

# La LETTRE FFCD

**Fédération Francophone de Cancérologie Digestive**



**Numéro 11 - Janvier 2009**



## SOMMAIRE

- ▶ **Editorial du Président** 2  
*Laurent bedenne*
- ▶ **Best of 2008** 4  
*Jean-Louis Legoux*
- ▶ **Stratégie thérapeutique cancer colorectal métastatique et les mutations KRAS «Nouveautés 2008 qui doivent changer nos pratiques en 2009»** 6  
*Frédéric di Fiore*
- ▶ **Avis d'expert sur les mutations somatiques du gène KRAS** 8  
*Pierre Laurent-Puig*
- ▶ **Stratégie thérapeutique cancer colorectal métastatique : chimiothérapie séquentielle ou combinée ?** 10  
*Côme Lepage*
- ▶ **Traitement adjuvant de l'adénocarcinome du pancréas** 12  
*Jean-Marc Phelip*
- ▶ **Carcinome hépatocellulaire et sorafénib Confirmation et recommandations** 12  
*Emmanuel Mitry*
- ▶ **Création d'une plate forme dédiée à l'évaluation de la qualité de vie relative à la santé en cancérologie** 13  
*Franck Bonnetain*
- ▶ **Avancements des essais et futurs essais** 18  
*Thomas Aparicio*
- ▶ **Adhésions 2009** 23  
*Cécile Girault*
- ▶ **Protocoles en cours** 25
- ▶ **Les ARCs FFCD** 26
- ▶ **A vos agendas** 26
- ▶ **Journée scientifique de la FFCD** 27
- ▶ **Des nouvelles du site internet de la FFCD** 28  
*Bruno Buecher, Roger Faroux, Fadil Masskouri*



La FFCD vous présente ses meilleurs voeux pour cette nouvelle année

## ÉDITORIAL

Chères amies, chers amis,

L'année 2008 a été positive à bien des titres pour la FFCD : le partenariat PRODIGE et les sous-groupes scientifiques fonctionnent de mieux en mieux ; il s'établit une bonne coopération avec l'AFEF dans le CHC, et avec le GERCOR, grâce au Centre de Traitement des Données (CTD) conjoint FFCD-GERCOR attribué en 2007 par l'INCa ; le conseil d'administration a été élargi, permettant l'arrivée de plusieurs trentenaires ; le TNCD a été mis à jour de façon régulière, ce qui est un défi relevé en commun avec les autres partenaires du Trésaurus ; le site [ffcd.fr](http://ffcd.fr) se développe et s'enrichit ; la charte de bonnes



relations entre groupes académiques et industrie proposée par la FFCD a été adoptée par le partenariat PRODIGE ; l'ouverture au Maghreb a été concrétisée par la présence active de la FFCD aux XX<sup>e</sup> Journées Scientifiques de la Société Algérienne d'HépatogastroEntérologie (SAHGE). L'avancement des essais, les projets et les publications sont abordés dans ce numéro par le secrétaire scientifique, Thomas Aparicio, aussi commenterai-je ces deux derniers points :

■ notre déplacement à Alger (J-L. Legoux, D. Pezet, P. Rougier et L. Bedenne) le 18 décembre 2008 nous a permis d'apprécier l'excellent niveau scientifique de nos collègues algériens, et de découvrir leur désir de développer la cancérologie digestive en harmonie entre spécialistes d'organes et oncologues et leur souhait que la SAHGE et la FFCD collaborent durablement. Nos collègues demandent d'abord une aide pour renforcer leur culture et leur pratique en oncologie par des formations de type DIU ou Cours Intensifs en Algérie. Dans un deuxième temps la FFCD pourrait s'impliquer dans des actions de formation continue décentralisée, favoriser la participation de centres investigateurs algériens aux essais thérapeutiques, et contribuer à structurer un groupe de recherche clinique. Les premières actions seront 1) mettre en ligne sur le site FFCD l'inscription comme membre international de la FFCD, exonéré de cotisation, avec le parrainage d'un membre du CA, 2) favoriser l'emploi du TNCD, accessible via internet à tous les francophones et 3) organiser un premier cours intensif de 3 jours au printemps 2009.

■ la charte académiques-industrie est le fruit de l'expérience acquise au fil des essais avec les industriels et de discussions avec le Pr M. Piccart, présidente de l'EORTC et animatrice du Breast International Group. Validée en janvier 2008 par le CA de la FFCD, la charte a été discutée en décembre avec nos partenaires de la FNCLCC, et ses principes ont été adoptés. Une Charte PRODIGE - industrie sera rédigée, permettant à ses deux composantes d'avoir une attitude commune avec leurs partenaires industriels. Il s'agira essentiellement de garantir l'indépendance scientifique des académiques,

l'achèvement des essais entrepris et le suivi à long terme des patients inclus (évitant le recours à des essais de phase IV moins rigoureux), de définir la propriété des bases de données, d'établir une collaboration confiante et efficace entre académiques et industriels. Ce modèle de charte a vocation à être proposé aux autres groupes de recherche académique, quel que soit leur domaine d'activité.

Nous sommes fondamentalement attachés à l'indépendance scientifique, qui permet entre autres de répondre aux questions que se posent vraiment les cliniciens et de conserver la simplicité des essais. L'absence de liens entre les coordonnateurs d'essais et l'industrie est une exigence qui devra s'imposer en plus de la transparence des conflits d'intérêts. En dehors du fait que cela va sans doute devenir nécessaire pour publier dans les bonnes revues, cela semble indispensable au maintien de l'esprit de la FFCD ; n'oublions pas que nos essais ne sont pratiquement jamais rémunérés, que les ARCs mobiles, institués bien avant les EMRC, ne peuvent pas tout faire à la place des investigateurs, et que ces derniers dans les centres petits et moyens (qui représentent environ un tiers des inclusions) n'endurent pas un surcroît de travail pour avoir leur nom sous le titre mais pour faire avancer la recherche. C'est acceptable pour un essai indépendant, mais pas pour un essai de laboratoire masqué ; mieux vaudrait participer à un essai clairement industriel et bien rémunéré.

2009 s'annonce délicate sur bien des points, en tout cas la FFCD garde son allant pour les projets et sa bonne humeur pour fêter leur réalisation ; il est même envisageable que nous recevions un financement du PHRC pour les essais CHC, et que le TNCD soit labellisé par l'HAS et l'INCa avant la fin du siècle.

Et il est temps de penser à célébrer les 30 ans de la FFCD en 2011.

Bonne année à toutes et tous

**Laurent BEDENNE**





## « Best of » 2008

L'année 2008 a été très riche en publications orales et écrites importantes, dont plusieurs ont déjà modifié nos pratiques, tandis que d'autres vont orienter dans d'autres directions les essais cliniques ultérieurs. Ces résultats vont être, pour la plupart, présentés brièvement dans les articles rassemblés dans cette Lettre de la FFCD.

### ■ Biologie moléculaire, vous dis-je !

Le premier événement, prédit depuis plusieurs années par nos collègues biologistes, est l'inscription dans les pratiques d'exams de biologie moléculaire dont le résultat modifie la décision thérapeutique. Il s'agit de la mutation KRAS pour les cancers du côlon et de la recherche d'une mutation de l'exon 9 du gène KIT des tumeurs stromales, présente chez 10% des patients (1).

Initialisée par l'analyse rétrospective de tumeurs grâce à des tumorothèques et à leurs liens avec la connaissance de l'évolution clinique des patients correspondants, en particulier par l'équipe de Pierre Laurent-Puig, la reconnaissance de l'importance de la mutation KRAS a pu ensuite être confirmée au cours d'études cliniques prospectives qui ont permis de fortifier les convictions et de mener à des AMM ciblées. Les laboratoires prenant en charge ces recherches doivent dès maintenant développer leur activité sur tout le territoire, en lien avec tous les anatomo-pathologistes.

### ■ Cancers colo-rectaux métastatiques : trop faire peut être délétère

En regard de ce résultat positif, deux études convergentes ont apporté une déception quant aux traitements non anti-mitotiques : l'addition d'anticorps monoclonaux

anti-EGFr à un anti-VEGF chez des patients porteurs de cancers colo-rectaux métastatiques n'apporte aucun bénéfice et semble même délétère (2, 3).

Quant à la polémique monothérapie (devenue stratégie d'escalade) versus bithérapie en première ligne, elle est close par la publication d'une troisième étude, hollandaise après l'anglaise et la française de la FFCD : commencer la prise en charge d'un cancer colo-rectal qui ne sera jamais résecable par du 5FU (IV ou oral) n'aggrave pas le pronostic et permet de limiter le temps d'exposition aux effets toxiques des médicaments plus incisifs. Bien sûr, ces résultats sont à revisiter avec l'adjonction de bevacizumab ainsi que par une définition précise de la non-résécabilité et de la non-opérabilité. Un groupe de travail animé par Julien Taïeb se met en place afin de compléter dans ce sens les Recommandations de Pratique Clinique de 2003.

### ■ Des études académiques avec de « vieilles molécules » modifient les pratiques en 2008

En ce qui concerne les cancers de l'œsophage, les traitements pré-opératoires voient leur efficacité de mieux en mieux établie, par une étude japonaise confirmant que la chimiothérapie est plus efficace en pré-opératoire qu'en post-opératoire (4), et par deux méta-analyses (publiées pour l'instant sous forme d'abstracts), montrant la supériorité de la chimiothérapie pré-opératoire d'une part (5), de la radio-chimiothérapie d'autre part (6) sur la chirurgie seule. Lorsque la radiochimiothérapie des grosses tumeurs (T3 et/ou N+) n'est pas efficace, la chirurgie de sauvetage est faisable et utile, comme l'a montré l'étude de la cohorte des patients non randomisés dans l'étude de la FFCD 0901 (7). Parallèlement, les traitements péri-opératoires des adénocarcinomes gastriques deviennent une pratique courante à la suite des essais anglais et de la FFCD-FNCLCC ([www.tncc.org](http://www.tncc.org)).

### ■ Pathologie rare : les adénocarcinomes du grêle

En ce qui concerne les adénocarcinomes du grêle, l'évène-



ment majeur est la parution d'un chapitre qui leurs sont consacrées dans le TNCD, grâce à la ténacité de Thomas Aparicio, secrétaire du conseil scientifique de la FFCD ([www.tncd.org](http://www.tncd.org)).

## ■ CHC chez les oncologues, hépatologues en deuil ?

Les carcinomes hépato-cellulaires entrent dans l'univers de l'oncologie médicale depuis que le sorafénib a fait la preuve de son efficacité chez les patients Child A (8).

Il s'agit d'un événement majeur dans notre horizon thérapeutique, même si ce traitement reste palliatif et si sa prescription est, curieusement, réservée aux oncologues.

## ■ Pancréas : les nouveautés viennent de l'Est

Les cancers du pancréas sont l'objet de nombreuses études, généralement décevantes. Deux sont positives et viennent d'Allemagne :

- ▶ La gemcitabine en situation adjuvante apporte un gain de survie globale non négligeable, maintenant prouvé (9). Les résultats de l'étude ESPAC3, comparant en adjuvant FUFOL et gemcitabine sont attendus en 2009 ou 2010.
- ▶ Chez les patients métastatiques, l'association oxaliplatine - 5FU - acide folinique fait beaucoup mieux que le FUFOL, en seconde ligne après échec de la gemcitabine (10).

Grâce à l'étude de la FFCD (11), nous savons qu'en multacentrique, chez des patients non sélectionnés dans des centres experts, une seconde ligne peut être proposée chez un patient sur deux.

Si l'on choisit une séquence gemcitabine- LV5FU2-cisplatine, il vaut mieux l'appliquer dans cet ordre là pour limiter la toxicité en seconde ligne.

L'ensemble de ces données conforte la proposition d'une stratégie associant dans l'ordre la gemcitabine en première ligne et le FOLFOX4 en seconde ligne (considéré comme un équivalent français du schéma allemand hebdomadaire), conseillée maintenant dans le TNCD ([www.tncd.org](http://www.tncd.org)).

## Jean-Louis LEGOUX

Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive  
Hôpital de La Source  
Centre Hospitalier Régional d'Orléans



## ► Références

1. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. *KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. Eur J Cancer 2006 ; 42 : 1093-103.*
2. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers G, Schramma JG, et al. *Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) (abstract). J Clin Oncol 2008 ; 26 ; LBA4011a.*
3. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C et al. *Interim results from PACCE: Irinotecan (Iri)/bevacizumab (bev) ± panitumumab (pmab) as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstr 279.*
4. Igaki H, Kato H, Ando N, Shinoda M et al. *J Clin Oncol 2008 ; 26 ; Abst 4510*
5. Thirion P, Michiels S., Le Maître A., Tierney J. *Individual patient data-based meta-analysis assessing the interest of preoperative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. J Clin Oncol 2007 ; 26 ; 512*
6. Thirion P, Maillard E., Pignon J.P. *Individual patient data-based meta-analysis assessing the effect of preoperative chemo-radiotherapy in resectable oesophageal carcinoma. ASTRO 2008, IJROBP, Abst 158.*
7. Jouve JL, Michel P, Mariette C, Bonnetain F et al. *Outcome of the nonrandomized patients in the FFCD 9102*



trial : Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : abstr 4555.

8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 ; 359 : 378-90.

9. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K et al, Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO). CONKO-001 : Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol*

2008 ; 26 ; abstr LBA4504.

10. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, Schwaner I et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 ; abstr 4508

11. Mitry E, Dahan L, Ychou M, Mariette C et al, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. LV5FU2-cisplatin followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: Preliminary results of a randomized phase III trial (FFCD 0301). *J Clin Oncol* 2008 ; 26 ; abstr 4513.

.....



## Stratégie thérapeutique Cancer colorectal métastatique et les mutations KRAS «Nouveautés 2008 qui doivent changer nos pratiques en 2009»

L'année 2008 s'inscrit comme un tournant décisif dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM).

En effet, le génotypage du gène KRAS dans la tumeur des patients est désormais indispensable à la prescription des anticorps monoclonaux dirigés contre l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).

Ainsi, les données actuelles de la littérature permettent d'établir:

- qu'il existe un rationnel à l'utilisation du cetuximab en association avec le folfiri en première ligne du CCRM. En effet, les résultats de l'étude de phase III CRYSTAL ont montré que chez les patients KRAS normaux (WT), la médiane de survie sans progression était de 9,9 mois pour les patients traités folfiri + cetuximab contre 8,7 pour le bras folfiri seul (p=0,017, HR=0,68) (1). Pour les patients KRAS muté, la médiane de survie sans progression était de 7,6 mois pour les patients traités folfiri + cetuximab contre 8,1 pour le bras folfiri seul (p=0,47, HR=1,07).

L'effet des mutations KRAS en première ligne du CCRM a été également rapporté dans l'étude de phase II OPUS dans laquelle les patients étaient randomisés entre folfox et folfox + cetuximab (2).

Chez les patients KRAS WT, la médiane de survie sans



progression était de 7,7 mois pour les patients traités folfox + cetuximab contre 7,3 pour le bras folfox seul ( $p=0,016$ ,  $HR=0,57$ ).

De manière très surprenante, pour les patients KRAS muté, la médiane de survie sans progression était de 5,5 mois pour les patients traités folfox + cetuximab contre 8,6 pour le bras folfox seul ( $p=0.0192$ ,  $HR=1.83$ ).

- Chez les patients chimio-réfractaires traités par anti-EGFR en monothérapie par cetuximab ou panitumumab ou en association avec une poly-chimiothérapie pour le cetuximab, la présence d'une mutation du gène KRAS dans la tumeur était associée à une non réponse (complète ou partielle) avec moins de 5 cas de patients KRAS muté et répondeurs rapportés sur l'ensemble des séries publiées (3-13).
- Plus précisément dans une récente méta-analyse sur données individuelles, chez les patients réfractaires à l'irinotécan et traités par cetuximab plus irinotécan, le taux de réponse (complète + partielle) était estimée à 42% en cas de KRAS WT. En cas de KRAS muté le taux de progression était de 59% (3). La survie sans progression était de 5,5 mois chez les KRAS WT versus 2,7 mois chez les KRAS muté. Par ailleurs, environ 20% des patients KRAS WT progressaient sous traitement alors qu'environ 38% des patients qui ont présenté une stabilité étaient KRAS muté.
- Chez les patients traités en troisième ligne par panitumumab monothérapie, le taux de réponse est de 17% en cas de KRAS WT. La survie sans progression était de 12,3 semaines chez les KRAS WT traités par panitumumab versus 7,3 semaines chez les KRAS WT traités par soins de support seuls (12).
- Chez les patients traités en troisième ligne par cetuximab monothérapie, le taux de réponse était de 12,8% en cas de KRAS WT. La survie sans progression était de 3,7 mois chez les KRAS WT traités par cetuximab versus 1,9 mois chez les KRAS WT traité par soins de support seuls (13).

En résumé en 2008 dans le CCRM, il faut réaliser systématiquement le génotypage de KRAS dans la tumeur (primitive ou métastase) pour restreindre l'utilisation d'un anti-EGFR aux patients KRAS normaux :

- 1) en 1<sup>ère</sup> ligne avec le cetuximab + folfiri. Pour l'association cetuximab + folfox, seuls les résultats de la phase II OPUS sont actuellement disponibles.
- 2) chez les patients réfractaires à l'irinotécan avec le cetuximab + irinotécan
- 3) en 3<sup>ème</sup> ligne avec le cetuximab ou le panitumumab en monothérapie

Les vœux pour l'année 2009 sont :

- de préciser l'arbre décisionnel dans l'utilisation des différentes chimiothérapies et des thérapies ciblées dans le CCRM
- de permettre l'identification de nouveaux marqueurs prédictifs pertinents pour affiner le traitement à la carte des patients KRAS WT, et qui sait aussi peut-être de certains patients KRAS muté qui seraient susceptibles d'avoir un bénéfice clinique d'un traitement anti-EGFR sous la forme d'une stabilité prolongée.

**Frédéric DI FIORE**

CHU Charles Nicolle

Rouen



### ► Références

1. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl; abstr 2)



2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl ; abstr 4000)
3. Di Fiore F, Van Cutsem E, Laurent-Puig P, et al. Role of KRAS mutation in predicting response, progression-free survival, and overall survival in irinotecan-refractory patients treated with cetuximab plus irinotecan for a metastatic colorectal cancer: Analysis of 281 individual data from published series. *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl ; abstr 4035)
4. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2005 ; 6 : 279-86
5. Lievre A, Bachet J, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 3992-95
6. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutation is a independant prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 374-79
7. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1166-69
8. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 508-15
9. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res.* 2007 ; 67 : 2643-48
10. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007 ; 97 : 1139-45
11. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3230-37
12. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1626-34
13. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. KRAS mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1757-65

## Avis d'expert sur les mutations somatiques du gène KRAS

La présence d'une mutation intra-tumorale du gène KRAS (35-40% des CCR) est responsable d'une activation de la voie de signalisation Ras/Raf/MAPK en

aval de l'EGFR.

L'activation de cette voie devient alors totalement indépendante de la fixation du ligand au récepteur, ce qui explique la résistance aux anticorps anti-EGFR observée en présence de cette mutation dans plusieurs études rétrospectives où les mutations de KRAS étaient également associées à une moins bonne survie des patients ayant un CCR métastatique traité par cetuximab ou panitumumab après progression sous une chimiothérapie à base d'irinotecan (1-4).

Une étude randomisée de phase III comparant le panitumumab en monothérapie à des soins de confort chez des patients chimio-résistants a également montré l'absence



de bénéfice du panitumumab en termes de survie sans progression en cas de mutation de KRAS (5).

Une méta-analyse de ces différentes études, récemment publiée, a évalué la sensibilité et la spécificité des mutations de KRAS pour la prédiction de la non réponse aux anticorps anti-EGFR a 47% et 93% respectivement, ce qui rend ce facteur moléculaire hautement prédictif (6).

Plus récemment, la valeur prédictive et pronostique des mutations de KRAS a été confirmée en première ligne métastatique dans deux études randomisées montrant l'absence de bénéfice de l'ajout du cetuximab à une chimiothérapie par FOLFIRI ou FOLFOX en présence de la mutation, contrairement aux patients non mutés.

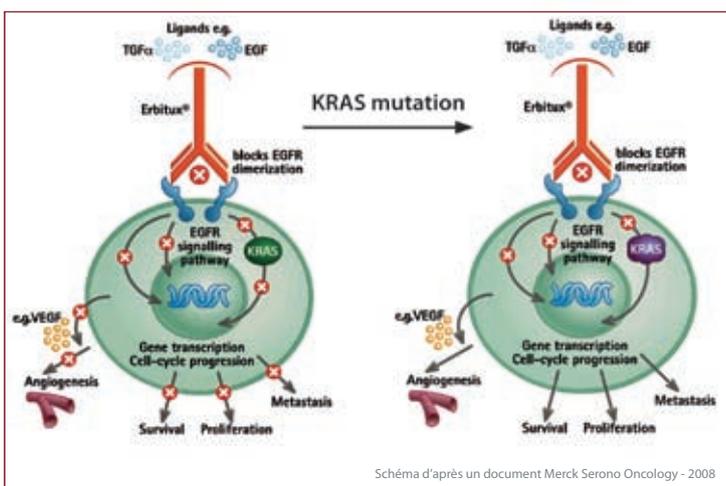
Ces résultats ont conduit à l'enregistrement européen du panitumumab en monothérapie chez les patients chimio-résistants uniquement en l'absence de mutation du gène KRAS, ainsi qu'à l'extension de l'AMM du cetuximab en première ligne métastatique également à la condition de l'absence de cette mutation.

**Pierre Laurent-Puig**



## ► Références

1. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer*



*Res* 2007 ; 67 : 2643-8.

2. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007 ; 96 :1166-9.

3. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 374-9.

4. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 3992-5.

5. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1626-34.

6. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008.



<http://www.kras-info.com/>



## Stratégie thérapeutique cancer colorectal métastatique Chimiothérapie séquentielle ou combinée ?

Trois essais stratégiques européens récents ont comparé une stratégie débutant par une polychimiothérapie d'emblée à une stratégie débutant par une fluoropyrimidine seule (1-3) chez des patients métastatiques pour lesquels aucune résection n'est envisageable.

Le tableau 1 présente le détail des différents bras de traitements.

Leurs résultats sont concordants en termes de survie globale (Figures 1 à 3).

Les taux de réponse sont évidemment plus bas en première ligne avec une monothérapie, mais cette différence est rattrapée par la deuxième ligne.

Il n'y a donc pas de bénéfice à débiter un traitement par polychimiothérapie chez des patients métastatiques pour lesquels aucune résection n'est envisagée.

Il est incontestable que cette stratégie séquentielle ne doit être appliquée qu'après discussion du dossier en RCP chez des sujets qui ont été jugés immuablement non résecables.

Le problème posé à l'heure actuelle devient donc : doit-on associer une biothérapie au LV5 FU2 en première ligne des

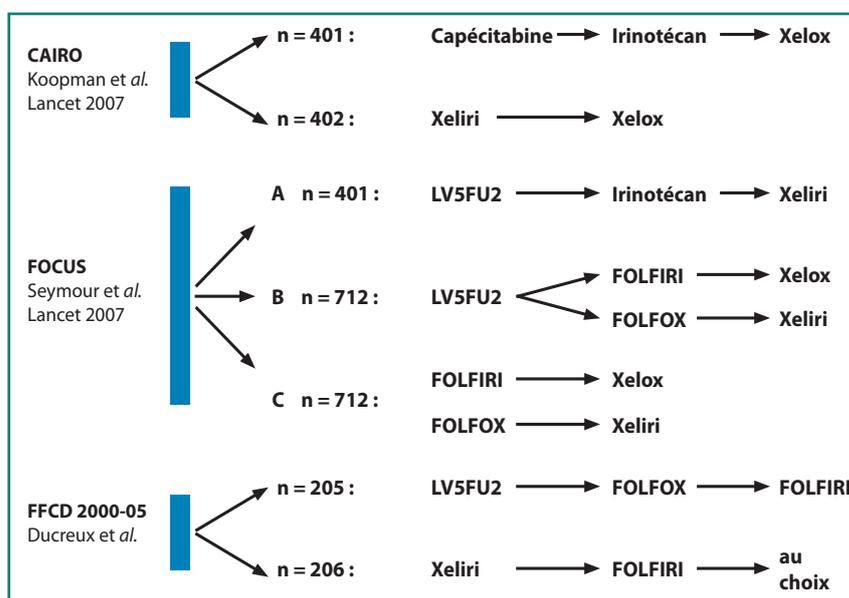


Tableau 1 : Présentation des essais

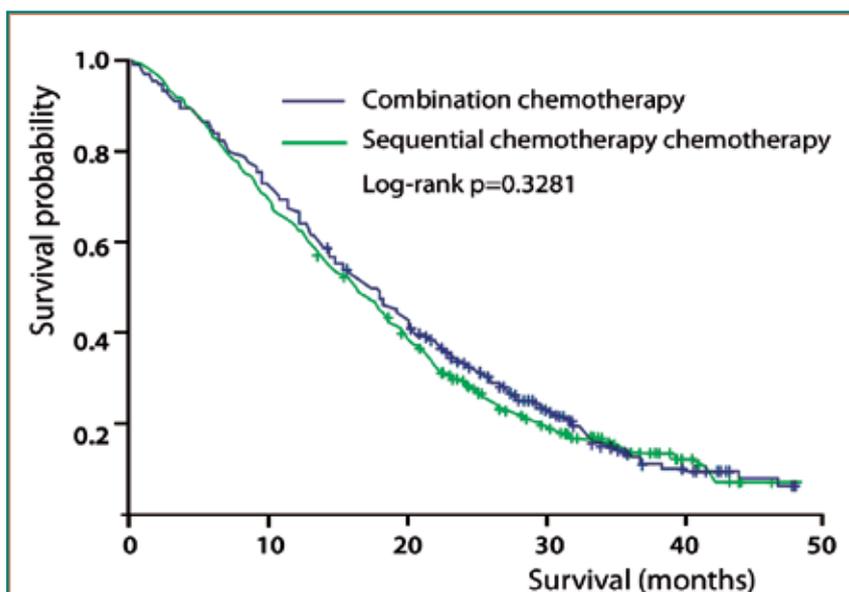


Figure 1 : Survies globales étude FOCUS



CCR métastatique qui ne seront jamais résécables ?

Il n'existe pas à l'heure actuelle de réponse définitive dans la littérature.

## Côme LEPAGE

Inserm U866

Lipides, Nutrition, Santé Epidémiologie des Cancers Digestifs - Dijon



### ► Références

1. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaa ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 :135-42.

2. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Guyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 :143-52.

3. Bouché O, Castaing M, Etienne P, Texereau P, Auby D, Bedenne L, Rougier P, Gargot D, Gasmi M, Ducreux M. Randomized strategical trial of chemotherapy in metastatic colorectal cancer (FFCD 2000-05): Preliminary results. *J Clin Oncol* ; 25 (Suppl. 18) : A. 4069.

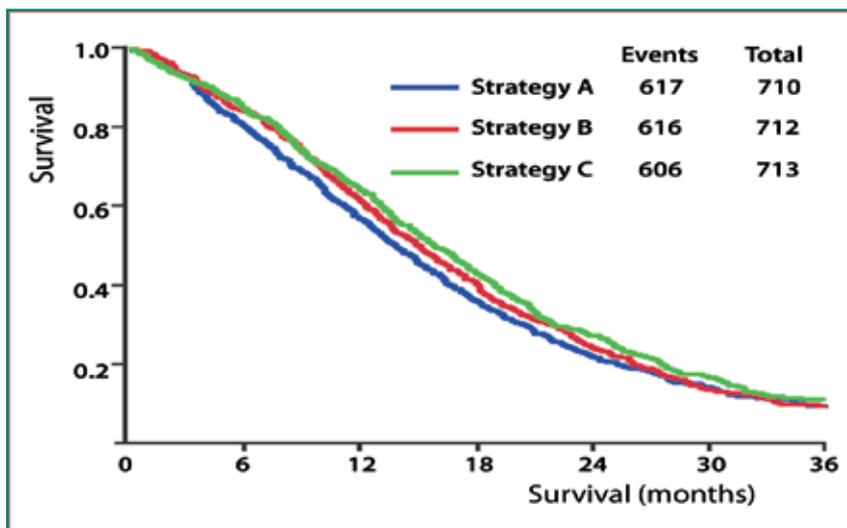


Figure 2 : Survies globales étude FOCUS

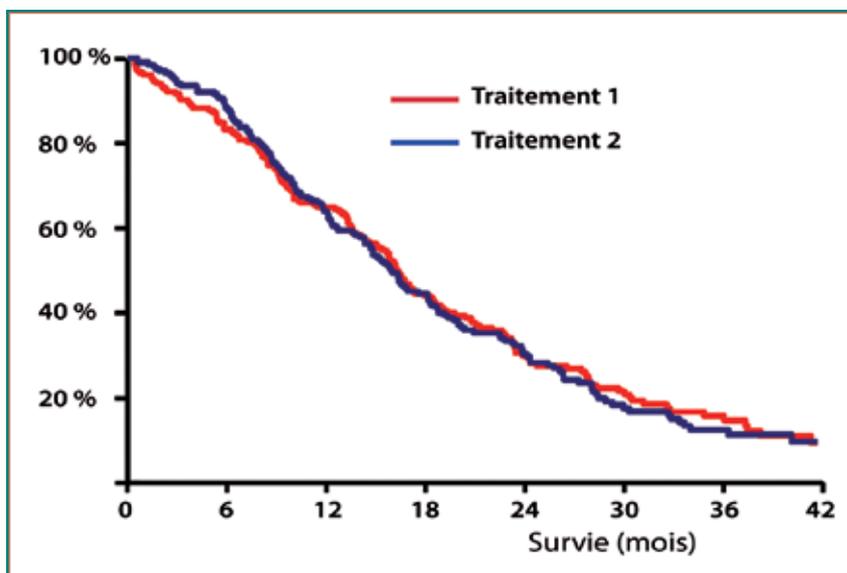


Figure 3 : Survies globales étude FFCD 2000-05



## Traitement adjuvant de l'adénocarcinome du pancréas

L'actualisation des résultats de l'essai Allemand CONKO 001 (P. Neuhaus et al, ASCO 2008, LBA 4504) confirme l'efficacité de la Gemcitabine en traitement adjuvant de l'adénocarcinome du pancréas.

Les patients traités par 6 cycles de Gemcitabine ont eu une amélioration significative de la survie sans récurrence (13,4 mois *vs* 6,8 mois,  $p < 0,001$ ).

Le bénéfice persistait dans tous les sous groupes (T1-2, T3-4, N+, N-, R0, R1).

La médiane de survie globale était également meilleure dans le groupe traité 22,8 mois *vs* 20,2

Ces résultats doivent faire de la Gemcitabine le standard du traitement adjuvant de l'adénocarcinome du pancréas réséqué (R0 ou R1).

Jean Marc PHELIP  
CHU Michallon - Grenoble.

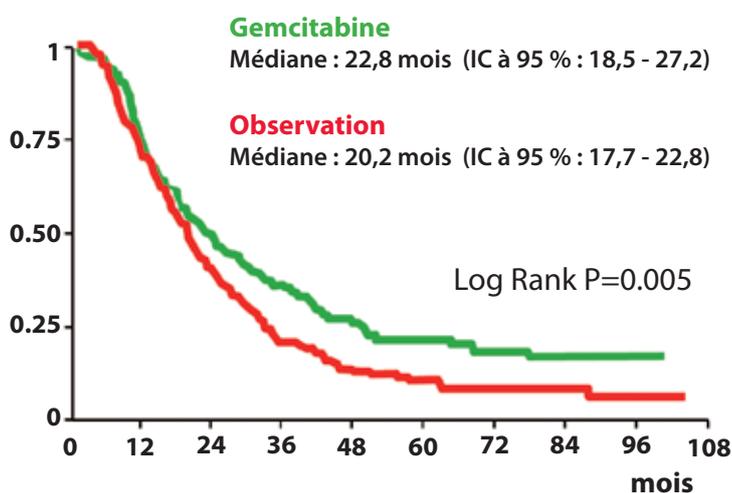


Schéma Survie globale

## Carcinome hépatocellulaire et sorafénib : confirmations et recommandations

L'étude randomisée SHARP (Sorafenib Hepatocarcinoma Assessment Randomized Protocol) évaluant le sorafénib dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) avancés a été publiée dans le New England Journal of Medicine (1).

Pour la première fois, il a été montré une amélioration de la survie, modeste mais significative, des patients traités par sorafénib par rapport à ceux recevant un placebo.

La publication s'accompagne d'un éditorial soulignant l'importance de cette étude qui permet d'établir un nouveau standard thérapeutique et ouvre la voie à l'utilisation des thérapies ciblées, et en particulier des traitements anti-



angiogéniques, dans le traitement d'une des tumeurs les plus fréquentes dans le monde (2).

Le bénéfice du sorafénib n'a cependant été observé que dans un groupe sélectionné de patients et son utilisation ne peut être pour le moment envisagée que dans un cadre précis. Selon les recommandations PRODIGE-AFEF, « *le sorafénib est indiqué chez l'adulte en monothérapie comme traitement palliatif du CHC lorsque sont remplies les conditions suivantes : CHC multinodulaire ne relevant pas d'une chimioembolisation, en particulier en raison de métastase ganglionnaire ou viscérale extrahépatique ou d'une anomalie du flux portal, malade en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A et absence de contre-indication* » (3). Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt éventuel du sorafénib dans d'autres indications, mais « il n'existe, à ce jour, aucune donnée permettant d'une part d'associer le sorafénib à un autre traitement du CHC (chimioembolisation, destruction percutanée, chimiothérapie systémique ou intra-artérielle hépatique), d'autre part de le prescrire en traitement adjuvant ou

néoadjuvant d'un autre traitement.(3)

**Emmanuel MITRY**

Hopital Ambroise  
Boulogne Billancourt.



### ► Références

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 378-90.
2. Roberts LR. Sorafenib in liver cancer--just the beginning. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 420-2.
3. Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O. Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations PRODIGE AFEF. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 : 3-7.

## CRÉATION D'UNE PLATE FORME DÉDIÉE À L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE RELATIVE À LA SANTÉ EN CANCEROLOGIE

L'ASCO et la FDA considèrent que la qualité de vie relative à la santé (QdV) est le 2<sup>ème</sup> critère de jugement en oncologie après la survie globale (SG) et qu'elle devrait être le critère de jugement principal de l'efficacité d'un traitement si celui-ci n'a pas d'impact sur la SG (Beitz et al., 1996). Dans une démarche globale et thématique visant à promouvoir la QdV dans la prise en charge des cancers et l'évaluation des thérapeutiques, plusieurs équipes du Cancéropôle Grand-Est (CGE) dont la FFCD associant des cliniciens et des méthodologistes ont concrétisé leurs collaborations sur cette thématique par la création d'une plate-forme QdV et cancer. Celle-ci a été labellisée en tant que plate-forme nationale de recherche clinique par la ligue nationale contre le cancer en 2008.

La QdV est une thématique récente nécessitant un savoir-faire particulier notamment pour assurer une qualité d'évaluation et d'analyse optimale tout en intégrant la pertinence clinique des résultats. Il semble indispensable que



les compétences sur cette thématique soient mutualisées tant pour l'analyse des essais que pour les recherches méthodologiques dédiées. A titre d'exemple, aux USA les groupes coopérateurs ou les « comprehensive cancer care center » (SWOG/ Mayo Clinic/ MSKCC/ Fred Hutchinson) disposent d'unités et/ou de moyens dédiés à l'évaluation de QdV. En Europe, l'EORTC dispose d'un pôle d'expertise et d'analyse spécifique pour la QdV. Il n'existe pas ce type de structure en France.

L'objectif général de la plateforme vise à favoriser l'utilisation de la QdV comme critère de jugement en cancérologie. Pour cela, il semble nécessaire :

- de proposer une expertise pour sa mesure et son analyse dans les essais ;
- d'améliorer les connaissances méthodologiques de sa mesure et de son analyse en développant une recherche méthodologique de « transfert ».

La plate-forme a ainsi pour objectifs spécifiques de :

- 1- mutualiser les compétences et les thématiques de recherche des spécialistes de la QdV du CGE ;
- 2- développer et proposer un service commun auprès des cliniciens pour mesurer la QdV dans le cadre d'essais cliniques (Phase II, III et IV) ou d'études épidémiologiques ;
- 3- créer une base d'outils de mesure de QdV et de santé perçue ;
- 4- développer une recherche métho-

dologique de « transfert » dans le cadre d'études cliniques et d'études épidémiologiques ;

- 5- élaborer et mener des études méthodologiques de qualité de vie dans le cadre d'études dédiées.

En outre d'ici deux ans et en ayant fait preuve de son utilité et de son efficacité, cette plate-forme devra :

- proposer ses services et développer des collaborations avec les autres Cancérologues ;
- développer des collaborations avec des associations de malades ou visant à aider les malades.

Cette plate-forme offre une expertise méthodologique fondamentale en QdV et une structure capable de soutenir et ou coordonner des études de grande ampleur menées en population.

Ainsi les services proposés par la plate-forme pour l'évaluation de QdV dans le cadre des essais ont pour objectifs de :

- améliorer la qualité des données ;
- assurer une expertise méthodologique et standardiser cette méthodologie dès la conception du protocole en passant par l'analyse et jusqu'à la rédaction de l'article ;
- optimiser la logistique pour le recueil de la qualité de vie ;
- proposer un soutien humain et scientifique pour l'évaluation de la qualité de vie dans les essais ;
- assurer une recherche méthodo-

logique de transfert pour améliorer les standards.

Le bureau est la structure opérationnelle de la plate-forme et l'anime. Il est constitué par les responsables opérationnels de la structure (Coordinateur et co-coordonateurs) et des représentants de chaque structure constitutive et associée. Ce bureau aura pour rôle le fonctionnement de la plate-forme. Par ailleurs, il a pour objet de contribuer précocement à la conceptualisation et à l'élaboration de l'évaluation de la QdV lors du montage de projets de recherche clinique.

**Coordinateur: responsable opérationnel de la plate forme adossée à une unité de recherche clinique du CGE :**

► F. Guillemin, CIC-EC Inserm Nancy

**Deux co-coordonateurs extérieurs à l'équipe d'accueil :**

► F. Bonnetain, Unité de Biostatistique et d'épidémiologie CGFL Dijon EA 4184 et FFCD INSERM U-866

► M. Mercier, URCC et Biostatistique, Faculté de Médecine et de Pharmacie - Besançon CHU - Besançon.

**Référents des autres structures méthodologiques du CGE :**

► D. Jolly, CRICAM - Centre de Recherche, d'Investigation Clinique et d'Aide Méthodologique, CHU de REIMS.

► C. Binquet, Laboratoire de Biostatistique INSERM U-866, Dijon et INSERM CIE-1, CHU de Dijon



► M. Velten, Service d'Épidémiologie et de biostatistique Centre Paul Strauss Strasbourg

Le conseil scientifique est chargé de l'évaluation de la plate-forme ainsi que de la définition des critères de sélection des projets de recherche pris en charge et de la validation de ses orientations scientifiques et stratégiques dont le fonctionnement financier.

Différents comités d'experts multidisciplinaires seront constitués, pour relire l'ensemble des sollicitations et faire des recommandations incluant au moins un clinicien et un méthodologiste partenaire de la plate-forme.

Les services proposés par la plate-forme pour l'évaluation de la QdV concernent en premier lieu les essais de phases II, III et IV, les études épidémiologiques observationnelles et les études médico-économiques qui incluent la QdV. La typologie des demandes est laissée à discrétion du demandeur. Cependant dans tous les cas la sollicitation de la plate-forme sera associée à une identification de protocoles méthodologiques ancillaires sur la QdV qui seront proposés à l'investigateur principal de l'étude.

Les types de demandes possibles sont les suivantes :

- sélection du ou des questionnaires de QdV ;
- aide la Rédaction du protocole pour les parties QdV (hypothèses calcul du NSN) ;

- relecture du protocole (partie QdV si essai) ;

- plan d'analyse de la QdV ;

- recueil des données de QdV (Formation des ARC, e-CRF, guides de remplissage, etc.) ;

- gestion et exploitation des données de QdV ;

- analyses statistiques de la QdV ;

- interprétation des résultats de QdV ;

- aide à la rédaction d'articles de QdV ;

- études méthodologiques ancillaires pour les parties QdV.

Un simple conseil technique pourra être demandé à la plateforme sans engagement. Cette saisine pourra être effectuée directement par l'investigateur principal de l'étude ou par l'URC qui a en charge le projet après accord de l'investigateur principal. Après cette première prise de contact, l'éligibilité de la demande sera validée par le bureau.

Les critères d'éligibilité sont les suivants :

- Au moins un synopsis de l'étude est disponible (objectifs, population, localisation cancéreuse, phase de l'essai, calcul du NSN, critères de jugements et budget prévisionnel de l'étude, moyens de financement sollicités).

- L'étude prévoit d'inclure ou inclus la QdV comme critère de jugement (primaire ou secondaire).

- L'étude entre dans le champ de la cancérologie.

- Le projet est porté par une équipe (qui peut être un Laboratoire de recherche, une équipe clinique ou l'industrie pharmaceutique).

Nous proposons dans cette plate-forme de développer 3 axes principaux de recherches méthodologiques de « transfert » dans lesquels s'inscrivent des projets en cours ou en élaboration menés par des équipes réparties au sein du CGE.

## ■ 1<sup>er</sup> Axe : Validation, sélection et utilisation de questionnaires de QdV

Ce volet concerne la qualité et la validité des instruments de mesure proposés, les contraintes pour leur intégration dans ces essais et leur utilisation au niveau individuel et populationnel (Lispcomb et coll, 2005).

► Questionnaires spécifiques d'une localisation et/ou d'une prise en charge : Cette thématique a été développée dans le CGE, notamment par la validation des versions françaises des questionnaires CR38 et FACT-C spécifiques du Cancer Colo-Rectal auprès 209 patients (Rotonda C et coll 2008). Elle permettra en outre de développer des collaborations européennes avec le groupe QdV de l'EORTC.

► Apports et pertinence de l'évaluation de la QdV dans la pratique quotidienne et à l'échelle d'une population: Différentes équipes des registres ont exploré la faisabilité d'évaluer la qualité de vie dans le cadre d'études déclinées (Bouvier et coll, 2008) ou en



routine (Etude du registre des hémopathies malignes de Côte d'Or). Un essai randomisé sera ouvert en Janvier 2009 afin d'étudier l'apport de l'évaluation en routine de la qualité de vie pour les patients ayant un cancer de la tête et du cou traité par radiothérapie : impact sur la satisfaction des soins, la qualité de vie et sur les toxicités. Dans le bras expérimental la QdV (EORTC QLQ-C30) sera évaluée avant chaque consultation avec le médecin pendant 1 an et les scores seront remis pour cette consultation au médecin et au patient. D'autres travaux s'attachent à évaluer l'impact des prises en charge thérapeutiques sur la QdV des patients sur une base populationnelle (Dabakuyo et coll, 2008)

## ■ 2<sup>ème</sup> Axe : Analyses longitudinales de la QdV

L'analyse des mesures de QdV présente des contraintes méthodologiques et statistiques liées au type de données générées, à la nature multidimensionnelle des instruments de mesures et à la nécessité d'une appréciation longitudinale des effets des traitements étudiés tenant compte de l'interprétation clinique et des données manquantes.

Plus précisément, cet axe aborde les aspects :

► Participation aux recherches et à la réflexion sur les modalités d'analyse et leur standardisation tant pour les essais de phase II que les essais de phase III et IV (Collaboration avec l'EORTC) : Il s'agit de comparer les modalités d'ana-

lyse au regard de leurs qualités statistiques mais aussi au regard de leur interprétation clinique. Des travaux de ce type ont été développés sur la base des essais de la FFCD (Bonnetain et coll., 2005, Bonnetain et coll, 2006, Doffoel et coll, 2008) et sont actuellement réalisés notamment concernant les analyses de sensibilité sur la définition des temps jusqu'à détérioration définitive d'un score de QdV.

► « Response Shift » : Une étude multicentrique est menée par cette plateforme dans le CGE. Elle vise à caractériser l'impact du changement de références et des espérances de santé lié à l'adaptation à la maladie et aux prises en charge auprès de patientes ayant une tumeur du sein, à étudier son impact sur l'analyse longitudinale de la QdV et à évaluer des méthodes psychométriques pour en tenir compte dans les essais. Après l'inclusion de 380 patientes en deux ans, les premières analyses sont en cours.

► Données manquantes : prévention, modalités de prise en compte dans les analyses et impacts. L'existence de données manquantes de QdV peut engendrer des biais dans les analyses de la QdV. Il s'agit pour cette thématique de prévenir celles-ci puis de proposer et comparer des modalités d'analyses statistiques qui en tiennent compte.

► Détermination du sens clinique d'une différence ou d'un changement : cette thématique vise à établir quelle différence d'un score de QdV, nonobs-

tant sa significativité statistique, a un sens clinique. Elle est étudiée dans le cadre de différents protocoles.

## ■ 3<sup>ème</sup> Axe : valeur pronostique de la QdV et relation avec les critères cliniques

Il s'agit dans une chaîne conditionnelle d'étudier la relation entre la QdV et les critères cliniques après validation des étapes suivantes :

► Valeur pronostique de la QdV selon la localisation : différentes équipes travaillent sur cette thématique dont l'objectif est d'étudier la valeur pronostique de la QdV selon les localisations cancéreuses mais aussi de les valider. La FFCD a notamment pu démontrer sa valeur pronostique auprès de patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé à partir d'une analyse poolée de 2 essais. La validation externe est en cours. Il s'agit aussi d'appliquer des méthodes de validation complète et de proposer la QdV comme critère de stratification dans les essais randomisés (Bonnetain et coll, 2008, Collette et coll, 2008).

► Analyse conjointe des récurrences/progressions et de la QdV. L'objectif est de modéliser conjointement l'apparition des récurrences et leurs impacts sur la qualité de vie mais aussi d'étudier si un changement au cours du temps de la QdV est pronostique des récurrences. Le futur essai de la FFCD sur la Surveillance post opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou



III pourrait être utilisée pour étudier cette problématique..

► Investigation de la validité de la QdV comme « Surrogate Endpoint » de la survie globale : il s'agira d'étudier la validité de la QdV comme critère de jugement substitutif de la survie globale selon les méthodes en vigueur et en utilisant les techniques meta-analytiques. Des travaux sont en cours à la FFCD sur les critères substitutifs autres (Survie sans Maladie, Survie sans Récidives, stérilisation de la pièce opératoire) (Methy et coll, 2008), la QdV est étudiée dans le CHC avancé et dans le pancréas. L'EORTC nous fournira des bases supplémentaires pour valider ces résultats.

Du fait du soutien et du financement de la ligue nationale contre le cancer, la plate-forme bénéficie d'un budget dédié. Un chef de projet localisé à Dijon sera recruté en Janvier 2009.

Sous la Responsabilité de Franck Bonnetain co-coordonateur de la plateforme ; il aura en charge le recueil des saisines et l'organisation administrative de la plateforme. Notamment il orientera et appuiera les demandeurs dans l'écriture et la budgétisation des projets avec la plateforme, en fonction des besoins identifiés. Une autre partie du budget servira à offrir du temps statistique pour soutenir les projets de QdV.

De cette plate forme il est attendu que les résultats des analyses de QdV puis-

sent ainsi aboutir à la formulation de recommandations cliniques et de santé publique en cancérologie.

Alors n'hésitez pas à nous solliciter et ou à prendre contact.

## Franck BONNETAIN

Unité de Biostatistique et d'épidémiologie CGFL Dijon EA 4184 et FFCD INSERM U-866



## ► Références

1. Beitz J, Gnecco C, Justice R. Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the U.S. Food and Drug Administration perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996 ;(20) :7-9.
2. Bonnetain F, Bouche O, Conroy T, Arveux P, Raoul JL, Giovannini M, Etienne PL, Mitry E, Seitz JF, Rougier P, Girault C, Bedenne L; FFCD (Federation Francophone de Cancérologie Digestive). Longitudinal quality of life study in patients with metastatic gastric cancer. Analysis modalities and clinical applicability of QoL in randomized phase II trial in a digestive oncology. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 ;29 (11) :1113-24
3. Bonnetain F, Bouche O, Michel P, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Roullet

B, Seitz JF, Paillot B, Arveux P, Milan C, Bedenne L. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2006 ;17(5) :827-34.

4. Bonnetain F, Paoletti X, Collette S., Doffoel M., Bouché O, Raoul JL, Rougier Ph, Masskouri F, Barbare JC, Bedenne L. Quality of life as a prognostic factor of overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from two French clinical trials. *Qual Life Res*. 2008 Aug ;17(6) :831-43

5. Bouvier AM, Jooste V, Bonnetain F, Cottet V, Bizollon MH, Bernard MP, Faivre J. Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2008 Aug 15 ; 113(4) :879-86

6. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, Doeffel M, Bouché O, Raoul JL, Rougier Ph, Masskouri F, Bedenne L, Barbare JC. Prognosis of Hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol*. 2008 Jun ; 19(6) :1117-26

7. Dabakuyo T. S., Fraisse J., Causeret S., Gouy S., Padeano M., Loustalot C., Cuisenier J., Sauzedde J., Boulet S., Bonnetain F. A multicenter cohort to compare quality of life in breast cancer



patients according to sentinel lymph node biopsy (SNLB) or full axillary clearance (AC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl ; abstr 9633) / In press *Annals of Oncology*

8. Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, Vetter D, Abergel A, Fratté S, Grangé JD, Stremmsdoerfer N, Blanchi A, Bronnowicki JP, Caroli-Bosc FX, Causse X, Masskouri F, Rougier P, Bedenne L; for the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Multicenter randomized phase III trial comparing

Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (FFCD 9402). *Eur J Cancer*. 2008 ; 44(4) :528-538

9. Lipscomb J, Donaldson MS, Arora NK, Brown ML, Clauser SB, Potosky AL et al. Cancer outcomes research. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004 ; (33) :178-197

10. Methy N., Bedenne L., Gerard J., Conroy T., Bouche O., Chapet O., Ducreux M., Bonnetain F. Surrogate

endpoints in neoadjuvant rectal cancer trials: Statistical evaluation using data from the FFCD 9203 trial. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl ; abstr 4086)

11. Rotonda C, Conroy T, Mercier M, Bonnetain F, Uwer L, Miny J, Montcuquet P, Leonard I, Adenis A, Breysacher F, Guillemin F. Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C. *Qual Life Res*. 2008 (3) :437-45

## Avancements des essais et futurs essais

Grâce à l'engagement de tous les investigateurs l'année 2008 aura été une bonne année pour les inclusions dans les essais de la FFCD avec 715 inclusions (881 inclusions en 2007). Douze essais sont ouverts dont six dans le cadre du partenariat PRODIGE avec le Groupe Digestif de la FNCLCC. Ces essais concernent la plupart des cancers digestifs à différents stades.

Pour les cancers de l'œsophage, le grand essai comparant chirurgie première à la radiochimiothérapie pré-opératoire (FFCD 9901) aura bientôt rempli ses objectifs d'inclusion et pourra être clôturé. Un essai de phase I-II (PRODIGE 3 - FFCD 0505) associant la radiochimiothérapie au cé-tuximab dans le traitement des cancers de l'œsophage opérable a débuté, l'analyse du premier palier est en cours. Une association radiochimiothérapie + biothérapie sera peut être le futur traitement à tester contre le bras de référence issu de l'essai 9901. Enfin, l'essai PRODIGE 5 comparant

5FU-cisplatine versus FOLFOX associé à la radiothérapie, après les résultats encourageant de la phase II randomisée, a pu se poursuivre en phase III malgré des difficultés de financements.

En ce qui concerne les cancers de l'estomac, l'essai intergroupe (FFCD 0307) a terminé ses inclusions. Le recueil des données de suivi est en cours avant l'analyse finale des données. L'essai de phase II évaluant deux schémas originaux de radiochimiothérapie en pré-op ou post-op pour les cancers de l'estomac opérable est en cours d'analyse intermédiaire pour le bras pré-op. Cette étude teste deux concepts qui pourraient être les bases d'un futur essai de phase III.

Pour les cancers du pancréas métastatiques, les essais se succèdent rapidement. Les résultats de l'essai GEMFUCIS ont été rapportés à l'ASCO 2008. L'essai suivant (PRODIGE 4) compare la gemcitabine à l'association FOLFIRINOX. La rapidité des inclusions va probablement permettre de clore l'essai en 2009. Dans les cancers du pancréas localement avancé, après les résultats négatifs de l'essai FFCD 2000-01 publié cette année, la FFCD participe très activement à l'essai intergroupe (PRODIGE 8 - LAP 07) testant l'utilité de la radiothérapie débutée après 4 mois de chimiothérapie première.

En ce qui concerne les cancers du côlon, l'essai



PRODIGE 1 - PETACC 8, promu par la FFCD, a déjà inclus plus de 2100 patients au niveau européen. Depuis Septembre 2008, une logistique a été mise en place pour permettre la détermination du statut KRAS tumoral avant le début de la chimiothérapie adjuvante. Malgré cette difficulté supplémentaire l'essai a bien redémarré et devrait pouvoir terminer ses inclusions en 2009. Pour les cancers du côlon métastatiques deux essais de phase II évaluent la faisabilité d'une chimiothérapie par FOLFIRI à dose adaptée au génotype UGT1A1 (FFCD 0504, 0604). L'essai 0504 est suspendu à la suite de l'analyse intermédiaire montrant une toxicité trop importante mais il est important de poursuivre les inclusions dans l'essai 0604. Pour les patients âgés de plus de 75 ans, l'essai FFCD 2001 - 02 comparant une chimiothérapie par bithérapie d'emblée vs monothérapie de 5FU continue d'avancer régulièrement mais lentement. Il devrait néanmoins se terminer en 2009. Un dernier essai pauci-centrique pose la question difficile mais d'actualité sur l'apport de la CHIP à une chirurgie maximale de la carcinose péritonéale (PRODIGE 7).

En ce qui concerne les cancers des voies biliaires non résécables, non métastatiques, l'essai FFCD 9902 a accéléré ses inclusions cette année. Cependant la mobilisation de tous est nécessaire pour soutenir cet essai qui pose une question importante dans cette localisation peu fréquente.

Pour terminer, le carcinome hépatocellulaire qui n'est pas représenté à la hauteur de son incidence dans le panorama des essais. En effet, seule une phase II randomisée pauci-centrique (PRODIGE 10) est ouverte actuellement.

Les projets sont très nombreux et plusieurs essais vont ouvrir prochainement.

Dans les cancers du côlon métastatiques deux essais sont en cours d'ouverture pour prendre le relais des essais devant se terminer en 2009. Le premier (PRODIGE 9 - FFCD 0802) en première ligne est un essai de phase II randomisé qui évalue l'intérêt du maintien d'un traitement anti-angiogénique pendant les périodes de pause de chimiothérapie pour permettre de prolonger l'intervalle libre de chimiothérapie. Deux anti-angiogéniques seront évalués dans cet essai le bevacizumab et le sunitinib en associa-

tion au FOLFIRI. L'autre essai (TML) est une étude de phase III qui teste en deuxième ligne le maintien ou non du bevacizumab après progression sous une première ligne contenant du bevacizumab. Il s'agit d'un essai européen à promotion Roche auquel s'associe la FFCD, la FNCLCC et le GERCOR.

Dans le carcinome hépatocellulaire, enfin une nouvelle grande étude d'envergure est programmée pour ouvrir courant 2009. Cet essai de phase III (PRODIGE 11) évaluera l'apport de la pravastatine au traitement par sorafénib dans les cancers non opérables non chimioembolisable compliquant une cirrhose de CHILD A. Un autre essai de phase II randomisée spécifique aux patients CHILD B avec 4 bras de traitement (sorafénib, pravastatine, sorafénib + pravastatine, soins de support) est également envisagé. Enfin, d'autres essais testant des traitements associés à la chimioembolisation sont en discussion. Le CHC ne sera donc bientôt plus une localisation orpheline d'essai.

Dans le cancer des voies biliaires une étude de phase III randomisée (PRODIGE 12) comparant une chimiothérapie par GEMOX vs surveillance simple après chirurgie R0 devrait courir 2009.

Dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle une cohorte nationale pilotée par la FFCD et le GERCOR va débiter pour enregistrer prospectivement tous les cas quelque soit le stade (cohorte NADEGE).

D'autres projets sont en cours de discussion dans les cancers du côlon métastatiques et adjuvant, les cancers du pancréas métastatiques pour faire suite à l'essai PRODIGE 4, les cancers de l'estomac métastatique pour faire suite à l'essai FFCD 0307 actuellement clôt, les cancers de l'œsophage métastatique ainsi que les tumeurs endocrines.

Les sous groupes par organe du conseil scientifique FFCD et PRODIGE sont maintenant bien rodés. De nombreux projets sont en cours d'élaboration ou presque aboutit témoignant du dynamisme de tous les membres actifs des sous-groupes.

Enfin 12 articles ont été publiés cette année et 2 articles ont été soumis rapportant les résultats des essais antérieurs. Plus d'une vingtaine de communications ont été réalisées



dans des congrès nationaux et internationaux

Bravo à tous, poursuivons ce travail de recherche clinique indispensable pour améliorer les soins donner à nos patients.

## Dr Thomas APARICIO

Hopital Bichat - Paris

Secrétaire du Conseil Scientifique

thomas.aparicio@bch.aphp.fr



## ► Références

1. C Lombard-Bohas, E Mitry, D O'Toole, C Louvet, D Pillon, G Cadiot, F Borson-Chazot, T Aparicio, M Ducreux, T Lecomte, PL Etienne, W Cacheux, JL Legoux, JF Seitz, Ph Ruzsniowski, JA Chayvialle and Ph Rougier for FFCD-ANGH-GERCOR. *Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours (GEP) in France. Neuro-endocrinology 2008 (sous presse).*
2. B Chauffert, F Mornex, F Bonnetain, P Rougier, C Mariette, O Bouché, JF Bosset, T Aparicio, L Mineur, A Azzedine, P Hammel, J Butel, N Stremsdoerfer, B Denis, R Faroux, C Platini, P Levy, M Mabro, P Maingon, L Bedenne. *Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally-advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Annals Oncol. 2008 19(9) :1592-9.*
3. Mathoulin-Pelissier S, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, Kramar A. *Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. J Clin Oncol. 2008 Aug 1 ; 26(22) : 3721-6. Review.*
4. Bonnetain F, Paoletti X, Collette S, Doffoel M, Bouché O, Raoul JL, Rougier P, Masskouri F, Barbare JC, Bedenne L. *Quality of life as a prognostic factor of overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from two French clinical trials. Qual Life Res. 2008 Aug;17(6) : 831-43. Epub 2008 Jul 10.*
5. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, Doffoel M, Bouché O, Raoul JL, Rougier P, Masskouri F, Bedenne L, Barbare JC. *Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. Ann Oncol. 2008 Jun;19(6) : 1117-26. Epub 2008 Feb 25.*
6. Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, Vetter D, Abergel A, Fratté S, Grangé JD, Stremsdoerfer N, Blanchi A, Bronowicki JP, Caroli-Bosc FX, Causse X, Masskouri F, Rougier P, Bedenne L; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. *Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9402). Eur J Cancer . 2008 Mar;44(4) : 528-38. Epub 2008 Jan 31.*
7. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, Torri V, Elias D, O'Callaghan C, Langer B, Martignoni G, Bouché O, Lazorthes F, Van Cutsem E, Bedenne L, Moore MJ, Rougier P. *Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol. 2008 Oct 20;26(30) : 4906-11. Epub 2008 Sep 15.*
8. Popov I, Carrato A, Sobrero A, Vincent M, Kerr D, Labianca R, Raffaele Bianco A, El-Serafi M, Bedenne L, Paillot B, Mini E, Sanches E, Welch J, Collette L, Praet M, Wils J. *Raltitrexed (Tomudex) versus standard leucovorin-modulated bolus 5-fluorouracil: Results from the randomised phase III Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 01 (PETACC-1). Eur J Cancer. 2008 Oct ; 44(15) : 2204-11. Epub 2008 Aug 15.*
9. Burtin P, Bouché O, Giovannini M, Pelletier M, Conroy T, Ruget O, Arsène D, Milan C, Bedenne L. *Endoscopic ultrasonography is an independent predictive factor of*



prognosis in locally advanced esophageal cancer. Results from the randomized FFCD 9102 study from the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008 Mar;32(3) : 213-20. Epub 2008 Mar 26.

10. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Mar 22 ; 371(9617) :1007-16.

11. Taïeb J, Puig PL, Bedenne L. Cetuximab plus FOLFOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 Feb : 8(2) : 183-9

12. Bouvier AM, Jooste V, Bonnetain F, Cottet V, Bizollon MH, Bernard MP, Faivre J. Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study. *Cancer.* 2008 Aug 15 ;113(4) : 879-86

## Communications avec actes:

1. F. Bonnetain, N. Methy, X. Paoletti, S. Collette, M. Doffoel, O. Bouché, J. C. Barbare, L. Bedenne, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Quality of life as prognostic factor of overall survival in advanced hepatocellular carcinoma: A pooled analysis based on two French clinical trials. *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl : abstr 4596)

2. N. Methy, L. Bedenne, J. Gérard, T. Conroy, O. Bouché, O. Chapet, M. Ducreux, F. Bonnetain. Surrogate endpoints in neoadjuvant rectal cancer trials: Statistical evaluation using data from the FFCD 9203 trial. *J Clin Oncol* 26 : 2008

(May 20 suppl ; abstr 4086)

3. A. Bouvier, F. Bonnetain, V. Jooste, J. Faivre. Effect of adjuvant treatments on quality of life in elderly patients with colorectal cancer: A population-based study. *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl ; abstr 4051)

4. A. Mauguen, S. Michiels, F. Bonnetain, J. Barbare, O. Bouché, M. Doffoel, L. Bedenne, X. Paoletti. Association between prothrombin rate, alpha-fetoprotein changes and survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl ; abstr 15507)

5. C. Tournoux, X. Paoletti, F. Bonnetain, M. Doffoel, O. Bouché, L. Bedenne, J. Barbare. Development and validation of a new prognostic score of death in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl ; abstr 4601)

6. J. Jouve, P. Michel, C. Mariette, F. Bonnetain, O. Bouché, T. Conroy, D. Pezet, P. Burtin, P. Segol, L. Bedenne, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Outcome of the nonrandomized patients in the FFCD 9102 trial: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 26 : 2008 (May 20 suppl ; abstr 4555)

7. P. Burtin, N. Methy, J. Gerard, T. Conroy, O. Bouché, O. Chapet, F. Bonnetain. Prognostic Value of the Pretherapeutic EUS Staging in Rectal Cancer Treated By Radio-(Chemo)Therapy Followed By Surgery. Long Term Results of the FFCD 9203 Randomized Study. *Gastrointestinal Endoscopy.* April 2008 (Vol. 67, Issue 5, Page AB198)

8. P. Burtin, N. Methy, J. Gerard, T. Conroy, O. Bouché, O. Chapet, F. Bonnetain. Is It Useful to Reassess Patients with Rectal Endoscopic Ultrasound After Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer ? Long Term Results in a Randomized Trial. *Gastrointestinal Endoscopy* April 2008 (Vol. 67, Issue 5, Page AB198)

9. N. Methy, F. Bonnetain, J.-P. Gérard, T. Conroy, O. Bouché, O. Chapet, M. Ducreux, L. Bedenne. Critères de substitution dans les essais cliniques néo-adjuvants du cancer du rectum :



- évaluation statistique sur l'essai FFCD 9203. RESP : Vol 56 - N° 2S - Mai 2008 p. 68*
10. N. Methy, F. Bonnetain, L. Bedenne Critères de substitution de la survie globale dans les essais cliniques de cancérologie digestive : quels candidats ? *RESP : Vol 56 - N° 2S - Mai 2008 p. 87 - 88*
- 11 F. Bonnetain, X. Paoletti, J.-C. Barbare, S. Collette, M. Doffoel, L. Bedenne. *RESP : Vol 56 - N° 2S - Mai 2008 p. 90*
12. A.-M. Bouvier, V. Jooste, F. Bonnetain, V. Cottet, J. Faivre. Influence des traitements adjuvants sur la qualité de vie des sujets âgés porteurs d'un cancer colorectal. *Étude de population. RESP : Vol 56 - N° 2S - Mai 2008 p. 90 - 91*
13. F. Bonnetain, X. Paoletti, S. Colette, M. Doffoel, O. Bouché, J. Raoul, P. Rougier, L. Bedenne, J. Barbare. Valeur pronostique de la qualité de vie (QdV) dans le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) : Analyse poolée de 2 essais FFCD. *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*
14. N. Methy, L. Bedenne, J. Gerard, T. Conroy, O. Bouché, O. Chapet, M. Ducreux, F. Bonnetain. Critères de substitution dans les essais cliniques néo-adjuvants du cancer du rectum : évaluation statistique utilisant les données de l'essai FFCD 9203. *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*
- 15 P. Burtin, N. Methy, J. Gerard, T. Conroy, O. Bouché, O. Chapet, F. Bonnetain. Valeur pronostique du bilan préthérapeutique par échographie endorectale dans le cancer du rectum opéré après radio (chimio-) thérapie. Résultats à long terme issus d'une étude multicentrique de la FFCD. *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*
16. P. Burtin, N. Methy, J. Gerard, T. Conroy, O. Bouché, O. Chapet, F. Bonnetain. Y-a-t-il un intérêt à réévaluer les patients traités par radiothérapie préopératoire pour cancer du rectum ? Résultats d'une étude à long terme de la FFCD *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*
17. P. Burtin, N. Methy, J. Gerard, T. Conroy, O. Bouché, O. Chapet, F. Bonnetain. Décision de traitement postopératoire du cancer du rectum. Faut-il tenir compte de l'échographie endorectale initiale ou de l'analyse histologique de la pièce opératoire ? *Analyse d'un essai randomisé multicentrique de la FFCD. Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*
18. A. Pelaquier, C. Gyenes, F. Bonnetain, M. Diebold, P. Dechelotte, F. Paraf, F. Lemoine, E. Leteurre, C. Mariette, M. Parent, F. Piard, L. Bedenne. Valeur prédictive de l'expression NF-kB sur la réponse à la radio-chimiothérapie dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage. *Etude sur les biopsies pré-thérapeutiques de 37 patients inclus dans l'essai FFCD 9102. Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*
19. A. Mauguen, S. Michiels, F. Bonnetain, M. Doeffel, O. Bouché, J. Raoul, P. Rougier, F. Masskouri, L. Bedenne, J. Barbare, X. Paoletti. Association entre l'évolution du taux de prothrombine et de l'alphafœtoprotéine et la survie de patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*
20. T. Aparicio, B. Chauffert, F. Mornex, F. Bonnetain, P. Rougier, C. Mariette, O. Bouché, J. Bosset, L. Mineur, A. Azzedine, P. Hammel, L. Bedenne Une radio-chimiothérapie d'induction suivie par un traitement d'entretien par gemcitabine comparée à la gemcitabine seule comme traitement des adénocarcinomes du pancréas localement avancés non résecables. *Etude de phase III FFCD/SFRO 2000-01. JFPD 2008*
21. J. Jouve, P. Michel, C. Mariette, F. Bonnetain, O. Bouché, T. Conroy, D. Pezet, P. Burtin, P. Segol, L. Bedenne Devenir des patients non randomisés inclus dans l'essai FFCD 9102 : radio-chimiothérapie puis chirurgie versus radio-chimiothérapie exclusive dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage. *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*



22. J. Barbare, O. Bouché, F. Bonnetain, T. Aparicio, C. Lombard Bohas, R. Faroux, J. Seitz, J. Raoul, S. Cattan, A. Lemoine, J. Blanc, L. Bedenne. Résultats de l'essai multicentrique randomisé en double aveugle ocréotide-retard versus placebo pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire : étude CHOC FFCD - ANGH 2001-01. *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*

23. A. Bouvier, V. Jooste, F. Bonnetain, V. Cottet, J. Faivre. Influence des traitements adjuvants sur la qualité de vie des sujets âgés porteurs d'un cancer colorectal. Etude de population. *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*

24. E. Mitry, J. Phelip, F. Bonnetain, S. Lavau-Denes, X. Adhoute, M. Gasmi, J. Jouve, F. Khemissa, T. Lecomte, T. Aparicio. Chimiothérapie avec ou sans irinotécan dans le traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques des sujets âgés. Résultats préliminaires de l'essai FFCD 2001-02. *Gastroentérologie Clinique et Biologique - Mars 2008. JFPD 2008*

25. F. Bonnetain, J. Barbare, L. Bedenne, s. Colette, M.

Doffoel, O. Bouché, X. Paoletti. Quality of life improves prognostic value of 3 staging systems (CLIP, Okuda, BCLC) among French patients with unresectable HCC? 2008 *Gastrointestinal Cancers Symposium*.

26. E. Mitry, J. M. Phelip, F. Bonnetain, S. Lavau Denes, X. Adhoute, M. Gasmi, J. Jouve, F. Khemissa, T. Lecomte, T. Aparicio. Phase III trial of chemotherapy with or without irinotecan in the front-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients (FFCD 2001-02 trial) : Results of a planned interim analysis. 2008 *Gastrointestinal Cancers Symposium*.

27. N. Methy, L. Bedenne, J. Gerard, T. Conroy, O. Bouche, O. Chapet, M. Ducreux, F. Bonnetain. Surrogate endpoints in neoadjuvant rectal cancer trials: Statistical evaluation using data from the FFCD 9203 trial. 2008 *Gastrointestinal Cancers Symposium*.

28. A. Bouvier, F. Bonnetain, V. Jooste, J. Faivre. Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer : A population-based study. 2008 *Gastrointestinal Cancers Symposium*.

.....

## Merci de penser à votre adhésion 2009

La FFCD est une association Loi 1901.

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

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

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

- l'inscription gratuite à la journée scientifique
- trois lettres de la FFCD par an dont un rapport indépendant de l'ASCO
- l'accès à l'espace membre sur le site internet [ffcd.fr](http://ffcd.fr)
- l'aide des ARC mobiles
- la version papier du TNCD (Thésaurus National de Cancérologie Digestive)

Chaque adhérent peut parrainer deux jeunes, dont l'adhésion est gratuite pendant 2 ans (formulaires joints à cette lettre).

**Cécile Girault**

Directrice Administrative FFCD



## PROTOCOLES

LOCALISATION	SCHÉMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PREVUS (INCLUS)
<b>CANCERS DE L'OESOPHAGE</b>		
<p><b>• 9901 : phase III Stade I et II</b>            Coordonnateur : Pr J-P. TRIBOULET            Co-responsable : Pr J-F. SEITZ</p>	Chirurgie 1 <sup>ère</sup> vs RTCT pré-opératoire	195 (188)
<p><b>• PRODIGE 3 - FFCD 0505 : phase I - II Oesophage avec indication d'exérèse à visée curative</b>            Coordonnateur : Pr J-F. SEITZ            Co-responsable : Pr A. ADENIS</p>	5FU-cisplatine + radiothérapie + cétuximab œsophage préopératoire	36/45 (10)
<p><b>• PRODIGE 5 : phase II -III Cancers de l'œsophage inopérable</b>            Coordonnateur : Pr T.CONROY,            Co-responsable : Pr L.BEDENNE</p>	RT (50 Gy) + FOLFOX vs RT (50 Gy) + 5FU-cisplatine	266 (125 PRODIGE)
<b>CANCERS GASTRIQUES</b>		
<p><b>• 0308 : phase II - deux études parallèles Traitement adjuvant pré ou post-op du cancer gastrique</b>            Coordonnateur : Pr P. MICHEL</p>	FOLFIRI puis radiothérapie + 5 FU puis chirurgie ou Chirurgie puis FOLFIRI puis radiothérapie + 5FU	42 (12) post op  42 (21) pré op
<b>PANCRÉAS</b>		
<p><b>• PRODIGE 8 - LAP 07 : phase III Pancréas localement évolué (non résécable non métastatique)</b>            Coordonnateur : Pr P. HAMMEL,            Co-responsables : Dr S. LAGARDE,            Dr D. MALKA</p>	R1 = gemcitabine vs gemcitabine + erlotinib puis pour les tumeurs contrôlées : R2 = RTCT vs RTCT suivi d'erlotinib vs gemcitabine + erlotinib vs gemcitabine seule	902 dont 260 en France (35 GERCOR 20 FFCD et 1 FNCLCC)
<p><b>• PRODIGE 4 - Accord 11: phase II -III - 1<sup>ère</sup> ligne Cancers du pancréas métastatique</b>            Coordonnateur : Pr T. CONROY            Dr M. GASMI</p>	FOLFIRINOX vs gemcitabine seule en 1 <sup>ère</sup> ligne	260 (234 PRODIGE)



## PROTOCOLES

LOCALISATION	SCHÉMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PREVUS (INCLUS)
<b>CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS</b>		
<p><b>• PRODIGE 1 - PETACC 8 : cancers coliques stade III réséqués</b>                      Coordonnateur : Pr J. TAIEB,                      Co-responsable : Pr M. YCHOU</p>	FOLFOX vs FOLFOX + cétuximab	2101 (dont 646 en France)
<b>CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES</b>		
<p><b>• 2001-02 : CT de 1<sup>ère</sup> ligne chez les sujets âgés 75 ans et +</b>                      Coordonnateur : Pr E. MITRY,                      Co-responsable : Dr T. APARICIO</p>	LV5FU2 classique ou simplifié associé ou non à l'irinotecan	282 (237)
<p><b>• 0504 : cancers colorectaux métastatiques UGT1A1 6/6 ou 6/7</b>                      Coordonnateur : Pr E. MITRY</p>	FOLFIRI fort + bevacizumab en 1 <sup>ère</sup> ligne	108 (78)
<p><b>• 0604 : Cancers colorectaux métastatiques UGT1A1 7/7</b>                      Coordonnateur : Dr T. LECOMTE</p>	FOLFIRI + bevacizumab en 1 <sup>ère</sup> ligne + G-CSF	30 (10)
<p><b>• PRODIGE 7 - Accord 15 : phase III - Cancers colorectaux</b>                      Coordonnateur : Dr F. QUENET,                      Co-responsables : Dr D. ELIAS                      Dr O. GLEHEN</p>	Chirurgie maximale de la carcinose + CHIP vs chirurgie maximale de la carcinose seule	264 (5 FFCD / 6 FNCLCC)
<b>VOIES BILIAIRES</b>		
<p><b>• 9902 phase II - III Voies biliaires non résécables, non métastatiques</b>                      Coordonnateur : Pr J-M. PHELIP,                      Co-responsable : Pr B. CHAUFFERT</p>	5FU-cisplatine + radiothérapie vs GEMOX	170 (13)
<b>CARCINOME HEPATOCELLULAIRE</b>		
<p><b>• PRODIGE 10 – GONEXT : phase II randomisée - CHC non résécable</b>                      Coordonnateur : E. ASSENAT                      Co-responsable V. BOIGE</p>	sorafénib vs sorafénib + GEMOX	78



## Les ARCs FFCD

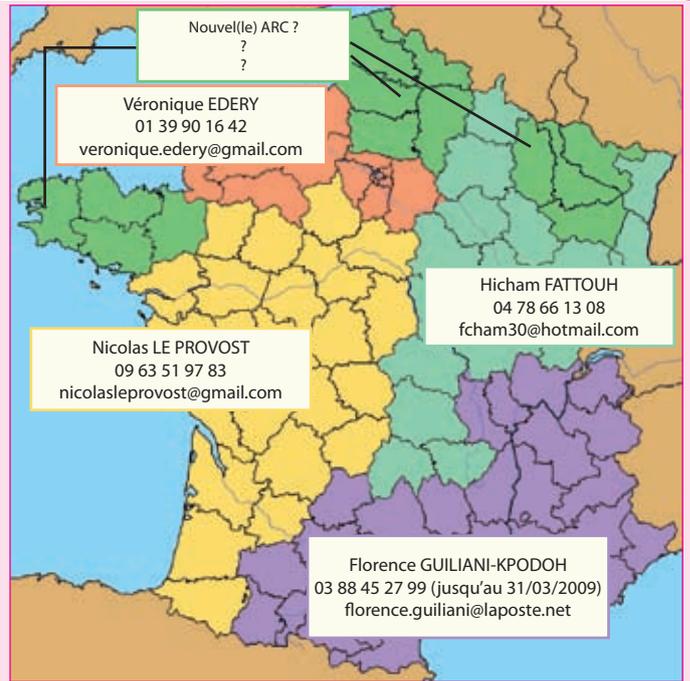
Le Centre de Randomisation Gestion Analyse (CRGA) de la FFCD évolue avec aujourd'hui 20 salariés au service de la recherche clinique.

Vos contacts terrain vont changer fin mars 2009.

N'hésitez pas à prendre contact avec **Caroline Choine**, la nouvelle ARC coordonnatrice de l'équipe mobile :

Tél. : 04 74 39 11 59,

Courriel : [c.choine@orange.fr](mailto:c.choine@orange.fr)



## À VOS AGENDAS !

**MARSEILLE**

5 - 6 février 2009

Cours intensif de cancérologie digestive

**Nice**  
19 Juin 2009  
Faculté de Médecine

**JOURNÉE de PRINTEMPS de la FFCD**

FÉDÉRATION FRANCOPHONE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

Comité Scientifique  
NICE CAL E. François, G. Milano, J-P. Gerard  
CHU X. Hébuterne, D. Benchimol, O. Guerin  
PACA J.F. Seitz (Marseille)  
FFCD L. Bedenne (Dijon) - O. Bouche (Reims)  
SFC B. Nordlinger (Boulogne)

**FFCD** **PRODIGE**

**COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE**  
FFCD - PRODIGE  
MARSEILLE

5-6 Février 2009  
Faculté de Médecine TIMONE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE  
UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE  
Sous l'égide de la SNFGE  
SNFGE  
Numéro d'agrément FMC de la SNFGE: 100 081

ORGANISATION SCIENTIFIQUE  
Dr L. Dahan, Pr J.R. Delpero, Dr M. Gasmî, Pr J. Hardwigsen,  
Dr M. Giovannini, Pr J.F. Seitz, Pr I. Sieleznoff, Dr F. Viret (Marseille),  
Pr M. Ychou (Montpellier), Dr E. François (Nice)

INSCRIPTIONS  
Géraldine VAUDRIT  
FFCD - Faculté de Médecine  
7 Boulevard Joanne d'Arc  
BP 87900 21079 DIJON Cedex.  
Tél: 03 80 38 13 14  
Fax: 03 80 38 18 41  
Courriel:  
[Geraldine.Vaudrit@univ-bourgogne.fr](mailto:Geraldine.Vaudrit@univ-bourgogne.fr)

**NICE**

19 juin 2009

Journée de Printemps de la FFCD



## Journée Scientifique de la FFCD

Voici quelques photos de la Journée Scientifique de la FFCD qui s'est tenue à Paris le 23 janvier 2009...  
170 participants !



**XX<sup>ème</sup> Journée Scientifique de la FFCD - PRODIGE**  
23 Janvier 2009



**UFR biomédicale des Saints-Pères**  
AMPHITHÉÂTRE CLAUDE BERNARD (4<sup>ème</sup> étage)  
45, rue des Saints-Pères  
75006 - Paris



# DES NOUVELLES DU SITE INTERNET DE LA FFCD



Le travail de structuration, d'enrichissement et d'actualisation du site internet de la FFCD se poursuit afin de répondre le mieux possible à vos attentes, à celles des patients et à celles de nos correspondants.

Nous vous rappelons, à ce titre, que la majorité des documents d'information sont volontairement disponibles dans l'espace non sécurisé « Tout public », de telle sorte qu'ils peuvent être facilement consultés par tous.

En pratique, certains d'entre nous ont pris l'habitude de transmettre systématiquement à leurs correspondants (médecins généralistes notamment) les documents relatifs à la chimiothérapie en cours chez leur patient (fiche de toxicité spécifique et éventuellement synopsis, localisés respectivement dans les onglets « Toxicité » et « Chimiothèque » de la rubrique « Professionnels ») ou de les inviter à les consulter directement sur notre site en leur communiquant l'adresse électronique (<http://www.ffcd.fr>). Les « retours » que nous avons eus vis-à-vis de

cette procédure sont favorables.

Il semble également que les « jeunes » prescripteurs de chimiothérapie (internes notamment) tirent également profit de la consultation de ces documents. Vous pouvez donc les y encourager !

Par ailleurs, nous veillons à ce que vous puissiez disposer en ligne (onglet « Diaporamas » de la rubrique « Professionnels ») de la majorité des diaporamas correspondant aux communications orales réalisées dans le cadre des différentes réunions de formation organisées par la FFCD (Cours intensifs et Journées Scientifiques).

Vous pouvez également avoir facilement accès aux recommandations de la FFCD qui sont conformes à celles du Thésaurus National de Cancérologie Digestive et actualisées périodiquement (rubrique « Recommandations »), à la liste des essais thérapeutiques (rubrique « Essais thérapeutiques »), au programme des différentes réunions à venir (onglet « Réunion/Formation » de la rubrique « FFCD ») et, plus récemment, à la Lettre de la FFCD (onglet « La lettre de la FFCD » de la rubrique « FFCD »).

La Rubrique « Patients » est en cours d'élaboration. Les premiers documents de l'« encyclopédie » et relatifs à la toxicité des chimiothérapies devraient être mis en ligne au début de l'année 2009.

Bonnes fêtes de fin d'année à tous et bonne navigation

**Le comité de rédaction du site internet de la FFCD**

**Bruno Buecher, Roger Faroux, Fadil Masskouri**

Rédacteur en chef : Emmanuel Mitry

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

Coordination : Cécile Girault

Réalisation graphique : Atelier Isatis - Dijon - 06 71 38 34 62

Date de parution : 1<sup>er</sup> trimestre 2009

ISSN : en cours