

COMPTE RENDU

CONSEIL SCIENTIFIQUE FREGAT

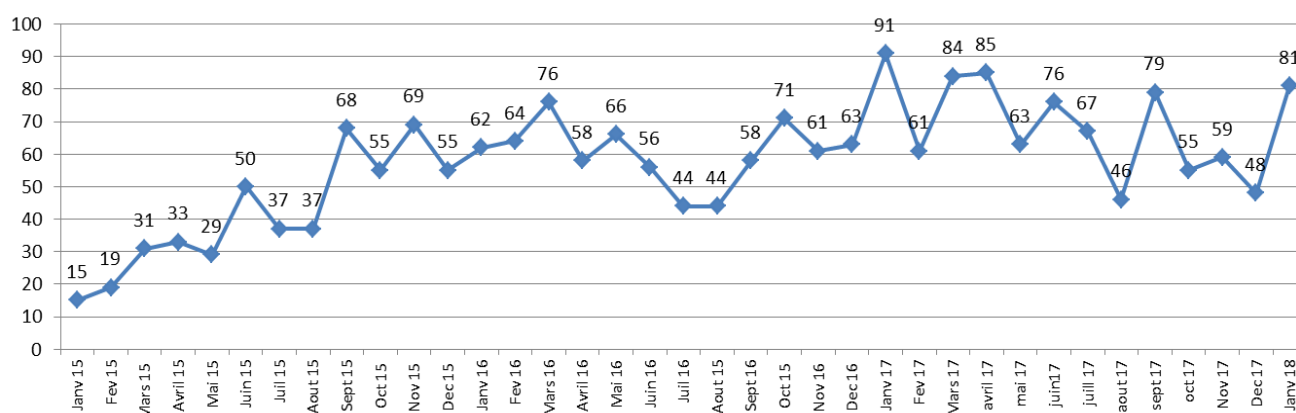
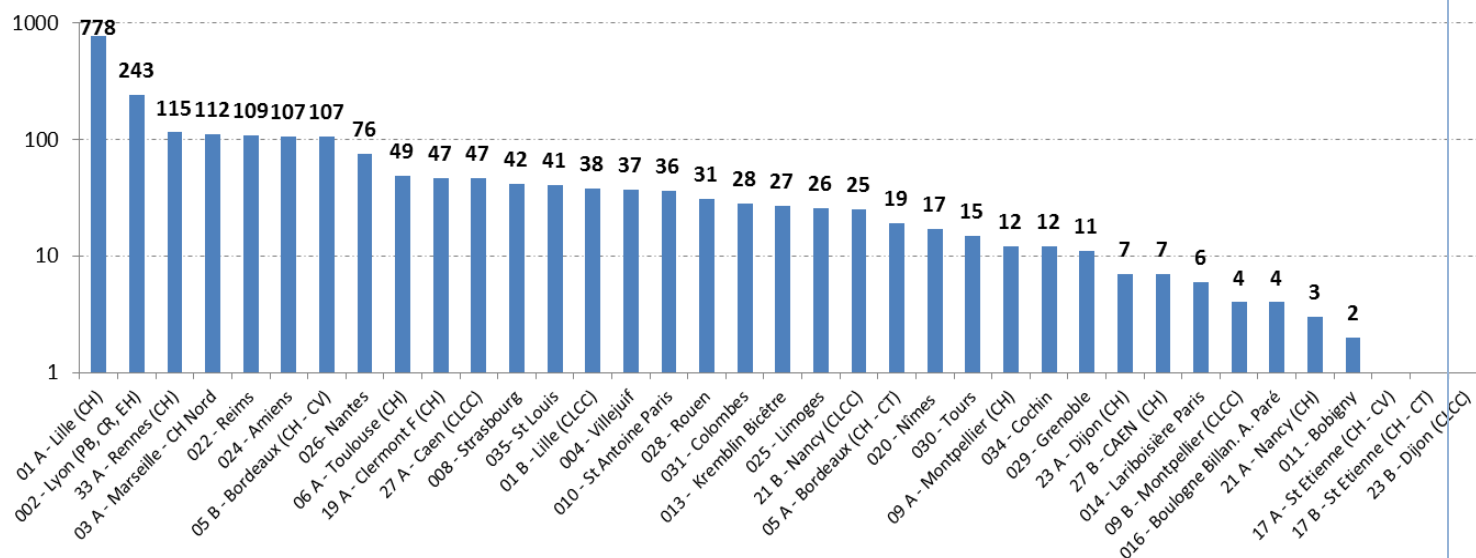
Jeudi 8 février 2018

ORDRE DU JOUR :

- 1- Etat d'avancement de la BCB FREGAT (*Inclusions, nombre d'échantillons biologiques en banque,*)
- 2- Les données cliniques : e-CRF, questionnaires
- 3- Les modalités de dépôt d'un Projet de Recherche Scientifique
- 4- Projet EASTMAN – *Dr Olivier PLUQUET (avancement du projet)*
- 5- Discussion des Projets de Recherche Scientifiques FREGAT
 - * CARDIA (*Dr Benoît Romain*)
 - * PROMOREC (*Dr Florence Renaud*)
 - * RECOMICs (*Dr Florence Renaud*)
 - * MORBICROSS (*Dr Frédéric Dumont*)
 - * DAMCHIR (*Dr Delphine Grynberg*)
 - * CEMA — EMOVOL (*Pr Véronique Christophe, Dr Sophie Lelorain*)
 - * GWAS Estomac (*Pr Guillaume Piessen*)
- 6- AUTRES PROJETS (*Pr Guillaume Piessen*)
- 7- INSERM TRANSFERT : *les projets industriels (Me Mireille Caralp)*

1- Etat d'avancement de la BCB FREGAT

2241 inclusions au 31-01-2018



- Sont **PREVUS** : 52 équipes réparties dans 38 centres dont 6 centres avec CRB (*prélèvements sanguins*)
- Sont **OUVERTS** : 39 équipes réparties sur 29 centres dont 6 centres avec CRB (*prélèvements sanguins*)
- Sont **ACTIFS** : 36 équipes réparties sur 28 centres dont 6 centres avec CRB (*prélèvements sanguins*)
- Sont **MONITORES** : 27 équipes réparties sur 24 centres
- **Pas de participation** : 6 équipes (pas d'inclusions potentiels)
- **0 inclusions ou très peu** : 9 équipes : Suspension des inclusions en 2018 pour 1 an

Dès 2018 : 31 équipes actives sur 26 centres (dont 6 centres avec CRB)

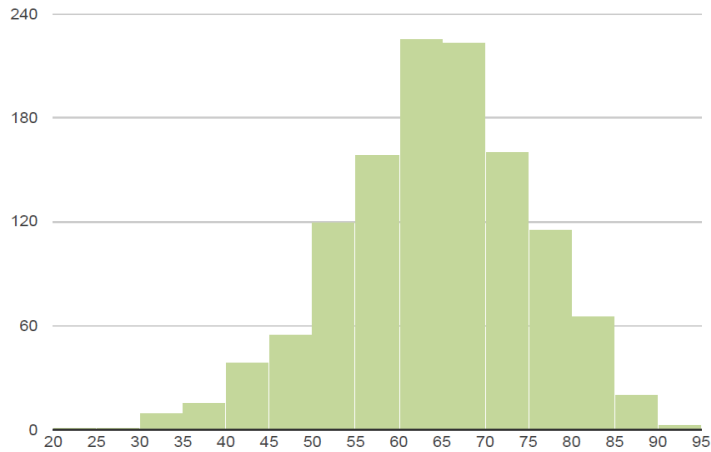
2- Les données cliniques

Données de l'eCRF disponibles

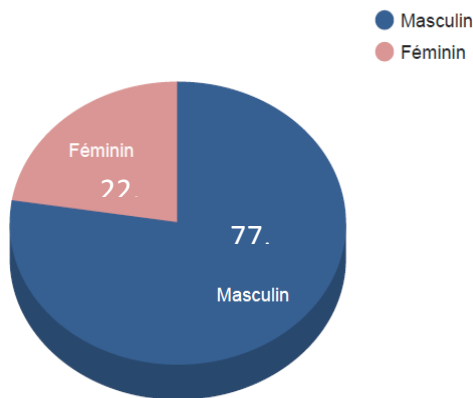
Afin de garantir une bonne complétion des données ainsi qu'un bon contrôle qualité par des tests de cohérence et des monitorings, les données de l'eCRF sont disponibles pour des projets ancillaires 1 an après l'inclusion des patients.

1204 patients

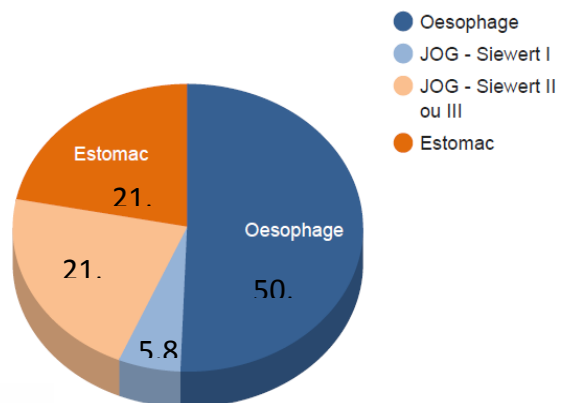
Age à l'inclusion



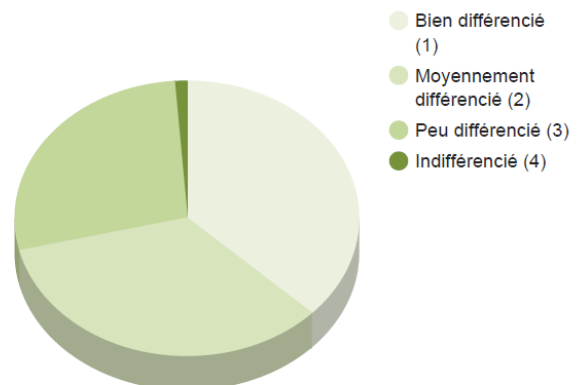
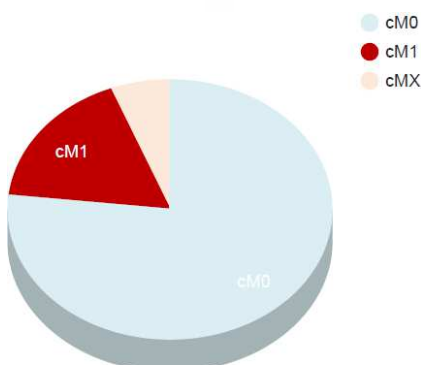
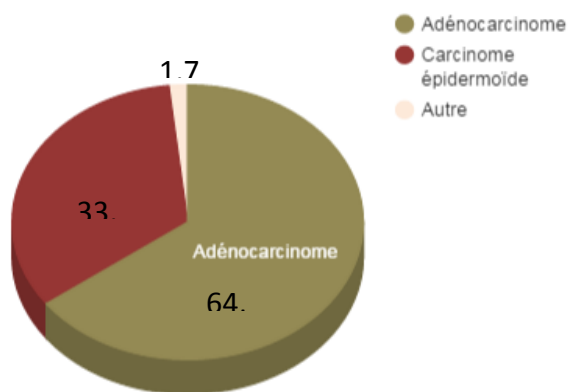
Sexe



Localisation tumorale



Type histologique



Prélèvements réalisés

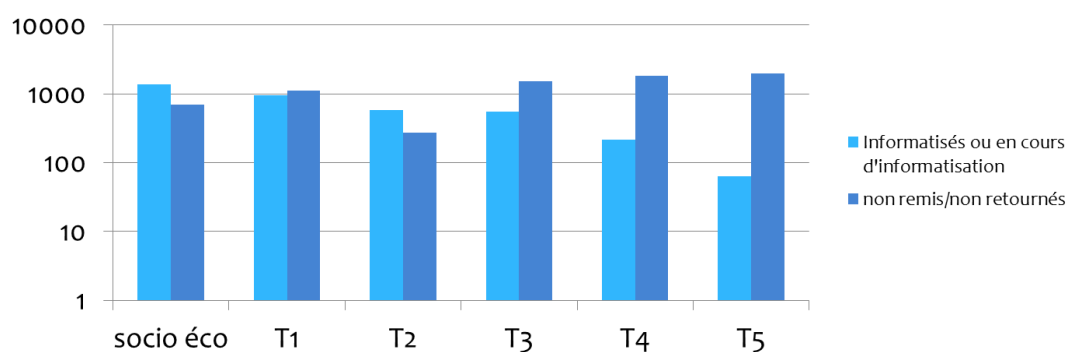
Le tableau ci-dessous permet de recenser les patients pour lesquels des prélèvements ont été réalisés à différents temps thérapeutiques. Chaque prélèvement donnant lieu à plusieurs échantillons disponibles pour des projets de recherche ancillaires.

	Prélèvement sanguin	Echantillons tumoraux	Biopsies
Avant tout traitement	567	-	1010
Post radio-chimio-thérapie	408	-	342
Post chirurgie première	101	162	-
Post chirurgie en schéma néoadjuvant	336	410	-
Rechute ou récidence	51	-	57

Les questionnaires :

	Informatisés ou en cours d'informatisation	Non remis/ Non retournés
Socio éco	1369	700
T1	942	1127
T2	582	1487
T3	551	1518
T4	215	1854
T5	64	2005

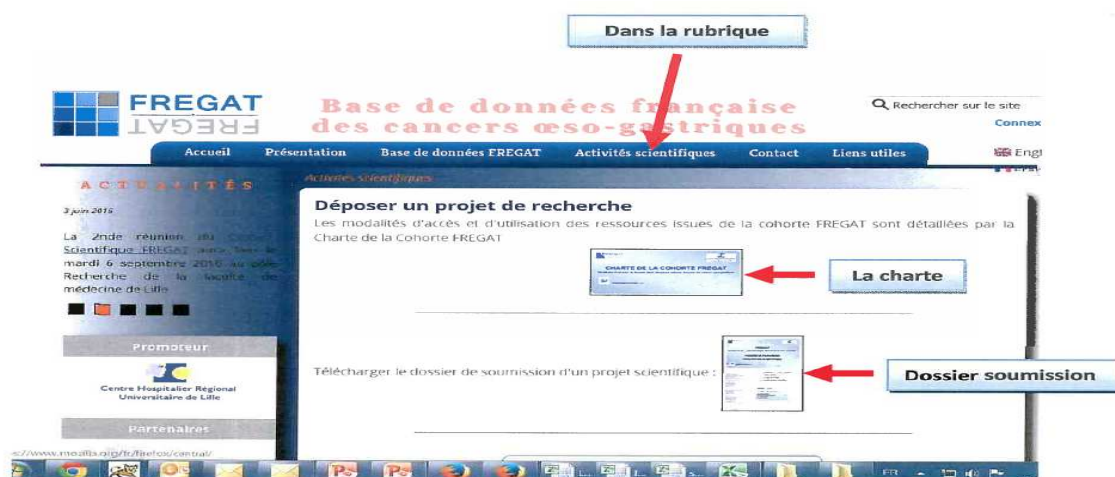
Les questionnaires :



PROBLEMATIQUES :

- Sélection des patients++
 - * Intérêt à disposer des données des patients « chirurgicaux » mais aussi « métastatiques » ++ dans cadre de collaboration industrielles
 - * Représentativité par rapport à la population
- Pérennité de la base
 - * Financement initial INCa
 - * Refinancement INCa de 120 000 Euros
 - * Collaborations industrielles : MSD, ROCHE, BMS
 - * VOS PROJETS +++++
 - * On peut aider ++ pour démarrer projet ce qui permet de répondre à des appels d'offre
 - * Pas 2000 Euros pour un projet de 40 000 Euros....

3- Les modalités de dépôt d'un Projet de Recherche Scientifique



4- EASTMAN

EtAblissement de SignaTures Moléculaires fonctionnelles des AdéNocarcinomes de la jonction œsogastrique et rôle dans la réponse au traitement.

Porteur du Projet : Dr Olivier PLUQUET

Les adénocarcinomes de la jonction oeso-gastriques (JOG) ont un pronostic sombre et le taux de récurrence reste très élevé. L'exploration du profil moléculaire de ces tumeurs pourrait nous amener à mieux comprendre les déterminants de la réponse ou de la résistance aux traitements préopératoires. Les voies de l'UPR (Unfolded Protein Response) ont une importance capitale dans la protéostasie tumorale. Cette réponse est fortement impliquée dans le développement tumoral, la résistance aux traitements, et peut exercer une sélection positive des cellules cancéreuses dans les tumeurs solides. Notre but est de déterminer si les signatures UPR des tumeurs de la JOG pourraient être pronostiques et prédictives de la réponse au traitement pré-opératoire. Nous avons établi des profils d'expression ARNm de 22 marqueurs de l'UPR et mis en évidence dans le tissu tumoral de la JOG une augmentation significative de l'expression de 14/22 de ces marqueurs comparés au tissu sain. La comparaison entre les tumeurs naïves de traitement et celles ayant reçu une chimiothérapie préopératoire montre que l'expression ARNm de 8 marqueurs sur les 14 augmentés, est significativement diminuée, pour tendre vers des niveaux d'expression comparables aux tissus sains. L'analyse de nos signatures devrait permettre : (i) d'identifier des modules fonctionnels dont l'expression ou l'activité est modulée dans les tumeurs de la JOG naïves de traitement et/ou après traitement préopératoire, (ii) de déterminer si l'activation de ces modules est prédictive de la réponse

PROMOREC

(Analyse du profil moléculaire des récidives d'adénocarcinomes oesogastriques)

Présentée par Clémentine DEJEANTE

Porteurs du Projet : Dr Florence RENAUD, Dr Marie Pierre BUSINE

Le projet PROMOREC a pour objectif de comparer le profil moléculaire des adénocarcinomes œsogastriques primitif et de leur récidive. Cette étude prospective est réalisée au CHRU de Lille.

Les analyses ont consisté en une analyse moléculaire exhaustive comportant :

une analyse génomique par séquençage à haut débit ciblé sur un panel de gènes spécifique des cancers œsogastriques

une analyse des variations du nombre de copies par puce à ADN

une étude du profil d'expression immunohistochimique

une étude du profil de méthylation par pyroséquençage

L'interprétation des résultats est en cours. Des informations sur le profil moléculaire des récidives seront obtenues et pourraient apporter des éléments pour une meilleure compréhension de la résistance de ces cancers et pour améliorer la prise en charge des patients au stade de récidive.

RECOMICS

(Identification de cibles thérapeutiques des récidives des adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes par séquençage à très haut débit)

Présentée par Clémentine DEJEANTE

Porteurs du Projet : Dr Florence RENAUD, Dr Marie Pierre BUSINE

Le projet RECOMICS a le même objectif de comparer le profil génomique de la tumeur primitive et de la récidive, dans le groupe des carcinomes à cellules peu cohésives, par séquençage de l'exome.

A ce jour les patients ont été sélectionnés, les analyses de séquençage sont en cours.

CARDIA

(Recherche des marqueurs biomoléculaires de sensibilité à la chimiothérapie péri-opératoire des adénocarcinomes de la jonction oesogastrique et de l'estomac)

Porteurs du Projet : Pr Cécile BRIGAND, Pr Serge ROHR, Dr Benoît ROMAIN

Le projet CARDIA est un travail de collaboration entre le service de chirurgie digestive des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Prs Rohr et Brigand) et l'unité INSERM U1113. L'objectif principal est de rechercher dans les tumeurs du cardia et de l'estomac des marqueurs moléculaires de sensibilité aux protocoles de chimiothérapies périopératoires (protocole EOX, FOLFOX...) ou de radiochimiothérapie (Clinicaltrials.gov NCT02491840). Cette banque de tumeurs contient des tissus appariés de tissus sains, de tumeurs avant et après traitement. Ce projet a été adossé au projet FREGAT. Il y a actuellement 75 patients inclus. La principale difficulté est l'obtention d'échantillons appariés ayant un nombre de cellules tumorales suffisant (>30% de cellules tumorales).

Ce projet est à l'origine de nombreux travaux en cours sur les mécanismes de résistance au cisplatine par exemple. Nous cherchons aussi à développer un modèle de xénogreffes dérivées de patients (Patient derived Xenograft PDX). Les biopsies de tumeurs humaines gastriques sont récupérées, puis les fragments frais sont implantés dans des souris NUDE. Les tumeurs sont ensuite traitées (cisplatine, SAHA...) pour étudier leurs réponses. En parallèle nous mettons au point la culture cellulaire de cellules tumorales à partir des biopsies prélevées chez le patient. Ceci permettra de réaliser des tests in-vitro des traitements anticancéreux.

MORBICROSS

(Etude rétrospective comparative de la morbi-mortalité post oesophagectomie type Lewis Santy après radiochimiothérapie, utilisant ou non du carboplatine-paclitaxel)

Porteurs du Projet : Dr Emilie THIBAudeau, Dr Frédéric DUMONT

L'essai randomisé CROSS (vanhagen 2012) a démontré une efficacité oncologique importante de la radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante à base de Carbo-taxol. Cette étude retrouva un bénéfice majeur de survie de 30% en faveur du bras RCT néoadjuvante par rapport au bras chirurgie seule et le taux de stérilisation des carcinomes épidermoïdes étaient élevés, de près de 50%.

Cependant, l'impact sur la morbi-mortalité de la RCT à base de carbotaxol est mal connu et mérite une évaluation car ce protocole est le seul à utiliser deux chimiothérapies radiosensibilisantes, est source de 30% d'oesophagite de grade III-IV d'impact post-opératoire peu connu, présente un taux élevé (15%) de décès non lié au cancer (Van Hagen 2012) et a un impact peu connu après curage étendu 2 champs de type Lewis-Santy.

L'étude rétrospective morbiCROSS propose via le réseau FREGAT de comparer la mortalité à 180 jours des oesophagectomies type Lewis Santy après RCT type CROSS vs autres RCT (Folfox ou 5FU-Cisplatine). La mortalité à 180 j vise à analyser la mortalité post-opératoire immédiate et hospitalière mais aussi les mortalités liées aux complications tardives (fistule oesotrachéale, sténose anastomotique, insuffisance cardiaque ou respiratoire...).

Les objectifs secondaires seront la morbidité à 30 et 90j et la mortalité à 30j.

Un score de propension homogénéisera les groupes sur les principaux facteurs de morbi-mortalité connus (Age, ASA, statut nutritionnel, volume opératoire, coelioscopie).

Un questionnaire supplémentaire sera envoyé aux centres investigateurs pour déterminer la cause des décès à 6 mois et les volumes des champs d'irradiation.

L'analyse des données devra débuter dans les 6 mois suivant l'envoi des questionnaires.

A ce jour, **3 projets de recherche en Sciences Cognitives et Affectives**, collaboration entre l'ummr 9193 SCALab de l'Université de Lille et le service de Chirurgie Digestive et Générale du CHRU de Lille, sont actuellement en cours dans le cadre de FREGAT.

DAMCHIR

Porteurs du Projet : Dr Delphine GRYNBERG, Dr Sébastien DEGisors

Objectifs : Impact de la Dépression et de l'Anxiété sur la Morbi-mortalité postopératoire après CHIRurgie pour cancer œsogastrique et leur régulation par les compétences émotionnelles

CEMA

Porteur du Projet : Pr Véronique CHRISTOPHE

Objectifs : Effet de l'empathie médicale perçue et des compétences émotionnelles des patients sur leur ajustement face aux cancers oesogastriques,

EMOVOL

Porteurs du Projet : Pr Véronique CHRISTOPHE – Dr Sophie LELORAIN

Objectifs : Impact de la régulation émotionnelle patient-médecin sur l'évolution médicale du patient.

A ce jour, **un premier article** sur des **données préliminaires de CEMA est en passe d'être soumis**. Cependant, **les inclusions doivent se poursuivre afin de permettre une valorisation rapide des résultats** de l'ensemble des projets. Une attention toute particulière à **la passation et au suivi des questionnaires SHS et de Qualité de Vie est importante** pour mettre en exergue la dynamique de qualité instaurée.

GWAS

(GenomeWide Association Studies) Estomac

Porteur du Projet : Pr Guillaume PIEsSEN

Portant sur : la sélection de gènes prédisposant au cancer gastrique.

Etude Européenne de génotypage à grande échelle.

Nombre de patients : 3000

Budget : financement région – PartenAIRR + financement SIRIC

Etude en cours : envoi d'échantillons sanguins en Allemagne

6- Autres Projets en cours d'élaboration

BIOSTEM

(Recherche de biomarqueurs associés aux voies de signalisation des cellules souches cancéreuses gastriques)

Porteur du Projet : Dr Christine VARON (Inserm/Université Bordeaux)

Portant sur : échantillons biologiques (sang, tissu sain et tumoral) et données cliniques prospectifs sur des patients à inclure au CHU de Bordeaux pour une prise en charge rapide des échantillons (+ suivi jusqu'à 5 ans).

Nombre de patients : environ 60

Budget : € (aucun financement identifié). **Etude de faisabilité en cours à Bordeaux.**

NERGAST

(Remodelage du système nerveux entérique dans le cancer oesogastrique : comparaison entre les cancers de type diffus (linites) et les cancers de type intestinal).

Porteur du Projet : Pr Tamara MATYSIAK BUDNIK (CHU de Nantes)

Portant sur : données cliniques et analyses biologiques.

Nombre de patients : 20 patients atteints de cancer gastrique, dont 10 linites + 10 cancers de type intestinal.

Budget : (aucun financement disponible, manques de données pour évaluer le budget, notamment pour faire les analyses biologiques). **Etude de faisabilité en cours à Nantes**

FREGAT AGE

(Etude ancillaire oncogériatrique sur la BCB FREGAT).

Porteur du Projet : Pr Thomas APARICIO (Hôpital St Louis Paris)

Portant sur : Rajout d'un questionnaire spécifique onco-gériatrique (10 modules)

Nombre de patients : 1300 (patients âgés de 75 ans et plus) sur 6 ans

Budget : Bourse FARE. Budget et faisabilité à revoir

RECIKOG

Impact de facteurs socio-économiques sur la probabilité de récurrence du cancer oeso-gastrique ainsi que sur la probabilité de survie.

Porteurs du Projet : Pr Sophie Dabo , Pr Véronique Christophe, Pr Christelle Duprez

ESOSTRATE

Chirurgie systématique VS surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'Oesophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie

Porteurs du Projet : Pr Laurent Bedenne, Dr Antoine Drouillard

Résumé travail collaboratif groupes de recherche FREGAT/BIG-RENAPE

Etude CYTO-CHIP: NCT03253939

Présentation des résultats de l'étude CYTO-CHIP: étude rétrospective utilisant un score de propension évaluant la prise en charge à visée curative des carcinomes gastriques limités traités par cytoréduction complète ou cytoréduction et chimio-hyperthermique intra-péritonéale au sein des centres du réseau FREGAT en collaboration avec ceux du réseau BIG-RENAPE

Inclusion de 277 patients dans 19 centres : 180 patients dans le bras CHIP vs 97 patients dans le bras cytoréduction seule

Mise en évidence d'un bénéfice significatif de la CHIP en terme de survie globale et de survie sans récurrence à 3 et 5 ans.: survie médiane de 18.8 vs 12.1 mois ; survie globale à 3 et 5 ans de 26,21% et 19,87% contre 10,82 et 6,43% ; Survie sans récurrence à 3 et 5 ans de 20,40% et 17,05% contre 5,87 et 3,76%.

Pas de morbi-mortalité supplémentaire dans le groupe CHIP à 90 jours.

Présentation des résultats à l'ASCO GI en janvier 2018 à San Francisco- En attente de Publication définitive

Promoteur : Pr Olivier-GLEHEN/Dr BONNOT Pierre-Emmanuel-Centre hospitalier-Lyon Sud

Etude ancillaire du projet CYTO-CHIP sur les adénocarcinomes gastrique à cellules indépendantes avec carcinose :

Plus de 65% des patients avec cellules indépendantes dans l'étude CYTO-CHIP

Impact négatif de la présence de cellules indépendantes en situation de carcinose avec notamment des présentations plus agressives.

Mise en évidence également d'un bénéfice significatif de la CHIP en terme de survie sans récurrence et de survie globale y compris dans les carcinomes avec adénocarcinome à cellules indépendantes ou des limites.

Obtention de survie similaire à 3 et 5 ans pour le sous-groupe de patients présentant une carcinose sans cellules indépendantes traités par cytoréduction –CHIP à celle des patients sans carcinose.

Résultats en attente de publication

Présentation d'un nouveau projet collaboratif BIG-RENAPE- FREGAT :

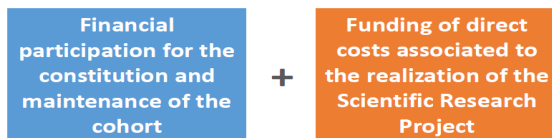
Evaluation d'un nouveau marqueur biologique, la Pro-Gastrine, dans le suivi des cancers oeso-gastriques avec ou sans métastases à partir des bases de données clinico-biologiques FREGAT/ BIG-RENAPE

6- Inserm Transfert

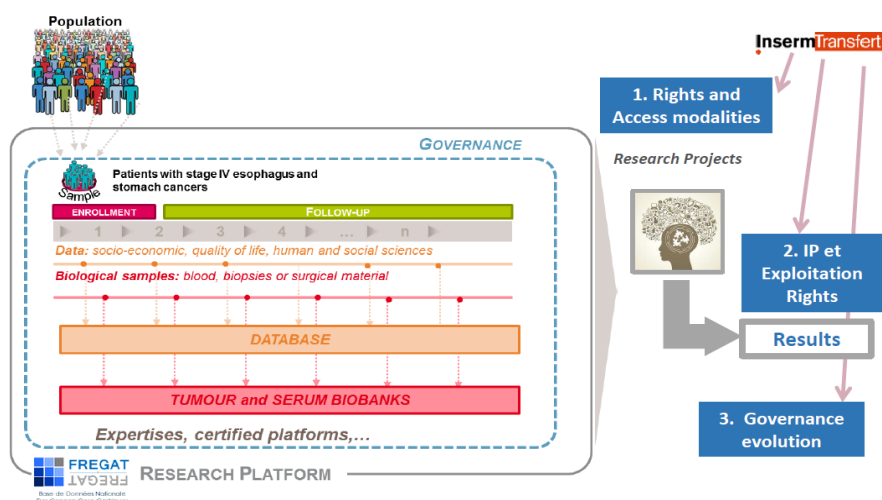
OBJECTIVES OF THE PUBLIC PRIVATE PARTNERSHIP



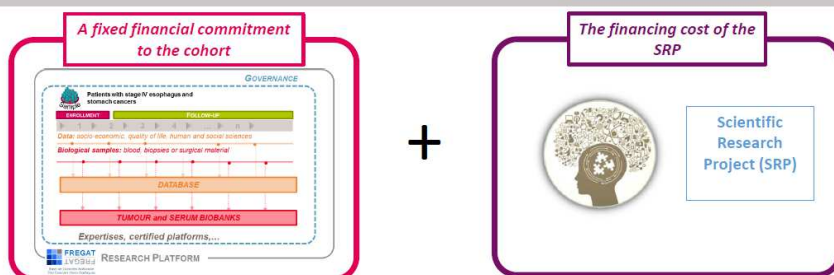
- Facilitate **Fregat access** to industrial partners
- Improve the **financial sustainability** of Fregat
 - ✓ Through 2 financial commitments :



PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIP FUNDAMENTALS



RIGHTS AND ACCESS MODALITIES



❖ A **financial commitment**, for the contribution to the constitution and maintenance of the FREGAT cohort (database and biobank)

❖ As a balance, the FREGAT cohort allows to industrial partners an access to:

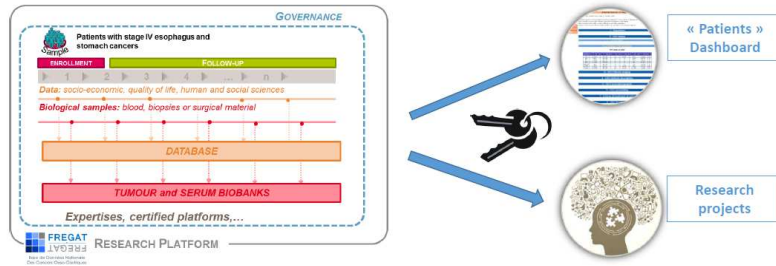
- Real life data, upon the patients with esophagus and stomach cancers, stage I to IV through the achievement of Scientific Research Projects (SRP)
- A Network of experts and KOLs in Oncology

❖ The industrial partners **fund** all the Scientific Research Projects realized from FREGAT resources, **at the nearest of the cost price**

❖ This funding covers:

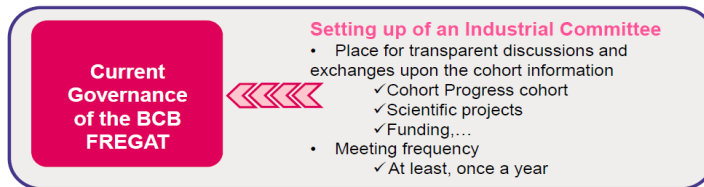
- The costs of expertise involved in the realization of the project (Clinician, Epidemiologist, Biostatistician, Project Manager, Data manager, ARC/TEC, ...)
- The cost related to the exit, experimentation and analyses of the biological samples
- ... and all other costs generated from the SRP

1- RIGHTS AND ACCESS MODALITIES



In return for a scientific and financial contribution allowing the development and the sustainability of the BCB (database and serum/tumor biobanks)

3- GOVERNANCE EVOLUTION



MSD : FIRST INDUSTRIAL PARTNER IN 2016



MSD France et le CHRU de Lille accompagné par Inserm Transfert signent une convention de partenariat autour de la Base Clinico-Biologique FREGAT pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancers œsogastriques.

Paris, 24 janvier 2017 – FREGAT (French Esophageal and Gastric Tumors) est la base de référence clinico-biologique des cancers œsogastriques en France. Avec déjà plus de 1350 personnes répertoriées dans la base, le projet prévoit d'inclure 500 patients supplémentaires par an et de les suivre tout au long de leur maladie. Cette cohorte a pour but de collecter de façon prospective des données cliniques, biologiques, tumorales, de qualité de vie et de sciences humaines et sociales ainsi que des échantillons sanguins et tumoraux. L'objectif est de mener une recherche sur les causes de résistance aux traitements pour mieux comprendre le parcours de soin de ces patients et mettre au point de nouveaux traitements.

FREGAT INDUSTRIAL PARTNERS



Level 1 / December 2016



Level 2 / December 2017
(18 months)



Level 1 / December 2017

- 1st Industrial Committee, the 28th march 2018
- 1st version of the dashboard in progress
- Current reflection on a 1st SRP
- Industrial SRP rights can be exercised by supporting academic SRP