La LETTRE FFCD

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

http://www.ffcd.fr/

Numéro 25 - Février 2016

SOMMAIRE

2 ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT
4 L'UNION FAIT LA FORCE - GCO
5 EVOLUTION DU CRGA
5 PRODIGE 32 - ESOSTRATE
6 PRODIGE 19 (ACDI 002)
6 ÉTUDE GASTRICHIP - PRODIGE 36
8 PRODIGE 47 (SURGIGAST)
9 FREGAT
11 PRODIGE 22 (ECKINOXE)
12 PRODIGE 13
13 IDEA
13 PRODIGE 34 (ADAGE)
15 COLOMIN 2
16 COLLECTION BIOLOGIQUE VIRTUELLE PRODIGE 9
16 PRODIGE 28 - TIME
17 PRODIGE 25 - FOLFA
18 ESSAI PRODIGE 30 - CLIMAT
20 ESSAI PRODIGE 43 - PACHA-01
21 FFCD 1104 (REGOLD)
22 PRODIGE 39 (STRATEGIC-1)
24 FFCD 1201 (DEBIRI)
25 ESSAI GRECCAR 12
26 ACTUALITÉ SUR LES CANCERS DU CANAL ANAL
27 LE CANCER BORDERLINE DU PANCRÉAS
27 POURQUOI FAUT-IL POURSUIVRE NEOPAN ?
28 PRODIGE 35 (PANOPTINOX)
29 PRODIGE 38 - AMEBICA
30 FOCUS SUR LES TUMEURS NEUROENDOCRINES
31 ENQUÊTE DE PRATIQUE SUR LE DÉPISTAGE DU DÉFICIT EN DPD
32 NEWSLETTER DU GROUPE UNICANCER GASTRO INTESTINAL (UCGI)
43 PUBLICATIONS 2015
46 AGENDA DE LA FFCD
49 ESSAIS EN COURS

ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT

Chers Amis, Chers Collègues, membres de la FFCD,

Vendredi 13 novembre 2015, le conseil d'administration de la FFCD se réunit à Paris pour une journée de réflexion. C'est aussi la journée mondiale contre le cancer du pancréas : on évoque bien sûr les actions qui pourraient être conduites avec les autres groupes coopérateurs, les associations de patients et l'Institut National du Cancer pour lutter plus efficacement contre ce fléau. Nul ne se doutait du massacre qui se préparait et qui allait une nouvelle fois cette année endeuiller notre pays, de façon aussi tragique.

Malgré tout, il y a eu aussi de bonnes choses en 2015… Notamment dans le domaine qui nous anime, celui de la prise en charge des cancers digestifs, avec les premiers résultats des inhibiteurs de check-points immunitaires dans les cancers gastriques, les carcinomes hépato-cellulaires mais aussi les cancers colorectaux métastatiques (malheureusement seulement pour les 3 % MSI+…). Même si le coût de ces nouvelles molécules commence à poser des problèmes importants à nos sociétés. Il y a eu aussi (enfin) en mai le lancement des tests immunologiques de recherche de sang dans les selles dans le dispositif de dépistage organisé du cancer colorectal, même si encore à ce jour le rodage est loin d'être terminé.

Et pendant ce temps la FFCD a poursuivi sa route, avec **un peu plus de 850 inclusions dans 22 protocoles actifs par 127 centres investigateurs**. Ce chiffre d'inclusions est

certes en légère baisse par rapport à l'année précédente (977 inclusions en 2014), et à notre record absolu de 2012 (1500 inclusions) atteint grâce à des essais à très gros recrutement dans le cancer colorectal (Prodige 13, Prodige 9, IDEA). Mais le relai a été pris par de nouvelles études, dans le cancer du pancréas notamment, avec deux essais en situation métastatique, Prodige 35 - PANOPTIMOX lancé à partir de décembre 2014 qui avance très vite, et Prodige 37 - FIRGEMAX dès début 2016 ; la situation « localement avancée » est maintenant couverte par l'essai Prodige 29 - NEOPAN d'Unicancer - GI, et alors que l'essai adjuvant Prodige 24 évaluant le Folfirinox a inclus 80 % des patients prévus, deux essais néo-adjuvants vont démarrer dans les cancers borderline (Prodige 44 - Panda) et dans les cancers résécables (Prodige 48 - Panache). Dans les cancers colorectaux, il semblait exister un déséquilibre entre un trop plein d'essais métastatiques et un vide en adjuvant : ceci est en train de se corriger avec l'ouverture en 2015 de l'essai Prodige 34 - ADAGE (adjuvant côlon sujets âgés), posant notamment la très bonne question du FOLFOX (*vs* 5FU - AF) après 70 ans ; 2016 devrait voir l'ouverture en fin d'année de 2 autres essais soutenus pas des PHRC, l'un évaluant FOLFIRINOX dans les stades 3 à haut risque, l'autre (ASPIK) évaluant l'aspirine dans le petit sous-groupe des PI3KCA mutés. Le démembrement moléculaire du cancer colorectal (« qui devient une maladie rare » comme le disait Pierre Michel) explique en partie l'augmentation du nombre des essais : on dispose déjà d'essais spécifiques aux tumeurs RAS sauvages (essai phase II Prodige 28 - TIME, qu'il faut rapidement terminer afin de se concentrer sur l'étude de phase III Prodige 39 - STRATEGIC 1 promue par le Gercor) ; il faut donc aussi des essais pour les tumeurs RAS mutées, et il est probable qu'on devra disposer aussi d'études pour les tumeurs BRAF mutées et les tumeurs MSI. Un autre essai évaluant un entretien bioguidé, après étude de l'exome et donc d'un grand nombre d'altérations moléculaires « actionnables », pourrait également voir le jour, conduit avec l'INSERM et l'INCa, même si les biothérapies ciblées n'ont pas toujours donné des résultats à la hauteur des espoirs qu'elles suscitent (exemple des inhibiteurs de MET dans le cancer gastrique).

En terme de publications, après une année 2014 intense, **l'année 2015 sera une année record avec 16 articles publiés et 12 communications**. Cette très bonne moisson parait lier à l'augmentation des articles dérivés.

Ces résultats, on les doit à la volonté des investigateurs et de leurs équipes de recherche, au travail des 30 salariés de la structure opérationnelle à Dijon, au travail des coordonateurs et des membres du conseil scientifique, qui doivent continuer à être force de proposition pour de nouveaux projets, pour des études dérivées,… On le doit aussi à notre fonctionnement intergroupe : en 2016, on fêtera les 10 ans du partenariat de recherche en oncologie digestive (PRODIGE) entre la FFCD et Unicancer - GI, avec la réalisation de tous les essais de phase III en commun. Quant au GERCOR, lié à la FFCD dans un inter-groupe labellisé depuis novembre 2012, il a rejoint le conseil scientifique Prodige depuis janvier 2014, pour un fonctionnement de l'intergroupe à 3, qui va en s'affinant : ce partenariat élargi devrait consolider et renforcer la place de la recherche académique en oncologie digestive.

Enfin, parallèlement à la rechercher clinique, la FFCD a poursuivi sa deuxième mission, de **formation médicale continue**, auprès de ces 1035 adhérents : ils continueront de bénéficier d'un abonnement électronique à la revue « Oncologie » (inclus dans la cotisation), d'un abonnement à tarif préférentiel pour ceux qui le souhaitent à la revue HEPATOGASTRO (revue officielle de formation continue de la SNFGE, de la FFCD et de l'AFEF). Une nouveauté en 2016 : les membres du conseil scientifique se voient proposer un abonnement électronique à la revue « Digestive & Liver Disease » (IF # 3), qui accepte de publier un certain nombre d'articles en oncologie digestive (articles

originaux, mises au point, « design papers » de nos essais).

En 2016, les Journées Françaises de Cancérologie Digestive ont été renouvelées selon la même formule que l'an dernier, organisées par les 3 groupes coopérateurs (FFCD, Unicancer - GI, GERCOR), et sur 2 jours (les 28 et 29 janvier), grâce à l'adjonction d'une Journée de recherche translationnelle organisée par Unicancer - GI.

La Journée de Printemps aura lieu le 24 juin à La Roche - sur - Yon, en partenariat avec Nantes. Il y aura également 2 cours intensifs : les 28 - 29 avril à Marseille et les 17-18 novembre à Orléans.

Enfin, n'hésitez pas à vous connecter sur le site (***www.ffcd.fr***) sur lequel vous trouverez les synopsis et l'avancement des inclusions dans les essais FFCD, les fiches protocoles, …

Au nom du CA et du bureau, je vous présente tous mes vœux pour une très bonne année 2016
Longue vie à la FFCD et à ses membres.

Professeur Jean-François SEITZ
Président de la FFCD

L'UNION FAIT LA FORCE

✸ **Claire DUBOIS - chargée de mission GCO**

Les Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO) sont des groupes de recherche académique spécialisés dans le domaine du cancer, indépendants et à but non lucratif. Leur objectif est l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Ce réseau crée en 2009 comprend à ce jour neuf groupes spécialisés par domaine thérapeutique qui ont tous été labellisés par l'Institut National du Cancer (ARCAGY - GINECO, GERCOR, GORTEC, FFCD, IFCT, IFM, LYSA - LYSARC, SFCE et ANOCEF). Possédant leur propre structure opérationnelle, ils ont la capacité de concevoir, promouvoir et conduire des études cliniques, en France et à l'international, et d'en communiquer les résultats.

Ce réseau GCO a été créé afin de valoriser la recherche clinique des Groupes Coopérateurs en Oncologie et notamment:

- Initier et coordonner des actions auprès des partenaires institutionnels
- Promouvoir les atouts de la recherche académique par les GCO (auprès du Comité des patients de la Ligue, auprès du grand public, au niveau des associations caritatives).
- Etre en capacité de conduire des essais trans-organes

Retrouvez plus d'informations en allant sur le site internet des GCO dont une nouvelle version a été mise en ligne fin décembre 2015 : *www.gco-cancer.org*

[1] *Tumeurs gynécologiques (**ARCAGY-GINECO**), digestives (**FFCD**), thoraciques (**IFCT**), cérébrales (**IGCNO-ANOCEF**), localisations tête et cou (**GORTEC**), cancers du sang tels que leucémies de l'enfant et adolescent (**SFCE**), lymphomes (**LYSA et LYSARC**), myélomes et gammapathies monoclonales (**IFM**), toutes tumeurs solides mais surtout très actif dans les cancers digestifs et ORL, (**GERCOR**).*

EVOLUTION DU CRGA

✸ **Cécile GIRAULT, Directrice administrative et technique de la FFCD**

Nous sommes maintenant 30 salariés professionnels au service de la recherche clinique en cancérologie digestive. 2016 est marqué par l'entrée de 2 chefs de projet Lila Gaba et Jérémie Bez. Marie Moreau évolue vers le poste de responsable des opérations cliniques. Ses nouvelles missions seront d'animer les équipes projet et de veiller à une harmonisation dans la gestion des projets, ceci à toutes les étapes, dans le respect des calendriers d'études. Toute l' équipe de la FFCD est là pour vous accompagner dans toutes les étapes des essais.

PRODIGE 32 ESOSTRATE

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

✸ Laurent BEDENNE

PRODIGE 32 - ESOSTRATE vient de démarrer en France.

Cet essai va redéfinir la place de la chirurgie dans le cancer de l'œsophage, épidermoïde et adénocarcinome.

Les essais des années 90, dont le FFCD 9102, avaient conclu que les bons répondeurs à la RCT dans le cancer épidermoïde avaient la même survie qu'ils soient opérés ou non, avec cependant plus de récidives locales chez les non opérés.

Des séries non randomisées ont depuis suggéré que la chirurgie à visée curative des récidives locales était possible sans morbi-mortalité rédhibitoire.

Il faut maintenant savoir par une étude contrôlée si chez les répondeurs complets, il est préférable d'attendre une récidive locale isolée pour opérer ou s'il vaut mieux opérer d'emblée. La mortalité opératoire a certes baissé depuis 25 ans, mais l'œsophagectomie reste une intervention lourde avec des séquelles fonctionnelles significatives.

Cet essai nous apportera en outre des connaissances nouvelles, cliniques et biologiques, sur cette maladie qui change de visage.

Le schéma en est simple :

pour les cancers opérables,

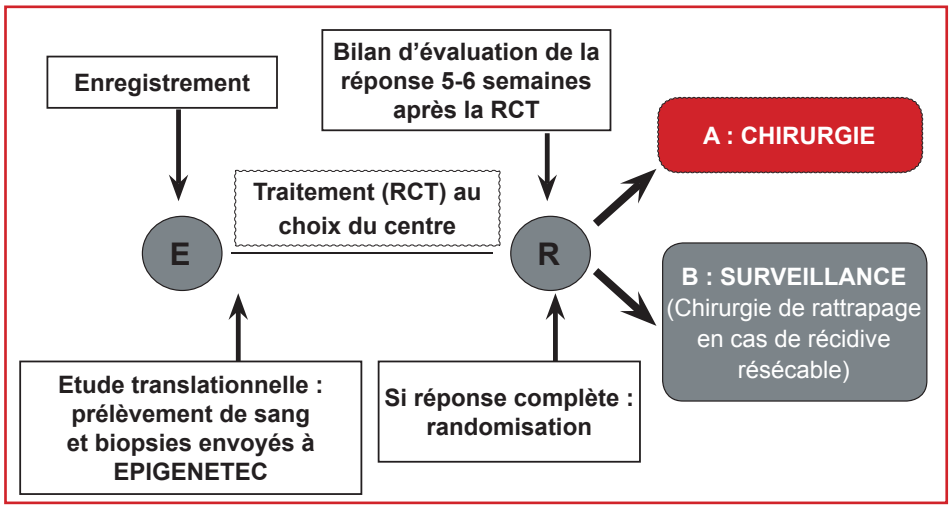
1) enregistrement

2) traitement radio-chimiothérapique au choix de l'équipe

3) bilan 6 semaines après la fin de la RCT, et

4) en cas de réponse complète clinique (définie de façon claire dans le protocole), randomisation entre intervention d'emblée ou surveillance et si récidive locale opérable, intervention de recours.

Schéma de l'étude



Déjà 27 centres ont souhaité participer, et nos collègues Suisses du SAKK vont nous rejoindre.

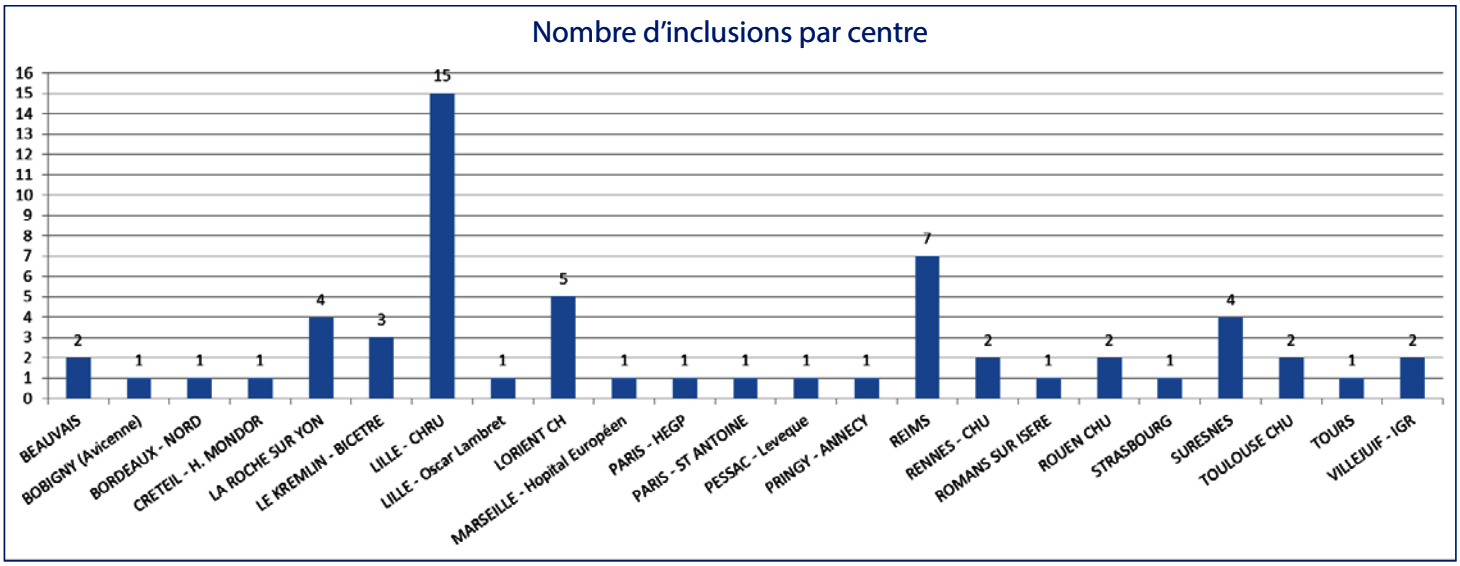
Une Niouze Letter vous tiendra régulièrement informé sur PRODIGE 32 - ESOSTRATE.

Est-il nécessaire de vous encourager à inclure dans cet essai ?

PRODIGE 19 - ADCI 002

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

✷ Christophe MARIETTE



Cher tous, nous sommes dans la dernière ligne droite, plus que 23 patients à inclure pour la phase II !!!!

Sur 84 patients à inclure pour la phase II, nous sommes à 61 inclusions (23 centres actifs). Je vous rappelle les critères d'inclusion très simples : adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique de type III de Siewert >T1N0 avec présence d'un contingent de cellules indépendantes ou peu cohésives sur les biopsies préthérapeutiques chez un patient opérable.

La coelioscopie exploratrice dès le diagnostic **qui est maintenant un standard dans la majorité des centres experts** est indispensable du fait du risque de carcinose péritonéale non diagnostiqué au scanner estimé à 20 % ce type de cancer. Concernant la chimiothérapie celle-ci restera pour la phase II une trichimiothérapie par ECF ou ECX (Epirubicine, Cisplatine, 5 FU ou Xeloda) qui reste le standard proposé dans les autres essais thérapeutiques internationaux en cours.

L'analyse du critère principal se fera 2 ans après la dernière inclusion.

Enfin, nous rappelons qu'**un financement de 200 euros par patient inclus est proposé**.

Nous comptons sur l'ensemble des investigateurs de cette étude pour nous aider à finaliser les inclusions dans cet essai afin de répondre au plus vite à cette question médicale cruciale, qui suscite de plus en plus d'intérêt dans la communauté scientifique internationale.

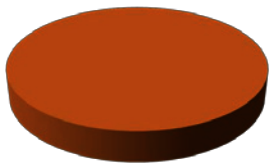
ÉTUDE GASTRICHIP - PRODIGE

Etat d'avancement de l'étude au 10/12/2015

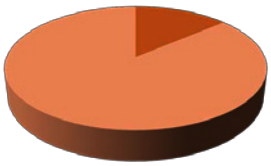
✷ Olivier GLEHEN

ÉTAT D'AVANCEMENT DE L'ÉTUDE AU 10/12/2015 :

- Nombre de centres participants : 25
- Nombre de centres ouverts : 25
- Nombre de centres actifs : 21



25 centres ouverts sur 25 centres participants



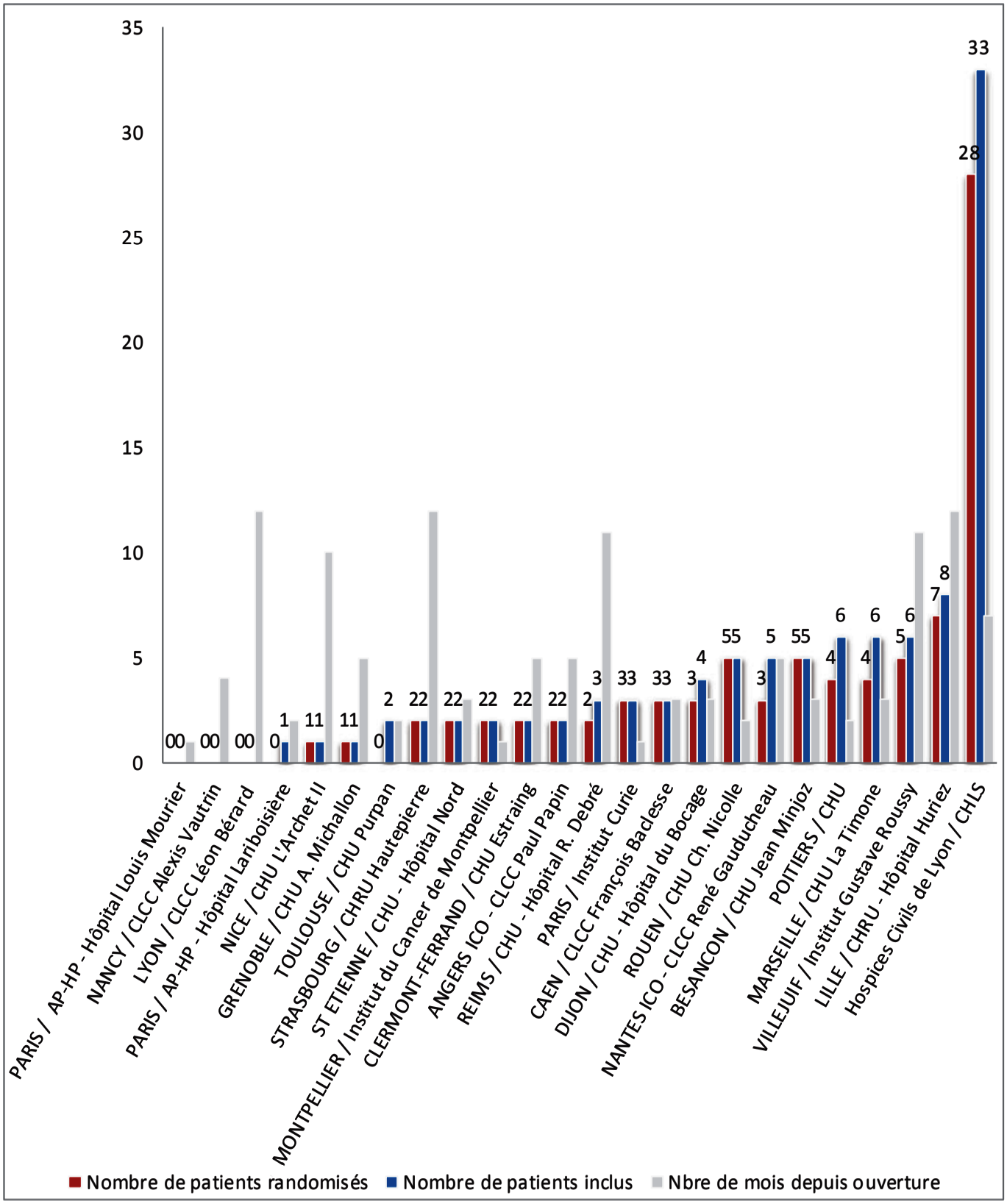
21 centres actifs sur 25 centres ouverts

- Nombre total de patients inclus : 102
- Nombre total de patients randomisés : 84
- Répartition des randomisations par bras

BRAS A (Chirurgie + CHIP ⇨ 43 patients

BRAS A (Chirurgie + CHIP ⇨ 43 patients

RÉPARTITION DES INCLUSIONS / RANDOMISATIONS PAR CENTRES



PRODIGE 47 (SURGIGAST)

Impact de l'exérèse du primitif sur la survie globale dans l'adénocarcinome gastrique métastatique (FFCD - FREGAT - FRENCH)

✷ Christophe MARIETTE

● Quel objectif ?

Cet essai randomisé de phase III national multicentrique a pour objectif d'évaluer l'intérêt de la résection du primitif dans l'adénocarcinome gastrique pauci-métastatique chez des patients opérables.

● Pourquoi cet essai ?

Ces patients sont actuellement, en dehors de symptômes, souvent traités par chimiothérapie palliative seule. Plusieurs études rétrospectives ont suggéré un bénéfice, tant sur la survie que sur la qualité de vie, de la chirurgie chez des patients en bon état général. Un essai de phase III asiatique (REGATTA trial) n'a pas retrouvé de bénéfice à l'exérèse du primitif sur la survie globale, mais les résultats de cet essai sont contestables en lien avec :

- l'absence de chimiothérapie d'induction pour ne proposer à la randomisation que les patients non progressifs,
- une chirurgie proposée y compris aux patients avec carcinose diffuse,
- l'inclusion de patients asiatiques exclusivement. Il est donc essentiel d'évaluer l'intérêt de l'exérèse du primitif en tenant en compte les limites soulevées précédemment dans une population occidentale, objet du présent essai.

● Ou en est t'on ?

Après l' obtention du financement au PHRC-K national en 2014, le protocole est en cours d' évaluation au CPP. Les ouvertures de centres devraient se faire au cours du second semestre 2016.

● Quels centres ?

50 centres avaient manifesté leur intérêt pour participer à l'essai. La chirurgie du cancer gastrique étant faite dans de nombreux centres, nous lançons un appel à centres intéressés par cet essai.

Contact : *marie.guilbert@chru-lille.fr*

● Quels patients ? Quels objectifs ?

La présente étude est un essai randomisé de phase III de stratégie visant à comparer les patients porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac métastatique (stade IV) entre chirurgie encadrée d'une chimiothérapie (groupe expérimental) versus chimiothérapie seule (groupe contrôle). Seuls les patients ASA 1 ou 2, opérables, naïfs de tout traitement, avec une maladie métastatique limitée (un seul site métastatique) et non évolutive sous chimiothérapie et ayant donné leur consentement seront éligibles. Les évaluations cliniques et morphologiques et les questionnaires de qualité de vie EORTC QLQ C-30 et STO-22 seront complétés à l'inclusion et tous les 3 mois ensuite. L' objectif principal est la survie globale, les objectifs secondaires sont la qualité de vie, la survie sans progression, la mortalité et la morbidité postopératoires, les toxicités liées à la chimiothérapie, la durée totale d'hospitalisation et le nombre de procédures interventionnelles palliatives. Le nombre total de patients à randomiser est de 424.

● Quel avenir pour cet essai ?

Les progrès en oncologie, actuels et à venir, laissent à penser que de plus en plus de patients métastatiques seront contrôlés par les traitements systémiques, amenant donc à considérer le geste d'exérèse du primitif.

Le type de chimiothérapie est laissé libre en fonction des habitudes des centres.

FREGAT

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

www.fregat-database.org

FREGAT
Base de Données Nationale
Des Cancers Oeso-Gastriques

✷ Christophe MARIETTE - Antoine ADENIS

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

Le but de ce projet est une **collection large, systématique et nationale de données** sur des milliers de patients afin d'appréhender les projets de recherche de demain, tels que les mécanismes de résistance tumorale, l'efficience des stratégies de traitement, les déterminismes du retard d'accès aux soins, l'impact sur la qualité de vie des traitements prescrits ….

Cette nouvelle approche de la recherche permettra de répondre plus rapidement et de façon robuste à des questions médicales toujours en suspens.

MÉTHODOLOGIE : elle est simple.

La BCB FREGAT rentre dans le cadre d'une recherche bio-médicale hors produit de santé. Elle comprend :

- le recrutement de l'ensemble des patients diagnostiqués, naïfs de tout traitement, à défaut ayant reçu un traitement néoadjuvant, pour un cancer œso-gastrique résécable ou non-résécable (quel que soit le type histologique, le stade tumoral, et la stratégie thérapeutique).
- une collection d'échantillons tumoraux (biopsies pré-thérapeutiques, biopsies post-thérapeutiques, pièces opératoires)
- une collection d'échantillons sanguins dans 6 centres volontaires à ce jour possédant un Centre de Ressources Biologiques (Lille, Montpellier, Bordeaux, Marseille, Lyon, Rennes).
- des questionnaires socio-économiques, de sciences humaines et sociales et de qualité de vie.

SOUTIEN FINANCIER AUX CENTRES

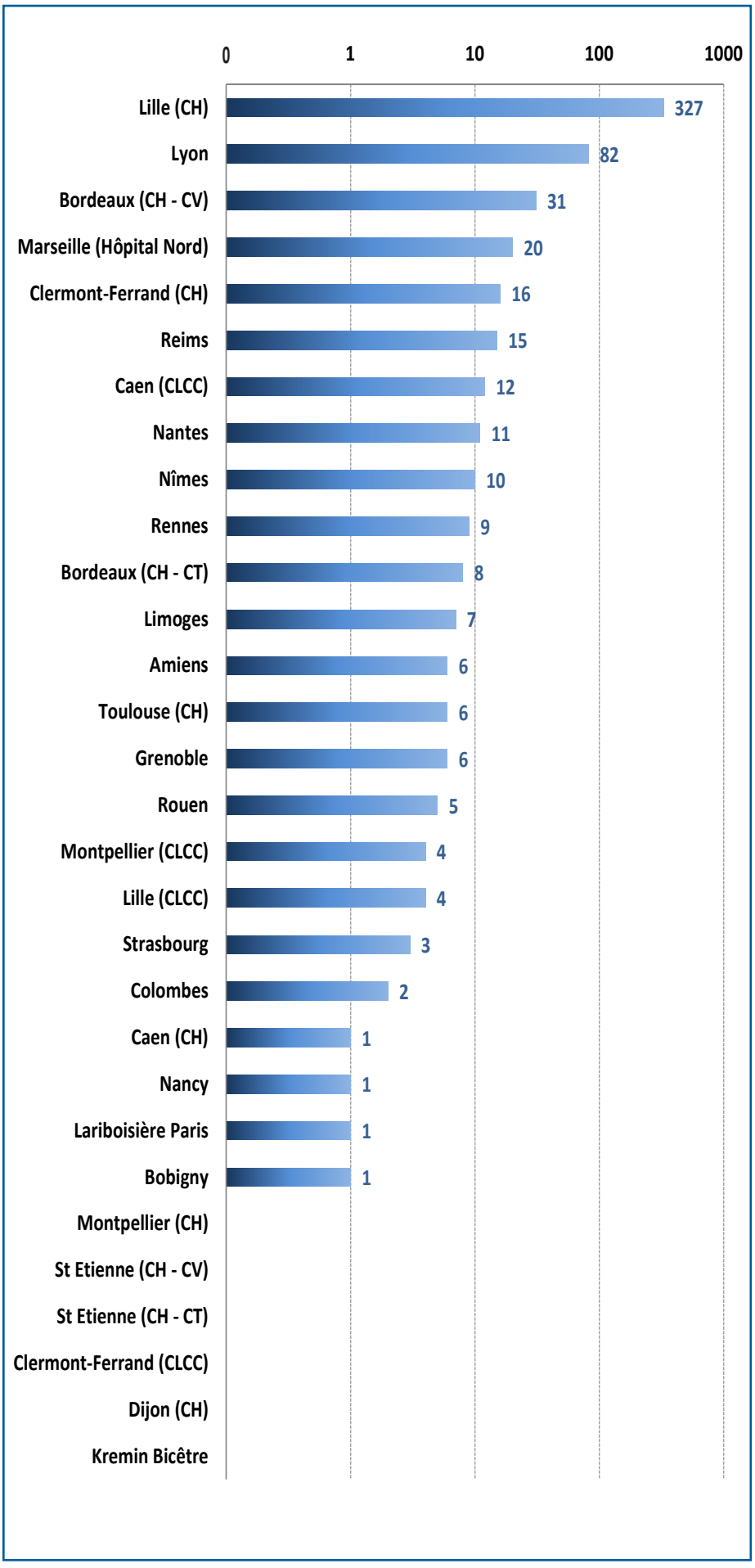
En plus de la somme allouée à la signature de la convention (3 000 euros - 10 000 euros si CRB actif), un avenant à la convention va permettre d'allouer :

- une somme de 250 euros par patient avec CRF complet à partir de 50 inclusions pour les centres avec CRB
- une somme de 220 euros par patient avec CRF complet à partir de 30 inclusions pour les centres sans CRB

CENTRES INVESTIGATEURS OUVERTS AU 15-12-2015

AMIENS (CHU Picardie)
BOBIGNY (Hôpital Avicennes - APHP)
BORDEAUX (CHU Haut Léveque - Service de chirurgie thoracique + de chirurgie viscérale)

CAEN (CHU + Centre François Baclesse)
CLERMONT FERRAND (CHU + Centre Jean Perrin)
COLOMBES (Hôpital Louis Mourrier - APHP)
DIJON (CHU + Centre Georges François Leclerc)
GRENOBLE (CHU Michaillon)
KREMLIN BICETRE (CHU – APHP)
LILLE (CHU + Centre Oscar Lambret)
LIMOGES (CHU)
LYON (CHU - 3 sites : Pierre Bénite + Edouard Herriot + La Croix Rousse)
MARSEILLE (CHU NORD)
MONTPELLIER (CHU St Eloi + ICM, Institut Cancer)
NANCY (CHU + Institut Cancérologie Lorraine)
NANTES (CHU)
NIMES (CHU Caremeau)
PARIS (CHU Lariboisière – APHP)
REIMS (CHU Robert Debré)
RENNES (CHU)
ROUEN (CHU Charles Nicolle)
ST ETIENNE (CHU - Service de chirurgie thoracique + service de chirurgie viscérale)
STRASBOURG (CHU Hautepierre)
TOULOUSE (CHU Purpan)



PRODIGE 22

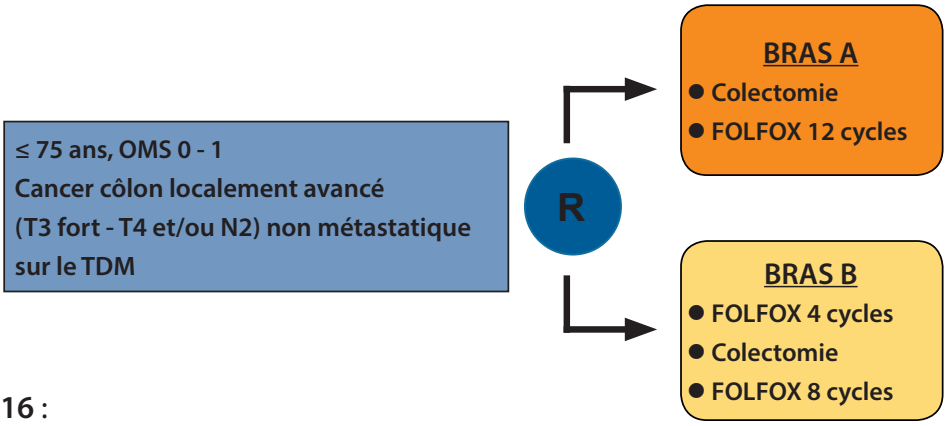
L'étude académique par excellence pour un changement de pratique dans le périopératoire !

✷Mehdi KAROUI

L'étude PRODIGE 22 (FFCD 1103)-ECKINOXE a connu de grands changements au cours de la fin d'année 2015 suite à l'analyse intermédiaire. **Le bras FOLFOX - CETUXIMAB a été arrêté** faute d'efficacité sur le critère principal de jugement (la réponse histologique majeure).

L'étude de phase II se poursuit donc avec DEUX BRAS ! Chirurgie *vs*. FOLFOX péri-opératoire.

Le corollaire de cet abandon de bras, c'est qu'il n'est plus nécessaire d'avoir le statut RAS au moment de la randomisation du patient (le statut RAS sera obtenu et colligé à partir de la pièce opératoire). Le schéma est donc devenu EXTRÊMEMENT simple.

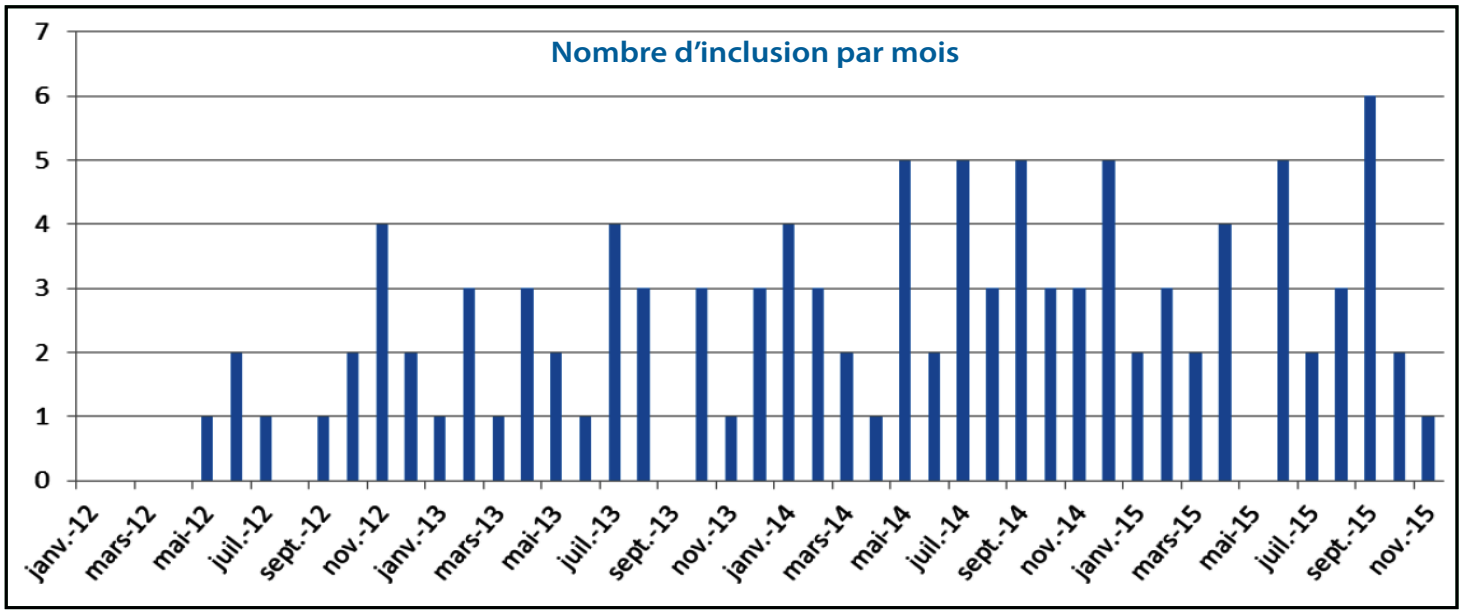


SITUATION DE L'ESSAI au 9 janvier 2016 :

109 patients inclus sur 165 (55 centres ouverts / 33 centres actifs) 53 patients inclus

Notre objectif : terminer la phase II !

Il faut pour cela inclure encore 30 patients



NOUS COMPTONS SUR VOTRE PARTICIPATION !!!

La période de suivi commence pour l'étude de surveillance PRODIGE 13

✷ Côme LEPAGE

L'étude PRODIGE 13 est désormais close aux inclusions. 2009 patients ont été inclus. Bravo à tous pour votre travail et à la FFCD pour avoir soutenu cet essai dans lequel aucun financement d'état n'a été obtenu !

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

Nous allons vous solliciter régulièrement pour continuer de recueillir les données cliniques et pour compléter la collection biologique. **Cette collection de sang et de blocs de tissus tumoraux et sains est constituée pour valider des biomarqueurs pronostiques sériques, génétiques ou immunologiques**. Prodige 13 est la seule étude à inclure les stades II (haut et bas risques) avec IDEA.

Concernant la partie clinique, il est donc important de poursuivre la surveillance des patients au-delà de 5 ans afin de pouvoir récolter les évènements et répondre au critère de jugement principal. Pour cela merci de bien consigner dans le dossier du patient, les coordonnées du médecin traitant pour chaque patient concerné afin de pouvoir le contacter facilement pour lui demander des nouvelles du patient.

Une première analyse intermédiaire est prévue après la survenue de 242 événements prévus vers la fin de 2015. L'analyse médico-économique permettra de déterminer l'efficience des modes de surveillance.

Concernant la partie biologique, les études translationnelles ont pour objectif de déterminer chez ces patients des facteurs de risque prédictifs. Cela nous permettra peut-être enfin d'avoir des hypothèses sur les stades II qui pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant, et sur ceux qu'il faudrait surveiller plus activement. Actuellement 74 % des blocs et 80 % des tubes de sang ont été récupérés. C'est bien ! … Mais nous pouvons encore améliorer. Merci de transmettre l'information aux anatomopathologistes référents. Par ailleurs le comité biologique de PRODIGE 13 va débuter les extractions d'ADN et l'analyse des lames de manière à pouvoir fournir des résultats rapidement dès la fin des inclusions.

Enfin, il manque la mesure du périmètre ombilical dans de nombreux dossiers. L'obésité est un facteur de risque pour le cancer. Cependant, on ne sait pas quelle mesure de l'adiposité est la meilleure. L'adiposité générale, est mesurée par l'indice de masse corporelle (IMC) et adiposité centrale est mesurée par le tour de taille. Ces mesures couplées aux données biologiques permettrons de déterminer quelle association prédit le mieux le risque de cancer.

Un design paper a été publié :

Lepage C., Phelip J.M, Cany L., Faroux R., Manfredi S., Ain J.F, Pezet D., et al. "Effect of 5 Years of Imaging and CEA Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer: The FFCD PRODIGE 13 Randomised Phase III Trial". Digestive and Liver Disease 2015, Vol. 47 (7), 529 - 531.

et nous rédigeons un baseline paper.

Une great « IDEA »: la désescalade de doses

✸ Julien TAÏEB

L'étude IDEA à laquelle vous avez participée a permis d'inclure 2023 patients entre le 12 mai 2009 et le 21 mai 2014.
Un grand merci à tous !

Le projet international a permis d'inclure en tout à ce jour,dans 6 pays, **13 000 patients** et les inclusions sont terminées en Italie, en Angleterre, en France, en Grèce et au Japon. Elles se termineront aux Etats-Unis à la fin de l'année 2015. **Un abstract**, donnant les caractéristiques des patients inclus en France ainsi que les données de traitement et de tolérance, seront présentés en poster à l'ASCO GI de San Francisco en janvier 2016. Le nombre d'évènements progresse selon les estimations envisagées et l'analyse finale est prévue pour le mois de septembre 2016. En effet, à la date du 1er août 2015, **2574 évènements concernant la DFS** ont été enregistrés au niveau international. Basé sur l'évolution du rythme des évènements, le chiffre de **3400 évènements** qui est la cible pour réaliser l'analyse, devrait être atteint en septembre 2016.

Il est donc prévu de recueillir et de geler la base de données en ce qui concerne **les caractéristiques et les données du traitement au 1er juin 2016**. Concernant les évènements pour la DFS, c'est-à-dire, les rechutes et les décès, **il est extrêmement important que chaque centre déclare les évènements, le plus rapidement possible dans l'e-CRF, dès qu'un évènement est survenu**. Merci de mettre tout en œuvre dans votre centre pour que vos équipes, d'attachés de recherche clinique, mettent à jour les données sachant qu'un gros travail a déjà était fait et que nous vous demandons un dernier effort afin de pouvoir répondre à la question posée par cette étude. **Chaque évènement (rechute ou décès)** doit être déclaré rapidement. Il s'agira de la plus grosse étude jamais réalisée en situation adjuvante dans le cancer du côlon qui pourrait changer les pratiques, si elle démontrait que 3 mois de chimiothérapie adjuvante associant fluoropyrimidine et oxaliplatine n'est pas inférieure à 6 mois de cette même chimiothérapie.

Nous comptons sur votre aide pour cette dernière ligne droite. Nous tenons également à vous remercier pour votre investissement dans le recueil du sang et du matériel tumoral. Nous avons maintenant des ressources biologiques formidables pour les recherches ancillaires. La collecte continue et il est encore possible de prélever des patients même à distance de l'inclusion ou du traitement si cela n'a pas été fait. A ce jour, 1393 sérums ont été recueillis (centralisés dans le centre de ressources biologiques EPIGENTEC dirigé par P. Laurent-Puig, à la Faculté de Médecine des Saints-Pères à Paris) et 1419 blocs tumoraux (centralisés dans le laboratoire de J-F. Emile à Ambroise Paré, Boulogne - Billancourt).

PRODIGE 34 (ADAGE)
Une étude d'oncogériatrie qui démarre en trombe !

✸ Thomas APARICIO

L'étude PRODIGE 34 (ADAGE), phase III intergroupe nationale (FFCD - UNICANCER GI - GERCOR - GERICO) évalue la survie sans récidive à 3 ans des patients de 70 ans et plus, après résection d'un adénocarcinome du côlon de stade III. Les patients sont répartis en deux groupes après une évaluation multidisciplinaire, impliquant des paramètres gériatriques :

1) groupe 1 : patients jugés aptes à recevoir une bi-chimiothérapie

2) groupe 2 : patients jugés inaptes à recevoir une bi-chimiothérapie.

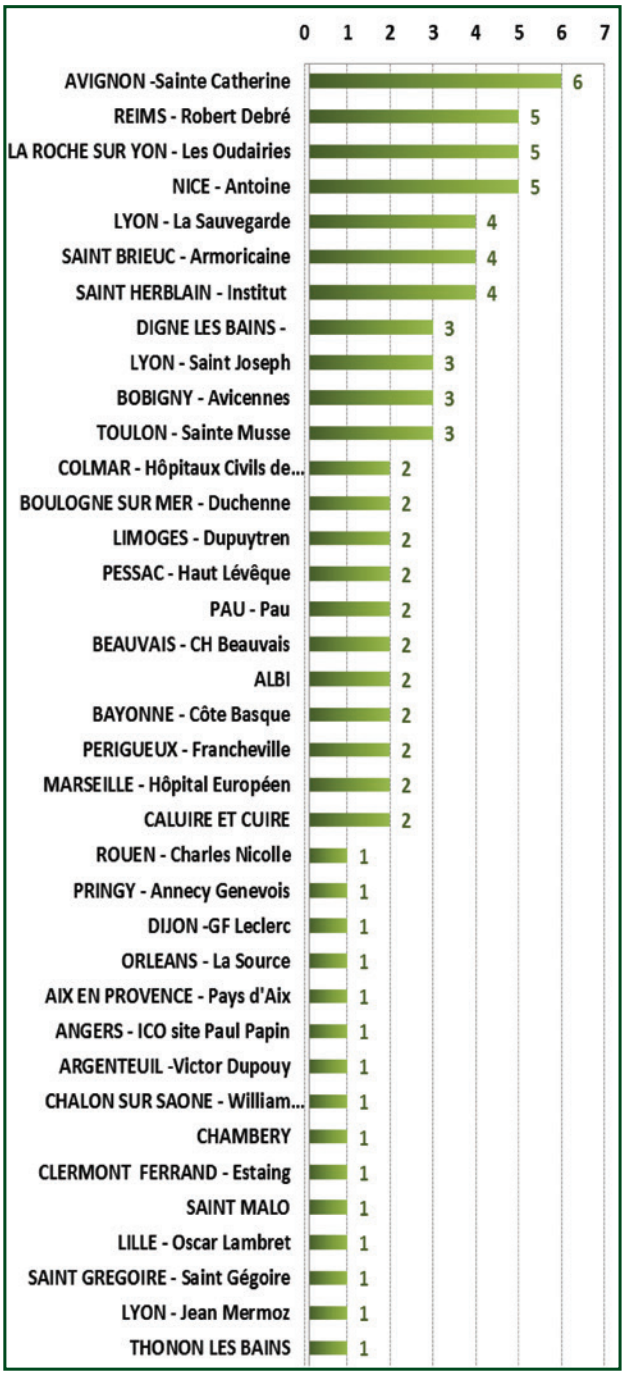
La randomisation est indépendante entre les deux groupes. L'objectif

principal est de mettre en évidence une différence significative de survie sans récidive à 3 ans entre les patients randomisés dans le bras oxaliplatine + fluoropyrimidine *vs* fluoropyrimidine seule dans le groupe 1 et entre les patients randomisés dans le bras fluoropyrimidine *vs* observation dans le groupe 2.

L' étude a débuté depuis presque un an, il y 38 centres actifs et une centaine de patients inclus. L'ouverture de nouveaux centres est nécessaire. Il faut inclure 776 patients, le chemin est encore long. Merci à tous de nous rejoindre pour répondre à l'interrogation que nous nous posons à chaque RCP : quel traitement adjuvant pour un patient âgé ?
Il n'y a pas à l'heure actuelle d'autre étude posant la même question dans le monde.

Merci également de participer autant que possible à l'étude biologique ancillaire planifiée à partir des blocs tumoraux afin de rechercher notamment la valeur prédictive pour la survie de l'instabilité microsatellitaire et des mutations de PI3K en cas de prise d'aspirine.

Etat d'avancement de l'essai au 12/12/2015



Centres ouverts qui n'ont pas encore inclus de patient :

ABBEVILLE
AMIENS - HÔPITAL NORD
AUBENAS - ARDECHE MERIDIONALE
AUXERRE
BAYONNE - CENTRE D'ONCOLOGIE ET DE RADIOTHÉRAPIE DU PAYS-BASQUE
BEZIERS
BLOIS
BORDEAUX - POLYCLINIQUE BORDEAUX NORD
BREST - PASTEUR SAINT ESPRIT
CAEN - CÔTE DE NACRE
CHALON SUR SAONE - SAINTE MARIE
COMPIEGNE
CORBEIL ESSONNES - SUD FRANCILIEN
DAX
DIJON - LE BOCAGE
DIJON - PARC
ELBEUF
FEROLLES ATTILLY - FORCILLES
FORT DE France - CLARAC
GAP - CHICAS
GRENOBLE - A MICHALLON
JOSSIGNY - MARNE LA VALLEE/JOSSIGNY
LE MANS
LIMOGES - FRANCOIS CHENIEUX
LONGJUMEAU
LORIENT - BRETAGNE SUD
LYON - CLINIQUE MUTUALISTE
LYON - EDOUARD HERRIOT

LYON - LA CROIX ROUSSE
MARSEILLE - HÔPITAL NORD
MARSEILLE - LA TIMONE
MEAUX
MONTELIMAR - CH MONTELIMAR
NANTES - CATHERINE DE SIENNE
NEVERS - PIERRE BEREGOVOY
NIMES - CAREMEAU
NIMES - CLINIQUE VALDEGOUR
PARIS - HÔPITAL PRIVÉ DES PEUPLIERS
PARIS - LA PITIÉ SALPÊTRIÈRE
PARIS - SAINT LOUIS
PIERRE BENITE - LYON SUD
RENNES - PONTCHAILLOU
ROMANS SUR ISERE - DROME NORD
ROUEN - MATHILDE
SAINT JEAN DE LUZ - COTE BASQUE SUD
SAINT PRIEST EN JAREZ - INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LA LOIRE
SAINT-QUENTIN - SAINT CLAUDE
SEMUR EN AUXOIS - MORLEVAT
SENLIS
SENS
STRASBOURG - PAUL STRAUSS
STRASBOURG - SAINTE ANNE
TOULOUSE - SAINT JEAN LANGUEDOC
TOURS - TROUSSEAU
VALENCE - GÉNÉRALE
VALENCIENNES
VANDOEUVRE LES NANCY - BRABOIS
VANDOEUVRE LES NANCY - INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE
VILLENEUVE ST GEORGES

Mobilisez-vous !

Lancement d'une cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire : COLOMIN 2

✷ David TOUGERON

Les cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire (CCR MSI) représentent environ 15 % des CCR et sont associés à un bon pronostic après chirurgie curative. En revanche, ils présentent une chimiorésistance au 5-FU en situation adjuvante. Nous avons récemment mis en évidence que le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX semble conservé dans les CCR MSI. A ce jour, il n'existe que très peu de données concernant la chimiosensibilité et le pronostic des CCR MSI métastatiques. Néanmoins, il existerait une efficacité majeure des stratégies d'immunothérapies utilisant les chekpoints inhibitors (anti-PD1).

Les facteurs pronostiques et/ou prédictifs cliniques, immunohistochimiques et moléculaires des CCR sont connus mais n'ont pas été étudiés spécifiquement dans les CCR MSI. L'objectif principal de cette cohorte prospective, promue par la FFCD, est d'identifier les facteurs pronostiques cliniques, immunohistochimiques et moléculaires chez les patients avec un CCR MSI. L' objectif secondaire est d'analyser la chimiosensibilité de ces tumeurs en situation adjuvante et métastatique.

COLOMIN 2 est une cohorte prospective et multicentrique financée par la COMAD (COhorte nationale sur les Maladies de l' Appareil Digestif) de la SNFGE et coordonnée nationalement par la FFCD. Il est prévu d'inclure 500 patients en 3 ans. Les inclusions vont débuter début 2016 après obtention des avis favorables CCTIRS, CNIL et CPP. Tous les patients avec un CCR MSI, quelque soit le stade sont incluables. Une collection biologique (blocs tumoraux) est associée aux données cliniques pour permettre l'étude de facteurs immunohistochimiques et moléculaires. Une indemnisation pour l'envoi des blocs tumoraux et le remplissage des eCRF est prévue.

Cette cohorte est ouverte à tous les centres français et nous comptons sur une participation nationale pour inclure le maximum de patients. Cela sera la plus importante base clinico-biologique réalisée sur les CCR MSI. Compte-tenu de la chimiorésistance de ces tumeurs, l'identification de marqueurs pronostiques et/ou prédictifs de réponse à la chimiothérapie est un enjeu majeur, afin de mieux définir les modalités de traitement de ces patients. Les résultats de cette cohorte serviront de base pour envisager des essais thérapeutiques dans les CCR MSI.

La collection biologique virtuelle de PRODIGE 9 doit devenir réelle

✸ Thomas APARICIO

Grâce à vous tous, l'étude clinique PRODIGE 9 a été un succès. Les résultats de l'analyse finale de l'étude devraient être disponibles en 2016. PRODIGE 9 est l'étude de la FFCD ayant inclus le plus grand nombre de patients en première ligne de chimiothérapie d'un cancer colorectal métastatique. Des premiers résultats d'analyses ancillaires radiologiques seront présentés aux JFHOD 2016 grâce à l'analyse centralisée des scanners réalisés à partir de la base d'imagerie « FFCD images » centralisée au CRGA de la FFCD à Dijon. Des résultats concernant la valeur prédictive du polymorphisme du VEGF seront également prochainement obtenus.

Pour aller au-delà de ces nombreux résultats, un financement complémentaire a été récemment obtenu pour mettre en place la collection des blocs tumoraux. L'anatomopathologiste qui apparaît sur le compte rendu anatomopathologique initial sera sollicité par le CRGA pour transmettre les blocs tumoraux que nous souhaitons centraliser au CRB EPIGENETEC dirigé par Pierre Laurent-Puig. Ceci va rendre possible les recherches translationnelles initialement prévues dans l'essai pour les patients qui ont acceptés de pariticiper à cette recherche « biologique ». Une analyse de l'ADN tumoral devrait permettre d'établir de nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs.

Il s'agit d'un enjeu important pour continuer à valoriser votre travail clinique.

D'autre part des renseignements complémentaires vont vous être demandés si vos patients ont eu une résection de la tumeur primitive : date de la résection de la tumeur primitive, réalisation d'une chimiothérapie adjuvante par monothérapie de fluoropyrimidine ou bithérapie avec oxaliplatine. En effet le délai de rechute et une chimiothérapie par oxaliplatine sont des facteurs pronostiques récemment identifiés. Merci d'avance de permettre aux ARC FFCD de recueillir ces informations

Merci à tous de votre participation

PRODIGE 28 (TIME)

Une plus forte mobilisation nécessaire

✸ Valérie BOIGE

Je coordonne l'essai PRODIGE 28 intitulé « Phase II randomisée comparant un traitement d'entretien par cetuximab seul à une pause thérapeutique en cas de cancer colorectal métastatique avec gène KRAS sauvage répondeur ou contrôlé après 8 cycles de FOLFIRI plus cetuximab » « TIME » (Treatment after Irinotecan - based frontline therapy : maintenance with Erbitux).

Cet essai de 1ère ligne est ouvert depuis janvier 2014 et a fait suite à PRODIGE 9 pour les patients ayant un **CCRM non muté RAS**

- Cette étude est la première évaluant l'intérêt d'un traitement d'entretien par cetuximab après chimiothérapie d'induction par FOLFIRI + cetuximab dans le cancer colorectal métastatique RAS sauvage. En effet, contrairement au bevacizumab, le cetuximab a été très peu évalué jusqu'à présent dans cette indication.
- Comme le montre l'essai PRODIGE 9, le FOLFIRI est un schéma facile à réintroduire en cas de progression après pause/traitement d'entretien car il n'entraine pas de toxicité cumulative.
- L'absence de fourniture du cetuximab a été un frein à la participation de plusieurs centres et par conséquent aux inclusions. **La fourniture du cetuximab est désormais acquise pour la phase de monothérapie et a dé-**

buté le 19 février 2015.

- **Il est possible d'inclure les patients sur la base des résultats du statut RAS issus de chaque centre investigateur**. Néanmoins, **la centralisation d'un bloc tumoral est impérative pour la recherche translationnelle** de l'essai. Par ailleurs, cette centralisation permet aussi, pour certains centres, d'obtenir les résultats du statut RAS plus rapidement (max 10 jours dès que le bloc est parvenu à la plateforme centrale de l'HEGP). La chimiothérapie de 1ère ligne commence chez tous le malades inclus par 4 mois (8 cures) de FOLFIRI + cetuximab.

Seuls les malades non progressifs à l'issue de ces 4 mois de traitements sont randomisés entre observation sans traitement versus poursuite du cetuximab seul jusqu'à progression.

L'objectif principal de cet essai de 1ère ligne est la survie sans progression à partir de la date de randomisation.

Contrairement à PRODIGE 9, la randomisation n'a lieu qu'au bout de 4 mois de traitement, ce qui permet d'exclure les malades de mauvais pronostic rapidement progressifs qui ne sont pas de bons candidats à la pause thérapeutique. La randomisation à 4 mois de traitement plutôt qu'à 6 mois permet d'éviter un « dropout » trop important de patients (près de 40 % dans l'essai DREAM). De plus, la réponse maximale est souvent atteinte à 4 mois de traitement.

L'avantage du FOLFIRI, peu évalué dans les essais stratégiques évaluant une pause thérapeutique, est l'absence de toxicité cumulative (notamment neurotoxicité avec le FOLFOX) pouvant empêcher la reprise du traitement à progression. L'avantage du cetuximab en maintenance thérapeutique est son activité antitumorale démontrée en monothérapie.

De gros progrès restent à faire dans le domaine des biomarqueurs prédictifs de la réponse/résistance aux traitements dans le CCRM. C'est pourquoi nous avons prévu une étude de recherche translationnelle qui comporte des prélèvements sanguins séquentiels dans le but d'évaluer (et de comparer) l'intérêt du dosage des cellules tumorales circulantes et celui de l'ADN tumoral circulant (avant et sous traitement).

Il est prévu d'inclure 168 malades pour un total de **134 patients à randomiser**.

Quarante centres sont ouverts en décembre 2015 mais seulement vingt centres sont actifs.

72 patients ont été inclus en décembre 2015 dont 35 randomisés, et ce malgré le déblocage de la situation problématique initiale de non fourniture du cetuximab par le promoteur pendant la période d'entretien thérapeutique en monothérapie, situation réglée depuis février 2015.

A noter qu'il est possible d'inclure les patients avec maladie « difficilement résécables » car beaucoup ne seront finalement pas opérés de leurs métastases et pourront être randomisés.

A contrario, la chirurgie n'est pas compromise car la randomisation n'a lieu qu'après 4 mois de chimiothérapie d'induction habituellement suffisants pour obtenir une réponse optimale. Si le patient devient opérable après 4 mois, il n'est donc pas randomisé.

En résumé il faut inclure dans cet essai de stratégie qui répondra à une question importante et qui permettra d'administrer du cetuximab en monothérapie à l'heure ou son déremboursement est discuté !

Prodige 25 (FOLFA)

✷ **Jean-Louis LEGOUX**

Dans l'essai PRODIGE 25-FOLFA, l'**aflibercept**, protéine de fusion recombinante, qui se lie au VEGF circulant, est associée au LV5FU2 et montrera peut-être un accroissement net de l'efficacité de cette chimiothérapie, sans toxicité importante.

Peuvent être inclus les patients âgés de **65 ans et plus**, présentant un adénocarcinome colo-rectal métastatique **sans une symptomatologie menaçante** qui exigerait une polychimiothérapie (critères du TNCD). Le risque de sous-traiter certains patients est limité par l'évaluation d'efficacité faite à deux mois, permettant de passer rapidement à une seconde ligne de traitement si nécessaire.

Les patients bénéficient ainsi d'une première séquence thérapeutique dont la **bonne tolérance** est bien connue, et peuvent s'acclimater à leur nouvelle vie rythmée par la venue en hôpital de jour toutes les deux semaines.

L'étude comporte un **aspect translationnel** très intéressant puisque sont explorés prospectivement les relations entre **antiangiogénique et lymphocytes T-régulateurs**, mais aussi un **facteur prédictif de « sur-efficacité du 5FU-monothérapie »** (polymorphisme 3R-3R de la thymidylate synthase).

Malgré vos efforts, les inclusions débutent toujours trop lentement aux yeux de l'investigateur principal… N'oubliez pas la stratégie thérapeutique d'escalade lors de vos RCP, et l'essai qui l'utilise !

ESSAI Prodige 30 (CLIMAT)

✸ Mehdi KAROUI - Iradj SOBHANI

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

Cette étude est très innovante et répond à une question posée depuis plusieurs années.

Il s'agit d'une étude résolument PRAGMATIQUE et afin de la rendre encore plus facile, nous avons élargis les inclusions aux patients avec métastases pulmonaires, ganglionnaires et/ ou une carcinose péritonéale localisée. Nous avons également enlevé les critères biologiques d'exclusion ! BREF, c'est devenu une étude TRÈS TRÈS SIMPLE !

Notre étude est résolument PRAGMATIQUE :

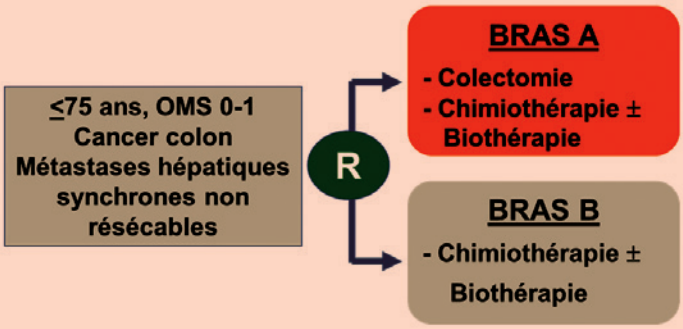
1 - **Les critères d'inclusion sont donc : les patients âgés ≤ 75 ans, OMS 0-1, porteurs d'un cancer colique avec métastases synchrones non résécables d'emblée**

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

3 - **Les patients inclus dans Prodige 30 peuvent être inclus dans un essai de première ligne métastatique sans période d'exclusion :** ce point est essentiel. Une fois randomisés dans Prodige 30 (colectomie oui *vs.* non), vous pouvez inclure les patients dans un autre essai.

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

SCHÉMA DE L'ESSAI



Quelques points importants :

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

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

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

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

❶ **Etude ancillaire radiologique**

(Coordonnée par Olivier Lucidarme)

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

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

❷ **Etude ancillaire biologique**

(coordonnée par Iradj Sobhani)

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

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

NOUS COMPTONS SUR VOTRE PARTICIPATION ACTIVE !!!!!!

DANS LE MONDE, D'AUTRES ESSAIS IDENTIQUES SONT EN COURS… NOUS DEVONS (NOUS POUVONS) ÊTRE LES PREMIERS À RÉPONDRE À LA QUESTION !

	PAYS		Début	OP	n	Métastases non résécables
Prodige 30 (Côlon, M. Karoui) GRECCAR 8 (rectum, E. Cotte)		France	2014 2015	SG 2 ans	278 284	sauf carcinose SNC, os
CCRe-IV		Espagne	2013	SG 2 ans	201	sauf carcinose SNC, os
CAIRO 4		Hollande	2012	SG	360	M+
SYNCHRONOUS		Allemagne Autriche	2011	SG 2 ans	800	sauf carcinose
NCT01978249		Corée	2013	SG 2 ans	480	sauf carcinose
NCT02149784		Chine	2014	SG 3 ans	480	M+

SITUATION DE L'ESSAI au 6 janvier 2016

26 patients inclus

Notre objectif : 278 patients randomisés

A ce jour, 54 centres sont ouverts aux inclusions Cette liste des centres n'est pas arrêtée…vous pouvez toujours nous contacter si vous souhaitez participer à l'étude !

CONTACTS

Mehdi KAROUI - Coordonnateurs de l'étude - 01 42 17 56 51 - *mehdi.karoui@psl.aphp.fr*

Iradj SOBHANI - Co-coordonnateur de l'étude - 01 49 81 23 62 - *iradj.sobhani@hmn.aphp.fr*

Olivier LUCIDARME - Etude ancillaire radiologique - 01 42 17 63 22 - *olivier.lucidarme@psl.aphp.fr*

Laura MORIZOT - TEC référent de l'étude APHP - 01 42 16 24 33 - *laura.morizot@psl.aphp.fr*

Didier BOUTON - Chef de projet Promoteur - APHP - 01 44 84 17 44 - *didier.bouton@drc.aphp.fr*

Anne BISSERY - Chef de projet APHP – 01 42 16 24 32 - *anne.bissery@psl.aphp.fr*

Nassima SCHMOLL - ARC APHP - 01 42 16 16 50 - *nassima.schmoll@psl.aphp.fr*

Marie MOREAU - Chef de projet FFCD - marie.moreau@u-bourgogne.fr

PRODIGE 43 (PACHA-01)

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque élevé de récidive hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale

Essai randomisé de phase II-III

✸ Julien TAÏEB

PACHA-01 est une étude de phase II/III randomisée multicentrique, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) à base d'oxaliplatine associée à du LV5FU2 systémique, chez les patients opérés (résection chirurgicale et/ou ablation thermique) d'au moins 4 métastases hépatiques colorectales (MHCCR) à risque élevé de récidive sur le critère suivant :

► Pour la phase II : survie sans récidive hépatique à 18 mois

► Pour la phase III : survie sans récidive à 3 ans, comparé à l'oxaliplatine plus LV5FU2 systémique

Les objectifs secondaires sont de :

► Déterminer la faisabilité d'administrer au moins 4 cycles d'oxaliplatine par voie artérielle hépatique (ou systémique) après traitement chirurgical d'au moins 4 métastases

► Déterminer la toxicité d'une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine par voie artérielle hépatique (ou systémique), comprenant les complications liées au cathéter artériel

► Déterminer l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine par voie artérielle hépatique sur la survie sans récidive et la survie globale et sur les modalités de rechute.

Le design de l'étude est basé sur une étude de phase II randomisée non comparative poursuivie en phase III après une analyse intermédiaire. En effet, après inclusion des 30 premiers patients, une analyse portant sur la faisabilité et la toxicité de la CIAH sera réalisée après 6 mois de suivi. Si le traitement expérimental (CIAH) est jugé faisable et sans risque majeur, l'étude sera poursuivie par une étude randomisée de phase III.

Les patients sont randomisés soit durant l'intervention chirurgicale, soit dans les 6 semaines suivant l'intervention, afin que la chimiothérapie adjuvante débute au maximum dans les 8 semaines suivant la chirurgie. Il s'agit d'une randomisation 1 : 1 entre :

- **BRAS A (STANDARD) : CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE SYSTÉMIQUE (FOLFOX)**

Commencée dans les 8 semaines suivant le traitement chirurgical, pour une durée maximale de 6 mois et d'au moins 3 mois, tous les 14 jours :

- Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 heures IV J1
- Acide folinique 400 mg/m² en 2 heures IV (durant la perfusion d'oxaliplatine) J1, suivi de 5FU bolus 400 mg/m² en 5-10 minutes IV J1 suivi de 5FU 2400 mg/m² IV en 46 heures.

- **BRAS B (EXPÉRIMENTAL) : CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE (IA) HÉPATIQUE ADJUVANTE + LV5FU2 SYSTÉMIQUE**

Commencée dans les 8 semaines suivant le traitement chirurgical, pour une durée maximale de 6 mois et d'au moins 3 mois, tous les 14 jours :

- Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 heures intra-artériel hépatique jour J1,
- Acide folinique 400 mg/m² en 2 heures IV J1 (durant la perfusion d'oxaliplatine), suivi de 5FU bolus 400 mg/m²

en 5-10 minutes IV J1 suivi de 5FU 2400 mg/m² IV en 46 heures.

Dans les 2 bras de traitement, les patients pourront reprendre la thérapie ciblée administrée en préopératoire (si tel est le cas).

Le design de l'étude est basé sur une étude phase II randomisée non comparative poursuivie en phase III après une analyse intermédiaire. En effet, après inclusion des 30 premiers patients, une analyse portant sur la faisabilité et la toxicité de la CIAH sera réalisée après 6 mois de suivi. Si le traitement expérimental (CIAH) est jugé faisable et sans risque majeur, l'étude sera poursuivie par une étude randomisée de phase III.

Il est prévu d'inclure 114 patients dans la phase II, et 106 patients supplémentaires dans la phase III, et 18 centres investigateurs ont été déclarés.

L'étude est ouverte à Gustave Roussy (promoteur) depuis juin 2015, 4 autres centres ont ouverts depuis le mois d'octobre 2015, et 10 patients ont été inclus.

FFCD 1404 (REGOLD)

Un nouvel essai d'oncogériatrie dans les cancers colorectaux métastatiques !

✸ Thomas APARICIO

Après les essais FFCD 2001-02 et PRODIGE 20, la FFCD initie un troisième essai évaluant le traitement des cancers colorectaux métastatiques spécifiquement chez les patients âgés.

L' essai FFCD 1404 (REGOLD) est une étude de phase II réservée aux patients de plus de 70 ans visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du régorafénib chez les patients âgés. Il n'existe actuellement pas d'étude évaluant ce traitement chez les patients âgés. L'étude d' enregistrement du régorafénib n'avait inclus qu' un faible nombre de patients de plus de 70 ans.

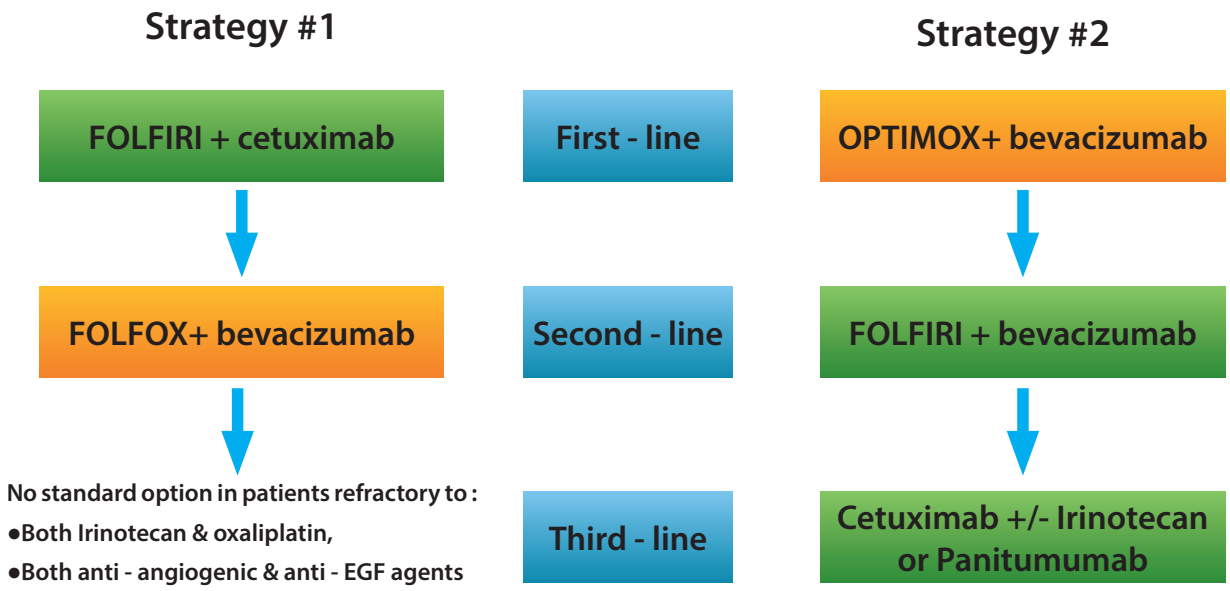
Le traitement par régorafénib est proposé dans les conditions de l' AMM chez des patients en bon état général en échec des chimiothérapies ou biothérapies autorisées. Le critère de jugement est le taux de contrôle tumoral 2 mois après le début du traitement.

En plus des critères de tolérance et d'efficacité, la qualité de vie et des paramètres gériatriques seront évalués. Une attention particulière devra être portée aux effets secondaires rapportés par les patients. Une étude ancillaire radiologique est prévue dans cette étude et necessitera la centralisation de l'imagerie sur la plateforme FFCD images de Dijon.

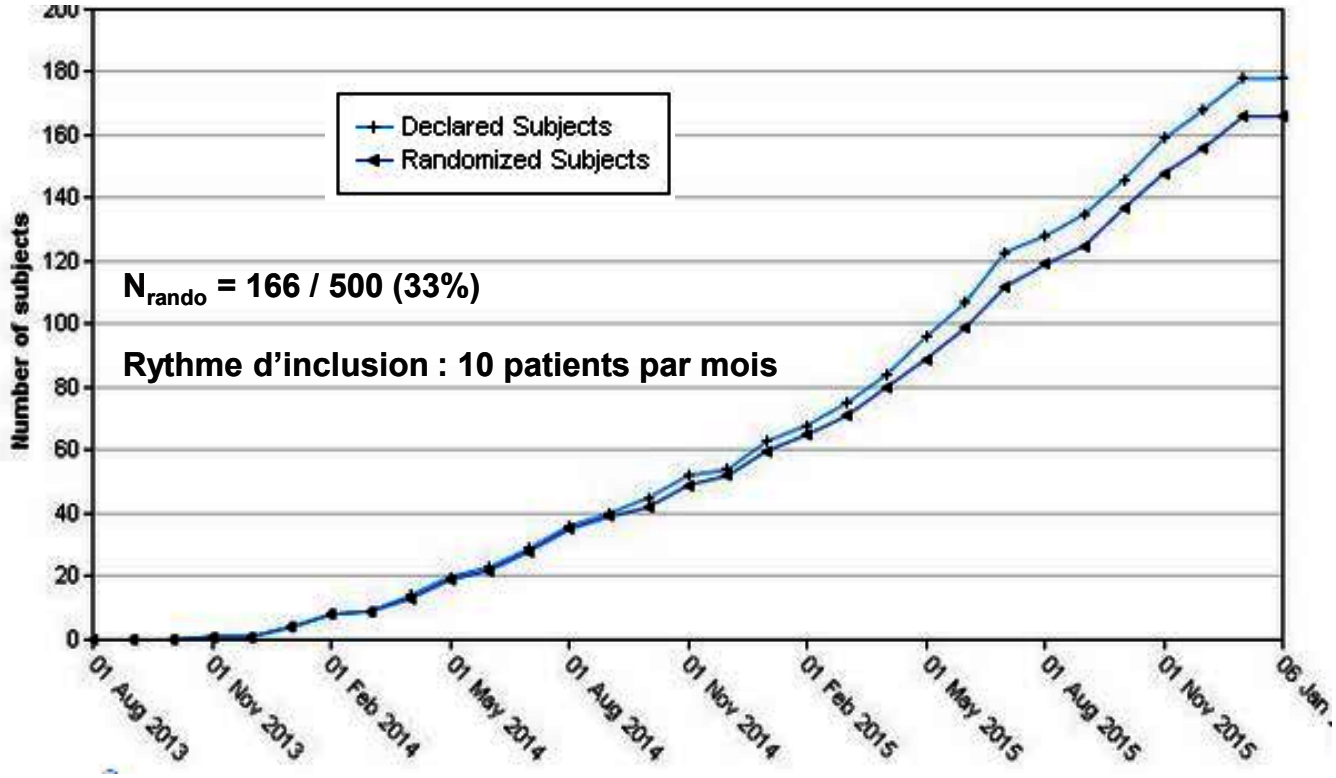
L'étude va démarrer courant 2016, merci à tous les investigateurs et à toutes vos équipes pour votre participation.

PRODIGE 39 (STRATEGIC-1)
Première étude PRODIGE promue par le GERCOR

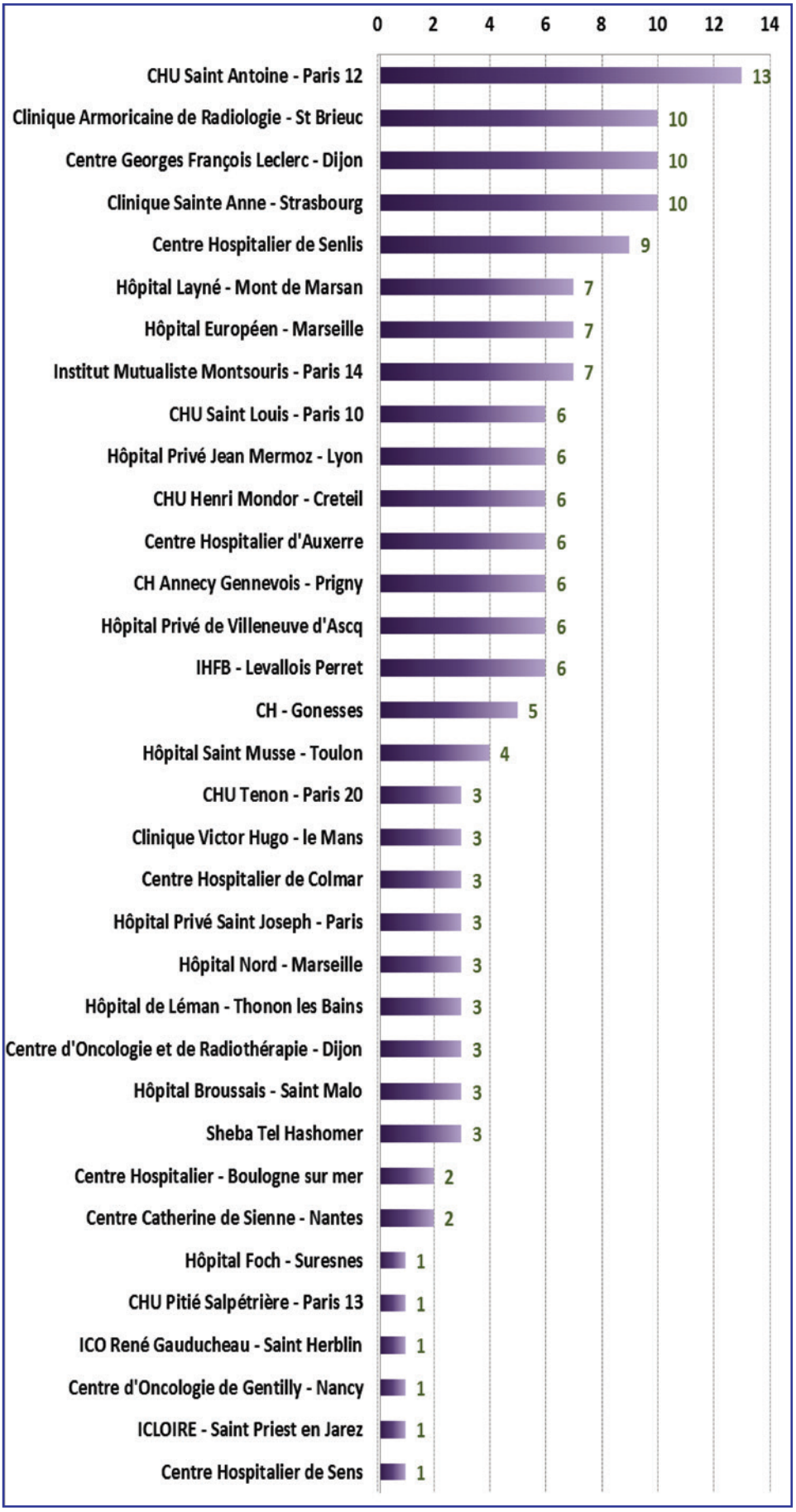
Randomized Phase III Multi-line Trial in Patients with WT RAS MCRC



Inclusions (6/1/2016)



Inclusions par centre



État des lieux

Pays participants : France, Israël, Irlande

Eligibilité : inclusion possible des patients dont le statut RAS n'est pas encore déterminé (pas de thérapie ciblée en attendant le statut) - Max 2 cycles

Inclusions : N=166/500 (33 %)

✶France : N=163 (36 centres actifs / 49 ouverts)

✶Israël : N=3 (1 centre ouvert)

✶Irlande : N=0 (1 centre ouvert)

Monitoring intensif en cours pour 1ère analyse intermédiaire prévue à 25 évènements (21 évènements le 06/01/2016)

Ouverture possible de nouveaux centres :

Mme Christine DELPEUT

Tél. : +33 1 40 29 85 07

Email : christine.delpeut@gercor.com.fr

Contacts

GERCOR

151, rue du Faubourg Saint-Antoine

75011 Paris, France - Metro Ledru-Rollin

Tél. : +33.1.40.28.85.00

Fax : +33.1.40.29.85.08

Mme Malika Attia

ARC Référent GERCOR

Tél. : +33.1.40.29.85.06

Email : *malika.attia@gercor.com.fr*

Mme Christine Delpeut

Responsable Opérations Cliniques et Affaires Réglementaires GERCOR

Tél. : +33.1.40.29.85.07

Email : *christine.delpeut@gercor.com.fr*

FFCD 1201 (DEBIRI)

Très belle dynamique !

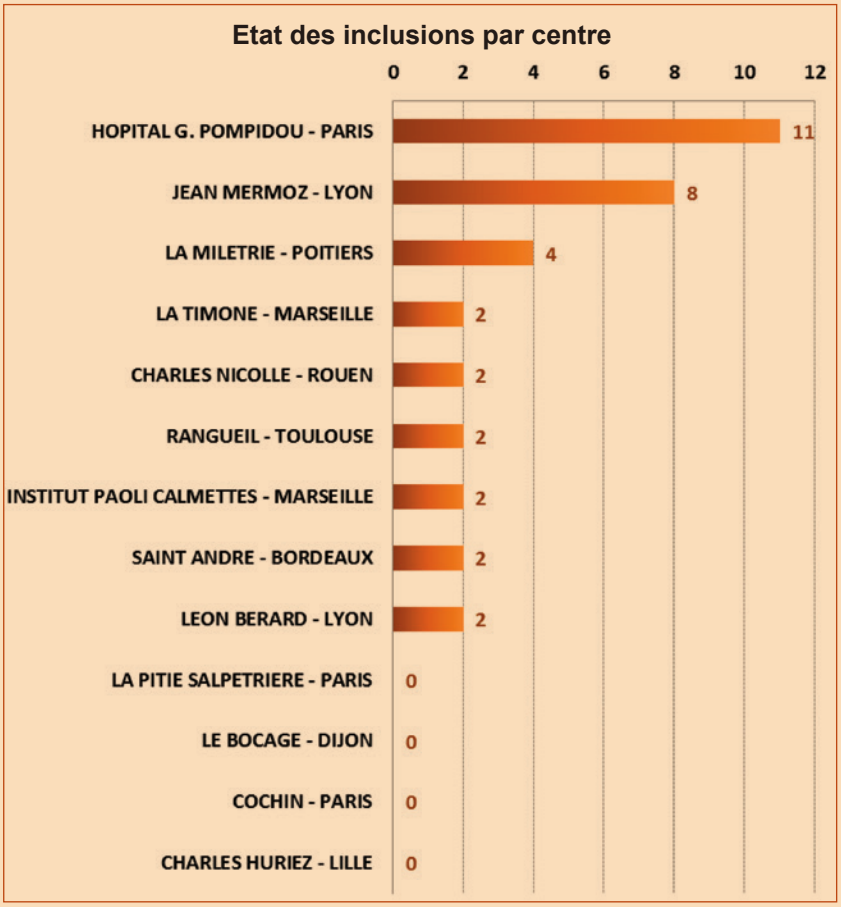
Traitement intra artériel par des microbilles chargées d'irinotecan (DEBIRI) concomitant a une chimiothérapie systémique par FOLFOX chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques non résécables - Phase II multicentrique non randomisée

✷ Julien TAÏEB

Environ 2/3 des inclusions prévues ont été à ce jour réalisées dans l'étude de phase II non randomisée, FFCD 1201 (DEBIRI), et il reste moins de 20 patients à inclure.

Ce traitement par chimioembolisation combiné au FOLFOX chez les patients ayant des métastases hépatiques non opérables montre, dans notre expérience, des réponses profondes et durables, et de nombreux patients ont été réséqués dans les suites de cette première ligne.

Concernant la tolérance, un récent amendement permet de faire le traitement non pas en 2 séances, mais en 4 séances, permettant de traiter un seul lobe à chaque séance.
Cette pratique a permis de diminuer considérablement la sévérité du syndrome post-embolisation et les complications liées aux perfusions extra-hépatiques, telles que les pancréatites. Le traitement en 2 séances reste bien sûr une option, et reste au choix de l'investigateur, surtout si l'atteinte est modérée et le risque de syndrome post-embolisation jugé minime.



Enfin, si vous rencontrez encore des freins à l'inclusion, nous vous remercions de nous en faire part afin que nous puissions essayer de vous aider à les résoudre.

Pour votre information, une cohorte prospective sur les pratiques DEBIRI sera lancée prochainement sur le site de la FFCD (*www.ffcd.fr*).

ÉTAT D'AVANCEMENT DE L'ESSAI au 16/12/2015

► 35 patients inclus

NOUVEAUX CENTRES OUVERTS EN 2016

- Hôpital Michallon - Grenoble
- Hôpital Edouard Herriot - Lyon
- Saint Joseph - Paris
- Avicennes - Bobigny

Essai GRECCAR 12

Optimisation de la réponse pour la préservation d'organe dans le cancer du rectum : chimiothérapie néoadjuvante et radiochimiothérapie versus radiochimiothérapie

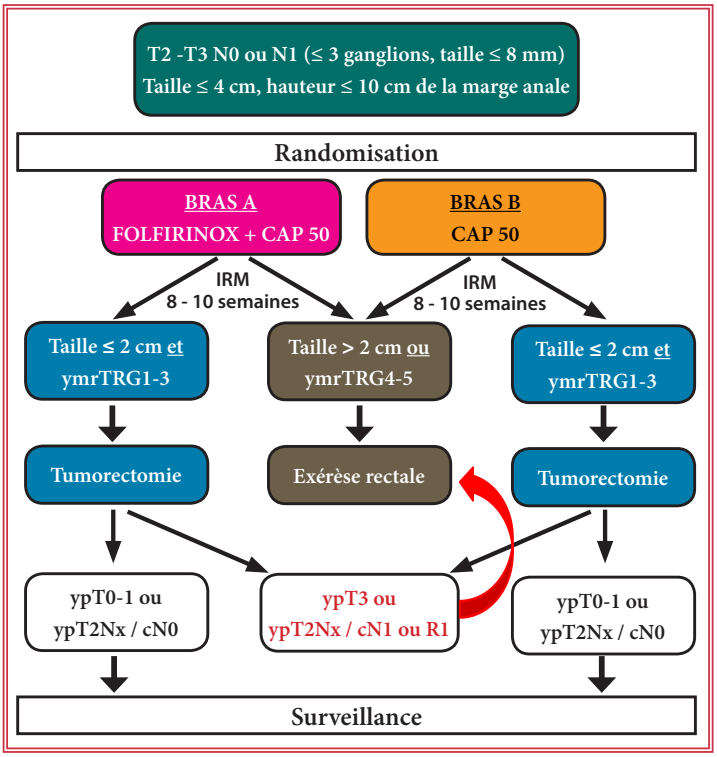
✸ Eric RULLIER

L'essai GRECCAR 12 est **en cours d'ouverture administrative** dans toute la France.

Il fait suite à l'essai GRECCAR 2, qui a randomisé les patients bons répondeurs après CAP 50 en tumorectomie trans-anale versus résection rectale (résultats favorables à cette nouvelle stratégie en cours de publication).

L'objectif de cet essai sera d'augmenter la préservation d'organe, par l'optimisation de la réponse tumorale, reposant sur quelques nouvelles stratégies :

- ✓ L'intensification du traitement néoadjuvant
  mFolfirinox 4 cures + CAP 50 *vs* CAP 50
- ✓ Une meilleure évaluation radiologique par IRM
  Evaluation du grade de régression **TRG**
  Bons répondeurs = Taille ≤ 2 cm **et** TRG1-3
  Mauvais répondeurs = Taille > 2 cm **ou** TRG 4-5
- ✓ Une chirurgie à 10 semaines
  Exérèse locale chez les bons répondeurs
  Résection rectale chez les mauvais répondeurs
- ✓ Une simple surveillance des ypT0-1/cNx et ypT2Nx/cN0



OBJECTIF PRINCIPAL

Comparer le taux de préservation d'organe entre chimiothérapie et radiochimiothérapie néoadjuvante *vs*. radiochimiothérapie, 1 an après la chirurgie

OBJECTIFS SECONDAIRES

Observance et sécurité des traitements, taux de réponse clinique, radiologique et pathologique complète, taux de chirurgie curative, morbidité chirurgicale à 1 an, qualité de vie à 1 an, taux de récidive locale et survies à 3 ans, facteurs de prédiction de réponse radiologique, pathologique et biologique par miCRA

PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION

- Tumeur cT2T3
- Tumeur N0 ou N1 (≤ 3 ganglions, taille ≤ 8 mm)
- Taille tumorale ≤ 4 cm (à l'IRM)
- Localisation ≤ 10 cm de la marge anale
- Pas de métastase
- Patient ≥ 18 ans
- Patient opérable, susceptible de recevoir une radiothérapie et une chimiothérapie.
- Pas d'antécédents d'angine de poitrine même contrôlée ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque
- Pas de neuropathie périphérique > grade 1

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

218 patients à inclure en 3 ans, avec l'aide de 25 centres français

L'actualité sur les cancers du canal anal

✸Véronique VENDRELY

L'année 2016 commence avec le passage en phase 2 de l'essai FFCD 0904 et l'ouverture de la cohorte ANABASE :

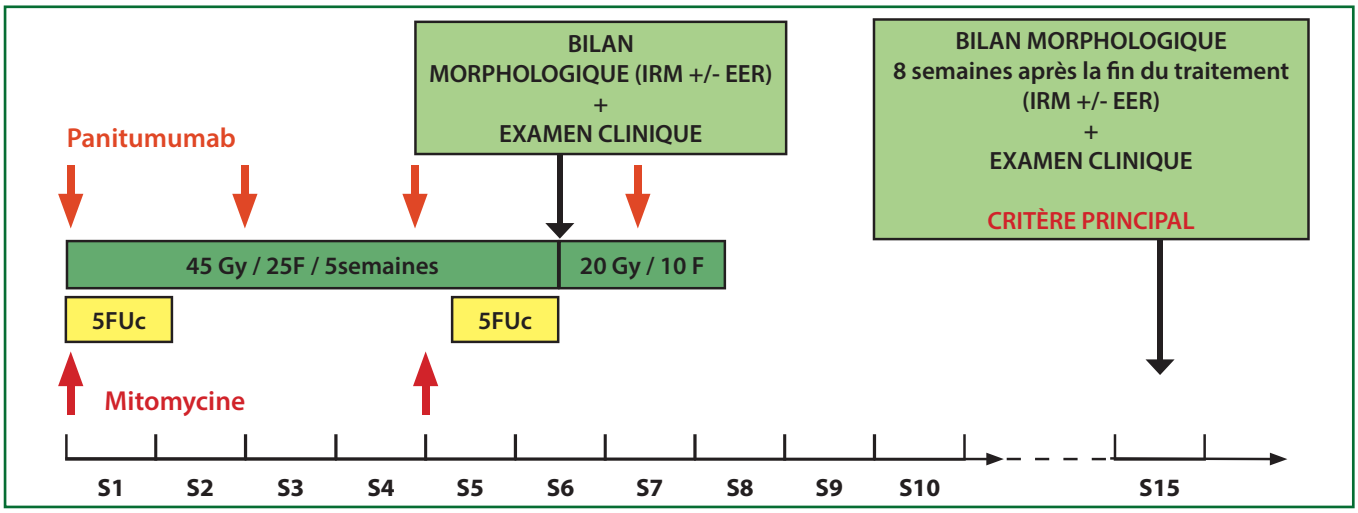
ESSAI FFCD-0904 PASSAGE EN PHASE II

Après une phase I prudente, ré-ouverture aux inclusions prévue en janvier 2016 (45 patients à inclure).

On rappelle qu'il s'agit d'un essai de radiochimiothérapie associée au panitumumab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes localement évolués (T2 > 3 cm ou N+) du canal anal.

Le traitement se fera en radiothérapie avec modulation d'intensité (obligatoire) sans pause planifiée (pause uniquement en cas de toxicité) avec les doses suivantes :

- panitumumab 3 mg/kg (J1, J15, J29)
- Mitomycine 10 mg/m^2 (J1 et J29)
- 5Fu 400 mg/m^2 sur 4 jours (J1-4 et J29-32).



COHORTE ANABASE : ETUDE DES SURVIES ET DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE CANCER DU CANAL ANAL

Il s'agit d'une cohorte prospective, multicentrique ouverte à l'inclusion de tous les patients pris en charge pour cancer du canal anal quel que soit leur stade (du T1 pris en charge en proctologie au patient métastatique). L'objectif principal est l'évaluation de la survie sans récidive à 3 ans, les modes de prise en charge sont laissés au libre choix de l'investigateur. Les objectifs secondaires comportent la survie sans colostomie et la survie globale à 3 ans, l'évaluation des pratiques en fonction de l'âge, du stade et du statut VIH, l'étude de facteurs pronostics, la description des modalités de surveillance, les toxicités tardives et les modalités de prise en charge des cancers métastatiques ou en récidive locale après radiochimiothérapie. Nous attendons de cette étude un état des lieux des pratiques relatives à ce cancer peu fréquent et nous comptons sur votre dynamisme pour inclure vos patients.

Rappelons enfin l'essai Epitope HPV02, phase 2 promue par le GERCOR, qui évalue une chimiothérapie par DCF chez les patients métastatiques ou en récidive après radiochimiothérapie.

En 2016, quel que soit le stade de vos patients atteints de cancer du canal anal, ils peuvent être inclus dans un essai ou une cohorte.

A l'heure des bonnes résolutions, pensez à les inclure !

LE CANCER BORDERLINE DU PANCRÉAS
Un nouvel essai clinique

✷ Thierry CONROY

L'essai thérapeutique PRODIGE 44 (PANDAS) est une étude de phase II randomisée multicentrique menée chez les patients atteints de cancer du pancréas « borderline » visant à déterminer le taux de chirurgie R0 après chimiothérapie préopératoire de type mFolfirinox, suivie ou non d'une radiochimiothérapie préopératoire (50,4 Gy + Capécitabine). Les patients seront inclus après relecture extérieure d'un scanner avec injection de produit de contraste et coupes fines sur le pancréas, pour confirmer le caractère potentiellement résécable, « borderline » selon les critères NCCN 2015. La chirurgie sera systématique pour les patients non métastatiques à l'issue du traitement néoadjuvant.

L'autorisation ANSM a été obtenue le 10 novembre 2015 et le CPP a donné un avis favorable le 3 septembre 2015. L'étude devrait être ouverte début 2016 et sera limitée initialement à 8-10 centres (dans l'attente d'un éventuel budget du PHRC cancer 2015). Il est prévu d'inclure 90 patients pour une vingtaine de centres potentiels, si le budget du PHRC-K est obtenu. L'étude est soutenue par la Ligue Nationale contre le Cancer et le Cancéropôle Grand Est.

* Pancreatic Adenocarcinoma Network : Development of Active Strategies

Pourquoi faut- il poursuivre NEOPAN ?

✷ Michel DUCREUX

NEOPAN a pour objectif d'évaluer dans le cancer du pancréas avancé, l'efficacité du Folfirinox versus le traitement de référence par gemcitabine. Compte tenu des résultats de l'essai LAP07 mené par le GERCOR, il a été décidé après un sondage des centres participants de laisser l'option libre à chaque centre (et bien à chaque centre, pas au choix pour chaque malade) de s'arrêter au bout de six mois, de poursuivre par une chimiothérapie d'entretien ou de faire une radiochimiothérapie de clôture.

NEOPAN est ouvert aux inclusions depuis mars 2015. Au cours de l'année, 23 centres ont été ouverts aux inclusions. Malgré cela, seul 9 centres ont inclus pour un total de 12 patients inclus en 2015.

On pourrait déjà affirmer que le meilleur traitement de référence du cancer du pancréas avancé est le Folfirinox que notre groupe a démontré dans l'essai piloté par Thierry Conroy, comme supérieur à la gemcitabine pour les patients avec une forme métastatique.

Ce serait à mon avis une erreur pour plusieurs raisons :

- La première est l'absence de toute donnée comparative concernant les « vrais » cancers du pancréas localement avancé et traités par Folfirinox, même s'il est vraisemblable qu'un taux de réponses objectives supérieur sera observé
- La seconde est la spécificité de la maladie « cancer du pancréas localement avancé », spécificité que nous n'avons pas arrêté de défendre et que nous serions prêt aujourd'hui à abandonner sans raison
- La troisième est le possible effet séquence que l'on peut imaginer observer en traitant un cancer du pancréas localement avancé

par gemcitabine qui est suivie en cas d'évolutivité métastatique par la meilleure chimiothérapie connue dans cette situation, le Folfirinox. Dans l'éventualité inverse, il faut bien reconnaitre que traiter par gemcitabine (ou même par gemcitabine nab-paclitaxel pour les plus chanceux) offre a priori moins de perspectives d'efficacité durable

- La survie globale des patients y compris dans le bras gemcitabine était de plus de 15 mois dans l'essai LAP07 (certes pour des patients sélectionnés ayant pu aller jusqu'à la seconde randomisation…), le traitement séquentiel de ces patients ayant peut être permis ce bon résultat (*cf.* argument précédent), il n'y a donc pas de perte de chance…

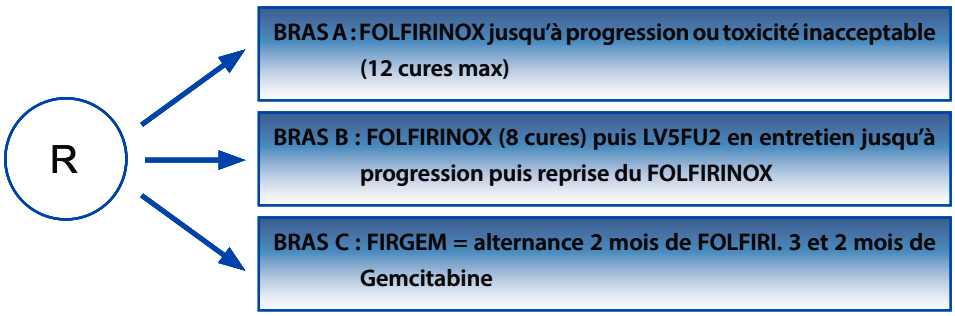
Enfin, je voudrais insister sur le fait que je commence à constater une véritable dérive dans les indications chirurgicales en cas de cancer du pancréas. Je ne veux en aucun cas réveiller ici un vieux et inutile débat entre traitement médical et traitement chirurgical. Seule la chirurgie est capable de guérir les quelques rares malades qui survivent. Cependant il ne faut pas aller jusqu'à dire tout cancer du pancréas est résécable jusqu'à preuve du contraire et faire des traitements néoadjuvants lourds et inutiles à des patients qui vont survivre à peine plus d'un an. Les critères de définition des cancers du pancréas « borderline résécables » ou « résécables potentiellement » sont donc à bien connaître pour éviter d'exclure de NEOPAN des malades qui ont clairement un cancer du pancréas localement avancé.

En conclusion, l'essai est lancé, il est financé par un PHRC, il a une logique par rapport au développement du Folfirinox dans notre groupe (essais pour les formes métastatiques, les formes locales, les formes localement avancées, les limites de la résécabilité) et par rapport à la démonstration rigoureuse d'une extension éventuelle des indications de ce protocole, il faut donc inclure…

PRODIGE 35 (PANOPTIMOX)

✸Laetitia DAHAN

L'essai PRODIGE 35 avance bien grâce à vous tous. Cette phase II randomisée qui compare 3 bras de traitement dans les ADK pancréatiques métastatiques doit inclure 276 patients et compte ce jour 156 inclusions.



L' objectif de cet essai est double : évaluer la place du schéma FIRGEM des les résultats sont encourageants et valider une chimiothérapie d'entretien dans cette indication comme c'est le cas dans le cancer du côlon. En effet la neurotoxicité limitante du Folfirinox est un problème du quotidien, et le passage à un allègement thérapeutique est pratiqué par de nombreuses équipes. Si le rythme d'inclusion se maintient, l'essai devrait être clos dans moins d'un an. Merci à tous pour votre dynamisme et encore un petit effort !

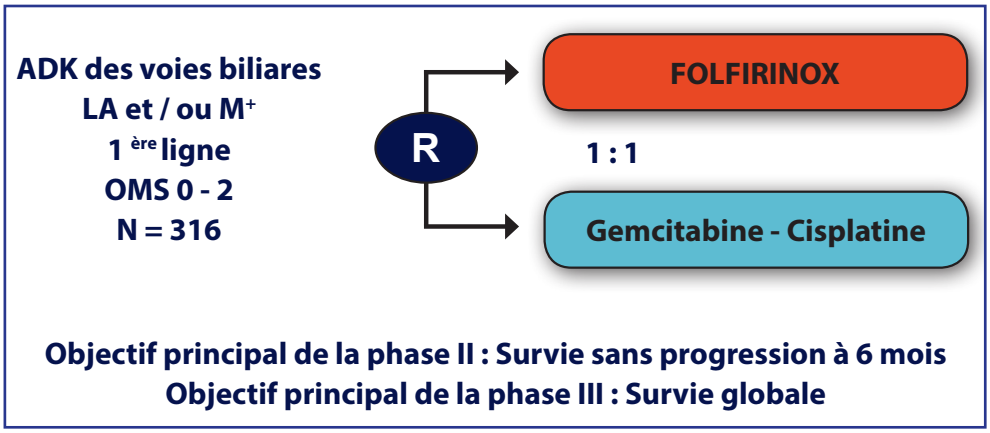
PRODIGE 38 (AMEBICA)

ETUDE DE PHASE II/III RANDOMISEE, EVALUANT LA TOLERANCE ET L'EFFICACITE DU FOLFIRINOX MODIFIE VERSUS LE GEMCIS DANS LES TUMEURS DES VOIES BILIAIRES LOCALEMENT EVOLUEES, NON RESECABLES ET/OU METASTATIQUES

- **Coordinateur : J-M. Phelip**
- **Co-coordinateur : D. Malka, C. Neuzillet**

Les cancers des voies biliaires sont au 6ème rang des cancers digestifs. Ils sont graves car souvent diagnostiqués à un stade localement avancé et/ou métastatique. Leur prise en charge est complexe et multidisciplinaire (endoscopie interventionnelle, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie). Les progrès ont été modestes ces 20 dernières années même si une chimiothérapie de référence, associant la gemcitabine et le cisplatine (gemcis), a montré dans un essai de phase III une amélioration significative de la SG par rapport à la gemcitabine seule (11,7 mois *vs* 8,1 mois, HR 0,64 [0,52 - 0,80]) (***1***). Depuis cette combinaison est devenue le traitement de référence.

Parallèlement à ces avancées, le folfirinox a démontré une amélioration significative de la SG par rapport à la gemcitabine dans les cancers du pancréas métastatiques (11,1 mois versus 6,8 mois, HR= 0,57 [0.45 - 0,73], $p<0.0001$) (***2***). En raison des similitudes biologiques, thérapeutiques et pronostiques des cancers des voies biliaires, il nous a paru pertinent d'évaluer en phase II-III le folfirinox à la chimiothérapie standard de type gemcis dans les cancers des voies biliaires avancées et/ou métastatiques.



Design de l'essai PRODIGE 38 (AMEBICA-01)

Cet essai labellisé PRODIGE 38 (AMEBICA - 01) a pour objectif principal le taux de patients en vie sans progression radiologique à 6 mois pour la phase II et la survie globale pour la phase III. Il s'adresse à des patients de plus de 18 ans, en EG conservé (OMS < 2), ayant un cancer des voies biliaires intra ou extra-hépatique ou de la vésicule, localement avancé non résécable et/ou métastatique avec au moins une lésion mesurable de plus de 10 mm. Au total 316 patients devront être randomisés pour démontrer une amélioration de 4 mois de la SG (11 mois à 14 mois). Une stratification est prévue sur le centre, le stade et la localisation de la tumeur ainsi que sur la réalisation de traitements antérieurs (chirurgie +/- RT+ +/- CT adjuvante). Une recherche translationnelle biologique menée sur les plasmas et prélèvements tumoraux permettra de déterminer des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement.

Bibliographie :

1- Valle J, Wasan H, Palmer D et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010 ; 362 :1273-81

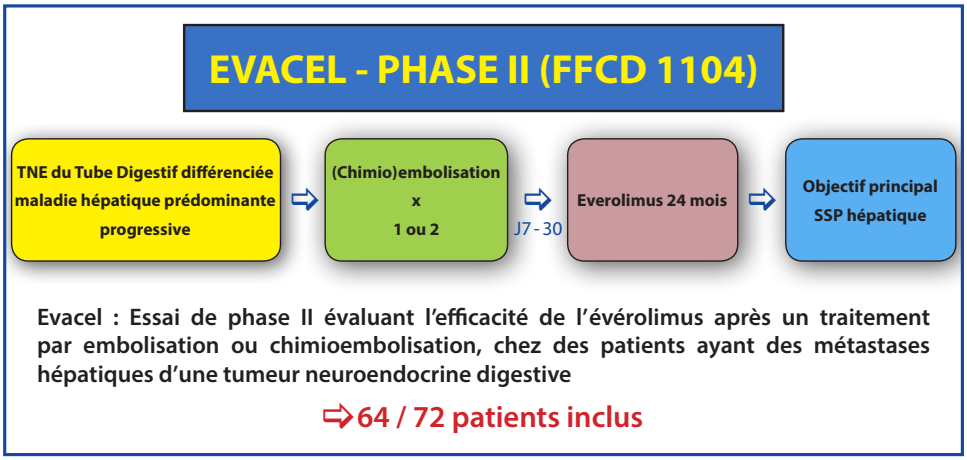
2- Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. Folfirinox versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011 ; 364 :1817-25

FOCUS SUR LES TUMEURS NEUROENDOCRINES

✸Thomas Walter

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

Pour les TNE du tube digestif, la phase II monobras **EVACEL (FFCD 1104)** teste l'apport de l'everolimus après une (chimio)-embolisation de métastases hépatiques de TNE bien différenciées du grêle. 64 patients ont été inclus à ce jour sur les 72 prévus.

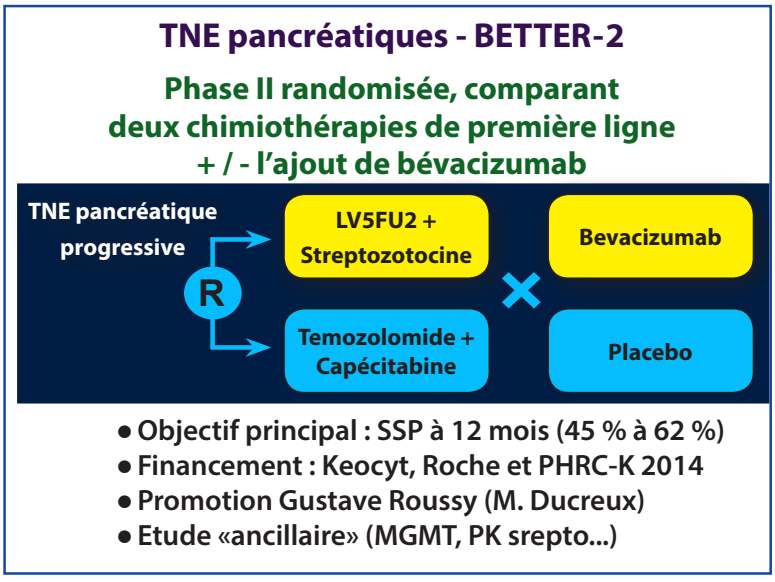


Les patients doivent être naïfs d'everolimus et de (chimio)-embolisation (CE). La mise en route de l'everolimus dans les 30 jours qui suivent la CE n'est pas toujours possible du fait du syndrome post-embolisation et des complications de la CE. La deuxième séance de CE n'est pas toujours réalisable non plus. Cette étude devrait se terminer durant le premier trimestre 2016. Les patients qui ont des métastases extra-hépatiques (carcinose, os…) sont incluables (les lésions hépatiques doivent être prédominantes) et la prescription d'everolimus donne l'opportunité d'un traitement systémique de ces lésions extra-hépatiques. Le critère principale d'évaluation est la survie sans progression hépatique à 24 mois, les critères secondaires sont la survie sans progression, la survie globale, la tolérance, la réponse objective.

Les **études françaises BETTER**, testant le bévacizumab associé à une chimiothérapie (capecitabine + bevacizumab pour les TNE du tube digestif et 5FU-streptozotocine pour les TNE pancréatiques), publiées en 2014, ont montré des durées médianes de survie sans progression très intéressantes (24 mois) en première ligne de TNE progressives dans des études de phase II mono-bras. L'étude BETTER-2, va évaluer dans une phase II randomisée, chez des patients atteints d'une TNE pancréatique métastatique, deux problématiques :

1) l'apport du bévacizumab associé à une chimiothérapie dans les TNE ;

2) la comparaison de 2 schémas de chimiothérapie, à base d'alkylant (streptozotocine ou témozolomide), une tout en intra-veineux versus une tout en per-os.

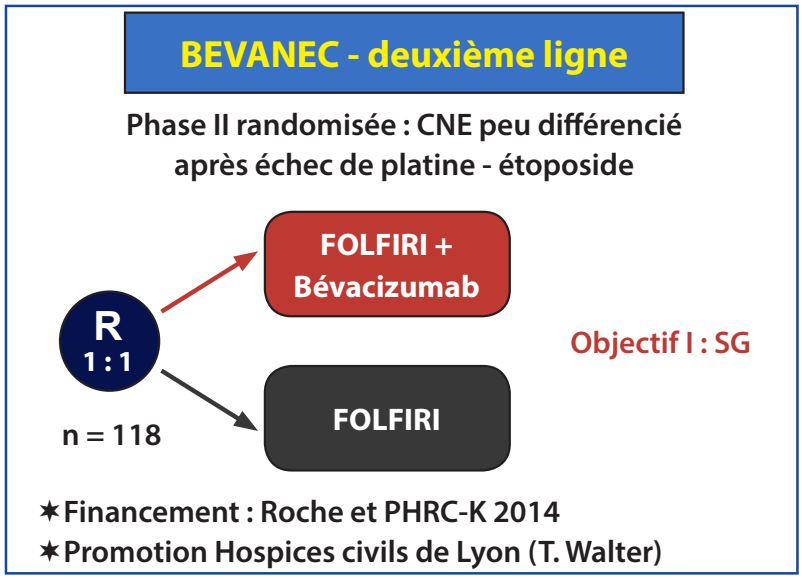


Il faut noter que le schéma d'administration de la streptozotocine proposé est optimisé par rapport à son AMM, puisque plus adapté à notre pratique d'oncologie digestive d'hôpital de jour,

avec une administration toutes les 2 semaines, sous la forme d'un LV5-FU2-Streptozotocine. Cette étude a obtenu un financement PHRC 2014 et devrait pouvoir inclure son premier patient avant la fin de l'année 2016. Cette étude permettra aussi d'évaluer de manière prospective l'intérêt du statut MGMT pour prédire la réponse aux alkylants.

Concernant les **carcinomes neuroendocrines peu différenciés**, l'inclusion dans la cohorte FFCD (*www.cepd.fr*) est terminée. Près de 300 patients ont été inclus. Nous vous en remercions ! Le papier est en cour d'écriture. Il reste à poursuivre les relectures TENPATH. Cette relecture par nos pathologistes référents sera la vraie plus-value par rapport à l'étude rétrospective NORDIC, déjà publiée. Dans cette cohorte, la chimiothérapie de 2ème ligne la plus réalisée, après échec du platine-étoposide, est le Folfiri avec une survie sans progression de l'ordre de 4 mois.

L'**étude BEVANEC** se propose d'évaluer le Folfiri dans une étude prospective de phase II, mais aussi l'apport du bévacizumab dans cette population de patients atteints d'un carcinome neuroendocrine peu différencié gastroentéropancréatique. Le pronostic très sombre de ces tumeurs en 2ème ligne thérapeutique permet de prendre la survie globale comme critère principale. Cette étude a obtenu un financement PHRC 2014 (Roche fournit le bévacizumab) et devrait pouvoir inclure son premier patient avant la fin de l'année 2016. Les Hospices civils de Lyon assumeront la promotion et la conduite opérationnelle de cette étude.



Une enquête nationale de pratiques professionnelles sur le dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) pour éviter les toxicités sévères aux fluoropyrimidines va prochainement être lancée par la FFCD. Cette enquête s'inscrit dans le cadre d'un projet fédératif plus large financé par l'INCa (PHRC FUSAFE 2015-2017) dont le but est de fournir aux autorités de santé les éléments nécessaires à une prise de décision pour un éventuel déploiement de ces tests à l'échelle nationale. La FFCD est partenaire de ce projet pour la gestion de cette enquête (lancement de l'enquête et exploitation statistique des données). Par ailleurs, cette enquête bénéficie du soutien de nombreuses autres fédérations de professionnels de santé (GERCOR, ANGH, GORTEC, UNICANCER).

En pratique, il s'agit de répondre à un questionnaire en ligne (durée environ 10 min, enquête anonymisée).

L'analyse de nos pratiques individuelles est indispensable à l'aboutissement de ce projet. Les résultats de ce projet devraient permettre de nous aider à l'avenir dans notre pratique du dépistage du déficit en DPD. L'équipe de coordination de la FFCD vous remercie vivement par avance pour votre participation.

NEWSLETTER DU GROUPE UNICANCER GASTRO INTESTINAL (UCGI)

DECEMBRE 2015

PRODIGE 17 - ACCORD 20

ESSAI CLOS AUX INCLUSIONS

Essai de phase II randomisé multicentrique évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie seule ou combinée à l'AMG 102 ou au Panitumumab en traitement de première ligne chez des patients atteints d'adénocarcinome œsogastrique localement avancé (non résécable) ou métastatique

Coordination scientifique :

Coordonnateur de l'essai : Docteur David MALKA

Co-coordonnateur de l'essai : Professeur Julien TAIEB

Objectif principal :

Evaluer le taux de survie sans progression (SSP) à 4 mois

Objectifs secondaires :

- Evaluer la survie sans progression et la survie globale
- Evaluer le temps jusqu'à progression
- Evaluer le taux de réponse objective tumorale et sa durée
- Evaluer le taux de contrôle tumoral et la tolérance du traitement

PRODIGE 7 - ACCORD 15

ESSAI CLOS AUX INCLUSIONS

Essai de phase III évaluant la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP) après résection maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique.

Coordination scientifique :

Coordonnateur de l'essai : Docteur François QUENET

Co-coordonnateurs de l'essai : Professeur Dominique ELIAS - Professeur Olivier GLEHEN

Objectif principal :

Comparer la survie globale chez les patients porteurs d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale, ayant fait l'objet d'une résection chirurgicale complète macroscopiquement ou suboptimale (laissant en place un tissu tumoral résiduel ≤1mm) et bénéficiant d'un traitement maximal avec chimiohyperthermie (c'est-à-dire chirurgie maximale + chimiohyperthermie + chimiothé-

rapie systémique pré ou postopératoire) ou d'un traitement maximal sans chimio-hyperthermie (c'est-à-dire chirurgie maximale + chimiothérapie systémique pré ou post-opératoire).

Objectifs secondaires :

- Evaluer la survie sans récidive
- Evaluer les toxicités au traitement (CTC-AE v3.0)
- Evaluer la morbidité dont les complications chirurgicales
- Evaluer les facteurs pronostiques de la survie

PRODIGE 14 - ACCORD 21

ESSAI CLOS AUX INCLUSIONS

Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant le meilleur protocole de chimiothérapie associée à une thérapie ciblée choisie selon le statut KRAS dans les métastases hépatiques initialement non résécables des cancers colorectaux métastatiques (CCRM).

Coordination scientifique :

Coordonnateur de l'essai : Professeur Marc YCHOU

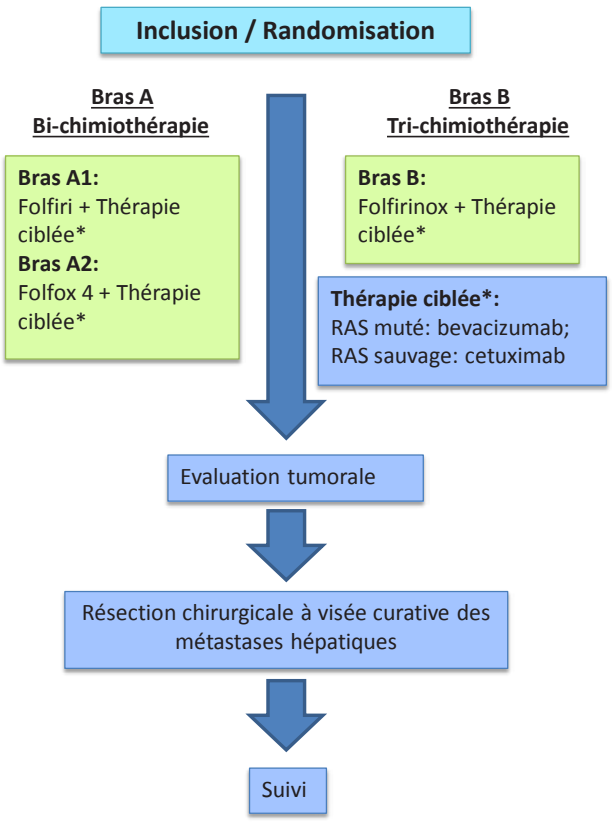
Co-coordonnateur de l'essai : Professeur René ADAM

Objectif principal :

Comparer les taux de résection (R0 ou R1) des métastases hépatiques entre le bras contrôle (bichimiothérapie + thérapie ciblée) versus le bras expérimental (trichimiothérapie + thérapie ciblée), la thérapie ciblée étant choisie selon le statut KRAS.

Analyse du critère principal

⇨ Présentation prévue à l'ASCO 2016



Total inclusions	Date 1ère inclusion	Fin des inclusions
256	9/2/2011	30/4/2015

PRODIGE 18 - ACCORD 22

ESSAI CLOS AUX INCLUSIONS

Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie standard à base de Fluoropyrimidine associée au Cétuximab ou au Bevacizumab, chez des patients KRAS sauvage, atteints d'un cancer colorectal métastatique, en progression après une 1ère ligne de traitement avec Bévacizumab.

Coordination scientifique :

Coordonnateur de l'essai : Professeur Jaafar BENNOUNA

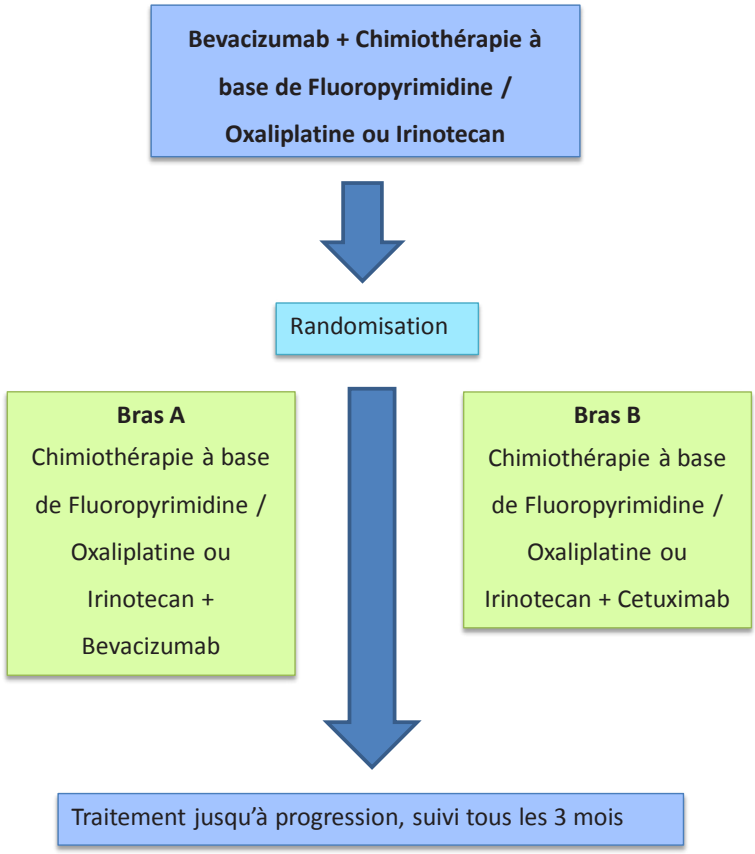
Co-coordonnateur de l'essai : Professeur Mohamed HEBBAR

Objectif principal :

Evaluer la survie sans progression (SSP) à 4 mois.

Analyse du critère principal

⇨ Présentation prévue à l'ASCO 2016



Total inclusions	Date 1ère inclusion	Fin des inclusions
132	14/12/2010	5/5/2015

PRODIGE 28 - UCGI27 (TIME)

Étude de phase II randomisée comparant un traitement d'entretien par Cetuximab seul à une pause thérapeutique en cas de cancer colorectal métastatique avec gènes KRAS et NRAS sauvages répondeur ou contrôlé après 8 cycles de FOLFIRI plus cetuximab

TIME (traitement après une thérapie de première ligne à base d'Irinotécan : Erbitux en entretien)

Coordination scientifique :

Coordonnateur de l'essai : Docteur Valérie BOIGE

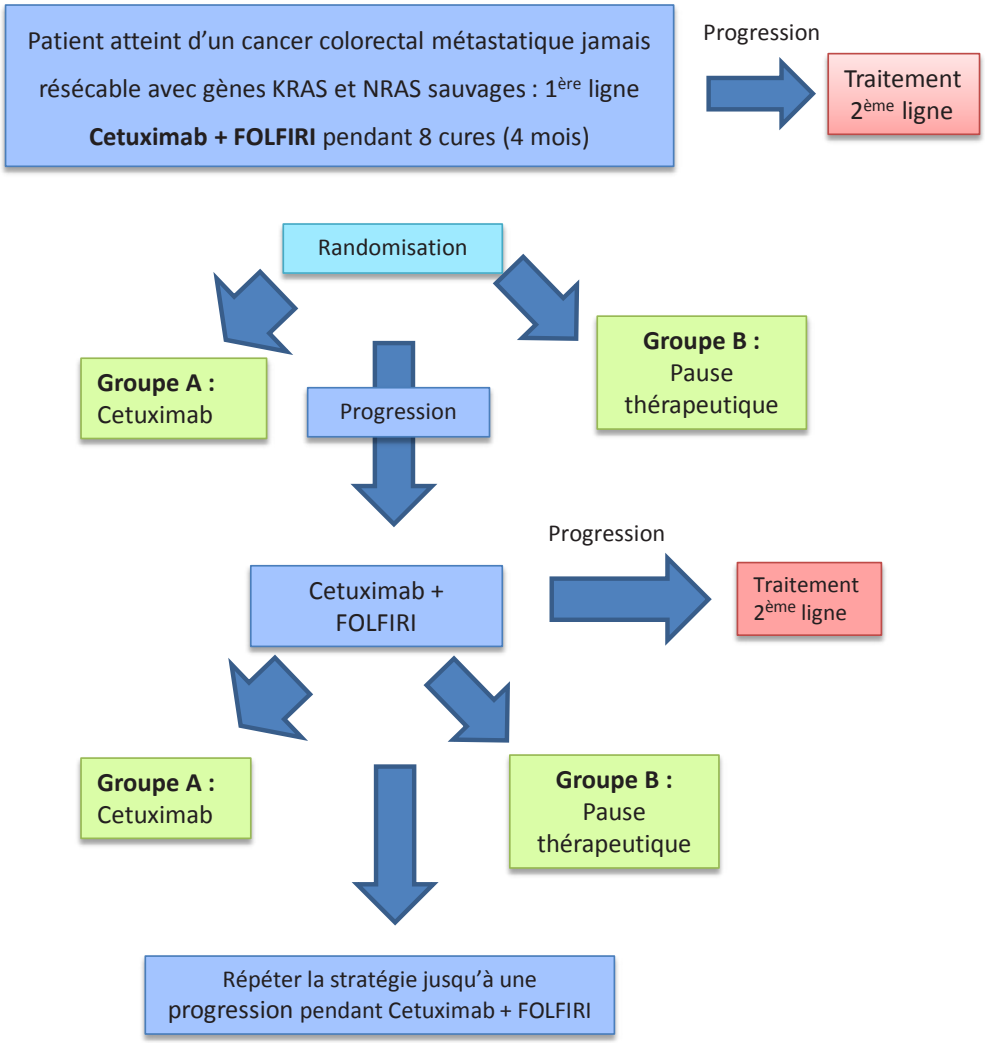
Co-coordonnateur de l'essai : Professeur Olivier BOUCHE

Objectif principal :

Recueillir les premières informations relatives à l'efficacité du cetuximab en agent unique en tant que traitement d'entretien après 8 cycles de l'association FOLFIRI plus cetuximab en première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gènes KRAS et NRAS sauvages, évaluée par la survie sans progression 6 mois après le début du traitement d'entretien.

Objectifs secondaires :

- Evaluer la réponse de la tumeur (taux de réponse objective)
- Evaluer la réponse de la tumeur (taux de réponse objective) après la réintroduction de l'association FOLFIRI plus cetuximab dans chaque groupe
- Evaluer l'impact de la régression tumorale précoce (diminution > 20 % lors des évaluations radiologiques réalisées toutes les 8 semaines) sur le résultat à long terme (SSP et SG de tous les patients inclus y compris pour la phase 1)
- Evaluer l'impact prédictif de l'hypomagnésémie et de la consommation de tabac sur l'efficacité du traitement et la SSP
- Innocuité (classification CTCAE du NCI v 4.0)

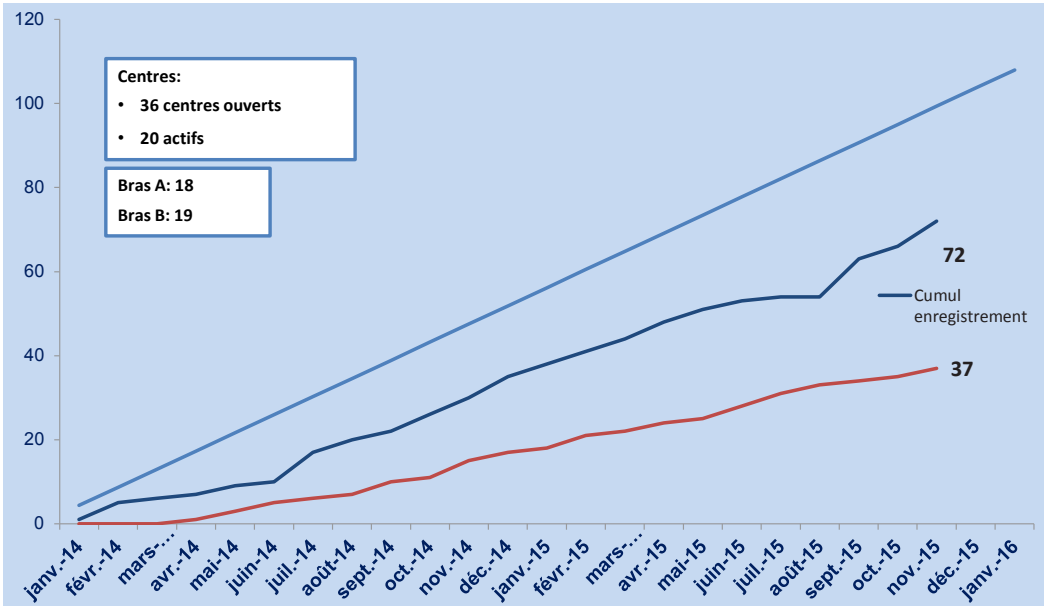


Critères d'Inclusion :

- Cancer colorectal confirmé par l'histologie
- Gènes KRAS et NRAS de type sauvage après analyse du statut mutationnel à partir de la tumeur primitive ou de la métastase. Critère validé par centralisation des blocs à l'HEGP.
- Tumeur métastatique non résécable en intention curative
- Patient présentant au minimum une tumeur cible mesurable (> 10 mm), conformément aux critères RECIST, n'ayant jamais été irradiée
- Patient dont l'espérance de vie est supérieure à 3 mois
- OMS <2
- Signature du consentement éclairé par le patient
- Exigences en matière biologique:
- Hématologie : Neutrophiles ≥ 1,5 x 109/l , Numération plaquettaire ≥ 100 x 109/l, Nombre de leucocytes > 1 500/mm3
- Fonction hépatique : Bilirubine totale ≤ 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN); ASAT ≤ 2,5 x LSN en l'absence de métastases hépatiques, ou ≤ 5 x LSN en présence de métastases hépatiques; ALAT ≤ 2,5 x LSN en l'absence de métastases hépatiques, ou ≤ 5 x LSN en présence de métastases hépatiques
- Fonction rénale Clairance de la créatinine (selon la formule de Cockroft et Gault) > 50 ml/min ou taux de créatinine sanguine ≤ 1,5 x LSN
- Fonction métabolique Magnésium ≥ limite inférieure de la normale. Calcium ≥ limite inférieure de la normale

Critères de Non Inclusion :

- Métastases cérébrales connues et/ou symptomatiques
- Allergie connue à l'un des composants du traitement
- Affection neurologique ou psychiatrique susceptible de gêner la bonne observance du traitement
- Patient sous traitement anticancéreux : chimiothérapie, traitement ciblé ou radiothérapie ≤ 14 jours avant l'inclusion
- Autres affections graves telles qu'une insuffisance respiratoire.
- Maladie cardiovasculaire cliniquement significative ≤ 12 mois avant le recrutement ou la randomisation
- Infection concomitante sévère
- Antécédents de cancer
- Traitement antérieur par anticorps anti-EGFr ou traitement par petites molécules inhibitrices de l'EGFr



Total inclusions attendues	Date 1ère inclusion
168	15/1/2014
Inclusions au 14/12/2015	**Fin des inclusions**
72	janvier 2017

PRODIGE 24 - ACCORD 24

Essai de phase III randomisé multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine versus une association de 5-fluorouracile et acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (mFolfirinox) chez des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique

Coordination scientifique :

Coordonnateur de l'essai : Professeur Thierry CONROY

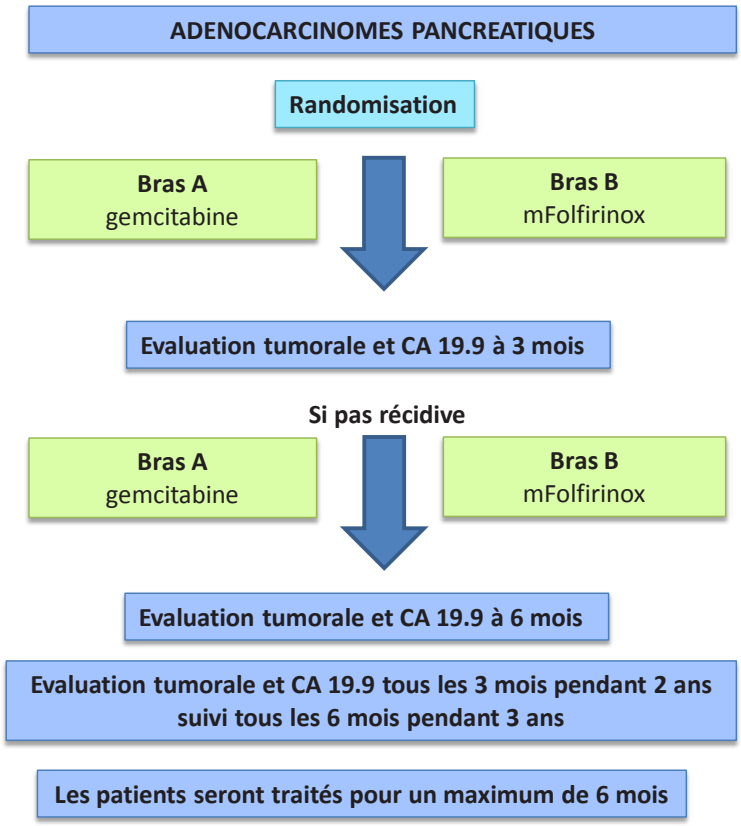
Co-coordonnateur de l'essai : Professeur Patrick RAT

Objectif principal :

Comparer la survie sans maladie à 3 ans entre les 2 bras.

Objectifs secondaires :

- Survie globale et survie spécifique
- Survie sans métastase
- Evaluer la toxicité selon la classification NCI-CTCAE v4.0
- Etude translationnelle (optionnelle)



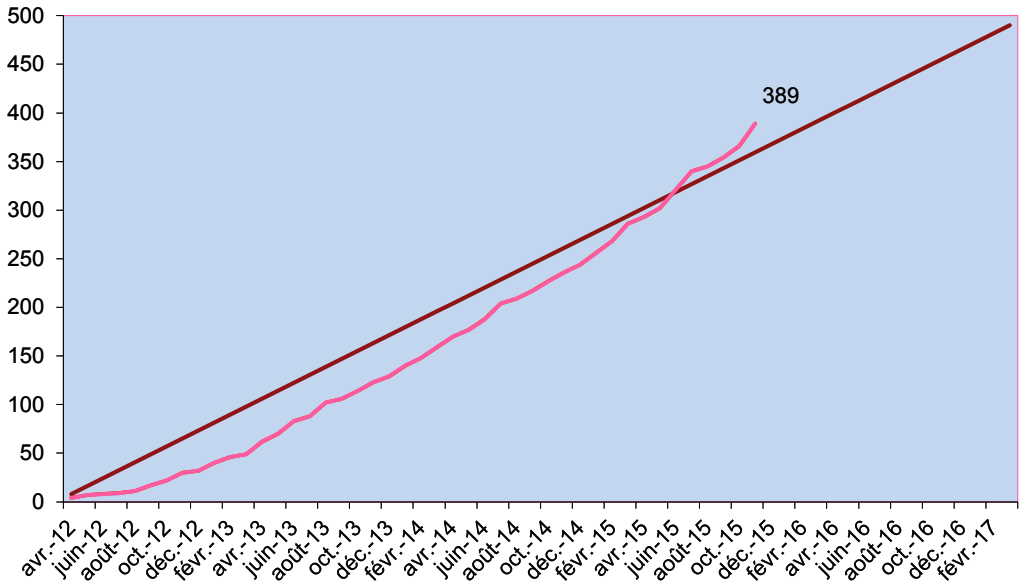
Critères d'Inclusion :

- Adénocarcinome canalaire du pancréas histologiquement prouvé (les TIPMP avec composante invasive sont éligibles)
- Résection macroscopiquement complète (exérèse R0 ou R1).
- Patient de 18 à 79 ans.
- Etat général : OMS 0-1
- Pas de radiothérapie ni de chimiothérapie antérieure.

- Récupération postopératoire satisfaisante et patient en état de supporter une chimiothérapie : pas de vomissements significatifs et apport calorique ≥ 1500 calories/jour.
- Fonction hématologique satisfaisante (PNN ≥1500/mm^3, plaquettes≥ 100 000/mm^3, et hémoglobine ≥10 g/dL).
- Bilirubine ≤1,5 fois la limite supérieure de la normale.
- Clairance calculée ≥ 50 ml/min.
- Intervalle depuis la pancréatectomie entre 21 et 84 jours.
- Information du patient et signature du consentement éclairé.

Critères de Non Inclusion :

- Autre type de tumeur du pancréas non canalaire, en particulier tumeur endocrine ou adénocarcinome à cellules acineuses, cystadénocarcinome ou ampullome malin.
- Présence de métastases (y compris ascite ou pleurésie maligne).
- Présence de résidu macroscopique (exérèse R2)
- CA 19-9 > 180 U/ml (dosage à effectuer au moins 21 jours après l'opération)
- Insuffisance cardiaque ou insuffisance coronarienne symptomatique.
- Comorbidité majeure susceptible d'empêcher la délivrance du traitement ou infection évolutive active (HIV ou hépatite chronique B ou C) ou diabète incontrôlable.
- Neuropathie préexistante, maladie de Gilbert ou génotype UGT1A1*28/*28 connu.
- Maladie inflammatoire du côlon ou du rectum, ou occlusion ou sub-occlusion, ou diarrhée sévère postopératoire non contrôlée.
- Autre cancer concomitant, ou antécédent de cancer en dehors d'un cancer in situ du col utérin traité ou d'un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire correctement traité.
- Intolérance héréditaire au fructose



Centres:
- 84 centres ouverts
- (20 centres canadiens)

Bras A : 196 (Canada : 39)
Bras B : 193 (Canada : 40)

Total attendu	Nombre d'inclusions au 30/11/2015	Date fin Inclusions
490	389	avr-17

PRODIGE 26 - UCGI26 (NEOPAN)

Essai randomisé de phase III comparant une chimiothérapie selon le protocole Folfirinox à la Gemcitabine pour le traitement du carcinome localement avancé du pancréas

Coordination scientifique :

Coordonnateur de l'essai : Professeur Michel DUCREUX

Co-coordonnateur de l'essai : Dr Laetitia DAHAN-ALCARAZ

Objectif principal :

Comparer la survie sans progression de la maladie entre les 2 bras.

Objectifs secondaires :

- Indice de composite de toxicité sévères précoces du traitement
- Survie Globale
- Modalité des évènements de survie sans progression de la maladie
- Pourcentage d'intervention chirurgicale à visée curative secondaire
- Réponse tumorale objective, contrôle de la maladie et durées de réponse objective et de stabilisation de la maladie
- Délai avant échec du traitement

⇨ Estimation du nombre de centres participants: 20

⇨ Nombre de patients attendus: 170 (au 14/12/2015: 9)

⇨ Durée inclusion: 3 ans

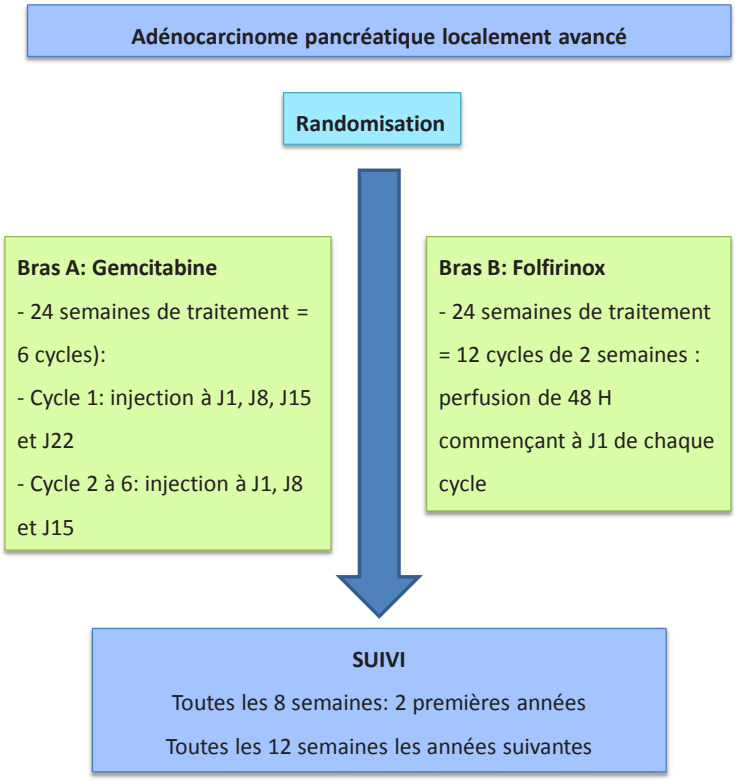
⇨ Durée totale de l'étude (Suivi y compris): 5 ans

Critères d'Inclusion :

- Adénocarcinome du pancréas confirmé par histologie ou cytologie
- Inopérabilité après RCP en présence d'un chirurgien et d'un radiologue
- Tumeur localement avancé (sans métastase ni suspicion de métastases) et inopérable: atteinte de la veine porte ou mésentérique ou gainage>180°, de l'artère mésentérique supérieure ou tronc cœliaque
- Lésions tumorales mesurables avec un grand diamètre ≥ 20mm (RECIST 1.1)
- OMS <2
- Exigences minimales quant aux fonctions organiques : PNN ≥1,5G/L, Hb ≥10g/dL, Plaquettes ≥75G/L, ASAT/ALAT ≤2,5xLSN, Bilirubine ≤1,5xLSN, Créatinine ≤2xLSN, Albumine > 0,75xLIN et Urée ≤ 2xLSN
- Signature du consentement éclairé par le patient

Critères de Non Inclusion :

- Traitement pour un cancer autre dans les 5 ans avant inclusion
- Présence ou antécédents de métastases
- Troubles cardiaques de grade III/IV (critère New York Heart Association)
- Comorbidité majeure, infection active (VIH ou hépatite chronique de type B ou C) ou diabète incontrôlé
- Neuropathie préexistante (Grade ≥ 2) ou maladie de Gilbert
- Traitement en cours par la warfarine



PRODIGE 23 - UCGI23

Etude de phase III comparant une radiochimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie néoadjuvante par Folfirinox suivie de radiochimiothérapie préopératoire pour les patients atteints de cancers du rectum localement avancés.

Coordination scientifique :

Coordonnateur de l'essai : Pr. Thierry CONROY - Oncologue (UNICANCER, Nancy)

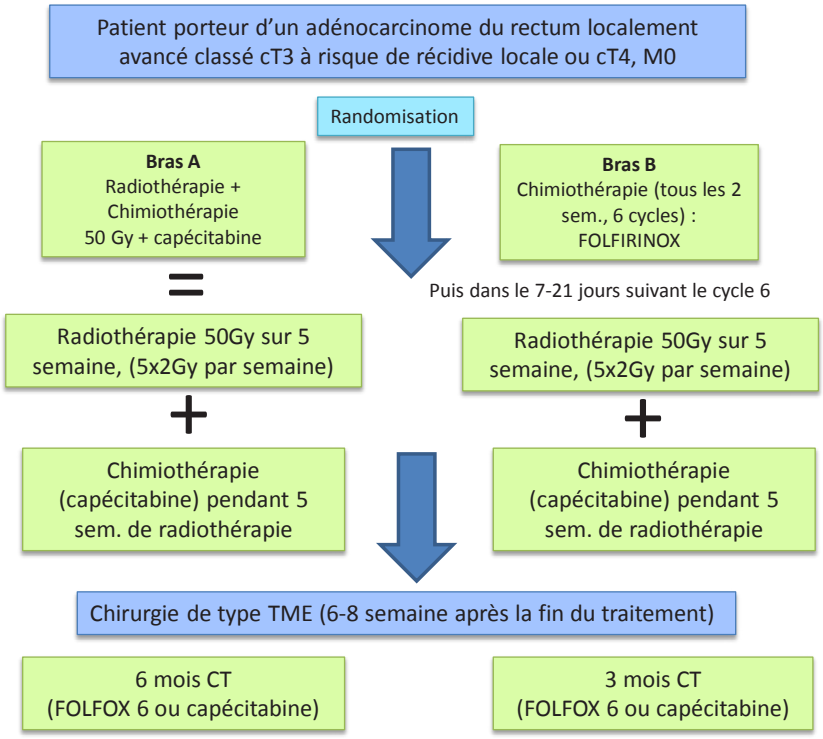
Co-coordonnateur de l'essai : Pr. Eric RULLIER - Chirurgien (FFCD, Bordeaux)

Objectif principal :

Comparer la survie sans maladie à 3 ans entre les 2 bras.

Objectifs secondaires :

- Evaluer la survie globale et la survie spécifique
- Evaluer les toxicités maximales par patient (grade 3-4) selon la classification NCI-CTC v4.0 au cours de chaque période de traitement
- Evaluer le taux de récidives locales
- Evaluer le taux de récidives métastatiques, déduit de la survie sans métastases
  - Taux de stérilisation de la pièce opératoire (ypT0N0)
  - Evaluer la qualité de l'exérèse (chirurgie R0)
  - Taux de morbidité opératoire
- Recherche translationnelle (optionnelle)
- Qualité de vie



Critères d'Inclusion :

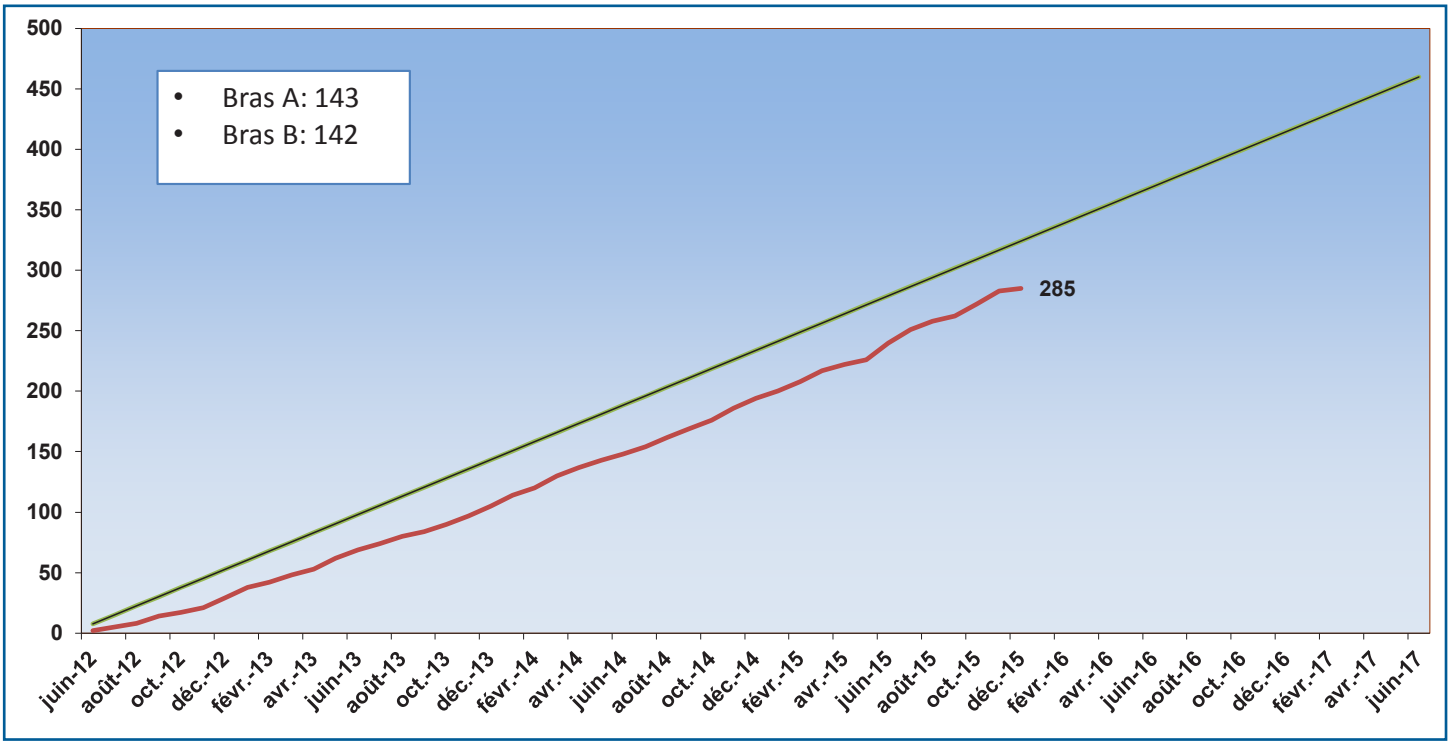
- Adénocarcinome du rectum classé cT3 à risque de récidive locale ou cT4, M0 et pour lequel une RCP recommande une radiochimiothérapie préopératoire
- Tumeur ≤15 cm de la marge anale en rectoscopie rigide ou sous-péritonéale à l'IRM
- Tumeur potentiellement résécable d'emblée, ou considérée comme pouvant être résécable après radiochimiothérapie
- Patient opérable
- Patient de 18 à 75 ans
- Etat général : OMS 0-1
- Pas de comorbidité susceptible d'empêcher la délivrance du traitement
- Contraception adéquate pour les hommes, et pour les femmes non ménopausées
- Polynucléaires neutrophiles ≥ 1500/mm^3, plaquettes ≥ 100 000/mm^3, et hémoglobine ≥ 10 g/dL)
- Bilirubine normale
- Clairance à la créatinine > 50 mL/mn (clairance estimée)
- Information du patient et signature du consentement éclairé

Critères de Non Inclusion :

- Métastases à distance
- Cancer non résécable, dont extension prostatique ou extension aux muscles périnéaux
- Contre-indication au 5-FU, ou à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan, dont maladie de Gilbert connue
- Neuropathie périphérique > grade 1
- Antécédent de radiothérapie pelvienne ou de chimiothérapie antérieure
- Antécédents de maladie inflammatoire du côlon ou du rectum
- Antécédents d'angine de poitrine même contrôlée ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque
- Infection évolutive active ou autre pathologie grave sous-jacente susceptible d'empêcher le patient de recevoir le traitement

- Autre cancer concomitant, ou antécédent de cancer en dehors d'un cancer in situ du col utérin traité ou d'un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire
- Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale
- Femme enceinte, susceptible de l'être, ou en cours d'allaitement
- Intolérance connue au fructose
- Traitement par la sorivudine ou analogues (brivudine)

	Total inclusions attendues	Date première inclusion	Inclusions en 2013	Inclusions en 2014	Inclusions par mois en 2015	Nombre d'inclusions au 14/12/2015	Fin des inclusions
Prodige 23 Accord 23	460	5 juin 2012	76	89	8	285	juin 2017



MARS BLEU 2016
PRÉVENTION DU CANCER COLORECTAL

La FFCD s'associe à la nouvelle campagne Mars Bleu 2016 de dépistage du cancer colorectal.

Une année riche en communication auprès de la communauté scientifique

✸ Karine Le Malicot (Dijon)

Cette année, l'activité du réseau de la FFCD a permis la publication de 16 articles. La FFCD a été présente pour des communications orales ou des posters dans les grands congrès nationaux et internationaux : JFHOD, ASCO, ESMO-GI et ESMO.

PUBLICATIONS 2015

1. **C. Serdjebi**, J. Gagnière, J. Desramé, F. Fein, R. Guimbaud, E. François, T. André, J.-F. Seitz, C. Montérymard, D. Arsene, J. Volet, A. Abakar-Mahamat, T. Lecomte, V. Guerin-Meyer, J.-L. Legoux, G. Deplanque, P. Guillet, J. Ciccolini, C. Lepage, and L. Dahan, "FFCD-1004 Clinical Trial: Impact of Cytidine Deaminase Activity on Clinical Outcome in Gemcitabine-Monotherapy Treated Patients," PLoS ONE, vol. 10, no. 8, p. e0135907, 2015.

2. **J. Vincent**, C. Mariette, D. Pezet, E. Huet, F. Bonnetain, O. Bouché, T. Conroy, B. Roullet, J.-F. Seitz, J.-P. Herr, F. D. Fiore, J.-L. Jouve, and L. Bedenne, "Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in {FFCD} 9102 phase {III} trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone," European Journal of Cancer, vol. 51, no. 13, pp. 1683 – 1693, 2015.

3. **T. Aparicio**, S. Lavau-Denes, J. M. Phelip, E. Maillard, J. L. Jouve, D. Gargot, M. Gasmi, C. Locher, X. Adhoute, P. Michel, F. Khemissa, T. Lecomte, J. Provencal, G. Breysacher, J. L. Legoux, C. Lepere, J. Charneau, J. Cretin, L. Chone, A. Azzedine, O. Bouche, I. Sobhani, L. Bedenne, and E. Mitry, "Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD," Ann Oncol, Oct. 2015.

4. **S. Manfredi**, O. Bouche, P. Rougier, L. Dahan, M. A. Loriot, T. Aparicio, P. L. Etienne, J. P. Lafargue, C. Lecaille, L.-L. Legoux, K. Le Malicot, E. Maillard, T. Lecomte, F. Khemissa, G. Breysacher, P. Michel, E. Mitry, and L. Bedenne, "High-dose FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer patients with two different UGTA1 genotypes: FFCD 0504 study.," Mol Cancer Ther, Oct. 2015.

5. **W. B. Robb**, M. Messager, L. Dahan, F. Mornex, E. Maillard, X. B. D'Journo, J.-P. Triboulet, L. Bedenne, J.-F. Seitz, and C. Mariette, "Patterns of recurrence in early-stage oesophageal cancer after chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone.," Br J Surg, Oct. 2015.

6. **Ruskone-Fourmestraux**, T. Matysiak-Budnik, B. Fabiani, P. Cervera, H. Brixi, K. Le Malicot, I. Nion-Larmurier, J.-F. Flejou, C. Hennequin, and L. Quero, "Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective study with a long term follow-up.," Radiother Oncol, Sep. 2015.

7. **G. Nuemi**, H. Devilliers, K. Le Malicot, R. Guimbaud, C. Lepage, and C. Quantin, "Construction of quality of life change patterns:

example in oncology in a phase III therapeutic trial (FFCD 0307)," Health and Quality of Life Outcomes, vol. 13, no. 1, p. 151, 2015.

8. M. Karoui, A. Rullier, A. Luciani, F. Bonnetain, M.-L. Auriault, A. Sarran, G. Monges, H. Trillaud, K. Le Malicot, K. Leroy, I. Sobhani, A. Bardier, M. Moreau, I. Brindel, J. F. Seitz, and J. Taieb, "Neoadjuvant FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 with Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a multicentre randomised controlled phase II trial - the PRODIGE 22 - ECKINOXE trial.," BMC Cancer, vol. 15, 2015.

9. J. Taieb, K. Le Malicot, F. Penault-Llorca, O. Bouche, Q. Shi, S. Thibodeau, J. Tabernero, E. Mini, Z. Zaanan, R. Goldberg, G. Folprecht, J. L. Van Laethem, D. Sargent, S. Alberts, P. Laurent Puig, and F. Sinicrope, "O-009Prognostic value of BRAFV600E and KRAS exon 2 mutations in microsatellite stable stage III colon cancers from patients treated with FOLFOX + /- cetuximab: A pooled analysis from PETACC8 and N0147 trials," in Annals of Oncology, 2015, vol. 26, pp. iv110–iv110.

10. W. B. Robb and C. Mariette, "Reply to Letter: 'Tumor Response and Lymph Node Status After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer'.," Annals of Surgery, vol. Publish Ahead of Print, 2015.

11. W. B. Robb, L. Dahan, F. Mornex, E. Maillard, P.-A. Thomas, B. Meunier, V. Boige, D. Pezet, V. Le Brun-Ly, J.-F. Bosset, J.-Y. Mabrut, J.-P. Triboulet, L. Bedenne, J.-F. Seitz, C. Mariette, and S. F. de R. O. on behalf of the Fédération Française de Cancérologie Digestive Union des Centres de Lutte Contre le, "Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Lymph Node Status in Esophageal Cancer: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial," Annals of Surgery, vol. 261, no. 5, 2015.

12. C. Lepage, J.-M. Phelip, L. Cany, R. Faroux, S. Manfredi, J.-F. Ain, D. Pezet, M. Baconnier, P. Deguiral, E. Terrebone, A. Adenis, K. Le Malicot, L. Bedenne, and O. Bouché, "Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial," Digestive and Liver Disease, no. 0, 2015.

13. T. Aparicio, B. Linot, K. Le Malicot, O. Bouche, V. Boige, E. Francois, F. Ghiringhelli, J.-L. Legoux, M. B. Abdelghani, J.-M. Phelip, R. Faroux, L. Dahan, J. Taieb, and L. Bedenne, "FOLFIRI+bevacizumab induction chemotherapy followed by bevacizumab or observation in metastatic colorectal cancer, a phase III trial (PRODIGE 9 - FFCD 0802).," Dig Liver Dis, Jan. 2015.

14. V. Boige, M. Vincent, P. Alexandre, S. Tejpar, S. Landolfi, K. Le Malicot, R. Greil, P. Jan Cuyle, M. Yilmaz , R. Faroux, A. Matzdorff, R. Salazar, C. Lepage, J. Taieb, P. Laurent-Puig , «Extensive DPYD genotyping to predict toxicity in patients with stage III colon cancer treated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in the PETACC-8 phase III trial» , JAMA Oncology 2015 In press

15. J. Taieb, A. Zaanan, K. Le Malicot, C. Julié, H. Blons, L. Mineur, J. Bennouna, J. Tabernero, E. Mini, G. Folprecht, JL. Van Laethem, C. Lepage, JF. Emile and P. Laurent-Puig «MMR status influences the prognosis of BRAF and KRAS exon 2 mutations in stage III colon cancer patients treated with FOLFOX +/- cetuximab: a post-hoc analysis of PETACC8 trial.», JAMA Oncology 2015 In press

16. T. Aparicio, E. Francois, L. Cristol-Dalstein, E. Carola, E. Maillard, E. Paillaud, F. Retornaz, R. Faroux, T. André, L. Bedenne, JF. Seitz «PRODIGE 34 – FFCD 1402 – ADAGE Adjuvant chemotherapy in elderly patients with resected stage IIIcolon cancer: A randomized phase 3 trial» In press

COMMUNICATIONS 2015

1. C. Mariette, G. Piessen, C. Monterymard, D. Pezet, A. Ferru, M. Baconnier, X. Adhoute, D. Tavan, and O. Bouche, "Efficacy and safety of perioperative chemotherapy with 5FU-cisplatine-cetuximab in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas (GGOJA): A single-arm multicenter phase II trial (FFCD 0901).," in ASCO Meeting Abstracts, 2015, vol. 33, p. 154.

2. **V. Boige**, M. Vincent, P. Alexandre, J. Stoehlmacher, S. Tejpar, S. Landolfi, K. Le Malicot, R. Greil, P.-J. A. Cuyle, M. K. N. Yilmaz, R. Faroux, A. Matzdorff, R. Salazar, E. Sanches, L. Mineur, C. Lepage, J. Taieb, and P. Laurent-Puig, "DYPD genotyping to predict toxicity in patients with stage III colon cancer treated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in the PETACC-8 phase III trial.," in ASCO Meeting Abstracts, 2015, vol. 33, p. 3584.

3. **T. Aparicio**, O. Bouche, E. Francois, E. Maillard, S. Kirscher, J. Taieb, P.-L. Etienne, R. Faroux, F. Khemissa, F. El Hajbi, C. Locher, Y. Rinaldi, T. Lecomte, S. Lavau-Denes, M. Baconnier, A. Oden-Gangloff, D. Genet, E. Paillaud, F. Retornaz, and L. Bedenne, "PRODIGE 20: Bevacizumab + chemotherapy (BEV-CT) versus chemotherapy alone (CT) in elderly patients (pts) with untreated metastatic colorectal cancer (mCRC)--A randomized phase II trial.," in ASCO Meeting Abstracts, 2015, vol. 33, p. 3541.

4. J. Taieb, K. Le Malicot, F. M. Penault-Llorca, O. Bouche, Q. Shi, S. N. Thibodeau, J. Tabernero, E. Mini, R. M. Goldberg, G. Folprecht, J.-L. Van Laethem, D. J. Sargent, S. R. Alberts, P. Laurent-Puig, and F. A. Sinicrope, "Prognostic value of BRAF V600E and KRAS exon 2 mutations in microsatellite stable (MSS), stage III colon cancers (CC) from patients (pts) treated with adjuvant FOLFOX+/- cetuximab: A pooled analysis of 3934 pts from the PETACC8 and N0147 trials.," in ASCO Meeting Abstracts, 2015, vol. 33, p. 3507 and ESMO-GI

5. T. Walter, D. Tougeron, E. Baudin, K. Le Malicot, T. Lecomte, J. Guigay, O. Hentic, S. Manfredi, I. Bonnet, R. Guimbaud, R. Coriat, P. Rougier, C. Desauw, A. Thirot-Bidault, L. Dahan, G. Roquin, T. Aparicio, C. Lombard-Bohas, C. Lepage, and G. Cadiot, "Characteristics, prognosis and treatments of 294 patients with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The FFCD-GTE national cohort.," in ASCO Meeting Abstracts, 2015, vol. 33, p. 4095.

6. Zaanan, Q. Shi, J. Taieb, S. R. Alberts, T. C. Smyrk, C. Julie, A. Zawadi, J. Tabernero, E. Mini, R. M. Goldberg, G. Folprecht, J. L. Van Laethem, K. Le Malicot, D. J. Sargent, P. Laurent-Puig, and F. A. Sinicrope, "Analysis of DNA mismatch repair (MMR) and clinical outcome in stage III colon cancers from patients (pts) treated with adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in the PETACC8 and NCCTG N0147 adjuvant trials.," in ASCO Meeting Abstracts, 2015, vol. 33, p. 3506. and ESMO-GI

7. T. Aparicio, O. Bouche, E. Francois, E. Maillard, S. Kirscher, J. Taieb, P.-L. Etienne, R. Faroux, F. Khemissa, F. El Hajbi, C. Locher, Y. Rinaldi, T. Lecomte, S. Lavau-Denes, M. Baconnier, A. Gangloff, D. Genet, R. Coriat, D. Tougeron, V. Hautefeuille, L. Chone, and L. Bedenne, "PRODIGE 20 : étude de phase II randomisée évaluant l'apport du bévacizumab associé à une chimiothérapie de 1ère ligne pour un cancer colorectal métastatique (CCRM) chez les patients de 75 ans et plus," presented at the JFHOD, Paris, 2015, p. S82.

8. T. Aparicio, J. Bennouna, K. Le Malicot, F. Ghiringhelli, V. Boige, J. Taieb, O. Bouche, E. François, J.-M. Phelip, C. Borel, R. Faroux, L. Dahan, S. Jacquot, D. Genet, F. Desseigne, P. Texereau, F. Khemissa, E. Suc, Y. Becouarn, C.-B. Levaché, Y. Rinaldi, J.-B. Bachet, and C. Lepage, "Analyse intermédiaire de PRODIGE 9, étude de phase III randomisant la pause ou l'entretien avec bevacizumab pendant les intervalles libres de chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique," presented at the JFHOD, Paris, 2015, p. CO18.

9. Serdjebi, D. Pezet, J. Desramé, F. Fein, R. Guimbaud, E. François, T. Andre, J. F. Seitz, C. Montérymard, D. Arsène, J. Volet, A. Abakar-Mahamat, T. Lecomte, V. Guerin-Meyer, J.-L. Legoux, G. Deplanque, P. Guillet, J. Ciccolini, C. Lepage, and L. Dahan, "Pharmacogénétique de la gemcitabine en situation adjuvante dans l'adénocarcinome pancréatique (essai FFCD 1004): le génotype CDA peut-il faire mieux que le phénotype?," presented at the JFHOD, Paris, 2015, p. P269.

10. Gronnier, G. Piessen, C. Montérymard, D. Pezet, A. Ferru, M. Baconnier, X. Adhoute, D. Tavan, C. Lepage, O. Bouché, and C. Mariette, "Efficacité et tolérance d'une chimiothérapie péri-opératoire par 5FU-Cisplatine-Cetuximab dans les adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction oeso-gastrique (FFCD-0901) : essai de phase II monobras, multicentrique," presented at the JFHOD, Paris, 2015, p. P255.

11. M. Hebbar, A. Heurgue-Berlot, V. Boige, K. Le Malicot, B. Bernard-Chabert, M. Moreau, S. Dharancy, G. Sergent, JM Perarnau, F. Ehrhard, I. Ollivier-Hourmand, J. Vergniol, P. Michel, J. Edeline, Y. Rinaldi, JF Seitz, C. Lepage, T. De BAERE « Randomized phase 2/3 trial of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) plus sunitinib or placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) (PRODIGE 16/SATURNE study): Results of the Phase II part.» presented at ESMO in September 2015.

12. J. Taieb, A. Zaanan, K. Le Malicot, C. Julié, H. Blons, L. Mineur, J.Bennouna, J. Tabernero, E. Mini, G. Folprecht, JL Van Laethem, C. Lepage, JF Emile and P.Laurent-Puig «Microsatellite status predicts BRAFV600E and KRAS exon 2 mutations prognostic value in stage III colon cancers patients treated with adjuvant FOLFOX+/- cetuximab. A post-hoc analysis of the PETACC8 trial» presented at ESMO in September 2015.

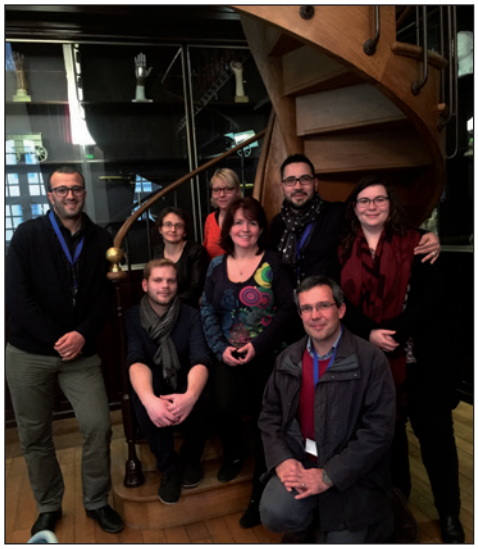
● JOURNÉES FRANÇAISES de CANCÉROLOGIE DIGESTIVE 28 & 29 JANVIER 2016

Ces journées ont eu lieu à Paris, les 28 et 29 janvier 2016, à Paris, dans l' amphithéâtre Rouvillois à l'École du Val-de-Grâce - 1, place Alphonse Laveran.

Le **2ème COURS ACCÉLÉRÉ EN BIOLOGIE DES CANCERS DIGESTIFS (Cours ABCD)** s' est déroulé le 28 janvier et la **27ème JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE**, le 29 janvier 2016.

Franc succès pour ces journées qui ont rassemblées plus de 240 personnes ...

Un aperçu de l'amphithéâtre Rouvillois...



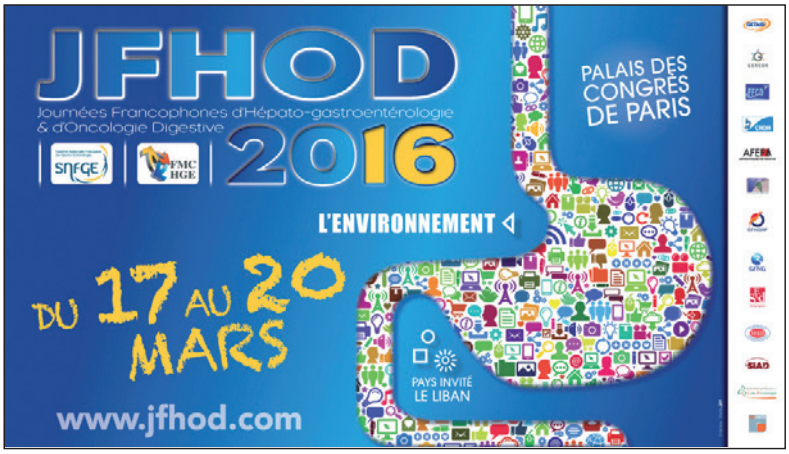
Votre équipe ARC et sa coordonnatrice C. Choine

COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE Maroc

- Rabat - Maroc
  Février 2016
- *http://www.ffcd.fr/*

Symposium FFCD dans le cadre des Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive - JFHOD

- PARIS, 17 - 20 mars 2016
- *http://www.jfhod.com/*



Cours Intensif de Cancérologie Digestive Marseille

- Marseille, Aix - Marseille Université - PHARO

28 et 29 avril 2016

- *http://www.ffcd.fr/*

Journée de Printemps de Cancérologie Digestive

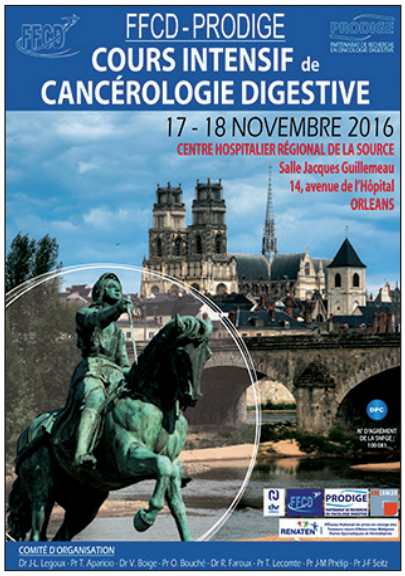
- La Roche sur Yon - 24 juin 2016
- *http://www.ffcd.fr/*

Cours Intensif de Cancérologie Digestive Orléans

- Orléans, Centre Hospitalier Régional de la Source

17 et 18 novembre2016

- *http://www.ffcd.fr/*



ESMO 2016 (European Society for Medical Oncology)

► COPENHAGEN, DENMARK : 7 - 11 October 2016

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

- Early registration : 30 Jun 2016
- Late registration : 31 Aug 2016
- Full registration :1 Sep 2016 onwards
- Abstract submission deadline : 11 May 2016
- For more information about ESMO 2016 :

http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress

ASCO 2016 Annual Meeting

► June 3 - 7, 2016

McCormick Place
CHICAGO

- *http://am.asco.org/*
- February 2, 2016 : Abstract Submission Deadline
- April 27, 2016 : Hotel Reservations and Early Registration Deadline
- June 3 - 7, 2016 : 2016 ASCO Annual Meeting

ESSAIS EN COURS

NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCER DE L'OESOPHAGE				
PRODIGE 26 - (CONCORDE) Phase II/III - Carcinomes oesophagiens non opérés traités par FOLFOX-4 et radiothérapie à dose élevée ***Coordonnateur :*** ***Dr G. CREHANGE*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr J-F. SEITZ***	Carcinomes oesophagiens non opérés traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine (folfox -4) et radiothérapie à dose élevée	FOLFOX-4 + RT 40 Gy + (boost 10 Gy vs 26 Gy)	Dijon Centre Georges François Leclerc (CGFL)	Phase II 160 (151) Phase III 252 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 69 ● ouverts : 49
PRODIGE 32 - (ESOSTRATE) Phase II/III ***Coordonnateur :*** ***Pr L. BEDENNE*** ***Co-coodonnateurs :*** ***Pr C. MARIETTE*** ***Pr E. DEUTCH***	Essai stratégique randomisé de phase II-III dans le cancer de l'œsophage opérable en cas de réponse complète clinique après radiochimiothérapie : chirurgie systématique *vs* chirurgie de recours en cas de récidive locorégionale isolée opérable	Chirurgie systématique *vs* chirurgie de recours en cas de récidive locorégionale isolée	CHU DIJON	Patients Phase II ● enregistrés: 228 (0) ● randomisés : 114 (0) Patients Phase III ● enregistrés +365 (0) ● randomisés + 146 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 23 ● ouverts : 11
ESTOMAC				
PRODIGE 19 - ADCI (FFCD 1103) Phase II/III adénocarcinomes gastriques résécables à cellules indépendantes ***Coordonnateur :*** ***Pr C. MARIETTE*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr A. ADENIS***	Essai randomisé multicentrique évaluant l'intérêt d'une stratégie de chirurgie première *vs* chimiothérapie première dans les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes résécables.	Chirurgie première *vs* chimiothérapie première (Chimiothérapie ECF)	CHRU Lille	PII 84 (61) PIII 230 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 55 ● ouverts : 51
PRODIGE 36 - (GASTRICHIP) ***Coordonnateur :*** ***Pr O. GLEHEN***	Etude randomisée évaluant la ChimioHyperthermie IntraPéritonéale (CHIP) adjuvante à l'oxaliplatine dans le traitement curatif des cancers gastriques avancés	● <u>Bras A (expérimental)</u> : gastrectomie curative avec curage ganglionnaire D1-D2 + CHIP à l'oxaliplatine ● <u>Bras B</u> : gastrectomie curative avec curage ganglionnaire D1-D2.	Hospices civils de Lyon	322 (103) Nombre de centres : ● inscrits : 25 ● ouverts : 25
PRODIGE 47 - (SURGIGAST) * ***Coordonnateur :*** ***Pr C. MARIETTE***	Quality of life adjusted survival after palliative gastric resection plus chemotherapy or chemotherapy only in stage IV gastric cancer		CHRU Lille	En cours de rédaction

NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
PANCRÉAS				
COHORTE AMPULLOME Etude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome watérien dégénéré. ***Coordonnateur :*** ***Pr. J. TAÏEB***	Etudes des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vatérien dégénéré	Non applicable	FFCD	400 (66) 22 centres actifs
PRODIGE 24 - ACCORD 24) Phase III, adénocarcinome du pancréas exocrine. ***Coordonnateur :*** ***Pr T. CONROY*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr P. RAT***	Essai de Phase III randomisé multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine versus une association de 5-fluorouracile et acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (mfolfirinox) chez des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique	Traitement par gemcitabine versus mfolforinox 6 mois	UNICANCER	490 (394) Nombre de centres : ● inscrits : 90 ● ouverts : 84
PRODIGE 29 - (NEOPAN) ***Coordonnateur :*** ***Pr M. DUCREUX*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr L. DAHAN***	Essai de Phase III randomisé comprenant une chimiothérapie par FOLFIRINOX à la Gemcitabine dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé	Gemcitabine (6 cycles) versus FOLFIRINOX (12 cycles)	UNICANCER	170 patients à randomiser (20 patients enregistrés / 15 patients randomisés) Nombre de centres : ● inscrits : 89 ● ouverts : 25
PRODIGE 35 - (PANOPTIMOX) Evaluation du folfirinox avec ou sans maintenance ***Coordonnateur :*** ***Dr L. DAHAN***	Evaluation du Folfirinox avec ou sans maintenance par LV5FU2 et du FIRGEM chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique	**Bras A** : FOLFIRINOX ou **Bras B** : FOLFIRINOX avec entretien par LV5FU2 ou **Bras C** : FIRGEM	FFCD	Phase II : 276 (125) Nombre de centres : ● inscrits : 89 ● ouverts : 64
PRODIGE 37 - (FIRGEMAX) ***Coordonnateur :*** ***Pr J. TAÏEB***	Essai de phase II randomisée multicentrique évaluant un traitement séquentiel par Nab-Paclitaxel + Gemcitabine et FOLFIRI,3 versus Nab-Paclitaxel + Gemcitabine en première ligne dans les cancers du pancréas	**Bras A :** alternance Nab-Paclitaxel/ Gemcitabine et FOLFIRI.3 ou **Bras B :** Nab-Paclitaxel/Gemcitabine	FFCD	Phase II : 124 (7) Nombre de centres : ● inscrits : 71 ● ouverts : 26
PRODIGE 44 - (PANDAS) ***Coordonnateur :*** ***Pr T. CONROY***	Cancer du pancréas, tumeurs borderlines résécables	Induction de FOLFIRINOX 4 ou 6 cures puis randommisation entre radiochimiothérapie et capecitamine *vs* radiothérapie - stéréotaxique	UNICANCER	90 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 24 ● ouverts : 0
PRODIGE 48 - (PANACHE) * ***Coordonnateur :*** ***Pr L. SCHARTZ***	Essai de phase II multicentrique randomisée évaluant l'intérêt d'une CT néoadjuvante par FOLF(IRIN)OX dans les ADK pancréatiques résécables	Chirurgie d'emblée + 2 cures de CT adjuvante *vs* 4 cures de FOLFIRINOX suivi de chirurgie suivi de 8 cures de CT adjuvante *vs* 4 cures de FOLFOX suivi de chirurgie suivi de 8 cures de CT adjuvante	CHU ROUEN	En cours de soumission Phase II : 160 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 25 ● ouverts : 0

NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS				
PRODIGE 22 - (FFCD 1003) Phase II randomisée, cancers coliques résécables (localement avancés ***Coordonnateur :*** ***Pr M. KAROUI*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr J. TAÏEB***	Etude de phase II randomisée de chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX-4 avec ou sans Cetuximab *vs* Chirurgie d'emblée dans le cancer colique localement avancé	CT néoadjuvante par FOLFOX 4 avec ou sans cetuximab *vs* chirurgie d'emblée. (Kras mutés et kras non mutés)	APHP	165 (80) Nombre de centres : ● inscrits : 60 ● ouverts : 55
PRODIGE 30 - (CLIMAT) ***Coordonnateur :*** ***Pr M. KAROUI*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr I. SOBHAN***	Chimiothérapie avec ou sans colectomie première chez les patients porteurs d'un cancer colique avec métastases hépatiques synchrones non résécables : Etude de phase III randomisée	Chimiothérapie (+/- biothérapies) avec ou sans colectomie première	APHP	Phase III : 278 (28) Nombre de centres : ● inscrits : 61 ● ouverts : 57
PRODIGE 34 - (ADAGE) ***Coordonnateur FFCD :*** ***Pr T. APARICIO*** ***Coordonnateur UNICANCER :*** ***Pr E. FRANÇOIS*** ***Coordonnateur GERICO :*** ***Dr. L. CRISTOL - DALSTEIN***	Etude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus	**Groupe 1** : Patients aptes à recevoir une bichimiothérapie : FOLFOX 4 ou XELOX *vs* LV5FU2 **Groupe 2** : Patients inaptes à recevoir une bichimiothérapie : observation *vs* LV5FU2	FFCD	Phase III Groupe 1 : 598 (93) Groupe 2 : 178 (19) Nombre de centres : ● inscrits : 122 ● ouverts : 99
COHORTE COLOMIN 2 * ***Coordonnateur :*** ***Pr D. TOUGERON***	Cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire	Non applicable	FFCD	500 CCR MSI non M+ 50 CCR MSI M+ (0/0)
CANCERS COLORECTAUX METASTATIQUES				
PRODIGE 25 - (FFCD 1101 - FOLFA) Phase II randomisée chez des patients ***Coordonnateur FFCD :*** ***Dr J-L. LEGOUX*** ***Coordonnateur UNICANCER :*** ***Dr V. BOIGE*** ***Coordonnateur ANGH :*** ***Dr. R. FAROUX***	Etude de phase II randomisée évaluant l'aflibercept associé au schéma LV5FU2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résécables	LV5FU2 *vs* LV5FU2 + aflibercept	FFCD	118 (14) Nombre de centres : ● inscrits : 57 ● ouverts : 41
PRODIGE 28 - TIME Phase II randomisée ***Coordonnateur :*** ***Dr V. BOIGE*** ***Co-oordonnateur :*** ***Pr. O. BOUCHE***	Traitement d'entretien par cetuximab *vs* observation en cas de CCR M+ avec gène KRAS sauvage répondeur ou contrôlé après 8 cycles de FOLFIRI plus cetuximab	8 cycles de FOLFIRI + cetuximab puis randomisation cetuximab *vs* observation	UNICANCER	168 patients à enregistrer / 134 patients à randomiser (74 enregistrés / 38 randomisés) Nombre de centres : ● inscrits : 46 ● ouverts : 36

NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
PRODIGE 1302 Phase II monobras – 1ière ligne FOLFIRI + AFLIBERCEPT CCR métastatique ***Coordonnateur :*** ***Dr J. TAÏEB*** ***Co-coordonnateur :*** ***Dr O. COLUSSI***	Efficacité et tolérance de l'Aflibercept associé à une chimiothérapie par folfiri en 1ère ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique	Folfiri + Aflibercept jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	FFCD	54 (24) Nombre de centres : ● inscrits : 15 ● ouverts : 12
FFCD 1404 - (REGOLD) Phase II monobras - ligne après échec de CT à base de 5FU, anti-VEGF et anti-EGFR REGORAFENIB CCR métastatique de 70 ans et plus ***Coordonnateur :*** ***Dr T. APARICIO*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr G. DESGUETZ***	Etude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du regorafénib chez les patients de 70 ans et plus atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique	Régorafénib 21 jours / 28 jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	FFCD	42 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 60 ● ouverts : 17
PRODIGE 39 - (STRATEGIC 01) Phase II randomisée chez des patients ***Coordonnateur GERCOR :*** ***Dr B. CHIBAUDEL*** ***Coordonnateur UNICANCER :*** ***Pr. J. BENNOUNA*** ***Coordonnateur FFCD :*** ***Pr. J-F. SEITZ***	Colorectal métastatique non résécable 1ère /2ème/3ème ligne	Comparaison de 2 stratégies: FOLFIRI-Cetuximab suivi par FOLFOX - Bevacizumab *vs* OPTIMOX+Bevacizumab suivi par chimio à base de CPT11+Bevacizumab suivi par anti EGFR+/- CPT11	GERCOR	500 (175) Nombre de centres : ● inscrits : 50 ● ouverts : 34
PRODIGE 43 - (PACHA) * ***Coordonnateur :*** ***Pr D. GOERE*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr D. MALKA***	Phase II/ III randomisées : CT intra artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque élevé de récidive hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale		VILLEJUIF GUSTAVE ROUSSY	Phase II : 114 (9) Phase III : 220 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 18 ● ouverts : 10
PRODIGE 45 - (HIGHLIGT) * Stratégie escalade *vs* desescalade ***Coordonnateur:*** ***Pr J-M. PHELIP***	Phase II randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de 2 stratégies thérapeutiques combinant le Bevacizumab à la chimiothérapie : desescalade versus escalade chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique non résécable et non pré-traités	FOLFIRIXI BEVA 4 cycles puis FOLFIRI BEVA 4 cycles puis CAPE BEVA jusqu'à progression puis reprise du schéma : *vs* LV5FU2 BEVA puis FOLFIRI BEVA puis FOLFOX BEVA jusqu'à progression	FFCD	En cours de soumission
PRODIGE 46 - (BI LIVE) * ***Coordonnateur :*** ***Pr M. HEBBAR***	Colorectal Stade 4 limité métastases hépatiques réséquées (Phase III)	Double aveugle nintedanib (BIBF 1120) *vs* Pbo en maintenance post résection méta hépatiques. Critère principal: DF	GERCOR	En cours de rédaction

NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
PRODIGE 49 - (OSCAR) * ***Coordonnateur :*** ***Pr J. TAÏEB*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr M. DUCREUX***	Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-artérielle combiné au LV5FU2 et panitumumab en 1ière ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie	LV5FU2 + pani + ox IA *vs* LV5FU2 + pani + ox IV	FFCD	112 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 25 ● ouverts : 0
FFCD 1201 - DEBIRI Phase II, monobras, 1ère ligne chez des patients avec M+ hépatiques du CCR ***Coordonnateur :*** ***Pr J. TAÏEB*** ***Co-coordonnateur :*** ***Dr S. PERNOT***	Traitement intra artériel par des microbilles chargées d'irinotecan (debiri) concomitant à une chimiothérapie systémique par folfox chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques non résécables	Traitement intra-artériel des métastases hépatiques associées au FOLFOX	FFCD	58 (35) Nombre de centres : ● inscrits : 17 ● ouverts : 11
COHORTE DEBIRI Adénocarcinome colorectal avec métastases hépatiques ***Coordonnateur :*** ***Dr S. PERNOT*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr J. TAÏEB***	Étude de la pratique du DEBIRI en France : indications, associations aux traitements systémiques, efficacité, tolérance		FFCD	150 (0)
CANCERS DU RECTUM				
PRODIGE 23 (ACCORD 23) Phase III, adénocarcinome du rectum localement avancé sous péritonéal ***Coordonnateur :*** ***Pr T. CONROY***	Etude randomisée multicentrique de phase III comparant une radiochimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie néoadjuvante Folfirinox suivie de radiochimiothérapie préopératoire pour les patients atteints de cancers du rectum localement avancés (PRODIGE - GERCOR-SFRO)	FOLFIRINOX suivie de radiochimiothérapie préopératoire	UNICANCER	460 (290) Nombre de centres : ● inscrits : 44 ● ouverts : 39
PRODIGE 42 - (GERICO UCGI 30)* Phase III, adénocarcinome du rectum localement avancé sous péritonéal ***Coordonnateur :*** ***Pr E. FRANÇOIS*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr G. PORTIER*** ***Pr L. BENGRINE***	Neoadjuvant Treatment for Advanced Rectal Carcinoma (NACRE)	A Phase III Study evaluating two neoadjuvant treatments radiochemotherapy (5 Weeks - 50Gy+Capecitabine) and Radiotherapy (1week - 25Gy) in patient over 75 with locally advanced rectal carcinoma		420 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 33 ● ouverts : 6
VOIES BILIAIRES				
PRODIGE 38 - AMEBICA ***Coordonnateur :*** ***Dr J-M. PHELIP*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr D. MALKA*** ***Dr C. NEUZILLET***	Etude de phase II-III AMEBICA 01 : chimiothérapie de type FOLFIRINOX modifié vs chimiothérapie de type GEMCIS dans les tumeurs des voies biliaires localement évoluées, non résécables et/ou métastatiques	GEMOX *vs* FOLFERINOX	CHU ST-ETIENNE	Phase II : 188 (1) Phase III : 128 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 63 ● ouverts : 2

NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE				
PRODIGE 16 - SATURNE Phase II randomisée, CHC localisés non opérables ***Coordonnateur :*** ***Pr M. HEBBAR*** ***Co-coordonnateurs :*** ***Pr T. DE BAERE*** ***Dr JD. GRANGE***	Etude randomisée en double aveugle de phase II/III évaluant la chimioembolisation combinée au sunitinib ou à un placebo chez des patients atteints de carcinomes hépatocellulaire	Chimioembolisation + placebo *vs* Chimioembolisation + sunitinib	FFCD	PII 76 (79) CLOSE PIII + 120 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 31 ● ouverts : 30
PRODIGE 21 Phase II randomisée, CHC CHILD B ***Coordonnateur :*** ***Pr. JF. BLANC*** ***Co-coordonnateur :*** ***Dr E. BOUCHER***	Essais de phase II randomisé comparant l'administration en continu de sorafenib (800mg/j) ou de pravastatine (40 mg/j) ou de l'association sorafenib-pravastatine ou des soins de support pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose Child B	Sorafenib vs pravastatine *vs* sorafenid + pravastatine *vs* soins de support	CHU Bordeaux	160 (151) Nombre de centres : ● inscrits : 61 ● ouverts : 54
FFCD 1307 (IDASPHERE II) Phase II monobras, traitement des CHC non résécables par chimioembolisation avec microbilles chargées en Idarubicine ***Coordonnateur :*** ***Dr B. GUIU*** ***Co-coordonnateurs :*** ***Dr J-C. BARBARE*** ***Pr Ph. MERLE***	Chimioembolisation des carcinomes hepatocellulaires ne relevant pas d'un traitement curatif, par billes chargées en idarubicine	Traitement intra-artériel (CHE) par microbilles chargées en idarubicine	FFCD	91 (34) Nombre de centres : ● inscrits : 12 ● ouverts : 8
CANCER ANAL				
FFCD 0904 Phase I - Phase II Carcinomes épidermoïdes de l'anus localisés ***Coordonnateur :*** ***Pr T. APARICIO*** ***Co-coordonnateur :*** ***Dr V. VENDRELY***	Essai de phase I-II de radiochimiothérapie associée au panitumumab dans le traitement des carcinomes épidermoides localisés de l'anus	5 semaines + 2 semaines de radiothérapie + 4 administrations de panitumumab et 2 cures de 5FU + MITO	FFCD	PI 9 à 18 (10 - clos) PII 45(0) Nombre de centres : ● inscrits : 33 ● ouverts : 20
COHORTE ANABASE Cancer du canal anal ***Coordonnateur :*** ***Pr V. VENDRELY*** ***Co-coordonnateur :*** ***Dr L. QUERO***	Etude de description de la prise en charge et de survie des patients proteurs d'un cancer du canal anal		FFCD	600(0)
TUMEURS ENDOCRINES				
FFCD 1104 - EVACEL Phase II monobras Métastases hépatiques des TE digestives ***Coordonnateur :*** ***Dr T. WALTER*** ***Co-coordonnateur :*** ***Pr T. DE BAERE***	Everolimus comme traitement après embolisation ou chimioembolisation de métastases hépatiques de tumeur endocrine digestive	CEL + everolimus	FFCD	72 (65) Nombre de centres : ● inscrits : 33 ● ouverts : 31

NOM DU PROTOCOLE	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	NOMBRE DE SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
PRODIGE 31 - (REMINET) Phase III, tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques non résécables ***Coordonnateur :*** ***Pr C. LEPAGE*** ***Co-coordonnateurs :*** ***Pr T. WALTER*** ***Pr E. MITRY***	Etude européenne multicentrique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant le lanréotide en traitement d'entretien chez des patients avec tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques non résécables après un traitement de première ligne	Lanréotide en entretien du contrôle tumoral après la 1ère ligne de CT	FFCD	Phase II 118 (12) Phase III 104 (0) Nombre de centres : ● inscrits : 30 ● ouverts : 18
PRODIGE 40 - (BETTER 2) * ***Coordonnateur :*** ***Pr M. DUCREUX*** ***Co-coordonnateurs :*** ***Pr T. WALTER*** ***Pr P. AFCHAIN***	Phase II randomisée, comparant deux chimiothérapies de première ligne dans les TNE pancréatiques	LV5FU2 + Streptozocine *vs* Temozolomide + Capécitabine avec ou sans beva	VILLEJUIF GUSTAVE ROUSSY	En cours de rédaction
PRODIGE 41 - BEVANEC * ***Coordonnateur :*** ***Pr T. WALTER*** ***Co-coordonnateurs :*** ***Pr D. MALKA*** ***Dr O. HENTIC***	Assessment of the efficacy of bevacizumab in combination with Folfiri as second-line treatment after the failure of the cisplatin (or carboplatin)-etoposide combination in patients suffering from an advanced inoperable poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of an unknown or gastroentero-pancreatic primary cancer. A phase 2 non-comparative randomized study.	Phase II non comparative, Bevacizumab + FOLFIRI versus FOLFIRI seule en seconde ligne	HOSPICES CIVILS LYON	En cours de rédaction
COHORTE TUMEURS RARES				
Cohorte tumeurs rares ***Coordonnateur :*** ***Pr JF. EMILE***	Objectif de faire progresser les connaissances sur les tumeurs rares digestives en constituant de grandes séries multicentriques de patients atteints de ces tumeurs		FFCD	(85)
ADENOCARCINOMES DE L'INTESTIN GRELE				
PRODIGE 33 (BALLAD - France) * ***Coordonnateur :*** ***Pr T. APARICIO***	Etude évaluant le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour l'adénocarninome de l'intestin grêle	**Groupe 1 :** patients pour qui le bénéfice d'une CT adj n'est pas certain (observation versus CT par LV5FU2/capécitabine seule ou associée à l'oxaliplatine) **Groupe 2** : patients pour qui le bénéfice d'une CT adj est certain (LV5FU2/capécitabine +/- oxaliplatine)	DIJON CHU	100 patients pour la France (0) Nombre de centres : ● inscrits : 45 ● ouverts : 8

* Essais à venir

LA LETTRE FFCD

Rédacteurs en chef : L. Dahan - R. Guimbaud

Comité de rédaction : A. Adenis, T. Aparicio, L. Bedenne, V. Boige, T. Conroy, L. Dahan, C. Dubois, M. Ducreux, C. Girault, O. Glehen, M-C. Grimaldi, M. Karoui, J-L. Legoux, K. Le Malicot, C. Lepage, D. Malka, C. Mariette, M. Moreau, C. Neuzillet, J-M. Phelip, E. Rullier, I. Sobhani, J. Taïeb, D. Tougeron, V. Vendrely, T. Walter.

Coordination : Cécile Girault

Réalisation graphique : Atelier Isatis - Dijon

Date de parution : Février 2016

ISSN : en cours