

N° 22
Août 2014

LA LETTRE



30 MAI-3 JUIN CHICAGO ANNUAL MEETING

ASCO 2014



American Society of Clinical Oncology
Making a world of difference in cancer care



SOMMAIRE

p 2 - 4	OESOPHAGE <i>Rosine Guimbaud</i>
p 4 - 6	CANCER GASTRIQUE AVANCÉ <i>Rosine Guimbaud</i>
p 6 - 8	CANCER PANCRÉAS <i>Astrid Lièvre</i>
p 8	CANCER DES VOIES BILIAIRES <i>Astrid Lièvre</i>
p 9	CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE <i>Astrid Lièvre</i>
p 9 - 10	CANCER DU RECTUM OPÉRABLE <i>Julien Taïeb & Pascal Artru</i>
p 10	VALEUR PRONOSTIQUE DES MUTATIONS KRAS CHEZ LES PATIENTS OPÉRÉS D'UN CANCER COLIQUE DE STADE III <i>Julien Taïeb & Pascal Artru</i>
p 11	MSI ET TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS COLIQUES <i>Julien Taïeb & Pascal Artru</i>
p 11 - 12	TRAITEMENT D'ENTRETIEN DANS LE CCRM <i>Julien Taïeb & Pascal Artru</i>
p 12	QUE FAIRE POUR LES BRAF MUTÉS ? <i>Julien Taïeb & Pascal Artru</i>
p 13- 15	BIOPATHOLOGIE <i>Frédéric Bibeau</i>
p 16 - 23	ESSAIS EN COURS
p 24	AGENDA DE RENTRÉE DE LA FFCD

OESOPHAGE

► *Rosine Guimbaud (Toulouse)*

RTOG0436 : Confirmation de l'échec du cetuximab en association à une radio-chimiothérapie exclusive dans le traitement des cancers de l'œsophage.
#4007 Ilson D. et al.

L'efficacité de l'adjonction du cetuximab (Ac anti-EGFR) à la radiothérapie est démontrée pour les cancers épidermoïdes ORL. Cette association se devait d'être testée dans les cancers de l'œsophage.

Dans ce cadre, l'étude SCOPE-1 avait déjà donné une réponse négative en démontrant l'absence de bénéfice de l'adjonction de cetuximab à la radiochimiothérapie (RCT) exclusive des cancers de l'œsophage (Crosby T., et al. Lancet Oncol 2013).

L'étude nord-américaine RTOG 0436 confirme ces données. Ces résultats avaient déjà été dévoilés à l'ASCO GI en janvier dernier et ont été de nouveau confirmés au cours de cette session de l'ASCO. Cette étude de phase III posait la question de l'intérêt d'associer le cetuximab à la RCT exclusive pour le traitement des cancers de l'œsophage non métastatiques stade I-III.

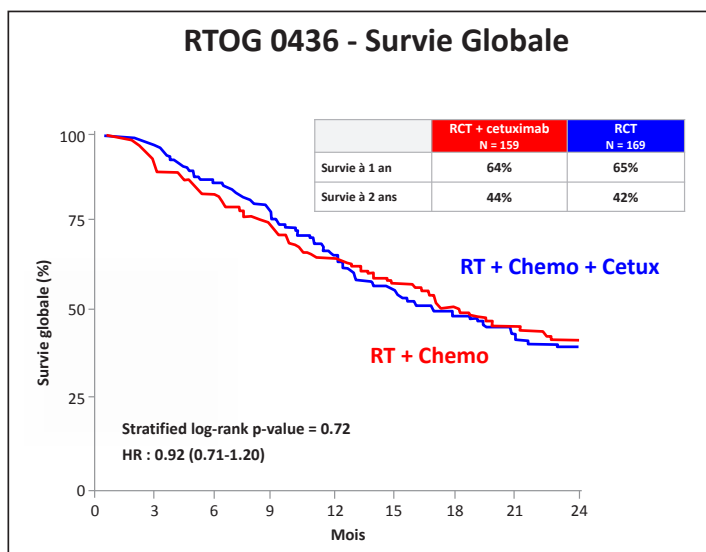
Son recrutement avait été définitivement interrompu lors de la communication des résultats négatifs de SCOPE-1.

L'objectif principal de l'étude était la survie globale et les patients étaient randomisés entre le bras de référence composé d'une RCT avec cisplatine (50 mg/m²) + paclitaxel (25 mg/m²) hebdomadaires + une irradiation



externe de 50,4 Gy versus un bras expérimental dans lequel était ajouté du cetuximab (400 mg/m² J1 puis 250 mg/m² hebdomadaire).

Au total, seuls 344 patients (dont 62 % de carcinomes épidermoïdes) ont été inclus sur les 420 initialement prévus. Il n'y avait pas de différence de survie entre les 2 bras (survie à 1 an : 64 % vs 65 % ; survie à 2 ans : 44 % vs 42 % respectivement pour les bras avec et sans cetuximab), quelque soit le type histologique. Les taux de réponse complète étaient également non différents. Enfin la tolérance ne différait pas.



Les résultats sont donc négatifs et concordants avec ceux de l'étude SCOPE1 : le cetuximab associé à la RCT n'a pas d'intérêt dans le traitement des cancers de l'œsophage non opérables.

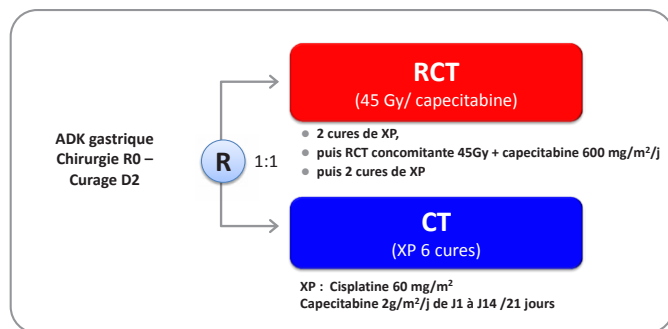
ARTIST : La radio-chimiothérapie après résection optimale (R0 et D2) des cancers gastriques ne fait pas mieux que la chimiothérapie adjuvante.

#4008 - Lee J. et al.

Trois différentes approches de traitement complémentaire à la chirurgie gastrique à visée curative sont développées dans le monde : la radio-chimiothérapie post-opératoire en Amérique du Nord, la chimiothérapie adjuvante en Asie et la chimiothérapie péri-opératoire en Europe.

L'étude ARTIST est une étude coréenne de phase III qui a évalué deux de ces stratégies : la radio-chimiothérapie (RCT) versus la chimiothérapie seule après résection chirurgicale des adénocarcinomes gastriques. La qualité de la chirurgie répondait aux critères asiatiques : résection R0 et curage D2.

Schéma de l'essai ARTIST



Objectif principal : survie sans récurrence

Les résultats préliminaires avaient déjà été publiés (Lee J. et al, JCO 2011, 30 : 268-273) ; les résultats définitifs ont été présentés à cette session de l'ASCO.

458 malades ont été inclus entre novembre 2004 et avril 2008. La randomisation se faisait entre un bras Chimiothérapie (XP : Cisplatine 60 mg/m² - Capécitabine 2g/m²/j de J1 à J14 /21 jours) 6 cures versus RCT (2 cures de XP, puis RCT concomitante à base de capécitabine : 45Gy + capécitabine 600 mg/m²/j, puis 2 cures de XP).

L'objectif principal était la survie sans récurrence (SSR).

L'étude est négative, sans différence de SSR entre les deux bras.

L'analyse en sous-groupe montre une amélioration de la SSR dans le bras RCT pour :

- Les adénocarcinomes de type intestinal et non pour ceux de type diffus de la classification de Lauren.
- Les stades pN+

Dans ce contexte (patients asiatiques, curage D2, stades limités), la chimiothérapie adjuvante reste conseillée et le schéma XP, bien toléré, s'inscrit dans le choix thérapeutique. D'une certaine façon, pour nos pratiques occidentales, elle conforte le positionnement actuel du Thésaurus National de Cancérologie Digestive qui privilégie la chimiothérapie péri-opératoire à la RCT post-opératoire. Pour autant la RCT n'est pas abandonnée, cette étude montrant qu'une RCT peut avoir une tolérance tout à fait correcte, bien meilleure que l'expérience maintenant datée du schéma « Mc Donald ».

Une nouvelle étude (ARTIST II) évaluant une RCT post-opératoire vs une chimiothérapie adjuvante est d'ores et déjà planifiée pour évaluer la RCT dans le sous-groupe des malades présen-



tant un envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire (ARTIST- II).

Une étude de phase III pour le traitement symptomatique des cancers de l'œsophage. #4009 MG. Penniment et al.

L'amélioration de la dysphagie des patients porteurs de cancer de l'œsophage n'est pas meilleure avec la radio-chimiothérapie qu'avec la radiothérapie seule.

S'il est bien établi que la radiochimiothérapie (RCT) fait mieux que la radiothérapie (RT) dans le traitement à visée curative des cancers de l'œsophage, sa place dans le traitement symptomatique des formes avancées n'est pas établie.

Une étude internationale (Canada, UK, Australie-NZ) de phase III s'est intéressée à la question. Deux cent vingt malades, porteurs d'un cancer de l'œsophage avancé (pour la plupart métastatique) et présentant une dysphagie ont été randomisés entre RT (35 Gy en 15 fractions ou 30 Gy en 10 fractions) et RCT (même schéma de radiothérapie + 5FU-Cisplatine de J1 à J4). L'objectif principal était l'amélioration de la dysphagie à la 9^{ème} semaine (avec maintien de l'amélioration jusqu'à la 13^{ème} semaine).

Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les 2 bras : 74 % d'amélioration par RCT vs 68 % par RT ($p = 0,343$). En revanche la RCT entraînait plus de toxicité (nausées, vomissements, œsophagite...). Il n'y avait pas de différence de survie (RCT : 210 jours vs RT : 203 jours).

Cette étude confirme donc que la radiothérapie est un traitement efficace de la dysphagie des cancers de l'œsophage métastatique.

On soulignera cependant que ce travail n'a évalué que l'effet à court terme sur la dysphagie (jusqu'à 3 mois) et qu'on ne connaît pas le nombre de patients ayant eu recours à la mise en place d'une prothèse. On peut donc se demander quel a été l'effet à plus long terme (la médiane de survie de l'ensemble des malades ayant été de 6,7 mois). Cette donnée mériterait bien sûr d'être explorée. En l'état la meilleure stratégie pour les patients vivants au-delà de 3 mois reste à établir.

CANCER GASTRIQUE AVANCÉ

► *Rosine Guimbaud (Toulouse)*

L'analyse des résultats de l'étude RAINBOW en fonction des localisations géographiques montre une efficacité thérapeutique similaire chez les patients japonais et occidentaux.

4005 Hironaka S. et al.

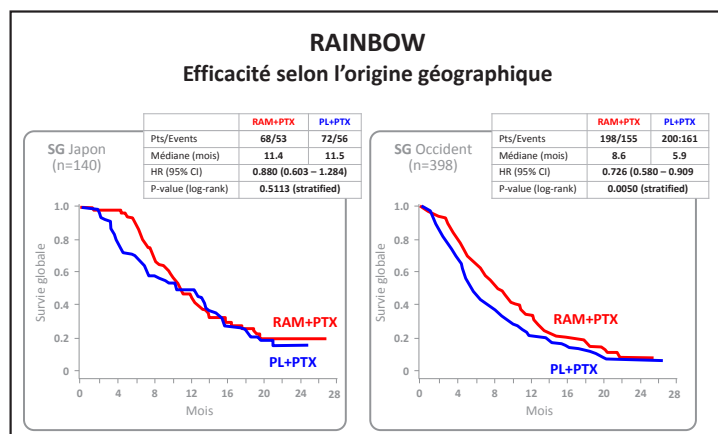
L'étude REGARD, publiée en début d'année (Lancet 2014; 383: 31-39), avait permis de démontrer l'efficacité du Ramucirumab, Ac anti-VEGFR2, en 2^{ème} ligne en monothérapie (vs placebo) dans le cancer de l'estomac avancé. L'étude RAINBOW, présentée pour la première fois en janvier dernier à l'ASCO GI a permis de confirmer son efficacité, toujours en 2^{ème} ligne, en démontrant la supériorité de l'association Paclitaxel + Ramucirumab (8 mg/kg) par rapport au Paclitaxel + placebo en termes de survie globale. Dans le cadre des cancers gastriques, l'impact de l'origine géographique des patients sur l'efficacité des traitements fait souvent débat. On se souvient notamment de l'étude AVAGAST où l'échec d'efficacité de l'association chimiothérapie + Bevacizumab en 1^{ère} ligne (par rapport à une chimiothérapie seule) avait été évoqué comme pouvant être lié, en partie, à la forte proportion de patients asiatiques inclus dans l'étude.

Les résultats de l'étude RAINBOW ont donc été analysés en fonction de l'origine géographique : japonaise ($n = 140$) ou occidentale ($n = 398$) sur l'ensemble de la population initiale ($n = 665$).

Le même bénéfice thérapeutique était mis en évidence dans ces 2 populations en ce qui concerne la survie sans progression et le taux de réponse. En revanche il n'y avait pas de bénéfice en survie globale dans la population japonaise, globalement de meilleur pronostic, contrairement à la population occidentale.

On notait qu'une chimiothérapie était administrée en 3^{ème} et 4^{ème} ligne respectivement chez 73 % et 25 % des patients japonais et seulement chez 35 % et 10 % des patients occidentaux.

En conclusion, on retiendra donc que si l'effet du médicament est



aussi efficace dans la population japonaise qu'occidentale, il ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale des japonais, ce qui pourrait refléter une prise en charge plus active au-delà de la 2^{ème} ligne dans cette population.

La 1^{ère} étude évaluant l'efficacité du Ramucirumab en 1^{ère} ligne est une étude (de phase II) négative. # 4004 Yoon H. et al.

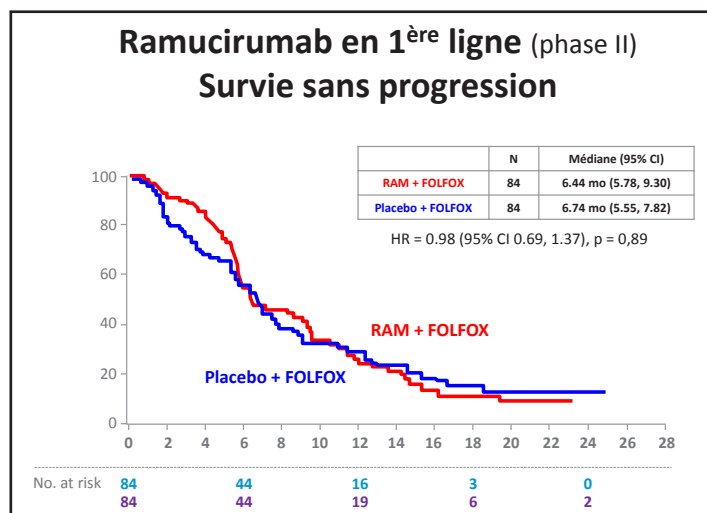
L'évaluation de l'efficacité du Ramucirumab en 1^{ère} ligne était très attendue. Une étude de phase II multicentrique américaine a été dédiée à cette question.

Cent-soixante-huit malades atteints de cancer oeso-gastrique avancé ont été randomisés (1 : 1) entre FOLFOX6 + placebo vs FOLFOX6 + Ramucirumab (8 mg/ kg) toutes les 2 semaines. Environ 25% avaient un adénocarcinome gastrique, 30% du cardia et plus de 45% de l'œsophage.

Aucune différence significative de survie sans progression (objectif principal de l'étude) n'était mise en évidence : 6,4 vs 6,7 mois (HR 0,98, IC95% [0,69-1,37]), p = 0,89). De même la survie globale était identique (11,7 vs 11,5 mois). Seul le taux de contrôle de la maladie était amélioré par l'adjonction de Ramucirumab.

L'analyse de sous-groupes permettait d'évoquer un bénéfice pour les tumeurs gastriques et du cardia (et non pour les tumeurs œsophagiennes qui représentaient presque la moitié de l'effectif). Enfin, on notait que dans le bras avec Ramucirumab les arrêts thérapeutiques non liés à la progression étaient plus fréquents et que l'exposition au traitement était moindre, ce qui pourrait expliquer une diminution de l'impact thérapeutique attendu.

Le Ramucirumab peine donc à entrer en 1^{ère} ligne. Il faudra pour-



tant développer d'autres études de phase III avant toute conclusion hâtive, au moins dans la population des patients atteints d'adénocarcinome gastrique et du cardia.

L'Apatinib, TKI anti-angiogénique ciblant le VEGFR2, améliore la survie des patients atteints de cancer gastrique avancé en 3^{ème} ligne. #4003 Qin S. et al.

L'Apatinib est un inhibiteur tyrosine kinase ciblant majoritairement le VEGFR2.

Une étude de phase II avait déjà évoqué son efficacité dans le cancer gastrique (J. Li et al, J Clin Oncol. 2013 ; 31(26):3219-25). Son efficacité a été évaluée versus placebo, en 3^{ème} ligne, dans une étude chinoise multicentrique de phase III.

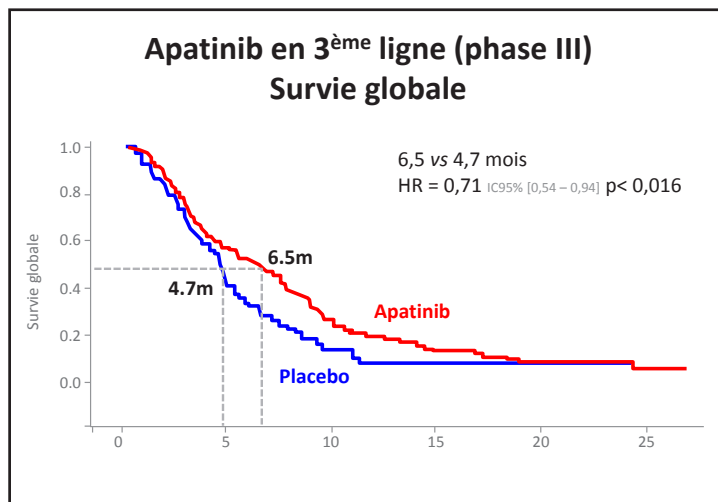
Deux cent soixante treize patients ont été randomisés (2:1) entre Apatinib 850 mg/j PO et placebo ; l'objectif principal était la survie globale.

L'objectif a été atteint avec une amélioration significative de la survie globale : 6,5 vs 4,7 mois, HR = 0,71 IC95% [0,54 - 0,94] p< 0,016. De même la survie sans progression était meilleure (2,6 vs 1,8 mois, HR = 0,44 IC95% [0,33 - 0,61], p< 0,0001).

Le traitement par Apatinib était bien toléré, des effets secondaires de grade 3-4 sont survenus chez moins de 2 % des patients (HTA, syndrome main-pied, fatigue, anorexie)

Cette étude montre pour la première fois l'efficacité d'un TKI anti-angiogénique dans le traitement du cancer gastrique.

Elle renforce l'approche de l'inhibition de la voie du VEGF et notamment du VEGFR2 déjà largement ouverte par le



Ramucirumab.



CANCER DU PANCRÉAS

► Astrid Lièvre (Saint-Cloud)

LAP07 : impact de la radiochimiothérapie dans les cancers du pancréas localement avancés

Huguet F. et al. abstract 4001

Dans les cancers du pancréas localement avancés, les résultats de l'essai LAP07 dévoilés à l'ASCO l'année dernière par Pascal Hammel avaient montré l'absence de supériorité de la radiochimiothérapie (RCT) sur la chimiothérapie seule en termes de survie globale (SG) chez les patients contrôlés après 4 mois de chimiothérapie d'induction par gemcitabine +/- erlotinib (Hammel ASCO 2013, LBA 4003). Florence Huguet a rapporté en session orale à ce nouvel ASCO les résultats d'une nouvelle analyse de cette étude portant sur l'impact de la RCT sur le contrôle tumoral locorégional et le temps sans traitement.

On rappelle que sur les 442 patients inclus, 269 étaient contrôlés après 4 mois de chimiothérapie et randomisés entre une poursuite de la chimiothérapie (n=136) et une RCT (54 Gy en 6 semaines + capecitabine 1600 mg/m²) (n=133). Au moment de l'analyse, 236 des 269 (88 %) patients avaient progressé, dont 93 (39 %) au niveau locorégional et 122 (52 %) à distance +/-

localement.

Les données actualisées montrent une tendance à une meilleure survie sans progression dans le bras RCT, bien que la différence ne soit pas significative (figure 1).

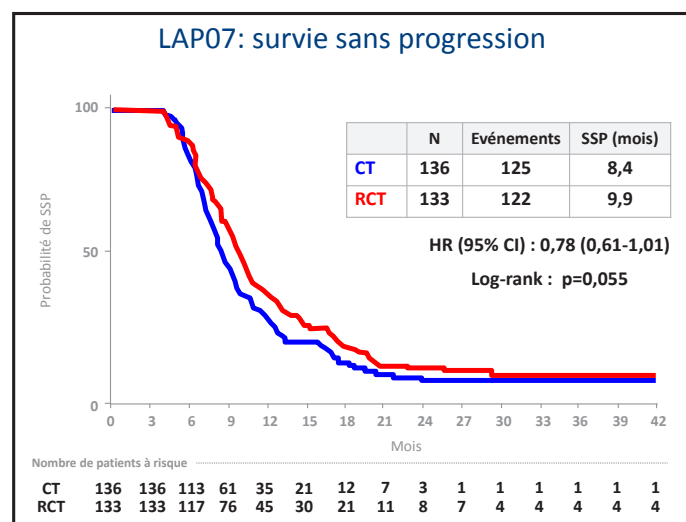


Figure 1

Chez les patients traités par RCT, le taux de progression locorégionale était significativement inférieur à celui observé chez les patients traités par chimiothérapie seule (32 % vs 46 %, p = 0,035). Enfin, le temps sans traitement (temps jusqu'à réintroduction d'une chimiothérapie ou décès) était également plus long dans le bras RCT (figure 2) notamment chez les patients ayant eu accès à une chimiothérapie de seconde ligne (5,2 vs 3,2 mois ; p = 0,045).

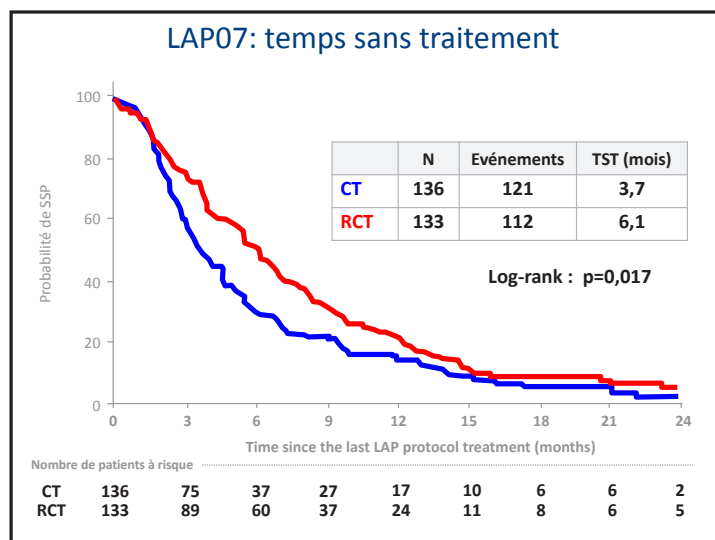


Figure 2

Si la RCT ne permet pas une amélioration de la survie globale, elle est donc associée à un meilleur contrôle local et permet d'envisager une période sans chimiothérapie plus longue chez les patients ayant un cancer du pancréas localement avancés contrôlés par une chimiothérapie première. Bien qu'elle ne puisse être considérée comme un standard, elle reste donc une option possible chez certains patients que l'avenir devra s'atteler à mieux identifier.

Essai PANCREOX : l'oxaliplatine a-t-il un intérêt en 2^{ème} ligne après progression sous gemcitabine dans les cancers du pancréas avancés ?

Gill S. et al. abstract 4022

Après échec d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de gemcitabine, une association de 5-FU + oxaliplatine était devenue un standard faible après la publication des résultats de l'essai CONKO-003, interrompu après l'inclusion de 46 patients seulement, montrant un bénéfice de survie du schéma OFF (acide folinique 200 mg/m², 5-FU 2 g/m² sur 24 h à J1, J8, J15, J22 et oxaliplatine 85 mg/m² à J8 et J22) par rapport à des soins de confort (Pelzer Eur J Cancer 2011).

L'essai PANCREOX est un essai canadien multicentrique de phase III qui a évalué l'intérêt du schéma FOLFOX6 modifié par rapport à l'association 5-FU/AF dans cette même indication, avec pour objectif principal la survie sans progression.

Chez les 108 patients randomisés, aucun bénéfice du FOLFOX6m

n'a été observé en taux de réponse objective (13,2 % vs 8,5 % ; p = 0,36) ni en survie sans progression (3,1 vs 2,9 mois ; p=0,99).

La survie globale était même significativement inférieure dans le bras FOLFOX6m (6,1 vs 9,9 mois ; p = 0,024), ce qui pourrait s'expliquer par un arrêt du traitement pour toxicité plus fréquent dans le bras FOLFOX6m (16,3 % vs 1,9 %) et un accès à un traitement de 3^{ème} ligne plus important dans le bras 5-FU/AF (6,8 % vs 25 %, p = 0,015).

Les résultats de cette nouvelle étude suggèrent l'absence de bénéfice de l'oxaliplatine ajouté au 5-FU en 2^{ème} ligne, ce qui conforte une utilisation préférentielle de cette molécule dès la 1^{ère} ligne dans le cadre du schéma standard FOLFIRINOX en situation métastatique.

hENT1 et gemcitabine en adjuvant: de nouveaux résultats contradictoires

Sinn et al. abstract 4124

Plusieurs études ont montré que la surexpression de hENT1 était un facteur prédictif du bénéfice de la gemcitabine en adjuvant après résection d'un cancer du pancréas (Marechal et al. Clin Cancer Res 2009, Farrell et al. Gastroenterology 2009, Marechal et al. Gastroenterology 2012, Greenhalf et al. JNCI 2014). Cependant, la surexpression de hENT1 en immunohistochimie ne fait pas l'objet d'une standardisation à l'heure actuelle. De plus, la valeur prédictive de hENT1 pour la réponse à la gemcitabine n'a pas été démontrée en situation métastatique (Poplin J Clin Oncol 2013).

	GEMCITABINE		SURVEILLANCE	
	hENT1 high	hENT1 low	hENT1 high	hENT1 low
	(n = 28)	(n = 60)	(n = 17)	(n = 51)
Survie sans maladie	11,5	13,2	5,9	6,2
	HR=1,19 (0,72-1,98) ; p=0,5		HR=0,94 (0,53-1,67) ; p=0,83	
Survie globale	19,7	24,4	20,4	17,7
	HR=1,03 (0,63-1,68) ; p=0,92		HR=0,87 (0,49-1,57) ; p=0,65	

Dans cette nouvelle étude, la valeur prédictive de l'expression de hENT1 a été évaluée dans l'essai de phase III CONKO-



001 qui montrait le bénéfice d'une chimiothérapie par gemcitabine par rapport à une simple surveillance après résection R0 ou R1 d'un adénocarcinome pancréatique.

Au total 156 tumeurs (gemcitabine = 88, surveillance = 68) ont été analysées en immunohistochimie sur les 368 incluses dans l'essai. La surexpression de hENT1 (expression membranaire de plus de 50 % des cellules), présente dans 30% des tumeurs, n'était pas associée à une meilleure survie dans le groupe traité par gemcitabine (tableau) et n'était pas corrélée non plus à la survie dans le groupe contrôle.

Cette étude ne confirme donc pas la valeur prédictive du bénéfice de la gemcitabine de hENT1 en situation adjuvante dans l'essai CONKO-001 et relance donc le débat déjà ouvert sur l'utilisation en pratique de ce biomarqueur pour guider le traitement en situation adjuvante.



CANCERS DES VOIES BILIAIRES

► *Astrid Lièvre (Saint-Cloud)*

Essai ABC-03 : gemcitabine-cisplatine +/- cediranib dans les cancers des vies biliaires avancées.

Le cediranib, inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) pan-VEGFR a été évalué en première ligne dans l'essai de phase II randomisé britannique ABC-3. Au total, 136 patients ont été randomisés pour recevoir la combinaison standard gemcitabine-cisplatine +/- cediranib (20 mg/j) avec pour objectif principal la survie sans progression. Il s'agissait de cholangiocarcinomes dans 62 % des cas, métastatiques dans plus de 80 % des cas. L'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint car ni la survie sans progression (8 vs 7,4 mois ; $p=0,72$), ni la survie globale (14,1 vs 11,9 mois ; $p=0,44$) n'étaient améliorées par l'antiangiogénique et seule la réponse objective (dont on connaît la difficulté d'évaluation dans ce type de tumeur) était meilleure dans le bras cediranib (44 % vs 19 % ; $p = 0,0036$), au prix d'une toxicité plus importante (HTA, diarrhée).

Cette étude ne permet pas d'emporter la conviction sur l'intérêt du cediranib dans les cancers des voies biliaires avancées. L'analyse de biomarqueurs pourra peut-être permettre d'identifier un sous-groupe de patients pouvant bénéficier tout de même de cette molécule.

Les premiers résultats de cette analyse montrent surtout, dans l'immédiat, qu'un faible taux de PDGFbb à la baseline constitue un marqueur prédictif de résistance au cediranib





CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

► **Astrid Lièvre (Saint-Cloud)**

Essai STORM : absence de bénéfice du sorafenib en adjuvant après résection ou traitement percutané d'un carcinome hépatocellulaire

Bruix J. et al. abstract 4006

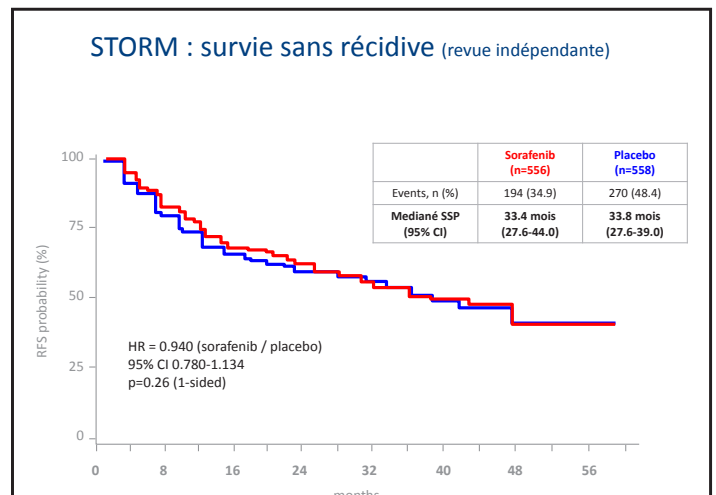
Le sorafenib constitue le traitement de référence du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. L'essai de phase III international STORM a évalué l'intérêt de cet ITK en situation adjuvante après résection chirurgicale ou destruction percutanée d'un CHC chez des patients ayant une cirrhose Child-Pugh 5-7 et PS 0.

Au total, 1114 patients ont été randomisés entre un traitement adjuvant par sorafenib 800 mg/j (n = 556) ou un placebo (n = 558) pour 4 ans maximum, avec pour objectif principal la survie sans récurrence. La population était constituée de 62 % d'asiatiques, 80% ont eu une résection chirurgicale et 97 % étaient Child-Pugh A.

Il n'existait aucune différence entre les deux bras en termes de survie sans récurrence, objectif principal de l'étude (figure 3), de temps jusqu'à rechute (38,6 vs 35,8 mois ; p=0,12) et de survie globale (non

atteinte dans les 2 bras, p = 0,48). Dans le bras sorafenib, les patients ont été traités moins longtemps que dans le bras placebo (12 mois vs 22 mois) et avec une dose moyenne nettement diminuée (578 vs 778 mg/j), ce qui souligne la moins bonne tolérance du sorafenib dont le profil de toxicité était celui attendu (diarrhée, rash, HTA et syndrome main-pied plus fréquents).

Après ce vaste essai négatif, le CHC reste donc orphelin de traitement adjuvant efficace.



CANCERS DU RECTUM OPÉRABLE

► **Julien Taïeb (Paris) & Pascal Artru (Lyon)**

Le long débat sur l'intérêt de l'oxaliplatine en association avec l'ARCC pré-opératoire dans les cancers du rectum va enfin pouvoir être clos. Trois études ont été présentées à l'ASCO en plus des 3 déjà communiquées ou publiées antérieurement.

La première, portant sur 1236 patients et présentée par Rodel. (A#3500), issue de l'intergroupe allemand AIO montrait pour la première fois un bénéfice en survie sans récurrence à 3 ans (objectif

principal de l'étude) en faveur de l'oxaliplatine utilisée à la fois en néoadjuvant avec la radiothérapie et le 5FU et en adjuvant en association au 5FU: 75,9 % vs 71,2 % (HR : 0,79, p = 0,03). On notait cependant l'absence de bénéfice de survie globale à 5 ans (78 % dans les 2 bras)

La seconde, étude PETACC6 (Schmoll, A#3501), au design comparable mais avec remplacement du 5FU par de la capécitabine avait inclus 1094 malades et ne retrouvait pas les mêmes résultats avec des SSR à 3 ans de 73,9 % (O) vs 74,5 % (sans O) (HR : 1,04 ; p = 0,78).

Enfin une étude coréenne de phase II randomisée (Hong, A#3502) a testé le FOLFOX contre un vieux schéma de 5FU + LV (Mayo Clinic), pendant 4 mois, dans les deux bras, après ARCC (5FU seul) puis chirurgie. Cette étude montrait chez des patients classés yp



st II ou III (n= 321) un bénéfice net en faveur du FOLFOX en terme de SSR à 3 ans (71,6 vs 62,9 % ; HR : 0,63, p = 0,032). L'absence de test d'interaction entre stade et SSR ne permet pas de conclure s'il existe une différence pour cet effet entre les ypSt II et III.

Au vu de l'ensemble de ces données et compte tenu des trois études de phase III antérieures négatives, on peut conclure qu'il semble aujourd'hui inutile d'associer l'oxaliplatine à la radiothérapie pré-opératoire. Ce traitement entraîne une surtoxicité dans la majorité des études rapportées (Accord 12, STARR01, PETACC6, NSABP R-04) sans dégager de bénéfice de survie dans l'ensemble

des études comme l'a souligné le commentateur. De plus le caractère positif de l'étude de l'AIO peut s'expliquer par un bras standard très faible (FUFOL bolus) et toxique (toxicités similaires à celles du FOLFOX en pré et post-opératoire).

En revanche les résultats de l'étude adjuvante, même s'il s'agit d'une phase II randomisée sur un nombre de patients limité confirme nos pratiques sur l'utilisation du FOLFOX en situation adjuvante après ARCC et chirurgie chez les patients toujours porteurs de grosses tumeurs ou avec ganglions positifs.

VALEUR PRONOSTIQUE DES MUTATIONS KRAS CHEZ LES PATIENTS OPÉRÉS D'UN CANCER COLIQUE DE STADE III

► **Julien Taïeb (Paris) & Pascal Artru (Lyon)**

Le rôle prédictif des mutations KRAS pour les traitements anti EGFR en situation métastatique est clairement établi, mais la valeur pronostique de ce même marqueur chez les patients non métastatiques et opérés de leur cancer est plus débattue. Certaines études montraient l'absence totale de valeur pronostique de ces mutations alors que d'autres disaient le contraire. De plus certaines publications ont récemment suggéré que les mutations du codon 13 n'avaient pas de rôle pronostique contrairement à celle du codon 12.

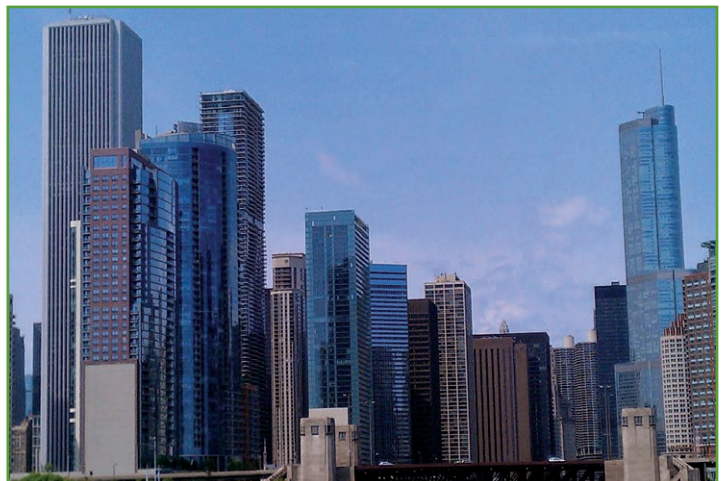
Cette analyse post-hoc de l'étude PETACC8 menée par la FFCD a permis d'étudier cette question chez plus de 1800 patients pour lesquels le statut KRAS et BRAF était connu et de montrer que les patients opérés d'un cancer colique de stade III avec mutations KRAS avaient un moins bon pronostic que les patients KRAS/

BRAF non mutés.

Une mutation du codon 13 semblait moins péjorative qu'une mutation du codon 12. Mais de manière plus originale on constatait dans cette série que les mutations du codon 12 et 13 étaient de mauvais pronostic chez les patients opérés d'un cancer colique distal (gauche) mais n'avaient plus de valeur pronostique chez ceux opérés d'un cancer colique proximal (droit) avec un test d'interaction positif. Le test d'interaction sur l'utilisation ou non du cetuximab était lui négatif.

Il semble donc important d'envisager pour les essais adjuvants à venir une stratification sur le site tumoral et le statut KRAS. Une analyse poolée de ces données avec celles de l'étude américaine similaire (NO147) devrait être effectuée prochainement pour confirmer ces premiers résultats sur 2 fois plus de patients et pouvoir peut être analyser la valeur pronostique individuelle de chaque mutation ponctuelle.

(Taïeb et al. A#3549)





MSI ET TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS COLIQUES

► *Julien Taïeb (Paris) & Pascal Artru (Lyon)*

Les rapports entre statut MSI et traitement adjuvant des cancers coliques ont été par le passé assez difficiles à gérer pour le praticien. Deux études de qualité présentées cette année vont désormais nous aider à définir les indications thérapeutiques chez les patients opérés d'un cancer colique MSI.

A partir de la base de données ACCENT, D. Sargent (A#3507) nous a montré qu'il semblait y avoir une réelle valeur pronostique du statut MSI de la tumeur pour les stades II opérés et non traités par chimiothérapie adjuvante, à partir de données sur 7803 patients avec tumeur colique MSI issus de 17 essais adjuvants. Ceci n'était plus vrai statistiquement pour les stades III.

Lorsque les patients étaient traités par 5FU adjuvant on notait alors l'absence de valeur pronostique du statut MSI pour les stades II mais une valeur pronostique significative pour les stades III. L'auteur concluait, au vu de ces données, que l'excellent pronostic spontané des tumeurs MSI de stade II (90% de survie globale à 5 ans) ne justifiait pas de traitement adjuvant chez ces patients et que le statut MSI ne devait pas, en revanche,

être pris en compte pour un traitement adjuvant à base de 5FU pour les stades III.

D. Tougeron (A#3508) a quant à lui, présenté une étude rétrospective de l'AGEO sur près de 500 patients MSI opérés. Ses conclusions sont qu'une chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX semble efficace chez les patients opérés d'une tumeur MSI. L'effet était plus marqué pour les stades III que pour les stades II à haut risque et dans ce travail le traitement par 5FU seul ne semblait pas probant.

En pratique il faut retenir de ces présentations, toutes deux impressionnantes mais critiquables méthodologiquement, qu'il ne semble pas y avoir d'effet délétère à une CT adjuvante par 5FU chez les patients opérés d'une tumeur MSI de stade II (contrairement à ce qu'avait rapporté D Sargent il y a quelques années) mais pas d'effet bénéfique non plus. La détermination du statut MSI des tumeurs de stade II à haut risque doit donc, plus que jamais, être connue avant de décider chez ces patients d'un éventuel traitement adjuvant qui devra être du FOLFOX et non du 5FU, s'il est décidé en RCP et ce y compris chez les patients de plus de 70 ans. Il n'est pas nécessaire de déterminer le statut MSI chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III pour décider d'un traitement adjuvant et de son type (FOLFOX ou 5FU).

TRAITEMENT D'ENTRETIEN DANS LE CCRM

► *Julien Taïeb (Paris) & Pascal Artru (Lyon)*

Depuis les essais OPTIMOX, le traitement d'entretien par 5FU après un traitement d'attaque de 3 mois se soldant par une réponse ou une stabilisation tumorale est un standard thérapeutique, restreignant la pause complète à une faible sous-population de patients répondant à des conditions strictes. Les deux études présentées cette année ne changent pas la donne mais

discutent de l'intégration du bevacizumab dans le traitement d'entretien par 5FU.

Cette session de l'ASCO a vu une nouvelle présentation de l'essai néerlandais CAIRO3 (Koopman A#3504) (déjà présenté à la session 2013, à l'ESMO et à l'ASCO GI...) ainsi que la première communication de l'essai AIO 0207 (Arnold A#3503).

Il faut retenir, à mon avis, que le bevacizumab seul aurait un petit effet mais qu'on ne peut recommander sa prescription en monothérapie, le bénéfice étant insuffisant et le coût très important. L'association fluoropyrimidine + bevacizumab semble être un meilleur traitement d'entretien. On peut tout de même regretter que les laboratoires qui ont soutenu financièrement ces différentes études n'aient jamais autorisé un bras 5FU seul et ne nous



permettent pas de conclure si le 5FU + bévacicumab fait mieux que le 5FU seul ... La question reste donc entière.

En pratique il va maintenant falloir trouver des critères robustes pour identifier les patients qui peuvent bénéficier d'une pause

complète et continuer à faire du 5FU en entretien (+/- bevacizumab) chez les autres.

QUE FAIRE POUR LES BRAF MUTÉS ?

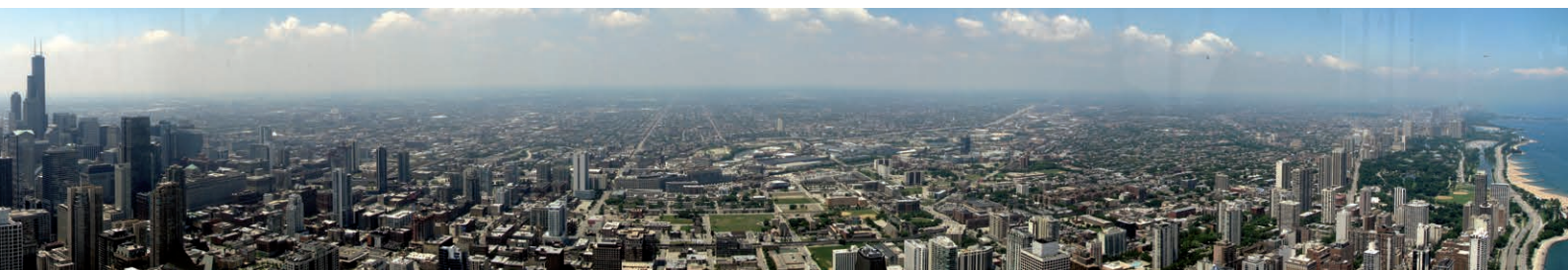
► **Julien Taïeb (Paris) & Pascal Artru (Lyon)**

Les mutations BRAF sont retrouvées dans 5 à 10% des CCRM et sont associées à un pronostic effroyable. L'analyse selon le profil mutationnel RAS et BRAF, des résultats de l'essai italien TRIBE, Folfoxiri - Bevacizumab versus Folfiri - Bevacizumab, en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique, nous montre que la trithérapie est efficace dans tous les sous-groupes mais surtout que le cancer colorectal n'est pas une seule et unique maladie avec un pronostic conservé. On voit ici que les survies de 10 à 20 mois pour les BRAF mutés, passent à 25 - 30 mois pour les KRAS mutés et à 35 - 40 mois pour les doubles sauvages. Il faudra bien retenir ces chiffres dans le futur lorsque nous analyserons les essais dédiés au CCRm.

	PFS		HR	OS		HR
	Folfiri-B	Folfoxiri-B		Folfiri-B	Folfoxiri-B	
RAS et BRAF wt n = 129	11,3	13,3	0,77 (0,52 - 1,12)	34,4	41,7	0,84 (0,51 - 1,38)
RAS mutés n = 218	9,5	12	0,82 (0,62 - 1,09)	23,1	30,8	0,86 (0,60 - 1,22)
BRAF mutés n = 28	5,5	7,5	0,55 (0,26 - 1,18)	10,8	19,1	0,55 (0,24 - 1,23)

En pratique la quadrithérapie, bien qu'encore peu usitée, mérite certainement d'intégrer notre arsenal thérapeutique au vu de ces résultats en particulier en cas de mutation de BRAF. Au-delà de cette quadrithérapie, de multiples approches thérapeutiques sont actuellement menées pour améliorer le pronostic sombre des cancers colorectaux BRAF mutés. Les résultats décevants des anti-BRAF en monothérapie, contrairement à ce qui avait été observé dans le traitement des mélanomes, semblent, au moins en partie, expliqués par une suractivation de la voie EGFR. Plusieurs phases I ou II ont ainsi exploré l'intérêt de combiner un anti BRAF (encorafenib, dabrafenib ou vemurafenib) à un anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) en bloquant éventuellement la voie MAPK par un antiMEK (trametinib), ou encore en rajoutant un inhibiteur de PI3K. L'ASCO 2015 devrait nous apporter des éléments de réponse plus probants, de nombreux essais de phase II ou III étant en cours.

Les effectifs faibles et les associations disparates utilisées ne permettent pas de dégager de conclusions évidentes mais dans chaque étude la combinaison des blocages de différents « pathways » a été supérieure à la monothérapie, avec obtention de réponses de longue durée pour certains patients.





BIOPATHOLOGIE

► **Frédéric Bibeau (Montpellier)**

Au cours de cet ASCO 2014, pas de révolution en termes de biomarqueurs, mais des confirmations de statut moléculaire connus indispensables à une médecine de précision. Ces constatations renforcent le rôle des plateformes d'oncogénétique somatique des tumeurs. Elles s'inscrivent également dans la maîtrise de techniques sensibles et de moins en moins invasives.

MSI et traitement adjuvant des cancers coliques

Le statut MSI est considéré comme un marqueur de bon pronostic dans les cancers colorectaux, mais l'utilisation du 5FU dans les stades II leur est délétère. Deux travaux ont été présentés à l'ASCO 2014, permettant d'éclaircir les indications thérapeutiques chez les patients opérés d'un cancer colique MSI.

Une étude française de l'AGEO menée par D. Tougeron (Abstract 3508) s'est appuyée sur une série rétrospective de 433 patients opérés, porteurs de cancer colique MSI réséqué, dont 170 ont reçu une chimiothérapie adjuvante (5-FU:30% ; FOLFOX:70%). Les résultats montrent qu'une chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX semble efficace chez les patients opérés d'une tumeur MSI. Ceci est observé pour les stades III, les données pour les stades II à haut risque étant moins formelles (le traitement par 5FU seul n'apparaît pas significatif) compte tenu de la faible taille des effectifs.

Une étude américaine, reposant sur la base de données ACCENT, comportant 7803 patients traités par 5-FU adjuvant ou chirurgie seule, a été menée par D. Sargent (Abstract 3507). Elle a souligné la valeur pronostique favorable sur la survie globale et le temps jusqu'à récurrence du statut MSI pour les cancers de stades II opérés et non traités par chimiothérapie adjuvante, mais pas pour les stades III. Après traitement par 5FU, la valeur pronostique favorable du statut MSI n'était plus objectivée pour les cancers de stades II, mais apparaissait significative pour les stades III. En conséquence, l'auteur concluait, qu'aucun traitement adjuvant ne se justifiait dans les cancers coliques MSI de stade II, compte-

tenu de leur excellent pronostic spontané, mais que le statut MSI ne devait en revanche pas être pris en compte pour un traitement adjuvant à base de 5FU pour les stades III.

Take-home messages

La détermination du statut MSI est utile dans les cancers colorectaux de stade II, car c'est un marqueur de bon pronostic qui rend caduque l'utilisation du 5FU, pour lequel aucun impact délétère ou positif ne semble exister. Elle est indispensable pour les tumeurs de stade II à haut risque pour proposer un éventuel traitement adjuvant qui devra être du FOLFOX et non du 5FU seul.

La détermination du statut MSI n'est pas utile chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III pour décider d'un traitement adjuvant et de son type (FOLFOX ou 5FU).

Statut RAS

Les essais PRIME et PEAK avec le panitumumab et FIRE3 avec le cetuximab ont démontré l'intérêt majeur de la détermination du statut RAS pour sélectionner plus précisément les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique pouvant bénéficier d'anticorps anti-EGFR. Depuis un an l'AMM a donc changé. L'intérêt de mieux sélectionner les patients atteints de cancer colorectal métastatique et susceptibles de bénéficier d'un traitement anti-EGFR grâce à la recherche des mutations rares de RAS, est désormais bien démontré. Les études d'enregistrement en première ligne du cetuximab (OPUS pour la combinaison avec le FOLFOX, CRYSTAL pour celle avec le FOLFIRI) ont fait l'objet d'une présentation avec analyse complémentaire des résultats en fonction du statut RAS (Bokemeyer et al., Abstract 3505, Ciardello et al., Abstract 3506).

Une amélioration des résultats des bras avec cetuximab chez les patients RAS non mutés a été objectivée se traduisant par un meilleur taux de réponse et de survie globale dans les deux essais. À ce titre une survie globale 28 mois contre 20 mois en l'absence de cetuximab (HR 0.69) a été observée dans l'essai CRYSTAL. Par ailleurs, l'effet délétère observé avec le FOLFOX-cetuximab chez les patients porteurs de mutation RAS n'était pas retrouvé avec le FOLFIRI.



A noter que l'analyse des mutations de RAS a été réalisée selon la technique Beaming avec un seuil de mutation choisi de $\geq 5\%$, s'inscrivant dans une méthodologie très sensible.

Take-home messages

Ces 2 études renforcent la nécessité de rechercher le statut RAS complet sur les plateformes d'oncogénétique somatique, afin de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de l'association d'une bi-chimiothérapie associée à un anti-EGFR, et d'exclure cette thérapie ciblée, potentiellement délétère en association à l'oxaliplatine, en cas de mutation RAS.

Mutation KRAS G13D

Comme cela est bien établi, les patients ayant un cancer colorectal métastatique RAS muté ne tirent aucun bénéfice d'un traitement par anti-EGFR, qu'il s'agisse du cetuximab ou du panitumumab. Quelques données rétrospectives avaient cependant suggéré un bénéfice en termes de survies sans progression (SSP) et globale (SG) chez les patients présentant une mutation KRAS de type G13D après traitement par cetuximab en première ligne ou au-delà (De Roock et al. JAMA 2010 ; Tejpar et al. J Clin Oncol 2012).

Une petite étude de phase II a rapporté les résultats, chez 12 patients KRAS G13D mutés, ayant reçu du cetuximab en monothérapie et réfractaire à toutes les molécules actives (fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotécan et bévacizumab) (Schirripa et al., abstract 3524).

Aucune réponse RECIST n'a été observée et seuls 3 patients ont eu une stabilité. Au bout de 6 mois, le taux de contrôle de la maladie était de 0 %. La SSP et la SG étaient respectivement de 1,9 et 7,2 mois. On peut donc conclure, à l'inefficacité de l'anti-EGFR chez les patients porteurs de tumeurs mutées KRAS G13D

Take-home messages

Les patients KRAS mutés G13D ne doivent pas bénéficier d'anti-EGFR.

Mutations de BRAF et ciblage de BRAF.

5 à 10% des cancers colorectaux métastatiques présentent des mutations du gène BRAF et sont grevés d'un très mauvais pro-

nostic. Par conséquent le ciblage thérapeutique de cette population est de première importance. Cependant cette approche par anti-BRAF s'est avérée décevante en monothérapie, contrairement à ce qui a été constaté dans les mélanomes. Ceci s'explique par une activation parallèle de la voie EGFR. En conséquence une stratégie par double ciblage, dans des essais de phase I ou II a été entreprise (anti-BRAF : encorafenib, dabrafenib ou vemurafenib, associé à un anti-EGFR : cetuximab ou panitumumab) n'aboutissant pas à des conclusions définitives, mais s'accompagnant de réponses supérieures à celles observées en monothérapie.

Par ailleurs l'ADN tumoral circulant (ou biopsies liquides) nous offrent l'opportunité de déterminer ce statut bien plus aisément qu'avec les biopsies tumorales et de monitorer l'effet des traitements au cours du temps. Si l'on pense logiquement au sang, une équipe vient de montrer, chez des patients atteints d'histiocytose langerhansienne, qu'il était possible de monitorer dans l'urine la mutation BRAF V600E, présente dans environ la moitié des cas (Abdel-Wahab et al., abstract 11012).

Take-home messages

L'identification de cette population métastatique particulièrement agressive s'avère indispensable pour proposer des essais thérapeutiques. L'identification des mutations BRAF par les plateformes d'oncogénétique moléculaire est à ce titre essentielle.

Profil mutationnel des gènes impliqués dans le cancer colorectal : des disparités à prendre en considération

Les biomarqueurs guidant les thérapies ciblées sont réalisés dans la majorité des cas sur la tumeur primitive, alors que ces traitements s'adressent à des patients métastatiques. Une étude menée par S.Kopetz (abstract 3509) s'est attachée à évaluer la concordance du statut de certains gènes impliqués en pathologie tumorale colorectale, à partir des prélèvements tumoraux de 115 patients. Des discordances ont été observées entre site primitif et métastatique essentiellement pour le gène PI3KCA (53 % ; OR = 6,8 ; $p < 0,001$). En revanche le statut de certains gènes restait concordant. Il s'agissait de : KRAS (89 %), TP53 (82



%), APC (85 %), SMAD4 (71 %), BRAF (83 %) et NRAS (85 %). Par ailleurs ces discordances étaient plus marquées pour les métastases métachrones que synchrones (27% versus 10% respectivement, $p < 0,001$), de même qu'après traitement comportant une ligne de chimiothérapie (30% versus 14% respectivement, $p=0,005$). Dans ce cadre certains gènes présentaient des variations majeures, tels que PI3KCA dont le taux de discordance augmentait de 25 % à 64 % après une ligne de chimiothérapie. Le site métastatique était également incriminé, avec une discordance maximale pour les métastases cérébrales (50 %), suivies par le péritoine (33 %), les poumons (32 %), le foie (19 %) et les ganglions (13 %). La localisation du site primitif avait également un impact : côlon droit : 25 %, côlon gauche : 27 % et rectum : 19 %.

Très logiquement la place des biopsies liquides va se renforcer compte tenu de ces données.

Take-home messages

Le statut mutationnel précis en fonction de la localisation et de l'évolution du cancer colorectal va s'imposer progressivement et devra reposer sur des méthodes fiables et non agressives, comme la biopsie liquide.

Modification du statut mutationnel sous traitement : des arguments supplémentaires pour une médecine de précision

La plupart des études rapportent un taux de concordance élevée entre tumeur primitive et métastase concernant les mutations de certains gènes ayant un rôle pronostique ou prédictif dans le cancer colorectal. Cependant des données récentes indiquent que la pression thérapeutique exercée sur la tumeur pourrait induire des changements de statut et être à l'origine de résistances, notamment aux anticorps thérapeutiques anti-EGFR (Misale et al. Nature 2012, Bardelli et al, Cancer Discovery 2013). Compte-tenu de ces données et dans le même cadre que l'abstract précédent, un travail sur le statut mutationnel de différents gènes impliqués en pathologie colorectale a été mené. Il a concerné les gènes suivants : RAS, NRAS, BRAF, PI3kinase, P53 et APC (Graham et al., abstract 3510). Trente-six échantillons d'ADN

tumoral issu de tumeurs primitive ou métastatique, de 15 patients ayant un cancer colorectal métastatique ont été étudiés. Un prélèvement concernant à la fois la tumeur primitive et au moins 1 métastase était disponible dans 70% des cas. La concordance des mutations entre tumeur primitive et métastase(s) était de 80 %. Cependant un traitement par chimiothérapie, avec ou sans bévacizumab, s'accompagnait d'un doublement de la fréquence allélique mutationnelle et d'une modification des mutations entre tumeur primitive et métastase(s) par rapport aux patients qui ne recevaient pas de traitement ($p = 0,005$). Ces résultats indiquent une modification du statut mutationnel des patients ayant un cancer colorectal métastatique en fonction des traitements administrés, sous-tendue par la sélection de clones initialement minoritaires. Ils plaident également en faveur d'un monitoring moléculaire.

Take-home messages

Le statut mutationnel peut varier sous traitement et rend logique le développement de méthodes de monitoring, comme la détection de mutation sur ADN tumoral circulant





ESSAIS EN COURS au 31 juillet 2014

	TITRE DU PROTOCOLE	SCHEMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS DE L'ŒSOPHAGE				
SAKK 75/08 : Phase III ouvert, pour le carcinome de l'œsophage localement avancé Coordonnateur : Pr L. BEDENNE Co-Coordonnateur : Pr C. MARIETTE	Multimodal therapy with and without cetuximab in patients with locally advanced esophageal carcinoma. An open-label phase II trial	Traitement combiné avec ou sans CETUXIMAB dans le carcinome de l'œsophage localement avancé	SAKK	303 (France : 13)
PRODIGE 26 – CONCORDE : Phase II/III - Carcinomes œsophagiens non opérés traités par FOLFOX-4 et radiothérapie à dose élevée Coordonnateur : Dr G. CREHANGE Co-Coordonnateur : Pr J-F. SEITZ	Carcinomes œsophagiens non opérés traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine (folfox -4) et radiothérapie à dose élevée	FOLFOX-4 + RT 40 Gy + (boost 10 Gy vs 26 Gy)	Centre Georges François Leclerc (CGFL)	Phase II 160 Phase III 252 (56 / 160)
PRODIGE 32 - ESOSTRATE : Phase II/III ★ Coordonnateur : Pr L. BEDENNE Co-coordonnateurs : Pr C. MARIETTE Pr E. DEUTCH	Essai stratégique randomisé de phase II - III dans le cancer de l'œsophage opérable en cas de réponse complète clinique après radiochimiothérapie : chirurgie systématique vs chirurgie de recours en cas de récurrence locorégionale isolée opérable	Chirurgie systématique vs chirurgie de recours en cas de récurrence locorégionale isolée	CHU DIJON	En cours d'ouverture
CARDIA				
FFCD 0901-CARDIA : Phase II monobras multicentrique ADK de l'estomac et de la JOG Coordonnateur : Pr. C. MARIETTE Co-Coordonnateur : Pr. O. BOUCHE	Essai évaluant l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie péri-opératoire par 5FU-cisplatine - cetuximab dans les adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction œsogastrique	6 cures (5 FU CISPLATINE + CETUXIMAB) suivi chirurgie + survie 6 cures (5 FU CISPLATINE + CETUXIMAB)	FFCD	65 (65) CLOS



ESTOMAC

PRODIGE 17 (ACCORD 20) : Phase II randomisée, adénocarcinome de l'œsophage, du cardia et de l'estomac localement avancé ou métastatique (MEGA) <i>Coordonnateur :</i> Dr D. MALKA <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB	Essai de phase II randomisé multicentrique évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie seule ou combinée à l'AMG 102 ou au panitumumab en traitement de première ligne chez des patients atteints d'adénocarcinome oesogastrique localement avancé (non résécable) ou métastatique	FOLFOX 4 vs FOLFOX 4 + panitumumab vs FOLFOX 4 + AMG102	UNICANCER	180 (180) CLOS
PRODIGE 19 - ADCI (FFCD 1103) : Phase II/III adénocarcinomes gastriques résécables à cellules indépendantes <i>Coordonnateur :</i> Pr C. MARIETTE <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr A. ADENIS	Essai randomisé multicentrique évaluant l'intérêt d'une stratégie de chirurgie première vs chimiothérapie première dans les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes résécables.	Chirurgie première vs chimiothérapie première (Chimiothérapie ECF)	CHRU Lille	PII : 84 PIII (230) PII (28 / 84)

PANCRÉAS

FFCD 1004 - PRODIGE – GERCOR : Pharmacogénétique de la gemcitabine (impact du statut CDA sur les toxicités liées à la gemcitabine) <i>Coordonnateur :</i> Dr L. DAHAN <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr J. CICCOLINI	Pharmacocinétique de la gemcitabine : étude de l'impact du polymorphisme génétique dans la cytidine déaminase (CDA) sur la toxicité dans les adénocarcinomes pancréatiques réséqués.	Traitement adjuvant d'un ADK du pancréas par gemcitabine	FFCD	120 (120)
PRODIGE 24 (ACCORD 24) : Phase III, adénocarcinome du pancréas exocrine <i>Coordonnateur :</i> Pr. T. CONROY <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr P. RAT	Essai de Phase III randomisé multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine versus une association de 5-fluorouracile et acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (mfolforinox) chez des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique	Traitement par gemcitabine versus mfolforinox 6 mois	UNICANCER	490 (188)
Cohorte Ampullome : Étude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome watérien dégénéré ★ <i>Coordonnateur :</i> Pr. J. TAÏEB	Étude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome watérien dégénéré		FFCD	400 (0) En cours d'ouverture



PANCRÉAS (suite)

PRODIGE 35 - PANOPTIMOX 01 :
Evaluation du folfirinix avec ou sans maintenance ★

Coordonnateur :
Dr L. DAHAN

Evaluation du Folfirinix avec ou sans maintenance par LV5FU2 et du FIRGEM chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique

Bras A : FOLFIRINOX ou
Bras B : FOLFIRINOX avec entretien par LV5FU2 ou
Bras C : FIRGEM

FFCD

Phase II : 276
(0)

Phase III : 482
(0)

CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS

IDEA :
Phase III, cancers du côlon stade III réséqués

Coordonnateur :
Pr T. ANDRE
Co-Coordonnateur :
Pr J. TAÏEB

A phase III randomized trial investigating the duration of adjuvant therapy with the modified folfox 6 regimen (3 versus 6 months) for patients with stage III colon cancer

FOLFOX 4 simplifié 3 mois vs 6 mois

GERCOR

2022
(2000)

PRODIGE 13 (FFCD 0902) :
Phase III, surveillance post-opératoire

Coordonnateur :
Pr C. LEPAGE
Co-Coordonnateurs :
Pr A. ADENIS
Pr L. BEDENNE

Surveillance post opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou III. Étude prospective de phase III, multicentrique

Surveillance standard vs surveillance renforcée +/- ACE

FFCD

1928
(1715)

PRODIGE 22 (FFCD 1003) :
Phase II randomisée, cancers coliques résécables (localement avancés)

Coordonnateur :
Pr M. KAROUI
Co-Coordonnateur :
Pr J. TAÏEB

Étude de phase II randomisée de chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX-4 avec ou sans Cetuximab vs Chirurgie d'emblée dans le cancer colique localement avancé

CT néoadjuvante par FOLFOX 4 avec ou sans cetuximab vs chirurgie d'emblée. (Kras mutés et Kras non mutés)

APHP

165
(53)

PETACC 8 :
Phase III Internationale surveillance de l'étude ★

Coordonnateur :
Pr J. TAÏEB

Phase III. Traitement adjuvant du cancer du colon de stade III complètement réséqué par folfox-4 versus folfox-4 plus cetuximab

Folfox 4 + Cetux versus Folfox 4

FFCD

2563
(2563)

PRODIGE 34 (ADAGE) ★

Coordonnateur :
Pr T. APARICIO

Étude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus

Groupe 1 (Patients aptes à recevoir une bichimiothérapie) : FOLFOX 4 ou XELOX vs LV5FU2
Groupe 2 (Patients inaptes à recevoir une bichimiothérapie) : observation vs LV5FU2

FFCD

Groupe 1 : 598
Groupe 2 : 776

En cours d'ouverture



CANCERS COLORECTAUX METASTATIQUES

FFCD 0604 Phase II - Cancers colorectaux métastatiques génotype UGT1A1 7/7 <i>Coordonnateur :</i> Pr T. LECOMTE	Essai de phase II multicentrique, évaluation le G-CSF en prophylaxie primaire associé au schéma de chimiothérapie folfiri + bévacizumab en 1 ^{ère} ligne dans le cancer colorectal métastatique chez des patients homozygotes pour le polymorphisme UGT1A1*28 du promoteur du gène codant pour l'enzyme UGT1A1	Folfiri + Bévacizumab en 1 ^{ère} ligne + G-CSF	FFCD	20 (20)
PRODIGE 7 (ACCORD 15) : Phase III, carcinose péritonéale CHIP après résection d'une carcinose péritonéale <i>Coordonnateur :</i> Dr F. QUENET <i>Co-Coordonnateurs :</i> Dr D. ELIAS Dr O. GLEHEN	Essai de phase III évaluant la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale préopératoire (CHIP) après résection maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique	Chirurgie maximale de la carcinose + CHIP vs chirurgie maximale de la carcinose seule	UNICANCER	266 (264)
PRODIGE 25 (FFCD1101-FOLFA) Phase II randomisée chez des patients ★ <i>Coordonnateur :</i> Dr J-L LEGOUX	Étude de phase II randomisée évaluant l'aflibercept associé au schéma LV5FU2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résécables	LV5FU2 vs LV5FU2 + aflibercept	FFCD	118 (0)
PRODIGE 9 (FFCD 0802) : Phase III randomisée, 1 ^{ère} ligne de chimiothérapie <i>Coordonnateur :</i> Pr T. APARICIO <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr J. BENNOUNA	Essai de phase III randomisé comparant l'efficacité de séquences thérapeutiques associant folfiri + BEVACIZUMAB associées ou non au maintien du bevacizumab pendant les intervalles libres de chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique	Maintient du Bevacizumab pendant pause de chimiothérapie vs pas de traitement	FFCD	494/492
FFCD 1302 Phase II monobras - 1 ^{ère} ligne FOLFIRI + AFLIBERCEPT CCR métastatique ★ <i>Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr O. COLUSSI	Efficacité et tolérance de l'Aflibercept associé à une chimiothérapie par folfiri en 1 ^{ère} ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique	Folfiri + Aflibercept jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	FFCD	54 (0)
PRODIGE 20 Phase II randomisée de traitement de 1 ^{ère} ligne chez les sujets âgés 75 ans ou plus <i>Coordonnateur :</i> Pr T. APARICIO <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr E. FRANCOIS	Evaluation de la tolérance du Bevacizumab en association avec une chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne chez les patients de 75 ans et plus avec un adénocarcinome colorectal métastatique	CT FOLFOX , FOLFIRI ou LV5FU2 avec ou sans avastin	CHU Dijon	102 (102) CLOS



CANCERS COLORECTAUX METASTATIQUES (suite)

PRODIGE 18 (ACCORD 22) : Phase II, randomisée de 2 ^{ème} ligne chez des patients kras sauvage <i>Coordonnateur :</i> Pr J. BENNOUNA <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr M. HEBBAR	Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine associée au cétuximab ou au bevacizumab, chez des patients KRAS sauvage, atteints d'un cancer colorectal métastatique, en progression après une 1 ^{ère} ligne de traitement avec bevacizumab	CT à base de fluoropyrimidine +/- cétuximab ou +/- bevacizumab dans CCR M+ en progression après une 1 ^{ère} ligne de traitement avec bevacizumab	UNICANCER	132 (103)
FFCD - 1201 (DEBIRI) : Phase II, monobras, 1 ^{ère} ligne chez des patients avec M+ hépatiques du CCR <i>Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr S. PERNOT	Traitement intra artériel par des microbilles chargées d'irinotecan (debiri) concomitant à une chimiothérapie systémique par folfox chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques non résécables	Traitement intra-artériel des métastases hépatiques associées au FOLFOX	FFCD	58 (6)
PRODIGE 14 (ACCORD 21) <i>Coordonnateur :</i> Pr M. YCHOU <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr R. ADAM	Patients porteurs d'un cancer du colon avec métastases hépatiques	1) Bi-chimiothérapie (Folfiri ou Folfox 4 + bévacicumab ou cétuximab, selon le statut KRAS) ou 2) Tri-chimiothérapie (Folfirinox + bévacicumab ou cétuximab, selon le statut KRAS)	UNICANCER	256 (210)
FFCD 1404 - REGOLD ★ <i>Coordonnateur :</i> Pr T. APARICIO	Étude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du regorafenib chez les patients de 70 ans et plus atteints d'un adénocarcinome colorectal	Regorafenib 160 mg	FFCD	Phase II : 42 En attente d'ouverture
PRODIGE 28 – UGCI 27 TIME : Phase II randomisée <i>Coordonnateur :</i> Dr V. BOIGE <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr O. BOUCHE	Traitement d'entretien par cetuximab vs observation en cas de CCR M+ avec gène KRAS sauvage répondeur ou contrôlé après 8 cycles de FOLFIRI plus cetuximab	8 cycles de FOLFIRI + cetux puis randomisation cetux vs observation	UNICANCER	136 (5)



CANCERS DU RECTUM

FFCD 1102 : Phase II, première ligne par FOLFIRINOX pour cancer du rectum avec métastases synchrones non résecables Coordonnateur : Dr J-B. BACHET Co-Coordonnateur : Pr P. ROUGIER	Étude de phase II : Traitement de première ligne par Folfirinox pour les patients ayant un cancer du rectum avec métastases synchrones non résecables	FOLFIRINOX pour cancer du rectum avec métastases synchrones non résecables	FFCD	65 (38)
PRODIGE 23 (ACCORD 23) : Phase III, adénocarcinome du rectum localement avancé sous péritonéal Coordonnateur : Pr T. CONROY	Étude randomisée multicentrique de phase III comparant une radiochimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie néoadjuvante Folfirinox suivie de radiochimiothérapie préopératoire pour les patients atteints de cancers du rectum localement avancés (PRODIGE - GERCOR-SFRO)	FOLFIRINOX suivie de radiochimiothérapie préopératoire	UNICANCER	460 (148)

VOIES BILIAIRES

PRODIGE 12 (ACCORD 18) : Voies biliaires adjuvant Coordonnateur : Dr E. BOUCHER Co-Coordonnateur : Pr J-M. PHELIP	Essai de phase III multicentrique randomisé, comparant l'effet d'une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine-oxaliplatine à 85 mg/m ² (GEMOX 85) à une surveillance, chez des patients opérés d'un cancer des voies biliaires	GEMOX vs Surveillance	UNICANCER	190 (188)
---	---	-----------------------	-----------	--------------

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

PRODIGE 10 : Phase II randomisée, CHC non résécable Coordonnateur : Pr E. ASSENAT Co-Coordonnateur : Dr V. BOIGE		sorafenib vs sorafenib + GEMOX	Montpellier CAC	92 (92) CLOS
PRODIGE 11 (FFCD 0803) : Phase III, CHC non résécable CHILD A Coordonnateur : Dr J-L. JOUVE Co-Coordonnateur : Dr J. DENIS	Essai randomisé Sorafenib - pravastatine vs sorafenib seul pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire Child-Pugh A	sorafenib vs sorafenib + pravastatine	CHU Dijon	474 (323)



CARCINOME HEPATOCELLULAIRE (suite)

PRODIGE 16 (FFCD 0905) : Phase II randomisée, CHC localisés non opérables Coordonnateur : Pr M HEBBAR Co-Coordonnateurs : Pr T. DE BAERE Dr J-D. GRANGE		Chimioembolisation + placebo vs Chimioembolisation + sunitinib	FFCD	PII 76 (79) PIII + 120 (0) CLOS
PRODIGE 21 : Phase II randomisée, CHC CHILD B Coordonnateur : Pr. J-F. BLANC Co-Coordonnateur : Dr E. BOUCHER	Essai de phase II randomisé comparant l'administration en continu de sorafenib (800mg/j) ou de pravastatine (40 mg/j) ou de l'association sorafenib-pravastatine ou des soins de support pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose Child B	Sorafenib vs pravastatine vs sorafenib + pravastatine vs soins de support	CHU Bordeaux	160 (113)
FFCD 1307 – IDASPHERE II : Phase II monobras, traitement des CHC non résécables par chimioembolisation avec microbilles chargées en Idarubicine ★ Coordonnateur : Dr B. GUIU Co-Coordonnateurs : Dr J.C. BARBARE Pr Ph. MERLE	Chimioembolisation des carcinomes hepatocellulaires ne relevant pas d'un traitement curatif, par billes chargées en idarubicine	Traitement intra-artériel (CHE) par microbilles chargées en idarubicine	FFCD	91 (0)

CANCER ANAL

FFCD 0904 : Phase I - Phase II - Carcinomes épidermoïdes de l'anus localisés Coordonnateur : Pr T. APARICIO Co-Coordonnateur : Dr V. VENDRELY	Essai de phase I-II de radiochimiothérapie associée au panitumumab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes localisés de l'anus	Radiochimiothérapie associée au Panitumumab	FFCD	PI 9 à 18 (8) PII 40 (0)
---	---	---	------	---------------------------------

TUMEURS ENDOCRINES

Cohorte carcinome endocrine peu différencié CEPD Coordonnateur : Dr T. WALTER Co-Coordonnateur : Pr G. CADIOT	Description de la prise en charge des carcinomes endocrines peu différenciés.	Enquête de pratique	FFCD	(313)
FFCD 0906 - STREPTOTOX : Étude observationnelle rétrospective et prospective Coordonnateur : Dr C. Lombard Bohas	Étude de l'évolution de la fonction rénale chez des patients traités par Streptozocine pour une tumeur endocrine digestive métastatique ou localement avancée	Étude de l'évolution de la fonction rénale chez des patients traités par streptozocine	FFCD	140 Rétrospectif : 110 / (110) Prospectif : 30 / (30) CLOS



TUMEURS ENDOCRINES

FFCD 1104 - EVACEL : Phase II monobras : Métastases hépatiques des TE digestives Coordonnateur : Dr T. WALTER Co-Coordonnateur : Pr T. DE BAERE	Everolimus comme traitement après embolisation ou chimioembolisation de métastases hépatiques de tumeur endocrine digestive	CEL + évérolimus	FFCD	72 (32)
FFCD 1301- REMINET - PRODIGE 31 Phase III, tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques non résécables ★	Étude européenne multicentrique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant le lanréotide en traitement d'entretien chez des patients avec tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques non résécables après un traitement de première ligne	Lanréotide en entretien du contrôle tumoral après la 1 ^{ère} ligne de CT	FFCD	Phase II 118 (0) Phase III 104 (0)
Coordonnateur : Pr C. LEPAGE Co-Coordonnateurs : Dr T. WALTER Pr E. MITRY				

COHORTE TUMEURS RARES

Cohorte tumeurs rares Coordonnateur : Pr J-F. EMILE	Objectif de faire progresser les connaissances sur les tumeurs rares digestives en constituant de grandes séries multicentriques de patients atteints de ces tumeurs		FFCD	(65)
---	--	--	------	------

ADENOCARCINOMES DE L'INTESTIN GRELE

FFCD 1405 (BALLAD - France) ★ Coordonnateur : Pr T. APARICIO	Étude évaluant le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour l'adénocarcinome de l'intestin grêle	<u>Groupe 1</u> : patients pour qui le bénéfice d'une CT adj n'est pas certain (observation versus CT par LV5FU2/capécitabine seule ou associée à l'oxaliplatine) <u>Groupe 2</u> : patients pour qui le bénéfice d'une CT adj est certain (LV5FU2/capécitabine +/- oxaliplatine)	CHU Dijon	100 patient pour la France En attente d'ouverture
---	---	---	-----------	---

★ Essai à venir



AGENDA DE RENTRÉE DE LA FFCD

Mardi 9 septembre 2014

Conseil Scientifique FFCD

Ecole des Beaux Arts

14, rue Bonaparte - 75006 - PARIS

Mardi 9 septembre 2014

Conseil Scientifique PRODIGE

Ecole des Beaux Arts

14, rue Bonaparte - 75006 - PARIS

Du 26 au 30 septembre 2014

ESMO 2014

IFEMA - Feria de Madrid

28042 - Madrid - Spain

<http://www.esmo.org>



Du Jeudi 16 octobre au vendredi 17 octobre 2014

COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

SAINT ETIENNE

Ecole National Supérieure des Mines

Espace Fauriel - 9, rue Ponchardier - St Etienne

<http://www.ffcd.fr/index.php/actu/280>



ASCO 2015 ANNUAL MEETING

29 mai - 2 juin 2015

Organisateur : ASCO

Renseignements - Inscriptions : am.asco.org

Lieu : McCormick Place - Chicago - États-Unis