

La **LETTRE** **FFCD**

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

Numéro 13 - Janvier 2010

<http://www.ffcd.fr/>



SOMMAIRE

▶ Editorial du Président	3
<i>Laurent bedenne</i>	
▶ La fondation A.R.C.A.D	4
<i>Mariella de Bausset</i>	
▶ Traitements anti-angiogénique et tumeurs endocrines digestives	6
<i>Emmanuel Mitry</i>	
▶ Prodige 13 : surveillance post-opératoire	8
<i>Côme Lepage</i>	
▶ Nouveautés sur les traitements adjuvants des cancers du côlon en 2009	10
<i>Thomas Aparicio</i>	
▶ Traitement adjuvant du cancer colique : vers un traitement plus court ? L'étude IDEA	11
<i>Julien Taïeb</i>	
▶ PRODIGE 9 - NADEGE	12
<i>Thomas Aparicio</i>	
▶ Essai PRODIGE 11 - ANGH - FFCD0803	13
<i>Jean-Louis Jouve</i>	
▶ Présentation de l'étude DATECAN	14
<i>Franck Bonnetain pour le groupe DATECAN</i>	
▶ Congrès ESMO - Berlin 2009	18
Actualité anti-EGFR et cancer colorectal	
<i>Frédéric Di Fiore</i>	
▶ Des nouvelles du site internet de la FFCD	21
<i>Bruno Buecher, Roger Faroux, Fadil Masskouri</i>	
Les futurs rendez-vous de la FFCD	
▶ État d'avancement des essais de la FFCD	22
Les essais en cours	22
Les essais clos aux inclusions et en cours de suivi	24
Les essais à venir	25
▶ Les cours intensifs de cancérologie digestive de 2009	26
XXI^{ème} Journée Scientifique de la FFCD	
▶ Les congrès internationaux	27



**La FFCD vous
présente ses
meilleurs voeux
pour cette
nouvelle année**



ÉDITORIAL

Chères amies, chers amis,

Engagée dans des coopérations et partenariats, la FFCD doit-elle se fondre dans un ensemble ou affirmer une spécificité ? En 2007, dans l'euphorie du PRODIGE naissant, ayant proposé de tout mettre en commun, nous avons été déçus par la volonté du GD-FNCLCC de garder un conseil scientifique distinct du CS commun PRODIGE. Avec le recul nos collègues avaient peut-être raison, nos deux groupes ont une personnalité dont le maintien enrichit sans doute le partenariat. Le petit conseil scientifique FFCD résiduel n'était guère satisfaisant, on y évoquait les études de phase II non randomisées, les GIST et les lymphomes, sujets passionnants mais part limitée de l'oncologie digestive. Une réflexion sur l'identité de la FFCD était donc le sujet du séminaire du 23 octobre dernier.

Cette réflexion est partie du constat que manquaient les essais stratégiques simples et fédérateurs qui sont notre principal intérêt, et de l'intuition que bien des centres n'incluaient plus faute d'essais destinés aux malades qu'ils prennent en charge.

L'enquête RCP de septembre, à laquelle 48 centres investigateurs ont répondu, a permis de vérifier que seuls 5% des 1237 patients vus au cours de 2 RCP consécutives avaient été inclus dans des essais. Dans 84% des cas il n'y avait pas d'essai ouvert dans le centre correspondant au patient discuté, ce qui peut refléter une offre inadaptée, mais aussi l'ouverture insuffisante des essais. Ce point devra être éclairci. Il faut ici rappeler que les EMRC peuvent aider aux démarches pour ouvrir des essais dans les établissements de soins n'ayant pas d'ARC.

Lors du séminaire nous avons recensé les situations fréquentes non couvertes par des essais, afin d'orienter la discussion dans les sous groupes PRODIGE vers, par exemple, les essais stratégiques dans le CCR métastatique, le cancer de l'œsophage et du pancréas, mais aussi le CHC Child B ou après échec du sorafenib.

Pour favoriser l'émergence de ce type d'essais, il a donc été décidé que le conseil scientifique de la FFCD aborderait toutes les situations et tous les types d'essais, pour mieux préparer les discussions lors du conseil scientifique PRODIGE.

Enfin pour connaître les attentes actuelles des investigateurs de la FFCD, sera lancée en 2010 une grande enquête sur leur point de vue concernant la recherche clinique, la recherche de transfert, le degré de complexité acceptable pour répondre à des questions méthodologiques (monitoring, qualité de vie, études médico-économiques) ou pour permettre à un partenaire industriel de déposer un dossier d'AMM. Par ailleurs le rôle du Groupe de Relecture des Protocoles (GRAP) sera réévalué : il devra s'attacher à simplifier les cahiers d'observation pour les délester des données jamais exploitées. Cette manie avait été joliment appelée le syndrome du « would it not be nice to know that » par John Northover au St Mark's Hospital.

Bonne année à toutes et tous, il y a 50 ans paraissait Zazie dans le Métro, je vous laisse deviner comment elle aurait présenté ses vœux (ainsi que le regretté Pierre Desproges).

Laurent Bedenne
Président de la FFCD



La fondation ARCAD **Aide et Recherche en Cancérologie** **Digestive** **Une fondation privée au service des** **patients et des soignants**

Face à l'incidence des cancers digestifs, la fondation ARCAD, reconnue d'utilité publique par décret du conseil d'Etat le 22 décembre 2006, a été créée dans la continuité des travaux de recherche de ses fondateurs, le Professeur Aimery de Gramont, le GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) et la FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive).

La fondation A.R.C.A.D est la seule fondation de recherche reconnue d'utilité publique en France dédiée à la lutte contre les cancers digestifs.

Elle a pour missions statutaires d'optimiser les soins et l'information des patients, de promouvoir la recherche clinique, de sensibiliser la population ainsi que les acteurs de santé pour une prévention et un dépistage accrus.

Ses objectifs ?

- créer un pôle de réflexion commune, une synergie à l'impact national et international grâce au concours de tous les acteurs de santé partenaires de la fondation: sociétés savantes, acteurs de la lutte contre le cancer, associations de patients.

- favoriser le financement privé de la recherche clinique grâce à un «label» de transparence et une défiscalisation maximale pour les donateurs, qu'ils soient entreprises ou particuliers.

Une fondation de recherche pour les professionnels de santé

La fondation soutient depuis sa création les professionnels de santé dédiés à la lutte contre les cancers digestifs.

Au-delà des programmes de recherche que son conseil d'administration a décidé de conduire, (activité opérationnelle), la fondation aide aussi les investigateurs (activité distributive), sur simple sollicitation spontanée, à réaliser des projets de recherche clinique innovants après sélection par le conseil scientifique et décision souveraine du conseil d'administration.

Une fondation au service des patients

La fondation a placé le patient au cœur de son action. Pour y répondre, elle a initié dès sa création de nombreux programmes au service des patients et de leurs proches : éditions de guides d'information sur les pathologies digestives, forums, amélioration de l'accueil et des soins dans les hôpitaux de jour...

Si la fondation ARCAD dépend de la générosité de ses donateurs, elle ne peut néanmoins développer son impact sans l'appui et le concours des médecins.

Les professionnels de santé sont donc appelés non seulement à « s'approprier » cette fondation afin de contribuer à son développement mais aussi à faire connaître l'action de la fondation auprès de leurs patients via son site internet : www.fondationarcad.org.

Mariella de Bausset

Secrétaire Générale
Fondation A.R.C.A.D



FONDATION ARCAD

** CONSEIL D'ADMINISTRATION **

Professeur Aimery de Gramont, Président

Professeur de médecine AP-HP, service oncologie médicale, hôpital Saint-Antoine, Paris

Professeur Philippe Rougier, Vice-Président

Professeur de médecine AP-HP, service hépato gastro-entérologie et oncologie digestive, hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Madame Mariella de Bausset, Secrétaire Générale

Conseil en droit et communication

Madame Laure de Gramont, Trésorière

Agent littéraire et conseil en communication

Association GERCOR - Groupe Coopérateur Multi-disciplinaire en Oncologie

Docteur Philippe Colin

Médecin radiothérapeute en oncologie médicale, polyclinique de Courlancy, Reims

Association FFCD - Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

Professeur Laurent Bedenne

Hépatogastroentérologue au CHU le Bocage, Dijon et président de la FFCD

Professeur Harry Bleiberg

Oncologue, MD, PhD, Institut Jules Bordet, Bruxelles, Belgique

Monsieur Xavier Romier

Division Equities & Commodities, BNP Paribas

Un représentant du laboratoire Roche

Monsieur Jean-Marc Pinguet

Directeur Marketing Oncologie/Hématologie, Roche

Un représentant de la Direction de la Recherche Clinique et du Développement (AP-HP)

Monsieur Christophe Misse

Directeur

** CONSEIL SCIENTIFIQUE **

Professeur Christophe Louvet, Président

Oncologue médical, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Professeur Thierry André

Oncologue médical, CHU Pitié Salpêtrière, Paris

Professeur Olivier Bouché

Gastroentérologue, CHU Robert Debré, Reims

Professeur Jean-François Bosset

Radiothérapeute, CHU Jean Minjot, Besançon

Professeur Etienne Dorval

Gastroentérologue, CHU Trousseau, Tours

Professeur Jean Faivre

Gastroentérologue, CHU Bocage, Dijon

Professeur Pascal Hammel

Gastroentérologue, Hôpital Beaujon, Clichy

Professeur Laurent Hannoun

Chirurgien, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Docteur Jean-Michel Lantz

Chirurgien, Clinique Orangerie, Strasbourg

Docteur Gérard Lledo

Hépatogastroentérologue, Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon

Docteur Geneviève Monges

Anatomopathologiste, Institut Paoli Calmettes, Marseille

Professeur Emmanuel Tiret

Chirurgien, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Docteur Christophe Tournigand

Oncologue médical, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Professeur Jean-Claude Trinchet

Gastroentérologue, Centre Jean Verdier, Bondy

Professeur Marc Ychou

Gastroentérologue, Centre Val d'Aurelle, Montpellier

Professeur Valérie Vilgrain

Radiologue, Hôpital Beaujon, Clichy



TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES ET TUMEURS ENDOCRINES DIGESTIVES

L'utilisation des molécules ayant une action anti-angiogénique est potentiellement intéressante dans le traitement des tumeurs endocrines digestives (TED) qui sont habituellement des tumeurs hypervascularisées. Les études précliniques ont montré que l'expression du VEGF était corrélée à la densité des microvaisseaux et à la progression tumorale des TED [1, 2]. Plusieurs molécules anti-angiogéniques, utilisées seules ou en association avec une chimiothérapie ont été évaluées.

BEVACIZUMAB

Un essai de phase II randomisé a comparé un traitement par bevacizumab ou par PEG interféron-alpha-2b chez 44 patients atteints d'une TED localement avancée ou métastatique [3]. Le taux de contrôle de la maladie (95% *vs* 68%) et la survie sans progression à 18 semaines (95% *vs* 68%) étaient supérieurs dans le bras bevacizumab. Une évaluation fonctionnelle de l'activité anti-angiogénique par tomographie de perfusion a montré une réduction rapide (évaluation à J2) du flux (-49%), du volume sanguin (-42%) et de la perméabilité vasculaire (-44%) dans le bras bevacizumab (Figure 1). La place des nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, actuellement encore en cours d'évaluation, sera probablement importante dans l'estimation précoce de l'efficacité des traitements anti-angiogéniques à l'avenir.

Dans une autre étude chez 29 patients, l'association bevacizumab plus temozolomide, un analogue par voie orale de la dacarbazine, a permis d'obtenir un taux de réponse partielle de 14% et un taux de stabilisation tumorale de 79%, avec une tolérance acceptable [4]. Aucune réponse objective, mais un taux de stabilisation tumorale de 92% ont été observés chez les patients avec TED intestinale (« carcinoïde »). Pour les patients avec TED pancréatique, le taux de réponse objective était de 24% et le taux de stabilisation tumorale de 70%. Il est cependant difficile dans cette étude non randomisée de savoir quel est l'apport réel du bevacizumab par rapport à la chimiothérapie.

Les résultats très préliminaires de deux études de phase II évaluant une association de chimiothérapie par oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX) en association avec le bevacizumab dans le traitement des TED digestives ont été présentés lors du congrès de l'ASCO GI 2008. Chez 13 patients avec TED progressive, l'association FOLFOX-6 modifié plus bevacizumab à la dose de 5mg/kg toutes les deux semaines a permis d'obtenir un contrôle tumoral dans 100% des cas avec 50% de réponses objectives en cas de TED duodéno-pancréatiques et 17% de réponses objectives en cas de TED du tube digestif [5]. Les résultats étaient tout à fait comparables chez 13 autres patients traités par l'association XELOX plus bevacizumab dans une autre étude [6]. Là encore, il sera difficile pour ces deux études de préciser le bénéfice réellement lié au traitement anti-angio-

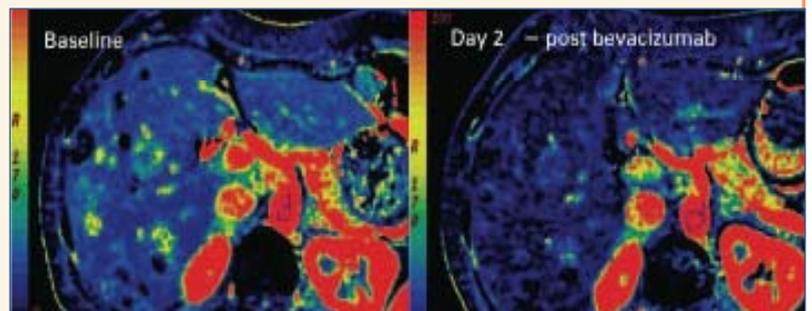


Figure 1. Efficacité précoce du bevacizumab en imagerie fonctionnelle (tomodensitométrie de perfusion) [3]



giogénique et celui lié à la chimiothérapie par oxaliplatine.

En France, l'étude de phase II BETTER, dont les inclusions viennent de se terminer récemment, a évalué l'intérêt des associations capécitabine plus bevacizumab et 5-fluoro-uracile/streptozotocine plus bevacizumab dans le traitement de première ligne des TED

avancées évolutives, du tube digestif et pancréatiques respectivement. Les résultats d'efficacité ne sont pas encore connus mais des données préliminaires portant sur les 40 premiers patients inclus ont été rapportées et suggèrent la bonne tolérance et faisabilité de ces associations [7].

SUNITINIB

Le sunitinib, qui avait montré des résultats spectaculaires en phase I (Figure 2) [8] et encourageants en phase II [9], vient de démontrer sa supériorité sur le placebo dans une étude de phase III ayant inclus des patients avec TED duodéno-pancréatique bien différenciée avancée et évolutive [10]. L'objectif principal de l'étude, montrer une amélioration significative de la survie sans progression après traitement par sunitinib, a été atteint dès l'analyse intermédiaire portant sur 112 patients (sur les 340 initialement prévus). La survie sans progression médiane était de 11,1 mois pour les patients recevant le sunitinib, contre 5,5 mois dans le groupe placebo (HR = 0,4, $p < 0,001$) (Figure 3). La tolérance du traitement à la dose de 37,5 mg par jour en continu était acceptable.

En conclusion, les résultats des essais cliniques récents laissent penser que les traitements anti-angiogéniques pourraient très rapidement devenir une option thérapeutique majeure dans la prise en charge des TED. Les résultats définitifs des études en cours permettront de préciser l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en association à la chimiothérapie, mais des études comparatives de phase III seront nécessaires pour pré-



Figure 2. Réponse tumorale majeure après traitement par sunitinib d'une tumeur endocrine rectale [8]

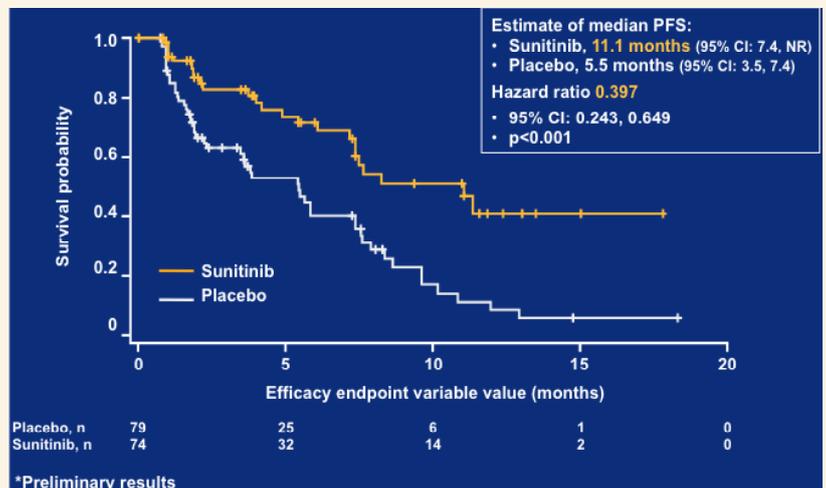


Figure 3. Etude sunitinib contre placebo. Survie sans progression [10]

ciser ses indications. Le sunitinib peut d'ores et déjà être considéré comme une option thérapeutique valable dans le traitement des TED pancréatiques avancées évolutives (mais sans AMM pour le moment). Des études futures devront préciser sa place par rapport aux autres traitements disponibles (chimiothérapie associant streptozotocine, 5-fluoro-uracile et/ou adriamycine notamment)



et ses indications préférentielles.

Emmanuel Mitry

Bibliographie

1. Zhang J, Jia Z, Li Q, Wang L, Rashid A, Zhu Z, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007;109:1478-86.
2. Couvelard A, O'Toole D, Turley H, Leek R, Sauvanet A, Degott C, et al. Microvascular density and hypoxia-inducible factor pathway in pancreatic endocrine tumours: negative correlation of microvascular density and VEGF expression with tumour progression. *Br J Cancer* 2005;92:94-101.
3. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316-23.
4. Kulke MH, Stuart K, Earle CC, Bhargava P, Clark JW, Enzinger PC, et al. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2006;24:4044.
5. Bergsland EK, Ko AH, Tempero M, Uy J, Weber T, Korn WM, et al. Phase II trial of FOLFOX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2008 abstract 216*.
6. Kunz PL, Kuo T, Kaiser HL, Norton JA, Ford JM, Fisher GA. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors: Preliminary results. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2008 abstract 167*
7. Mitry E, Ducreux M, Dominguez S, Louvet C, Seitz JF, Smith D, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced/metastatic gastro-entero-pancreatic tumours: interim safety results from the phase II

BETTER study. *Eur J Cancer supplements* 2009;7:383.

8. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozach S, Lassau N, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25-35.
9. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Piccus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-10.
10. Raoul JL, Niccoli P, Bang JY, Borbath I, Lombard-Bohas C, Metrakos P, et al. Sunitinib (SU) vs placebo for treatment of progressive, well-differentiated pancreatic islet cell tumours: results of a phase III, randomised, double-blind trial. *Eur J Cancer supplements* 2009;7:361.

PRODIGE 13 : SURVEILLANCE POST-OPÉRATOIRE DES CANCERS COLORECTAUX STADES II ET III OPÉRÉS A VISÉE CURATIVE

La surveillance postopératoire des cancers colorectaux opérés à visée curative repose sur les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive reprises de la conférence de consensus de 1998. L'hétérogénéité des études ne permet pas de définir quels examens doivent être pratiqués et à quel rythme. Il semble que la détection plus précoce des récidives et la possibilité d'une résection chirurgicale améliorent la survie. Le scanner est plus sensible que l'échographie pour la détection des métastases hépatiques asymptomatiques, mais le bénéfice d'une telle stratégie n'est pas connu. Quant à la radiographie pulmonaire, elle ne permettrait finalement de diagnostiquer que peu de métastases pulmonaires à un stade curable. Le scanner thoracique présente une sensibilité, d'environ 70%, plus importante que la



preuve publiée de l'intérêt de l'avance au diagnostic qu'il fournit. Ainsi dans les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology le scanner thoracique a été choisi pour la surveillance sur avis d'expert uniquement parce que le scanner abdominal avait été retenu pour la surveillance hépatique. Enfin il faut garder à l'esprit que le scanner est un examen irradiant.

Quant au dosage de l'ACE, dans la métaanalyse de Figueredo et al. (BMC ; 2003) l'analyse par sous-groupe suggère que le dosage d'ACE est associé à une réduction du taux de mortalité. Cependant les dosages n'étaient pas effectués de manière identique dans les différents essais (même rythme dans les 2 bras dans 3 études, dosé ou pas dans 2 essais, dosé à un rythme différent avec d'autres examens dans la dernière). On ne peut donc pas analyser une différence ; c'est une faute majeure dans l'interprétation de cette méta-analyse. L'étude de Northover et al. (JAMA ; 1994) n'avait pas montré de bénéfice en terme de survie d'un suivi intensif de l'ACE. Une étude plus récente (Wichmann et al. Anticancer Res 2000) suggère une utilité potentielle pour 7,5% des patients. Les recommandations concernant l'ACE sont ainsi très disparates. Ce dosage reste optionnel pour le TNCD, tandis qu'il est recommandé tous les 3 mois pendant au moins 3 ans pour l'American Society of Clinical Oncology 2005.

Prodige 13 teste pour les cancers colorectaux stade II ou III réséqués à visée curative d'une part l'intérêt d'une surveillance régulière de l'ACE contre pas de surveillance de l'ACE, et d'autre part l'intérêt d'utiliser le scanner thoraco-abdomino-pelvien dans la surveillance contre l'échographie abdominale et la radiographie pulmonaire seules (cf. schéma de l'étude).

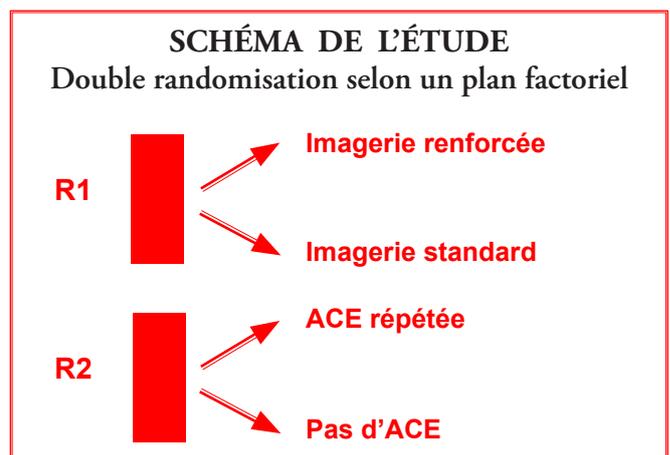
Il faut inclure 1929 patients afin de déterminer un mode optimal de surveillance. Un tel effectif est nécessaire pour lever les doutes actuels. Une collection de sang et de blocs de tissus tumoral et sain utilisable pour la validation de marqueurs pronostiques protéiques sériques plasmatiques, génétiques ou immunologiques sera constituée (étude ancillaire).

Outre l'amélioration de la survie globale, qui est l'objectif

principal de l'étude, les autres objectifs de l'étude sont la comparaison des taux de survie sans maladie, des taux de résection à visée curative après reprise évolutive et des taux de survie après résection d'une reprise évolutive. Une comparaison en termes médico-économiques des différents types de surveillance sera réalisée afin de déterminer quelle est la méthode la plus efficiente. Une analyse de la qualité de vie est également incluse.

Actuellement une trentaine de patients ont déjà été inclus, 65 centres sont ouverts et une quinzaine de nouveaux centres sont sélectionnés. Une première analyse intermédiaire est prévue après l'inclusion de 500 patients.

Cette étude est compatible avec l'étude IDEA.



La double randomisation définie 4 bras :

- ▶ **BRAS A :**
 - Surveillance par imagerie renforcée
 - Surveillance répétée de l'ACE
- ▶ **BRAS B :**
 - Surveillance par imagerie renforcée
 - Pas de surveillance de l'ACE
- ▶ **BRAS C :**
 - Surveillance par imagerie standard
 - Surveillance répétée de l'ACE
- ▶ **BRAS D :**
 - Surveillance par imagerie standard
 - Pas de surveillance de l'ACE

Côme Lepage



Nouveautés sur les traitements adjuvants des cancers du côlon en 2009

L'année 2009 n'a pas vu de bouleversement dans le traitement adjuvant des cancers du côlon. Les principales contributions de l'ASCO 2009 ont été rapportées dans la lettre FFCD de septembre 2009.

A l'ESMO/ECCO 2009 les résultats de l'étude XELOXA comparant le schéma XELOX (oxaliplatine 130 mg/m² à J1 en association avec de la capécitabine 2000 mg/m², 14j/21) à une association 5FU + acide folinique (Mayo Clinic ou Roswell Park) pour le traitement adjuvant de cancers du côlon de stade III ont été rapportés. Un total de 1886 patients a été inclus dans cette étude de phase III. La survie sans rechute à 3 ans a été de 66,5% vs 70,9% (p=0,0045) soit une réduction significative de 20% du risque de rechute (OR 0,80 [0,69-0,93]) en faveur du traitement par XELOX. La différence concernant la survie globale à 5 ans était de 3,4% (OR = 0,87 [0,72 - 1,05] ; p=0,1486). Cette étude confirme l'intérêt de l'oxaliplatine en adjuvant. Un suivi plus long permettra peut être de mettre en évidence une différence significative pour la survie globale (Haller D et al, ECCO/ESMO, 2009).

Parmi les publications de l'année 2009 plusieurs retiennent l'attention. Les résultats de suivi à 6 ans de l'étude MOSAIC ont été publiés. Dans cette étude, comparant une chimiothérapie par FOLFOX au LV5FU2 dans le traitement adjuvant des cancers du côlon stade II et III, la survie globale à 6 ans a été significativement améliorée dans le bras FOLFOX (78,5% vs 76%, (OR = 0,84; IC 95%, 0,71 - 1,00 ; p=0,046). Cette différence était significative dans le sous groupe des stades III en faveur du bras FOLFOX (72,9% vs 68,7%, (OR = 0,80; IC 95%, 0,65 - 0,97; p=0,023) mais non significative pour le sous groupe des stades II. Ces données de survie globale confirment donc les données de survie sans récidiées publiées en 2004 qui ont établi le traitement par FOLFOX en adjuvant

comme le standard pour les cancers du côlon de stade III (André T et al, JCO 2009 ; 27 (19) : 3109-16).

A l'inverse, l'essai PETACC-3 a comparé chez 2094 patients opérés d'un cancer du côlon de stade III une chimiothérapie par FOLFIRI vs LV5FU2. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux bras pour la survie sans récidiée à 5 ans (56.7% vs 54.3% ; log-rank p=0,106) ou la survie globale à 5 ans (73.6% vs 71.3% ; log-rank p=0,094) (Van Cutsem E et al, JCO 2009 ; 27(19): 3117-25). L'étude FFCD 9802 / FNCLCC Accord 02 qui comparait une chimiothérapie par FOLFIRI vs LV5FU2 dans le traitement adjuvant des cancers du côlon stade III de mauvais pronostique (N1 opéré en occlusion ou perforation ou N2) n'a pas mis en évidence de bénéfice au traitement par irinotécan ni pour la survie sans récidiée à 3 ans 60% vs 51%, (p=0,42) ni pour la survie globale à 5 ans 67% vs 61%. Il faut noter un déséquilibre des caractéristiques des patients à l'inclusion avec plus de tumeur T4 et plus d'envahissements ganglionnaires massifs dans le bras FOLFIRI. Au total, l'irinotécan ne doit donc pas être utilisé en traitement adjuvant des cancers du côlon de stade III.

Concernant la valeur pronostique de l'instabilité microsatellitaire, une étude rétrospective comparant des patients, après résection d'un cancer du côlon de stade III, traités par FOLFOX ou LV5FU2 a mis en évidence une augmentation significative de la survie sans progression en cas de traitement par FOLFOX pour le sous groupe de patient dont la tumeur avait une instabilité microsatellitaire (HR 0.17; 95% CI 0.04-0.68; p = 0.01) (Zaanan A et al, Ann Oncol 2009). Ainsi, une chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine semble être bénéfique pour les patients avec tumeur MSI de stade III. Ces résultats devront être confirmés par d'autres études. Dans une étude a posteriori, de l'essai CALGB 89803 ayant comparé une chimiothérapie par 5FU à l'association FU + irinotécan après résection d'un cancer du côlon de stade III, il n'a pas été mis en évidence de valeur pronostique pour la survie sans récidiée ou la survie globale de la mutation KRAS (Ogino S et al, Clin Cancer Res, 2009).

Thomas Aparicio



TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER COLIQUE : VERS UN TRAITEMENT PLUS COURT ? L'ÉTUDE IDEA !

Le cancer colo-rectal est un réel problème de santé publique, au second rang pour l'incidence et la mortalité par cancer après le cancer du sein chez la femme et au troisième rang après le cancer de la prostate et le cancer bronchique chez l'homme, il est responsable de plus de 16 000 décès chaque année dans notre pays. La mortalité reste donc globalement importante, proche de 45%. Le pronostic est conditionné principalement par le stade de la maladie au moment du diagnostic où plus de la moitié des patients ont un cancer de stade II ou III. Trente à 40% d'entre eux vont récidiver dans les 5 ans suivant la chirurgie. Ces récurrences sont essentiellement de type métastatique. L'objectif des traitements adjuvants, c'est-à-dire délivrés dans les suites d'une chirurgie « carcinologique complète », est d'éradiquer d'éventuelles micro-métastases afin de diminuer la fréquence des récurrences tumorales et in fine, d'améliorer le pourcentage de guérisons.

Aujourd'hui, l'indication théorique de cette chimiothérapie adjuvante est bien établie chez les patients porteurs d'un cancer colique de stade III. Elle peut se discuter chez les patients porteurs d'un cancer de stade II. Depuis la publication de l'étude MOSAIC en 2004 le FOLFOX-4 pour 6 mois est le standard thérapeutique pour les patients opérés d'un cancer colique de stade III, c'est à dire avec envahissement ganglionnaire. Ce même protocole est aussi légitime, pour certaines équipes, chez les patients atteints d'un cancer colique de stade II à haut risque c'est à dire avec infiltration pariétale (tumeur T4), perforation tumorale, tumeur peu différenciée, présence de d'invasion nerveuse, lymphatique et/ou veineu-

se, ou avec moins de 10 ganglions analysés. Aucune avancée significative n'a été réalisée dans le traitement adjuvant du CCR depuis l'avènement de l'oxaliplatine en 2004 si ce n'est la confirmation de l'efficacité de cette molécule en 2005 par une étude américaine.

La piste des biothérapies a été explorée, les premiers résultats concernant le bévacizumab semblent négatif comme rapporté par Wolmark et al. A l'ASCO cette année, les résultats d'une deuxième étude testant cette molécule seront communiqués en 2010. Le cetuximab a lui aussi été évalué dans deux études dont l'étude Européenne PETACC8 à laquelle beaucoup d'entre vous ont participé. Les premiers résultats concernant l'efficacité seront communiqués en 2012.

Dans l'attente de ces résultats la recherche clinique française reste active a travers une nouvelle étude de phase III qui pose la question originale d'un traitement plus court.

En effet, cinquante pour cent des patients traités par oxaliplatine présentent une neurotoxicité séquellaire un an après le début du traitement. Cette neurotoxicité est sévère dans 12% des cas. L'idée de réduire la durée du traitement adjuvant par FOLFOX afin de s'affranchir de cet effet secondaire est séduisante. Elle permettrait en plus de simplifier la prise en charge des malades et de diminuer de manière importante les dépenses de santé liées au traitement adjuvant du cancer colique.

Il a déjà été montré par le passé que 6 mois de 5-FU étaient tout aussi efficaces que 12 mois de traitement dans une large étude du NCCTG-NCIC (O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M et al. *Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 295-300*). Une autre étude portant sur 801 patients opérés de cancer colique de stade II ou III a comparé un traitement adjuvant par 5-FU durant 3 mois ou durant 6 mois (Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. *Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil is as effective as 6 months of bolus 5FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal*



cancer. *Br J Cancer* 16:1859-65, 2003). Elle a montré une efficacité équivalente dans les deux bras avec une toxicité moins importante chez les patients recevant le traitement court. Cela dit cette étude est critiquable méthodologiquement, car elle cherchait à montrer une différence entre les deux bras de traitement et non l'équivalence. Elle n'a donc pas permis de définir un nouveau standard de durée de traitement, mais a ouvert un nouvel axe de recherche pour les études futures.

Le problème est que le nombre de patient nécessaire pour réaliser une étude de non infériorité est tellement important, qu'aucun pays ne pourrait, seul, répondre à cette question. C'est à partir de ces constatations que le projet IDEA (International Duration Evaluation in Adjuvant therapy) a vu le jour. L'idée de ce projet est de réunir, dans une seule et même analyse, les données de plusieurs études nationales comparant 3 mois à 6 mois de traitement par FOLFOX 4 simplifié chez des patients opérés d'un cancer colique de stade III. Ainsi, les 10 500 malades nécessaires à la démonstration d'une non infériorité du traitement court pourront être réunis. La France, les USA, l'Italie et le Royaume Uni participent à ce projet et pourraient bientôt être rejoint par l'Allemagne, l'Australie et l'Espagne.

L'étude a démarré il y a quelques mois en France, elle est promue par le GERCOR dans le cadre d'un intergroupe PRODIGE/GERCOR, son objectif principal est la SSM à 3 ans et l'inclusion de 2000 patients français est prévue. Le protocole complet est accessible sur le site canceronet.com. A ce jour 69 patients ont été inclus, une trentaine de centres sont ouverts et 70 nouveaux centres ont été sélectionnés pour prochainement l'être.

Une étude de recherche translationnelle attenante a été développée pour nous permettre d'améliorer nos connaissances dans cette situation. Les premiers résultats de cette étude académique originale et ambitieuse sont attendus pour 2014.

Julien Taïeb

PRODIGE 9

Essai de phase II randomisé évaluant l'efficacité de séquences thérapeutiques associant FOLFIRI + bevacizumab associées ou non au maintien du bevacizumab pendant les intervalles libres de chimiothérapie dans le cancer colo-rectal métastatique

L'essai PRODIGE 9 a du retard au démarrage. En effet, cet essai prévoyait quatre bras de traitement, dont deux avec un traitement par sunitinib en association au FOLFIRI. La question principale posée était l'intérêt du maintien du traitement par anti-angiogénique pendant l'intervalle libre de chimiothérapie (ILC). Malheureusement les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude d'enregistrement de phase III comparant FOLFIRI + sunitinib vs FOLFIRI n'ont pas révélé de synergie entre le sunitinib et le FOLFIRI. En conséquence le laboratoire Pfizer a retiré son soutien à l'étude PRODIGE 9. La décision a été prise de supprimer les bras comportant un traitement par sunitinib. Cette décision est intervenue alors que l'étude était déjà ouverte dans de nombreux centres mais avant l'inclusion du premier patient.

Cette décision ne compromet pas le déroulement de l'étude dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt du maintien d'un traitement antiangiogénique au cours de l'ILC. En conséquence, il a été décidé de poursuivre l'étude avec seulement deux bras testant l'intérêt du maintien du bevacizumab au cours de l'ILC.

La suppression des bras avec sunitinib rend caduque la comparaison sur les taux de réponse qui était retenue dans le schéma initial de l'étude. Le critère de jugement modifié choisi est la durée de contrôle de la maladie. Ce critère correspond à celui retenu pour l'éventuel prolongement de l'étude en phase III. La modification d'effectif en raison du changement du critère de jugement est minime (188 vs 190 patients).

Enfin, les résultats de l'étude OPTIMOX I et II ont mis en évidence qu'une durée de la chimiothérapie initiale d'au moins 6 mois était un facteur prédictif de survie.



Après connaissance de ces résultats une durée initiale de chimiothérapie de 6 mois a été retenue.

Ces modifications ont été soumises au CPP courant novembre.

L'étude va pouvoir redémarrer en décembre 2009 et ainsi permettre aux investigateurs FFCD et FNCLCC d'avoir un essai de chimiothérapie de première ligne à proposer aux patients qui pose une question importante de stratégie thérapeutique.

NADEGE

Cohorte nationale intergroupe de l'adénocarcinome de l'intestin grêle

La cohorte NADEGE qui permet un enregistrement de tous les adénocarcinomes de l'intestin grêle quelque soit le stade, diagnostiqués après le 9/1/09 avance plus vite que les prévisions d'inclusions. Cinquante et un patients ont été inclus depuis l'ouverture de l'étude. Il y a 29 centres actifs

dont 18 CHU, 9 CHG, 1 CAC et 1 clinique privée. Bravo à tous les investigateurs (gastroentérologues, oncologues et chirurgiens) qui permettent à cette étude d'avancer vite. Cette étude permettra de constituer la plus grande cohorte mondiale de cette maladie rare et devrait nous apporter de précieux renseignements sur les facteurs pronostiques et l'efficacité de nos traitements. Il est important de distribuer la lettre d'information au patient et de noter dans le dossier clinique l'absence d'opposition du patient à des études biologiques éventuelles. Sans cette disposition il ne nous sera pas autorisé de réaliser des études biologiques à postériori. Cette étude est ouverte à tous les centres volontaires affiliés ou non aux groupes participant. Un plus grand nombre de centre pourrait nous permettre d'aller au-delà de nos objectifs d'inclusion et de mieux refléter la prise en charge des patients sur l'ensemble du territoire. La participation est très simple via l'e-crf (<http://cohorte-nadege.com>).

Thomas Aparicio

Essai PRODIGE 11 - ANGH - FFCD 0803

L'essai PRODIGE 11 multicentrique randomisé va tester l'ajout de la pravastatine au sorafenib dans le carcinome hépatocellulaire Child A.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur dont l'incidence augmente en occident et en France en particulier. Le sorafenib est le traitement palliatif de référence des carcinomes hépatocellulaires et a obtenu une AMM dans cette indication.

Les statines sont des inhibiteurs de la synthèse du cholestérol. L'inhibition de l'HMG-CoA réductase aboutit à une déplétion en mévalonate et en ses produits. Ces molécules ont un rôle cellulaire de régulation de la transduction du signal de nombreux récepteurs membranaires (Ras, Rho, rac, ou cdc42). Le taux de cholestérol, la concentration et l'activité de l'HMG-CoA réductase sont augmentés dans les cellules de CHC (Kawata S, Cancer Res 1990). Plusieurs études expérimentales ont montré des propriétés anti-tumorales des stati-

nes : inhibition de la croissance in vitro de cellules tumorales de CHC et effet pro-apoptotique sur des lignées de cellules tumorales hépatiques, inhibition de l'angiogénèse, propriétés anti-invasives et anti-métastatiques. Dans un modèle de carcinogénèse hépatique induite chez le rat, la pravastatine diminuait de façon significative la croissance des CHC et la survenue de métastases pulmonaires via une diminution de l'expression et de l'activation de protéases matricielles (MMP-2 et 9).

Une grande étude cas-témoin (1303 cas et 5212 témoins) a objectivé un effet préventif des statines sur le risque de survenue d'un CHC : OR 0,63 (IC95% 0,50-0,78) (El Serag H, Gastroenterology 2009).

Une seule étude clinique randomisée a montré que la pravastatine prolongeait significativement de 9 à 18 mois la médiane de survie de patients atteints de CHC avancé préalablement traités par chimio-embolisation intra-artérielle



hépatique puis chimiothérapie systémique, avec une détérioration moins rapide de la fonction hépatique (Kawata S, Br J Cancer 2001).

Il existe donc un rationnel solide pour tester l'intérêt de la pravastatine dans le CHC.

De plus, la pravastatine a un excellent profil de tolérance sur le plan hépatique y compris au stade de cirrhose. Elle est métabolisée par sulfo-conjugaison indépendante du CYP 3A4, ce qui limite le risque d'interactions médicamenteuses avec le sorafenib.

La question posée est de déterminer si la combinaison du sorafenib à la pravastatine améliore les résultats du sorafenib avec une tolérance acceptable. L'objectif principal est d'augmenter la médiane de survie globale de 10 à 13,5 mois. Cette étude sera simple et n'entraînera pas de modification de vos pratiques.

Les facteurs prédictifs de réponse au traitement par pravastatine et sorafenib ne sont pas établis. Pour les centres volontaires, une étude biologique avec collecte de sang

et/ou de tissu tumoral congelé à l'inclusion permettra de rechercher des facteurs moléculaires prédictifs de la réponse au sorafenib et à la pravastatine basés sur une approche de classification des tumeurs sans a priori et sur approche pharmaco-génétique et pharmaco-génomique. Pour cela, nous travaillerons sur les biopsies conservées en RNA-later au moment de l'inclusion et avant traitement. Les travaux seront menés dans les laboratoires Inserm dirigés par Jessica Zucman-Rossi, Inserm U674, et Pierre Laurent-Puig, Inserm U775, Paris. De plus, sans vous occasionner de travail supplémentaire, nous ferons une étude ancillaire méthodologique afin d'évaluer pour la première fois l'utilité du monitoring d'un essai par les attachés de recherche clinique.

Vous aviez été sollicités il y a un an pour votre engagement. L'essai PRODIGE 11 démarre en janvier 2010. Avec vous, cet essai rencontrera le même succès que son illustre aïeul le «CHOC». Nous comptons sur votre dynamisme.

Jean-Louis JOUVE

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE DATECAN

Recommandations pour la définition, l'évaluation et l'analyse des critères de survie dans les essais randomisés en cancérologie Une étude collaborative CTDs INCa/CRLCC/ FFCF et EORTC

CONTEXTE ET PROBLÉMATIQUE

Ce projet s'inscrit dans la volonté de créer un réseau collaboratif européen entre les méthodologistes, les biostatisticiens et les investigateurs cliniciens impliqués dans les essais cliniques en cancérologie. Il s'appuie sur le réseau des statisticiens des Centres de Lutte Contre le Cancer (CRLCC Bordeaux, Montpellier, Dijon), celui des Centres de Traitement des Données labellisés par l'INCa (CTD Montpellier, Bordeaux, Fédération Française de Cancérologie Digestive) et le Headquarter de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

En oncologie, le critère d'évaluation le plus objectivement défini est la survie globale. La nécessité de réduire

la durée, la taille et le coût des essais cliniques conduit à utiliser des critères de jugements substitutifs (« surrogate endpoints ») pour évaluer plus rapidement l'efficacité des traitements. Les critères substitutifs de la survie globale sont par essence des critères composites combinant différents événements tel que la progression, la récurrence, les seconds cancers, le décès, la toxicité, etc... Les plus fréquemment utilisés et cités sont la survie sans maladie, la survie sans récurrence, la survie sans progression, le temps jusqu'à progression, ou la survie spécifique. Le contexte actuel des essais de stratégie a rendu nécessaire la proposition de nouveaux critères de jugement évaluant, temporellement, d'une façon plus précise l'efficacité d'un traitement : la survie sans progression de seconde ligne,



la durée de contrôle de la maladie, le temps jusqu'à échec du traitement... La variété de ces critères rend difficile l'appréciation et la comparaison des résultats entre essais. Une autre difficulté concerne la planification des futurs essais, où les taux de survie sans maladie attendu dans le groupe contrôle sont extrapolés à partir des résultats d'essais antérieurs avec des critères potentiellement différents. Chacun des critères d'évaluation devrait être défini précisément en spécifiant la date d'origine, les événements pertinents, la date de leur apparition et les règles de censure.

Ainsi chacun de ces critères doit être défini précisément en identifiant la date d'origine, les événements, la date de leur apparition et les règles de censure. Ce point est primordial car il peut avoir une incidence sur la puissance statistique de l'étude (Van Cutsem E et al. *J Clin Oncol* 2005). En outre l'utilisation de ces critères composites induit le problème méthodologique de la prise en compte des risques compétitifs à la survenue des différents événements d'intérêts lors de l'analyse statistique. A terme, le choix d'un critère de jugement dans les essais est déterminant pour la mesure de l'effet du traitement et donc pour les décisions et les standards de prise en charge des patients qui découlent de ces résultats.

Ce projet fait suite à une revue de la littérature, initiée par un travail collaboratif (Mathoulin-Pelissier S, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, Kramar A. *Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. J Clin Oncol. 2008;26(22):3721-6.*) dont l'objectif était d'évaluer la qualité du report des définitions des critères de jugement utilisés en cancérologie. Une synthèse méthodique de la littérature nous a permis d'identifier 274 articles rapportant des résultats d'essais cliniques randomisés en cancérologie publiés en 2004 dans 4 journaux médicaux généraux et 4 journaux spécialisés. La revue a évalué la présence de la définition et les méthodes d'analyse du critère de survie sur sept points-clés définissant l'information minimale et nécessaire : date origine, événement d'intérêt, censure, estimation, méthode, intervalle de confiance, nombre d'événements et de patients à risque. Au final, 125 articles ont été retenus contenant 267 critères de jugement. Le critère le plus souvent rapporté et défini était la survie globale. L'information la moins bien définie était le nombre de pa-

tients à risque (55% des articles). Seuls 18 des 267 critères de survie présentaient les sept points clés, soit neuf articles sur 125. Notre revue démontre que seuls 7% des critères de survie étaient rapportés correctement (de façon minimale), ce qui représente une source de biais supplémentaire lorsque le lecteur est amené à comparer entre eux les résultats des essais publiés.

Les recommandations pour la définition et/ou l'utilisation des critères de survie sont inexistantes dans certaines localisations ou ne sont pas toujours élaborées sur une méthodologie explicite de consensus. De fait elles demeurent parfois encore peu utilisées : en situation adjuvante pour les cancers colorectaux (Punt et al, *JNCI* 2007, Allegra et al. *JCO* 2007), dans le carcinome hépatocellulaire (Llovet et al, *JNCI* 2008) et dans le cancer du sein (Hudis et al, *JCO* 2007).

Ainsi les résultats des essais cliniques pouvant conduire à l'application de nouveaux standards de traitement sont aujourd'hui encore difficilement comparables. Une standardisation des définitions de critères de jugement nous semble donc nécessaire. Partant ainsi du constat qu'il n'existe pas de définitions standardisées et consensuelles des critères de survie dans les essais en cancérologie, et que cette absence peut engendrer une variabilité non contrôlée dans la comparaison des résultats entre les essais, il paraît primordial d'établir des définitions de référence sur la base d'un consensus explicite obtenu par une méthode d'interrogation d'experts. A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthodes permettant de valider la définition d'un critère de survie et les éléments contribuant à cette définition. Aussi, il est devenu nécessaire de proposer une méthode pour expliciter complètement la définition de chaque critère de survie afin d'assurer de la reproductibilité de la mesure entre essais cliniques et des résultats de ces essais.

Cette réflexion ne pouvant pas être menée à une échelle uniquement française, nous avons formalisé en Décembre 2008 une collaboration de l'EORTC afin que cette démarche s'inscrive au niveau européen.

Au niveau national, ce projet bénéficie du soutien financier de Ligue Nationale contre le Cancer

OBJECTIFS

- Etablir des recommandations pour la définition des



critères de survie utilisés dans les essais cliniques en cancérologie.

→ Sélection des événements par consensus explicite.

■ Standardiser la définition et l'utilisation des critères de survie dans les essais cliniques

Les objectifs secondaires sont :

■ Etudier l'effet de la variabilité des définitions pour une même sémantique sur les résultats des essais déjà publiés et dont l'accès aux données individuelles nous aura été accordée (Fusion de bases de données) : volet 2 de la recherche ;

■ Explorer les méthodes statistiques requises pour valider les qualités métrologiques d'un critère de survie autre que la survie globale : volet 3 de la recherche.

MÉTHODOLOGIE

Un résumé de la méthodologie est présenté figure 1

1) Identification des localisations cancéreuses pertinentes (basée sur une revue de la littérature)

Suite à une revue de la littérature, les localisations a priori ciblées pour cette 1^{ère} étape sont :

- ▶ Cancers Colo-Rectaux
- ▶ Cancers gastriques (Estomac et oesophage)
- ▶ Cancer du Pancréas
- ▶ Cancer du Sein
- ▶ Cancer du Rein et de la Vessie
- ▶ Sarcomes
- ▶ Lymphomes
- ▶ Tête et Cou.

Celle-ci permet en outre de sélectionner les événements pouvant être proposés pour chacune des définitions

Pour chaque localisation :

2) Constitution des groupes de pilotage (GP) : cliniciens, statisticiens et méthodologistes d'essais cliniques.

3) Constitution des groupes de cotation (GC) : cliniciens, statisticiens et méthodologistes d'essais cliniques.

Des listes d'experts par localisation et intéressés par ce projet seront constituées après sollicitation officielle des groupes coopérateurs afin de constituer :

1) **Le groupe de pilotage (GP)** : pour la rédaction des questions qui seront des propositions de définitions précisant les évènements

ou les censures.

2) **Le groupe pour la cotation (GC)** des définitions proposées sollicité pour l'obtention du consensus.

Ci-après est présentée une liste non exhaustive des groupes qui ont été ou seront sollicités :

Groupes académiques (liste non exhaustive)

- ▶ EORTC (Sarcome, GI, Sein)
- ▶ FNCLCC (sous groupes par organe ACCORD, GERICO, SARCOMÉ, GETUG)
- ▶ FFCF, GERCOR, AGEO
- ▶ SFRO
- ▶ FRENCH, GRECCAR
- ▶ GELA, GELARC

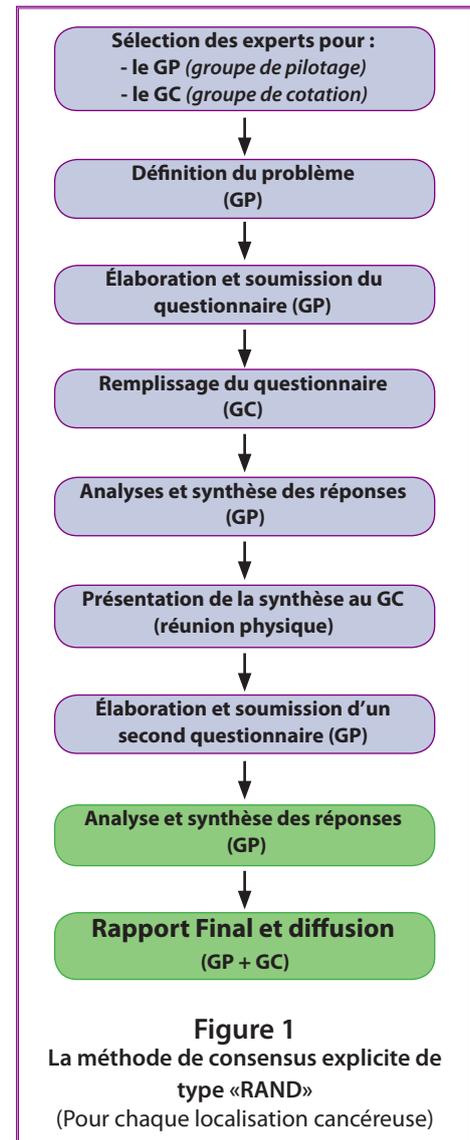


Figure 1
La méthode de consensus explicite de type «RAND»
(Pour chaque localisation cancéreuse)



Methodologistes et statisticiens

- ▶ CRLCC
- ▶ CTD INCa
- ▶ EORTC Statistics Department
- ▶ EPICLIN
- ▶ FRANCIM

Dans le cadre de la méthodologie de consensus (voir ci-dessous), 30 experts européens seront sollicités pour chacune des localisations cancéreuses sélectionnées afin de prendre en compte la possibilité de non-réponse initiales et afin d'assurer une large représentativité des différents domaines d'expertise.

L'objectif étant au final d'obtenir un consensus par localisation auprès d'au moins 20 experts.

Afin d'éviter toute domination imposée par le nombre ou par une forte personnalité dans la recherche du consensus, ils devront être représentatifs de la multidisciplinarité et des groupes coopérateurs propres à la réalisation des essais cliniques en cancérologie : radiothérapeute, oncologue médical, chirurgien, biostatisticien, anatomopathologiste, radiodiagnostiqueur...etc.

Les experts seront contactés par courrier électronique afin de solliciter leur accord de participation à ce consensus. Ils devront s'engager à participer aux deux tours, requis pour l'obtention d'un consensus, ainsi qu'à la réunion finale.

Un synopsis précisant la méthode et l'objectif de cette étude leur sera adressé pour qu'ils acceptent de participer de façon éclairée.

4) Elaboration des grilles pour les définitions de critères de survie

- ▶ Création des questionnaires par le GP (cotation type Rand¹ : de 1 à 9)
- ▶ Consensus basé sur l'opinion d'expert du GC

¹ : Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, Lacalle JR, Lazaro P, et al. *The RAND/UCAL appropriateness method user's manual. Santa Monica (CA) RAND ; 2001*

Les questions seront formulées de la sorte pour chacun des événements, par exemple :

Dans le cadre d'un CCR en situation adjuvante, l'apparition d'un second cancer autre que colo-rectal doit-il être

considéré comme un événement dans la définition de la survie sans maladie ?

L'expert pourra alors coter sa réponse de 1 (pas du tout) à 9 (tout à fait)

Les questionnaires seront envoyés par courriers électroniques. La réponse de chaque expert devra être faite sous trois semaines. Un courrier électronique de rappel sera adressé en l'absence de réponses sous trois semaines, le délai supplémentaire acceptable avant analyse étant d'une semaine

Une réunion finale sera organisée pour présenter synthétiquement les résultats du consensus auprès des participants.

5) Elaboration de recommandations pour l'utilisation de définitions standardisées

Une charte d'utilisation de ces recommandations sera rédigée et proposée à chacun des groupes coopérateurs ayant participé à ce travail de consensus. Elle visera notamment à ce les groupes coopérateurs signant cette charte s'engage à utiliser les définitions, telles que proposées consensuellement, dans leurs futurs essais.

L'étude sera initiée afin d'obtenir un consensus pour 3 localisations : Sein, Sarcome et Pancréas. En fonction de son déroulement la méthode pourrait être ajustée pour l'obtention d'un consensus dans les autres localisations.

Les sous groupes concernés de l'EORTC ont déjà donné leur accord. Nous allons solliciter par courrier et par mail l'ensemble des groupes coopérateurs français concernés d'ici la fin de l'année 2009.

De fait en tant que membre de la FFCD vous pourriez être sollicité en tant qu'expert dans cette étude. Dans tous les cas nous vous présenterons les résultats de ce projet dès que possible.

Franck Bonnetain pour le Groupe DATECAN
C. Bellara., L. Collette, A. Dousseau., S. Gourgou,
A. Kramar, M. Ouali, S. Mathoulin, N. Methy



Congrès ESMO Berlin, 2009. Actualités anti-EGFR et cancer colorectal



European Society
for Medical Oncology



Cette année, l'actualité des anti-EGFR a été très riche en nouvelles données. En effet, les résultats de 2 grands essais randomisés prospectifs réalisés en 1^{ère} et 2^{ème} lignes du cancer colorectal métastatique (CCRM) et incluant la détermination du statut KRAS, essais PRIME et AMG-NCT00339183 respectivement, ont été rapportés sur l'impact du panitumumab (Vectibix[®]) associée à une chimiothérapie par FOLFOX ou FOLFIRI, respectivement.

Par ailleurs, une actualisation des résultats des essais de 1^{ère} ligne CRYSTAL et OPUS testant le cetuximab (Erbix[®]) plus chimiothérapie (FOLFIRI et FOLFOX, respectivement) a été rapportée en tenant compte bien entendu là aussi du statut KRAS.

Dans cette actualité riche et enthousiasmante sur les anti-EGFR, les résultats de l'étude COIN apparaissent décevants mais ont le mérite de nous rappeler que l'efficacité/ résistance à ces molécules est bien plus complexe que la seule détermination du statut KRAS.

Essai randomisé PRIME

Il s'agit d'une étude multicentrique ouverte réalisé en 1^o ligne du CCRM chez 1183 patients randomisés entre le bras standard FOLFOX4 (n=590) versus le bras expérimental FOLFOX4 + panitumumab (n=593). Le critère principal était la survie sans progression (SSP) analysée selon le statut RAS inclus d'emblée dans le design de

l'étude et disponible pour 93% des patients (n=550 et n=546 dans chaque bras, respectivement). Les critères secondaires étaient le taux de réponse et la survie globale (SG). Les données recueillies et analysées ont été soumises à une relecture par un comité indépendant.

Comme attendu, 60% des patients étaient KRAS non mutés. Pour les effets secondaires majeurs grade 3-4, les principales différences observées dans le bras expérimental concernaient la toxicité cutanée et la diarrhée. Les réactions allergiques à l'injection du panitumumab sont restées exceptionnelles et rapportées chez 2/539 patients KRAS sauvages et mutés traités par l'anti-EGFR.

Chez les patients KRAS non muté, l'objectif principal de l'étude était atteint avec une SSP significativement plus importante chez les patients traités par FOLFOX4 + panitumumab que ceux traités par FOLFOX4 (9.6 mois *vs* 8 mois, p=0.02 ; HR=0.80).

Le taux de réponse objective n'était pas significativement différent, 55% *vs* 48% dans les 2 bras (p=0.068). Les données concernant la SG des patients KRAS non muté sont encore partielles car non matures actuellement avec une SG médiane non atteinte dans le bras FOLFOX4 + panitumumab et à 18.8 mois dans le bras FOLFOX (p=0.16 ; HR=0.80).

Par contre, comme il a déjà été antérieurement décrit lors de l'association anti-EGFR-oxaliplatine, la SSP



FOLFOX4 + panitumumab que ceux traités par FOLFOX (7.3 mois *vs* 8.8 mois, $p=0.022$).

Essai randomisé AMG-NCT00339183

Il s'agit d'une étude multicentrique réalisée en 2° ligne du CCRM chez 1186 patients ayant préalablement progressé dans les 6 mois à une chimiothérapie par 5FU et/ou oxaliplatine et/ou bevacizumab, les patients ayant été stratifiés sur ces 2 derniers paramètres lors de la randomisation. Les patients préalablement traités par anti-EGFR ou irinotecan en 1° ligne étaient non éligibles. Les patients inclus ont été randomisés entre le bras standard FOLFIRI ($n=595$) versus le bras expérimental FOLFIRI+panitumumab ($n=591$). Les critères principaux de l'étude étaient SSP et la SG analysée selon les résultats du génotypage de KRAS inclus d'emblée dans le design de l'étude et disponible pour 91% des patients. Le critère secondaire principal était le taux de réponse. Les données ont été soumises à une relecture par un comité indépendant. Chez les patients KRAS non muté ($n=582$ soit 54% des malades inclus), la SSP était significativement plus importante chez les patients traités par FOLFIRI+panitumumab que ceux traités par FOLFIRI seul (5.9 mois *vs* 3.9 mois, $p=0.004$). Le taux de réponse objective était également significativement différent (respectivement 35% *vs* 10%, $p<0.001$). La SG n'était pas différente entre les 2 bras de traitements, 14.5 mois *vs* 12.5 mois, respectivement ($p=0.12$). Aucune différence n'a été observée pour la SSP entre les 2 bras chez les patients KRAS mutés.

Actualisation essais CRYSTAL et OPUS

La principale actualisation concerne les données de SG

avec une analyse de la quasi-totalité des patients inclus selon leur statut KRAS, soit 179 patients et 666 patients KRAS non muté pour OPUS et CRYSTAL, respectivement. Pour ces patients KRAS non muté, la SG n'était pas différente dans l'essai OPUS, respectivement 22.8 mois dans le bras FOLFOX+cetuximab *vs* 18.5 mois avec FOLFOX seul ($p=0.38$). En revanche, l'actualisation de l'essai CRYSTAL a mis en évidence un effet significatif sur la SG des patients KRAS non muté qui était de 23.5 mois dans le bras FOLFIRI+cetuximab *vs* 20 mois avec FOLFIRI seul ($p=0.0094$; $HR=0.796$). Concernant les données de SSP et de réponse objective, l'actualisation des données a confirmé les résultats déjà publiés. Chez les patients KRAS non muté, la SSP et la réponse objective étaient significativement augmentées dans le bras cetuximab+chimiothérapie (respectivement 8.3 mois *vs* 7.2 mois, $p=0.0064$ et 57.3% *vs* 34%, $p=0.027$ dans OPUS ; et respectivement 9.9 mois *vs* 8.4 mois, $p=0.0012$ et 57.3% *vs* 39.7%, $p=0.0001$ dans CRYSTAL). La méta-analyse sur données individuelles de ces 2 essais, discutable méthodologiquement, confirme ces résultats en montrant, chez les patients KRAS non mutés, qu'une association FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab permet d'augmenter significativement la SG, la SSP et le taux de réponse par rapport à une chimiothérapie seule ($HR=0.81$ et $p=0.0062$ pour la SG ; $HR=0.66$ et $p<0.0001$ pour la SSP ; $OR=2.16$ et $p<0.0001$ pour la réponse objective, respectivement).

Essai COIN

Étude multicentrique prospective randomisée du Royaume-Uni à 3 bras incluant chacun 815 patients





avec un CCRM non résecable. Le premier objectif de l'étude était de tester la non infériorité sur la SG d'une chimiothérapie avec oxaliplatine + 5FU + acide folinique ou oxaliplatine + capécitabine délivrée classiquement tous les 15 jours ou 3 semaines jusqu'à progression (bras A) *vs* les mêmes chimiothérapies mais délivrée de manière intermittente puisque comprenant une pause thérapeutique chez les patients répondeurs après 6 semaines de traitement (bras C). Sur la base d'un suivi tous les 3 mois, la chimiothérapie était ensuite reprise en cas de progression et sans nouvelles pauses possibles. Le deuxième objectif de l'étude était de comparer, en intégrant les génotypes de KRAS et BRAF, la supériorité en SG du traitement associant du cetuximab associée à l'oxaliplatine + 5FU + acide folinique ou oxaliplatine + capécitabine (bras B) versus les patients traités selon le bras A. Dans les 3 bras de traitements, le choix de la chimiothérapie par 5FU ou capécitabine était laissé au patient avant sa randomisation. Au total, le XELOX a été choisi par 66% des patients.

Résultats bras A versus B.

Les génotypes de KRAS, BRAF et NRAS ont été réalisés chez 80% des patients inclus. Aucune différence significative n'a été observée pour la SG entre les 2 bras de traitements chez les patients KRAS non muté et les patients KRAS muté (médiane SG patients KRAS non muté bras A *vs* B: 17 mois versus 17.9 mois, $p=0.68$; médiane SG patients KRAS muté bras A *vs* B : 13.6 mois *vs* 14.8 mois, $p=0.80$). Concernant la SSP, aucune différence significative n'a également été observée entre les 2 bras selon le statut KRAS (médiane PFS patients KRAS non muté bras A versus B: 8.6 mois *vs* 8.6 mois, $p=0.6$; médiane PFS patients KRAS muté bras A *vs* B: 6.5 mois *vs* 6.5 mois, $p=0.46$). Les résultats restaient inchangés entre les 2 bras lorsque l'analyse se focalisait sur les patients « tous WT » pour KRAS, BRAF et NRAS. Le taux de réponse objective était significativement augmenté dans le bras B (59% *vs* 50%, $p = 0.015$).

Résultats Bras A versus C.

L'analyse en intention de traiter révélait une différence brute de 1.4 mois en SG (médiane de 14.4 mois dans

le bras A *vs* 15.8 mois dans le bras C, $HR=1.084$). La non infériorité des 2 bras n'a pas été affirmée. Cependant, compte tenu du design un peu particulier de cette étude (durée de traitement avant la pause, durée de la pause...) la notion de pause dans le CCRM non résecable doit rester d'actualité même s'il est encore difficile aujourd'hui d'en définir les modalités exactes en particulier avec l'utilisation des biothérapies.

En résumé, les résultats des principaux essais randomisés sur les anti-EGFR + chimiothérapie (FOLFIRI/FOLFOX) communiqués à l'ESMO 2009 chez les patients KRAS non muté dans le CCRM sont :

■ En 1^{ère} ligne

La SSP est significativement améliorée dans toutes les études exceptée dans l'étude COIN où aucun bénéfice n'a été mis en évidence.

La SG est significativement améliorée dans l'actualisation des données de l'étude CRYSTAL et la méta-analyse sur données individuelles CRYSTAL + OPUS. Aucun bénéfice n'a été mis en évidence dans l'analyse indépendante de l'étude OPUS et dans l'étude COIN et les données ne sont pas matures pour l'étude PRIME. Dans ces études, le taux de réponse observé varie entre 55 et 60% approximativement et est significativement augmenté dans toutes les études excepté PRIME.

■ En 2^{ème} ligne

Dans l'étude AMG - NCT00339183, la SSP et le taux de réponse sont significativement augmentés par FOLFIRI + panitumumab, pas la SG.

Frédéric Di Fiore

Références

- Douillard et al. Abstract 10LBA, ESMO Berlin 2009
- Peeters et al. Abstract 14LBA, ESMO Berlin 2009
- Maughan et al. Abstract 6LBA, ESMO Berlin 2009
- Adams R. et al., abstract 15LBA, ESMO Berlin 2009
- Van Cutsem et al. Abstract 6077, ESMO Berlin 2009



DES NOUVELLES DU SITE INTERNET DE LA FFCD

Chers confrères, chers amis,

Nous profitons de ce nouveau numéro de la Lettre de la FFCD pour vous faire part de certaines modifications de fonctionnement de notre site web qui devraient être opérationnelles dans les semaines qui viennent ainsi que de certaines nouveautés.

L'un de nos objectifs prioritaires est une plus grande réactivité dans l'actualisation périodique des données disponibles et des informations : programmes des différentes réunions d'information et d'enseignement ; mise en ligne des diaporamas correspondant aux présentations orales ; publications ; état d'avancement des essais ; annuaire des membres ... A ce titre, nous nous orientons vers un « partage des tâches » entre la FFCD et société LINKS avec possibilité, pour la FFCD, de mise en ligne directe et sans intermédiaire de documents utiles. Une modification et

une personnalisation de la page d'accueil dans l'espace Membre/Investigateur est également prévue qui nous permettra de nous assurer de la validité de votre adresse et de l'exactitude de vos coordonnées (avec modification de l'annuaire le cas échéant) et de vérifier que vous êtes à jour de votre cotisation.

Le début de l'année devrait par ailleurs être marqué par la mise à votre disposition sur notre site, à l'initiative du Pr Jean-François Emile et du groupe « Tumeurs rares » de la FFCD, d'un registre des tumeurs digestives rares. L'objectif est de vous permettre de déclarer, au moyen d'un e-CRF succinct, les différentes observations de tumeurs rares que vous pourriez être amenés à prendre en charge. Ces « web series » devraient nous permettre de faire avancer nos connaissances dans le champ des tumeurs rares grâce à la collection des cas.

Nous sommes par ailleurs toujours à votre écoute et avides de propositions pour mieux répondre à vos souhaits et augmenter l'attrait et la fréquentation de notre site.

Le comité de rédaction du site internet de la FFCD
Bruno Buecher, Roger Faroux, Fadil Masskouri

LES FUTURS RENDEZ-VOUS DE LA FFCD

25- 28 MARS 2010

JFHOD PARIS dont symposium FFCD

Informations sur le site internet : <http://www.jfhod2009.com/>

29 au 30 AVRIL 2010

Cours Intensif de Cancérologie Digestive - Paris

18 JUIN 2010

Journée de Printemps - Tours





ÉTAT D'AVANCEMENT DES ESSAIS DE LA FÉDÉRATION FR

ESSAIS EN COURS		
LOCALISATION	SCHÉMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS DE L'OESOPHAGE		
<ul style="list-style-type: none"> • PRODIGE 5 - Accord 17 - phase II - III - Cancers de l'œsophage inopérable Coordonnateurs : Pr Th. Conroy - Pr L. Bedenne 	RT (50 Gy) + Folfox <i>vs</i> RT (50 Gy) + 5FU / CDDP	266 (182 PRODIGE)
<ul style="list-style-type: none"> • PRODIGE 3 - FFCD 0505 - phase I - II - Oesophage avec indication d'exérèse à visée curative Coordonnateurs : Pr J-F. Seitz - Pr A..Adenis 	5FU - cisplatine radiothérapie - Erbitux œsophage préopératoire	36/45 (15)
CANCERS GASTRIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • 0308 phase II - 2^{ème} étude parallèle Ttt adjuvant pré-opératoire Coordonnateur : Pr P. Michel 	Folfiri RTCT + 5 FU IV continu + chirurgie	42 PRÉ OP (36)
CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES		
<ul style="list-style-type: none"> • FFCD 0903 / IOP - Phase II - CHC avancé sur cirrhose Child B Coordonnateur : Dr Th. Decaens 	Etude de tolérance et d'efficacité du torisel	50
CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS		
<ul style="list-style-type: none"> • IDEA- PRODIGE- Cancer du côlon de stade III réséqués Coordonnateurs : Pr. T. André et Pr J. Taïeb 	FOLFOX 4 simplifié 3 mois <i>vs</i> 6 mois	2000 57 GERCOR, 6 FFCD / 14 FNCLCC
CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • 2001-02 CT de 1^{ère} ligne chez les sujets âgés de 75 ans et + Coordonnateur : Pr E. Mitry 	LV5FU2 classique ou simplifié associé ou non à l'irinotecan	282 (268)
<ul style="list-style-type: none"> • 0604 Cancers colorectaux métastatiques - Génotype UGT1A1 7/7 Coordonnateur : Dr Th. Lecomte 	folfiri + bévécizumab en 1 ^{ère} ligne + G-CSF	30 (16)
<ul style="list-style-type: none"> • PRODIGE 7 - Accord 15 : Phase III - Cancers colorectaux CHP après résection d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale Coordonnateur : Dr F. Quenet 	chirurgie maximale de la carcinose + CHIP <i>vs</i> chirurgie maximale de la carcinose seule	266 (22 FFCD / 21 FNCLCC)



ANCOPHONE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE (30/11/2009)

ESSAIS EN COURS		
LOCALISATION	SCHÉMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS DE L'ŒSOPHAGE		
<ul style="list-style-type: none"> • PRODIGE 5 - Accord 17 - phase II - III - Cancers de l'œsophage inopérable Coordonnateurs : Pr Th. Conroy - Pr L. Bedenne 	RT (50 Gy) + Folfox <i>vs</i> RT (50 Gy) + 5FU / CDDP	266 (182 PRODIGE)
<ul style="list-style-type: none"> • PRODIGE 3 - FFCD 0505 - phase I - II - Oesophage avec indication d'exérèse à visée curative Coordonnateurs : Pr J-F. Seitz - Pr A..Adenis 	5FU - cisplatine radiothérapie - Erbitux œsophage préopératoire	36/45 (15)
CANCERS GASTRIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • 0308 phase II - 2^{ème} étude parallèle Ttt adjuvant pré-opératoire Coordonnateur : Pr P. Michel 	Folfiri RTCT + 5 FU IV continu + chirurgie	42 PRÉ OP (36)
CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES		
<ul style="list-style-type: none"> • FFCD 0903 / IOP - Phase II - CHC avancé sur cirrhose Child B Coordonnateur : Dr Th. Decaens 	Etude de tolérance et d'efficacité du torisel	50
CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS		
<ul style="list-style-type: none"> • IDEA- PRODIGE- Cancer du côlon de stade III réséqués Coordonnateurs : Pr. T. André et Pr J. Taïeb 	FOLFOX 4 simplifié 3 mois <i>vs</i> 6 mois	2000 57 GERCOR, 6 FFCD / 14 FNCLCC
CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • 2001-02 CT de 1^{ère} ligne chez les sujets âgés de 75 ans et + Coordonnateur : Pr E. Mitry 	LV5FU2 classique ou simplifié associé ou non à l'irinotecan	282 (268)
<ul style="list-style-type: none"> • 0604 Cancers colorectaux métastatiques - Génotype UGT1A1 7/7 Coordonnateur : Dr Th. Lecomte 	folfiri + bévacizumab en 1 ^{ère} ligne + G-CSF	30 (16)
<ul style="list-style-type: none"> • PRODIGE 7 - Accord 15 : Phase III - Cancers colorectaux CHP après résection d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale Coordonnateur : Dr F. Quenet 	chirurgie maximale de la carcinose + CHIP <i>vs</i> chirurgie maximale de la carcinose seule	266 (22 FFCD / 21 FNCLCC)



ÉTAT D'AVANCEMENT DES ESSAIS DE LA FÉDÉRATION FR

ESSAIS CLOS AUX INCLUSIONS ET EN COURS DE SUIVI

LOCALISATION	SCHÉMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS DE L'OESOPHAGE		
<ul style="list-style-type: none"> • 9901 phase III Stade I et II Coordonnateurs : Pr J-P. Triboulet - Pr J-F. Seitz	Chirurgie 1 ^{ère} vs RTCT préopératoire	195 (195)
CANCERS GASTRIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • 0308 phase II - 2^{ème} étude parallèle Ttt adjuvant post-opératoire du cancer gastrique Coordonnateur : Pr P. Michel	Chirurgie + Folfiri + RT-CT	42 (21) POST OP Arrêt des inclusions à l'analyse intermédiaire
CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • 0504 CT de cancers colorectaux métastatiques avec génotype UGT1A1 6/6 et 6/7 Coordonnateur : Pr E. Mitry	Folfiri Fort + bévacicumab en 1 ^{ère} ligne	UGT1A1*1 (40 inclus/54) UGT1A1*28 (46 inclus/54)
CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS		
<ul style="list-style-type: none"> • PRODIGE 1 -PETACC 8 Cancers coliques stade 3 réséqués Coordonnateur : Pr J. Taïeb	Folfox-4 vs Folfox-4 plus Cetuximab	2550 dont 780 en France
PANCRÉAS		
<ul style="list-style-type: none"> • PRODIGE 4 - Accord 11: Phase II -III - 1^{ère} ligne - Pancréas métastatique Coordonnateur : Pr Th. Conroy	folfirinox vs gemcitabine seule en 1 ^{ère} ligne Clos le 9/10 décision du 30/09 (experts IDMC)	360 (335 PRODIGE)





ANCOPHONE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE (30/11/2009)

ESSAIS A VENIR		
LOCALISATION	SCHEMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PREVUS (INCLUS)
CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES		
• PRODIGE 16 - SATURNE - Phase II/III - Carcinome hépatocellulaire Coordonnateur : Pr M. Hebbar	chimioembolisation combinée au sunitinib <i>vs</i> placebo	Phase II - 70 pts Phase III - 120 pts
• PRODIGE 11 - ANGH - FFCD 0803 - Phase III - CHC Child-Pugh A Coordonnateur : Dr J-L. Jouve	sorafenib-pravastatine <i>vs</i> sorafenib seul	474
CANCER ANAL		
• FFCD 0904 - Phase I-II - Carcinomes épidermoïdes de l'anus localisés Coordonnateur : Pr Th. Aparicio	Radiochimiothérapie associée au panitumumab	Phase I - 9 à 18 pts Phase II - 40 pts

Merci de penser à votre adhésion 2010

La FFCD est une association Loi 1901.

Il est donc capital que toutes les personnes impliquées dans la vie de l'association cotisent.

Il faut souligner que cette année les investigateurs enregistrés dans le carnet d'adresses de la FFCD, ayant oublié de payer leur cotisation sont nombreux : plus de 1000 !

Rappelons que votre cotisation de 30 € vous donne droit à :

- inscription gratuite à la journée scientifique
- trois lettres de la FFCD par an dont un rapport indépendant de l'ASCO
- accès à l'espace membre sur le site internet ffcd.fr
- l'aide des ARC mobiles

Chaque adhérent peut parrainer deux jeunes, dont l'adhésion est gratuite pendant 2 ans. De plus vous avez la possibilité de régler par prélèvement automatique sécurisé (formulaire joint à cette lettre).

Cécile Girault
Directrice Administrative FFCD



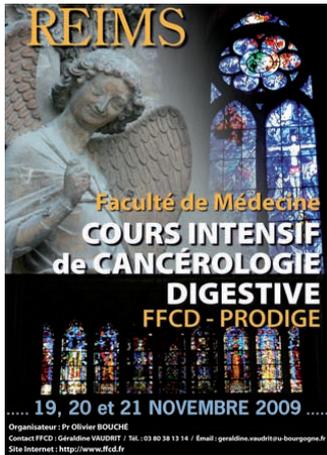
LES COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE DE 2009



Marseille : 5 et 6 février 2009

Reims : 19, 20 et 21 novembre 2009

Ces deux cours ont rassemblés plus de 200 participants !!!



ENFIN N' OUBLIEZ PAS !

PARIS

15 janvier 2010

XXI^{ème} JOURNÉE SCIENTIFIQUE de la FFCO-PRODIGE

UFR BIOMÉDICALE DES SAINTS-PÈRES

http://www.ffcd.fr/pdf/Actualite/JS_2010_01/





LES CONGRÈS INTERNATIONAUX

2010 Gastrointestinal Cancers Symposium

22-24 janvier 2010 - Orlando, USA

The 8th International Symposium on

Targeted Anticancer Therapies

4-6 mars 2010 - Bethesda, USA

<http://www.nddo.org>

**European Multidisciplinary Colorectal
Cancer Congress 2010**

28-30 mars 2010 - Nice

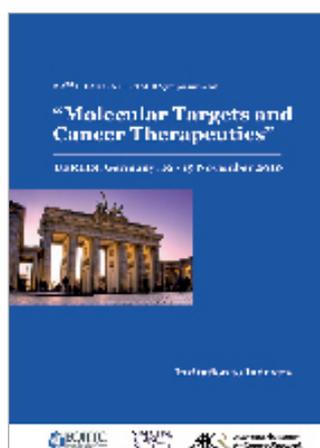
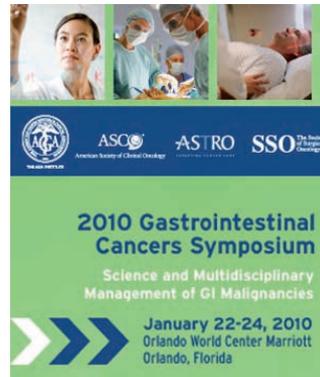
<http://www.colorectal2010.org>

ASCO Annual Meeting

4 - 8 juin 2010 - Chicago - USA

Abstract Submission Deadline: January 12, 2010

<http://www.asco.org/cfa>



**12th World Congress on Gastrointestinal
Cancer**

30 juin - 3 juillet 2010 - Barcelone, Espagne

Abstract submission deadline : February 18, 2010

35th ESMO Congress

8-12 octobre 2010 - Milan, Italie

www.fieramilanocongressi.it

**15th Congress of the European Society of
Surgical Oncology (ESSO)**

15-17 septembre 2010 - Bordeaux

<http://www.ecco-org.eu/>

**22nd EORTC-NCI-AACR symposium
on "Molecular targets and Cancer
Therapeutics"**

16-19 novembre 2010 - Berlin, Allemagne



Rédacteur en chef : Emmanuel Mitry

Comité de rédaction : Thomas Aparicio, Laurent Bedenne, Franck Bonnetain , Bruno Buecher,
Frédéric Di Fiore, Jean Louis Legoux , Jean Marc Phelip

Coordination : Cécile Girault

Réalisation graphique : Atelier Isatis

Date de parution : 1^{er} trimestre 2010

ISSN : en cours