, B. D., Venkatesh, M. K., Mani, S., & Redinbo, M. R. (2013). Molecular insights into microbial  $\beta$ -glucuronidase inhibition to abrogate CPT-11 toxicity. *Molecular Pharmacology* 84(2), 208–217.
- Rod, T. O., & Midtved, T. (1977). Origin of intestinal beta-glucuronidase in germfree, monocontaminated and conventional rats. *Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica. Section B, Microbiology* 85(4), 271–276.
- Rothenberg, M. L., Meropol, N. J., Poplin, E. A., Van Cutsem, E., & Wadler, S. (2001). Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19(18), 3801–3807.
- Rougier, P., Lepille, D., Bennouna, J., Marre, A., Ducreux, M., Mignot, L., ... Méry-Mignard, D. (2002). Antitumour activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure: a randomised, multicentre phase II study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 13(10), 1558–1567.
- Rowland, A., Miners, J. O., & Mackenzie, P. I. (2013). The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 45(6), 1121–1132.
- Sakai, H., Sato, T., Hamada, N., Yasue, M., Ikari, A., Kakinoki, B., & Takeguchi, N. (1997). Thromboxane A2, released by the anti-tumour drug irinotecan, is a novel stimulator of Cl- secretion in isolated rat colon. *The Journal of Physiology* 505(Pt 1), 133–144.
- Saliba, F., Hagipantelli, R., Misset, J. L., Bastian, G., Vassal, G., Bonnay, M., ... Cvitkovic, E. (1998). Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16(8), 2745–2751.
- Saltz, L. B. (1998). Irinotecan in the first-line treatment of colorectal cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 12(8 Suppl 6), S4–S8.
- Saltz, L. B., Cox, J. V., Blanke, C., Rosen, L. S., Fehrenbacher, L., Moore, M. J., ... Miller, L. L. (2000). Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *The New England Journal of Medicine* 343(13), 905–914.
- Sanghani, S. P., Quinney, S. K., Fredenburg, T. B., Davis, W. I., Murry, D. J., & Bosron, W. F. (2004). Hydrolysis of irinotecan and its oxidative metabolites, 7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin and 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino] carbonyloxycamptothecin, by human carboxylesterases CES1A1, CES2, and a newly expressed carboxylesterase isoenzyme, CES3. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 32(5), 505–511.
- Sharma, M. R., & Schilsky, R. L. (2011). Role of randomized phase III trials in an era of effective targeted therapies. *Nature Reviews. Clinical Oncology* 9(4), 208–214.

- Shin, N.-R., Whon, T. W., & Bae, J.-W. (2015). Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology* 33(9), 496–503.
- Shinohara, H., Killion, J. J., Bucana, C. D., Yano, S., & Fidler, I. J. (1999). Oral administration of the immunomodulator JBT-3002 induces endogenous interleukin 15 in intestinal macrophages for protection against irinotecan-mediated destruction of intestinal epithelium. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 5(8), 2148–2156.
- Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., ... Gajewski, T. F. (2015). Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science (New York, N.Y.)* 350(6264), 1084–1089.
- Slichenmyer, W. J., Rowinsky, E. K., Donehower, R. C., & Kaufmann, S. H. (1993). The current status of camptothecin analogues as antitumor agents. *Journal of the National Cancer Institute* 85, 271–291.
- Smith, N. F., Figg, W. D., & Sparreboom, A. (2006). Pharmacogenetics of irinotecan metabolism and transport: an update. *Toxicology In Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA* 20(2), 163–175.
- Sonis, S. T. (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer* 4(4), 277–284.
- Spanogiannopoulos, P., Bess, E. N., Carmody, R. N., & Turnbaugh, P. J. (2016). The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nature Reviews Microbiology* 14(5), 273–287.
- Stringer, A. M., Gibson, R. J., Bowen, J. M., & Keefe, D. M. K. (2009). Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change. *Current Drug Metabolism* 10(1), 79–83.
- Stringer, A. M., Gibson, R. J., Logan, R. M., Bowen, J. M., Yeoh, A. S. -J., Burns, J., & Keefe, D. M. K. (2007). Chemotherapy-induced diarrhea is associated with changes in the luminal environment in the DA rat. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 232(1), 96–106.
- Stringer, A. M., Gibson, R. J., Logan, R. M., Bowen, J. M., Yeoh, A. S. J., & Keefe, D. M. K. (2008). Faecal microflora and beta-glucuronidase expression are altered in an irinotecan-induced diarrhea model in rats. *Cancer Biology & Therapy* 7(12), 1919–1925.
- Swami, U., Goel, S., & Mani, S. (2013). Therapeutic targeting of CPT-11 induced diarrhea: a case for prophylaxis. *Current Drug Targets* 14(7), 777–797.
- Takasuna, K., Hagiwara, T., Hirohashi, M., Kato, M., Nomura, M., Nagai, E., ... Kamataki, T. (1996). Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Research* 56(16), 3752–3757.
- Takasuna, K., Hagiwara, T., Hirohashi, M., Kato, M., Nomura, M., Nagai, E., ... Kamataki, T. (1998). Inhibition of intestinal microflora beta-glucuronidase modifies the distribution of the active metabolite of the antitumor agent, irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 42(4), 280–286.
- Takasuna, K., Hagiwara, T., Watanabe, K., Onose, S., Yoshida, S., Kumazawa, E., ... Kamataki, T. (2006). Optimal anti-diarrhea treatment for antitumor agent irinotecan hydrochloride (CPT-11)-induced delayed diarrhea. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 58(4), 494–503.
- Takasuna, K., Kasai, Y., Kitano, Y., Mori, K., Kobayashi, R., Hagiwara, T., ... Nagai, E. (1995). Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11), in rats. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann* 86(10), 978–984.
- Takeda, Y., Kobayashi, K., Akiyama, Y., Soma, T., Handa, S., Kudoh, S., & Kudo, K. (2001). Prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea by oral alkalization combined with control of defecation in cancer patients. *International Journal of Cancer* 92(2), 269–275.
- Tephly, T. R., & Burchell, B. (1990). UDP-glucuronosyltransferases: a family of detoxifying enzymes. *Trends in Pharmacological Sciences* 11(7), 276–279.
- Toffoli, G., Cecchin, E., Corona, G., Russo, A., Buonadonna, A., D'Andrea, M., ... Frustaci, S. (2006). The role of UGT1A1\*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24(19), 3061–3068.
- Trifan, O. C., Durham, W. F., Salazar, V. S., Horton, J., Levine, B. D., Zweifel, B. S., ... Masferrer, J. L. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Research* 62(20), 5778–5784.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature* 449(7164), 804–810.
- Vande Voorde, J., Sabuncuoğlu, S., Noppen, S., Hofer, A., Ranjbarian, F., Fieuws, S., ... Liekens, S. (2014). Nucleoside-catabolizing enzymes in mycoplasma-infected tumor cell cultures compromise the cytostatic activity of the anticancer drug gemcitabine. *The Journal of Biological Chemistry* 289(19), 13054–13065.
- Vanhoefler, U., Harstrick, A., Achterrath, W., Cao, S., Seiber, S., & Rustum, Y. M. (2001). Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19(5), 1501–1518.
- Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C., ... Zitvogel, L. (2015). Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science (New York, N.Y.)* 350(6264), 1079–1084.
- Viaud, S., Saccheri, F., Mignot, G., Yamazaki, T., Daillère, R., Hannani, D., ... Zitvogel, L. (2013). The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science (New York, N.Y.)* 342(6161), 971–976.
- Wagner, A. D., Syn, N. L., Moehler, M., Grothe, W., Yong, W. P., Tai, B. -C., ... Unverzagt, S. (2017). Chemotherapy for advanced gastric cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 8 CD004064.
- Wall, M. E., Wani, M. C., Cook, C. E., Palmer, K. H., MacPhail, A. T., & Sim, G. A. (1966). Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *Journal of the American Chemical Society* 88, 3888–3890.
- Wallace, B. D., Wang, H., Lane, K. T., Scott, J. E., Orans, J., Koo, J. S., ... Redinbo, M. R. (2010). Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science (New York, N.Y.)* 330(6005), 831–835.
- Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X., ... Zhao, L. (2012). Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *The ISME Journal* 6(2), 320–329.
- Wang, X., Wang, L. K., Kingsbury, W. D., Johnson, R. K., & Hecht, S. M. (1998). Differential effects of camptothecin derivatives on topoisomerase I-mediated DNA structure modification. *Biochemistry* 37(26), 9399–9408.
- Wang, X., Zhou, X., & Hecht, S. M. (1999). Role of the 20-hydroxyl group in camptothecin binding by the topoisomerase I-DNA binary complex. *Biochemistry* 38, 4374–4381.
- Waszkiewicz, N., Szajda, S. D., Konarzewska-Duchnowska, E., Zalewska-Szajda, B., Gałzowski, R., Sawko, A., ... Ładny, J. R. (2015). Serum  $\beta$ -glucuronidase as a potential colon cancer marker: a preliminary study. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)* 69, 436–439.
- Wells, P. G., Mackenzie, P. I., Chowdhury, J. R., Guillemette, C., Gregory, P. A., Ishii, Y., ... Kim, P. M. (2004). Glucuronidation and the UDP-glucuronosyltransferases in health and disease. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 32(3), 281–290.
- Wessner, B., Strasser, E.-M., Koitz, N., Schmuckenschlager, C., Unger-Manhart, N., & Roth, E. (2007). Green tea polyphenol administration partly ameliorates chemotherapy-induced side effects in the small intestine of mice. *The Journal of Nutrition* 137(3), 634–640.
- Williams, J. A., Hyland, R., Jones, B. C., Smith, D. A., Hurst, S., Goosen, T. C., ... Ball, S. E. (2004). Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC<sub>i</sub>/AUC) ratios. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 32(11), 1201–1208.
- Wu, M. H., Chen, P., Remo, B. F., Cook, E. H., Das, S., & Dolan, M. E. (2003). Characterization of multiple promoters in the human carboxylesterase 2 gene. *Pharmacogenetics* 13(7), 425–435.
- Xue, H., Field, C. J., Sawyer, M. B., Dieleman, L. A., & Baracos, V. E. (2009). Prophylactic ciprofloxacin treatment prevented high mortality, and modified systemic and intestinal immune function in tumour-bearing rats receiving dose-intensive CPT-11 chemotherapy. *British Journal of Cancer* 100(10), 1581–1588.
- Yang, X.-X., Hu, Z.-P., Xu, A.-L., Duan, W., Zhu, Y.-Z., Huang, M., ... Zhou, S.-F. (2006). A mechanistic study on reduced toxicity of irinotecan by coadministered thalidomide, a tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 319(1), 82–104.
- Yong, W. P., Ramirez, J., Innocenti, F., & Ratain, M. J. (2005). Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 11(18), 6699–6704.
- Yu, J., Shannon, W. D., Watson, M. A., & McLeod, H. L. (2005). Gene expression profiling of the irinotecan pathway in colorectal cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 11(5), 2053–2062.
- Yumuk, P. F., Aydin, S. Z., Dane, F., Gumus, M., Ekenel, M., Aliustaoglu, M., ... Turhal, S. N. (2004). The absence of early diarrhea with atropine premedication during irinotecan therapy in metastatic colorectal patients. *International Journal of Colorectal Disease* 19(6), 609–610.
- Zóltaszek, R., Hamasek, M., Kiliańska, Z. M., & Walaszek, Z. (2008). The biological role of D-glucuronic acid and its derivatives: potential use in medicine. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)* 62, 451–462.
- Zwiehler, J., Lassi, C., Hippe, B., Pointner, A., Switzeny, O. J., Remely, M., ... Haslberger, A. G. (2011). Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. *PLoS One* 6(12), e28654.

**ANNEXE B** : Correspondant à l'article N°2 relatif au premier objectif méthodologique, chapitre IV.

# Impact of follow-up on generalized pairwise comparisons for estimating the irinotecan benefit in advanced/metastatic gastric cancer

Ali N. Chamseddine<sup>a,b</sup>, Koji Oba<sup>c</sup>, Marc Buyse<sup>d</sup>, Narikazu Boku<sup>e</sup>, Olivier Bouché<sup>f</sup>,  
Tuvana Satar<sup>g</sup>, Anne Auperin<sup>a,g</sup>, Xavier Paoletti<sup>h,i,j,\*</sup>

<sup>a</sup> OncoStat CESP, INSERM, Université Paris-Saclay, Équipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Villejuif, France

<sup>b</sup> Department of Medical Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

<sup>c</sup> Department of Biostatistics, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>d</sup> International Drug Development Institute (IDDI), Louvain-la-Neuve, Belgium & Interuniversity Institute for Biostatistics and Statistical Bioinformatics (I-BioStat), University of Hasselt, Hasselt, Belgium

<sup>e</sup> Division of Gastrointestinal Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>f</sup> Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Department of Digestive Oncology, CHU Reims, Reims, France

<sup>g</sup> Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

<sup>h</sup> Université de Versailles-St Quentin, France

<sup>i</sup> Institut Curie & INSERM U900, Biostatistics for Precision Medicine (STAMP), Saint-Cloud, France

<sup>j</sup> Université Paris Saclay, France

## ARTICLE INFO

### Keywords:

Generalized pairwise comparisons  
Irinotecan  
Advanced metastatic gastric cancer  
Net treatment effect  
Follow-up

## ABSTRACT

**Background and objectives:** The net treatment effect ( $\Delta$ ) is a new method to assess the treatment benefit that combines multiple time-to-event, binary and continuous endpoints according to a pre-specified sequence. It represents the net probability for a random patient treated in the experimental arm to have a better overall outcome than a random patient from the control arm does. We aimed at characterizing the impact of follow-up on  $\Delta$  estimated from both time-to-event and binary toxicity endpoints, in randomized controlled trials (RCTs) of irinotecan-based regimen in advanced/metastatic gastric cancer (AGC).

**Study design:** Three RCTs are reanalysed. The net treatment effect using from one to three outcomes (i.e. overall survival, time to progression and toxicity in this order) and the hazard ratio (HR) were estimated after various cut-off dates and compared to the values obtained after complete follow-up were reported.

**Results:** In all three RCTs (897 patients), the irinotecan-based regimen was superior to the non-irinotecan containing regimen in terms of HR and  $\Delta$ . This superiority was lower when the net treatment effect also accounted for toxicity. The HR was slightly less influenced by an incomplete follow-up than  $\Delta$  was, but correction proposed by Péron to account for censored observations showed quite robust results.

**Conclusions:** The net treatment effect using Péron's correction can be used in case of interim analyses or high censoring rates. In addition to relative measures such as the hazard ratio, it provides a simple mean to evaluate the net treatment effect with and without toxicity outcomes.

## 1. Introduction

The main aim of anticancer agents is to improve patients' survival while limiting the risk of adverse events. Overall survival (OS) represents the gold standard for the evaluation of new treatments; as OS may be long to observe, progression-free survival (PFS) is increasingly used as an intermediate endpoint. The hazard ratio (HR) quantifies the relative risk of death or progression after receiving a new treatment

compared to the standard. Anticancer-related toxicities also critically impact both patients' quality of life and survival and influence the choice of the anticancer agent at the patient level [1,2]. These various endpoints are reported separately according to a hierarchy established in terms of primary and secondary objectives in the protocol. For instance, clinical trials in advanced/recurrent gastric cancers generally rely on OS first, followed by PFS and toxicity [3]. The benefit-risk balance is then assessed in a qualitative way.

\* Corresponding author at: Institut Curie, 35 rue Dailly, 92210 St Cloud, France.

E-mail address: [xavier.paoletti@curie.fr](mailto:xavier.paoletti@curie.fr) (X. Paoletti).

<https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106400>

Received 28 December 2020; Received in revised form 7 April 2021; Accepted 8 April 2021

Available online 15 April 2021

1551-7144/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

Recently, Buyse proposed a new statistical approach to combine several prioritised endpoints in randomized controlled trials (RCTs) using generalized pairwise comparisons (GPC) [4]. GPC provides an estimate of the net chance of a better overall outcome, also called the “net treatment effect” (denoted  $\Delta$ ) [4]. In brief, in all pairs of patients from the two treatment arms, the two patients are compared based on the first (highest priority) endpoint. A clinically significant better/worse outcome observed for the patient in the investigational arm yields to a favourable/unfavourable pair. If the two outcomes are equal or not different (difference below a pre-defined threshold), the pair is neutral. Finally, pairs that cannot be classified (due to missing or censored observations) are said uninformative; neutral and uninformative pairs are evaluated on the second prioritised endpoint and so forth. The net treatment effect is the probability that the investigational treatment is superior to the control minus the probability of the opposite situation. In contrast to HR, which is a relative measure of the treatment effect,  $\Delta$  is an absolute difference between two probabilities.

The versatility of GPC to combine endpoints of various types in a simple measure, together with its good properties in case of non-proportional hazards has been demonstrated [4]. Nevertheless, the impact of follow-up on  $\Delta$  remains a potential issue when the maturity of the data for the various endpoints is different, in particular, in the presence of censored observations. Indeed, shorter follow-up may increase the proportion of uninformative time-to-event pairs (i.e. for OS or time to progression (TTP)). When several prioritised endpoints are considered, lower priority endpoints such as toxicity are favoured over higher priority time-to-event endpoints. This makes it problematic, in a meta-analysis, to combine trials with different follow-up durations to estimate the overall net treatment effect. Péron proposed a corrected-estimator of  $\Delta$  that accounts for censored observations in order to increase the proportion of informative time-to-event pairs [4,5].

In this paper, we explore the impact of follow-up on  $\Delta$  compared to HR. Three RCTs that investigated irinotecan-based regimen against control in advanced/metastatic gastric cancers (AGC) were reanalysed to estimate  $\Delta$  and HR after multiple follow-up durations.

## 2. Methods

### 2.1. Patients

Patients with AGC have poor prognosis. The median OS is below 12 months [6–9]. Although irinotecan-based regimens in AGC were not statistically superior to their comparators in terms of OS, they were associated with some efficacy and an acceptable severe toxicity profile [7,10–12]. The rate of severe chemo-induced diarrhea (CID) nevertheless ranges between 10% and 20% [10,13–17]. CID is mainly generated by irinotecan complex activation and subsequent metabolism pathways [13]. Furthermore, irinotecan displays a dose-response relationship for its anti-neoplastic activity and most tumour responses are observed at the highest doses administered [15]. CIDs may lead to early treatment interruption in approximately 40% of patients, which reduces its efficacy and raises the question of the quantification of the net benefit [1,18–20].

Individual patient data (IPD) from three RCTs that evaluated the irinotecan-based regimen in AGC have been provided to the GASTRIC group (JGOG 9205 [21], FFCD 9803 [22] and a Sanofi-sponsored trial [14]. All studies were approved by ethics committee and all patients provided informed consent.

### 2.2. Endpoints

The efficacy outcomes were OS and TTP defined as the time from the date of randomisation to respectively the date of death, whatever the cause or the date of progression. Patients without event were censored at the cut-off; event indicator took value 1. For the analysis at the final cut-off date (i.e. complete follow-up), time to event endpoints were censored

at the last assessment date; for analyses with truncated follow-up, we used the cut-off date as the censoring date. The toxicity outcome was the presence or absence of severe CID, i.e. grade  $\geq 3$  according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria, possibly related to the regimen. CID were adverse event related to the treatment administration as assessed by the investigator.

### 2.3. Measures of treatment effect

In addition to the hazard ratios (HR) for OS ( $HR_{OS}$ ), we estimated the net effect of irinotecan vs. non-irinotecan-based regimens. Up to three outcomes were ranked according to their perceived clinical importance: OS, TTP and toxicity. A pair of two randomly selected patients from each treatment arm was regarded as:

- Favourable (or unfavourable) in case of:
  - a difference in OS or TTP larger than 2 months in the irinotecan arm compared to the non-irinotecan arm (or vice-versa). Smaller differences were not considered clinically meaningful [7];
  - the absence of severe CID in the irinotecan arm compared to the presence of severe CID in the non-irinotecan arm (or vice-versa) taken as a binary variable.
- Neutral: if the difference between endpoints was null or not clinically significant.
- Uninformative: if the pair was not assessable because of a missing outcome for at least one of the two patients. With time-to-event data, the uninformative status depends on how the censoring is tackled. We considered two approaches, Gehan and Péron, which are introduced below.

The endpoint with the highest rank was analysed first; uninformative/neutral pairs on the first priority outcome were then evaluated on the second (or even the third) ranked outcome. Three scenarios were defined that account for an increasing number of outcomes: 1 outcome where the single time-to-event outcome OS was used to rank pairs, 2 outcomes, where TTP was also used for pairs that could not be ranked for OS and 3 outcomes where OS, TTP and severe CID were analysed. A value of  $\Delta = 0$  indicates the absence of net effect. Positive or negative values reflect the beneficial or detrimental effect of the investigational arm, respectively.

Let us denote  $T_i$  and  $T_j$  the times to event for patients  $i$  ( $i=1, \dots, n$ ) from the irinotecan arm and  $j$  ( $j=1, \dots, m$ ) from the control arm and  $(\delta_i, \delta_j)$  the two indicators of event. A pairwise scoring indicator  $S_{ij}(l)$  is defined for the  $l^{th}$  ranked outcome as follows:

$$S_{ij}(l) = \begin{cases} 1 & \text{if the pair is favorable} \\ -1 & \text{if the pair is unfavorable} \\ 0 & \text{if the pair is neutral} \end{cases}$$

With the Gehan’s estimator,  $S_{ij}(l)$  is uninformative if  $(T_i \leq T_j)$  and  $(\delta_i = 0, \delta_j = 1)$  or if  $(\delta_i = 0, \delta_j = 0)$  for the  $l^{th}$  outcome and the next outcome in the hierarchy is considered [23]. The pairs that remain uninformative or neutral after the full sequence of outcomes are excluded; this is equivalent to treating the outcomes as completely missing at random [24]. The “net chance of a better outcome” is estimated directly as

$$\hat{\Delta}_{Gehan} = \frac{\sum_{ij} S_{ij}}{nm}.$$

In the Péron’s procedure, the probability for uninformative pairs to be classified as favourable, unfavourable, or neutral is estimated from the Kaplan–Meier distribution at the censored time [5]. Pairs that remain neutral or uninformative after the analysis of the last outcome are excluded. The formulas for the various patterns of censoring are detailed in the original publication.

### 2.4. Statistical analyses

To investigate the impact of incomplete follow-up time on both  $\Delta$

and HR, we reanalysed the three RCTs after increasing the cut-off dates for follow-up, denoted  $\tau$ .  $\tau$  ranged from the date of the last inclusion to the follow-up at the final analysis, denoted CFU for complete follow-up time, as performed in each RCT, by 3-month increments. Variations of both  $\Delta$  and HR after follow-up  $\tau$  relative to values after the complete follow-up were computed as follows:

$$\%Var = \frac{[\text{Treatment effect measure}] \text{ at CFU} - [\text{Treatment effect measure}] \text{ at } \tau}{[\text{Treatment effect measure}] \text{ at CFU}}$$

with  $0 \leq \tau < \text{CFU}$ .

Median follow-up was calculated by inverse Kaplan–Meier; HRs were calculated under the Cox proportional hazard model. The proportional hazard assumption was tested by the Therneau test [25]. All analyses were performed in R; the net benefit was calculated with the Buysetest package.

### 3. Results

#### 3.1. Patients' characteristics and survival data

Individual data of 897 patients were obtained from three RCTs (labelled in tables and figures as Boku, Bouché and Dank trials) that assessed investigational (containing irinotecan,  $N = 453$ ) vs. control (no irinotecan,  $N = 444$ ) regimens [14,21,22]. Patients' baseline characteristics were well balanced between the two groups (Table 1).

Severe CID were more frequent in patients in the investigational groups (from 8.9% to 22.2%) than in the control groups (from 0.4% to 7.3%). The numbers of progressions were 453 out of 470 patients (Boku trial), 80 out of 90 patients (Bouché trial) and 265 out of 337 patients (Dank trial) after a median follow-up of respectively 46.6, 39.8 and 22.7 months. The numbers of deaths were 444, 80 and 296, respectively. Median OS and median TTP were moderately increased for the irinotecan arms vs. the non-irinotecan arms in all three trials. The test for

non-proportional hazard assumption was not significant in both Dank ( $p = 0.43$ ) and Bouché ( $p = 0.24$ ) trials but was significant ( $p < 0.001$ ) for both OS and TTP in the Boku trial.

#### 3.2. Impact of the follow-up time

As shown in Table 2, in all three trials, whatever the measure of the treatment effect, the irinotecan-based regimen was superior to the non-irinotecan based regimen. Of note, the net treatment effect,  $\Delta$ , was expressed as percentages and the confidence intervals are provided as supplementary Table. For instance, in the Bouché trial,  $\Delta_{Péron}$  (computed on OS alone) and  $\text{HR}_{OS}$  estimated after complete follow-up (CFU), were 25% (CI 95%, 13.2–46.1) and 0.71 (CI 95%, 0.46–1.10), respectively. A random patient in the irinotecan treatment group had a 25% higher probability of a longer survival than a patient in the control group and a 29% hazard reduction, only if a single OS endpoint is used to compute the net treatment benefit. The net treatment effect computed on three outcomes (OS, TTP and toxicity) compared to the net effect computed on OS and TTP only were slightly lower in all three trials as irinotecan-based regimen is associated with some severe CID. Conversely, adding TTP in the GPC (two outcomes versus one outcome) led to strong improvement of the net effect. This illustrates the added value of using richer outcomes to assess the benefit and the sensitivity of the net treatment effect to all three components.

To some extent,  $\Delta$  and HR depended on the follow-up. Relative variations were more limited for HR than for  $\Delta$  values. Between the two estimators of the net benefit, the bias corrected estimator by Péron was less influenced by the truncation of follow-up than Gehan estimator was. This better stability is illustrated in Table 3 and Fig. 1. In the Dank trial, the net benefit after complete follow-up was close to 0, which magnifies any relative variations. Table 3 gives the relative variation of the treatment effect after increasing follow-up relative to the final analyses. With Gehan estimator, the value of  $\Delta$  analysed at the time of the last inclusion ( $\Delta_0$ ) was larger than  $\Delta_{CFU}$ ; conversely, fluctuations were more

**Table 1**

List of included trials and their baseline patients' characteristics.

	Boku trial		Bouché trial		Dank trial	
	Non-irinotecan	Irinotecan	Non-irinotecan	Irinotecan	Non-irinotecan	Irinotecan
Number of patients	234	236	45	45	165	172
Male (%)	356 (76%)		75 (83%)		236 (70%)	
Median age (range), years	63 (24–75)		64 (37–75)		58 (28–77)	
Histology						
Adenocarcinoma diffuse type	255 (54%)		0		106 (31%)	
Adenocarcinoma intestinal type	213 (45%)		84 (93%)		93 (28%)	
Adenocarcinoma mixed type	0		1 (1%)		7 (2%)	
Unknown	2 (0.4%)		5 (6%)		131 (39%)	
Type of chemotherapy regimen	5FU: 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> i.v., daily for 5 days. Cycles were repeated every 4 weeks.	IC: irinotecan 70 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1 and 15; and cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> i.v., day 1. Cycles were repeated every 4 weeks. After six cycles, the same dose of irinotecan alone was continued every 2 weeks.	FL: leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> i.v.; and bolus 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v.; and 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. on days 1 and 2. Cycles (15 days) were repeated every 2 weeks.	IFL: irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v.; leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> i.v.; and bolus 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v.; and 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. on days 1 and 2. Cycles (15 days) were repeated every 2 weeks.	CF: cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. day 1; and 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v., days 1 through 5. The cycles were repeated every 4 weeks.	IFL: irinotecan 80 mg/m <sup>2</sup> i.v.; and leucovorin 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. and 5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> i.v., on days 1, 8, 15, 22, 29 and 36. Cycles were repeated every 7 weeks.
Median Follow-up, months (95%CI)	46.6 (36.4–71.1)	39.8 (35.2–51.4)	22.7 (15.4–33.6)	NR (17.3–NR)	25.7 (24.8–32.3)	25.3 (22.3–29.5)
Median OS, months (95%CI)	10.70 (8.70–12.00)	12.20 (11.20–14.20)	6.85 (4.45–10.4)	11.21 (8.80–14.2)	8.50 (7.50–9.50)	9.00 (8.10–9.70)
Median TTP, months (95%CI)	2.90 (2.10–3.70)	4.85 (4.20–5.60)	3.85 (2.50–5.25)	7.30 (5.50–8.00)	4.00 (3.70–5.10)	410 (3.70–5.15)
Rate of severe CID (%) (Grade $\geq 3$ )	0.4	8.9	2.2	22.2	7.3	20.9

i.v., intra-venous; 5FU, 5 Fluorouracil; IC, irinotecan and cisplatin; CF, Cisplatin and fluorouracil; FL, fluorouracil and leucovorin; IFL: irinotecan, leucovorin and fluorouracil; NR, not reached; OS, Overall survival; TTP, Time to Progression; CID, chemo-induced diarrhea.



**Table 2**

Net treatment effect estimated with Gehan ( $\Delta_{Gehan}$ ) and Péron ( $\Delta_{Péron}$ ) generalized pairwise procedures, informative pairs (%) with each generalized pairwise procedures and hazard ratio for overall survival ( $HR_{OS}$ ), after increasing cut-off times  $\tau$  (at 0, 3, 6, 9 months after the last included patient and complete follow-up time noted CFU) for three sets of outcomes.

Scenarios	$\tau$ (months)	$\Delta_{Gehan}$ (%)			$\Delta_{Péron}$ (%)			Informative pairs (%) with $\Delta_{Gehan}$			Informative pairs (%) with $\Delta_{Péron}$			$HR_{OS}$		
		Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank	Boku	Bouché	Dank
		1 outcome (OS)	0	21	32	5	17	28	10	49.27	45.18	33.53	86.22	85.76	78.49	0.80
	3	20	29	4	17	25	5	58.97	60.15	48.86	86.66	84.23	78.49	0.78	0.66	0.93
	6	18	28	6	14	25	6	68.26	69.14	62.45	86.84	84.02	78.49	0.83	0.67	0.89
	9	16	27	4	13	27	3	75.22	76.84	70.93	86.9	84.73	78.49	0.85	0.67	0.96
	CFU	15	26	4	15	25	4	86.12	80.25	78.08	86.51	69.30	78.49	0.83	0.71	0.93
2 outcomes (OS - TTP)	0	29	41	7	19	32	11	69.62	59.26	49.95	93.87	92.56	91.15			
	3	27	36	9	19	29	5	81.01	75.75	67.71	93.77	91.36	91.00			
	6	24	36	9	15	29	7	87.49	84.84	80.92	93.63	90.63	90.1			
	9	21	33	6	15	30	3	90.45	88.1	85.55	93.48	90.45	90.26			
	CFU	16	30	5	17	28	4	93.23	89.04	88.30	93.30	90.61	90.24			
3 outcomes (OS - TTP - Toxicity)	0	27	31	1	19	31	9	72.15	69.58	62.06	94.52	93.82	93.65			
	3	26	32	4	18	27	4	82.47	81.29	75.95	94.51	92.78	93.53			
	6	23	33	6	15	27	5	88.58	87.76	85.77	94.4	92.16	92.89			
	9	20	31	4	14	28	2	91.38	90.18	88.59	94.25	92.09	92.97			
	CFU	16	28	3	16	27	2	94.02	90.82	91.42	94.09	92.16	92.98			

OS, Overall survival; TTP, Time to Progression; Toxicity corresponds to grade  $\geq 3$  chemo-induced diarrhea.

**Table 3**

Variation (%var) of the net treatment effect ( $\Delta$ ) and of hazard ratio for overall survival ( $HR_{OS}$ ), after increasing follow-up compared to the value estimated at the end of the trial for three RCTs.

Scenarios	$\tau$ (months)	Boku		Bouché		Dank		Boku	Bouché	Dank
		$\Delta_{Gehan}$		$\Delta_{Péron}$		$\Delta_{Gehan}$		$\Delta_{Péron}$		$HR_{OS}$
		%Var		%Var		%Var		%Var		%Var
1 outcome (OS)	0	-40.00	-13.33	-23.08	-12.00	-25.00	-150.00	3.61	11.27	9.68
	3	-33.33	-13.33	-11.54	0.00	0.00	-25.00	6.02	7.04	0.00
	6	-20.00	6.67	-7.69	0.00	-50.00	-50.00	0.00	5.63	4.30
	9	-6.67	13.33	-3.85	-8.00	0.00	25.00	-2.41	5.63	-3.23
2 outcomes (OS - TTP)	0	-81.25	-11.76	-37.00	-14.28	-40.00	-175.00			
	3	-68.75	-11.76	-20.00	-3.50	-40.00	-25.00			
	6	-50.00	11.76	-20.00	-3.50	-80.00	-75.00			
	9	-31.25	11.76	-10.00	-7.14	-20.00	25.00			
3 outcomes (OS - TTP - Toxicity)	0	-68.75	-18.75	-10.71	-14.80	-67.00	-350.00			
	3	-62.50	-12.50	-14.28	0.00	-33.00	-100.00			
	6	-43.75	6.25	-17.86	0.00	-100.00	-150.00			
	9	-25.00	12.50	-10.71	-3.70	-33.00	0.00			

The net treatment effect,  $\Delta$ , is calculated with two different estimators  $\Delta_{Gehan}$  and  $\Delta_{Péron}$  for the three sets of outcomes. Negative value indicates that  $\Delta$  or HR were lower at complete follow-up than at cut-off  $\tau$  follow-up after the last included patient. OS, Overall survival; TTP, Time to Progression; Toxicity corresponds to grade  $\geq 3$  chemo-induced diarrhea.

limited with Péron's procedure and  $\Delta_{\tau}$  remained close to  $\Delta_{CFU}$  for all  $\tau$ . As an illustration, in the Boku trial, GPC applied to OS only (scenario 1 outcome) gave  $\Delta_0 = 21\%$  and  $\Delta_{CFU} = 15\%$  with Gehan, while it was  $\Delta_0 = 17\%$  and  $\Delta_{CFU} = 15\%$  with Péron estimator. The impact of follow-up on Gehan estimator, compared to the impact on Péron estimator, was more important as the rate of severe CID was larger. As an example, 22.2% of severe CID in the irinotecan arm was reported in the Bouché trial while only 8.9% was reported in the Boku trial, which translated in  $\Delta_{\tau}$  larger when estimated with the Gehan procedure compared to the estimate with Péron's procedure, for all  $\tau$  (Table 3).

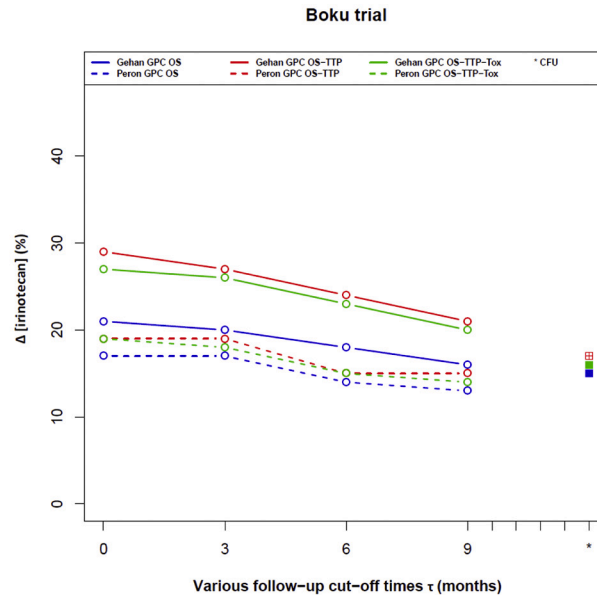
The better robustness of the Péron estimator in the presence of incomplete follow-up is related to the much higher percentages of informative pairs. Table 4 shows the distribution of both informative pairs (favourable or unfavourable) and uninformative/neutral pairs, according to the follow-up time  $\tau$ . For instance, in the Boku trial, if the GPC analysis of OS only was carried out just after the last inclusion at  $\tau = 0$ , 50.7% of pairs were uninformative with the Gehan estimator and 13.8% with the Péron estimator. After complete follow-up, 13.9% and 13.5% remained uninformative with both Gehan and Péron estimator, respectively, which led to very similar estimated net benefits whatever the estimator (Table 4). More variations in the distribution of patterns of

pairs according to the follow-up were observed with Gehan estimator than with Péron estimator. This is in line with the documented robustness of the bias-corrected procedure when the rate of censored observations increases [5].

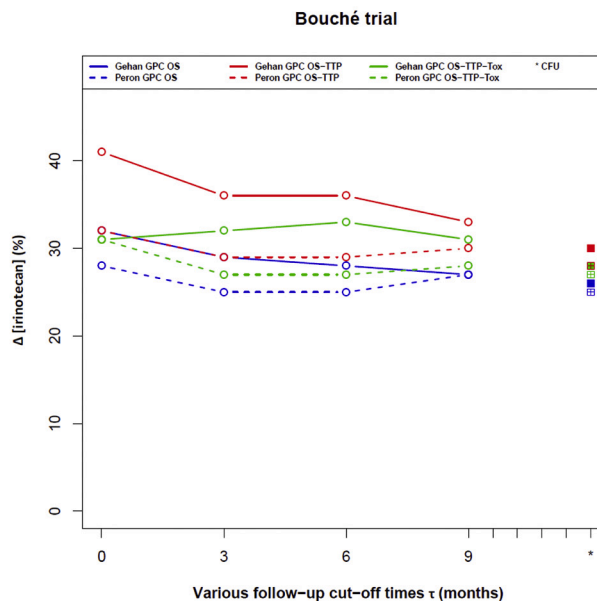
#### 4. Discussion

We investigated the impact of follow-up on the effect of irinotecan-based regimens as measured by  $\Delta$  compared to HR. Irinotecan-based regimens was superior to the control in the setting of AGC, in terms of OS, with both measures of treatment effects, as suggested in the literature [7,11]. Whatever the considered sequence of endpoints (using OS alone, OS and TTP, or OS, TTP and Toxicity), a randomly selected patient from the irinotecan group would have a chance of better clinical benefit than a patient from the control group. Interestingly, the net treatment effect reflected the analysed outcomes: it was lower when severe diarrhea was incorporated compared to OS and TTP, which is in line with the known toxicity profile of irinotecan [13]. Additionally, there was a between-trial difference in severe CID rates, which might be related to the patient ethnicity (European vs. Asian), differences in schedule or dose and the disparity in the intestinal bacterial

Panel A



Panel B



**Fig. 1.** Net treatment effect under irinotecan-based regimen ( $\Delta$  [irinotecan]) estimated with Gehan and Péron approaches after increasing follow-up for three sets of outcomes for the Boku, Bouché and Dank trials (panels A, B and C, respectively).

$\beta$ -glucuronidase activity [13]. The comparison of the net effect with and without including toxicity gives insight on the risk-benefit trade off. The second result is that HR was slightly less influenced by incomplete follow-up than  $\Delta$  was. Finally, when using GPC with incomplete follow-up, Péron’s estimate of  $\Delta$  provided the most stable results and is thus recommended.

The impact of follow-up is related to the modification of the distribution of the endpoints that serves to declare a pair favourable. Whereas toxicity is supposed to be measured immediately after the treatment initiation and hence takes the same value whatever the follow-up, this is not the case with time-to-event endpoints. If time-to-event outcomes have the highest priorities, shorter follow-up entails more uninformative

pairs for the first outcome that get ranked by the toxicity outcome. To a large extent, Péron’s estimate limits this effect as it strongly decreases the proportion of uninformative pairs.

More generally, our study raises the question of the true quantity that we estimate with GPC. The estimands depends on the censoring distribution and on the duration of follow-up. In the case of several trials with different follow-up durations (or different event rates), we may end-up with different estimates even though the relative effect of treatment is similar. Conversely,  $\Delta$  captures the benefit that is related to the populations’ characteristics, which provides a more informative estimate of the treatment effect for a given population. As underlined in the PRISMA recommendation, the relative risk should be complemented with

Panel C

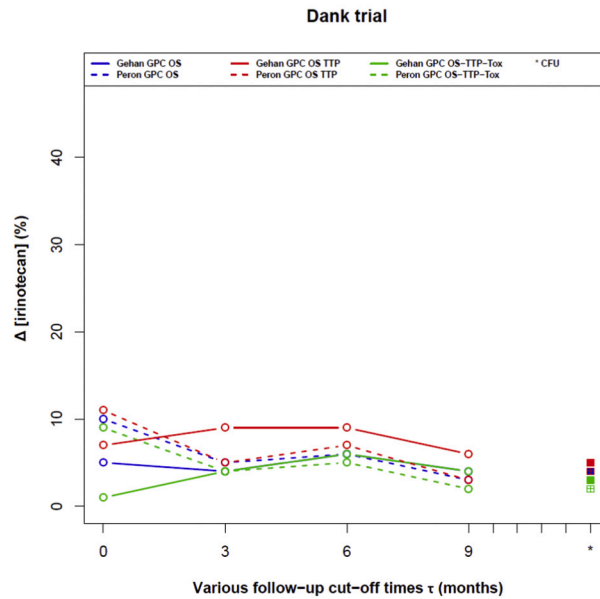


Fig. 1. (continued).

Table 4

Distribution of the type of pairs in the calculation of the net treatment effect according to Gehan or Péron procedures for the three sets of outcomes (OS, OS-TTP and OS-TTP-Toxicity).

		$\tau$ (months)	1 outcome (OS)														
			Favourable pairs (%)					Unfavourable pairs (%)					Neutral and Uninformative pairs(%)				
			0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU
Boku (N = 470)	Gehan	30.59	36.39	41.12	44.60	50.29	18.68	22.58	27.14	30.62	35.83	50.73	41.03	31.74	24.78	13.88	
	Péron	50.99	51.26	49.99	49.89	50.55	35.23	35.40	36.85	37.01	35.96	13.78	13.34	13.16	13.10	13.49	
Bouché (N = 136)	Gehan	30.81	40.05	45.63	50.72	52.35	14.37	20.10	23.51	26.12	27.90	54.82	39.85	30.86	23.16	19.75	
	Péron	55.73	53.61	53.78	55.56	55.06	30.03	30.62	30.24	29.17	14.24	14.24	15.77	15.98	15.27	14.76	
Dank (N = 337)	Gehan	17.84	25.46	33.46	37.10	40.77	15.69	23.40	28.99	33.83	37.31	66.47	51.14	37.55	29.07	21.92	
	Péron	43.49	42.58	42.98	42.17	42.71	35.00	38.32	37.12	39.28	39.25	21.51	19.10	19.90	18.55	18.04	

		$\tau$ (months)	2 outcomes (OS - TTP)														
			Favourable pairs (%)					Unfavourable pairs (%)					Neutral and Uninformative pairs (%)				
			0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU
Boku (N = 470)	Gehan	43.97	50.56	53.52	54.50	54.81	25.65	30.45	33.97	35.95	38.42	30.38	18.99	12.51	9.55	6.77	
	Péron	55.99	55.78	54.30	54.06	54.90	37.88	37.99	39.33	39.42	38.40	6.13	6.23	6.37	6.52	6.70	
Bouché (N = 136)	Gehan	40.79	51.11	57.43	59.07	58.52	18.47	24.64	27.41	29.03	30.52	40.74	24.25	15.16	11.90	10.96	
	Péron	60.44	58.72	58.64	59.42	58.65	32.12	32.64	31.99	31.03	31.96	7.44	8.64	9.37	9.55	9.39	
Dank (N = 337)	Gehan	26.55	36.89	44.04	45.63	46.63	23.40	30.82	36.88	39.92	41.67	50.05	32.29	19.08	14.45	10.70	
	Péron	50.51	48.33	48.50	46.98	47.15	40.64	42.67	41.60	43.28	43.09	8.85	9.00	9.90	9.74	9.76	

		$\tau$ (months)	3 outcomes (OS - TTP - Toxicity)														
			Favourable pairs (%)					Unfavourable pairs (%)					Neutral and Uninformative pairs (%)				
			0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU	0	3	6	9	CFU
Boku (N = 470)	Gehan	44.07	50.63	53.57	54.54	54.85	28.08	31.84	35.01	36.84	39.17	27.85	17.53	11.42	8.62	5.98	
	Péron	56.02	55.81	54.34	54.10	54.94	38.50	38.70	40.06	40.15	39.15	5.48	5.49	5.60	5.75	5.91	
Bouché (N = 136)	Gehan	41.28	51.51	57.68	59.32	58.77	28.30	29.78	30.08	30.86	32.05	30.42	18.71	12.24	9.82	9.18	
	Péron	60.60	58.92	58.84	59.62	58.85	33.22	33.86	33.32	32.47	33.31	6.18	7.22	7.84	7.91	7.84	
Dank (N = 337)	Gehan	29.40	38.61	45.03	45.63	47.25	32.66	37.34	40.74	42.96	44.17	37.94	24.05	14.23	10.61	8.58	
	Péron	51.05	48.86	49.07	47.56	47.71	42.60	44.67	43.82	45.41	45.27	6.35	6.47	7.11	7.03	7.02	

$\tau$  denotes the cut-off follow-up after the last included patient; OS, Overall Survival; TTP, Time to Progression.

absolute measures [26]. This is especially important with diseases such as AGC, in which a 30% reduction in HR<sub>PFS</sub> (or HR<sub>TTP</sub>) yields an absolute gain of no more than 1 month.

One trial departed from the proportional hazard assumption. In the

case of non-proportional hazards, Péron et al. and Parmar et al. have repeatedly demonstrated the superiority of absolute measures over HR [5,27]. However, as with any measure, insufficient follow-up is a critical issue in the case of non-proportional hazards. With GPC, the score of a

pair assessed on a time-to-event may then be favourable at a given time point and unfavourable at another one.

The best choice for priorities is disease specific, or even patient-specific, as proposed by Buyse [4]. In this study, the “net treatment effect” is mainly driven by the death or the progression components, as CID was ranked third. This is in line with the setting of AGC, where treatment goals are to prolong the survival and to optimise the quality of life [28]. A strength of the GPC approach is to integrate the notion of clinically meaningful differences in the assessment of the treatment effect. An additional advantage of combining endpoints in a single measure of treatment effect is to limit the number of tests. This can be seen as desirable in an inference framework.

In our three databases, only 39 patients (4.3%) died without documented progression; we could have then considered the PFS outcome rather than the time to progression, as death from another cause as progression was unlikely; this was the approach used by Péron and Buyse in their analysis of the benefit-risk balance of Nab-paclitaxel in metastatic pancreatic cancer [29]. More generally, correlation between outcomes may affect the estimate of the net treatment effect, but without adding any biases [30]. This is rather a concern for the computation of the sample size in trials that would use the GPC for the analysis of the primary objective. So far, the net treatment effect has only been applied in retrospective studies to better quantify the benefit-ratio of a new treatment [31]. Likewise, to our knowledge, the win-ratio a closely related measure has been used only for retrospective analyses [32].

Irinotecan-based regimen has a positive benefit-risk ratio using GPC in the AGC setting, despite their salient toxicity profile. Even though the HR was the most stable of the compared measure, the benefit was robust with incomplete follow-ups, which opens the door to its implementation in meta-analyses of trials with various data maturity.  $\Delta$  is a promising measure of treatment effect at the time of the final analysis. If  $\Delta$  is selected, the estimator proposed by Péron and colleagues is recommended; net effect with and without toxicity outcomes should be provided.

### Role of the funding source

This work was partially funded by a French governmental grant from the *Programme Hospitalier pour la Recherche Clinique* (PHRC). The funder had no involvement neither in the data collection, design, analysis nor interpretation of the data.

### Competing interests statement

All authors declared they had no competing interest in the conduct of this methodological research.

### Acknowledgements

We are strongly indebted to the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) Group, the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group and Sanofi for providing individual patients data to the GASTRIC collaboration. The trials' sponsors were not involved in the design, the analysis and interpretation of this contribution. We thank the GASTRIC collaboration for giving access to their data collection.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106400>.

### References

- [1] T. Delaunoy, et al., Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from

- Intergroup Trial N9741, Cancer 101 (10) (Nov. 2004) 2170–2176, <https://doi.org/10.1002/cncr.20594>.
- [2] T. Tachi, et al., The impact of outpatient chemotherapy-related adverse events on the quality of life of breast cancer patients, PLoS One 10 (4) (Apr. 2015), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124169> p. e0124169.
- [3] GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group et al., Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis, Eur. J. Cancer 49 (7) (May 2013) 1565–1577, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.016>.
- [4] M. Buyse, Generalized pairwise comparisons of prioritized outcomes in the two-sample problem, Stat. Med. 29 (30) (Dec. 2010) 3245–3257, <https://doi.org/10.1002/sim.3923>.
- [5] J. Péron, M. Buyse, B. Ozenne, L. Roche, P. Roy, An extension of generalized pairwise comparisons for prioritized outcomes in the presence of censoring, Stat. Methods Med. Res. 27 (4) (Apr. 2018) 1230–1239, <https://doi.org/10.1177/0962280216658320>.
- [6] K.D. Miller, et al., Cancer treatment and survivorship statistics, 2016, CA Cancer J. Clin. 66 (4) (2016) 271–289, <https://doi.org/10.3322/caac.21349>.
- [7] A.D. Wagner, et al., Chemotherapy for advanced gastric cancer, Cochrane Database Syst. Rev. 8 (29/2017), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4> p. CD004064.
- [8] H. Yamamoto, An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa, World J. Gastroenterol. 20 (14) (2014), <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3927>, p. 3927.
- [9] L. de Mestier, S. Lardièrre-Deguelte, J. Volet, R. Kianmanesh, O. Bouché, Recent insights in the therapeutic management of patients with gastric cancer, Dig. Liver Dis. 48 (9) (Sep. 2016) 984–994, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.04.010>.
- [10] R. Guimbaud, et al., Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study, J. Clin. Oncol. 32 (31) (Nov. 2014) 3520–3526, <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011>.
- [11] E.C. Smyth, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes, D. Arnold, Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann. Oncol. 27 (suppl\_5) (Sep. 2016) v38–v49, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>.
- [12] A. Zaanan, et al., Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO), Dig. Liver Dis. 50 (8) (Aug. 2018) 768–779, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.04.025>.
- [13] A.N. Chamseddine, et al., Intestinal bacterial  $\beta$ -glucuronidase as a possible predictive biomarker of irinotecan-induced diarrhea severity, Pharmacol. Ther., Mar. (2019), <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.002>.
- [14] M. Dank, et al., Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction, Ann. Oncol. 19 (8) (Aug. 2008) 1450–1457, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn166>.
- [15] Y. Merrouche, et al., High dose-intensity of irinotecan administered every 3 weeks in advanced cancer patients: a feasibility study, J. Clin. Oncol. 15 (3) (Mar. 1997) 1080–1086, <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1080>.
- [16] M. Moehler, et al., Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer, Br. J. Cancer 92 (12) (Jun. 2005) 2122–2128, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602649>.
- [17] T. Shiozawa, et al., Risk factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with Irinotecan-based chemotherapy: a postmarketing survey, Jpn. J. Clin. Oncol. 43 (5) (May 2013) 483–491, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt040>.
- [18] H.C. Pitot, et al., Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma, J. Clin. Oncol. 15 (8) (Aug. 1997) 2910–2919, <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.8.2910>.
- [19] D. Abigeres, et al., Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea, J. Natl. Cancer Inst. 86 (6) (Mar. 1994) 446–449.
- [20] M. Ducreux, C.-H. Köhne, G.K. Schwartz, U. Vanhoefler, Irinotecan in metastatic colorectal cancer: dose intensification and combination with new agents, including biological response modifiers, Ann. Oncol. 14 (Suppl. 2) (2003) ii17–23.
- [21] N. Boku, et al., Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study, Lancet Oncol. 10 (11) (Nov. 2009) 1063–1069, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70259-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70259-1).
- [22] O. Bouché, et al., Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancérologie Digestive Group Study – FFCD 9803, J. Clin. Oncol. 22 (21) (Nov. 2004) 4319–4328, <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.140>.
- [23] E. Gehan, A generalized two-sample Wilcoxon test for doubly censored data, Biometrika 52 (3) (1965) 650–653.
- [24] R. Latta, Generalized Wilcoxon statistics for the two sample problem with censored data, Biometrika 63 (1977) 633–635.

- [25] P.M. Grambsch, T.M. Therneau, Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals, *Biometrika* 81 (3) (1994) 515–526, <https://doi.org/10.1093/biomet/81.3.515>.
- [26] L.A. Stewart, et al., Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement, *JAMA* 313 (16) (Apr. 2015) 1657–1665, <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3656>.
- [27] P. Royston, M.K.B. Parmar, The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt, *Stat. Med.* 30 (19) (Aug. 2011) 2409–2421, <https://doi.org/10.1002/sim.4274>.
- [28] E.D. Saad, J.R. Zalcberg, J. Péron, E. Coart, T. Burzykowski, M. Buyse, Understanding and communicating measures of treatment effect on survival: can we do better? *J. Natl. Cancer Inst.* 110 (3) (01/2018) 232–240, <https://doi.org/10.1093/jnci/djx179>.
- [29] J. Péron, J. Giai, D. Maucort-Boulch, M. Buyse, The benefit-risk balance of nab-paclitaxel in metastatic pancreatic adenocarcinoma, *Pancreas* 48 (2) (Feb. 2019) 275–280, <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001234>.
- [30] J. Giai, D. Maucort-Boulch, B. Ozenne, J.-C. Chiém, M. Buyse, J. Péron, Net benefit in the presence of correlated prioritized outcomes using generalized pairwise comparisons: a simulation study, *Stat. Med.* 40 (3) (Feb. 2021) 553–565, <https://doi.org/10.1002/sim.8788>.
- [31] Generalized pairwise comparisons for prioritized outcomes, in: S. Piantadosi, C. L. Meinert (Eds.), *Principles and Practice of Clinical Trials*, Springer International Publishing, Cham, 2021.
- [32] J.P. Ferreira, et al., Use of the win ratio in cardiovascular trials, *JACC Heart Fail* 8 (6) (Jun. 2020) 441–450, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.02.010>.

**Titre :** Analyse de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotécan : Méta-analyse sur données individuelles dans le cancer gastrique avancé ou métastatique. Développements cliniques et méthodologiques.

**Mots clés :** Efficacité, Toxicité, Irinotécan, Cancer gastrique, Méta-analyse sur données individuelles, Comparaisons par paire généralisées.

**Résumé :** Le cancer gastrique avancé ou métastatique (CGA) est une maladie à pronostic très sombre, avec une survie médiane < 12 mois. L'irinotécan dans le CGA est une drogue anti-tumorale active avec un profil particulier de toxicité, surtout de type diarrhée chimio-induite retardée. Le paysage thérapeutique du CGA est vaste, sans traitement standard claire. Dans ce contexte, de nombreux essais randomisés ont comparé différentes associations de traitements entre elles, dont les chimiothérapies à base d'irinotécan. Une méta-analyse sur données individuelles (MADI) permet une analyse groupée de tous ces essais randomisés, en utilisant les données individuelles des patients disponibles pour déterminer l'efficacité relative des traitements. Le groupe GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) est un groupe international qui réalise des méta-analyses basées sur les données individuelles des patients atteints de CGA inclus dans les essais randomisés. Les comparaisons par paire généralisées (ou GPC pour Generalized Pairwise Comparisons en anglais) est une nouvelle approche statistique comparant

les résultats multiples de chaque paire possible de patients. La méthode de GPC permet ainsi d'estimer la balance bénéfice-risque d'un traitement, en une métrique absolue probabiliste. L'objectif de cette thèse était double : clinique et méthodologique. Ainsi, notre travail a consisté à :

1. Décrire un nouveau biomarqueur candidat (la  $\beta$ -glucuronidase) prédictif de la sévérité de la toxicité gastro-intestinale de l'irinotécan (Premier objectif clinique).
2. Evaluer l'impact de la durée de suivi qui peut varier entre les différents essais inclus dans une MADI sur la méthode de GPC (Premier objectif méthodologique).
3. Mettre à jour et réaliser la MADI de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotécan, incluant les essais évaluant les chimiothérapies à base d'irinotécan grâce au groupe GASTRIC (Second objectif clinique). La MADI-GASTRIC a inclus 10 essais (n=2531 patients), et a utilisé différents critères de jugement (survie globale, survie sans progression et toxicité de type diarrhée chimio-induite sévère).
4. Appliquer la GPC à la MADI-GASTRIC, en calculant le  $\Delta$  (irinotécan) global (Second objectif méthodologique).

**Title :** Irinotecan's efficacy and toxicity assessment : An individual patient data meta-analysis in advanced or metastatic gastric cancer. Clinical and methodological developments.

**Keywords :** Efficacy, Toxicity, Irinotecan, Gastric cancer, Individual patient data meta-analysis, Generalized pairwise comparisons.

**Abstract :** Advanced or metastatic gastric cancer (AGC) is a disease with a very poor prognosis, with a median survival < 12 months. Irinotecan in CGA is an active anti-tumor drug with a particular toxicity profile, mostly delayed chemo-induced diarrhea. The therapeutic landscape of CGA is vast with no clear standard treatment. In this setting, multiple randomized trials have compared different treatment combinations, including irinotecan-based chemotherapies. A meta-analysis of individual participant data (IPD-MA) provides a pooled analysis of all these randomized trials, using available individual patient data to determine the efficacy of the treatments. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) is an international group that provides meta-analyses based from randomized chemotherapy trials for AGC. Generalized Pairwise Comparisons (GPC) is a new statistical approach that compares multiple outcomes of each possible pair of patients randomly drawn from each treatment arm, calculating the net benefit ( $\Delta$ ) of treatment in terms of the probability of better

treatment, allowing for the estimation of the benefit-risk balance of a treatment, in an absolute metric manner. The objective of this thesis was twofold : clinical and methodological. Thus, our work consisted of :

1. Describing a new biomarker candidate ( $\beta$ -glucuronidase) in order to better predict irinotecan's gastrointestinal toxicity severity (First clinical objective).
2. Describing GPC's robustness under various follow-up times, which may vary between different included trials in an IPD-MA (First methodological objective).
3. Updating and performing the IPD-MA of irinotecan's efficacy and toxicity, which included randomized trials evaluating irinotecan-based chemotherapies, through the GASTRIC group (MADI-GASTRIC) (Second clinical objective). MADI-GASTRIC included 10 trials (n=2531 patients), and used different endpoints (overall survival, progression-free survival, and severe chemo-induced diarrhea toxicity).
4. Apply the GPC to the MADI-GASTRIC and calculate the global  $\Delta$  (irinotecan) (Second methodological objective).