



Tribune

Le GETUG : un exemple de dynamisme et d'ouverture d'UNICANCER

Par le Pr Stéphane Culine, Président du GETUG

Le Groupe d'études sur les tumeurs uro-génitales (GETUG) est le seul groupe académique français de recherche clinique sur ces cancers. Depuis sa création en 1994, le GETUG réfléchit aux questions stratégiques en cancérologie urogénitale et son partenariat avec l'AFU (Association française d'urologie) a permis de renforcer la coopération des radiothérapeutes et oncologues médicaux avec les urologues. Une des raisons de sa forte activité vient sans nul doute de cette expertise multidisciplinaire, reconnue en France et au niveau international.

Le GETUG travaille sur les différentes localisations urogénitales (rein, testicules, vessie, pénis), même si les cancers de la prostate occupent encore une place préminente de son activité. Les différentes études génèrent une production importante de publications dans les revues et congrès majeurs. A titre d'exemple, les résultats concernant l'étude GETUG 13 dans le cancer du testicule ont été présentés en communication orale lors du dernier congrès de l'ASCO : ces résultats vont entraîner une modification des pratiques quotidiennes.

Tout ce travail et ce dynamisme reposent sur la centaine de centres investigateurs qui participent au groupe, répartie entre centres hospitaliers universitaires et généraux, cliniques, et Centres de lutte contre le cancer. Un objectif clairement affiché est d'étendre le rayonnement du GETUG et donc le recrutement des patients au-delà des frontières. Nous avons déjà conduit des essais cliniques avec quelques centres à l'étranger. Nos essais de phase III PEACE-1 (GETUG-AFU 21) et PEACE-2 (GETUG-AFU 23) dans le cancer de la prostate vont impliquer chacun plus d'une dizaine de pays en Europe. Ces essais qui verront le jour d'ici la fin de l'année marquent une étape importante pour notre groupe dans la conduite et la promotion d'essais internationaux ▀



Actualités

ASCO 2013 : Quatre posters pour des études impliquant UNICANCER ont été présentés cette année à Chicago

Cancers du sein

Les deux premières études concernent les cancers du sein. Elles s'intéressent particulièrement à un inhibiteur de la protéine mTOR.

L'étude multicentrique **UNIRAD** porte sur les malades HER2 négatif. Le poster décrit le protocole de l'essai qui cherche à montrer l'intérêt de l'évérolimus, inhibiteur mTOR, en association avec l'hormonothérapie au stade adjuvant. Cet essai s'appuie sur les résultats déjà démontrés au stade métastatique et sur la capacité potentielle de la molécule à reverser la résistance à l'hormonothérapie ; on testera ici l'apport de l'évérolimus chez des patientes à haut risque de rechute et ayant déjà reçu trois ans d'hormonothérapie (Abstract n° TPS653).

L'essai **RADHER** se propose d'étudier les corrélations biologico-cliniques et d'identifier les marqueurs de diagnostic moléculaire permettant de prédire la réponse à la combinaison trastuzumab/everolimus, et ce en situation pré-opératoire. L'abstract présente l'analyse de la pharmacocinétique de l'association (Abstract n° 2599).

Sarcomes d'Ewing

Les deux autres posters concernent **EURO – EWING 99**. Ce protocole international intergroupe, associant cinq groupes coopérateurs européens, s'intéresse aux sarcomes d'Ewing. Dans un premier a été analysée l'influence du sexe des patients sur la réponse aux traitements et la toxicité (Abstract n° 10031). Le second poster présente l'intérêt d'une radiothérapie post-opératoire dans les sarcomes d'Ewing. La principale donnée est qu'elle améliore le contrôle local. Une étude plus approfondie est nécessaire pour évaluer la balance bénéfiques/risques (Abstract n° 10518) ▀

Vous pouvez retrouver les abstracts sur le site de l'ASCO :

<http://meetinglibrary.asco.org/subcategories/2013 ASCO Annual Meeting>



GETUG 13 : Baisse de 34 % du risque de progression tumorale ou de décès dans les formes graves de cancer du testicule

Chicago. 1^{er} juin. ASCO 2013. L'analyse finale de l'essai GETUG 13 a été présentée en communication orale par le Pr Karim Fizazi, spécialiste des tumeurs génito-urinaires, chef du département de Médecine oncologique de Gustave Roussy à Villejuif.

Le cancer du testicule est la tumeur la plus fréquente chez l'homme jeune. En France, il représente entre 1 500 et 2 000 nouveaux cas par an. Si les patients atteints d'une tumeur de bon pronostic obtiennent le plus souvent une rémission totale de leur maladie, on n'obtenait jusqu'alors la guérison des patients du groupe de mauvais pronostic que dans environ 50 % des cas.

Un traitement standard ancien

Le traitement standard actuel, BEP, date de 1987. Il associe trois chimiothérapies : bléomycine, étoposide et cisplatine. Au début des années 2000, le GETUG s'est associé au MD Anderson Cancer Center (Texas) pour analyser la variation des taux des marqueurs tumoraux hCG et AFP, après une première cure de chimiothérapie. Chez 25 % des patients une décroissance rapide est observée et la grande majorité de ces patients guérissent.

Un essai d'envergure de traitement personnalisé

Dans le cadre de GETUG 13, il a été proposé à des patients du groupe de mauvais pronostic et présentant une décroissance lente des marqueurs tumoraux hCG et AFP après une cure de BEP d'être randomisés entre un protocole de chimiothérapie dose-dense (bléomycine, étoposide et cisplatine paclitaxel, oxaliplatine, ifosfamide) ou la poursuite du protocole BEP standard. En revanche, les patients avec décroissance favorable des marqueurs poursuivaient simplement la même chimiothérapie.

263 patients ont été inclus, ce qui en fait « la plus grande étude au monde sur cette population et la première associant la France, la Slovaquie et les États-Unis », précise Karim Fizazi. Promue par UNICANCER, GETUG 13 a reçu un financement du PHRC et de la Ligue nationale contre le cancer.

Vers un nouveau standard

Cette étude montre une réduction de 34 % du risque de progression tumorale ou de décès chez les patients ayant reçu la chimiothérapie dose-dense. Le taux de guérison atteint environ 75 %, sans majoration d'effets secondaires graves, ni cancers chimio-induits. « Cela faisait 25 ans que nous n'avions pas connu de progrès réel pour ces patients », se félicite le Pr Fizazi. Par ailleurs, le taux de guérison atteint environ 85 % pour les patients dont la décroissance est favorable, confirmant la stratégie visant à leur éviter un surplus de chimiothérapie.

Cela devrait aboutir à généraliser la chimiothérapie dose-dense comme nouveau standard de traitement chez les patients atteints des tumeurs germinales disséminées de mauvais pronostic chez lesquels la décroissance des marqueurs sanguins est lente ▀



2 autres études promues par UNICANCER ont donné lieu à une présentation orale à l'ASCO 2013

– **SAFIR 01**, par le Pr Fabrice André, oncologue et directeur de recherche Inserm, Gustave Roussy.

Les résultats actualisés de l'étude clinique SAFIR 01 confirment l'intérêt et la faisabilité à large échelle et en pratique clinique, des analyses du génome entier des tumeurs. Cette étude qui a inclus 423 patientes constitue une avancée importante dans le domaine de la médecine personnalisée en permettant à ces patientes atteintes de cancer du sein métastatique d'être orientées vers des thérapies ciblées grâce au diagnostic moléculaire.

– **SARCOMA 08**, par le Pr Paolo Giovanni Casali.

Cet essai prospectif, contrôlé et randomisé démarré en 2004 compare 2 ans d'imatinib en adjuvant vs. une surveillance, après chirurgie de GIST localisé surexprimant KIT de risque intermédiaire et de haut risque.

Cette analyse intermédiaire démontre un impact de l'imatinib en adjuvant sur la survie sans récurrence. De plus une tendance en faveur de l'imatinib en adjuvant est retrouvée dans le sous-groupe des patients à haut risque pour l'IFS (qui traduit la survie sans échec du premier TKI utilisé) ▀



Crédit photo : AFU

Patrick Coloby Président de l'Association française d'urologie

**L'AFU est un partenaire
essentiel dans le cadre
du Groupe d'étude des
tumeurs urogénitales.
Rencontre avec son
président... ▽**

Pourquoi avoir intégré le GETUG ?

Nos liens avec UNICANCER datent du travail sur les SOR¹, au début des années 2000, où des urologues de l'AFU avaient été intégrés dans le conseil scientifique. Un premier contrat de collaboration fût alors conclu pour élaborer, mettre à jour, publier et diffuser les SOR tumeurs urologiques et tumeurs de l'appareil génital de l'homme et les SOR Savoir Patient.

L'objet social de l'AFU est de promouvoir la science urologique, en particulier la recherche en cancérologie, qui seule permettra de répondre aux nombreuses questions non résolues et de faire progresser la science et la prise en charge des patients. Le comité multidisciplinaire de cancérologie de l'AFU s'est donc rapproché de façon informelle du GETUG, cadre idéal pour avancer ensemble dans cette dynamique. En 2010, une charte de partenariat entre l'AFU et UNICANCER consolide cette collaboration, notamment grâce à la création d'un comité de coordination CC AFU-GETUG.

**L'AFU et le GETUG s'engagent
à unir leurs compétences
chaque fois qu'il est possible,
pour mener en commun
des essais thérapeutiques
en cancérologie urologique.**

Et concrètement ?

L'AFU et le GETUG s'engagent à unir leurs compétences chaque fois qu'il est possible, pour mener en commun des essais thérapeutiques de phase II et III, nationaux et internationaux en cancérologie urologique. Une étude, dont le promoteur est l'AFU, sera nommée AFU-GETUG avec un coordonnateur AFU ; et inversement quand le promoteur est UNICANCER.

Comment avancent ces études ?

Cela dépend de la complexité des études (population incluse, organisation nécessaire...). Certaines avancent très vite, mais, pour d'autres, comme la GETUG-AFU 17 ou l'AFU-GETUG 20, la mobilisation doit continuer pour assurer l'inclusion de patients dans ces essais. La recherche est une école de rigueur qui demande du temps, des moyens et une organisation. Au-delà des besoins en termes d'ARC ou de TRC², la réflexion en cours est l'amélioration de la communication envers les centres d'investigation clinique qui rencontre des difficultés dans le recrutement des patients, afin d'identifier les causes potentielles et d'apporter l'aide organisationnelle adaptée à chaque centre. Une des solutions serait d'identifier, tout au long du parcours de soin, les possibilités d'inclusion des patients dans un essai clinique notamment lors des RCP³.

¹ Standards, options, recommandations initiés par la FNCLCC au début des années 90

² Attaché de recherche clinique (ARC) ; Technicien de recherche clinique (TRC)

³ Réunion de concertation pluridisciplinaire



→ Rapport d'activité 2012

Le rapport d'activité 2012 de R&D UNICANCER est disponible sur le site internet UNICANCER, rubrique « publications ». R&D UNICANCER en chiffres pour 2012 : 60 essais cliniques en activité, dont 32 en inclusion ; 3 190 patients inclus, soit 25 % de taux de croissance ; 10 publications répertoriées dans les revues scientifiques internationales et plus de 150 centres français et internationaux participant à ces études.



→ EUROCANCER

UNICANCER représenté lors de la 25^{ème} édition d'Eurocancer, les 25 et 26 juin 2013, au Palais des Congrès de Paris à travers deux sessions, tenues le mercredi matin :

- « Cancer du rein : de la biologie à la clinique » sous l'égide du GETUG et du Comité de Cancérologie de l'AFU ;
- « Médecine Nucléaire » sous l'égide du groupe de travail Oncologie Nucléaire, conjoint à UNICANCER et à la Société française de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire.

UNICANCER était également présent sur le village des exposants afin d'échanger avec les congressistes tout au long de ces deux journées.



→ RCFR 2013

Les 6^{ème} Rencontres de la Cancérologie Française auront lieu les 6 et 7 novembre 2013 au Palais des Congrès de Lyon sur le thème des enjeux des développements en cancérologie.

<http://www.rcfr.eu/>





La recherche en PACA sous la bannière du CRCM

Avec ses 250 chercheurs, médecins et autres membres du personnel dédiés, au sein de l'institut et dans le centre de recherche associé, l'IPC constitue un pôle majeur de la lutte contre le cancer en France. La recherche sur les cellules souches cancéreuses et sur le stress cellulaire sont deux des projets phares de l'établissement pour les cinq années à venir.

La force de la recherche en biologie à l'IPC est le Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM) accueilli sur son site. Créé en 2008 par ses tutelles, le CRCM est soutenu par trois institutions académiques (INSERM, Aix-Marseille Université, CNRS) et par l'IPC. « Nous sommes un des seuls centres à être tutelle d'un centre de recherche, explique Jean-Paul Borg, directeur scientifique de l'IPC et directeur du CRCM. Ce positionnement nous permet d'être moteurs en termes de pilotage stratégique. » Le centre met en œuvre des programmes de recherche, des aspects les plus fondamentaux à la recherche clinique. « Il est en effet essentiel de garder un bon équilibre entre une recherche fondamentale riche et innovante pour élaborer la médecine de demain, et une recherche clinique de pointe dont peuvent bénéficier dès à présent nos patients » explique Patrice Viens, directeur général de l'IPC.

Cellules souches et cancer du sein

Une des hypothèses actuelles sur laquelle travaille l'équipe Oncologie Moléculaire du Dr Daniel Birnbaum est que les cellules souches cancéreuses (CSC) seraient à l'origine de la carcinogénèse. Les CSC sont ici les « cellules à éliminer ». L'équipe a ainsi identifié un marqueur spécifique des cellules souches des cancers du sein, l'Aldehyde Dehydrogenase 1, qui est aussi un indicateur de mauvais pronostic. Elle a également démontré que ces cellules souches cancéreuses sont responsables de la prolifération métastatique des cancers du sein.

Plus récemment, une publication dans la revue *EMBO Molecular Medicine* montre que le gène ZNF703 est associé à une augmentation du nombre de cellules souches des cancers du sein. Par ailleurs, ce gène possède des propriétés oncogéniques. Les travaux continuent donc pour tenter de bloquer l'expression de ce gène, et ainsi éviter la multiplication des cellules cancéreuses et l'apparition de nouvelles tumeurs.

Stress cellulaire et cancers du pancréas

En recrutant l'équipe *Stress cellulaire et cancer* de Juan Iovanna en 2012, l'IPC et le CRCM ont renforcé leurs efforts de recherche sur les cancers du pancréas, pathologie particulièrement agressive et de mauvais pronostic. Cette équipe étudie les gènes imputables à l'apparition et à la progression des cancers du pancréas ainsi que ceux impliqués dans la prolifération métastatique.

Récemment, dans la revue *PNAS*, l'équipe a décrit des voies métaboliques pro-tumorales qui sont spécifiquement activées dans les tumeurs pancréatiques. L'activation de ces voies constitue un mécanisme clé aboutissant à la sélection des cellules cancéreuses les plus résistantes et agressives. L'étude de ces changements métaboliques pourrait conduire au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Une autre publication, en 2012, dans le *Journal of Clinical Investigation*, montre les mécanismes de carcinogénèse du pancréas et démontrent le rôle de l'activation de l'expression du gène *Nupr1* dans les cellules pancréatiques soumises à un stress

Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur



...➔ La recherche à l'IPC

250

médecins, chercheurs, professeurs et maîtres de conférence des universités et autres membres du personnel dédiés à la recherche

211

essais cliniques en cours au 31 janvier 2013

13,85 %

de patients inclus dans des essais thérapeutiques en 2012

1

centre de recherche biomédicale labellisé INSERM, CNRS, Aix-Marseille Université et une unité de sciences humaines et sociales labellisée INSERM et Aix-Marseille Université

Publication de R&D UNICANCER sous l'égide du Pr Josy Reiffers, président d'UNICANCER, du Pr Pierre Fumoleau, vice-président d'UNICANCER, en charge de la recherche clinique et du Pr Patrice Viens, vice-président d'UNICANCER, en charge de la recherche translationnelle.

Directeur de la publication : Christian Cailliot, directeur de R&D UNICANCER c-cailliot@unicancer.fr

Coordination : Christophe Jamain, responsable recherche pré-clinique et fondamentale c-jamain@unicancer.fr Agathe Lasne, chargée de communication a-lasnel@unicancer.fr

Ont participé à ce numéro : Dr François Denjean, directeur scientifique et des partenariats internationaux f-denjean@unicancer.fr Anne-Laure Martin, directrice de la recherche clinique al-martin@unicancer.fr

Rédaction : Damien Dubois



www.unicancer.fr