

La LETTRE FFCD

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

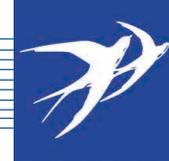


Numéro 29 - Avril 2018

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



3	ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT
4	REVUE DES ÉTUDES EN COURS
4	1 - OESOPHAGE
4	• PRODIGE 26 - CONCORDE
5	• PRODIGE 32 - ESOSTRATE 01
6	• FREGAT
7	2 - ESTOMAC
7	• GASTRICHIP - PRODIGE 36
8	• PIPAC - EstoK 01
9	• PRODIGE 51 - GASFOX
10	3 - TRAITEMENT ADJUVANT DES ADÉNOCARCINOMES DU GRÊLE
10	• PRODIGE 33 - BALLAD
13	4 - SURVEILLANCE DES CANCERS COLIQUES OPÉRÉS
14	5 - TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS COLIQUES
14	• PRODIGE 52 - IROCAS
14	• PRODIGE 34 - ADAGE
15	• LEANOX
15	6 - TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS DU RECTUM
15	• PRODIGE 42 - GERICO UCGI 30
16	7 - CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE
16	• PRODIGE 30 - CLIMAT
16	• PRODIGE 39 - STRATEGIC 1
17	• PRODIGE 45 - FFCD 1408 - HIGH-LIGHT
19	• PRODIGE 49 - OSCAR
19	• PRODIGE 54 - SAMCO
20	• OPTIPRIME - FFCD 1605
21	• COHORTE DEBIRI
21	• PRODIGE 43 - PACHA 01
22	• PRODIGE 28 - (UCGI 27) - TIME
23	• PRODIGE 25 - FOLFA
24	8 - CANCER DU PANCRÉAS
24	• PRODIGE 48 - PANACHE 01
25	• PANCRÉAS BORDER LINE : PRODIGE 44 - PANDAS
25	• PANCRÉAS LOCALEMENT AVANCÉS : NEOPAN
26	• PRODIGE 56 - APACaPOP : ouverture en mars 2018
27	• GEMPAX
27	9 - TUMEURS AVANCÉS DES VOIES BILIAIRES
27	• PRODIGE 38 - AMEBICA
28	• GEMOXIA 02
29	• PRODIGE 57 - IMMUNO-BIL : soumission prévue en avril 2018
30	• COHORTE AMPULLOME
30	10 - TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES
30	• PRODIGE 31 - RENIMET
31	• CARCINOMES NEUROENDOCRINIENS PEU DIFFÉRENCIÉS : PRODIGE 41 - BEVANEC
32	11 - CARCINOMES DU CANAL ANAL
32	• PRODIGE 60 - SCARCE : soumission faite en février 2018
33	• COHORTE ANABASE
33	ATTRIBUTION DE LA 1 ^{ère} BOURSE À LA MOBILITÉ INTERNATIONALE DE LA FFCD
34	ESSAI EN COURS PROMUS OU COORDONNÉS PAR LA FFCD
38	ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION SUR LA RECHERCHE CLINIQUE
39	PUBLICATIONS DE LA FFCD 2017 - 2018
46	JOURNÉES FRANÇAISES DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE : 25 - 26 JANVIER 2018
54	AGENDA DE LA FFCD



ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT

Chers Amis, Chers Collègues, membres de la FFCD,

L'année 2017 a été une année de changements et d'épreuves pour la FFCD et ses membres. Une année de changement avec un nouveau bureau qui se doit de bâtir l'avenir de cette structure trentenaire avec les valeurs de ses fondateurs. Une année de changement de structuration de l'intergroupe PRODIGE qui associe aujourd'hui les trois groupes coopérateurs en oncologie digestive pour proposer des essais académiques, compétitifs accessibles au plus grand nombre. 2017 a aussi été une année de dures épreuves, épreuves de la vie avec la perte de deux personnalités qui ont chacune à leur manière beaucoup influencé la vie de la FFCD, la recherche en oncologie digestive et dont les travaux ont modifié la prise en charge des patients. Franck Bonnetain a contribué au développement de la FFCD par son activité dans le domaine de la méthodologie et du traitement statistique des données mais également par son activité originale dédiée à la qualité de vie des patients. Christophe Mariette a amplifié et internationalisé la recherche clinique en chirurgie oncologique digestive française par sa maîtrise technique, sa force de travail et son exigence.

L'année 2018 présente de belles perspectives ! Elle l'est déjà des promesses d'essais importants dans le cancer colorectal en situation adjuvante, métastatique, de l'utilisation des immunothérapies, des résultats d'essais terminés, de projets enthousiasmants portés par des nouvelles générations qui nous bousculent déjà...

L'année 2018 sera belle mais exigeante car il faudra poursuivre l'effort des inclusions, de ce temps consacré à l'avenir dans le présent surchargé de nos jours de travail.

Je vous souhaite à toutes et à tous de vous accomplir pleinement au sein de la FFCD qui n'oublie rien du passé et aime à murmurer Apollinaire :

Sous le pont Mirabeau coule la Seine

Et nos amours

Faut-il qu'il m'en souvienn

La joie venait toujours après la peine

Vienne la nuit sonne l'heure

Les jours s'en vont je demeure.

Professeur Pierre Michel

Président de la FFCD



Revue des études en cours

1 - OESOPHAGE

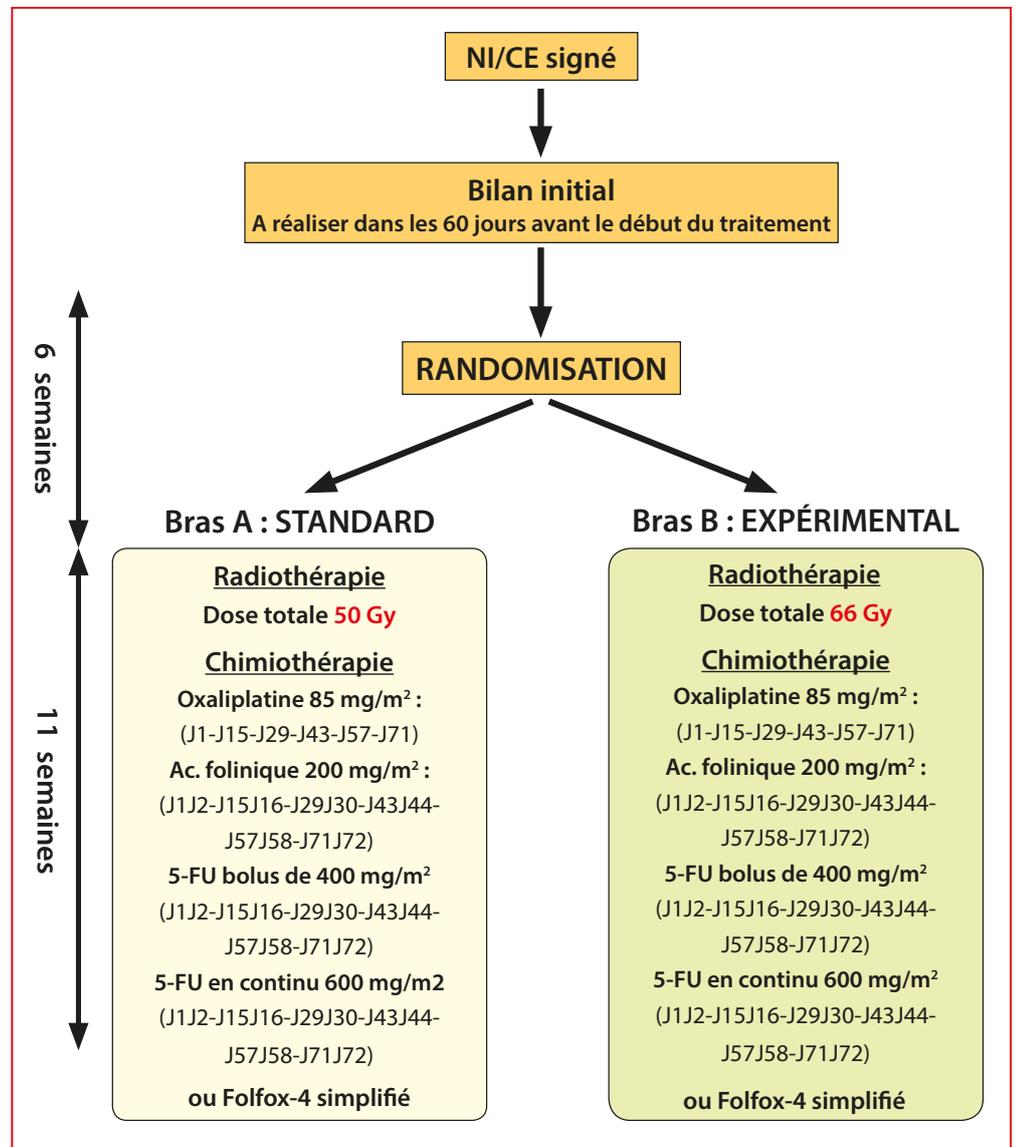
PRODIGE 26 - CONCORDE

Essai dans les carcinomes oesophagiens non opérés traités par chimioradiothérapie à base d'Oxaliplatine (FOLFOX-4) et radiothérapie à dose élevée

► Essai de phase II-III

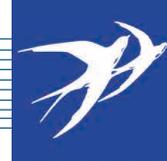
► Coordonnateur : G. Créhange

Adénocarcinomes de l'œsophage ou du cardia (type Siewert I et II) et carcinomes épidermoïdes.
T3, N0-N1-N2-N3, M0 (version 7)
T1-T2, N0-N1-N2-N3, M0 avec contre-indication chirurgicale (version 7)



INDICATION :

Patients présentant un cancer de l'œsophage non opéré traité par radiochimiothérapie avec et sans escalade de dose.



Types histologiques : adénocarcinomes de l'œsophage ou du cardia (type Siewert I et II) et carcinomes épidermoïdes.

T3, N0-N1-N2-N3, M0 (version 7)

T1-T2, N0-N1-N2-N3, M0 avec contre-indication chirurgicale (version 7)

OBJECTIF PRINCIPAL DE LA PHASE III :

Comparer la survie sans progression locorégionale à 2 ans selon le bras de traitement.

Les résultats de la phase II CONCORDE sur 160 patients randomisés sont très encourageants et ont été présentés au congrès de l'ASCO 2017 en communication affichée. La radiothérapie avec escalade de dose est faisable avec une technique moderne de radiothérapie sans induire un arrêt du traitement pour toxicités significatives ni de différences en décès entre les 2 bras. 80% des patients dans la phase II avaient des maladies avancées (stades III) et 80 % ont été traités par IMRT/VMAT. Les toxicités significatives, bien que majorées de façon modeste avec l'escalade de dose restent dans des valeurs acceptables. L'IDMC a autorisé la poursuite de l'essai en phase III avec l'IMRT obligatoire pour tous les patients et un suivi plus approfondi cardiolo-

gique en particulier. La phase III a débuté en août 2017 et a pour l'instant inclus 9 patients sur les 96 attendus. Deux autres essais randomisés posant la même question sont en cours dans le monde, un aux Pays Bas et un en Angleterre. Avec Concorde, nous avons une longueur d'avance pour être les premiers en France à répondre à la question. Néanmoins l'arrêt entre la phase II et la phase III a ralenti sérieusement le rythme des inclusions à la réouverture, ce qui pourrait être préjudiciable pour finir l'essai. Pour savoir s'il faut booster la tumeur, commençons par rebooster l'essai.

Merci à tous.

Nous pouvons y arriver grâce à vous tous !

PRODIGE 32 - ESOSTRATE 01

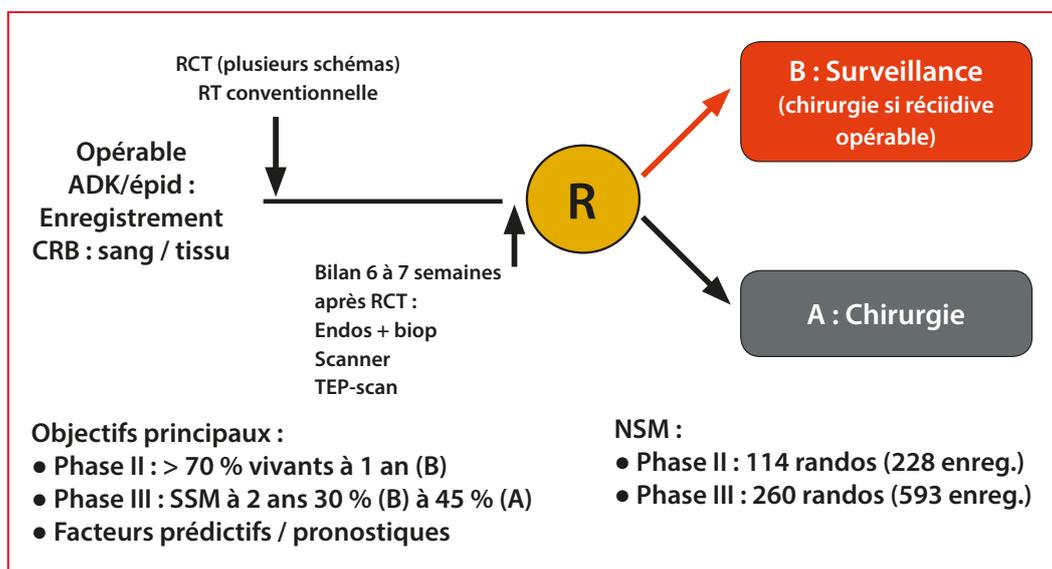
Essai stratégique dans le cancer de l'œsophage opérable en cas de réponse complète clinique après radiochimiothérapie : chirurgie systématique versus chirurgie de recours en cas de récurrence locorégionale isolée opérable

► **Essai randomisé de phase II / III**

► **Coordonnateur : L. Bedenne**

ESOSTRATE est un long fleuve tranquille qui suit son cours en se renforçant de ses affluents : plus du quart des patients de la phase II sont inclus (58/218), la participation du SAKK (Suisse) est effective, le centre de Liège est en cours d'ouverture, et plusieurs centres en France ont ouvert récemment.

Outre l'intérêt scientifique d'ESOSTRATE, une autre motivation vient s'ajouter : l'émulation

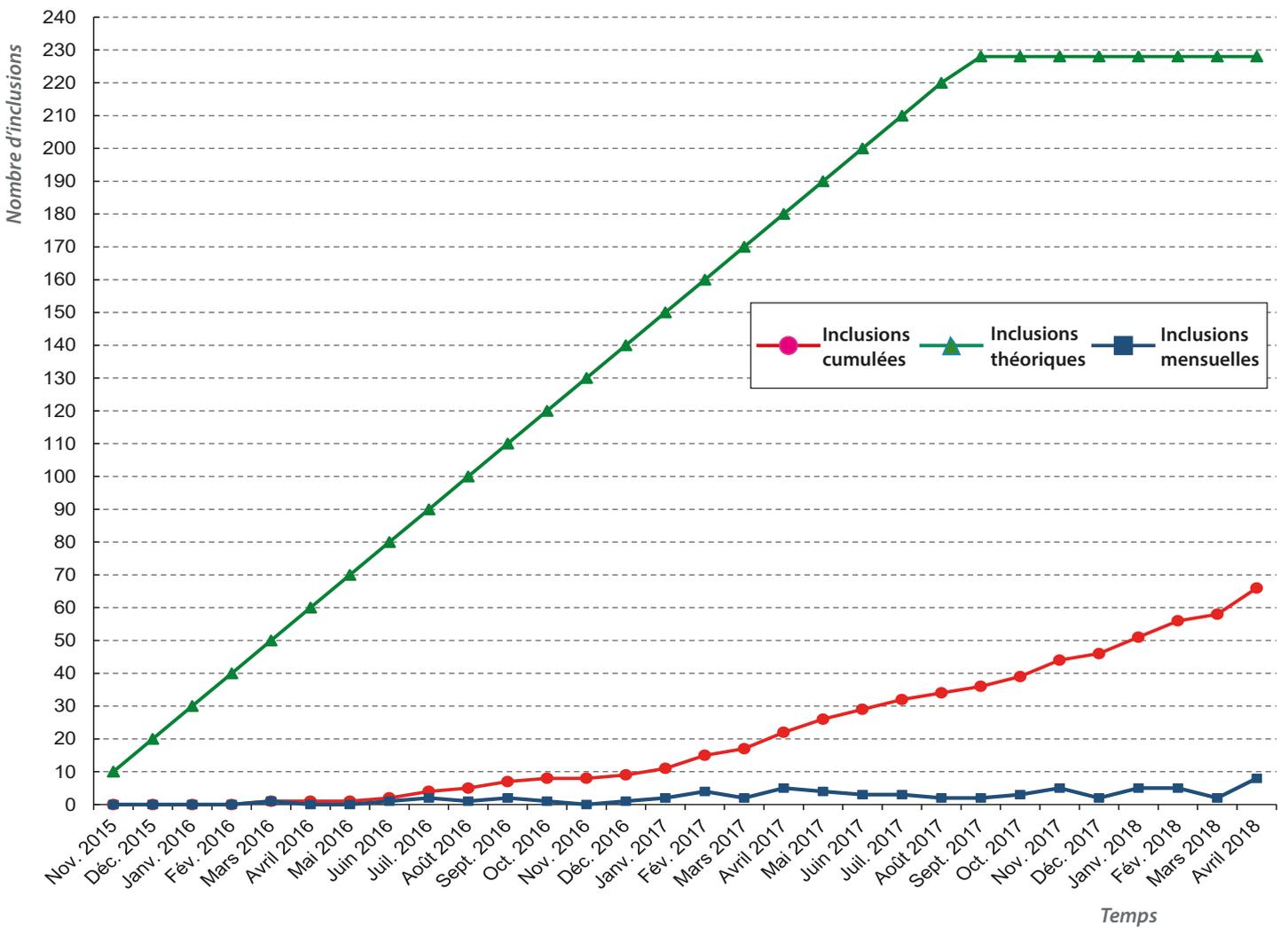




avec nos collègues des Pays-Bas, qui vont lancer l'essai SANO, avec la même population et un critère voisin. Par ailleurs, le comité directeur ESOSTRATE a validé des amendements pour améliorer la fiabilité des bilans (TEP-scan obligatoire, abandon du SUV < 3 comme critère de RC clinique, doubles biopsies (en puits) pour atteindre la sous-muqueuse) et simplifier l'étude biologique (abandon des biopsies en tissu sain).

Pour terminer, un grand merci aux centres, français et suisses, qui incluent régulièrement, et des encouragements aux centres qui ont inclus un patient et n'ont pas réitéré, et à ceux qui n'ont pas encore inclus de patient (mais qui vont certainement le faire bientôt).

ESSAI PRODIGE 32 - ESOSTRATE 01: COURBE DES INCLUSIONS



FREGAT

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

► Coordonnateur : G. Piessen

Informations disponible sur le site internet : www.fregat-database.org



1 - ESTOMAC

PRODIGE 36 - GASTRICHIP

Essai évaluant la ChimioHyperthermie IntraPéritonéale (CHIP) adjuvante à l'oxaliplatine dans le traitement curatif des cancers gastriques avancés

► Essai national, randomisé et multicentrique de phase III

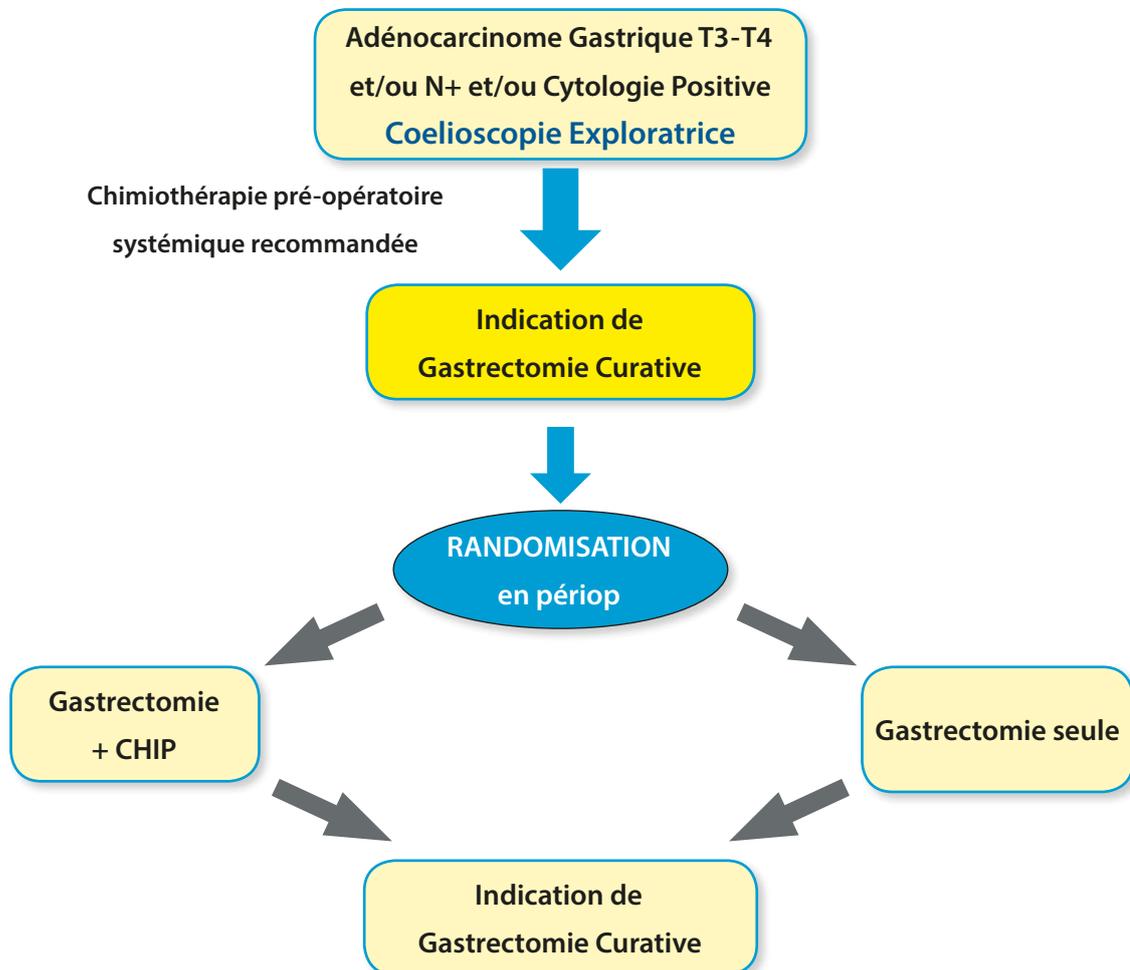
► Coordonnateur : O. Glehen

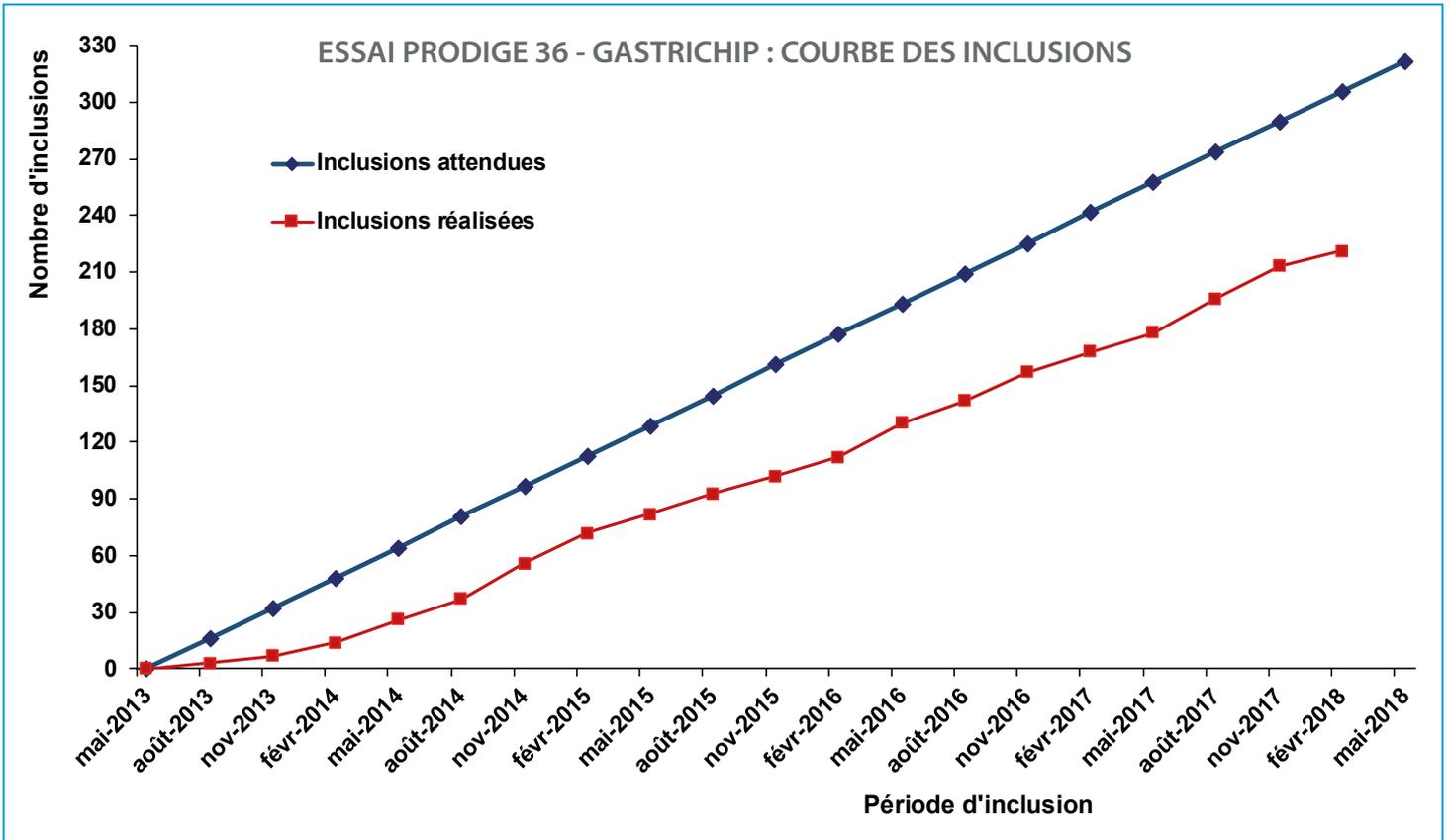
Le PHRC PRODIGE 36 - GASTRICHIP vise à évaluer l'intérêt de la CHIP adjuvante à l'Oxaliplatine dans le traitement curatif des cancers gastriques avancés. Peuvent être inclus les patients atteints d'adénocarcinome gastrique T3 ou T4 et/ou avec une atteinte ganglionnaire et/ou avec une cytologie péritonéale positive, les patients avec adénocarcinome gastrique perforé ainsi que ceux présentant un adénocarcinome du cardia Siewert III.

Parmi les 306 patients randomisés attendus, 186 ont été inclus à ce jour. Afin d'accroître le rythme des inclusions, 6 centres

espagnols nous ont rejoints l'année dernière et nous avons prolongé de deux ans la période d'inclusion pour randomiser les 120 patients manquants.

Le retard pris sur l'objectif initial est en partie lié au nombre plus important que prévu de patients non-randomisés en peropératoire en raison de la découverte d'une carcinose péritonéale. Malgré la réalisation systématique d'une coelioscopie exploratrice, cela représente presque 15% de patients exclus. Une analyse intermédiaire de ces sorties d'étude prématurées est en cours.



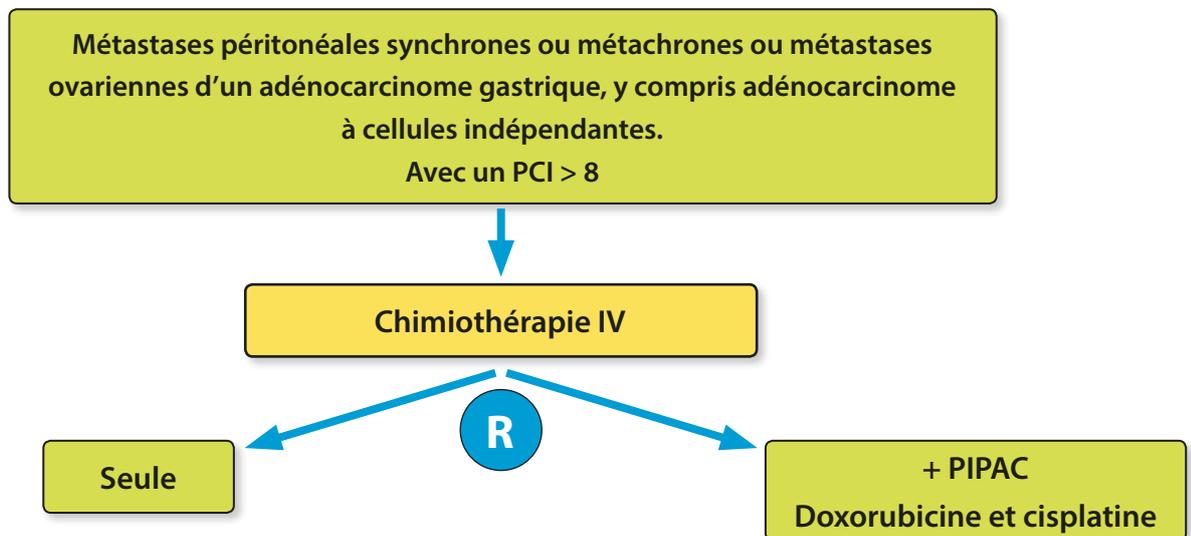


PIPAC - EstoK 01

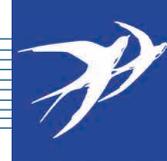
PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) dans les carcinomes d'origine gastrique non résecables

- ▶ Essai randomisé de phase II
- ▶ Coordonnateur : O. Glehen

Schéma de l'étude



Poly-chimiothérapie standard à la discrétion de l'oncologue



Malgré les progrès récents de la chimiothérapie systémique, la médiane de survie des patients avec une carcinose péritonéale d'origine gastrique est limitée à 6 mois avec une qualité de vie qui est altérée après 4 mois.

Nous avons postulé qu'une nouvelle technologie innovante appliquant un aérosol sous pression de chimiothérapie (Doxorubicine et Cisplatine) en intrapéritonéal (PIPAC) pendant une laparoscopie peut doubler la survie avec une pré-

servation de la qualité de vie. La PIPAC peut être appliquée plusieurs fois, lors de laparoscopies répétées, toutes les 4 à 6 semaines. Notre étude prévoit 3 cycles composés de 2 cures de chimiothérapie IV et une PIPAC. Notre critère de jugement principal est la survie sans progression à 24 mois définie comme le nombre de patients vivants et sans progression (clinique ou morphologique) 24 mois après le traitement.

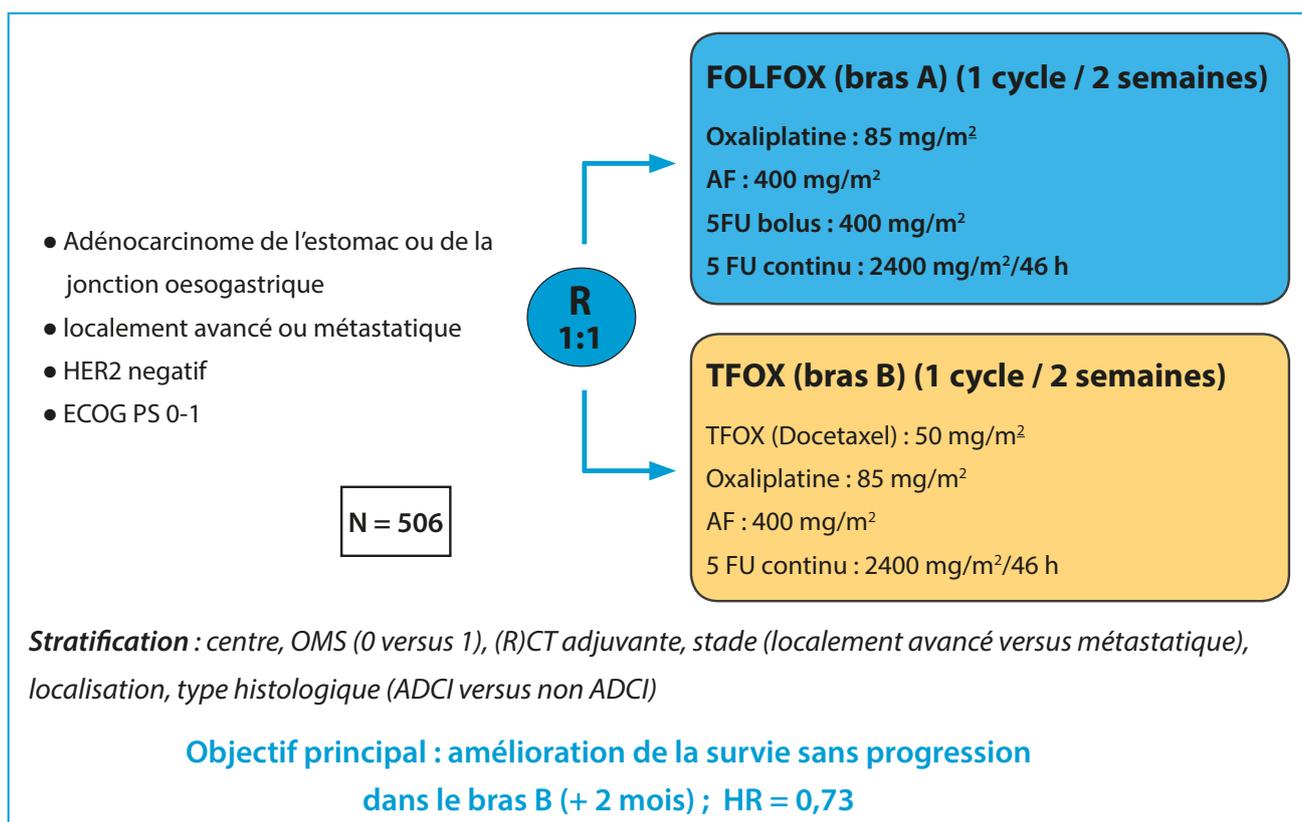
Début des inclusions en 2018.

PRODIGE 51 - ÉTUDE GASTFOX

Essai évaluant le FOLFOX seul ou associé au Docétaxel (TFOX) en 1^{ère} ligne de traitement des cancers gastriques avancé HER2 négatif

► *Essai multicentrique randomisé de phase III*

► *Coordonnateur : A. Zaanan*



L'étude GASTFOX est un essai PRODIGE de phase III promu par la FFCF dont l'objectif principal est de montrer que l'adjonction du docetaxel au FOLFOX (TFOX) permet une amélioration significative de la survie sans progression (5,5 à 7,5 mois : HR = 0,73) en première ligne de traitement du cancer gastrique métastatique. Les objectifs secondaires sont la sur-

vie globale, le taux de réponse objective, mais aussi la toxicité et la qualité de vie. Cette étude prévoit d'inclure 506 patients avec les critères suivants :

- adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique,
- localement avancé ou métastatique,



- HER2 négatif, OMS 0-1,
- naïfs de (radio)-chimiothérapie (en dehors d'un traitement adjuvant terminé depuis plus de 12 mois).

La communication récente de l'étude FLOT4 qui a érigé cette trithérapie (5FU-oxaliplatine-docetaxel) comme nouveau standard péri-opératoire des formes résécables (étude FLOT4) est un réel espoir qui vient renforcer la conviction que le TFOX

permettra d'améliorer également le pronostic des patients en situation métastatique.

Les coordonnateurs tiennent à remercier l'ensemble des centres investigateurs pour la confiance apportée à ce projet et le dynamisme des inclusions

Date de 1^{ère} inclusion : 19/12/2016

Nombre d'inclusion à la date du 03/04/2018 : 76.

3 - TRAITEMENT ADJUVANT DES ADÉNOCARCINOMES DU GRÊLE

PRODIGE 33 - BALLAD

Essai visant à évaluer le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour l'adénocarcinome de l'intestin grêle

► *Essai de phase III*

► *Coordonnateur : T. Aparicio*

Une longue promenade !

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est un cancer rare dont l'incidence est en augmentation. L'étude internationale de phase III BALLAD évalue l'apport de la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome de l'intestin grêle de stade I à III. La population de l'étude est dichotomisée en deux groupes (groupe 1 et groupe 2) avec deux randomisations indépendantes.

► **Groupe 1 :**

Bénéfice incertain de la chimiothérapie adjuvante : chimiothérapie vs observation.

► **Groupe 2 :**

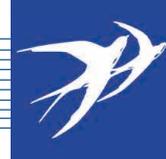
Bénéfice certain de la chimiothérapie adjuvante : fluoropyrimidine en monothérapie versus fluoropyrimidine plus oxaliplatine.

L'investigateur peut choisir de randomiser le patient dans le groupe 1 ou le groupe 2 selon sa propre évaluation du bénéfice risque pour le patient.

La France s'est engagée à inclure 100 patients sur les 880 prévus au total. A ce jour 46 patients ont été randomisés (23 en France, 20 au Royaume Uni et 3 au Japon qui vient de rejoindre l'étude). D'autres pays devraient rejoindre l'étude.

Il s'agit d'une étude de longue haleine mais indispensable pour faire des progrès dans cette maladie rare (après tout, l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante dans les cholangiocarcinomes n'a été démontré qu'en 2017 !). Grâce à vous la France est premier pays inclueur, bravo à tous. Aujourd'hui 42 centres sont ouverts qui couvrent largement tout le territoire. Merci à tous les investigateurs FFCD d'y référer vos patients pour cette maladie rare. L'enjeu est important pour la FFCD au niveau international.

L'étude BALLAD permet aussi de proposer aux patients qui ne souhaitent pas être randomisés ou ne répondent pas à tous les critères d'inclusions, la possibilité d'être enregistrés pour une cohorte clinique et biologique. Cet enregistrement peut être proposé à des patients qui ont déjà commencé leur traitement et ce jusqu'à 1 an après leur date de diagnostic. Cet enregistrement nécessite au moins une consultation dans un centre ouvert. Il y a eu 33 enregistrements (10 en France et 23 au Royaume Uni). N'oubliez pas cette possibilité. **Chaque patient à son importance dans cette pathologie rare !**

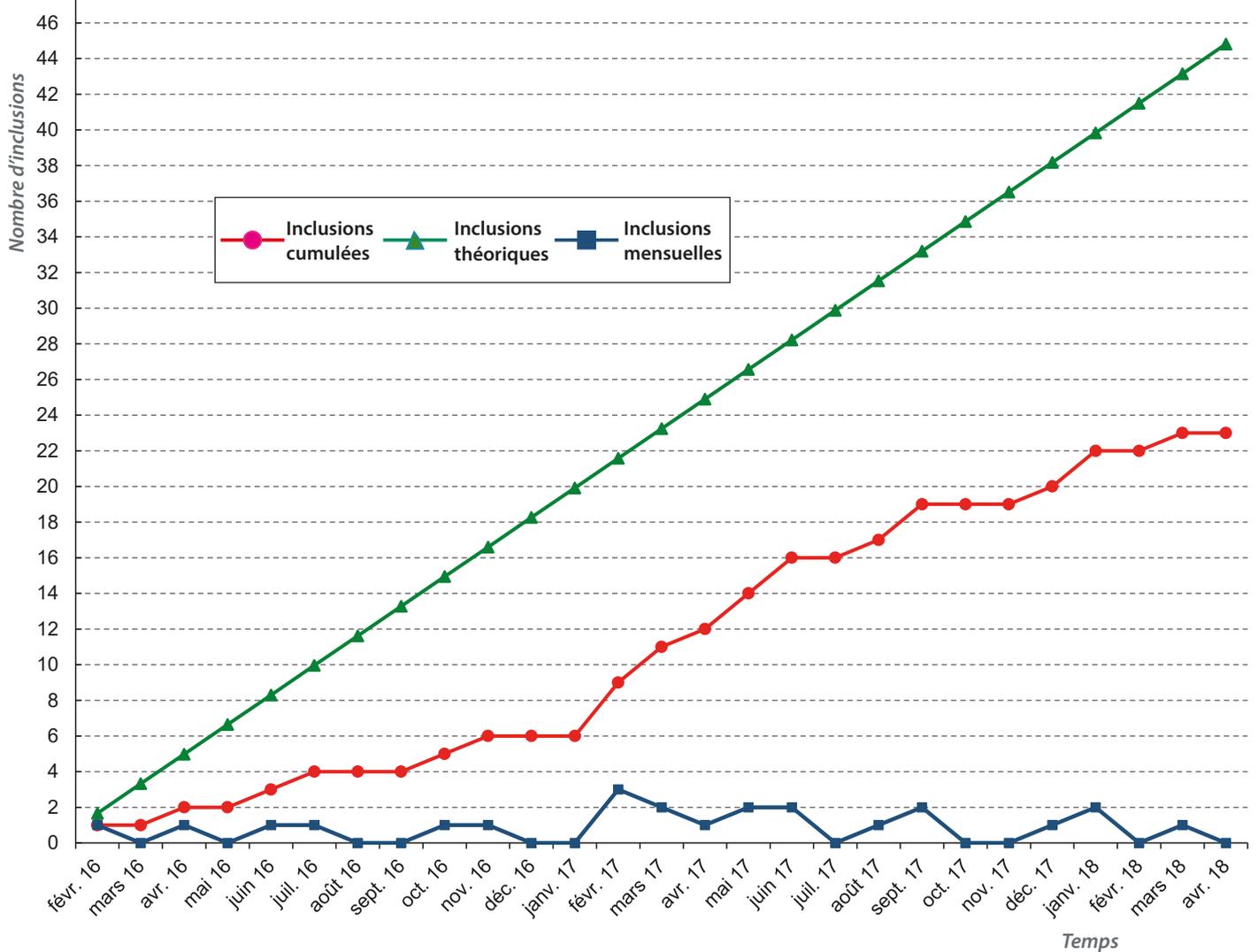


CENTRE	IP	MAIL IP
AMIENS - CHU	HAUTEFEUILLE Vincent	hautefeuille.vincent@chu-amiens.fr
ANGERS - CHU	LUET Dominique	doluet@chu-angers.fr
ANGERS - ICO Centre Paul Papin	SEHELLART Hélène	Helene.senellart@ico.unicancer.fr
BAYONNE - Centre d'oncologie et de radiothérapie du pays-basque	REMY Stéphane	stephane.remy@oncologie-pays-basque.org
BAYONNE - CH Côte basque	AUDEMAR Frank	faudemar@ch-cotebasque.fr
BEAUVAIS - CH	HOCINE Fayçal	f.hocine@ch-beauvais.fr
BOBIGNY - Hôpital Avicenne	APARICIO Thomas	thomas.aparicio@aphp.fr
CAEN - Centre Baclesse	PARZY Aurélie	a.parzy@baclesse.unicancer.fr
CHAMBERY - CH Métropole Savoie	BERTHELET Olivier	olivier.berthelet@ch-metropole-savoie.fr
COLMAR - Hôpitaux civils	BREYSACHER Gilles	gilles.breysacher@ch-colmar.fr
CORBEIL-ESSONES - CH	LOUAFI Samy	samy.louafi@chsf.fr
DIJON - CHU	LEPAGE Côme	come.lepage@u-bourgogne.fr
FLERS - CH	HENNERESSE Pierre-Emmanuel	pierre-emmanuel.henneresse@ch-flers.fr
GRENOBLE - Hôpital Michailon	DURAND Aurélie	ADurand2@chu-grenoble.fr
LA ROCHE SUR YON - CHD Vendée	FAROUX Roger	roger.faroux@chd-vendee.fr
LA SEYNE SUR MER - Clinique du cap d'or	EL DEMERY Mounira	oncocco2@gmail.com
LEVALLOIS PERRET Hôpital franco-britannique	PEREZ-STAUH Nathalie	nathalie.perez-staub@ihfb.org
LIMOGES - CHU	LE BRUN LY Valérie	valerie.lebrun@chu-limoges.fr
LONGJUMEAU - CH	LOUAFI Samy	samy.louafi@chsf.fr
LORIENT - CHBS	CUMIN Isabelle	i.cumin@ch-bretagne-sud.fr
LYON - Hôpital Edouard Herriot	WALTER Thomas	thomas.walter@chu-lyon.fr
LYON - Hôpital de la Croix Rousse	GUILLET Marielle	celine.leclercq@chu-lyon.fr
LYON - Hôpital privé Jean Mermoz	ARTRU Pascal	dr.artru@wanadoo.fr
LYON - Léon Bérard	DE LA FOUCHARDIERE Christelle	christelle.delafouchardiere@lyon.unicancer.fr
LYON - Pierre Bénite	CHAUVENET Marion	marion.chauvenet@chu-lyon.fr
MARSEILLE - Hôpital Européen	RINALDI Yves	y.rinaldi@hopital-europeen.fr
MEAUX - CH	LOCHER Christophe	c-locher@ch-meaux.fr
ORLEANS - CHR	MEUNIER Jérôme	jerome.meunier@chr-orleans.fr
ORLEANS - CHR	LAGASSE Jean-Paul	jean-paul.lagasse@chr-orleans.fr
PARIS - Hôpital Saint Louis	GORNET Jean-Marc	jean-marc.gornet@aphp.fr
PARIS - Hôpital Saint Joseph	BABA HAMED Nabil	nbaba-hamed@hpsj.fr
PARIS - Hôpital Cochin	CORIAT Romain	romain.coriat@aphp.fr



PARIS - Hôpital Georges Pompidou	ZAANAN Aziz	<i>aziz.zaanan@aphp.fr</i>
PAU - CH	THAURY Juliette	<i>juliette.thaury@ch-pau.fr</i>
PERIGUEUX - Polyclinique Francheville	CANY Laurent	<i>l.cany@oncoradio24.com</i>
POITIERS - CHU	TOUGERON David	<i>david.tougeron@chu-poitiers.fr</i>
PRINGY - CH Annecy - Genevois	BACONNIER Mathieu	<i>mbaconnier@ch-annecygenevois.fr</i>
REIMS - CHU Robert Debré	BOUCHE Olivier	<i>obouche@chu-reims.fr</i>
ROUEN - CHU	SEFRIQUI David	<i>david.sefrioui@chu-rouen.fr</i>
SAINT HERBLAIN - ICO Site René Gauducheau	SEHELLART Hélène	<i>Helene.senellart@ico.unicancer.fr</i>
SAINT JEAN DE LUZ - Polyclinique Côte Basque Sud	MAURIAC Etienne	<i>etiennemauriac@gmail.com</i>
TARBES - CH de Bigorre - Site de Gespe	IMANI Kamran	<i>kimani@ch-tarbes-vic.fr</i>
TOULOUSE - CHU	GUIMBAUD Rosine	<i>guimbaud.r@chu-toulouse.fr</i>
TOURS - CHU	LECOMTE Thierry	<i>thierry.lecomte@med.univ-tours.fr</i>

ESSAI PRODIGE 33 - BALLAD : COURBE DES INCLUSIONS





4 - SURVEILLANCE DES CANCERS COLIQUES OPÉRÉS

PRODIGE 13

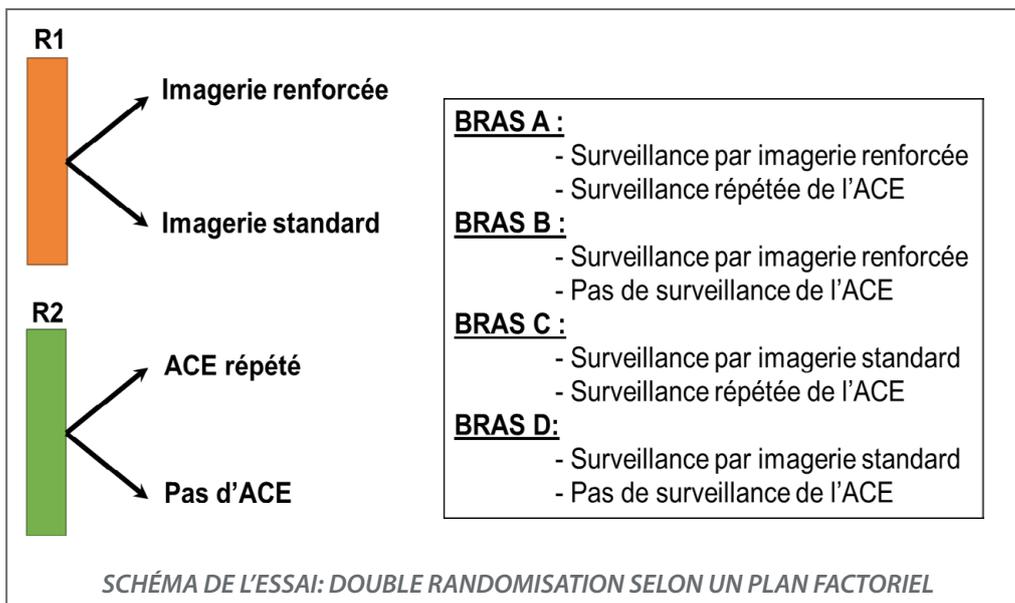
► *Essai randomisé de phase III*

► Coordonnateur : C. Lepage

L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence un différentiel de survie globale de 5 % entre les différents bras de surveillance. La première analyse intermédiaire planifiée a été réalisée après constatation des 256 premiers événements (décès). Elle ne permet pas de conclure à la supériorité d'une stratégie de surveillance par rapport à une autre (surveillance renforcée versus surveillance classique). Il faut donc poursuivre la surveillance telle qu'elle a été assignée par la randomisation. La prochaine analyse intermédiaire sera planifiée après constatation de 228 événements supplémentaires (484 au total). Un « baseline paper » est en cours

de rédaction pour présenter les caractéristiques des patients inclus. Une analyse médico-économique des résultats de l'étude sera également menée.

Enfin, de nombreuses études ancillaires ont d'ores et déjà débuté à partir du sang et des blocs collectés. C'est une occasion extraordinaire à l'heure du démantèlement moléculaire des cancers colorectaux que de pouvoir disposer d'une possibilité d'affiner notre compréhension de la carcinogenèse colique et ses implications pronostiques. Tous les blocs n'ont pas encore été collectés, c'est pourquoi, il est important que vous nous aidiez à compléter cette collection.



⇒ LES INCLUSIONS - bilan final : 2009 patients inclus au total

ÉTUDES BIOLOGIQUES ANCILLAIRES - COLLECTION DE BLOCS :

Actuellement, nous avons reçu les blocs de tumeurs pour 1162 patients sur 1334 patients ayant signé le consentement biologique. Il manque donc environ 180 patients pour lesquels les blocs de tumeur ne nous ont pas été retournés.

Les blocs de paraffine + la facture doivent être envoyés par la poste, à :

Mme Julie TISSERAND (julie.ea4340@gmail.com)

Service d'anatomie et cytologie pathologique du Pr. Jean-François Emile

Hôpital Ambroise Paré - 9, avenue Charles De Gaulle

92104 BOULOGNE Cedex



5 - TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS COLIQUES

PRODIGE 52 - IROCAS

Essai comparant en situation adjuvante deux schémas thérapeutiques : mFOLFIRINOX et mFOLFOX6 chez des patients opérés pour un adénocarcinome du côlon stade III haut-risque (PT4 et/ou N2)

► *Essai randomisé de phase III*

► Coordonnateur : J. Bennouna

Rationnel de l'étude :

Selon l'étude IDEA (Shi Q et al. ASCO 2017 ; LBA1), une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX ou XELOX d'une durée de six mois est le traitement standard des adénocarcinomes du côlon stade III à haut risque opérés (T4 et/ou N2). Dans ce sous-groupe, la survie sans récurrence à trois ans est de 66 %. L'activité synergique potentielle du 5-Fluorouracile, de l'Oxaliplatine et de l'Irinotecan a été démontrée dans les adénocarcinomes du côlon et du pancréas métastatique.

Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude de phase 3 (NCT02967289), internationale, conduite dans 47 centres en France et au Canada, devant inclure 640 patients âgés de 18 à 70 ans avec un OMS 0-1. Dans les 42 jours suivant la chirurgie R0 (début du trai-

tement dans les 56 jours) d'un adénocarcinome du côlon pT4N1 ou PT 1 - 4 N2, les patients sont randomisés (1:1) entre le bras expérimental mFOLFIRINOX (oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m², irinotecan 150 mg/m² et 5-FU 2,4 g/m² sur 46 h) et le bras standard mFOLFOX6 (oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m², 5-FU bolus 400 mg/m² et 2,4 g/m² sur 46 h) à des intervalles réguliers de deux semaines pour 12 cycles. Les patients sont suivis jusqu'à 5 ans après la fin de chimiothérapie adjuvante. L'objectif principal est d'obtenir un gain de 9 % pour la survie sans maladie à trois ans dans le bras expérimental (74 % versus 65 % dans le bras contrôle ; α , 5% [two-sided log-rank test]; 1-?, 80 %).

Depuis avril 2017, 49 patients ont été inclus (période d'inclusion 4 ans).

PRODIGE 34 - ADAGE

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

► *Essai de phase III*

► Coordonnateur : T. Aparicio

➔ Essai à mi-chemin avant la fin de l'étude.

L'intérêt de l'oxaliplatine en traitement adjuvant des cancers coliques opérés chez les patients de plus de 70 ans en bon état général et l'intérêt même d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients âgés et fragiles restent débattus. L'étude de phase III PRODIGE 34 - ADAGE évalue la survie sans récurrence à 3 ans des patients de 70 ans et plus, après résection d'un adénocarcinome du côlon ou du haut rectum de stade

III. Les patients sont répartis en deux groupes après une évaluation multidisciplinaire, impliquant des paramètres gériatriques :

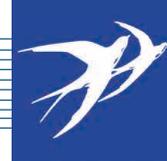
■ Groupe 1 :

Patients jugés aptes à recevoir une bi-chimiothérapie

■ Groupe 2 :

Patients jugés inaptes à recevoir une bi-chimiothérapie.

La randomisation est faite indépendamment dans les deux



groupes:

■ **Groupe 1 :**

oxaliplatine + fluoropyrimidine vs fluoropyrimidine seule.

■ **Groupe 2 :**

fluoropyrimidine vs observation.

L'objectif principal est la survie sans récurrence à 3 ans.

Le conseil scientifique PRODIGE a décidé de ne pas amender la durée de la chimiothérapie malgré les résultats d'IDEA. En effet, l'efficacité d'une chimiothérapie de 3 mois par mono-

thérapie de fluoropyrimidine n'a pas été évaluée dans IDEA. En revanche, en cas de neurotoxicité persistante il est recommandé d'arrêter l'oxaliplatine.

L'étude a inclus 451 patients sur les 982. De nouveaux centres continuent d'ouvrir notamment en Belgique. Il est important de poursuivre l'effort pour terminer l'étude dans les 2 ans. Il n'y a pas d'autre étude posant la même question dans le monde.

LEANOX

Essai évaluant l'impact de la dose d'oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarcopénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine dans le cancer colorectal de stade III

► *Essai multicentrique randomisé de phase II*

► **Coordonnateur : E. Assenat**

→ **Inclusions : 12 patients sur 308 requis (au 04/04/2018)**

6 - TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS DU RECTUM

PRODIGE 42 - GERICO 12 - NACRE (Neoadjuvant Treatment for Advanced Rectal Carcinoma)

Essai évaluant deux traitements néoadjuvants, radiochimiothérapie (5 semaines - 50 Gy + Capécitabine) et radiothérapie (1 semaine - 25 Gy), chez les patients âgés de plus de 75 ans

► *Essai randomisé de phase III*

► **Coordonnateur : E. François**

Près d'un patient sur deux porteur d'un cancer du rectum est âgé d'au moins 75 ans, mais il n'y a pas de recommandation spécifique pour la prise en charge de ces patients. Pourtant, en cas de tumeur localement évoluée, la réalisation d'une radiochimiothérapie suivie par une chirurgie avec une excision complète du méso-rectum est associée à une augmentation des toxicités sévères en pré-opératoire, à des arrêts définitifs de la radiothérapie et à une diminution du taux de patients opérés. Par ailleurs, la lourdeur de ces traitements

combinés, abouti à des décompensations gériatriques retardées. Tous ces éléments rendent la balance bénéfice risque d'un traitement combiné plus discutable chez les sujets âgés. A côté de la radio-chimiothérapie, la radiothérapie concentrée est l'autre traitement néoadjuvant standard pour la prise en charge des cancers du rectum localement évolués avant chirurgie. Une étude de phase III (étude Stockholm III) a récemment validé la radiothérapie concentrée avec chirurgie différée, rendant obsolète la séquence radiothérapie



concentrée-chirurgie immédiate.

L'étude NACRE sélectionne les patients âgés d'au moins 75 ans, porteurs d'un adénocarcinome du rectum situé à moins de 12 cm de la marge anale et classé T3-T4 (ou T2 du très bas rectum). Cette étude compare une radiochimiothérapie classique (50 Gy, capécitabine) avec chirurgie différée à 7 semaines à une radiothérapie concentrée (25 Gy en 5 fractions) avec, là aussi, une chirurgie différée.

L'objectif principal de l'étude est un objectif co-primaire hiérarchisé ; tout d'abord le taux de chirurgie R0 (absence de

différence de plus de 7,5 % du taux entre les deux bras) puis maintien de l'autonomie (évalué par le score IADL).

Les objectifs d'efficacité et de maintien de l'autonomie sont donc étudiés.

Au total 420 patients devront être inclus.

Pour l'heure 54 patients ont été inclus.

C'est la seule étude, tant au niveau français, qu'international, qui s'intéresse spécifiquement à la prise en charge des cancers du rectum localement évolués chez les sujets âgés

7 - CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

PRODIGE 30 - CLIMAT

Essai évaluant la chimiothérapie avec ou sans colectomie première chez les patients porteurs d'un cancer colique avec métastases hépatiques synchrones non résecables

► **Essai randomisé de phase III**

► **Coordonnateur : M. Karoui**

A ce jour, 59 patients inclus sur 278. Il y a 32 centres actifs sur 59 ouverts.

Il s'agit d'un essai pragmatique évaluant l'intérêt de la colectomie en situation métastatique chez des patients OMS 0-1 ayant un cancer du côlon avec métastases synchrones (hépatiques, pulmonaires, péritonéales, osseuses) non résecables d'emblée.

L'objectif principal de l'essai est la survie globale à 2 ans.

Il y a 6 mois, nous avons obtenu un avis favorable à un amendement demandé par beaucoup de centres : Les patients qui ont reçu de la chimiothérapie peuvent être inclus sous réserve que la randomisation (colectomie oui vs. non) se fasse dans les 6 mois qui suivent le début du traitement.

La question reste pertinente et nous devons y répondre. Un effort des centres permettrait de terminer cet essai...

Merci pour votre aide

PRODIGE 39 - STRATEGIC

Essai GERCOR de stratégie thérapeutique multi-lignes dans le cancer colorectal métastatique non résecable de type RAS/RAF sauvage

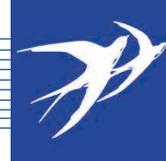
► **Essai randomisé de phase III**

► **Coordonnateur : B. Chibaudel**

49 centres actifs en France, 4 en Irlande, 2 en Israël.

Objectif principal :

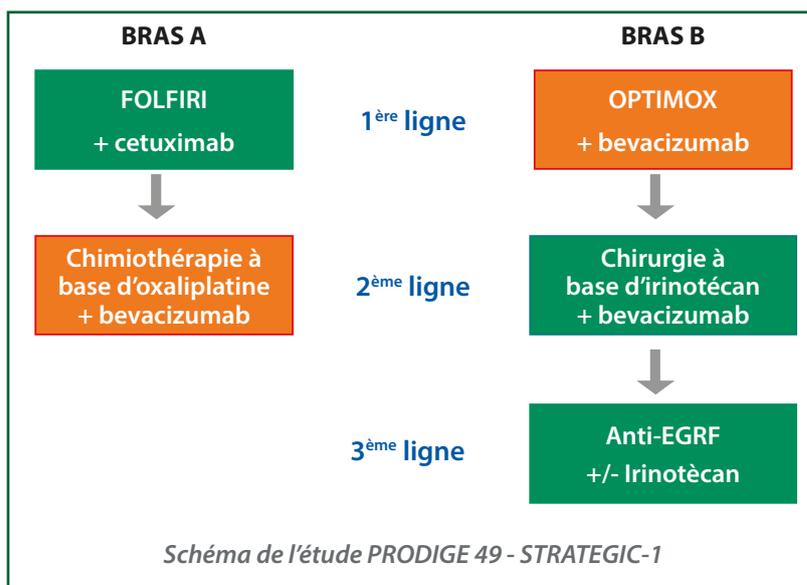
Démontrer qu'il existe une différence en termes de durée de contrôle de la maladie (DDC) entre les deux stratégies thérapeutiques.



Amendement approuvé par les autorités de santé le 31/1/2018 :

- Nouveau critère d'exclusion : mutation BRAFV600E
- 2 nouveaux centres ouverts : Hôpital Croix Saint-Simon, Paris et Clinique de l'Europe, Amiens
- Calcul des effectifs : 423 patients au lieu de 500, 358 patients ont déjà été randomisés.

Il reste donc **seulement 65 patients à inclure avant fin 2018**, nous comptons sur votre aide pour terminer cette étude.



PRODIGE 45 - FFCD 1408 - HIGH-LIGHT

Essai évaluant l'efficacité et la tolérance de 2 stratégies thérapeutiques combinant le Bevacizumab à la chimiothérapie : désescalade versus escalade chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique non résecable et non pré-traité (1^{ère} ligne)

► Essai randomisé de phase II

► Coordonnateur : J-M. Phelip

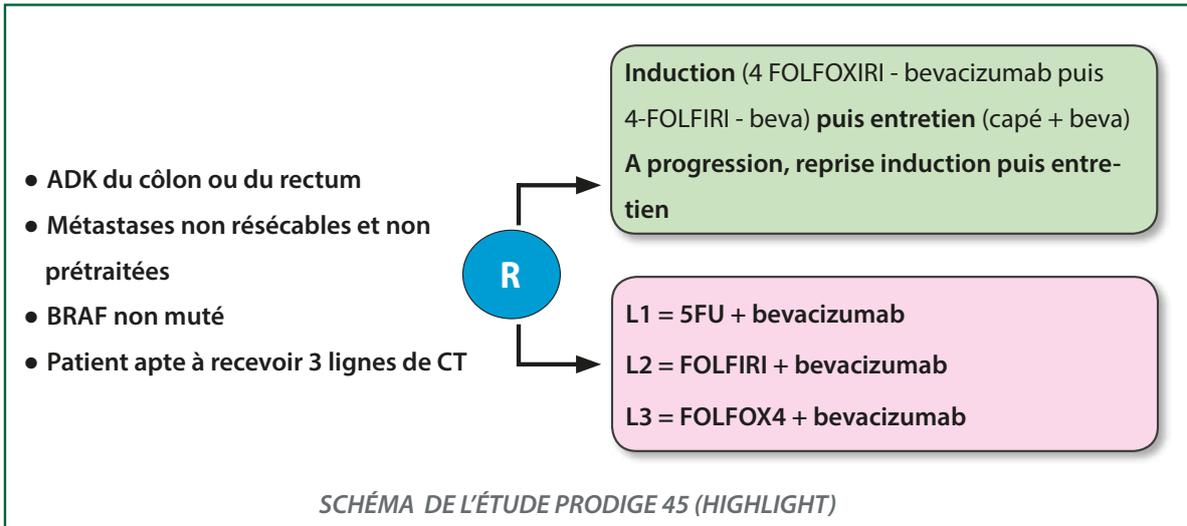
Le développement de la recherche clinique dans le cancer colorectal métastatique a permis des dernières années l'émergence de molécules innovantes telles que le bevacizumab et d'autres biothérapies. Ces innovations ont permis non seulement l'amélioration du pronostic mais aussi de définir des stratégies de traitements adaptées au profil clinique, radiologique et biologique de chaque patient.

Ainsi la recherche clinique a pu établir l'intérêt de débiter les traitements par des chimiothérapies incisives sur une courte période suivie de traitement allégés dits « d'entretien » dont l'objectif est de maintenir la réponse tumorale obtenue sans dégradation de l'état général ou de la survie. Malheureusement nous n'avons actuellement aucun essai stratégique évaluant l'ensemble de la séquence thérapeutique comparée à la séquence inverse dite ascendante ou le traitement débute par une chimiothérapie peu toxique (mais moins efficace) qui sera augmentée d'intensité en cas de progression tumorale).

L'essai PRODIGE 45 est le premier travail de recherche comparant ces deux stratégies de traitements sur 3 lignes thérapeutiques successives qui permettra de valider la meilleure séquence pour les patients métastatiques non opérables ou résecables de leurs métastases.

Au total 168 patients doivent être randomisés et une étude biologique ancillaire sera réalisée pour déterminer le profil biologique le plus adapté à chaque séquence et notamment à l'efficacité du bevacizumab. Les enjeux de ce travail sont donc considérables car ils permettront, non pas de valider un traitement spécifique, mais une séquence thérapeutique qui prendra en compte « l'efficacité » (survie des patients) mais également la tolérance et la qualité de vie sur l'ensemble de la prise en charge.

Ce travail est donc susceptible de modifier la prise en charge globale de ces patients et de mieux définir la stratégie de référence pour les essais futurs.



CETTE ÉTUDE A ÉTÉ ARRÊTÉE PRÉMATUREMENT PAR MANQUE D'INCLUSION.

PRODIGE 54 - SAMCO

Essai comparant comparant l'efficacité et la tolérance de l'Avélumab versus un traitement standard en 2^{ème} ligne chez les patients avec un cancer colorectal métastatique avec instabilité microsatellitaire (MSI)

► **Essai multicentrique randomisé de phase II**

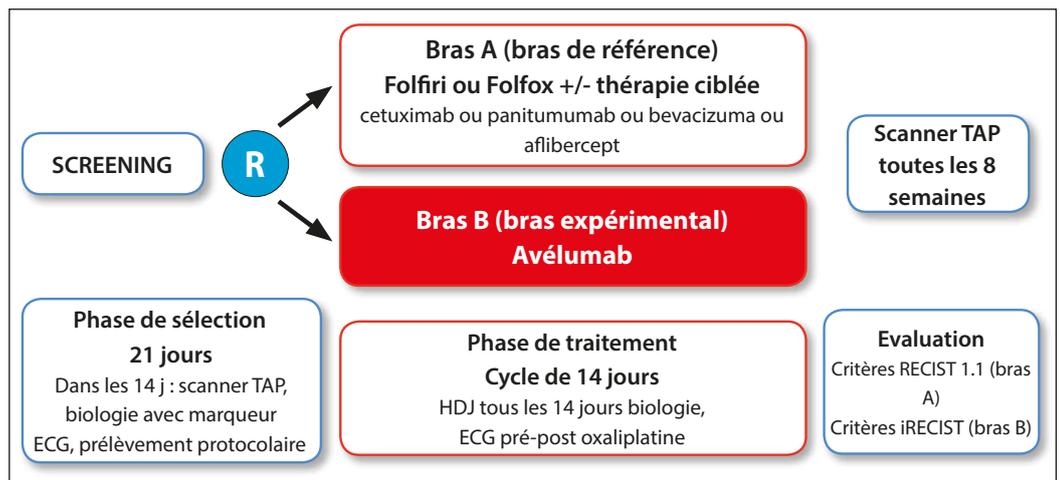
► **Coordonnateur : J. Taïeb**

Objectif principal

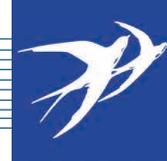
Comparer entre les deux bras de traitement (bras A : chimiothérapie de 2^{ème} ligne, bras B : avélumab) la survie sans progression en relecture centralisée.

Objectifs secondaires

- Temps jusqu'à progression (RECIST et iRECIST).
- Survie globale (médiane).
- Temps jusqu'à meilleure réponse (RECIST et iRECIST).
- Taux de réponse (RECIST et iRECIST).
- Meilleure réponse sous traitement (RECIST et iRECIST).
- Toxicités selon le NCI-CTC v4.0.
- Profondeur de réponse (depth of response).
- Fonte tumorale précoce (early tumor shrinkage) à 8 semaines.



- Taux de résection secondaire (R0 et R1).
- Réponse histologique en cas de résection secondaire (critères TRG).
- Evolution des marqueurs tumoraux (ACE).
- Qualité de vie (QLQ C30).



PRODIGE 49 - OSCAR

Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-ARtérielle combiné au LV5FU2 et une thérapie ciblée en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie

► *Essai multicentrique randomisé de phase III*

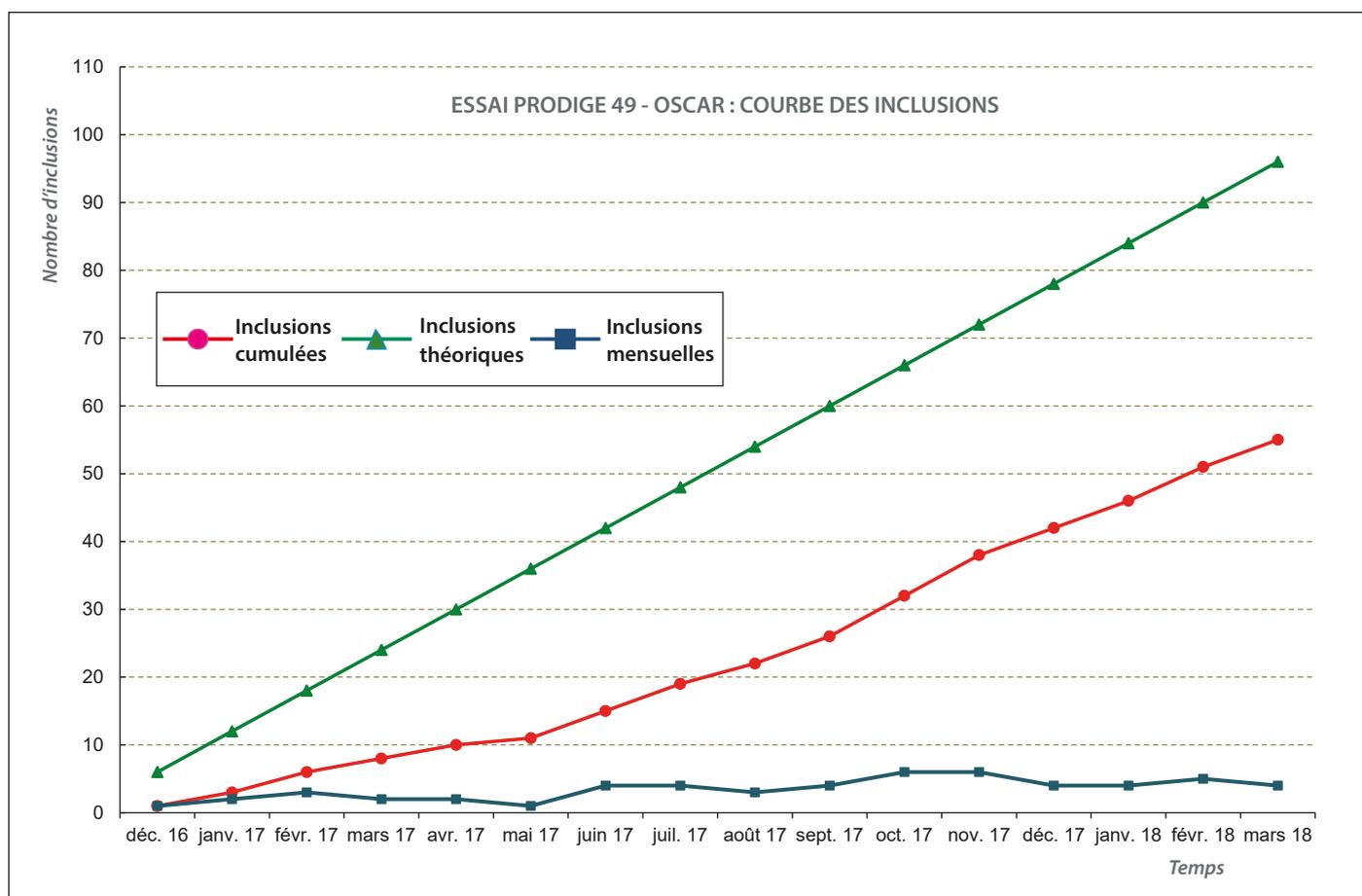
► **Coordonnateur : J. Taïeb**

Inclusion : 55 patients sur 268 patients (au 03/04/2018)

PRODIGE 49-OSCAR est la première phase III testant l'intérêt de l'administration d'oxaliplatine en intra-artériel hépatique plutôt qu'en intraveineux, en plus d'un LV5FU2 intraveineux, chez les patients atteints de cancer colorectal avec métastases hépatiques exclusives mais non opérables, et ce dès la 1^{ère} ligne. Les patients reçoivent le FOLFOX IV ou le FOLFOX avec oxaliplatine IA associé à une thérapie ciblée dans les 2 cas, en fonction du statut RAS. Les patients mutés pour RAS recevront en plus du bévacizumab et les non mutés du panitumumab. Les patients avec une maladie limitée au foie

représentent une minorité de patients (environ 15 % des CCRm), et une phase III dans cette indication représente un vrai défi. L'obtention rapide du statut RAS est indispensable pour l'inclusion dans cet essai, car il s'agit d'un critère de stratification pour la randomisation.

Nous pensons que cet essai est très innovant et important pour ce sous-groupe de patients porteur d'un CCR avec métastases limitées au foie chez lesquels un espoir de guérison reste possible.





OPTIPRIME - FFCD 1605

Essai évaluant le FOLFOX + panitumumab selon une stratégie de « stop-and-go » avec boucle de ré-introduction après progression sous fluoropyrimidine en traitement d'entretien, en 1^{ère} ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique sans mutation RAS

► Essai de phase II

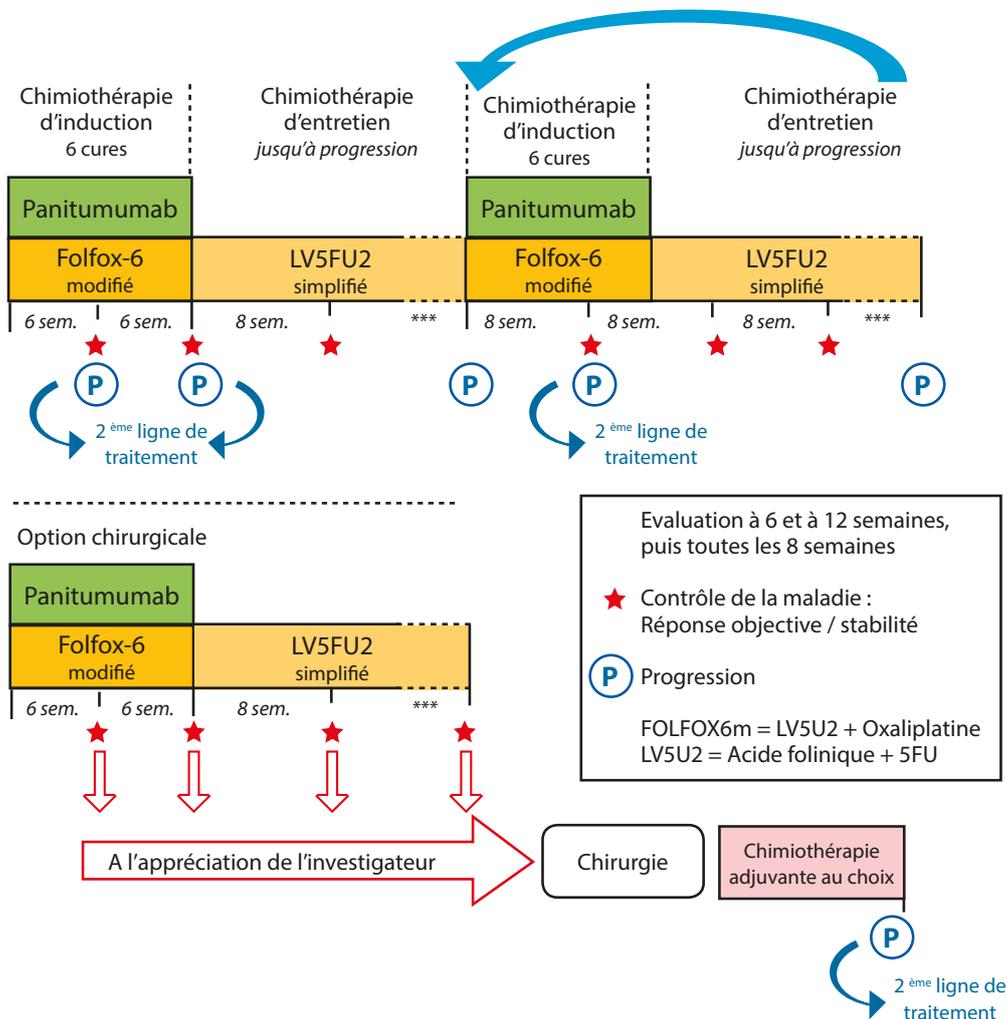
► Coordonnateur : J-B. Bachet

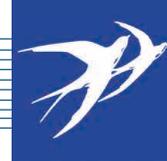
L'étude de phase II OPTIPRIME, FFCD 1605 a été ouverte récemment. Cette étude de phase II non randomisée a pour but d'évaluer, chez des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique RAS sauvage, en première ligne thérapeutique, l'efficacité et la tolérance de la combinaison FOLFOX6m plus panitumumab selon une stratégie de « stop-and-go ». En cas de contrôle de la maladie après 3 cures, l'oxaliplatine et le panitumumab seront arrêtés après la 6^{ème} cure et un traitement d'entretien par LV5FU2 simplifié sera poursuivi. En cas de progression sous traitement d'entretien,

des boucles de réintroduction de l'oxaliplatine et du panitumumab seront réalisées selon le même schéma (traitement d'entretien après 6 cures de ré-introduction en cas de contrôle de la maladie, cf schéma).

Cette stratégie de « stop-and-go » pourrait permettre d'augmenter la durée de contrôle de la maladie (diminution du risque de sélection de clones résistants), de réduire la toxicité cutanée induite par les anticorps anti-EGFR et d'améliorer la qualité de vie.

L'objectif principal est d'évaluer la durée de contrôle de la





maladie définie comme le délai entre la date d'inclusion et la date de première progression radiologique sous FOLFOX6m + panitumumab, quel que soit le nombre de boucles de réintroduction réalisée.

Les principaux critères d'inclusion sont : adénocarcinome colorectal RAS non muté, non prétraité, métastases non résécables, lésions mesurables selon les critères RECIST 1.1, age \geq

18 ans, OMS \leq 2.

A cette étude clinique sera couplée une étude translationnelle sur l'ADNtc qui aura pour but d'évaluer la valeur prédictive de son évolution sous traitement (diminution initiale en cas de bénéfice thérapeutique, apparition de mutation(s) et de résistance sous pression thérapeutique).

COHORTE DEBIRI

Étude de la pratique du DEBIRI en France : indications, associations aux traitements systémiques, efficacité, tolérance

► **Coordonnateur :** S. Pernot

→ DEBIRI : Microbilles (100 - 300 μ m), chargées avec irinotécan.

Objectif principal :

Description des indications retenues pour les traitements par DEBIRI en pratique en France : traitement chez des patients progressifs sous chimiothérapie, avec ou sans chimiothérapie concomitante, traitement de clôture chez des patients répondeurs ou stables, intensification chez des patients répondeurs ou stable en association à de la chimiothérapie systémique.

Objectifs secondaires :

Analyser, dans les différentes situations décrites, les critères : meilleure réponse au traitement à 4 et 6 mois, taux de résection secondaire, survie sans progression/sans progression hépatique, survie globale, toxicité avec ou sans chimiothérapie systémique (grades 3-4-5), identification des critères prédictifs de la meilleure réponse au traitement, de la SSP et de la SG.

PRODIGE 43 - PACHA 01

CT intra artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque élevé de récurrence hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale

► **Essai randomisé de phase II / III**

► **Coordonnateurs :** D. Goéré et D. Malka

→ **Inclusion :** 51 patients sur 150 patients (au 04/04/2018)

Le risque de récurrence à 3 ans après traitement (chirurgie et/ou RFA) d'au moins 4 métastases hépatiques colorectales est très élevé (supérieur à 80%) et ceci malgré une chimiothérapie systémique périopératoire.

PRODIGE 43 - PACHA 01 est une étude de phase II / III randomisée dont le but est d'évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique à base d'oxaliplatine associé à du LV5FU2 systémique, chez les patients opérés d'au moins 4 métastases hépatiques colorectales, avec les objectifs principaux suivants:

- **Pour la phase II :** Survie sans récurrence hépatique à 18 mois,
- **Pour la phase III :** Survie sans récurrence à 3 ans, comparé à l'oxaliplatine plus LV5FU2 systémique.

La randomisation peut se faire soit en peropératoire ou en postopératoire (dans un délai de 6 semaines maximum). Le cathéter intra artériel hépatique peut être posé dans le même temps opératoire ou par voie percutanée en postopératoire. 63 patients (sur 114) ont été inclus à ce jour, et 28 centres sont ouverts en France.



PRODIGE 28 - UCGI 27 - TIME

Essai comparant un traitement d'entretien par cetuximab à une observation en cas de cancer colorectal métastatique avec gènes KRAS et NRAS sauvages répondeurs ou contrôlés après 8 cycles de FOLFIRI plus cetuximab

► **Essai randomisé de phase II**

► **Coordonnateurs : V. Boige et O. Bouché**

Plusieurs études montrent que la pause complète n'est pas délétère en termes de survie globale, à condition qu'elle ne soit pas planifiée avant le début de la prise en charge de la maladie métastatique (les malades de cet essai ne sont randomisés qu'au bout de 4 mois de FOLFIRI + CETUXIMAB, ce qui permet d'exclure les mauvais candidats à une pause thérapeutique). L'intérêt d'un traitement d'entretien par cetuximab a été très peu étudié, surtout en relais d'une chimiothérapie de type FOLFIRI. L'activité antitumorale de cet anti-EGFR en monothérapie pourrait

décaler la reprise (inéluçtable) de la bichimiothérapie à progression.

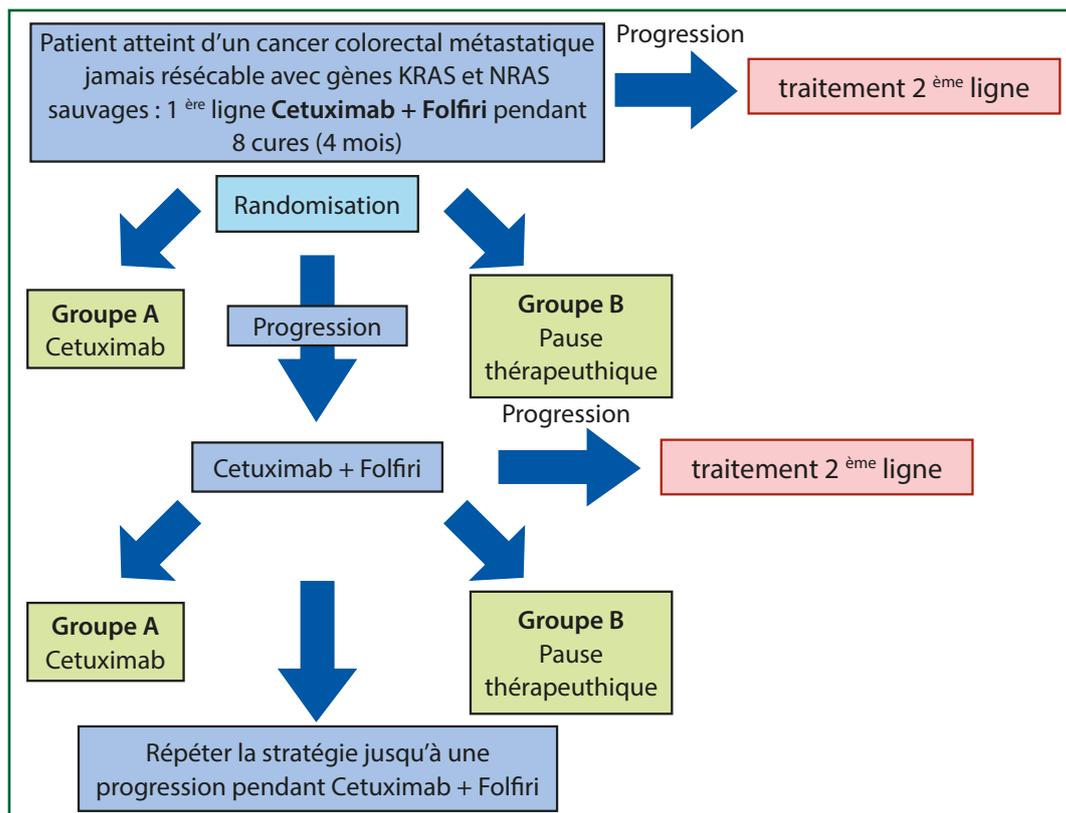
La faisabilité de la réintroduction répétée du FOLFIRI en cas de reprise évolutive de la maladie métastatique sous traitement d'entretien/pause complète a récemment été montrée dans l'essai PRODIGE-9, avec des durées de contrôle de la maladie très satisfaisantes (15 mois), y compris chez les patients du bras « pause complète » (durée de contrôle de la maladie identique dans le bras bevacizumab en entretien).

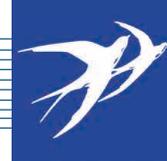
Compte tenu d'un « drop-out » plus important que prévu durant les 4 premiers mois de FOLFIRI-cetuximab (environ 30 %), nous avons dû prolonger la période d'inclusion jusqu'au 15 juin 2018 pour pouvoir inclure davantage de patients (n=195) et ainsi être certains de pouvoir randomiser le nombre total de patients prévus (n=134).

Nous avons inclus 184 patients dont 111 sont randomisés (17 sont en attente de randomisation).

BRAVO à tous les centres actifs pour leurs efforts !

Il ne reste plus que 11 patients à inclure pour terminer l'essai. Nous comptons sur vous !





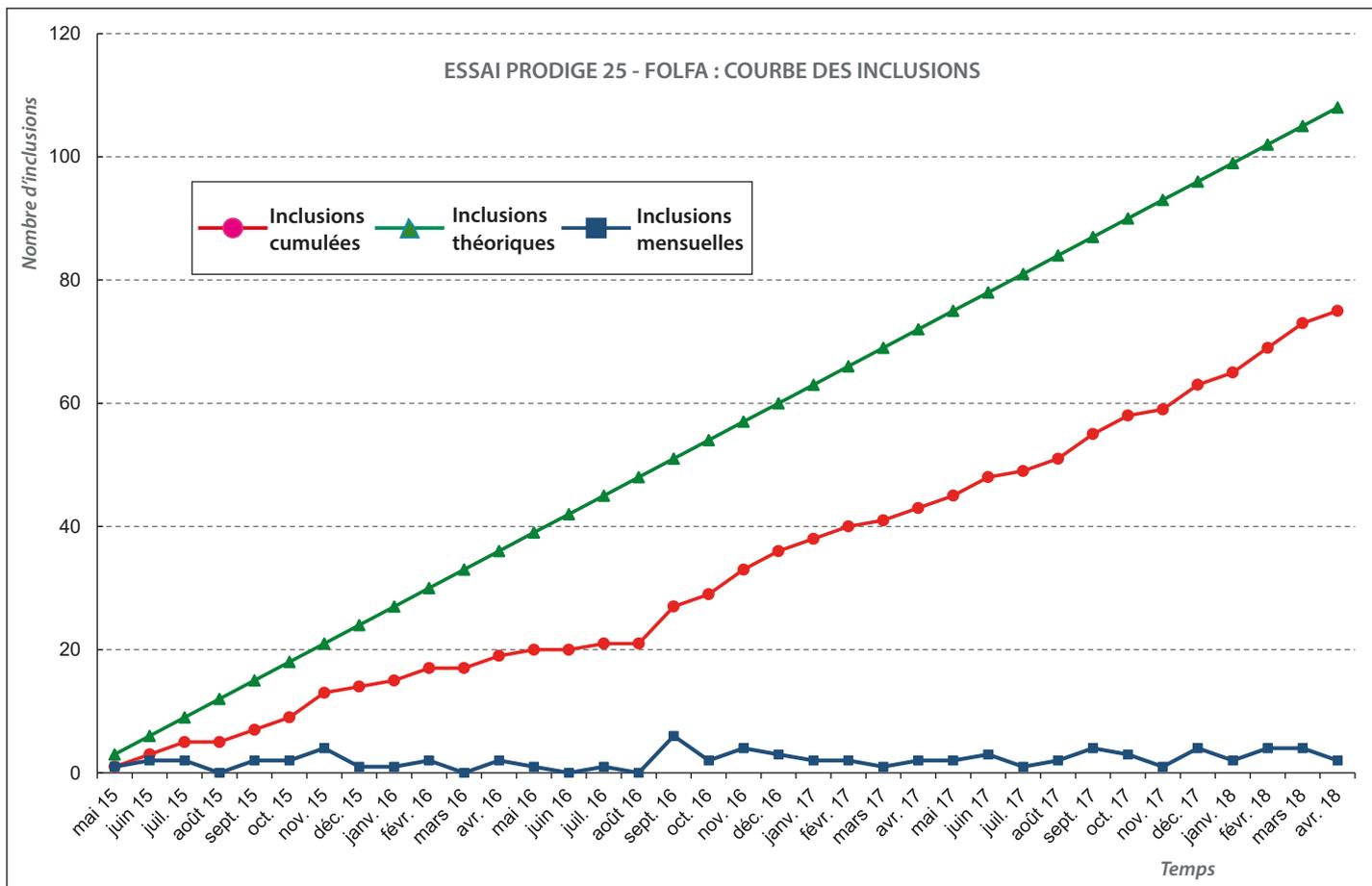
PRODIGE 25 - FOLFA

Essai évaluant l'aflibercept associé au schéma LV5FU2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résecables

► *Essai randomisé de phase II*

► *Coordonnateur : J-L. Legoux*

Les inclusions se poursuivent : 72 au 28 mars 2018. La courbe est régulière et il faut la maintenir, voire l'accélérer bien sûr.



Le contexte scientifique évolue-t-il ?

Nos collègues allemands ont posé la question de la monothérapie par fluoropyrimidine en première ligne, avec bévacizumab dans les deux bras, dans l'essai AIO 0110 de non-infériorité dont une présentation préliminaire a été faite à l'ESMO 2017. Il comparait, chez des patients sans limite d'âge inférieure, une bithérapie fluoropyrimidine (capécitabine dans 70 % des cas) + bévacizumab, suivie, après progression, de son association avec l'irinotécan, à un second bras de tri-thérapie par ces 3 drogues d'emblée.

L'objectif principal était le temps jusqu'à échec de la stratégie. En médiane, il était de 9,6 mois dans le bras Fluoropyrimidine + bevacizumab puis adjonction d'irinotécan, et de 9,9 mois dans le bras Fluoropyrimidine + bevacizumab + irinotécan d'emblée. Le Hazard Ratio était de 0,86 (IC 95 % : 0,73 - 1,02), avec p (log rank) = 0,16.

En revanche, dans le sous-groupe sans mutation RAS ni BRAF, une tendance semblait exister en faveur de la tri-thérapie d'emblée, donnée qui n'avait pas été décrite jusqu'à présent.



8 - CANCER DU PANCRÉAS

PRODIGE 48 - PANACHE 01

Essai évaluant l'intérêt d'une CT néoadjuvante par FOLF(IRIN)OX dans les ADK pancréatiques résécables

► *Essai multicentrique randomisé de phase II*

► Coordonnateur : L. Schwarz

Le traitement de référence de l'adénocarcinome pancréatique résécable (APr) est la résection chirurgicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante (Gemcitabine, 5-FU, ou GemCap). Les monochimiothérapies utilisées en contexte palliatif ne permettent une réponse objective que dans 10% des cas. Diverses associations de drogues ont été testées et permettent l'obtention d'un taux de réponse de plus de 30 %, avec en première ligne la polychimiothérapie de type FOLFIRINOX.

L'approche néoadjuvante a des intérêts validés dans d'autres localisations de cancers digestifs. Elle permet l'identification des maladies rapidement progressives, d'augmenter le taux de résection en marge saine et limite le risque de récurrence.

L'aspect le plus novateur de l'étude PRODIGE 48 - PANACHE 01 est de tester l'approche néoadjuvante comme une option thérapeutique pour le traitement de l'APr. À ce jour, l'intérêt du FOLF(IRIN)OX en traitement néo-adjuvant de n'a pas été étudié dans ce contexte.

Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique de phase II dont l'objectif principal est d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de deux modes de chimiothérapie néo-adjuvante (FOLFIRINOX et FOLFOX) en comparaison à l'approche standard chez 160 patients atteints d'un APr avec un suivi de 3 ans. Les objectifs secondaires seront d'évaluer :

- la toxicité relative et la morbidité globale relative aux modalités thérapeutiques selon la classification du CTCAE v4.0
- la survie globale et sans récurrence
- la qualité de vie relative à la santé au cours des étapes de la prise en charge
- la valeur pronostique de la réponse tumorale selon les critères cliniques usuels (Stade T, Marges de résection, Statut

N) en termes de survie globale et sans récurrence

- l'efficacité du staging préopératoire et de l'évaluation de la réponse radiologique selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

Des collections biologiques (marqueurs tumoraux circulants (ADN tumoral), marqueurs histologiques (pourcentage de cellules viables ; pourcentage de nécrose tumorale ; infiltration lymphocytaire péri- et intra-tumorale) et radiologiques seront constituées pour l'analyse de la réponse tumorale.

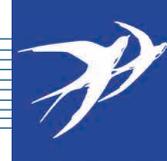
Les critères d'inclusion principaux sont :

- Un adénocarcinome du pancréas prouvé cytologiquement ou histologiquement (de préférence par ponction/biopsie sous échographie)
- Tumeur considérée comme résécable, selon les recommandations NCCN 2017, après évaluation scannographique selon grille diagnostique par le chirurgien et par le radiologue expert.

35 patients ont été inclus sur les 160 prévus. 24 centres sont ouverts aux inclusions, sur 29 centres déclarés. Malgré un retard de recrutement lié aux délais d'ouverture des centres, nous espérons rapidement atteindre le rythme estimé de 7 inclusions par mois.

Centre promoteur - CHU de ROUEN

Essai FRENCH - FFCD - GERCOR - UNICANCER, labellisé PRODIGE.



PRODIGE 44 - PANDAS

Essai de chimiothérapie néoadjuvante par mFolfirinox, suivie ou non d'une radiochimiothérapie concomitante avant chirurgie d'un adénocarcinome du pancréas à la limite de la résecabilité (border line)

► *Essai multicentrique randomisé de phase II*

► Coordonnateur : T. Conroy

L'étude PANDAS (PRODIGE 44) évalue l'apport en termes de chirurgie R0 d'une radiochimiothérapie concomitante à une chimiothérapie néoadjuvante par mFolfirinox, avant chirurgie d'un adénocarcinome du pancréas à la limite de la résecabilité (borderline). Sur 24 centres ouverts aux inclusions, 15 centres ont inclus au moins un patient. Sur 49 patients ayant potentiellement une tumeur borderline, la relecture de l'ima-

gerie initiale pour confirmer les critères NCCN a permis de retenir 30 patients pour inclusion. Sept patients sont en cours de chimiothérapie néoadjuvante et 23 ont été randomisés: 11 dans le bras A (chimiothérapie néoadjuvante suivie par la chirurgie) et 12 dans le bras B (chimiothérapie puis radiochimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie).

NEOPAN

Essai comprenant une chimiothérapie par FOLFIRINOX à la Gemcitabine dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé

► *Essai randomisé de phase II*

► Coordonnateur : M. Ducreux

Le protocole NEOPAN a un but simple : tenter de poursuivre le développement du protocole FOLFIRINOX magistralement positionné au niveau international par l'étude PRODIGE 11, l'oral à l'ASCO de Thierry Conroy et sa publication dans le New England Journal of Medicine. Nos groupes réunis ont permis de développer un standard international dans le domaine du cancer du pancréas métastasé. Ce développement est limité par l'affrontement avec une chimiothérapie concurrente, mais le PRODIGE continue à occuper le terrain du développement du FOL-

FIRINOX avec l'étude néo-adjuvante des pancréas résécables, l'étude PANDAS des malades à la limite de la résecabilité et NEOPAN pour les localement avancés.

Au 31 janvier 2018, 67 des 170 patients prévus avaient été inclus (dont 4 en janvier). La question posée par ce protocole reste complètement d'actualité, ce qui a été souligné par une récente réunion du Comité de Surveillance Externe qui vient de rendre son rapport. Aucune toxicité nouvelle par rapport à ce que nous connaissons n'a été mise en évidence. Il faut que nous ayons le courage de

poursuivre cette étude jusqu'à son terme même si nous sommes parfois un peu déçus quand le patient est randomisé gemcitabine. Gardons à l'esprit le fait que nous ne guérissons pratiquement aucun patient ayant un cancer du pancréas même accessible d'emblée à la résection. Les patients randomisés gemcitabine auront la possibilité de recevoir le Folfirinox à la phase métastatique ce qui est après tout le meilleur traitement connu à ce stade de la maladie. **Vingt et un centres n'ont encore randomisé aucun malade....**

Mobilisons-nous



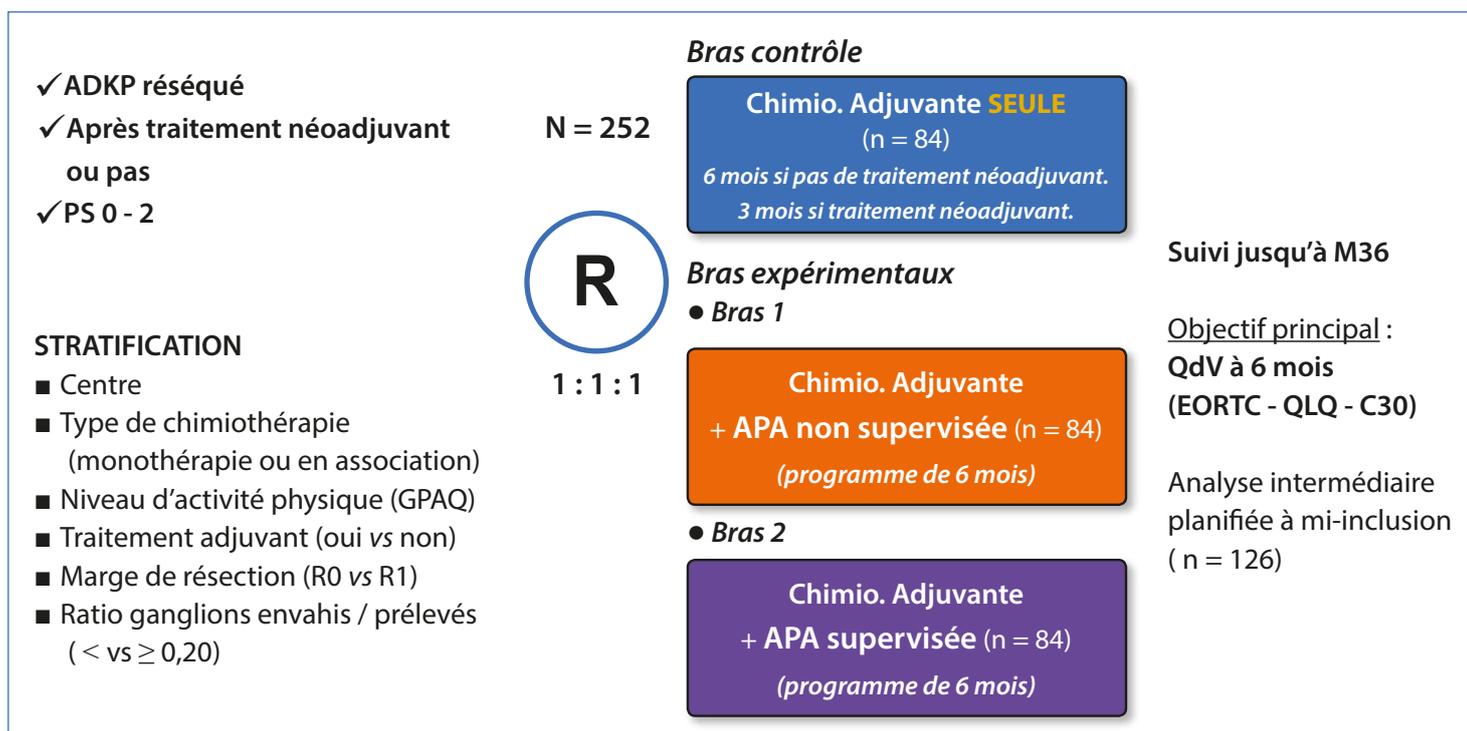
PRODIGE 56 (APACaPOP) : ouverture en mars 2018

Essai GERCOR évaluant l'efficacité d'un programme d'Activité Physique Adaptée chez des patients ayant un Cancer du Pancréas Opéré (APACaPOP) (catégorie 2° de la loi Jardé)

► **Essai interventionnel, multicentrique, randomisé, contrôlé, ouvert de phase II**

► **Coordonnateurs : C. Neuzillet - P. Hammel**

Schéma de l'étude



Nombre de patients/centres :

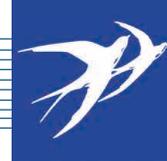
252 patients (84 par bras) dans 26 centres en France à ouvrir, ouverture possible de nouveaux centres.

Objectif principal :

Evaluer à 6 mois (M6) l'effet du programme d'Activité Physique Adaptée (APA) sur la qualité de vie liée à la santé (QdV), à travers 4 dimensions ciblées (QdV globale, fatigue, fonctionnement physique et douleur).

Objectifs secondaires :

Evaluer les effets du programme d'APA sur : les dimensions de la QdV, l'évolution longitudinale de chaque dimension de la QdV, la fatigue, la douleur, l'anxiété/la dépression, la tolérance à la chimiothérapie, l'état nutritionnel, le diabète/contrôle de la glycémie, l'inflammation, la survie sans maladie, la survie globale, la compliance au programme d'APA, les changements de comportement vis à vis de l'activité physique.



PROJET GEMPAX

Essai promu par UNICANCER, évaluant la place du paclitaxel en association avec la gemcitabine (versus gemcitabine seule ; randomisation 2/1) dans les adénocarcinomes du pancréas métastatiques progressifs sous FOLFIRINOX

- ▶ *Essai randomisé de phase III*
- ▶ *Coordonnatrice : C. de la Fouchardière*

Cette étude est multicentrique, nationale et portée par le groupe PRODIGE (UNICANCER, FFCD et GERCOR).

210 patients doivent être inclus.

Le protocole est en cours de finalisation.

Les premiers centres ouvriront en septembre 2018.

9 - TUMEURS AVANCÉS DES VOIES BILIAIRES

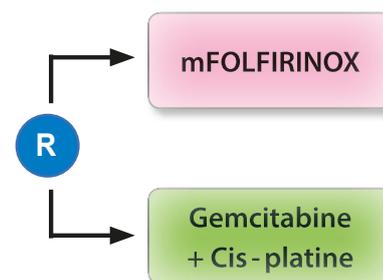
PRODIGE 38 - AMEBICA

Essai de chimiothérapie de type FOLFIRINOX modifié versus chimiothérapie de type GEMCIS dans les tumeurs des voies biliaires localement évoluées, non résécables et/ou métastatiques

- ▶ *Essai de phase II / III*
- ▶ *Coordonnateur : J-M. Phelip*

L'essai AMEBICA est le seul essai randomisé international évaluant une nouvelle combinaison de chimiothérapie très innovante et prometteuse (schéma de trichimiothérapie FOLFIRINOX) dans les cancers des voies biliaires avancés ou métastatiques. Le pronostic de ces cancers est en effet catastrophique et le traitement de référence est limité à une association de gemcitabine et de cisplatine (schéma gemcis) depuis de nombreuses années. Le GEMCIS sera donc utilisé comme comparateur à cette nouvelle association de trichimiothérapie.

- Tumeur des voies biliaires : intra ou extra hépatique ou hiliaire ou de la vésicule biliaire
- Métastases mesurable OU impossibilité de résection

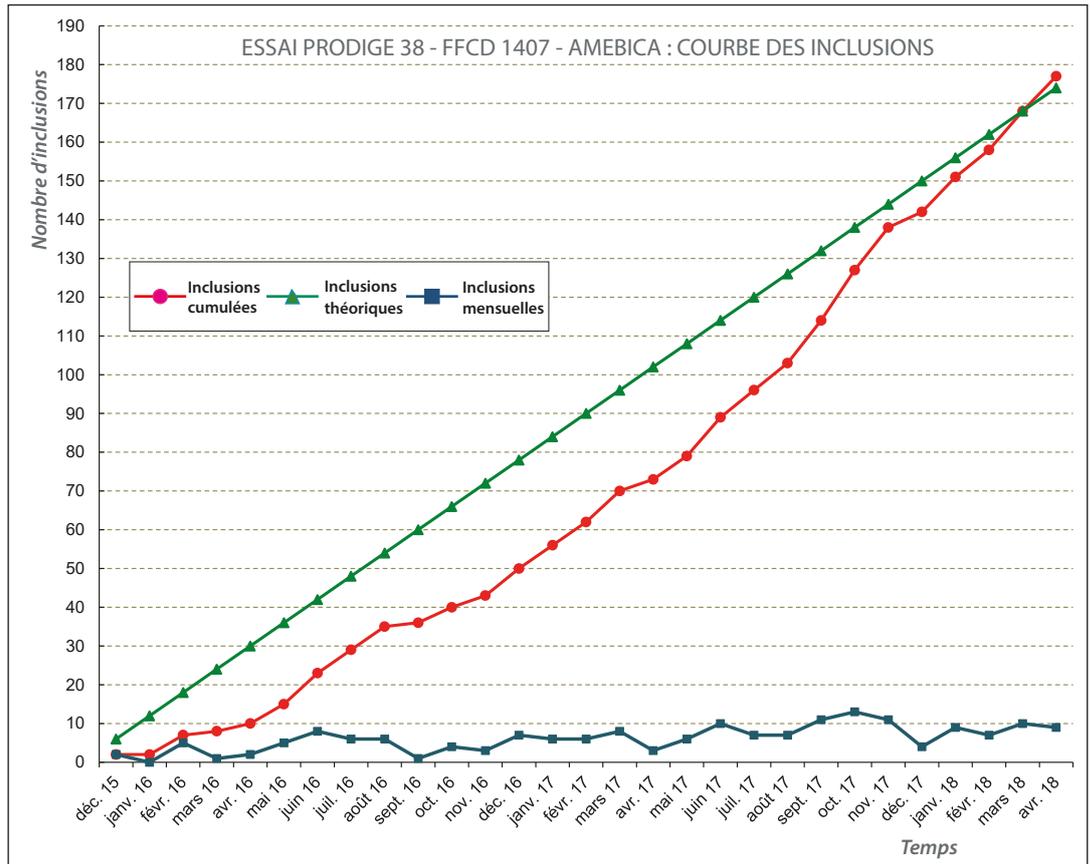


➤ TAUX DE PATIENTS VIVANTS ET SANS PROGRESSION À 6 MOIS

- Phase III : SURVIE GLOBALE
- Objectifs secondaires : SG, réponse tumorale, tolérance, QdV, complications biliaires, hospitalisations
- Phase II : 158 inclus / 188 patients
- Phase III : 308 patients
- Promoteur : Saint Etienne CHU



Il est à noter que le schéma FOLFIRINOX a déjà fait l'objet de nombreuses recherches et de développements qui ont montré une forte activité dans les cancers du pancréas avec une amélioration très significative de la survie comparativement à la gemcitabine. La proximité histologique des cancers des voies biliaires et pancréatiques laisse espérer également un fort bénéfice dans les cancers d'origine biliaire. Ce travail représente donc un espoir important d'améliorer la prise en charge et de faire de cette nouvelle association (le FOLFIRINOX)



le traitement de première ligne de référence de ces cancers dans le monde.

Au total 316 patients participeront à cet essai thérapeutique et recevront soit le schéma de référence GEMCIS soit le FOLFIRINOX. Il s'agit donc du plus important essai de phase III actuellement en cours dans le monde pour ces tumeurs peu fréquentes. Plusieurs études de recherche biologique seront développées à partir de ce travail pour déterminer les profils biologiques de patients les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement.

GEMOXIA-02

Essai de traitement intra-arteriel hépatique par Gemcitabine-Oxaliplatine dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques non résécables, non métastastatiques

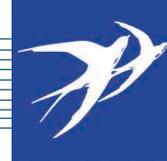
► **Essai multicentrique monobras de phase II**

► **Coordonnateur : B. Guiu**

Pour rappel, les cholangiocarcinomes sont des tumeurs de très mauvais pronostic et la résection, qui est la meilleure option thérapeutique, ne concerne que 20% des patients. Pour les cholangiocarcinomes localement avancés, l'association gemcitabine/platine est actuellement le standard en 1^{ère} ligne mais aucun traitement standard n'a été établi en 2^{ème} ligne ou en rattrapage.

Nous proposons donc ici un essai de phase II mono-bras évaluant le taux de réponse objective (réponse partielle ou complète) après 4 mois de chimiothérapie intra-arterielle hépatique en 2^{ème} ligne à base de Gemcitabine (1000 mg/m² en 30 minutes) et d'Oxaliplatine (100 mg/m² en 2 h) toutes les 2 semaines, selon les critères RECIST 1.1.

Cet essai fait suite à des résultats très encourageants



obtenus chez certains patients traités de manière compassionnelle.

Etant donné la rareté de cette tumeur, il est important de

proposer cet essai à tout patient répondant aux critères d'inclusion/d'exclusion.

Merci à tous pour votre mobilisation.

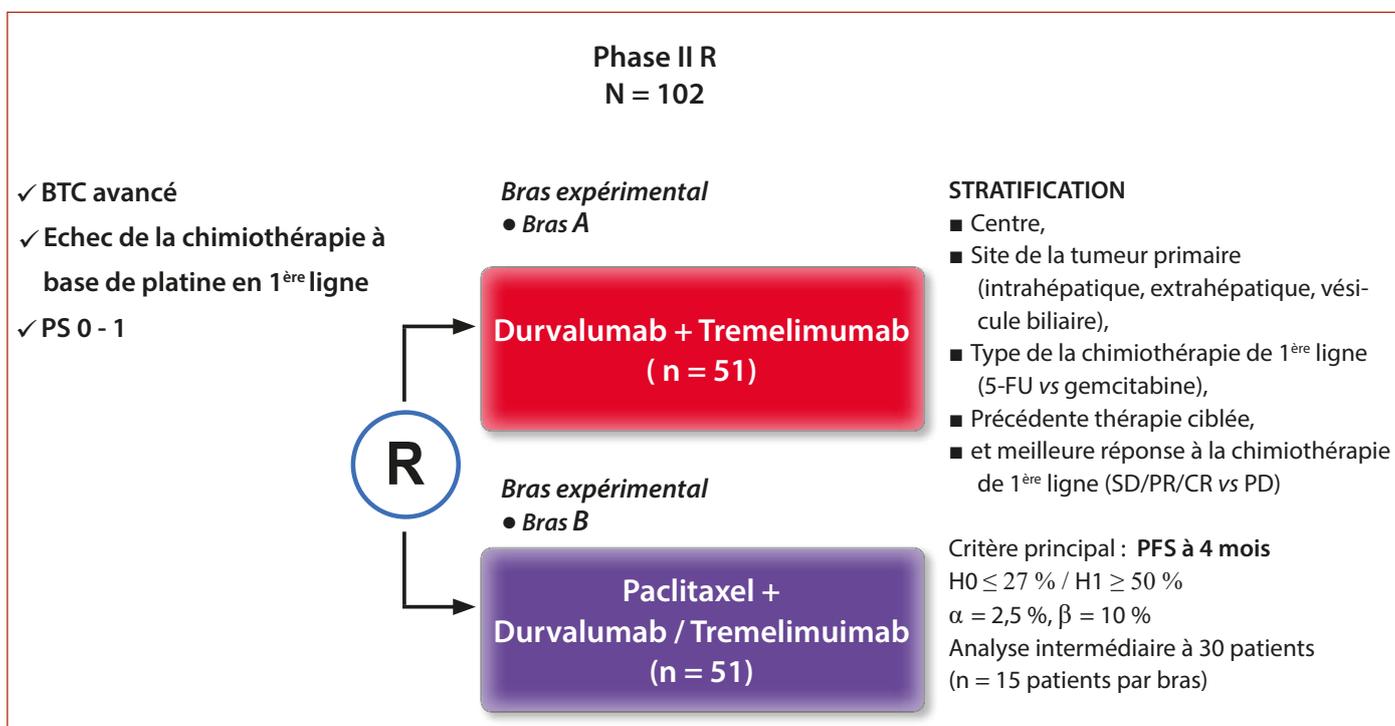
PRODIGE 57 (IMMUNO-BIL) : soumission prévue en avril 2018

Essai GERCOR d'une immunothérapie par Durvalumab (MEDI4736) plus Tremelimumab avec ou sans Paclitaxel hebdomadaire chez des patients ayant un cancer des voies biliaires avancé après échec d'une chimiothérapie à base de platine

► Essai randomisé non-comparatif de phase II

► Coordonnatrice : C. Neuzillet

Schéma de l'étude



Recherche translationnelle

Cette étude comprendra des études translationnelles visant à accroître les connaissances sur les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du durvalumab / tremelimumab, y compris les tests PD-L1 et les caractéristiques du microenvironnement tumoral.

Nombre de patients/centres :

102 patients (51 par bras). Centres en cours de sélection, ouverture possible de nouveaux centres.

Objectif principal :

SSP à 4 mois selon les critères iRECIST

Objectifs secondaires :

Toxicités, survie globale, réponse selon RECIST v1.1 et iRECIST, HRQoL évalué par EORTC QLQ-C30, Q-TWIST.

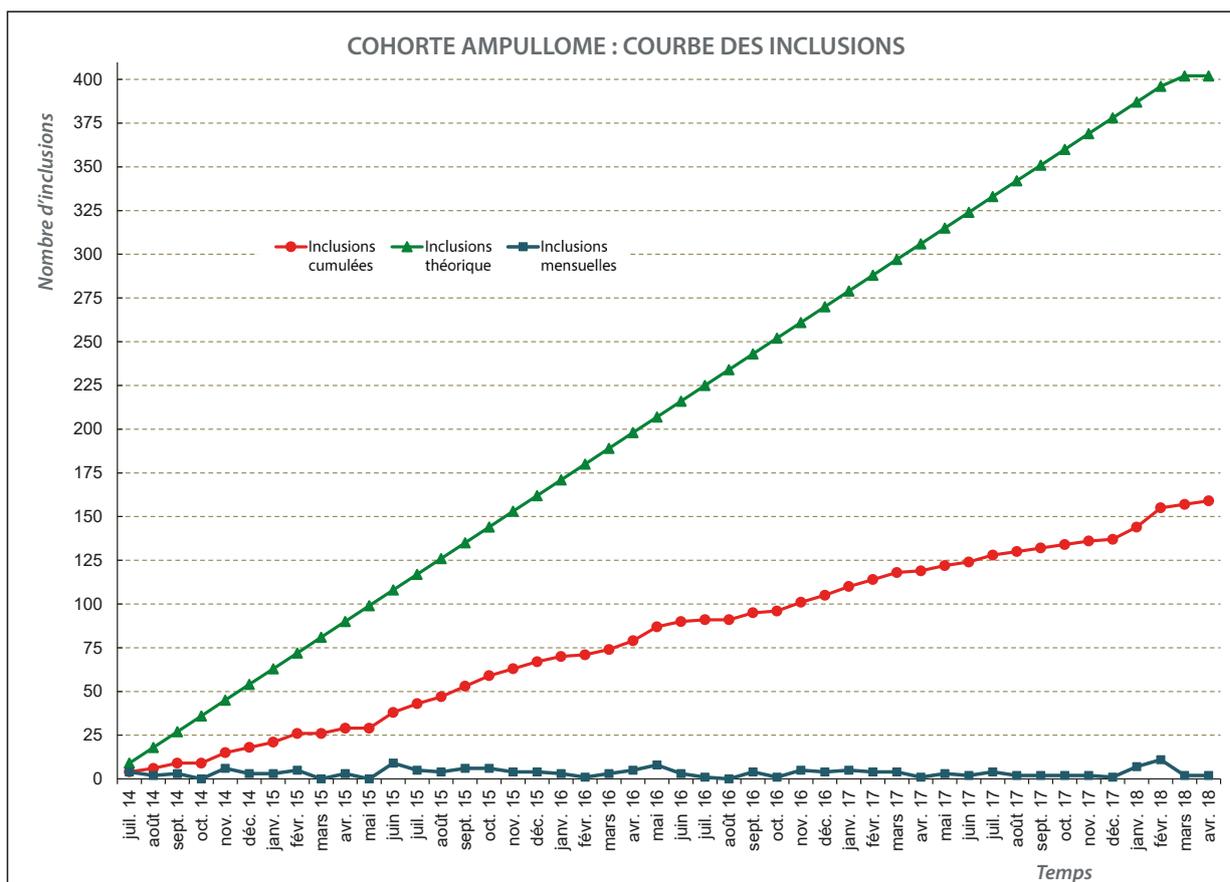


COHORTE AMPULLOME

Études des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampulome vatérien dégénéré

► Coordonnateur : J. Taïeb

157 inclusions sur 404



10 - TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES

PRODIGE 31 - REMINET

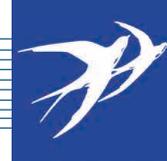
Essai européen multicentrique évaluant le lanréotide en traitement d'entretien chez des patients avec tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques non résécables après un traitement de première ligne

► Essai randomisé de phase II / III, en double aveugle, contrôlé contre placebo

► Coordonnateur : C. Lepage

Prodige 31 Reminet est la première étude à tester le concept d'entretien thérapeutique après traitement d'induction dans les tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques bien

différenciées, non résécable, métastatique (synchrone ou métachrone) ou localement avancée, de grade 1 ou 2 (classification OMS 2010 ; Ki67 < ou = 20 %).



A ce jour 43 patients ont été inclus en France mais aussi en Angleterre. Les inclusions sont également ouvertes en Belgique, Allemagne et en Irlande.

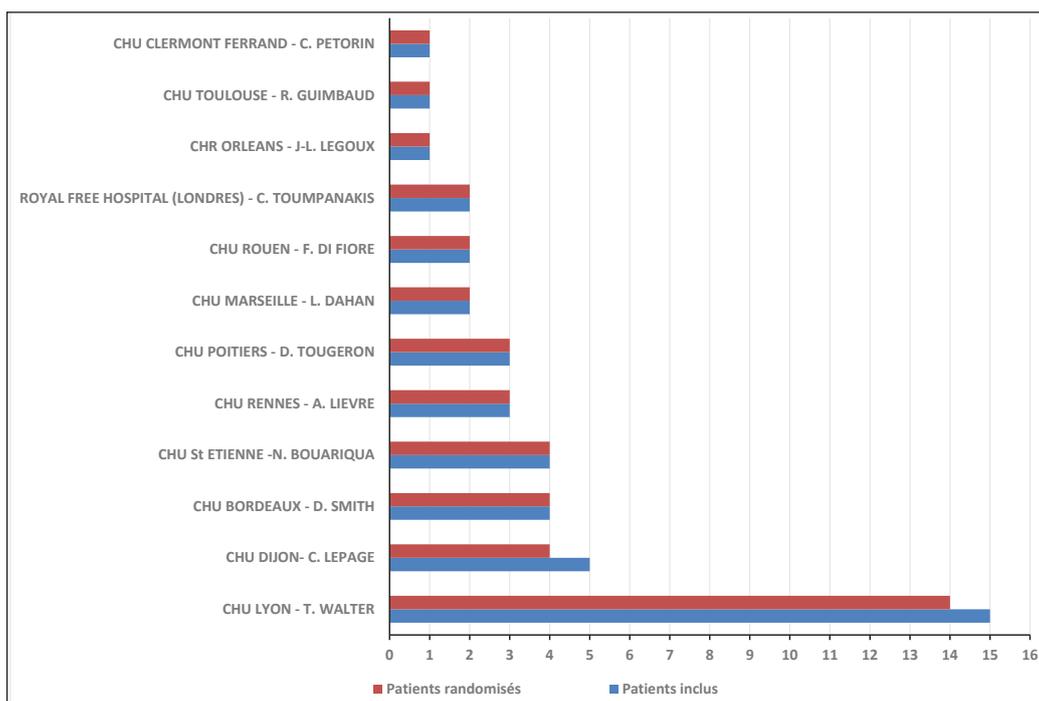
Les patients progressifs sous traitement par analogues (analogues stoppés avant de débiter la 1^{ère} ligne de chimiothérapie) peuvent désormais être inclus.

L'étude ancillaire de biologie mise en place permettra de développer d'évaluer les facteurs prédictifs et pronostiques.

Il est nécessaire pour cela de prélever un tube EDTA qui sera centrifugé et aliquoté puis congelé à -80°C.

C'est une première dans les études de la FFCD.

L'apport du sang congelé est une avancée très importante en termes de recherche puisqu'elle ouvre, en sus, des études portant sur l'ADN constitutionnel contenu dans les cellules de la lignée blanche, qui seront toujours possibles, l'opportunité d'étudier les protéines, les lipoprotéines, l'ADN tumoral circulant ...



C'est donc un vaste champ de recherche qui s'ouvre à nous, à vous !

Si vous avez des questions ou rencontrez de difficultés à inclure, n'hésitez pas à nous en faire part :

- via votre ARC ICTA
- par mail : REMINET@icta.fr.

Nous vous remercions de votre implication à cette étude passionnante.

CARCINOMES NEUROENDOCRINIENS PEU DIFFÉRENCIÉS : PRODIGE 41 - BEVANEC

Évaluation de l'efficacité du bevacizumab en association avec Folfiri en traitement de 2^{ème} ligne après l'échec de l'association cisplatine (ou carboplatine) - étoposide chez des patients atteints d'un carcinome neuroendocrinien mal différencié inopérable avancé d'un cancer primitif inconnu ou gastro-entéro-pancréatique.

► *Essai de phase II non comparatif*

► Coordonnateur : T. Walter

La cohorte nationale FFCD concernant les carcinomes neuroendocrines peu différenciés, publiée en 2017 (Eur J Cancer), montre que la survie sans progression des patients débutants une chimiothérapie de 2^{ème} ligne après échec du platine-étoposide était de l'ordre de 4 mois.



La chimiothérapie la plus souvent réalisée en France est le Folfiri.

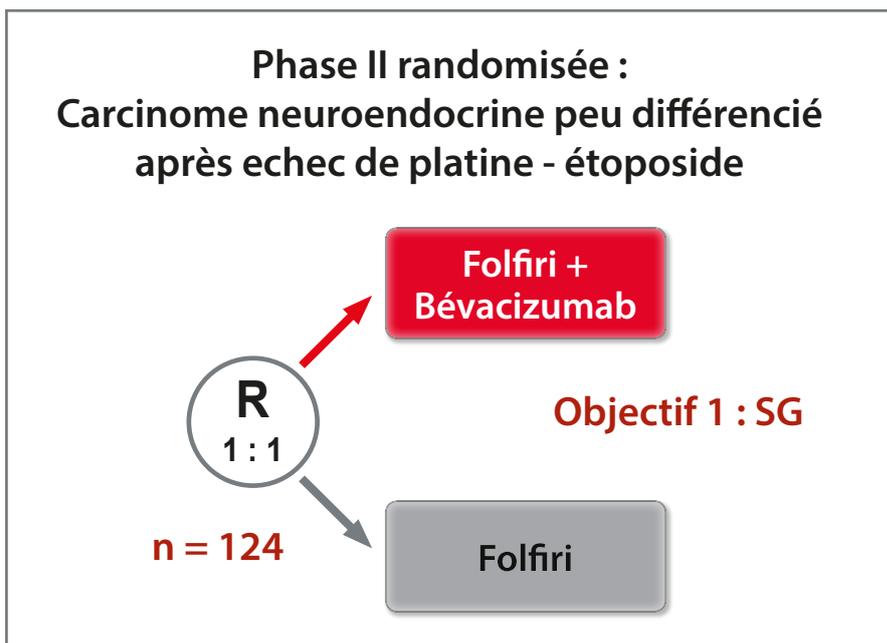
L'étude de phase II PRODIGE 41 - BEVANEC a pour objectif d'évaluer le Folfiri en deuxième ligne, de manière prospective, mais aussi l'apport du bévacizumab dans une population de patients atteints d'un carcinome neuroendocrine peu différencié de primitif digestif (tube digestif de l'oesophage à l'anus, pancréas et voies biliaires) ou de primitif inconnu.

Le pronostic très sombre de ces tumeurs en 2^{ème} ligne thérapeutique permet d'adopter la survie globale comme critère principal de

jugement. 19 centres sont déjà ouverts et 14 patients ont été randomisés dans 6 centres depuis septembre 2017.

La France devrait pouvoir démontrer sa capacité à réaliser rapidement la première étude randomisée dans cette situation.

On compte sur vous !



11 - CARCINOME DU CANAL ANAL

PRODIGE 60 (SCARCE), soumission faite en février 2018

Essai GERCOR multicentrique en ouvert évaluant l'intérêt de l'atezolizumab en combinaison avec le docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile dans le traitement du carcinome canalaire anal métastatique ou localement avancé non opérable

► *Essai de phase II randomisé 2 : 1 non comparatif*

► *Coordonnateurs : S. Kim - C. Borg*

SCHÉMA DE L'ÉTUDE

→ Bras A :

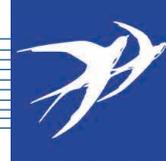
- MPDL3280A (atezolizumab) sera administré toutes les 2 semaines à 800 mg pendant 12 mois.
- Les patients recevront 8 cycles de DCF modifié (mDCF) (docétaxel 40 mg/m²/jour 1, CDDP 40 mg/m²/jour 1 et 5-FU à 1200 mg/m²/jour pendant 2 jours) toutes les 2 semaines.

→ Bras B :

- Les patients recevront 8 cycles de DCF modifié (mDCF) (docétaxel 40 mg/m² jour1, CDDP 40 mg/m²/jour 1 et 5-FU à 1200 mg/m²/jour pendant 2 jours) toutes les 2 semaines.

⇒ Stratification sur l'âge < vs > 65 ans, le statut VIH +/- et la présence de localisation métastatique synchrone ou métachrone.

⇒ Le taux d'inclusion attendu est de 35 patients par an dans le bras A et 17 patients par an dans le bras B. La durée prévue d'inclusion est de 2 ans. 30 centres à ouvrir en France, ouverture possible de nouveaux centres.



RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Pour les 2 bras : biopsie tumorale ou échantillon de tumeur archivé et échantillon sanguin seront collectés à la baseline, à 2 mois, à 6 mois de la randomisation et à la visite de fin de traitement.

NOMBRE DE PATIENTS / CENTRES :

OBJECTIF PRINCIPAL :

Evaluer le taux de survie sans progression (PFS) à 12 mois.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

Survie globale, survie sans progression, EORTC-QLQ-C30, évaluation RECIST v1.1, toxicités, réponses des cellules T spé-

cifiques du HPV et de la télomérase avant et après le traitement, caractérisation de l'état immunologique périphérique (analyses du point de contrôle immunitaire) sur :

- les lymphocytes T CD4 et CD8, Treg, les lymphocytes CXCR5 + CD8 + et polarisation des lymphocytes T CD4),
- sous-ensembles MDSC,
- caractérisation et séquençage du génotypage tumoral pour le HPV, la p53 et les néoantigènes,
- niveau de l'ADN du HPV circulant évalué par PCR sur l'ADN des cellules non tumorales,
- Infiltration tumorale lymphocytaire, charge mutationnelle tumorale.

COHORTE ANABASE

Étude de description de la prise en charge et de survie des patients porteurs d'un cancer du canal anal

► Coordonnatrice : V. Vendrely

L'étude de cohorte Anabase a inclus au 1^{er} Mars 2018, 810 patients en 2 ans dans 62 centres. Nous remercions tous les investigateurs pour leur dynamisme et leur participation active. Les résultats préliminaires de cette cohorte ont permis de soumettre un premier abstract, accepté en communication orale, au Congrès Européen de Radiothérapie (ESTRO) qui a eu lieu à Barcelone en avril 2018, .

Nous sommes rejoints par les proctologues pour une sous-étude spécifique aux cancers du canal anal T1 opérés et/ou irradiés : merci de continuer à inclure tout particuliè-

rement ces patients.

Enfin, cette étude de cohorte observationnelle nous a permis de structurer un réseau d'investigateurs actifs, à l'origine d'un projet Kanalrad que nous soumettons au PHRC 2018. Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, prospectif comparant une chimiothérapie d'induction par DCF modifié (4 cycles) suivie de radiochimiothérapie à une radiochimiothérapie standard dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus localement évolués (T3-4 ou N2-3).

La première bourse à la mobilité internationale de la FFCD

a été attribuée en mars 2018 à **Madame Véronique Vendrely**, radiothérapeute au CHU Haut Lévêque de Pessac, lors des JFHOD. Son projet de coopération avec le service de radiothérapie du Professeur Té Vuong, Jewish General Hospital, Mc Gill University à Montréal a retenu tout particulièrement l'attention du comité de sélection de la FFCD.

Ce projet s'articule autour de 3 axes : clinique (soins en RT digestive, curiethérapie rectale), scientifique (recherche clinique sur la préservation rectale), collaboratif (organisation de formation continue franco-canadienne, essais thérapeutiques franco-canadiens).

Bravo à la première boursière de la FFCD !





ESSAIS EN COURS

PROMUS OU COORDONNÉS PAR LA FFCD

TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NB SUJETS Prévus (Inclus)
CANCERS DE L'ŒSOPHAGE			
PRODIGE 32 - ESOSTRATE 01 Essai stratégique randomisé de phase II-III dans le cancer de l'œsophage opérable en cas de réponse complète clinique après radiochimiothérapie. Coordonnateur: Pr L. BEDENNE Co-coordonnateurs : Pr G. PIESENS - Pr E. DEUTCH	Chirurgie systématique vs Chirurgie de recours en cas de récurrence locorégionale isolée opérable	CHU DIJON	Phase II : Patients enregistrés: → 228 (67) Patients randomisés : → 114 (36) Phase III : Patients enregistrés +365 (0) Patients randomisés + 146 (0) Centres : ● Inscrits : 46 ● Ouverts : 36 ● Actifs : 25
PRODIGE 62 - OESIRI * Etude de phase II randomisée dans le traitement de 2 ^{ème} ligne de patients atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage métastatique ou localement avancé. Coordonnateur: Pr D. TOUGERON Co-coordonnateurs : Pr. A. ADENIS - Dr J. DESRAME	Nal-IRI + 5FU/LV vs Paclitaxel	FFCD	→ 106 Centres : ● Inscrits : 56 ● Ouverts : 0 ● Actifs : 0
ESTOMAC			
PRODIGE 51 - GASTFOX Etude multicentrique randomisée de phase III évaluant le FOLFOX seul ou associé au Docétaxel (TFOX) en 1 ^{ère} ligne de traitement des cancers gastriques avancés HER2 négatifs. Coordonnateur: Pr A. ZANAN Co-coordonnateurs: Dr E. SAMALIN - Pr. C. LOUVET	FOLFOX vs TFOX	FFCD	→ 506 (86) Centres : ● Inscrits : 112 ● Ouverts : 97 ● Actifs : 42
PRODIGE 55 - SOCRATE * Seconde ligne de chimiothérapie chez le sujet âgé avec un cancer évolué de l'estomac. Coordonnatrice : Pr A. LIÈVRE Co-coordonnateurs : Dr E. FRANCOIS et Pr. C. LOUVET	Ramucirumab vs Ramucirumab + Paclitaxel	FFCD	→ 112 (0) Centres : ● Inscrits : 72 ● Ouverts : 0 ● Actifs : 0
PANCRÉAS			
PRODIGE XX - FUNGEMAX * Essai de phase II randomisée comparative, du pancréas métastatique comparant Nal-IRI+5FU/LV vs Gemcitabine + Nab paclitaxel vs un schéma séquentiel alternant tous les 2 mois Nal-IRI + 5FU/LV et gemcitabine + nab paclitaxel (métastatique 1 ^{ère} ligne). Coordonnateur: Pr J. TAÏEB Co-coordonnateurs : Dr D. MALKA - Dr JB. BACHET	Bras A : Altérance tous les 2 mois de Nal-IRI + 5FU et Gemcitabine + Nab-Paclitaxel Bras B : Nal-IRI + 5FU/LV Bras C : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine	FFCD	→ 285 (0) Centres : ● Inscrits : 33 ● Ouverts : 0 ● Actifs : 0



<p>COHORTE AMPULLOME</p> <p>Etudes des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vatricien dégénéré</p> <p>Coordonnateur : Pr. J. TAÏEB</p>	<p>Non applicable</p>	<p>FFCD</p>	<p>→402 (160)</p> <p>Centres: • actifs : 34</p>
CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS			
<p>PRODIGE 34 - ADAGE</p> <p>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.</p> <p>Coordonnateur FFCD : Pr. T. APARICIO Co-coordonnateur Unicancer : Dr. E. FRANCOIS Co-coordonnatrice Gercor : Dr. E. CAROLA Co-coordonnatrice Gerico : Dr. L. CRISTOL-DALSTEIN</p>	<p>Groupe 1 Patients aptes à recevoir une bichimiothérapie : FOLFOX 4 ou XELOX vs LV5FU2</p> <p>Groupe 2 Patients inaptes à recevoir une bichimiothérapie : observation vs LV5FU2</p>	<p>FFCD</p>	<p>Groupe 1 : →756 (382) Groupe 2 : →226 (81)</p> <p>Centres : • Inscrits : 155 • Ouverts : 135 • Actifs: 90</p>
<p>PRODIGE 50 - ASPIK FRENCH*</p> <p>Phase III : Etude prospective randomisée en double aveugle phase III aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K. Etude française ASPIK. PRODIGE 50.</p> <p>Coordonnateur FFCD : Pr. P. MICHEL Co-coordonnatrice Unicancer : Dr V. BOIGE Co-coordonnateur Gercor : Pr T. ANDRE</p>	<p>Traitement standard + aspirine 100 mg/j pendant 3 ans ou placebo</p>	<p>CHU ROUEN</p>	<p>2200 screening / 264 randomisés (0 - 0)</p> <p>Centres : • Inscrits : 114 • Ouverts : 0 • Actifs: 0</p>
<p>LEANOX</p> <p>Essai de phase II multicentrique évaluant l'impact de la dose d'oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarcopénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine dans le cancer colorectal de stade III.</p> <p>Coordonnateur: Pr. E. ASSENAT Co-coordonnateur: Dr. P. SENESSE</p>	<p>LBM < 3,09 mg/Kg dosage selon SC LBM > 3,09 mg/Kg dosage selon LBM vs SC</p>	<p>MONTPELIER ICM</p>	<p>→308 (18)</p> <p>Centres : • Inscrits : 23 • Ouverts : 10 • Actifs: 8</p>
CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES			
<p>PRODIGE 25 -FOLFA</p> <p>Etude de phase II randomisée évaluant l'affibercept associé au schéma LV5FU2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résecables.</p> <p>Coordonnateur : Dr. J-L. LEGOUX Co-coordonnatrice Unicancer : Dr. V. BOIGE Co-coordonnateur ANGH : Dr. R. FAROUX</p>	<p>LV5FU2 vs LV5FU2 + aflibercept</p>	<p>FFCD</p>	<p>→118 (75)</p> <p>Centres : • Inscrits : 60 • Ouverts : 57 • Actifs: 29</p>
<p>PRODIGE 49 - OSCAR</p> <p>Oxaliplatine Systémique ou en chimiothérapie intra-artérielle combiné au LV5FU2 et panitumumab en 1^{ère} ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie.</p> <p>Coordonnateur : Pr. J. TAÏEB Co-coordonnateur : Pr. M. DUCREUX</p>	<p>LV5FU2 +pani + ox IA vs LV5FU2 + pani + ox IV</p>	<p>FFCD</p>	<p>→268 (61)</p> <p>Centres : • Inscrits : 48 • Ouverts : 42 • Actifs: 22</p>



<p>PRODIGE 54 - SAMCO : immunothérapie Etude de phase II multicentrique randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de l'avelumab vs traitement standard en 2^{ème} ligne de chimiothérapie chez les patients avec un cancer colorectal métastatique avec instabilité microsatellitaire (MSI+).</p> <p>Coordonnateur: Pr. J. TAÏEB Co-coordonnateur: Pr. D. TOUGERON</p>	<p>CT classique (FOLFIRI ou FOLFOX +/- Thérapie ciblée) vs Avelumab</p>	<p>FFCD</p>	<p>➔ 118 (3)</p> <p>Centres : • Inscrits : 101 • Ouverts : 66 • Actifs: 3</p>
<p>FFCD 1605 - OPTIPRIME Étude de phase II de PANITUMUMAB plus FOLFOX4 simplifié en mode stop-and-go et boucles de réintroduction après traitement d'entretien avec 5FU + bevacizumab en 1^{ère} ligne chez les patients avec CCRM + et sans mutation RAS.</p> <p>Coordonnateur: Pr. J.-B. BACHET</p>	<p>Non applicable</p>	<p>FFCD</p>	<p>➔ 118 (1)</p> <p>Centres : • Inscrits : 45 • Ouverts : 23 • Actifs: 1</p>
<p>COHORTE DEBIRI Étude de la pratique du DEBIRI en France : indications, associations aux traitements systémiques, efficacité, tolérance.</p> <p>Coordonnateur : Dr. S. PERNOT Co-coordonnateur : Pr. J. TAÏEB</p>	<p>Non applicable</p>	<p>FFCD</p>	<p>➔ 150 (51)</p> <p>Centres : • Actifs: 9</p>
<p>COHORTE COLOMIN 2 Cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire.</p> <p>Coordonnateur : Pr. D. TOUGERON</p>	<p>Non applicable</p>	<p>FFCD</p>	<p>➔ 500 non M+ ➔ 50 M+ (124)</p> <p>Centres : • Actifs : 20</p>
VOIES BILIAIRES			
<p>PRODIGE 38 - AMEBICA Étude de phase II-III : chimiothérapie de type FOLFIRINOX modifié vs chimiothérapie de type GEMCIS dans les tumeurs des voies biliaires localement évoluées, non résécables et/ou métastatiques.</p> <p>Coordonnateur : Pr. J.-M. PHELIP Co-coordonnateurs : Pr. D. MALKA - Dr. C. NEUZILLET</p>	<p>Gemcis vs Folfirinox</p>	<p>CHU SAINT ETIENNE</p>	<p>Phase II ➔ 188 (178) Phase III ➔ 128 (0)</p> <p>Centres : • Inscrits : 81 • Ouverts : 66 • Actifs: 42</p>
CANCER ANAL			
<p>COHORTE ANABASE Étude de description de la prise en charge et de survie des patients porteurs d'un cancer du canal anal</p> <p>Coordonnatrice : Pr. V. VENDRELY Co-coordonnateur : Dr. L. QUERO</p>		<p>FFCD</p>	<p>➔ 800 (848)</p> <p>Centres : • Actifs : 63</p>
TUMEURS ENDOCRINES			
<p>PRODIGE 31 - REMINET Étude européenne multicentrique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant le lanréotide en traitement d'entretien chez des patients avec tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques non résécables après un traitement de première ligne</p> <p>Coordonnateur : Pr. C. LEPAGE Co-coordonnateurs : Pr. T. WALTER - Pr. E. MITRY</p>	<p>Lanréotide en entretien du contrôle tumoral après la 1^{ère} ligne de CT</p>	<p>FFCD</p>	<p>Phase II ➔ 118 (44) Phase III ➔ 104 (0)</p> <p>Centres : • Inscrits : 33 • Ouverts : 33 • Actifs: 12</p>



COHORTE TUMEURS RARES

COHORTE TUMEURS RARES

Objectif de faire progresser les connaissances sur les tumeurs rares digestives en constituant de grandes séries multicentriques de patients atteints de ces tumeurs

Coordonnateur : Pr J-F. EMILE

FFCD

→ 90

34 loc.

ADÉNOCARCINOMES DE L'INTESTIN GRÊLE

PRODIGE 33 - BALLAD France

Étude de phase III visant à évaluer le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour l'adénocarcinome de l'intestin grêle

Coordonnateur: Pr T. APARICIO

Groupe 1 :

Patients pour qui le bénéfice d'une CT adjuvante 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 adjuvante est certain (LV5FU2 / capécitabine +/- oxaliplatine)

Dijon CHU

→ 100 patients pour la France (rando : 23 enregistr. : 12)

Centres :

- Inscrits : 51
- Ouverts : 44
- Actifs: 17

Cours Intensifs de Cancérologie Digestive FFCD - PRODIGE

Depuis janvier 2006, la FFCD organise un « cours intensif » national et bi-annuel permettant d'aborder en deux jours les recommandations et actualisations des principales thématiques en cancérologie digestive avec la participation des principaux experts nationaux et locaux. Ces cours s'adressent aux médecins (internes compris), de toute spécialité, impliqués en cancérologie et autres professionnels de santé intéressés. Ce cours est placé sous l'égide de la SNFGE. Ces enseignements sont qualifiants pour le développement professionnel continu (DPC).

Cette année, le premier Cours Intensif de Cancérologie Digestive FFCD - PRODIGE s'est tenu à Nice, les 3 et 4 mai 2018, et a rassemblé plus de 50 participants.

Le prochain Cours Intensif aura lieu à Rennes les 8 et 9 novembre 2018 (voir agenda FFCD).

→ <http://www.ffcd.fr>





Evolution de la réglementation sur la recherche clinique

Tout le personnel du CRGA a été invité le 9 octobre 2017 à une session de formation relative aux **nouvelles catégories de classification de recherche liées au décret d'application de la loi Jardé, décret n°2016-1537 du 16 juin 2016**.

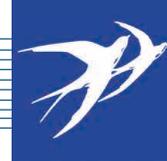
Cette formation a eu pour objectifs de permettre au CRGA d'être informé de ce nouvel environnement et aux chefs de projet tout particulièrement d'être en mesure d'appréhender opérationnellement cette évolution réglementaire lors du dépôt des dossiers technico-réglementaires auprès des autorités compétentes (CPP, ANSM, CNIL).

Recherche interventionnelle (RIPH1*) (Intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle)	Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (RIPH2) (hors médicaments)	Recherche non interventionnelle (RIPH3)
Il s'agit des anciennes recherches biomédicales	Il s'agit notamment des recherches visant à évaluer les soins courants, la constitution directe de collections biologiques (sang, blocs) ou les études épidémiologiques interventionnelles. (Liste fixée par l'Arrêté du 3 mai 2017)	(Tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, recherche sans aucun risque)

Que faut-il attendre des différentes autorités impliquées dans le cadre réglementaire des recherches impliquant la personne humaine ?

	Recherches interventionnelles	Recherches Interventionnelles à risques minimales	Recherches non interventionnelles (cohortes observationnelles)
CPP (tirage au sort national)	Avis favorable	Avis favorable	Avis favorable avec procédure simplifiée
ANSM	Autorisation	information	information
CNIL Protection des données personnelles	MR001 (méthodologie de référence homologuée par la CNIL) ou autorisation	MR001 ou autorisation	MR003 ou autorisation

* RIPH : Recherches impliquant la personne humaine.



Analyse génétique sur le constitutionnel	Consentement écrit	Consentement écrit	Information + absence d'opposition (si prélèvement déjà réalisé dans le cadre du soin)
Information patient	Information faite par le médecin investigateur ou un personnel qualifié dans un document remis au participant à la recherche	Information faite par le médecin investigateur ou un personnel qualifié dans un document remis au participant à la recherche	Information faite par le médecin investigateur ou un personnel qualifié dans un document remis au participant à la recherche
Consentement	Ecrit	Exprès	Non opposition à documenter dans le dossier médical du patient par le médecin

Les publications de la FFCD 2017-2018

IDEA

Les résultats de l'essai IDEA viennent d'être acceptés pour publication dans le *New England Journal of medicine*.

Cette collaboration internationale a planifié l'analyse de façon prospective de six études de phase III réalisées dans 12 pays: SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80702, IDEA France (PRODIGE), ACHIEVE et HORG, et posait la question de la durée (3 ou 6 mois) de traitement adjuvant après chirurgie chez les patients atteints de cancer du côlon de stade III.

Il s'agit d'une étude de non-infériorité ayant pour but de comparer la survie sans rechute ou décès (DFS) à 3 ans de patients opérés d'un cancer du côlon de stade III et traités par fluoropyrimidine et oxaliplatine en adjuvant pendant 3 ou 6 mois. Les patients étaient traités par FOLFOX4 ou FOLFOX6m ou capecitabine et oxaliplatine (CapeOX), selon le choix du médecin et du patient.

L'hypothèse de non-infériorité était validée si l'intervalle de confiance du Hazard Ratio (HR) obtenu selon le modèle de Cox ne dépassait pas la valeur de 1,12. Au total l'analyse a inclus 12 834 patients entre juin 2007 et décembre 2015 dans 12 pays.

- La neurotoxicité grade ≥ 2 était inférieure dans le bras 3 mois (FOLFOX 16,6 %, CapeOX 14,2 %) comparé au bras 6 mois



(FOLFOX 47,7 %, CapeOX 44,9%).

- **Sur l'ensemble de la cohorte** avec 3263 événements (3390 étaient attendus) la non-infériorité de 3 mois de traitement n'a pas pu être établie (HR 1,07, 95 % CI 1,00 - 1,15).
- **En revanche, on notait dans les analyses de sous-groupe :**
 - * une non-infériorité de 3 mois de traitement pour les patients traités par CapeOX (HR 0,95, 95% CI 0,85 - 1,06)
 - * une non infériorité de 3 mois pour les patients opérés d'une tumeur de stade III à bas risque de récurrence (T1-T3N1; HR 1,01, 95 % CI 0,9 - 1,12).
 - * une supériorité de 6 mois de traitement pour les patients traités pour une tumeur de stade III de haut risque de récurrence (T4 et / ou N2) qui bénéficiaient statistiquement d'un traitement prolongé de 6 mois (HR 1,12, 95 % CI 1,03 - 1,23, valeur p de supériorité = 0,011).

En conclusion, l'analyse globale d'IDEA n'a pas démontré une non-infériorité de 3 mois de traitement adjuvant dans le cancer du côlon de stade III ; les résultats dépendent du type de chimiothérapie (FOLFOX ou CapeOX) et du groupe à risque (T1-T3N1 et T4 et / ou N2). Le choix du protocole et de la durée de traitement doit dépendre des caractéristiques du patient et du risque de neurotoxicité chronique persistante.

- ✓ **Pour les patients traités par CApeOX, la durée de 3 mois est non-inférieure à une durée de 6 mois, en particulier dans la population à bas risque (T1-T3N1), et constitue un nouveau standard pour ce groupe.**
- ✓ **Pour la population à haut risque (T4 ou N2), il est recommandé une durée de traitement de 6 mois par FOLFOX ou CApeOX, avec arrêt de l'oxaliplatine en cas de neuropathie de stade ≥ 2 .**

L'étude IDEA France faite sous l'égide du groupe PRODIGE, vient également d'être acceptée pour publication et cela dans le Journal of Clinical Oncology. Avec 90 % de patients traités par FOLFOX6m, cette étude souligne que si on choisit le schéma FOLFOX6m pour traiter en adjuvant un cancer du côlon de stade III, la durée standard est de 6 mois de traitement avec arrêt de l'oxaliplatine en cas de neuropathie ≥ 2 .

■ PETACC 8 et NCCTGN0147

Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy. A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials.

Zaanan A, Shi Q, Taieb J, Alberts SR, Meyers JP, Smyrk TC, Julie C, Zawadi A, Taberero J, Mini E, Goldberg RM, Folprecht G, Van Laethem JL, Le Malicot K, Sargent DJ, Laurent-Puig P, Sinicrope FA.

JAMAOncol.doi:10.1001 / jamaoncol.2017.2899 - Published online October 5, 2017.

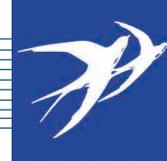
L'impact pronostique du statut microsatellitaire (statut MMR) chez les patients recevant une chimiothérapie adjuvante de type FOLFOX après résection d'un adénocarcinome colique de stade III demeurait encore incertain et controversé.

Afin d'éclaircir ce débat, le statut MMR fut analysé à partir des blocs tumoraux disponibles et collectés prospectivement issus de patients randomisés dans deux études de phase III (NCCTGN0147 et PETACC 8) ayant utilisé une chimiothérapie par FOLFOX +/- Cetuximab, après résection d'un cancer colique de stade III. Seuls les patients n'ayant reçu que du FOLFOX furent inclus dans le présent travail.

L'analyse a porté sur la corrélation entre le statut MMR et la survie sans progression après ajustement sur l'âge, le sexe, le stade pTN, le grade tumoral, l'indice de performance OMS, et le statut mutationnel de BRAF ;

Le statut MMR fut déterminé chez 2501 patients sur 2636 traités, parmi ceux-ci 252 (10,1 %) présentaient un statut microsatellitaire instable (dMMR ou MSI).

La survie sans progression à 3 ans fut de 75,6 % dans le groupe dMMR et de 74,4 % dans le groupe pMMR (MSS) respectivement (HR : 0,73 ; 95 % CI, 0,54 - 0,97 ; $p = 0,03$).



En conclusion les patients opérés d'un cancer colique de stade III dMMR ou MSI bénéficient autant d'un traitement adjuvant par FOLFOX que ceux opérés d'un cancer colique de stade III pMMR ou MSS et doivent donc le recevoir.

PETACC 8

Adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in full RAS and BRAF wildtype stage III colon cancer patients.

Taïeb J, Balogoun R, Le Malicot K, et al.

Ann Oncol 2017 ; 28 : 824-830.

L'essai PETACC8 a conclu à l'absence de bénéfice de l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie par FOLFOX pour le traitement adjuvant des cancers coliques de stade III (1). Lors de l'analyse initiale, une mutation de l'exon 2 de KRAS et la mutation récurrente V600E de BRAF avaient été identifiées au niveau tumoral dans 741 et dans 167 cas respectivement, parmi les 2559 patients inclus. Un complément d'analyse moléculaire à la recherche par NGS (New Generation Sequencing) des mutations minoritaires de KRAS (exons 3 et 4), des mutations des exons 2, 3, et 4 de NRAS et des mutations minoritaires de BRAF a pu être réalisée chez 992 patients supplémentaires (tumeurs non mutées au niveau de l'exon 2 de KRAS et sans la mutation V600E de BRAF).

Cette analyse a permis d'identifier une mutation « minoritaire » de KRAS ou une mutation de NRAS dans 21 % des cas ; une mutation minoritaire de BRAF dans 4,4 % des cas. **Au total, 38 % des tumeurs n'avaient ni mutation de RAS ni mutation de BRAF (double WT ou « super sauvages ») ; 51 % des tumeurs avaient une mutation de RAS (KRAS ou NRAS) ; et 11 % des tumeurs avaient une mutation de BRAF.** La distribution des mutations de KRAS, de NRAS et de BRAF pour l'ensemble des 1900 tumeurs incluses dans l'étude moléculaire est représentée dans la figure 1.

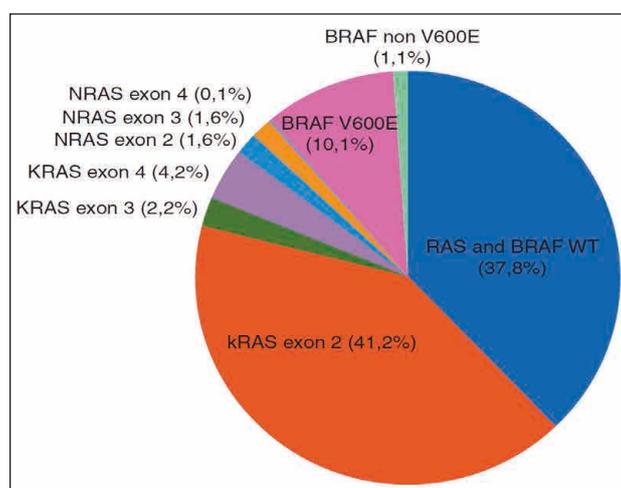


Figure 1 : Distribution des mutations de KRAS, de NRAS, et de BRAF

Pour ce qui est de l'efficacité du traitement adjuvant, si l'adjonction de cétuximab au FOLFOX n'avait effectivement pas d'impact favorable pour l'ensemble de la population de l'étude, il existait **une tendance en faveur du traitement combiné (FOLFOX + Cétuximab) pour le sous groupe des patients avec tumeurs « super sauvages »** : temps jusqu'à récurrence (Time to Recurrence) : HR : 0,70 (IC95 % : 0,48 - 1,03 ; $p=0,07$) (Figure 2) ; survie sans sécidive : HR : 0,76 (IC95 % : 0,54 - 1,06 ; $p=0,11$) ; survie globale : HR : 0,90 (IC95 % : 0,59 - 1,36 ; $p=0,60$).

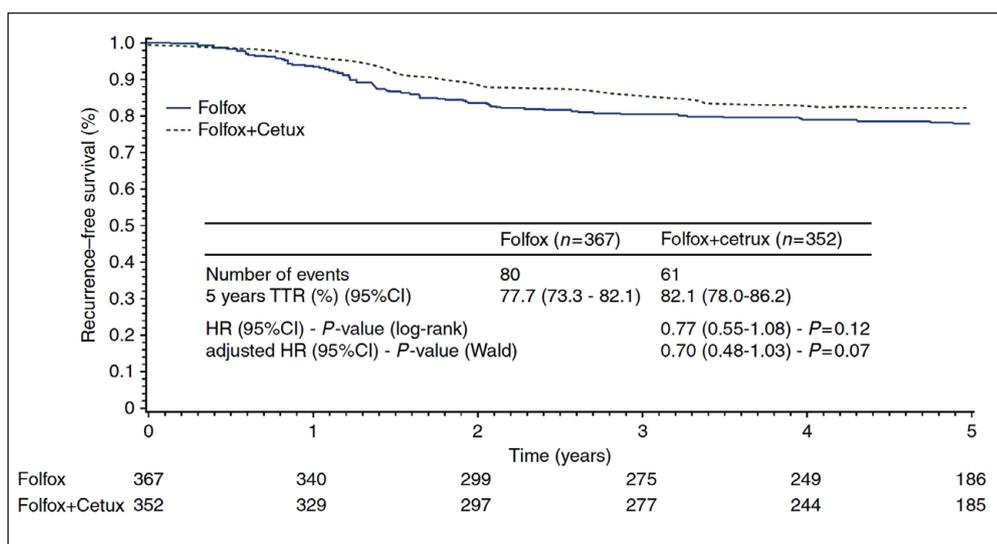


Figure 2 : Temps jusqu'à récurrence tumorale (TTR, Time to Recurrence) en fonction du traitement (FOLFOX +/- Cétuximab) chez les patients avec tumeurs « super sauvages » (absence de mutation de KRAS, de NRAS et de BRAF)

Ces données plaident en faveur de la ré-évaluation de l'intérêt du cetuximab administré en association à la chimiothérapie



adjuvante dans ce sous groupe particulier au moyen d'un essai thérapeutique prospectif dédié.

Références

- 1 - Taïeb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with ou without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 862-873.
- 2 - Taïeb J, Balogoun R, Le Malicot K, et al. Adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in full RAS and BRAF wildtype stage III colon cancer patients. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 824 - 830.

PETACC 8

Association of Prognostic Value of Primary Tumor Location in Stage III Colon Cancer With RAS and BRAF Mutational Status.

Taïeb J, Kourie HR, Emile JF, Le Malicot K, Balogoun R, Tabernero J, Mini E, Folprecht G, Van Laethem JL, Mulot C, Bouché O, Aparicio T, Michel P, Thaler J, Bridgewater J, Van Cutsem E, Perkins G, Lepage C, Salazar R, Laurent-Puig P ; Pan-European Trials in Alimentary Tract Cancer (PETACC)-8 Investigators.

JAMA Oncol. Published online November 22, 2017. doi : 10.1001/jamaoncol.2017.3695

La question posée par ce travail issu de l'étude PETACC 8 est celle de la valeur pronostique et prédictive de la localisation tumorale compte tenu des statuts RAS, BRAF et du statut microsatellitaire chez des patients opérés d'un cancer colique de stade III et recevant un traitement adjuvant par FOLFOX +/- cetuximab.

Finalement à partir des données des 1869 patients pour lesquels un bloc tumoral était disponible, il est apparu que :

- Globalement en cas de localisation colique droite, la survie après rechute et la survie globale étaient plus courtes qu'en cas de localisation gauche, alors que la survie sans progression était semblable,
- En cas de mutation de RAS ou de BRAF la survie sans progression était meilleure en cas de localisation colique droite (côlon droit et transverse jusqu'à l'angle gauche) comparativement à la localisation colique gauche,
- En cas de statut sauvage double RAS et BRAF le résultat était inverse avec un meilleur pronostic en cas de localisation colique gauche,
- La localisation tumorale n'avait pas d'influence sur le pronostic des tumeurs MSS ou des tumeurs MSI,
- Ces résultats étaient observés quelque soit le traitement reçu.

Retenons en conclusion que les cancers coliques gauches de stade III sont de meilleur pronostic que leurs homologues droits uniquement en cas de double statut RAS et BRAF sauvage.

PETACC 8

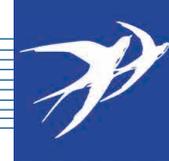
Prospective validation of a lymphocyte infiltration prognostic test in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX.

Emile J-F., et al.

Eur J Cancer. 2017 Sep;82:16-24. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.025. Epub 2017 Jun 23.

La valeur pronostique de l'infiltration lymphocytaire (IL) dans les cancers colorectaux a été rapportée par plusieurs équipes mais aucun test analysant ce paramètre n'est validé en pratique clinique

L'objectif de cette étude française était de valider prospectivement, selon les critères de validation des biomarqueurs du NIH (National Institutes of Health), une méthode automatisée et reproductible d'évaluation de l'IL précédemment développée par l'équipe de JF Emile et basée sur le comptage des lymphocytes CD3 au niveau du front d'invasion tumoral (1). Cette validation a été réalisée à partir des patients inclus dans l'essai adjuvant de phase 3 PETACC8 (2) avec comme objectif principal de comparer le taux de survie sans récurrence à 2 ans des patients avec IL élevée ou faible.



Parmi les 1220 opérés d'un cancer colique de stade III et inclus dans PETACC 8, l'IL était élevée chez 241 (19,8 %) patients, faible chez 790 (64,8 %) patients et non évaluable chez 189 (15,5 %) d'entre eux. Le taux de récurrence à 2 ans était de 14,4 % chez les patients avec IL tumorale élevée contre 21,1 % chez ceux avec IL faible ($p = 0,02$). Les patients avec IL élevée avaient une meilleure survie sans maladie (à 3 ans 81 % vs 72 %, respectivement à 3 ans, $p = 0,01$) et une meilleure survie globale (89 % vs 80 % à 5 ans; $p = 0,0048$). En analyse multivariée, l'IL était, avec le stade, le grade tumoral, le statut RAS et le statut BRAF les seuls facteurs pronostiques associées à la survie globale. Une analyse de sous-groupe a révélé que cette IL était associée à de meilleures survie sans maladie et globale chez les patients avec tumeur MSS mais pas chez les patients avec tumeur MSI.

Tous les cancers coliques de stade III, y compris les cas avec MSI, devant bénéficier d'un traitement adjuvant, ce facteur pronostique de premier plan, ne contribue pas en pratique à modifier la prise en charge de chaque patient.

1- Allard MA, Bachet JB, Beauchet A, et al. Linear quantification of lymphoid infiltration of the tumor margin: a reproducible method, developed with colorectal cancer tissues, for assessing a highly variable prognostic factor. *Diagn Pathol* 2012;7:156.

2- Taïeb J, Tabernero J, Mini E, et al., 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 ; 15 : 862e73.

■ PRODIGE 20

Bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial - PRODIGE 20 study results.

Aparicio T. et al.

Ann Oncol. 2017, Sep 28.

L'objectif de l'étude de phase II randomisée PRODIGE 20 était d'évaluer l'efficacité et sécurité d'emploi du bevacizumab administré en association à la chimiothérapie pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques chez les sujets âgés (1).

En pratique, 102 patients âgés d'au moins 75 ans (âge médian : 80 ans ; extrêmes : 75 - 91) ont été randomisés et traités soit par chimiothérapie (groupe CT : LV5FU2, FOLFOX, ou FOLFIRI, au libre choix de l'investigateur ; $n=51$), soit par l'association bevacizumab + chimiothérapie (groupe BEV + CT ; $n = 51$). La chimiothérapie correspondait majoritairement à du LV5FU2 (51 % de l'effectif); plus rarement à du FOLFOX ou à du FOLFIRI (23 % et 25 % de l'effectif respectivement). Le 2 critères de jugement principaux correspondaient à un score composite d'efficacité (taux de contrôle tumoral et absence de détérioration de la qualité de vie définie par l'absence de diminution du score Spitzer ≥ 2 points) et à un score de « sécurité » défini par l'absence de toxicité cardiovasculaire sévère (HTA de grade 4 et/ou événement thromboembolique de grade 3 ou 4 et / ou insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4) et l'absence d'hospitalisation non programmée. Ces paramètres étaient évalués 4 mois après la randomisation. Le traitement était considéré comme inefficace en cas de validation du score d'efficacité chez moins de 20% des patients ; la toxicité inacceptable en cas de validation du score de sécurité chez moins de 40 % des patients.

Pour le groupe BEV + CT, les scores d'efficacité et de sécurité étaient

validés pour 50% et 61% des patients respectivement ; ils étaient validés pour 58 % et 71 % respectivement des patients du

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	CT N=45	BEV N=46
Contrôle tumoral	33 (73,3 %)	36 (78,3 %)
Pas de dégradation de la qualité de vie >2	29 (64,4 %)	27 (58,7 %)
Co-critère d'efficacité atteint	26 (57,8 %)	23 (50,0 %)
Pas d'hospitalisation non programmée	32 (71,1 %)	30 (65,2 %)
Pas de toxicité cardiovasculaire grade 3 - 4	41 (91,1 %)	40 (86,9 %)
Co-critère de tolérance atteint	32 (71,1 %)	28 (60,9 %)
Critères de tolérance et d'efficacité atteints	21 (46,7 %)	16 (34,8 %)

Tableau 1 : Critère principal de jugement évalué 4 mois après randomisation pour les 2 groupes (CT et BEV + CT)



groupe CT (Tableau 1).

Les données relatives aux critères secondaires de jugement sont rapportés dans le tableau 2 pour les 2 groupes qui n'ont pas vocation à être comparés puisque l'objectif de cette étude n'était pas d'évaluer la supériorité d'une modalité thérapeutique sur l'autre et que sa puissance ne le permet pas. Les principales toxicités de grade 3 - 4 correspondaient à la neutropénie, à la diarrhée et aux événements thromboemboliques.

L'hypertension artérielle de grade 3 - 4 était significativement plus fréquente dans le groupe BEV + CT (13,7 % versus 6,1 % pour les patients du groupe CT).

Au total, les résultats de cette étude permettent de dire que l'association Bevacizumab + chimiothérapie est active et qu'elle peut être utilisée de façon sûre chez les patients âgés atteints de cancers colorectaux avancés (significativement plus âgés dans cette étude que dans les autres études posant cette question publiées antérieurement ; 2,3).

	CT	BEV + CT
Réponses objectives	32,6	37,2
Survie sans progression		
médiane (mois; IC 95%)	7,8 (6,6 - 10,2)	9,7 (8,2 - 12,0)
à 12 mois (%; IC 95%)	23,5 (13,0 - 35,8)	37,3 (24,3 - 50,2)
Survie globale		
médiane (mois; IC 95%)	19,8 (13,9 - 25,7)	21,7 (14,8 - 30,3)
à 36 mois (%; IC 95%)	10,1 (3,1 - 22,0)	27,0 (15,7 - 39,7)

Tableau 2 : Critères de jugement secondaires pour les 2 groupes (CT et BEV + CT)

■ PRODIGE 9

Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9).

Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, Le Malicot K, Taïeb J, Bouché O, Phelip JM, François E, Borel C, Faroux R, Dahan L, Jacquot S, Genet D, Khemissa F, Suc E, Desseigne F, Texereau P, Lepage C, Bennouna J; PRODIGE 9 Investigators

J Clin Oncol. 2018 Mar 1 ; 36(7) : 674-681

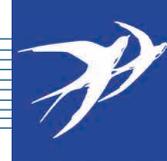
L'étude randomisée de phase 3 PRODIGE 9 évaluait un traitement d'entretien par bevacizumab versus pause thérapeutique complète après une chimiothérapie d'induction par FOLFIRI + bevacizumab pendant 6 mois (12 cycles). A progression, une ré-introduction du FOLFIRI + bevacizumab était prévue pour 8 cycles, suivie d'une nouvelle pause ou traitement d'entretien, et ceci de manière répétée jusqu'à progression sous FOLFIRI + bevacizumab.

Cette vaste étude multicentrique française a randomisé 494 patients et avait pour objectif principal le temps de contrôle de la maladie défini par le temps entre la randomisation (qui avait lieu avant le début de la chimiothérapie d'induction) et la progression sous une séquence thérapeutique à base de FOLFIRI + bevacizumab. La survie sans progression était définie par le temps entre la randomisation et la première progression ou le décès.

La population per-protocole était représentée par 261 (53 %) patients ayant reçu au moins une ré-introduction (bras entretien n = 124 et bras pause n = 137), sachant que 85 (17 %) patients étaient décédés pendant la chimiothérapie d'induction.

Les résultats montrent :

- l'absence totale de bénéfice d'un traitement d'entretien par bevacizumab seul par rapport à une pause complète avec un temps de contrôle de la maladie de 15,0 mois vs 15,0 mois ($p = 0,57$), une survie sans progression de 9,2 mois vs 8,9 mois ($p = 0,32$) et une survie globale de 21,7 mois vs 22,0 mois ($p = 0,50$) respectivement.
- Dans la population per-protocole, le temps de contrôle de la maladie, la survie sans progression et la survie globale n'étaient également pas différentes entre les deux bras.



- En analyse multivariée, les facteurs indépendants de mauvais pronostic sur le temps de contrôle de la maladie étaient le sexe féminin, le statut OMS 2 et l'absence de résection de la tumeur primitive.

En conclusion, un entretien par bevacizumab seul n'est pas supérieur à une pause complète. Ces données sont concordantes avec celles de l'étude SAKK 41/06. Le traitement d'entretien de référence reste une fluoropyrimidine +/- bevacizumab selon les données des études OPTIMOX 1 et CAIRO3.

■ COHORTE PROSPECTIVE FRANÇAISE FFCD - GTE DES TNE PANCRÉATIQUES PEU DIFFÉRENCIÉES.

Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort.

Walter T. et al.

Eur J Cancer. 2017 Jul ; 79:158-165.

Cet article rapporte les résultats de la cohorte prospective multicentrique française des carcinomes neuroendocrines (CNE) digestifs peu différenciés du GTE. Cette cohorte a inclus 253 patients entre 2010 et 2013.

■ Les principales caractéristiques cliniques étaient :

- primitif principalement colorectal (27 %), pancréatique (21 %) et œsogastrique (18 %) mais non retrouvé dans 20 % des cas.
- patients très majoritairement (78 %) métastatiques au moment du diagnostic mais qui gardaient un état général conservé (PS 0 - 1: 79 %).
- métastases principalement hépatiques (79 %) et ganglionnaires (48 %)

■ Les caractéristiques anatomo-pathologiques des 147 tumeurs relues par le réseau TENpath de pathologistes experts étaient :

- 39 % de CNE à petites cellules et 61% à grandes cellules
- Ki67 médian: 75 % (20 -100).

■ Concernant le pronostic :

- la survie globale médiane était de 15,6 mois (13,6 - 17 mois) et était similaire que le primitif soit identifié ou non.
- le PS (≥ 2) et le nombre de sites métastatique (≥ 2) étaient les 2 facteurs indépendants de mauvais pronostic en analyse multivariée, que ce soit pour tous les CNE ou uniquement les CNE métastatiques. La NSE ($>2N$), chromogranine A ($> 2N$) et les LDH ($> 2N$) étaient également des facteurs pronostiques d'intérêt en analyse univariée mais qui n'ont pu être inclus dans l'analyse multivariée en raison du nombre important de données manquantes.

■ Chez les patients avec CNE métastatique (n = 187)

- une chimiothérapie de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne a été réalisée chez 69 %, 40 % et 29 % des patients
- la chimiothérapie de 1^{ère} ligne par platine - etoposide (n = 152) était associée à un taux de réponse objective de 50 % et de stabilisation de 23 %, une survie sans progression (SSP) médiane de 6,2 mois et une SG médiane de 11,6 mois.
- la chimiothérapie de 2^{ème} ligne (FOLFIRI principalement ou FOLFOX) avait une efficacité limitée avec un taux de contrôle d'environ 40 % une SSP < 3 mois et une SG < 6 mois. Il n'est pas ressorti de facteur prédictif d'administration d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne.



JOURNÉES FRANÇAISES de CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

25 - 26 janvier 2018

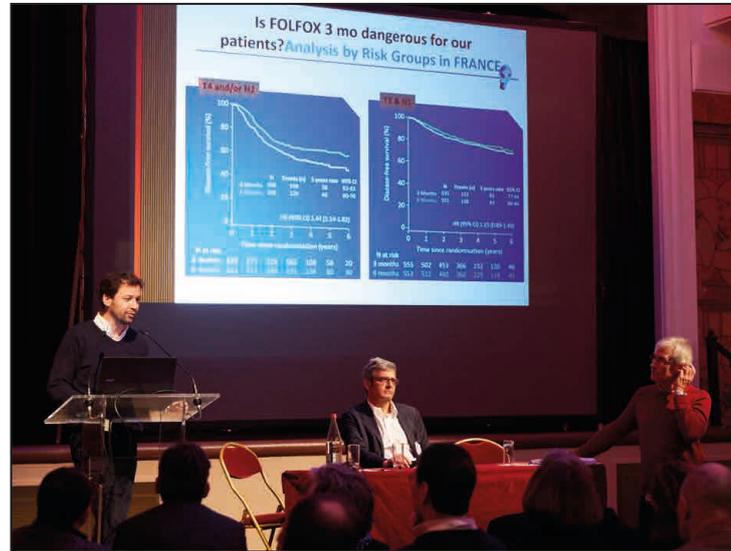
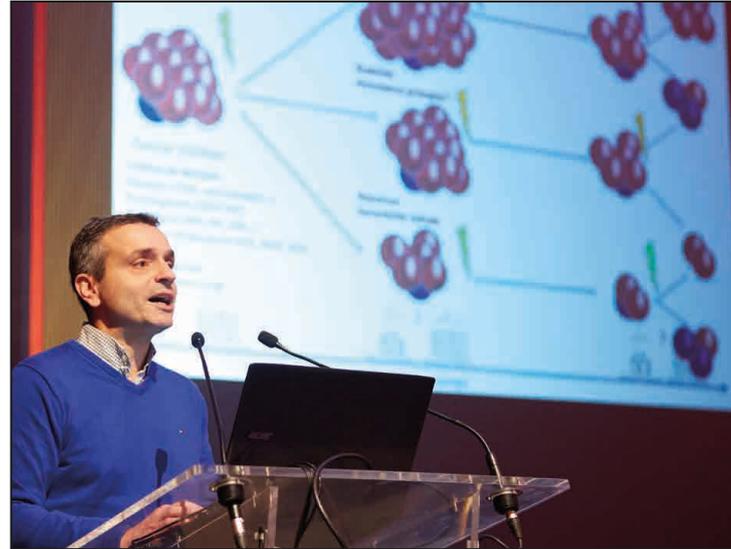
Ces journées se sont déroulées au Cercle National des Armées que nous remercions vivement pour leur accueil.

Le 4^{ème} COURS ACCÉLÉRÉ EN BIOLOGIE DES CANCERS DIGESTIFS (cours ABCD) s'est déroulé le 25 janvier et la 29^{ème} JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE, le 26 janvier 2018.

Les Journées Françaises de Cancérologie Digestive ont été un succès avec plus de 220 participants. Merci !

Nous vous attendons l'année prochaine, les 24 et 25 janvier 2019, au Cercle National des Armées.

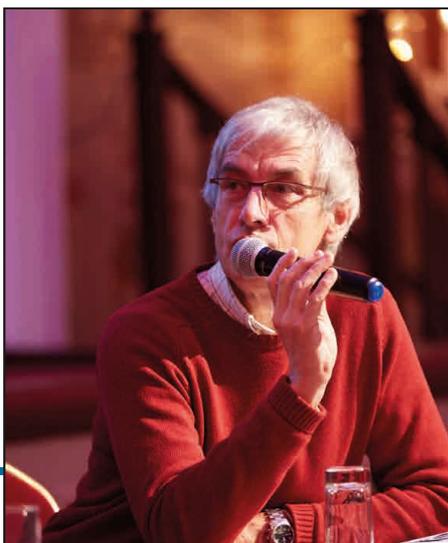




JFCD 2018

4^{ème} COURS ACCÉLÉRÉ EN BIOLOGIE DES CANCERS DIGESTIFS
29^{ème} JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE





Entre
ceux
qui
partent
et
ceux qui
arrivent
quelque
chose
existe ...





CERCLE NATIONAL DES ARMÉES - PARIS







► ASCO 2018 CHICAGO, 1 - 5 juin 2018

The Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology will be held June 1-5, 2018 at Mc Cormick Place in Chicago, Illinois. The Meeting is a forum for cutting edge scientific and educational developments in oncology. It is a platform for the release of thousands of scientific abstracts-highly anticipated research news for many people, including patients, survivors, caregivers, and the general public.

The theme for the meeting is « **Delivering Discoveries: Expanding the Reach of Precision Medicine** ».

→ <https://am.asco.org/>



► CONSEILS SCIENTIFIQUES FFCD - PRODIGE PARIS, 14 juin 2018

Maison des Associations de Solidarité (MAS)

10 -18 rue des terres au curé - 75013

► JOURNÉE de PRINTEMPS DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE CHAMBÉRY, 29 juin 2018

Le Phare - 800 avenue du Grand Ariétaz

• Contact :

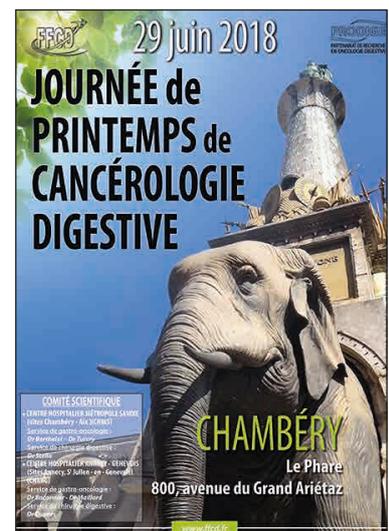
Aurélien GAUDRON - Tél. : 03 80 39 33 86 - Email : aurelie.gaudron@u-bourgogne.fr

• Gestion des inscriptions :

Coralie DEVORSINE - Tél. : 03 80 39 34 86 - Email : coralie.devorsine@u-bourgogne.fr

⇒ Les places sont limitées à 150. Date limite d'inscription : **5 juin 2018**

⇒ Inscription en ligne sur le site internet FFCD : <http://www.ffcd.fr/>



► SÉMINAIRE D'ÉCRITURE DIJON, 5 - 6 juillet 2018

Dix jeunes oncologues du réseau de la FFCD vont participer à un atelier d'écriture organisé au Centre de Randomisation Gestion Analyse (CRGA) de Dijon. Cet atelier sera co-animé par des membres du Bureau de la FFCD et de la structure de gestion dijonnaise.

Cet atelier a pour but de faire émerger de nouvelles idées pour des essais tant interventionnels que non interventionnels et ceci par la nouvelle génération de médecins investigateurs de la FFCD

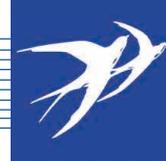
► ESDO MASTERCLASS MARSEILLE, 5 - 6 octobre 2018 Palais du Pharo



European society of digestive oncology



The European Society of Digestive Oncology proudly presents our 2nd Masterclass organized in collaboration with the Francophone Federation of Digestive Oncology (FFCD), taking place at the historic Palais du Pharo in Marseille.



de la **FFCD**

During 2 days, international experts will teach on the latest discoveries of **Immunotherapy for Digestive Cancers** with multidisciplinary views.

Scientific Committee :

T. Aparicio, L. Dahan, T. Gruenberger, C. Lepage, T. Matysiak, P. Michel, J-M. Phelip, W. Schmiegel, J.-F. Seitz, T. Seufferlein, J. Taïeb, E. Van Cutsem, J-L. Van Laethem

Faculty :

J. Bennouna, Nantes / F. Carbonel, Paris / N. Chaput, Paris / L. Dahan, Marseille / A. de Gramont, Paris / J-J. Grob, Marseille / U. Güller, St. Gallen / R. Josien, Nantes / P. Laurent-Puig, Paris / A. Lièvre, Rennes / D. Modest, Munich / S. Pernot, Paris / J. Ricke, Munich / D. Tougeron, Poitiers / E. Vivier, Marseille / more tbc.

Interested physicians are welcome to participate and submit their CV to ESDO office First-come first-serve for applications.

Limited capacity for max. 100 persons.

→ <http://www.esdo.eu/education/esdo-master-class/>

→ <http://palaisdumpharo.marseille.fr/>



► **ESMO 2018 CONGRESS** Securing access to optimal cancer care **MUNICH, 19 - 23 Octobre 2018**



Held under the tagline “**Securing access to optimal cancer care**”, the ESMO 2018 Congress will take place on 19 to 23 October in Munich, Germany.

A multi-professional platform for oncology education and exchange, and for immense international visibility for scientific research, this year the Congress also features a dedicated nursing track through a collaboration with the European Oncology Nursing Society (EONS). The ESMO 2018 Preliminary Programme is now online :

→ <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2018/attendee/confcal/session/calendar>

► **COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE** **RENNES, 8 - 9 novembre 2018**

• Contact

Géraldine VAUDRIT - Tél. : 03 80 39 33 86 - Email : geraldine.vaudrit@u-bourgogne.fr

⇒ Inscription en ligne disponible prochainement sur le site internet FFCD

► **JOURNÉES FRANÇAISES DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE** **PARIS, 24-25 janvier 2019**

Cercle National des Armées

8, Place Saint-Augustin - 75008





Rédacteur en chef : G. LLEDO

Coordination : C. GIRAULT - Réalisation graphique : ATELIER ISATIS - DIJON

Date de parution : Mai 2018

ISSN : en cours