

The background of the cover is a photograph of a harbor scene. In the foreground, several sailboats are docked, their masts and rigging visible. The water is calm, reflecting the boats. In the background, a city skyline is visible, featuring a prominent church with a tall spire on a hill. The sky is overcast.

La LETTRE FFCD

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive



2	ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT
4	N'OUBLIEZ PAS ACSÉ
4	L'ESSAI PRODIGE 26 (CONCORDE)
5	PRODIGE 32 - ESOSTRATE
5	FREGAT
7	INCLUSIONS PRODIGE 19 - FFCD 1103 - ADIC
8	GASTRICHIP
9	COHORTE METESTOMAC
10	ÉTUDE PRODIGE 22 (ECKINOXE)
11	LE SUIVI DES PATIENTS de PETACC 8
12	IDEA - ÉTUDE TRANSLATIONNELLE
13	PRODIGE 34 - ADAGE
13	PRODIGE 13
15	PRODIGE 9 et PRODIGE 20
16	PRODIGE 25 - FOLFA
17	ESSAI PRODIGE 30 (CLIMAT)
19	FFCD 1201 (DEBIRI)
20	FFCD 1302
21	ESSAI PRODIGE 15 - PROPHYLOCHIP
21	FFCD 1102
22	ESSAI FFCD 0904
22	ESSAI PRODIGE 11
23	ESSAI PRODIGE 16 (SATURNE)
23	ESSAI PRODIGE 21
25	IDASPHÈRE II - FFCD 1307
25	PANOPTIMOX - PRODIGE 35
26	PRODIGE 37 (FIRGEMAX)
26	ESSAI FFCD 1004
27	LES ESSAIS DES TNE : EVACEL (FFCD 1104) - PRODIGE 31 (REMINET) - COHORTE CEPD
28	DE LA DIRECTIVE AU RÈGLEMENT EUROPÉEN
30	LES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS DE LA FFCD EN 2014
31	AGENDA DE LA FFCD
32	ESSAIS EN COURS
33	LES COURS INTENSIFS DE LA FFCD DEPUIS 2010

ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT

Chers Amis, Chers Collègues, membres de la FFCD,

Pendant l'année 2014 qui vient de s'écouler, l'activité des investigateurs de la FFCD est restée très forte, même si le nombre d'inclusions devrait repasser très légèrement en dessous de la barre des 1000 inclusions (franchie ces 3 dernières années).

La fermeture d'études importantes courant et fin 2013 (PRODIGE 9, PRODIGE 20, PRODIGE 11, FFCD 0901, FFCD 0904) explique probablement ce léger repli, alors que les essais dont l'ouverture était prévu en 2014 (comme PRODIGE 32-Esostrate, PRODIGE 34-Adage ou PRODIGE 35-Panoptimox) ne seront finalement activés que dans les premières semaines de 2015, compte-tenu du délai incompressible de « gestation administrative » d'un essai...

En 2015 des études très porteuses comme PRODIGE 13, à la fois en terme d'inclusions et de probable retombées sur les pratiques, vont s'achever. Mais l'ouverture de 3 essais dans les cancers du pancréas, en situation métastatique (Panoptimox, puis Firgemax) et localement avancée (Neopan), l'ouverture d'un essai adjuvant dans les cancers coliques (certes limité aux patients de 70 ans et plus), d'un essai de stratégie dans les cancers de l'œsophage, d'une cohorte relative aux cancers de l'estomac métastatique et d'un observatoire cMET dans les adénocarcinomes oeso-gastriques devraient, avec les études en cours et le lancement récent d'autres essais portant sur des pathologies moins fréquentes (étude PRODIGE 31-REMINET dans les tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques, étude





PRODIGE 33-BALLAD dans les cancers du grêle), apporter aux investigateurs un portefeuille assez complet et leur permettre de maintenir une activité soutenue.

Mais en 2015, le virage à prendre devrait être celui de la biologie moléculaire: l'impact de l'hétérogénéité biologique des tumeurs digestives sur leur prise en charge thérapeutique est déjà passé dans les pratiques avec RAS et MSI dans les cancers colorectaux et HER2 dans les cancers gastriques. Mais cette segmentation en fonction d'altérations moléculaires va aller en s'amplifiant : la rareté de certaines altérations moléculaires ciblant l'efficacité de nouvelles molécules (comme l'amplification de MET retrouvée dans moins de 3 % des CHC et des cancers colorectaux ou 5-7 % des adénocarcinomes gastriques) fait réfléchir à de nouveaux design d'études et à de nouvelles organisations.

C'est le cas des essais « basket » rassemblant des tumeurs de localisations différentes, présentant une cible thérapeutique commune, comme le programme AcSé lancé par l'INCa, auquel de nombreux investigateurs de la FFCD participent.

C'est aussi le cas avec l'observatoire de l'amplification MET dans les adénocarcinomes oeso-gastriques, lequel grâce à un partenariat PRODIGE-industrie, va permettre de tester une organisation régionale où tous les centres sont chargés de la sélection et de la prise en charge des patients négatifs, avec une centralisation des rares patients positifs.

Nous disposons en France d'un réseau de plateformes de biologie moléculaire de grande qualité, labellisées par l'INCa, que nous devons plus solliciter à l'avenir en proposant des études ambitieuses pour le bien de nos patients.

L'année 2014 a été très active en matière de publications et de communications, avec 10 publications de la FFCD dans des revues prestigieuses. Le bureau et le conseil d'administration de la FFCD souhaitent amplifier cet élan en ouvrant les bases de données de nos essais aux membres du conseil scientifique qui ont des propositions d'études ancillaires.

Parallèlement à la recherche clinique, la FFCD a poursuivi sa mission de formation médicale continue, avec l'organisation des cours intensifs qui connaissent toujours le

même succès, et sa contribution à la revue Hépatogastro et Oncologie, revue officielle de formation continue de la FFCD à partir de 2014.

En 2015, au cours du premier semestre, vous pourrez ainsi participer :

- Aux Journées Françaises de Cancérologie Digestive, les 29 & 30 janvier, organisées comme l'an dernier par les 3 groupes coopérateurs (FFCD, Unicancer-GI, GERCOR), mais qui pour la première fois auront lieu sur 2 jours, grâce à la création d'une Journée de recherche translationnelle à l'initiative de Jaafar Benouna, le président d'Unicancer-GI,
- A un cours intensif, organisé les 23-24 avril à Poitiers sous égide Poitiers-Limoges,
- Aux Journées de printemps qui auront lieu à Bordeaux le 19 juin.

Au sein des Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO), une présidence tournante (un président, un directeur) va être mise en place tous les 2 ans et nous recrutons en ce sens un chargé de mission qui sera support de ce « binôme » et mettra en œuvre les actions nécessaires au fonctionnement et à la reconnaissance des GCO. Nous espérons ainsi que ce qui a réuni les GCO pourra enfin être entendu ; à savoir une reconnaissance pour vous tous de l'activité que vous déployez et un accès facilité au financement public. Enfin la FFCD a continué à mener campagne aux côtés de la SNFGE et de la SFED pour obtenir (in extremis) le passage aux tests immunologiques en 2015 dans le dépistage organisé du cancer colorectal.

En ce début d'année difficile, où la liberté d'expression et l'esprit républicain ont été violemment attaqués, permettez-moi de vous souhaiter à toutes et à tous au nom du CA et du bureau une très Bonne Année 2015 .

Longue vie à la FFCD et à ses membres.

Professeur Jean-François SEITZ

Président de la FFCD





N'oubliez pas AcSé !

* Jean-François SEITZ (Marseille),
Thomas APARICIO (Bobigny) &
Jean-Marc PHELIP (Saint Etienne)

Ce projet de recherche clinique a pour objectif de tester le crizotinib dans les tumeurs qui présentent une mutation ou une amplification de ALK, MET ou ROS dans une vingtaine de localisations tumorales.

Une large participation nationale a été obtenue grâce aux plateformes de biologie financées par l'INCa. Au total 1059 patients atteints de cancer digestifs ont été dépistés et 20 inclus (13 CCR, 3 œsogastriques, 4 cholangiocarcinomes et 0 CHC). Il est important de participer à cette étude novatrice qui prépare le futur. En effet l'utilisation de thérapies ciblées actives sur des tumeurs présentant des anomalies moléculaires ciblables est une approche d'avenir dans laquelle la FFCD va s'engager.

Merci à tous de penser à cette étude et de faire dépister vos patients aptes à être inclus dans un essai de phase précoce dès les premières lignes de traitement.

Lien internet pour plus d'informations pour le programme AcSé :

<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/le-programme-acse>

L'ESSAI PRODIGE 26 (CONCORDE)

* Gilles CRÉHANGE, Dijon

Est-ce qu'une radiothérapie à dose élevée peut augmenter la survie sans progression locorégionale des patients porteurs d'un cancer de l'œsophage localement avancé ou inopérable relevant d'une radiochimiothérapie exclusive ?

PRODIGE 26 est une étude multicentrique randomisée de phase II/III qui compare le bras de référence composé d'une RCT avec une irradiation externe de **50 Gy** versus un bras expérimental dans lequel la dose d'irradiation s'élève à **66 Gy** chez les patients présentant un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome de l'œsophage localement avancé ou inopérable. Le schéma de chimiothérapie dans les 2 bras est le même, une chimiothérapie de type FOLFOX-4 comprenant de 5-fluoro-uracile, oxaliplatine et acide folinique.

Carcinome épidermoïde
ADK de l'estomac
localement avancé ou inopérable

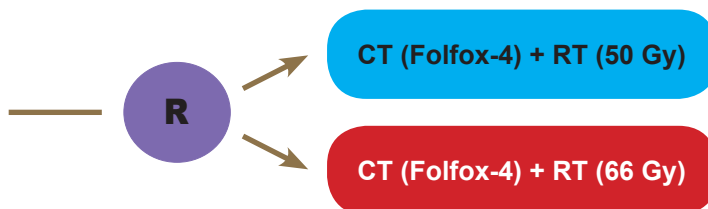


Schéma de l'essai PRODIGE 26

Un allongement de la survie sans progression locorégionale à 2 ans augmenté de **50 % à 65 %** est attendu.

Le nombre de patients prévus dans cette étude est de **252**.

A ce jour **100** patients ont été inclus. Les résultats d'une analyse intermédiaire de phase II qui évalue le taux de toxicités aiguës et le taux de réponses endoscopiques à 3 mois seront prochainement rapportés.



PRODIGE 32 ESOSTRATE

Essai de phase II/III randomisé
stratégique dans le cancer de
l'œsophage opérable

* Laurent BEDENNE, Dijon

PRODIGE 32 - ESOSTRATE sera lancé au premier semestre 2015.

Cet essai de phase II-III évaluera l'éventuel bénéfice d'une chirurgie d'emblée chez les patients en réponse complète (RC) clinique après radio-chimiothérapie (RCT) par rapport à une surveillance étroite avec chirurgie de recours en cas de récurrence opérable.

L'essai reprend et approfondit après 20 ans de progrès chirurgicaux et médicaux les questions posées par l'essai FFCD 9102, qui avait conclu à l'équivalence en terme de survie de la RCT suivie ou non de chirurgie dans les cancers épidermoïdes stade III répondeurs.

L'essai s'adresse à des patients de moins de 75 ans atteints de cancer stade II/III, épidermoïde ou glandulaire de l'œsophage thoracique ou du cardia (type I ou II de Siewert).

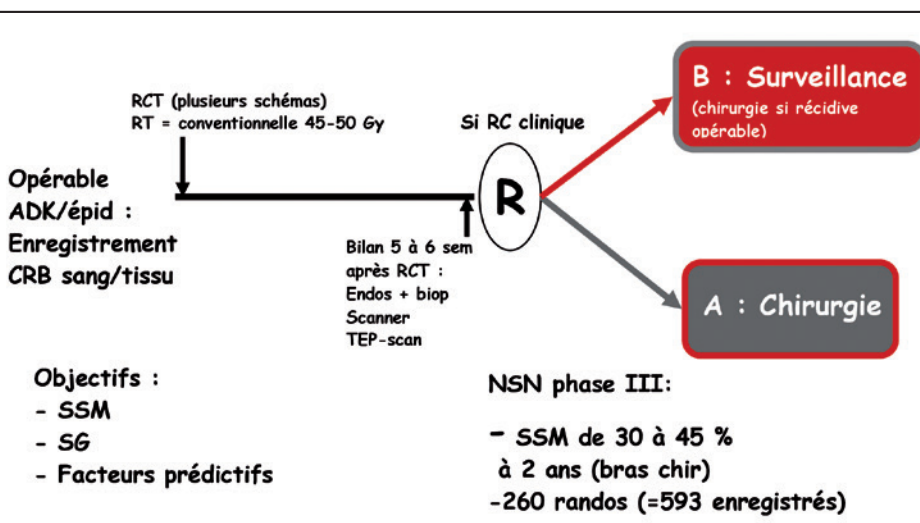
La RCT première sera faite selon les habitudes de chaque centre, et en cas de RC clinique les

patients seront randomisés entre surveillance ou chirurgie d'emblée.

Afin de rechercher des facteurs pronostiques, et prédictifs de la réponse à la RCT, les patients seront enregistrés avant la RCT, et un prélèvement sanguin accompagné de biopsies de la tumeur réalisées lors du diagnostic, seront envoyés au CRB de la FFCD (Epigenetec) à Paris.

Si cette étude vous intéresse, merci de contacter le CRGA de la FFCD par courrier, fax (03 80 38 18 41), ou par courriel :

geraldine.vaudrit@u-bourgogne.fr.



FREGAT CONSTITUTION D'UNE BASE DE DONNÉES CLINICO-BIOLOGIQUE NATIONALE FRANÇAISE DES CANCERS ŒSOGASTRIQUES



La Base Clinico-Biologique FREGAT (French EsoGastric Tumours) est une collection de données cliniques, biologiques, tumorales, de qualité de vie et de sciences humaines et sociales dédiée aux cancers œsogastriques.

Le but de ce projet est de collecter des données cliniques sur les patients atteints de cancers œsogastriques sur l'ensemble du territoire français. En parallèle, il sera constitué des collections d'échantillons de tumeurs avant et après chaque traitement (radio et/ou chimiothérapie) ainsi que des collections d'échantillons sanguins. Ces échantillons permettront de déterminer, entre autres, les causes de résistance observée aux traitements selon le profil de patient et le type de traitement. Le recueil de données sociales et épidémiologiques permettra de mieux comprendre les raisons influençant les délais de consultation et de mise en route des traitements.



La constitution d'une telle base s'inscrit dans le cadre de l'appel à projets 2012 de l'Institut National du Cancer (INCa) sur la constitution de Bases Clinico-Biologiques multicentriques nationales en cancérologie auquel a répondu le Professeur Christophe MARIETTE (Investigateur Coordonnateur) du CHRU de Lille en partenariat avec le Professeur Antoine ADENIS (Investigateur Coordonnateur) du Centre Oscar Lambret.

En plus de présenter le projet FREGAT, la finalité de ce portail est de constituer un support à de futurs projets de recherche sur les carcinomes œsogastriques. A terme, la recherche multicritère dans la base de données permettra aux chercheurs de cibler dans la base de données les populations répondant aux critères de leur recherche pour ainsi déposer une demande d'exploitation auprès du conseil Scientifique du projet FREGAT.

Objectif Principal

Identifier les facteurs cliniques, biologiques et tumoraux liés à la résistance aux traitements anti-tumoraux chez les patients traités pour un cancer de l'œsophage ou de l'estomac de stade I à IV, via la constitution d'une Base de données Clinico-Biologiques prospective multicentrique française.

Réglementaire

CPP : 10/12/2013
ANSM : 13/01/2014
CCTIRS : 12/03/2014
CNIL : soumis à signature

Recrutement

15 000 patients en 3 ans
Durée des inclusions : 3 ans
Durée du suivi : 3 ans

Ouverture des Centres : 1^{er} semestre 2015

Dès la signature des conventions, une réunion de mise en place sera organisée dans chaque centre pour démarrer les inclusions.

Site INTERNET

<https://www.fregat-database.org>

CONTACT

christine.delaeter@chru-lille.fr

Centres Participants

33 centres et 46 équipes

Les Tumorothèques

Les Centres de Ressources Biologiques (CRB)



La base de données

est hébergée au Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest (CTD/CNO) à Caen.

Le recueil des données se fera sur un e-CRF.



INCLUSIONS PRODIGE 19 - FFCD 1103 - ADGI

Essai randomisé multicentrique évaluant l'intérêt d'une stratégie de chirurgie première versus chimio-thérapie première dans les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes résécables

EudraCT n : 2012-000998-24

* Christophe MARIETTE, Lille

Les inclusions de l'essai de stratégie PRODIGE 19 comparant la chirurgie première à la chimiothérapie première dans les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes avancent lentement, avec à ce jour un peu moins de 50% de l'effectif prévu inclus.

Suite à la grande analyse rétrospective publiée à partir de données françaises (Messager et al. Ann Surg 2011) suggérant la moins bonne chimio-sensibilité des adénocarcinomes à cellules indépendantes comparativement aux formes bien différenciées, d'autres études rétrospectives sont venues conforter cette hypothèse et donc l'impérieuse et urgente nécessité d'évaluer de façon prospective la pertinence de la stratégie usuelle de chimiothérapie péri-opératoire dans ce sous-type histologique.

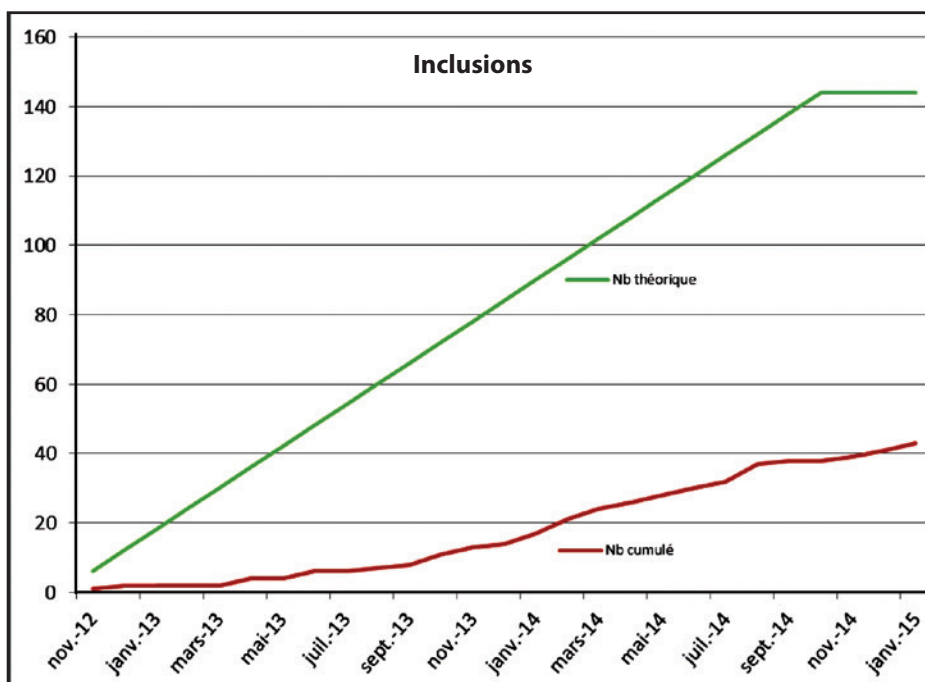
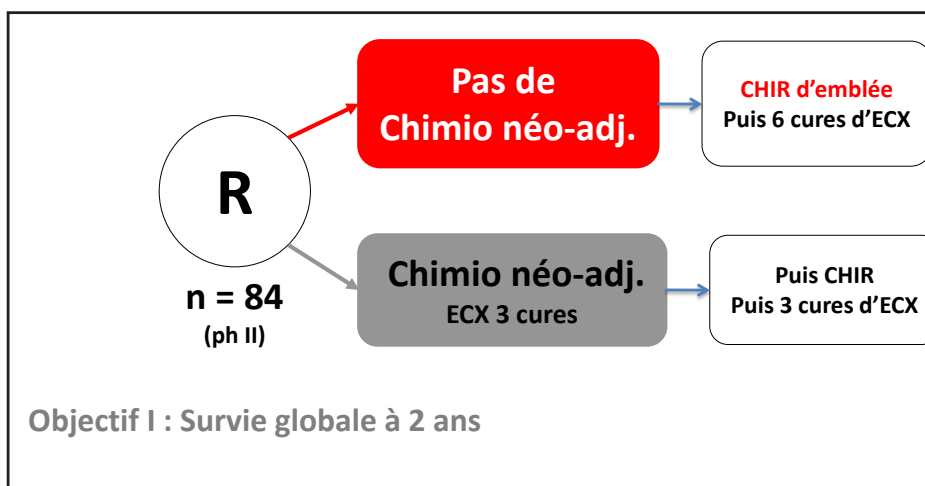
C'est la raison pour laquelle PRODIGE (FFCD - UNICANCER), FRENCH (Fédération de Recherche en Chirurgie) et FREGAT (French Esogastric Tumor working group), avec le soutien de l'INCa, ont construit l'étude prospective randomisée PRODIGE 19, dont le protocole a été publié.

Cette étude de stratégie est essentielle pour apporter au plus vite aux malades et à leur famille, une réponse pratique immédiatement applicable, de nature à améliorer leur survie.

Je compte sur votre implication pour dynamiser les inclusions.

Le promoteur CHU de Lille et le CRGA de la FFCD sont à votre disposition pour toute aide.

**Nombre d'inclusions au 06/01/2015 :
43 patients / 84 patients (phase II)**





GASTRICHIP

INTÉRÊT DE LA CHIMIOHYPERTHERMIE INTRAPÉRITONÉALE (CHIP) ADJUVANTE À L'OXALIPLATINE DANS LE TRAITEMENT CURATIF DES CANCERS GASTRIQUES AVANCÉS

Étude randomisée multicentrique de phase III

* Olivier GLEHEN, Lyon

En Europe, le cancer de l'estomac se situe au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents. Il reste le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé : extension tumorale à la séreuse et/ou présence d'adénopathies envahies. Les recommandations actuelles en vue d'un traitement curatif reposent sur une chimiothérapie systémique périopératoire combinée à une gastrectomie avec curage ganglionnaire D1-D2. Malgré cette prise en charge de référence, la survie actuarielle à 5 ans des patients au stade T3 et/ou N+ reste inférieure à 30%. Les récurrences sont, dans plus de 50% des cas, locorégionales et/ou péritonéales.

Le recours à un traitement adjuvant de type CHIP permet de détruire les cellules tumorales présentes dans la cavité abdominale au cours du geste de résection chirurgicale et prévient les récurrences de type carcinose péritonéale (CP). Ceci a été évalué au sein de plusieurs essais randomisés conduits en Asie.

Une récente méta-analyse a rapporté que la CHIP adjuvante permettait une réduction significative des rechutes péritonéales mais aussi une augmentation significative de la survie (HR = 0,60 ; IC 95 % = 0,43 à 0,83 ; p = 0,002).

Aucune étude n'a encore jamais été réalisée chez une population européenne. Le nombre de centres en France spécialisés dans le traitement des CP et maîtrisant aujourd'hui les techniques de CHIP permet d'envisager la mise en route d'une étude randomisée évaluant l'intérêt d'une CHIP adjuvante utilisant l'oxaliplatine dans la prise en charge à visée curative des cancers gastriques.

OBJECTIF PRINCIPAL

Comparer la survie globale à 5 ans des patients traités chirurgicalement pour des adénocarcinomes gastriques avancés (T3, T4, et/ou N+ et/ou avec une cytologie positive), traités **soit par gastrectomie curative et CHIP adjuvante, soit par gastrectomie seule.**

PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION

- Adénocarcinome gastrique T3 ou T4 prouvé histologiquement pour lequel une gastrectomie curative est prévue, avec invasion de la séreuse
- ET / OU atteinte ganglionnaire métastatique (déterminée à partir de données obtenues par échographie endoscopique et scanner thoraco-abdomino-pelvien)
- ET / OU cytologie péritonéale positive (échantillonnée au cours de la vidéolaparoscopie préopératoire).
- ET / OU Adénocarcinome gastrique perforé
- ET / OU Adénocarcinome du cardia Siewert III pour lequel une gastrectomie par laparotomie abdominale exclusive est prévue.
- 18 ans < âge ≤ 75 ans
- Leucocytes > 3,500/mm³, neutrophiles ≥ 1,500/mm³, plaquettes ≥ 100,000/mm³
- Bonne fonction rénale, créatinémie < 1.5 mg/dl et clearance de la créatinine > 60 ml/min
- Performance Status ≤1, Karnofsky Index ≥ 70%
- Bilirubinémie ≤ 2 mg/dl

CENTRES INVESTIGATEURS OUVERTS

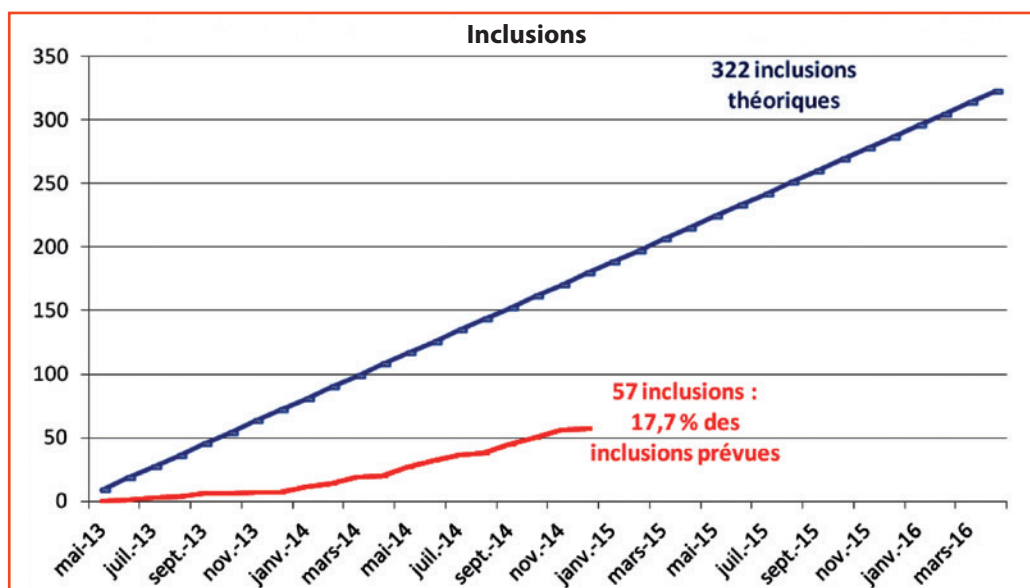
Angers (ICO CLCC Paul Papin), Besançon (CHU Jean Minjoz), Caen (CLCC François Baclesse), Clermont-Ferrand (CHU Estaing), Dijon (CHU Hôpital du Bocage), Grenoble (CHU A. Michallon), Lille (CHRU Hôpitaux Huriez), Lyon (CHLS), Lyon (CLCC Léon Bérard), Marseille (CHU La Timône), Montpellier (Institut du Cancer de Montpellier), Nancy (CLCC Alexis Vautrin), Nantes (ICO CLCC René Gauducheau), Nice (CHU L'Archet II), Paris (AP-HP Hôpital Lariboisière), Paris (AP-HP Hôpital Louis Mourier), Paris (Institut Curie), Poitiers (CHU), Reims (CHU Hôpital Robert Debré), Rouen (CHU Ch. Nicolle), St



Etienne (CHU Hôpital Nord), Strasbourg (CHRU Haute-pierre), Toulouse (CHU Purpan), Villejuif (Institut Gustave Roussy).

Après une ouverture des centres étalée sur plusieurs mois, les inclusions augmentent aujourd'hui de manière régulière.

Nous comptons sur votre précieuse collaboration pour orienter vos patients éligibles vers l'un des 24 centres investigateurs ouverts afin de pouvoir leur proposer une participation à cette étude.



COHORTE METESTOMAC

Étude de pratique dans les cancers gastriques ou de la jonction oeso gastrique métastatiques

* Sylvain MANFREDI, Rennes

Bien que l'incidence du cancer gastrique diminue depuis les années 1950, ce cancer reste relativement fréquent, représentant près de 20% des cancers digestifs diagnostiqués en Europe. Malgré les progrès de sa prise en charge, le pronostic de l'adénocarcinome gastrique reste mauvais, en particulier pour les formes métastatiques, avec une survie de l'ordre de 10% à 15% à 5 ans.

Le choix de la chimiothérapie en situation métastatique dépend de l'âge du patient, de son état général, du statut HER2 et éventuellement Cmet de la tumeur.

Plusieurs schémas de chimiothérapie sont actuellement validés en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement.

En pratique courante on ne dispose pas actuellement de données sur les schémas de chimiothérapie administrés en 1^{ère} et 2^{ème} lignes et ultérieurement.

Cette cohorte nationale analysera prospectivement les chimiothérapies administrées en 1^{ère}, 2^{ème} ligne et lignes ultérieures chez 150 patients consécutifs porteurs d'adénocarcinome gastrique métastatique.

Cette cohorte permettra de mieux connaître les habitudes de

prise en charge et de prescription des investigateurs de la FFCD et de l'intergroupe FFCD-UNICANCER-GERCOR, afin à terme de proposer des essais pertinents adaptés aux pratiques et dont le recrutement serait optimal.

Le e-CRF est en cours d'élaboration par l'équipe projet du CRGA et devrait vous être proposé dans le premier trimestre 2015.

Nous comptons sur votre mobilisation à tous pour inclure rapidement les 150 patients de cette cohorte.

OBJECTIF PRINCIPAL

Décrire la prise en charge des cancers gastriques et de la jonction oeso-gastrique métastatiques : chimiothérapie de 1^{ère}, 2^{ème} ligne et lignes ultérieures.

OBJECTIFS SECONDAIRES

La survie globale, la toxicité de haut grade des chimiothérapies, la survie sans progression, la réponse tumorale, le temps jusqu'à progression, l'OMS après 1^{ère} et 2^{ème} ligne.

CRITÈRES D'INCLUSION

- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique prouvé histologiquement, âge $\geq$ à 18 ans, patient ayant reçu une information de participation libre et éclairée.



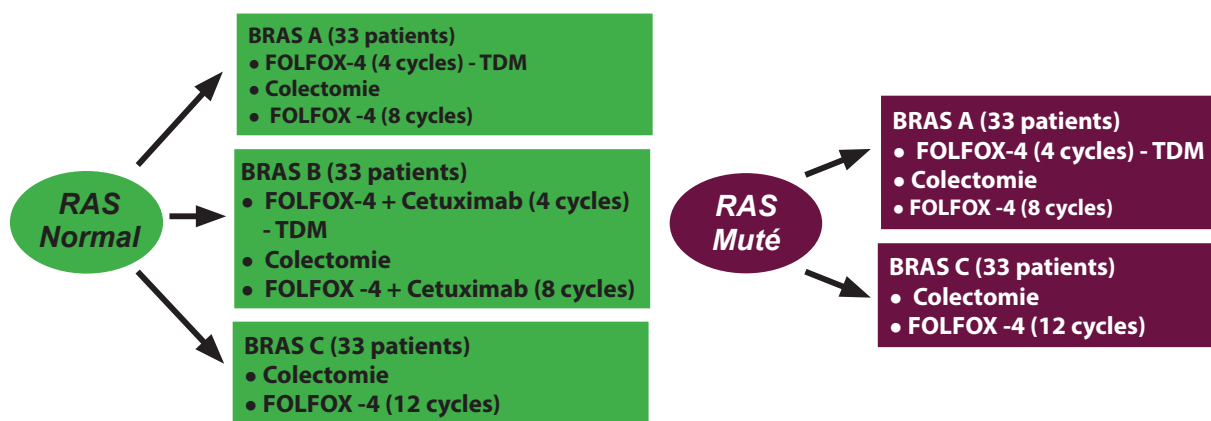
- Traitement par chimiothérapie de 1^{ère}, 2^{nde} ou lignes ultérieures pour cancer gastrique métastatique débuté ou en cours dans les 3 mois avant la date d'ouverture de la cohorte (recueil rétrospectif, comprenant les patients ayant éventuellement eu un traitement antérieur à visée curative : chirurgie

encadrée ou non d'un traitement péri-opératoire) et à partir de la date d'ouverture de la cohorte (recueil prospectif).

- Toutes les lignes de chimiothérapie seront enregistrées, dès la 1^{ère} ligne.

Étude PRODIGE 22 (ECKINOXE)

★ Mehdi KAROUI - Julien TAÏEB (Paris)



Nous arrivons à un rythme de 4 à 5 patients par mois inclus !

Il faut continuer ! Encore deux patients et l'analyse intermédiaire va pouvoir être mise en œuvre. Au cours de cette analyse, les inclusions pourront être poursuivies.

N'oubliez pas l'étude ancillaire biologique...

SITUATION DE L'ESSAI au 31/12/2014 :

79 patients inclus

Notre objectif : **165** patients randomisés

Analyse intermédiaire à 65 patients (13 patients dans chaque bras)

Pas de suspension d'inclusion à l'analyse intermédiaire

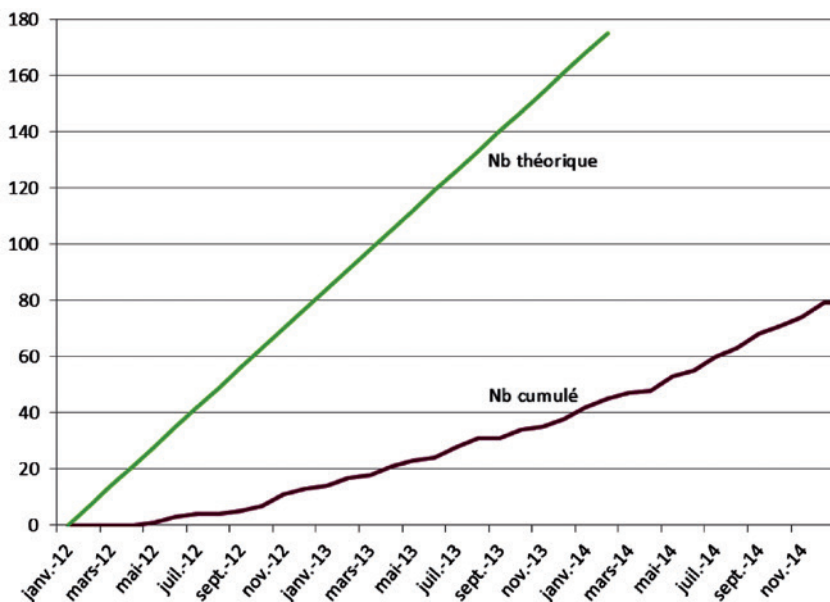
RAPPELS :

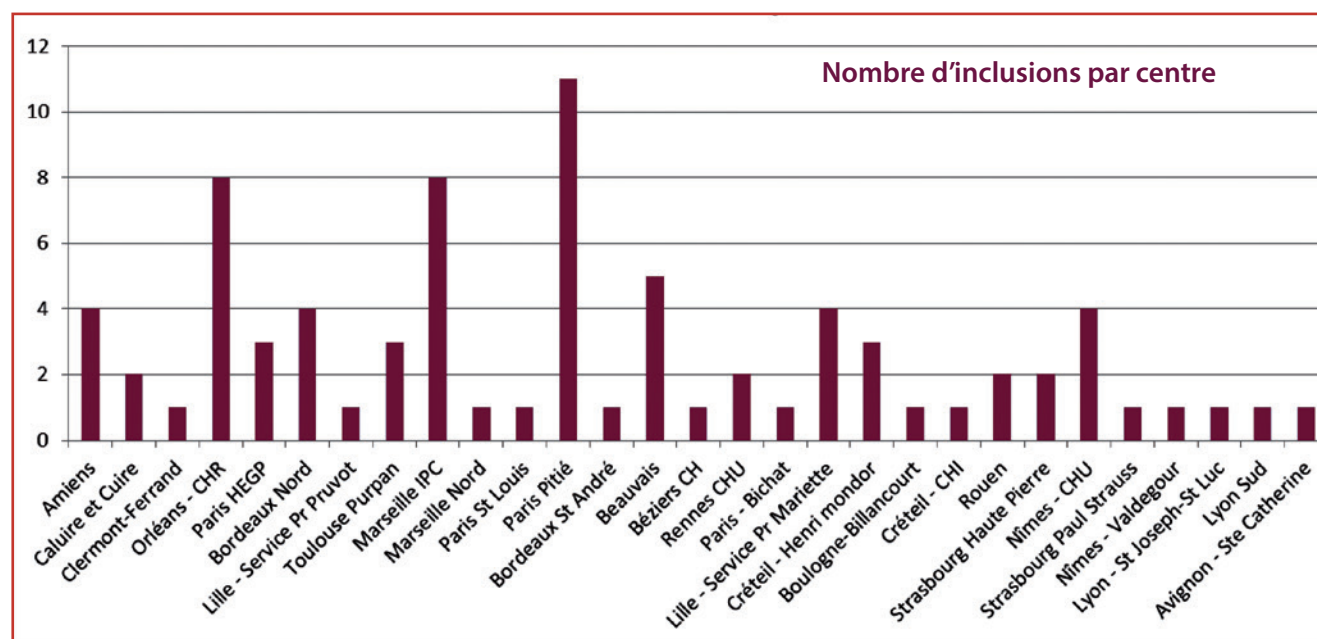
- Les patients < 75 ans peuvent être inclus
- Les patients ayant une stomie de dérivation peuvent être inclus
- Au vu des modifications de l'AMM du cetuximab, les mutations RAS doivent être recherchées.

A savoir :

- KRAS : présence d'une mutation de l'exon 2, 3 et 4
- NRAS : présence d'une mutation de l'exon 2, 3 et 4

Inclusions théoriques et réelles





Le suivi des patients de PETACC 8

La documentation mise à mal

* Julien TAÏEB, Paris

En septembre 2014, la phase de surveillance de l'étude PETACC 8 a démarré, avec la mise en place d'un cahier d'observation électronique développé par la société de service Lincoln.

Cet e-crf est simple d'utilisation.

Néanmoins, le changement dans la conduite de cette fin d'étude génère t'il des difficultés ? Nous rappelons que la phase de surveillance ne sera pas monitorée par Quintiles et repose de fait entièrement sur votre responsabilité.

Nous avons créé 1035 comptes utilisateurs ; vous avez reçu les login et mots de passe entre août et octobre 2014. Or seuls 200 utilisateurs se sont connectés et très peu de données ont été renseignées.

Merci de vous connecter et de mettre à jour les données patients inclus dans

PETACC 8.

Si vous n'avez pas reçu l'email de LINCOLN (e-crf@lincoln.fr) avec votre login et mot de passe pour accéder à l'e-crf PETACC 8 « Follow-Up », merci alors de les contacter directement à PETACC8-FUP@lincoln.fr pour pouvoir les obtenir.

Si vous rencontrez des difficultés dans l'utilisation merci d'en faire part à Gaëlle Delignette pour que nous puissions vous apporter rapidement des solutions (Gaëlle.Delignette@u-bourgogne.fr).

Après chaque consultation annuelle, il faut renseigner les données concernant la récurrence et la survie des patients inclus dans PETACC 8 permettant ainsi l'évaluation à 7 ans de la survie globale. Si le patient ne vient plus en consultation, nous vous remercions de bien vouloir prendre

contact avec le médecin traitant, pour savoir s'il est toujours vivant et de le renseigner.

S'il semble être complètement perdu-de-vue, merci de contacter directement sa mairie de naissance qui vous donnera facilement l'information sur le statut du patient.

C'est un grand défi pour nous tous ; notre capacité à pouvoir analyser la survie globale des patients dans ces grandes études continentales est une source essentielle d'information pour mieux comprendre et mieux traiter cette maladie.

Nous comptons sur votre participation active pour les derniers kilomètres de ce marathon. Merci de transmettre cette information aux ARC ou TEC qui vont aider à documenter l'e-crf.



IDEA - ÉTUDE TRANSLATIONNELLE

Point sur les collections et analyses prévues

* Julien TAÏEB, Thierry ANDRÉ (Paris)

Comme vous le savez 2023 patients français ont été inclus dans l'étude IDEA. Une analyse poolée avec tous les essais IDEA mondiaux est prévue en 2016.

Un gros programme de recherche translationnelle est associé à cette étude. Nous avons encore besoin de vous pour continuer de renseigner les données de suivi de vos patients et améliorer la collection biologique encore incomplète ce jour.

1688 patients ont accepté de participer à l'étude translationnelle (83%).

Sur ces 1688 patients, 1221 blocs tumoraux et 1358 échantillons sanguins ont été centralisés à ce jour.

Veuillez trouver ci-après un point précis des échantillons tumoraux et sanguins obtenus et ce qu'il faut faire pour vos patients dont les échantillons n'ont pas encore été collectés.

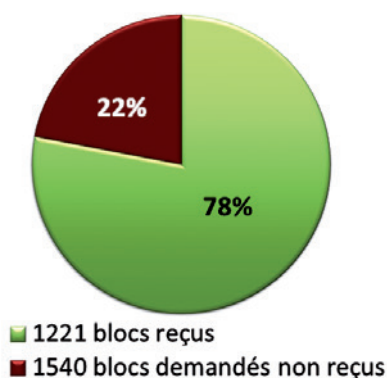
COLLECTIONS

Collecte des blocs tumoraux

Pr Jean-François Emile - Julie tisserand
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne

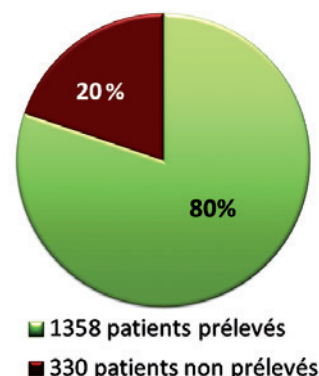
Statut de la collecte des blocs sur les 1688 patients :

Parmi les 1540 blocs déjà demandés (patients pour lesquels le CRA est disponible), le taux de récupération des blocs auprès des anatomopathologistes est :



Collecte des échantillons sanguins

Pr Pierre Laurent-Puig - Claire Mulot
CRB Epigenetec - INSERM U775, Paris VI



Si non faits à l'inclusion, ces prélèvements (2 tubes EDTA de 10 mL) peuvent être réalisés pendant la période de traitement ou en suivi.

Contactez Claire Mulot pour l'envoi de nouveaux kits
(claire.mulot@parisdescartes.fr - Tél.: 01 42 86 38 61)

Merci de vos efforts pour compléter cette grande collection biologique qui est d'une importance capitale pour faire avancer la recherche:

- Envoyez les comptes-rendus anapaths manquants au GERCOR (fax : 01 40 29 85 08) afin de permettre la demande de blocs.
- Encouragez vos anapaths à envoyer les blocs.

Un état des lieux de la collecte de la recherche translationnelle dans votre centre vous a été adressé récemment par le GERCOR. Ce tableau excel permet d'identifier, parmi les patients ayant consenti à la recherche translationnelle, ceux pour lesquels il nous manque l'un ou plusieurs des éléments suivants : compte-rendu anapath, bloc non envoyé, prélèvement sanguin non fait.



PRODIGE 34 - ADAGE

Une nouvelle étude d'oncogériatrie dans le cancer du côlon

* Thomas APARICIO, Bobigny

La décision de prescrire une chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients âgés reste difficile à prendre et le protocole de chimiothérapie est controversé. Les études réalisées ne permettent pas de définir quel patient doit être traité avec quel protocole. Les questions qui restent posées sont :

- 1) Y-a-t'il un bénéfice à faire une chimiothérapie adjuvante avec oxaliplatine à des patients âgés jugés aptes à recevoir une bichimiothérapie ?
- 2) Y-a-t'il un bénéfice à faire une chimiothérapie adjuvante par monothérapie de fluoropyrimidine chez des patients âgés jugés non aptes à recevoir une bichimiothérapie ?

Ces interrogations de plus en plus fréquentes au cours de nos RCP ne

trouveront de réponse que grâce à un essai prospectif randomisé. L'essai randomisé de phase III, PRODIGE 34 - ADAGE va évaluer la survie sans récurrence à 3 ans des patients de 70 ans et plus, après résection d'un adénocarcinome du côlon de stade III. Les patients seront répartis en deux groupes après une évaluation multidisciplinaire, impliquant des paramètres gériatriques :

- 1) **Groupe 1** : patients jugés aptes à recevoir une bi-chimiothérapie
- 2) **Groupe 2** : patients jugés inaptes à recevoir une bi-chimiothérapie.

La randomisation sera indépendante entre les deux groupes. L'objectif principal est de mettre en évidence une différence significative de survie sans récurrence à 3 ans entre les patients randomisés dans le bras oxaliplatine + fluoropyrimidine versus

fluoropyrimidine seule dans le groupe 1 et entre les patients randomisés dans le bras fluoropyrimidine versus observation dans le groupe 2. D'autre part, des facteurs prédictifs gériatriques seront recherchés pour mieux sélectionner les patients à traiter, enfin une analyse biologique est prévue à partir des blocs tumoraux afin de rechercher la valeur prédictive pour la survie de l'instabilité microsatellitaire et des mutations de PI3K en cas de prise d'aspirine.

Cette étude intergroupe nationale (FFCD - UNICANCER GI - GERCOR - GERICO) est une occasion unique de résoudre ces questions récurrentes. Les investigateurs de la FFCD ont déjà montré leur capacité à inclure dans les études d'oncogériatrie, **poursuivons notre effort.**



A l'heure où j'écris ces lignes, les derniers patients de PRODIGE 13 sont en cours d'inclusion !

* Côme LEPAGE, Dijon

Cette étude qui évalue l'intérêt d'une surveillance de l'ACE versus pas et l'intérêt de l'utilisation d'une surveillance par imagerie renforcée (intégrant la TDM en systématique) versus imagerie conventionnelle (RP + échographie) est l'étude de surveillance la plus importante jamais conduite.

Bien sûr nous allons encore vous solliciter :

- **pour finir de compléter la base de donnée biologique.** Cette collection de sang et de blocs de tissus tumoral et sain est constituée parallèlement pour valider des biomarqueurs pronostiques sériques, génétiques ou immunologiques (étude ancillaire). Prodige 13 est la seule étude à inclure les stades II (haut et bas risque). Les études translationnelles ont pour objectif de déterminer chez ces patients des facteurs de risque prédictifs. Cela nous permettra peut-être enfin d'avoir des



hypothèses sur les stades II qui pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant, et sur ceux qu'il faudrait surveiller plus activement. Actuellement 71 % des blocs et 80 % des tubes de sang ont été récupérés. C'est bien ! ... Mais nous pouvons encore améliorer. Merci de transmettre l'information aux anatomopathologistes référents. Par ailleurs nous allons débiter les extractions d'ADN et l'analyse des lames de manière à pouvoir fournir des résultats rapidement dès la fin des inclusions.

■ **pour mettre à jour les données de suivi indispensables pour les analyses intermédiaires et pour l'analyse finale.** Une première analyse intermédiaire est prévue après la survenue de 242 événements théoriquement fin de 2015. L'analyse médico-économique permettra de déterminer l'efficacité des modes de surveillance

Notre étude garde toute sa pertinence ; les études récentes n'ont pas permis de répondre à la question posée.

Les résultats de l'étude FACS (1) montrent que des taux de résection jusqu'à 3 fois plus élevés (restant toutefois extrêmement faibles) sont obtenus dans les bras où sont réalisés soit une mesure régulière de l'ACE, soit une imagerie plus intensive, soit la combinaison des deux. Les auteurs concluent qu'il n'y a aucun avantage à surveiller à la fois avec l'ACE et scanner : ils recommandent donc la surveillance par suivi de l'ACE combiné avec un seul scanner à 12/18 mois.

À ce jour, aucune différence dans la mortalité globale n'a été démontrée les données n'étant pas matures.

En conclusion, les résultats de cette étude demandent à être confirmés, notamment en terme de survie globale qui est l'objectif final de la surveillance.

Encore plus récemment à l'ESMO 2013, C. Verberne et al. ont communiqué les résultats de l'étude CEA Watch qui incluait des cancers colorectaux stades I, II et III (2). Le schéma testait la surveillance de l'ACE tous les 2 mois versus les recommandations nationales hollandaises : échographie tous les 6 mois pendant 1 an puis annuellement jusqu'à 5 ans associée à un dosage de l'ACE tous les 3 à 6 mois (3).

Dans cet essai, une augmentation d'au moins 20 % de l'ACE conduisait à une réévaluation à un mois puis une imagerie par TDM TAP si l'augmentation était confirmée sur un contrôle à 4 semaines. Au total 7,5 % des patients ont présenté une récurrence

(57 % dans le bras interventionnel).

Parmi ces récurrences 37 % ont bénéficié d'une résection à visée curative (30 % dans le bras contrôle et 42 % dans le bras interventionnel). Les résultats montrent que la surveillance intensive pousse à un recours plus fréquent à la chirurgie. En fait, ces résultats sont connus depuis 1994 avec l'essai de Northover (4). Nous ne disposons pas encore des résultats en termes de survie. Pour mémoire, dans l'essai de Northover il n'y avait aucune différence entre les groupes. Enfin, nombre de cancers récidivent sans augmentation de l'ACE. Nous n'avons pas de données sur le devenir de cette sous population. Rappelons qu'une étude (5) avait montré que la surveillance de l'ACE pouvait être utile pour 7,5 % des patients.

Les autres n'avaient soit pas d'augmentation significative de l'ACE, soit présentaient de symptômes qui permettaient de réaliser le diagnostic.

La surveillance de l'ACE seule ne permettra donc pas de résoudre le problème du suivi des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal.

Bravo à tous pour votre implication dans cet essai académique pour lequel aucune structure étatique n'a voulu s'investir !

Références

1. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; 311: 263-270.
2. Verberne C, Doornbos PM, Grossmann I, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent carcino-embryonic antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging. *European Journal of Cancer* 2013;49 : S480-S480.
3. National Working Group on Gastrointestinal Cancers. Colon cancer. Amsterdam, The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC); 2008 Sep 23. 70 p.
4. Northover J, Houghton J, Lennon T. Cea to Detect Recurrence of Colon-Cancer. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1994;272 : 31-31.
5. Wichmann MW, Lau-Werner U, Muller C, et al. Carcinoembryonic antigen for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Anticancer Research* 2000; 20: 4953-4955.



PRODIGE 9 et PRODIGE 20

Le suivi se poursuit !

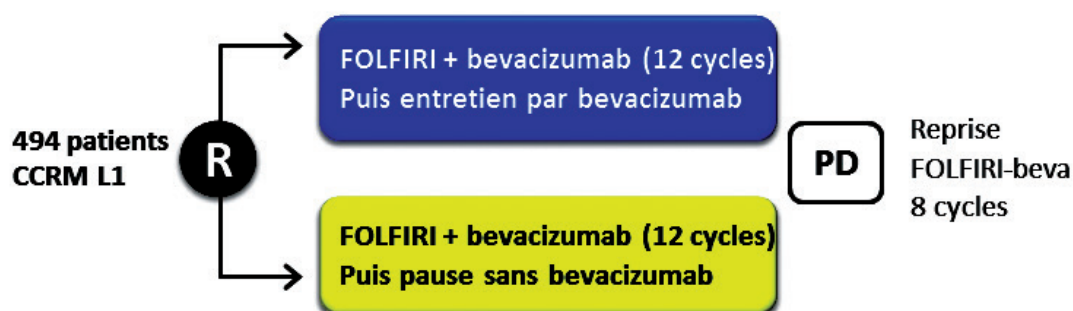
* Thomas APARICIO, Bobigny

Les essais PRODIGE 9 et PRODIGE 20 ont terminé leurs inclusions en 2013 mais le suivi des patients est toujours en cours.

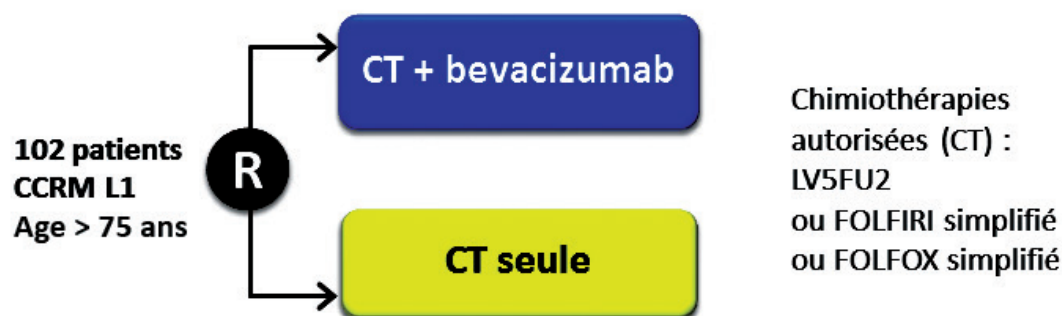
Concernant l'étude PRODIGE 9 l'analyse intermédiaire a été présentée en poster-discussion à l'ESMO 2014 et sera présentée à l'oral au JFHOD 2015. Cette première analyse n'a pas mis en évidence d'amélioration du critère de jugement principal (durée de contrôle de la maladie) dans le groupe traité par bevacizumab pendant l'intervalle libre de chimiothérapie. En revanche il existe une tendance à l'amélioration de la survie sans progression dans le groupe bevacizumab. Les résultats finaux pour le critère de jugement principal devraient pouvoir être soumis à l'ESMO 2016 et des résultats finaux pour la survie globale à l'ASCO 2017.

Les analyses ancillaires sont en cours. La valeur pronostique des polymorphismes du VEGF sera soumise à l'ASCO 2015 et les études radiologiques sur la valeur pronostique de la réponse tumorale précoce et la graisse viscérale à l'ESMO 2016.

Merci aux investigateurs de continuer d'assurer l'accès aux évaluations des patients et aux documents d'imagerie.



L'analyse du critère principal de PRODIGE 20 (critère composite à M4) sera présentée aux JFHOD 2015 en plénière et soumise à l'ASCO 2015. Une analyse des facteurs pronostiques gériatriques est en cours et devrait être soumise à l'ESMO 2015. Merci à tous les investigateurs de fournir les évaluations gériatriques particulièrement importantes dans cet essai. Une analyse finale de la survie devrait être soumise à l'ASCO 2016. Une étude des facteurs pronostiques scanographiques est envisagée.



Ces deux études ont été un succès en terme de recrutement ce qui a démontré la capacité de la FFCD et PRODIGE à mener de grandes études dans le cancer colorectal métastatique. Il est important que cette dynamique se poursuive dans les études en cours.



PRODIGE 25 - FOLFA

**LV5FU2 +/- aflibercept dans le cancer colorectal métastatique non opérable du sujet âgé.
Un essai en cours d'ouverture des centres.**

* Jean louis LEGOUX, Orléans

L'étude PRODIGE 25 est en cours d'ouverture. Son but est d'explorer la possibilité d'associer une thérapie ciblée (anti-EGFr ou anti-angiogénique) à une première ligne de traitement d'un adénocarcinome colo-rectal métastatique sans espoir de résection secondaire et d'allure non menaçante à court terme.

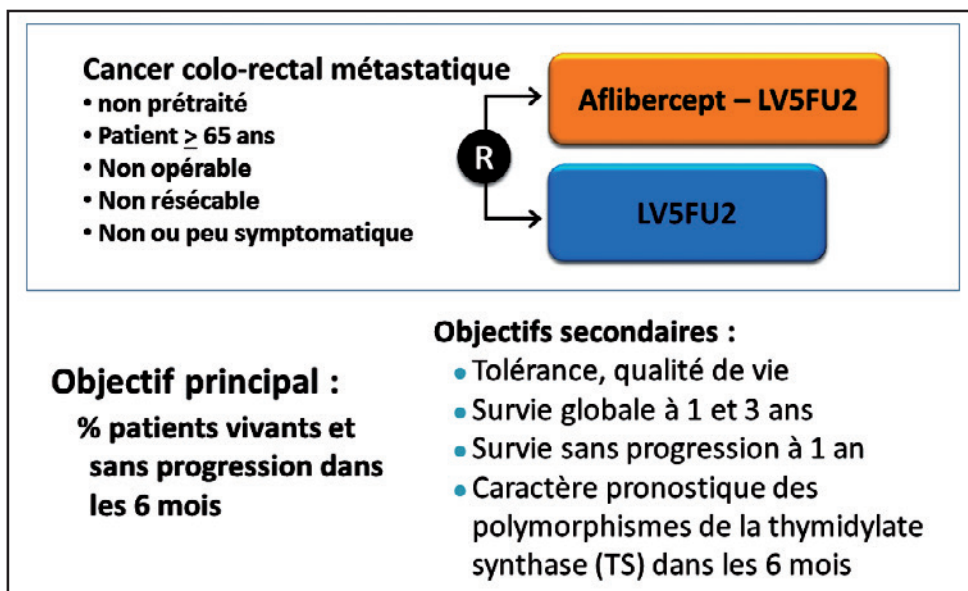
Monothérapie de 5FU ?

Pourquoi vouloir associer une thérapie ciblée à une monothérapie de 5FU ? Cette chimiothérapie anti-mitotique n'est-elle pas inférieure aux bithérapies que sont le FOLFOX et la FOLFIRI ? Si l'on ne considère qu'une seule ligne de traitement, en ne prenant en compte que la survie sans progression, ou si l'on n'applique qu'une ligne de traitement, le 5FU semble en effet inférieur aux bithérapies.

Que se passe-t-il si l'on applique une stratégie multiligne, avec introduction d'un nouveau médicament dès la progression, et que l'on observe la survie globale ?

On constate que débiter la prise en charge du patient par une monothérapie de 5FU, avec une toxicité minimale pendant 2 à 6 mois au moins, n'altère pas la survie des patients, tandis que le confort de vie est probablement meilleur pendant cette période. Nous disposons de 4 études randomisées de phase III confirmant cette donnée au Royaume Uni (MRC), aux Pays-Bas (Cairo2), en France (FFCD2000-05), et dans un regroupement européen (Cunningham). Il en est de même chez le sujet âgé (études Focus 2 et FFCD 2001-01).

Les études de sous-groupes de deux de ces études (MRC et FFCD) suggèrent cependant que parmi l'ensemble de



ces patients, certains bénéficient de la bi-chimiothérapie même s'il ne s'agit que de tendances non significatives : patients IP-OMS 2, avec une grosse masse tumorale et/ou dont la tumeur est symptomatique. C'est pourquoi le TNCD recommande une monothérapie par 5FU « en cas de volume tumoral modéré, de métastases non ou peu symptomatiques, non menaçantes à court terme, et dont l'état général n'est pas altéré (IP-OMS 0 ou 1) ou si l'état général est altéré du fait de l'âge ou d'une comorbidité ». Bien sûr chez les patients qui ne pourront jamais devenir résécables.

Association d'un anti-angiogénique : son intérêt n'est-il pas déjà démontré ?

La publication de Kabbinar sur une association 5FU-bevacizumab porte sur l'association de deux cohortes de patients traités dans deux essais concernant des sujets âgés jugés inaptes à recevoir de l'irinotécan. Il montre un avantage en survie globale pour le bras traité par bevacizumab associé au 5FU seul, mais les

lignes ultérieures reçues par les patients ne sont pas bien rapportées et l'essai est donc difficile à interpréter en vue d'une stratégie multiligne.

Parmi les études récentes, une seule étude de phase III (Etude de Tebutt menée en Australie) a évalué l'association en première ligne du bevacizumab à une monothérapie par 5FU (capecitabine). Elle a montré un avantage sur la progression en première ligne, mais pas d'avantage de survie globale pour les patients qui ont reçu l'anti-angiogénique (les courbes sont collées) : l'absence de bevacizumab en première ligne était compensée par l'administration en seconde ligne ou plus, dans 68 % des cas traités initialement par capecitabine seule, d'oxaliplatine, d'irinotécan ou des deux. L'étude AVEX menée chez les patients âgés (capecitabine +/- bevacizumab) est positive en survie globale mais 70 % des patients n'ont pas reçu de seconde ligne, ce qui ne correspond pas à nos stratégies multilignes.



Il n'est donc pas possible de recommander à la suite de ces essais une utilisation systématique du bevacizumab dès la première ligne.

Son utilisation au cours de lignes ultérieures est peut-être plus intéressante.

Aflibercept, une molécule intéressante ?

Il s'agit d'une protéine de fusion, recombinante, qui va se lier au VEGF circulant. Aflibercept a été étudié en phase III dans l'étude VELOUR, en association avec le FOLFIRI et en seconde ligne après le FOLFOX. Les patients pouvaient avoir reçu du bevacizumab en première ligne. L'étude a été positive en survie globale pour l'ensemble des patients. Sa toxicité est bien connue grâce aux 611 patients qui l'ont reçu.

On retrouve un profil de toxicité d'anti-angiogénique, similaire à celui du bevacizumab, dominé par l'HTA et la protéinurie, et une augmentation des toxicités du FOLFIRI (par ordre décroissant : diarrhée, neutropénie, asthénie, mucite,

thrombocytopénie modérée, infections, anorexie, amaigrissement, syndrome mains-pieds).

En association avec le LV5FU2, il faut s'attendre à une augmentation de la toxicité par rapport à la chimiothérapie seule. Nous la mettrons, chez ces patients, en balance avec le gain d'efficacité, qui est lui aussi prévisible en PFS. Nous suivrons les patients assez longtemps pour mesurer la survie globale, sans pouvoir faire de comparaisons statistiques dans cette simple phase II.

Une étude translationnelle associée ?

Il y en aura deux :

- La confirmation ou non, prospective, qu'un polymorphisme de la thymidylate synthase, impliquée dans le métabolisme du 5FU, est prédictif de son efficacité (égale à celle du FOLFOX dans l'étude 2002-05). Ce facteur sanguin sera un facteur de stratification.

- La valeur, pronostique ou prédictive d'efficacité de l'aflibercept, des

lymphocytes T-régulateurs.

Il s'agira aussi d'un prélèvement sanguin, fait avant la première et la troisième cure.

Quelles sont les études concurrentes dans l'intergroupe PRODIGE et à l'ANGH ?

La principale étude concurrente est l'étude PRODIGE 28-TIME évaluant, en cas de tumeur RAS non mutée, l'utilité en traitement d'entretien de la poursuite du cetuximab chez les patients stables ou répondeurs sous FOLFIRI-cetuximab.

Il s'agit donc d'un autre sous-groupe de patients, sélectionné sur la biologie moléculaire et en RCP, avec un recouvrement faible entre les deux essais qui sont aussi intéressants l'un que l'autre.

Un même centre investigateur peut participer aux deux essais.

Nous espérons que vous serez nombreux à inclure dans l'essai PRODIGE 25-FOLFA

ESSAI Prodiges 30 (CLIMAT)

* Mehdi KAROUÏ, Iradj SOBHANI (Paris)

L'essai Prodiges 30 (CLIMAT) est actuellement ouvert et en cours de déploiement sur notre territoire. Il est promu et coordonné par l'APHP. Cet essai de phase III a pour but d'évaluer l'intérêt de la colectomie première avant la mise en route du traitement par chimiothérapie +/- biothérapies chez les patients porteurs d'un cancer colique asymptomatiques avec métastases hépatiques synchrones jugées non résécables d'emblée. Le critère principal de jugement est la survie globale à deux ans.

Cette étude est innovante et répond à une question posée depuis plusieurs années. Il ne se passe pas un mois sans qu'un nouveau papier ne soit publié sur

le sujet. Les deux derniers en date et portant sur un très grand nombre de patients (Faron M. et *al.*, Eur J Cancer 2014 ; Tarantino I. et *al.*, Ann Surg 2014) suggèrent que la colectomie première améliore la survie des patients métastatiques.

Notre étude est résolument PRAGMATIQUE :

1 - Les Critères d'inclusion sont simples : Il s'agit des patients d'âge ≤ 75 ans, OMS 0-1, non dénutris (albumine ≥ 30 g/l) porteurs d'un cancer colique (> 15 cm de la marge anale) non compliqué avec métastases hépatiques synchrones jugées non résécables d'emblée. Les critères de non résécabilité des métastases (anatomiques et/ ou volumétriques) sont à la discrétion des équipes. Peuvent être inclus les patients qui ont des nodules pulmonaires non spécifiques.

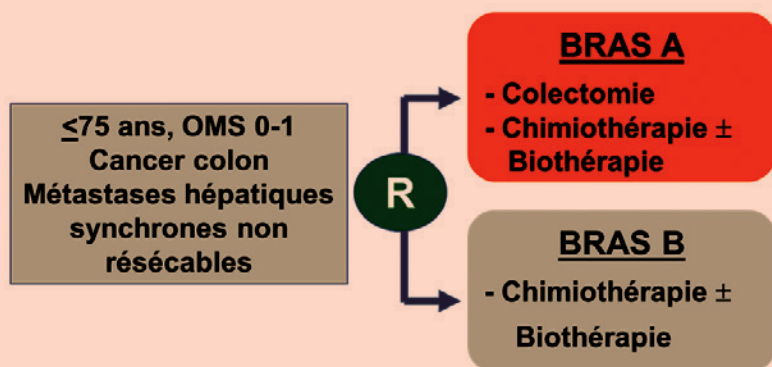
2- La chimiothérapie (et biothérapie) est laissée libre aux investigateurs.



3- Les patients inclus dans Prodige 30 peuvent être inclus dans un essai de première ligne métastatique sans période d'exclusion : Ce point est essentiel. Une fois randomisés dans prodige 30 (colectomie oui versus non), vous pouvez inclure les patients dans un autre essai. Nous ferons une analyse de sous-groupes en fonction du type de traitement reçu.

4- La résécabilité secondaire des métastases est jugée et programmée par l'investigateur. Au cours de la réévaluation, les patients peuvent être jugés résécables de leur maladie métastatique. Les équipes peuvent programmer cette résection (en 1 ou deux temps) dès qu'elles le jugent possible. Pour les patients inclus dans le bras B (tumeur primitive en place) la colectomie devra être réalisée mais là encore, le moment est laissé aux choix des investigateurs (après la résection hépatique, au cours du premier temps hépatique...).

SCHÉMA DE L'ESSAI



Quelques points importants :

1- Il s'agit d'une étude en soins courants : Ceci signifie que pour l'étude clinique, une lettre d'information est donnée au patient mais il n'y a pas de consentement signé à obtenir. Ceci n'est valable que pour l'étude clinique et non pour les études ancillaires biologique et radiologique.

2- Il y a une indemnisation de 450 euros par patient inclus pour le temps TEC ou ARC de vos centres.

3- L'inclusion, la randomisation et le suivi des patients se font sur un e-CRF via cleanweb. Vous recevrez de l'APHP vos identifiants et mots de passe.

4- Il y a deux études ancillaires adossées à l'étude clinique :

① Etude ancillaire radiologique

(Coordonnée par Olivier Lucidarme)

L'objectif principal de cette étude est d'identifier en IRM des modifications métaboliques différentes au sein des métastases dans le groupe colectomie première versus chimiothérapie première ?

L'objectif secondaire est d'évaluer l'existence de modifications induites par le traitement en élastographie ultrasonore.

② Etude ancillaire biologique

(coordonnée par Iradj Sobhani)

1) Etude du microbiote afin de vérifier la valeur prédictive de dysbiose (modification de la composition bactérienne) dans la réponse tumorale à la chimiothérapie, approcher les fonctions impliquées dans cette réponse (analyse métabolomique) et mesurer l'impact de la modification anatomique sur les modifications observées relatives à la composition et la fonction bactérienne;

2) Etude des facteurs angiogéniques selon le bras de traitement (colectomie oui vs. non).

SITUATION DE L'ESSAI

Au 21 décembre 2014 : 7 patients inclus

Notre objectif : 278 patients randomisés

A ce jour, 31 centres sont ouverts aux inclusions et nous attendons la mise en place ou le retour de convention pour 16 centres. 47 centres seront donc prochainement ouverts.

Cette liste des centres n'est pas arrêtée... vous pouvez toujours nous contacter si vous souhaitez participer à l'étude.



FFCD 1201 (DEBIRI)

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 - Phase II multicentrique non randomisée - DEBIRI

* Julien TAÏEB et Simon PERNOT, Paris

Les cancers colorectaux (CCR) se compliquent de métastases hépatiques limitées (MH) ou prédominantes au foie chez 30 à 60 % des patients. La résection chirurgicale des MH est le seul traitement potentiellement curateur à ce stade, mais n'est possible d'emblée que dans 10 à 15 % des cas.

En cas de MH non résécables, les traitements systémiques prolongent la survie et permettent une résection secondaire chez 10 à 20 % des patients avec des taux de survie de 40 à 50 % à cinq ans et des guérisons chez 10 à 20 % des patients réséqués. Il est donc bien établi que la réponse à un traitement d'induction et la résection chez des patients initialement non opérable est corrélée à une amélioration significative de la survie, voir à une guérison. Il y a donc une justification à intensifier les traitements locaux pour améliorer la résécabilité des MH et leur contrôle. Si la dissémination des cellules tumorales coliques se fait via la veine porte, la vascularisation des MH est artérielle dès que leur taille fait quelques millimètres, et l'administration d'un traitement par voie intra-artérielle hépatique permet d'exposer préférentiellement les MH tout en épargnant le foie sain vascularisé majoritairement par la veine porte.

Plusieurs approches de traitements intra artériels ont été développées à ce jour, comme la chimiothérapie intra artérielle hépatique, la radioembolisation, ou encore la chimioembolisation par microbilles chargées (DC-Beads®). Dans ce dernier cas, il s'agit dans le CCRm de microbilles chargées (DEB Drug Eluting Beads) à l'irinotecan, dans le cadre

d'un traitement appelé DEBIRI. Elles permettent, grâce à leur diamètre allant de 75 à 300 µm, une embolisation des artéioles nourricières de la tumeur, avec un double objectif: créer une ischémie tumorale, et augmenter la concentration intra-tumorale en chimiothérapie. L'avantage de cette approche est sa simplicité de réalisation et sa reproductibilité. Contrairement aux deux techniques précédente elle ne nécessite ni la mise en place d'un cathéter intra-artériel, imposant une mise en place minutieuse par un radiologue interventionnel expérimenté et des contrôles réguliers, ni l'administration d'un agent radioactif imposant des contraintes d'utilisation lourdes. Elle pourrait permettre la diffusion des techniques intra artérielles dans de nombreux centres et bénéficier à un plus grand nombre de patients.

Les données concernant l'intérêt de cette stratégie restent limitées, et concernent des patients déjà traités par plusieurs lignes de chimiothérapies. Les taux de réponse chez ces patients pourtant lourdement pré-traités sont encourageants, et ont permis d'envisager l'utilisation du DEBIRI à un stade plus précoce de la maladie, afin d'intensifier dès la première ligne les traitements des métastases hépatiques de cancer colorectal. Ainsi, nous avons mis en place un essai de phase II, chez des patients avec des métastases hépatiques exclusives ou prédominantes, en 1ère ligne de traitement, testant le DEBIRI en association à une chimiothérapie systémique par FOLFOX. Les séances de chimioembolisation sont réalisées après le 2^{ème} et le 4^{ème} cycle de FOLFOX. A ce jour, 11 patients ont été inclus dans les centres FFCD ouverts pour cette étude, sur les 58 patients devant être inclus.

De nouveaux centres peuvent être ouverts ! Si vous avez déjà une expérience préalable d'au moins 5 patients traités dans votre centre nous serons ravis de vous accueillir comme nouveau centre.

Nous comptons donc sur votre participation à tous pour dynamiser les inclusions dans cette étude innovante, testant l'apport des traitements intra-artériels dès la première ligne, et utilisant une technique maîtrisée et reproductible dans l'ensemble des centres assurant la prise en charge de patients avec un cancer colorectal.



FFCD 1302

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.

Phase II - monobras - multicentrique

★ Julien TAÏEB - Orianne COLUSSI, Paris

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent. En France, selon l'INCa, il y a environ chaque année 38 000 nouveaux cas de cancer colorectaux. Les taux de survie à 5 ans sont d'environ 90% pour les stades localisés au diagnostic. Néanmoins près de la moitié des patients présentant des tumeurs résécables au moment du diagnostic vont développer une pathologie métastatique. Une fois le stade métastatique atteint et bien que les taux de mortalité aient été diminués grâce à l'apparition de nouvelles options thérapeutiques, la survie globale médiane est au maximum de 26 mois.

Au stade métastatique, une des options thérapeutiques actuelles est une bithérapie par chimiothérapies cytotoxiques (FOLFIRI ou FOLFOX) associée à une thérapie ciblée (anti-angiogénique ou anti-EGFR).

Concernant les anti-EGFR, en première ligne, l'étude de phase III CRYSTAL a montré que l'ajout du cetuximab au FOLFIRI améliore le taux de réponse et la survie sans progression (SSP). L'étude OPUS a montré l'efficacité du cetuximab associé au FOLFOX. Dans l'étude PRIME l'ajout du panitumumab au FOLFOX améliore la SSP. Mais seuls les patients ne présentant pas de mutation RAS bénéficient d'un traitement par anti-EGFR. Concernant les anti-angiogéniques, plusieurs études ont montré un bénéfice en termes de survie globale et de SSP, en cas d'ajout du bevacizumab, en première ligne au FOLFIRI et en seconde ligne au FOLFOX.

Récemment l'aflibercept, nouvelle molécule anti-angiogénique ciblant le VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF (Placental Growth Factor) a montré une efficacité en traitement de seconde ligne après une chimiothérapie comprenant de l'oxaliplatine chez des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques dans l'essai de phase III VELOUR. **Il n'existe actuellement pas de données sur l'association FOLFIRI + aflibercept en 1^{ère} ligne de traitement pour des patients atteints de CCRm.**

Par ailleurs, il a été montré que le système immunitaire joue un rôle important dans le contrôle du développement tumoral. Or, les tumeurs développent des mécanismes d'échappement au système immunitaire, comme par exemple l'induction de cellules immuno-régulatrices telles que les lymphocytes T régulateurs (Treg) et les cellules dendritiques (DC) immatures. Certains facteurs pro-angiogéniques sont impliqués dans la modulation du système immunitaire par les tumeurs et plusieurs études récentes (Gabrilovitch...Terme et *al.* CR 2012, Voron et *al.* JEM 2014) ont montré que les thérapies anti-angiogéniques ont une action positive sur l'immunomodulation dans différents modèles tumoraux murins. Alors que certaines données sont déjà disponibles chez l'homme pour le bevacizumab, **il n'y a pas de données dans la littérature concernant les effets immuno-modulateurs de l'aflibercept.**

Cet essai de phase II évaluera l'efficacité et la tolérance de l'association aflibercept + FOLFIRI en traitement de première ligne chez des patients atteints de CCRm avec un projet ancillaire qui vise à tester les cytokines et les cellules immuno-régulatrices avant et après traitement.

Dans ce but un prélèvement sanguin sera effectué avant le 1^{er} cycle de traitement, 24 h après la 1^{ère} administration d'Aflibercept et avant le 3^{ème} cycle. Des facteurs pro-angiogéniques seront analysés notamment VEGF-A, VEGF-B et PlGF. Un monitoring des Treg, monocytes et DC sera réalisé et les valeurs pronostiques et prédictives de réponse à l'aflibercept potentielles de ces



différents paramètres seront évaluées.

Cet essai est ouvert aux inclusions depuis 2 mois. A ce jour 2 patients ont été inclus sur les 52 prévus. Cinq centres sont ouverts aux inclusions, et 6 nouveaux centres sont en cours d'ouverture.

Nous comptons donc sur votre participation à tous pour dynamiser les inclusions dans cette étude intéressante avec un fort volet translationnel.

ESSAI PRODIGE 15 Prophylochip

✱ Dominique ELIAS, Villejuif

Cet essai s'adresse aux cancers colorectaux à haut risque (> 40%) de développer une carcinose péritonéale.

Il randomise, après 6 mois de chimio adjuvante et un bilan strictement négatif : surveillance (attitude standard) vs second-look + CHIP (attitude nouvelle).

Le critère de jugement est la survie sans récurrence à 3 ans.

Les 130 patients initialement prévus ont été randomisés en juin 2014.

Il a été décidé de rajouter par précaution 20 patients de plus (10 dans chaque bras).

L'avenant a été accepté par le comité d'éthique début novembre, après 3 mois d'attente.

Il faut donc inclure **20 patients de plus** : merci à tous de poursuivre votre participation active à cet essai !

FFCD 1102

Chimiothérapie d'attaque par FOLFIRINOX chez les patients avec un cancer du rectum et des métastases synchrones non résécables

✱ Jean-Baptiste BACHET, Paris

Grâce à votre dynamisme et votre intérêt pour cette étude, les inclusions ont repris à un très bon rythme depuis la réouverture de l'essai et il ne restait plus qu'un patient à inclure fin décembre 2014.

La prochaine relecture centralisée est prévue les 16 et 17 mars 2015. Vous allez être contactés par les TEC en charge de cette étude afin de recueillir un maximum de CD rom des scanners et IRM réalisés dans le cadre de l'essai ainsi que les iconographies des endoscopies diagnostiques et de suivi.

Nous remercions tous les investigateurs pour leur participation qui aura permis de mener cette étude en un temps limité et conforme aux prévisions.

Pour rappel :

L'étude FFCD 1102 est une étude de phase II qui a pour but d'évaluer l'efficacité en traitement d'attaque de 8 cycles de FOLFIRINOX sur le contrôle des métastases et de la tumeur primitive. A l'issue des 8 cycles de FOLFIRINOX prévus, la stratégie thérapeutique est laissée au libre choix de l'investigateur qui pourra l'adapter à la réponse tumorale des métastases et de la tumeur primitive.

Objectif principal :

Taux de contrôle tumoral à 4 mois.

Principaux critères d'inclusion :

- Adénocarcinome du rectum, pôle inférieur à moins de 15cm de la marge anale
- Métastases synchrones avec localisations hépatiques et/ou pulmonaires non résécables ou de résécabilité incertaine (potentiellement résécables)
- Lésions mesurables selon les critères RECIST 1.1 (métastases et cancer primitif du rectum)
- Age $\geq$ 18 ans
- OMS $\leq$ 2

Etude ancillaire de radiologie et endoscopie prévues.



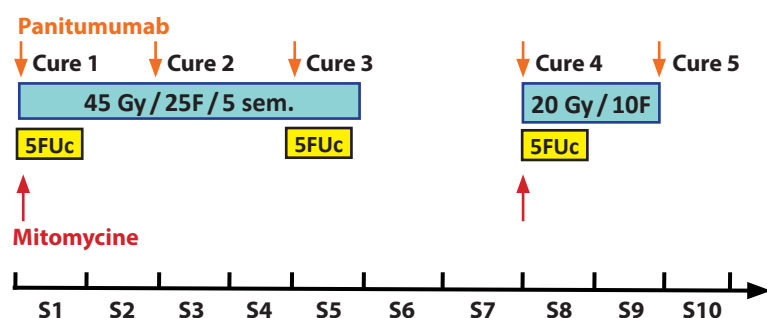
ESSAI FFCD 0904

2015 - Année du passage en phase 2 ?

* Véronique VENDRELY, Bordeaux

L'essai de phase I-II FFCD 0904 est un essai de radiochimiothérapie avec panitumumab dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés de l'anus.

La phase I a débuté en juin 2012 et les premières toxicités ont nécessité le passage au pallier -1 ainsi qu'un amendement du protocole de chimiothérapie associée (suppression d'une injection de mitomycine sur les 3 prévues initialement).



Pallier -1 : Panitumumab 3 mg/kg

5 Fu 400mg /m²/j sur 4 jours

Mitomycine : 10 mg/m²

L'inclusion des patients avance lentement (nécessité d'attendre l'analyse des toxicités du patient précédent avant d'inclure le patient suivant) mais sûrement : 9 patients ont été inclus au 31 décembre 2014.

Nous pensons pouvoir inclure le 10^{ème} patient en mars 2015, analyse des toxicités prévue en juillet, puis passage en phase II en septembre 2015.

Et puisque c'est la période des vœux, nous souhaitons que 2015 ne nous apporte pas de DLT, et que vous soyez nombreux à vous mobiliser et à inclure vos patients au lancement de la phase II !

ESSAI PRODIGE 11

L'analyse finale

* Jean-Louis JOUVE, Dijon

L'essai PRODIGE 11, phase III randomisée, testait l'intérêt de la pravastatine associée au sorafenib versus le sorafenib seul chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose Child A.

Cet essai a été clos aux inclusions le 21 novembre 2013 suite aux résultats de l'analyse intermédiaire du critère principal concluant à une survie globale identique dans les deux bras (arrêt pour futilité).

Au total 323 patients ont été inclus. Nous vous avons demandé de continuer le suivi protocolaire des patients afin de pouvoir consolider les données.

Nous souhaiterions pouvoir démarrer rapidement l'analyse permettant ainsi une communication des résultats lors de l'ESMO 2015.

Nous avons besoin de votre coopération pour récupérer l'ensemble des données et les réponses aux demandes complémentaires de chacun des patients que vous avez inclus et cela avant la fin janvier 2015.

Vous avez reçu un bilan exhaustif le 16 décembre 2014 pour vous indiquer les fiches en attente dans votre centre ainsi que les données manquantes ou incohérentes.

Vous pourrez compter sur les ARCs FFCD qui peuvent vous aider en ce sens.





ESSAI PRODIGE 16 (SATURNE)

Essai randomisé en double aveugle de phase II/III évaluant la chimioembolisation combinée au sunitinib ou à un placebo chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire

* **Mohamed HEBBAR, Lille**

L'étude est interrompue depuis mai 2014 pour l'analyse de la partie phase II randomisée.

Ont été inclus 78 patients. L'analyse portera sur le critère principal de cette phase : la tolérance. En outre, nous devrions disposer des premiers résultats de survie sans progression. Tous ces résultats seront disponibles en février 2015 et soumis à un comité de surveillance indépendant. En fonction des résultats sera décidé le passage ou non en phase III, avec la survie globale comme objectif principal (190 patients au total).

Les résultats de la phase II nous donneront déjà des indications claires sur la tolérance du sunitinib dans une population de patients sélectionnés (relevant d'une chimio-embolisation). Pour le moment aucun signal d'alerte en termes de toxicité n'a été détecté. Si cela est confirmé, nous espérons que le rythme des inclusions sera plus soutenu en phase III.

ESSAI PRODIGE 21

Essai de phase II randomisé évaluant l'administration de sorafenib ou de pravastatine ou de l'association sorafenib-pravastatine ou des soins de confort pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose Child B

* **Jean Frédéric BLANC, Bordeaux**

L'étude PRODIGE 21 a pour but d'évaluer l'influence d'un traitement prolongé par sorafenib ou sorafenib + pravastatine ou pravastatine ou soins de confort sur le temps jusqu'à progression radiologique de malades cirrhotiques CHILD B atteints de CHC avancés inaccessibles à un traitement chirurgical, loco-régional ou intra-artériel ou en échappement à ces traitements. Il s'agit de la seule étude en cours s'intéressant spécifiquement à la population fragile (mais fréquente) de malades ayant une fonction hépatique altérée définie par le score de CHILD.

Les principaux critères d'inclusions sont les suivants :

- Carcinome hépatocellulaire (CHC) diagnostiqué par un examen histologique ou sur les critères radiologiques en présence d'une cirrhose connue - Inéligibilité à un traitement à visée curative (ou chimioembolisation ou CHC encore en évolution après échec d'un traitement spécifique.
- Score de CHILD PUGH B.
- Indice de performance ≤ 2 (OMS).
- Données hématologiques : plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$, hémoglobine $\geq 8 g/dL$.
- Fonction rénale : créatininémie $< 2 \times LNS$.
- Pas de traitement avec une statine dans les 6 mois avant la découverte du CHC.
- Pas de traitement antérieur par sorafenib.



Les patients qui répondent aux critères de sélection sont randomisés dans 4 bras de traitement :

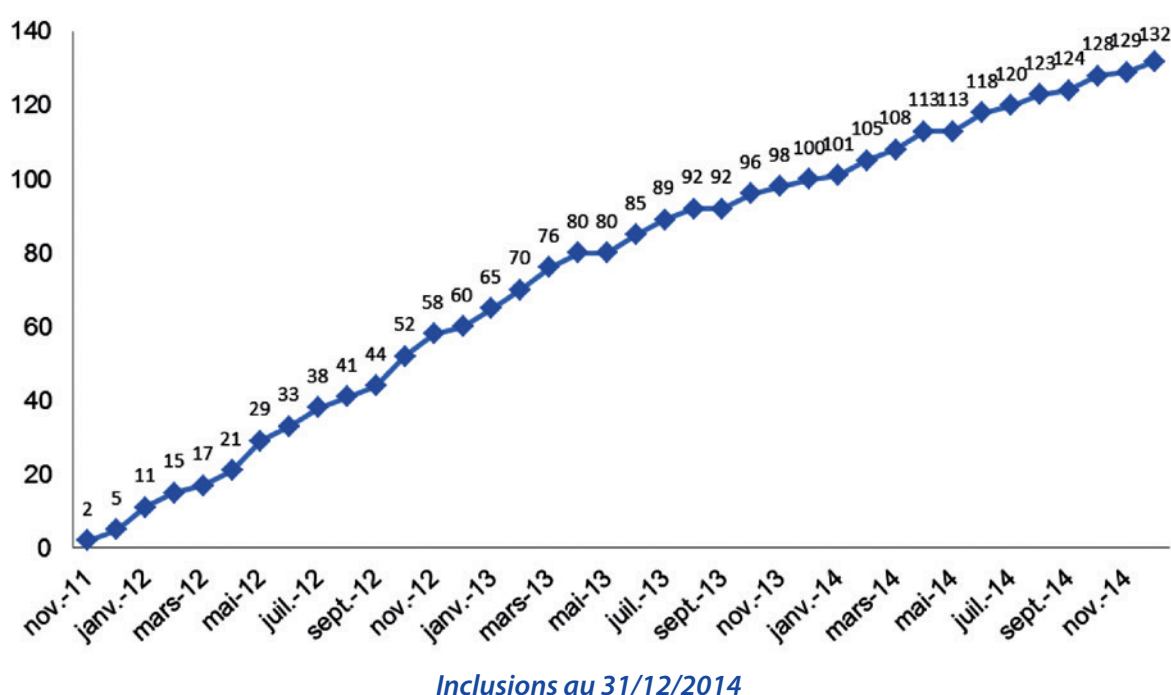
- **Bras A** : les patients reçoivent du sorafenib PO 2 fois par jour.
- **Bras B** : les patients reçoivent de la pravastatine PO 1 fois par jour.
- **Bras C** : les patients reçoivent du sorafenib PO 2 fois par jour et de la pravastatine PO 1 fois par jour.
- **Bras D** : les patients reçoivent les meilleurs soins de supports palliatifs.

Cette étude est ouverte aux inclusions depuis le 14/11/2011.

Nous avons à ce jour une soixantaine de centres ouverts au recrutement et 130 patients randomisés (objectif de 160 patients attendu pour le 15/08/2015). A noter que la période d'inclusion a été prolongée de 30 mois du fait d'inclusions plus lentes que prévues mais régulières.

Trente patients doivent encore être inclus pour atteindre les objectifs de l'étude.

Cette étude permettra d'évaluer pour la première fois dans le



cadre d'un essai clinique dédié l'intérêt du sorafenib chez les patients avec une cirrhose Child B.

En outre, chez les patients recevant le sorafenib, des dosages sériques seront réalisés à 2, 4 et 8 semaines, la pharmacocinétique du sorafenib pouvant être potentiellement modifiée par l'altération sous-jacente de la fonction.

Au 22/09/2014, 64 patients ont reçu du sorafenib (indifféremment sorafenib et sorafenib+pravastatine).

Sur ces 64 patients, nous avons reçu au moins un prélèvement pour seulement 45 de ces patients soit 70.3 %.

Sur ces 45 patients ayant eu un prélèvement sanguin pour dosage (indifféremment S2, S4 ou S8) :

- 19 patients ont réalisé 1 dosage soit 42.2 %
- 11 patients ont réalisé 2 dosages soit 24.4 %
- 15 patients ont réalisés 3 dosages (requis par le protocole) soit 33.3 %

Nous vous remercions de ne pas oublier ces prélèvements pour vos prochains patients de l'étude PRODIGE 21 qui reçoivent du sorafenib (bras A et C).



IDASPHERE II (FFCD 1307) C'est parti !

* Boris GUIU - Montpellier

L'essai de phase II monobras (FFCD 1307, IDASPHERE II) « **Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires ne relevant pas d'un traitement curatif, par billes chargées en Idarubicine** » a été ouvert aux inclusions en décembre 2014. A ce jour, nous n'avons pas encore d'inclusion.

Pour rappel, cette étude, qui est ouverte dans 10 centres, fait suite à une étude phase I ayant testé les billes DcBeads chargées en idarubicine. Cette anthracycline, très connue en hématologie, a démontré in vitro une cytotoxicité très nettement

supérieure à la doxorubicine, qui est la drogue la plus utilisée dans le monde pour la chimioembolisation du CHC. Son caractère plus lipophile et sa capacité à surmonter le mécanisme de résistance multidroge (MDR) expliquent une accumulation intracellulaire très supérieure à la doxorubicine.

Une étude de phase I (IDASPHERE I) a montré un excellent profil de tolérance, une pharmacocinétique très favorable avec les DcBeads, et une efficacité prometteuse.

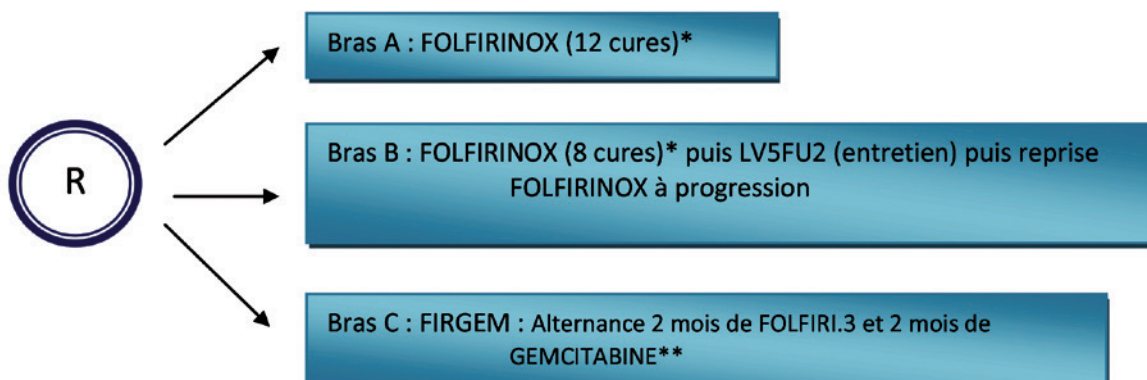
FFCD 1307 - IDASPHERE II, phase II, a pour objectif principal le taux de réponse objectif à 6 mois selon les critères mRECIST, évalué en relecture centralisée.

Avec Jean-Claude Barbare et Philippe Merle (co-coordonateurs), nous comptons donc sur la participation active des 10 centres qui se sont engagés afin de répondre à la question sur l'optimisation de la drogue pour la chimioembolisation du CHC.

PANOPTIMOX Prodige 35

* Laetitia DAHAN, Marseille

Le traitement de première ligne du cancer du pancréas métastatique est encore d'actualité et je vous invite à inclure dans l'essai Prodige 35 (PANOPTIMOX) qui est une phase II randomisée de stratégie. Le Folfirinox est à l'heure actuelle le traitement de référence mais que faire au-delà des 12 cures ? Quelle est la place d'un traitement séquentiel ? L'objectif principal de cette étude est le taux de contrôle de la maladie à 6 mois et il est prévu d'inclure 276 patients.



Vous pouvez ouvrir votre centre en contactant le CRGA de la FFCD. Vous êtes tous les bienvenus !



PRODIGE 37 (FIRGEMAX)

* Julien TAÏEB, Paris

De nouvelles stratégies ont permis ces dernières années d'augmenter la survie des patients atteints de cancers du pancréas métastatique.

Parmi celles-ci, l'étude MPACT1, associant la Gemcitabine au Nab-Paclitaxel : une molécule nanoparticulaire optimisant la pharmacocinétique du paclitaxel, au prix néanmoins d'une neurotoxicité périphérique nécessitant des adaptations de doses et l'essai FIRGEM2, dont le bras séquentiel composé de FOLFIRI 3 en alternance avec la Gemcitabine permettait d'obtenir des taux de réponse, de survie sans progression, et de survie globale importants, avec une qualité de vie préservée.

Avec **l'étude de phase II randomisée PRODIGE 35 - FIRGEMAX**, nous proposons de combiner ces deux stratégies qui ont fait leurs preuves, en testant l'intérêt d'un traitement séquentiel par Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (2 mois) suivi par du FOLFIRI 3 (2

mois) ... etc versus Gemcitabine + Nab-Paclitaxel en continu comme dans son AMM, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas en première ligne métastatique.

Cette approche basée sur l'action synergique de ces drogues ne présentant aucune résistance croisée, sur un laps de temps assez court (4 mois), devrait permettre d'augmenter les chances de réponse tumorale, de limiter l'impact de la neurotoxicité cumulative du Nab-Paclitaxel et ainsi, d'optimiser sa dose-intensité en préservant la qualité de vie de nos patients.

Nous espérons que vous serez séduits par ce traitement conceptuel et innovant, et espérons votre participation à tous pour dynamiser les inclusions dans cet essai qui débutera début mai 2015.

1. Von Hoff et al., *N Engl J Med* 2013

2. Trouilloud et al., *Eur J Cancer* 2014

ESSAI FFCD 1004

* Laetitia DAHAN, Marseille

L'essai FFCD 1004 est clos aux inclusions. Il évaluait l'impact des polymorphismes génétiques de la CDA sur la toxicité de la gemcitabine chez les patients traités en adjuvant après résection d'un adénocarcinome pancréatique.

Les données sont en cours d'analyse. Les résultats seront disponibles prochainement. L'analyse de la survie globale sera réalisée à 2 ans ; il est donc important que vous renseigniez encore les données de suivi de vos patients inclus, tel que défini dans le protocole.

Merci à tous de votre participation dans cet essai.





Les ESSAIS des TNE

✱ Thomas WALTER, Lyon

Concernant les tumeurs neuroendocrines (TNE), la FFCD continue de montrer son dynamisme dans ces tumeurs rares.

EVACEL - FFCD 1104

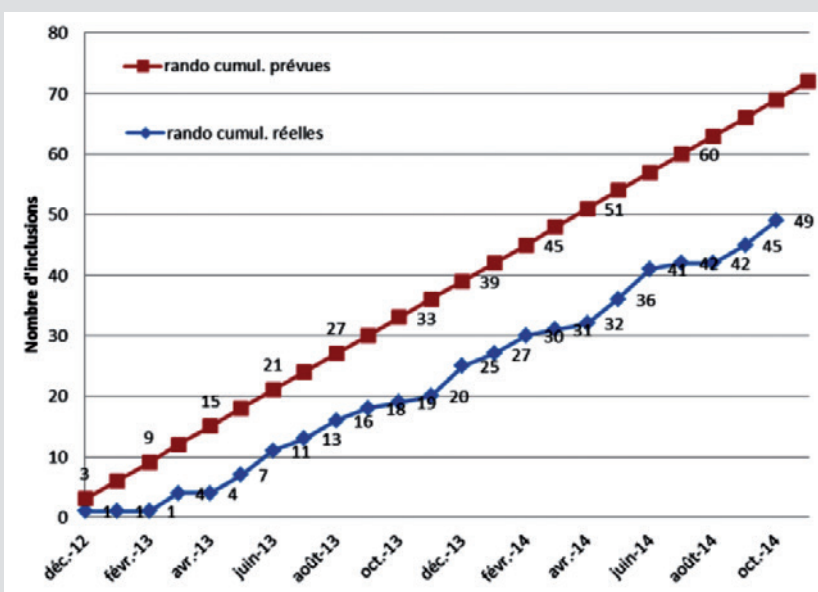
Pour les TNE du tube digestif, la phase II monobras EVACEL teste l'apport de l'everolimus après une (chimio)-embolisation de métastases hépatiques de TNE bien différenciées du grêle. 49 patients ont été inclus à ce jour sur les 72 prévus.

Les (relatives) difficultés d'inclusion viennent des critères de sélection, en particulier l'absence de chimioembolisation antérieure (CE). La mise en route de l'everolimus au décours du geste n'est pas toujours possible. La 2^{ème} séance de CE n'est pas toujours réalisable non plus. Il reste cependant moins d'un tiers des patients à inclure pour finir cette étude. Les patients qui ont des métastases extra-hépatiques (carcinose, os...) sont incluables (les lésions hépatiques doivent être prédominantes) et la prescription d'everolimus donne l'opportunité d'un traitement systémique de ces lésions extra-hépatiques.

Pour mémoire : Les **études BETTER**, testant le bevacizumab associé à une chimiothérapie (capecitabine + bevacizumab pour les TNE du tube digestif et 5FU-streptozotocine pour les TNE pancréatiques), viennent d'être publiées dans l'European Journal of Cancer. Des projets, de type phase II randomisée pour confirmer l'apport du bevacizumab associé à une chimiothérapie dans les TNE, sont en cours d'élaboration et l'un d'eux (BETTER2) vient d'être accepté pour un financement PHRC.

PRODIGE 31 (REMINET)

Concernant les TNE bien différenciées du pancréas, l'étude PRODIGE 31 (REMINET), phase II-III internationale coordonnée par la FFCD, a inclus son premier patient juste avant la fin d'année 2014. Cette étude teste la maintenance par le lanréotide (même posologie que dans CLARINET) versus placebo, une fois que la maladie progressive initialement a été contrôlée (stable ou réponse) par 3 à 6 mois de chimiothérapie cytotoxique ou 6 mois de thérapie ciblée. Le critère de jugement principal est le taux de patients vivants et sans progression à 6 mois à partir de la date de randomisation. Il est proposé d'étendre l'inclusion aux patients mis en traitement d'emblée (le protocole actuel spécifie que les patients doivent



Courbes des inclusions

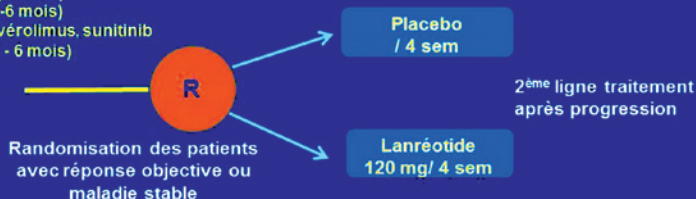


être confirmés progressifs avant leur traitement initial), mais il faut attendre l'amendement concerné. 118 patients sont attendus dans la phase II avec 15 centres en France et 9 centres européens (2 en Belgique, 2 en Allemagne, 1 en Irlande, 2 aux Royaumes-Unis et 2 en Italie).

REMINET-FFCD 1301- PHASE II-III

1^{ère} ligne de chimiothérapie

- Cytotoxique (3-6 mois)
- Évérolimus, sunitinib (4 - 6 mois)



TNE pancréatique bien diff. non sécrétante, progressive dans les 12 mois
3 facteurs de stratification :

- Centre
- Grade (1 ou 2 ENETS)
- Type de traitement : cytotoxique ou non (évérolimus ou sunitinib)

**1^{er} patient :
décembre
2014 !**

Cohorte CEPD

Enfin, concernant les carcinomes neuroendocrines peu différenciés, l'inclusion dans la cohorte FFCD (www.cepd.fr) est terminée. Près de 300 patients ont été inclus. Nous vous en remercions ! Un abstract sera proposé à l'ASCO 2015. Il reste à poursuivre les relectures TENPATH (à ce jour seulement 60% ont été effectivement réalisées). L'objectif est de parvenir à 80 voire 90% de relectures TENPATH. Vous allez recevoir un courrier dans ce sens pour vos patients qui ont été inclus et pour lesquels une relecture TENPATH n'a pas été réalisée et/ou enregistrée. Cette relecture par nos pathologistes référents sera la vraie plus-value par rapport à l'étude rétrospective NORDIC, déjà publiée.



BALLAD une étude internationale pour une pathologie rare

* Thomas APARICIO, Bobigny

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est un cancer rare dont l'incidence est en augmentation.

Il n'existe pas d'étude prospective randomisée ayant établi un traitement de référence après résection d'un adénocarcinome de l'intestin grêle de stade I à III. L'étude BALLAD a été initiée par une équipe britannique avec d'emblée une approche de collaboration internationale.

La population de l'étude sera dichotomisée en deux groupes (groupe 1 et groupe 2) selon le choix de l'investigateur, après une évaluation multidisciplinaire, avec deux randomisations indépendantes.

Groupe 1 : bénéfice incertain de la chimiothérapie adjuvante : chimiothérapie versus observation.

Groupe 2 : bénéfice certain de la chimiothérapie adjuvante : fluoropyrimidine en monothérapie versus fluoropyrimidine plus oxaliplatine.

Il est prévu d'inclure au total 880 patients dont 100 en France.

La cohorte NADEGE a montré la capacité de recrutement de la France pour ce cancer. Il faut prolonger cette dynamique.

L'essai va démarrer en 2015, une quarantaine de centres sont prévus d'être ouverts en France.

Merci à tous d'y référer vos patients pour cette maladie rare.



De la directive au règlement européen

★ Cécile GIRAULT, Directrice administrative (Dijon)

Le 27 mai 2014, le Journal Officiel de l'Union Européenne a publié le nouveau règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.

Il abroge la directive 2001/20/CE rendue responsable de la perte d'attractivité de la recherche en Europe avec une baisse de 25 % du nombre d'essais cliniques depuis sa mise en application. Allongement des délais administratifs et doublement du coût de la recherche semblent être les deux « événements indésirables graves » engendrés par cette directive qui tentait pourtant d'harmoniser les pratiques européennes...

La transcription dans chacune des lois nationales de chaque Etat Membre avait entraîné une très grande hétérogénéité entre Etats Membres.

Il n'y aura pas ce genre de mésaventure avec le règlement puisqu'il ne se transcrit pas, il s'applique directement et dans tous ses éléments dès lors qu'il entre en vigueur, contrairement à une directive qui correspond à un objectif.

Pourvu qu'il soit bon ce règlement car il sera incontournable et

entrera en vigueur le 28 mai 2016.

Que pouvons-nous en attendre ?

Une simplification des demandes d'autorisation pour les essais européens avec la création d'un portail électronique unique géré par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) : un seul dossier sera déposé quelque soit le nombre de pays participant à l'essai et un Etat membre sera rapporteur.

En pratique l'autorité compétente lorsque la FFCD sera promoteur restera l'ANSM.

Une rapidité accrue dans l'avis de l'Autorité de Santé : une fois le dossier enregistré sur le portail, l'Etat rapporteur aura 60 jours pour rendre un avis unique relatif aux aspects scientifiques et méthodologiques (versus 60+ 30 jours actuellement). Au-delà des 60 jours, l'avis sera réputé favorable. Les aspects éthiques du protocole (l'information patient en particulier) seront évalués en parallèle au niveau du CPP ou au niveau de chaque Comité d'Ethique de chaque Etat Membre.

La création d'une catégorie de recherche avec risque minime permettant de nombreux allègements en termes de monitoring, de pharmacovigilance et de traçabilité des produits. Cette nouvelle catégorie va permettre de compléter le cadre de la Loi Jardé qui ne s'appliquait pas aux études avec médicaments. Elle nous intéresse tout particulièrement, nous promoteurs académiques puisqu'elle concerne les essais testant des molécules dans le cadre de leur AMM ou dont l'usage est confirmé par des études rigoureuses et recommandé dans les référentiels nationaux.

Le règlement européen et le décret d'application de la Loi Jardé devraient paraître conjointement dans la future Loi de Santé dont la publication est annoncée pour le premier trimestre 2015.





Les Publications et communications de la FFCD en 2014

★ Karine Le Malicot (Dijon)

Cette année, 10 articles ont été publiés.

Nous avons présenté les résultats de nos études à différents congrès nationaux et internationaux en communication orale ou en poster / discussion: ENETS, JFHOD, ASCO et l'ESMO.

Références

- 1. Michel P**, Breysacher G, Mornex F, Seitz JF, Pere-Verge D, Martel-Lafay I, Faroux R, Chapet S, Sobhani I, Pezet D, Aparicio T, Nguyen S, Dousset B, Jouve JL, Maillard E. Feasibility of preoperative and postoperative chemoradiotherapy in gastric adenocarcinoma. Two Phase II studies done in parallel, FFCD 0308. *European Journal of Cancer* Apr;50(6):1076-83
- 2. Mariette C**, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, Boige V, Pezet D, Robb WB, Le Brun-Ly V, Bosset JF, Mabrut JY, Triboulet JP, Bedenne L, Seitz JF. Surgery alone versus chemoradiation followed by surgery for stage I and II oesophageal cancer: Final analysis of a randomised controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;32(23):2416-22
- 3. Robb WB**, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, Boige V, Pezet D, Brun-Ly VL, Bosset JF, Mabrut JY, Triboulet JP, Bedenne L, Seitz JF, Mariette C; the Fédération Française de Cancérologie Digestive, Société Française de Radiothérapie Oncologique, Union des Centres de Lutte Contre le Cancer, Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie, French EsOgAstric Tumour working group, Fédération de Recherche En Chirurgie. Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Lymph Node Status in Esophageal Cancer. Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial (FFCD 9901). *Ann Surg.* 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 4. Conroy T**, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, Etienne PL, Boige V, Martel-Lafay I, Michel P, Llacer-Moscardo C, François E, Créhange G, Abdelghani MB, Juzyna B, Bedenne L, Adenis A; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive and UNICANCER-GI Group. Definitive Chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):305-14
- 5. Taïeb J**, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, Thaler J, Bridgewater J, Petersen LN, Blons H, Collette L, Van Cutsem E, Rougier P, Salazar R, Bedenne L, Emile JF, Laurent-Puig P, Lepage C; PETACC-8 Study Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):862-73
- 6. Blons H**, Emile JF, Le Malicot K, Julié C, Zaanani A, Tabernero J, Mini E, Folprecht G, Van Laethem JL, Thaler J, Bridgewater J, Nørgård-Petersen L, Van Cutsem E, Lepage C, Zawadi MA, Salazar R, Laurent-Puig P, TAÏEB J. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post-hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann Oncol.* 2014 Dec;25(12):2378-85



- 7. Phelip JM, Vendrely V, Rostain F, Subtil F, Jouve JL, Gasmi M, Michel P, Le Malicot K, Smith D, Seitz JF, Fauchart JP, Martin P, Ben-nouna J, Morin T, Bonnet I, Maingon P, Lepage C, Chauffert B.** Gemcitabine plus cisplatine versus chemoradiothérapie in Locally advanced biliary tract cancer: FFCD 9902 phase II randomized study. **Eur J Cancer.** 2014 Nov;50(17):2975-82
- 8. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O.** Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. **J Clin Oncol.** 2014 Nov 1;32(31):3520-6
- 9. J-F. Seitz et P. Michel.** Impact de la biologie moléculaire sur la prise en charge des cancers digestifs. Hepato-Gastro. Editorial
- 10. M. Karoui, Anne Rullier, Alain Luciani, Franck Bonnetain, Marie-Luce Auriault, Antony Sarra, Geneviève Monges, Hervé Trillaud, Karine Le Malicot, Karen Leroy, Iradj Sobhani, Armelle Bardier, Marie Moreau, Jean François Seitz, Julien TAÏEB.** Neoadjuvant FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 with Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a multicentre randomised controlled phase II trial - the PRODIGE 22 - ECKINOXE trial - Intergroup FFCD - UNICANCER - FRENCH - GRECCAR trial. **BMC Cancer** (sous presse).

AGENDA de la FFCD



● JOURNÉES FRANÇAISES de CANCÉROLOGIE DIGESTIVE 29 & 30 JANVIER 2015

Ces journées auront lieu à Paris, les 29 et 30 janvier 2015, à Paris, à l'École du Val-de-Grâce - amphithéâtre Rouvillois - 1, place Alphonse Laveran.

Elles comprennent le 1^{er} COURS ACCÉLÉRÉ EN BIOLOGIE DES CANCERS DIGESTIFS (Cours ABCD), le 29 janvier et la 6^{ème} JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE, le 30 janvier.

Le programme est disponible sur le site internet de la FFCD:

<http://www.ffcd.fr>





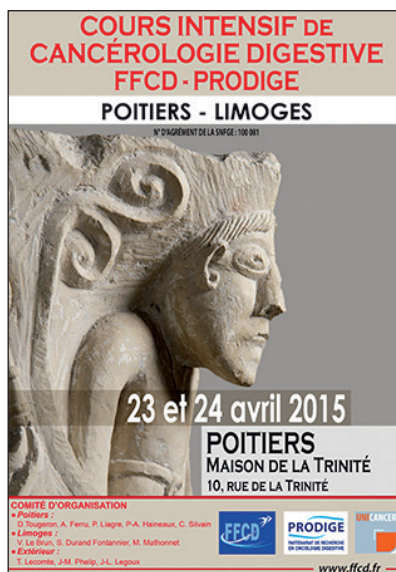
● Symposium FFCD dans le cadre des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive - JFHOD

- PARIS, 19 - 22 mars 2015
- <http://www.jfhod.com/>



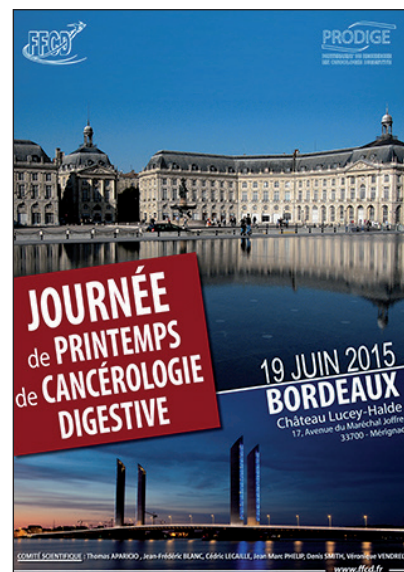
● Cours Intensif de Cancérologie Digestive Poitiers - Limoges

- POITIERS, Maison de la Trinité 23 et 24 avril 2015
- <http://www.ffcd.fr/>



● Journée de Printemps de Cancérologie Digestive

- BORDEAUX - 19 juin 2015
- <http://www.ffcd.fr/>



● ESMO 2015 (European Society for Medical Oncology)

► Vienna, Austria - 25 Sep - 29 Sep 2015

The European Cancer Congress (ECC 2015) – recognised as one of the premier, multidisciplinary cancer meetings in Europe – will combine the united efforts to continue improving the prevention, diagnosis, treatment and care of cancer patients.

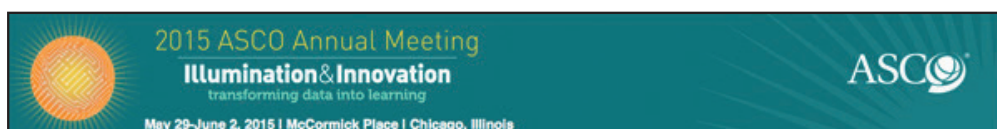
- Abstract submission opens 26 Jan 2015
- Early rate registration deadline : 8 Apr 2015
- Abstract submission deadline : 28 Apr 2015
- For more information about ESMO 2015 :
<http://www.esmo.org/Conferences/European-Cancer-Congress-2015>



● ASCO 2015 Annual Meeting

► May 29-June 2, 2015 McCormick Place Chicago, Illinois

- <http://am.asco.org/>
- The deadline to submit an abstract is quickly approaching. Submit an abstract by February 3 to be considered for presentation and publication at the 2015 ASCO Annual Meeting.





ESSAIS EN COURS

NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCER DE L'ŒSOPHAGE				
PRODIGE 26 (CONCORDE) Phase II/III - Carcinomes oesophagiens non opérés traités par FOLFOX-4 et radiothérapie à dose élevée <i>Coordonnateur :</i> Dr G. CREHANGE <i>Co-coordonnateur :</i> Pr JF. SEITZ	Carcinomes oesophagiens 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 (99) Phase III 252 (0)
PRODIGE 32 (ESOSTRATE) Phase II/III * <i>Coordonnateur :</i> Pr L. BEDENNE <i>Co-coordonnateurs :</i> 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	Phase II Patients enregistrés: 228 (0) Patients randomisés : 114 (0) Phase III : Patients enregistrés +365 (0) Patients randomisés + 146 (0)
ESTOMAC				
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 (42) PIII 230 (0)
PANCRÉAS				
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 (236)
Cohorte Ampullome Etude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénéré. <i>Coordonnateur :</i> Pr. J. TAÏEB	Etudes des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénéré		FFCD	400 (19)



NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
PRODIGE 35 - PANOPTIMOX Evaluation du folfirinox avec ou sans maintenance <i>Coordonnateur :</i> <i>Dr L. DAHAN</i>	Evaluation du Folfirinox 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)
PRODIGE 37 - FIRGEMAX * <i>Coordonnateur :</i> <i>Pr J. TAÏEB</i>	Essai de phase II randomisée multicentrique évaluant un traitement séquentiel par Nab-Paclitaxel + Gemcitabine et FOLFIRI,3 versus Nab-Paclitaxel + Gemcitabine en première ligne dans les cancers du pancréas	Bras A : alternance Nab-Paclitaxel/Gemcitabine et FOLFIRI,3 ou Bras B : Nab-Paclitaxel/Gemcitabine	FFCD	Phase II : 124 (0)
CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS				
PRODIGE 13 (FFCD 0902) Phase III, surveillance post-opératoire <i>Coordonnateur :</i> <i>Pr C. LEPAGE</i> <i>Co-coordonnateurs :</i> <i>Pr A. ADENIS</i> <i>Pr L. BEDENNE</i>	Surveillance post opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou III. Etude prospective de phase III, multicentrique	Surveillance standard vs surveillance renforcée +/- ACE	FFCD	1928 (1927)
PRODIGE 22 (FFCD 1003) Phase II randomisée, cancers coliques résécables (localement avancés) <i>Coordonnateur :</i> <i>Pr M. KAROUI</i> <i>Co-coordonnateur :</i> <i>Pr J. TAÏEB</i>	Etude 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 (80)
PRODIGE 34 (ADAGE) <i>Coordonnateur :</i> <i>T. APARICIO</i>	Etudes 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 (0) Groupe 2 : 174 (0)
CANCERS COLORECTAUX METASTATIQUES				
PRODIGE 7 (ACCORD 15) Phase III, carcinose péritonéale CHIP après résection d'une carcinose péritonéale <i>Coordonnateur :</i> <i>Dr F. QUENET</i> <i>Co-coordonnateurs :</i> <i>Dr D. ELIAS</i> <i>Dr.O. GLEHEN</i>	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)



NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
PRODIGE 25 (FFCD 1101-FOLFA)* Phase II randomisée chez des patients <i>Coordonnateur :</i> Dr J-L. LEGOUX	Etude 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)
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 (2)
PRODIGE 18 (ACCORD 22) Phase II, randomisée de 2 ^{de} ligne chez des patients kras sauvage <i>Coordonnateur :</i> Dr 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 colo-rectal 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 (119)
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 (11)
PRODIGE 14 (ACCORD 21) <i>Coordonnateur:</i> Pr M. YCHOU <i>Co-coordonnateur :</i> R. ADAM	Patients porteurs d'un cancer du colon avec métastases hépatiques	1) Bi-chimiothérapie (Folfiri ou Folfox 4 + bévazumab ou cétuximab, selon le statut KRAS) ou 2) Tri-chimiothérapie (Folfinox + bévazumab ou cétuximab, selon le statut KRAS)	UNICANCER	256 (233)
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 (15)



NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS DU RECTUM				
FFCD 1102 Phase II, première ligne par FOLFIRINOX pour cancer du rectum avec métastases synchrones non résecables <i>Coordonnateur :</i> <i>Dr J-B. BACHET</i> <i>Co-coordonnateur :</i> <i>Pr P. ROUGIER</i>	Etude 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 (63)
PRODIGE 23 (ACCORD 23) Phase III, adénocarcinome du rectum localement avancé sous péritonéal <i>Coordonnateur :</i> <i>Pr T. CONROY</i>	Etude 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 (186)
VOIES BILIAIRES				
PRODIGE 12 (ACCORD 18) Voies biliaires adjuvant <i>Coordonnateur :</i> <i>Dr E. BOUCHER</i> <i>Co-coordonnateur :</i> <i>Pr J-M. PHELIP</i>	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 HÉPATOCELLULAIRE				
PRODIGE 16 (FFCD 0905) Phase II randomisée, CHC localisés non opérables <i>Coordonnateur :</i> <i>Pr M. HEBBAR</i> <i>Co-coordonnateurs :</i> <i>Pr T. DE BAERE</i> <i>Dr JD. GRANGE</i>		Chimioembolisation + placebo vs Chimioembolisation + sunitinib	FFCD	PII 76 (79) CLOSE PIII + 120 (0)
PRODIGE 21 Phase II randomisée, CHC CHILD B <i>Coordonnateur :</i> <i>Pr JF. BLANC</i> <i>Co-coordonnateur :</i> <i>Dr E. BOUCHER</i>	Essais 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 sorafenid + pravastatine vs soins de support	CHU Bordeaux	160 (132)



NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
FFCD 1307 (IDASPHERE II) Phase II monobras, traitement des CHC non résécables par chimioembolisation avec microbilles chargées en Idarubicine <i>Coordonnateur :</i> Dr B. GUIU <i>Co-coordonnateurs :</i> 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 <i>Coordonnateur :</i> Pr T. APARICIO <i>Co-coordonnateur :</i> 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 (9) PII 40 (0)
TUMEURS ENDOCRINES				
FFCD 1104 - EVACEL Phase II monobras Métastases hépatiques des TE digestives <i>Coordonnateur :</i> Dr T. WALTER <i>Co-coordonnateur :</i> Pr T. DE BAERE	Everolimus comme traitement après embolisation ou chimioembolisation de métastases hépatiques de tumeur endocrine digestive	CEL + everolimus	FFCD	72 (49)
FFCD 1301 (REMINET- PRODIGE 31) Phase III, tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques non résécables <i>Coordonnateur :</i> Pr C. LEPAGE <i>Co-coordonnateurs :</i> Pr T. WALTER Pr E. MITRY	Etude européenne multicentrique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant le lanreotide en traitement d'entretien chez des patients avec tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques non résécables après un traitement de première ligne Lanreotide en entretien du contrôle tumoral après la 1ère ligne de CT		FFCD	Phase II 118 (0) Phase III 104 (0)
COHORTE TUMEURS RARES				
Cohorte tumeurs rares <i>Coordonnateur :</i> Pr JF. 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	(67)



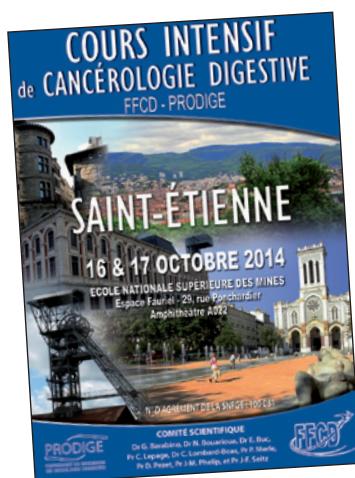
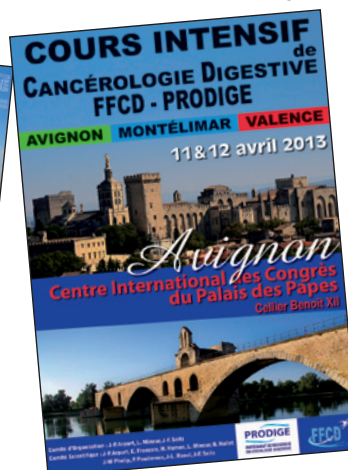
NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
ADENOCARCINOMES DE L'INTESTIN GRELE				
FFCD 1405 (BALLAD - France) * <i>Coordonnateur : Pr T. APARICIO</i>	Etude évaluant le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour l'adénocarcinome de l'intestin grêle	Groupe 1 : 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) Groupe 2 : patients pour qui le bénéfice d'une CT adj est certain (LV5FU2/capécitabine +/- oxaliplatine)	CHU Dijon	100 patients pour la France

* Essais à venir





Les Cours Intensifs de la FFCD depuis 2010...



PARIS - TOULOUSE - CAEN - NANCY - RENNES - LYON - AVIGNON -
LILLE - PARIS - SAINT ETIENNE - POITIERS....



Rédacteurs en chef : L. Dahan - R. Guimbaud

Comité de rédaction : T. Aparicio, J-B. Bachet, L. Bedenne, J-F. Blanc, O. Colussi, G. Créhange, L. Dahan, D. Elias, O. Glehen, C. Girault, B. Guiu, M. Hebbar, J-L. Jouve, M. Karoui, J-L. Legoux, K. Le Malicot, C. Lepage, S. Manfredi, C. Mariette, S. Pernot, J-M. Phelip, I. Sobhani, J. Taïeb, J-F. Seitz, V. Vendrely & T. Walter

Coordination : Cécile Girault

Réalisation graphique : Atelier Isatis - Dijon

Date de parution : Janvier 2015

ISSN : en cours