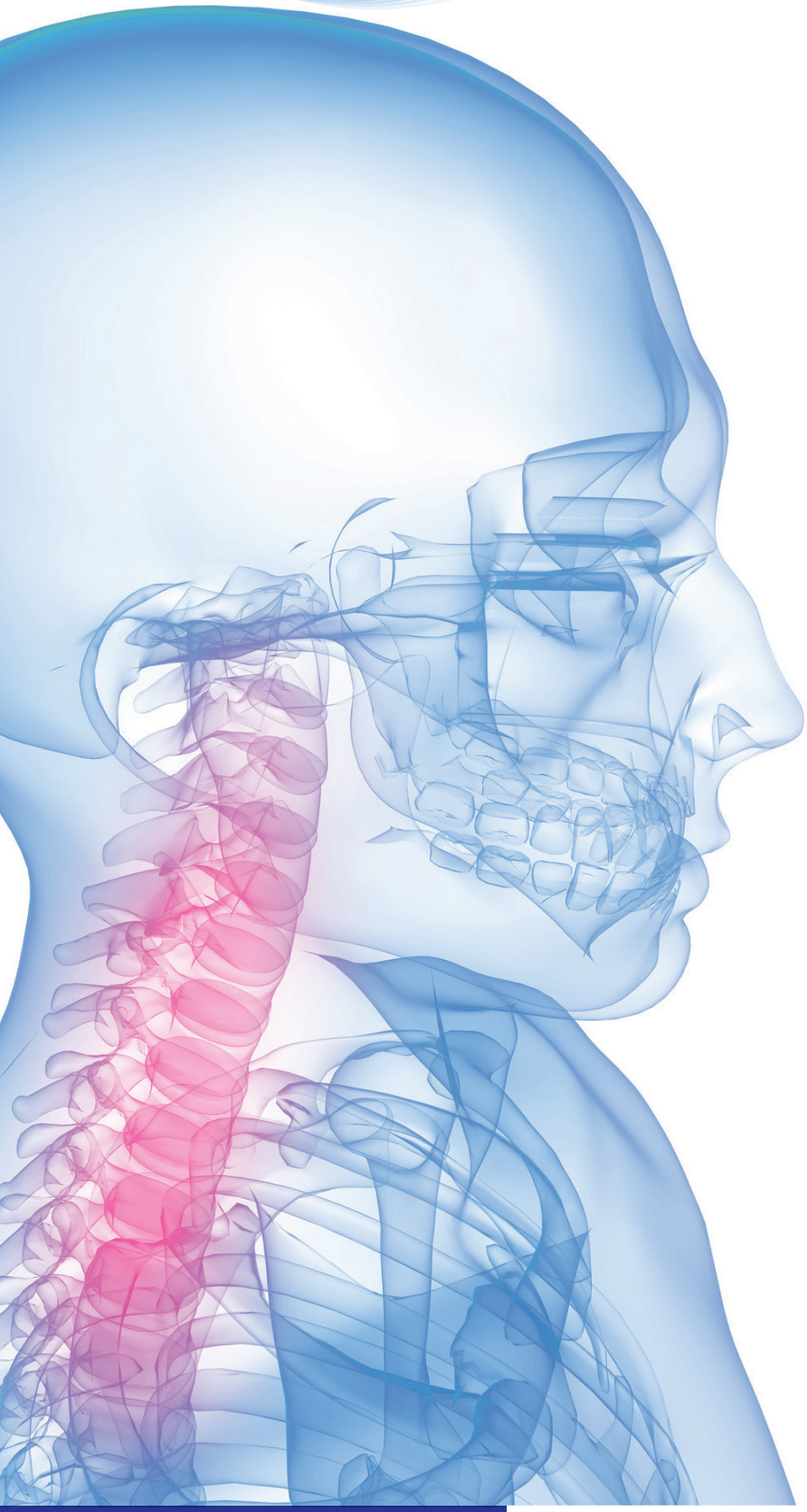
Le journal du
GORTEC

AVRIL
2013
Semestriel

NUMERO 6

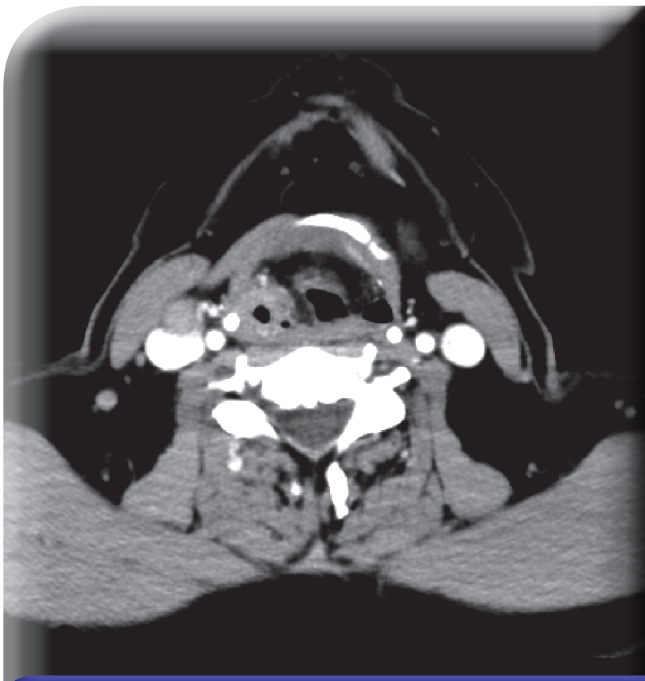
Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou



Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image

GORTEC

SOMMAIRE

Directeur de la publication
Pascale Raoul

Rédacteur en chef
Yoann Pointreau

Comité de rédaction
A. Auperin (Villejuif)
É. Bardet (Nantes)
P. Blanchard (Villejuif)
J. Bourhis (Lausanne)
D. Cupissol (Montpellier)
F. Drouet (Nantes)
J. Guigay (Villejuif)
L. Geoffrois (Vandœuvre-les-Nancy)
F. Janot (Villejuif)
B. Laguerre (Rennes)
H. Le Caer (Draguignan)
J.-L. Lefebvre (Lille)
J.-P. Machiels (Bruxelles)
L. Martin (Le Havre)
C. Ortholan (Monaco)
Y. Pointreau
S. Racadot (Lyon)
F. Rolland (Nantes)
Y. Tao (Villejuif)
J. Thariat (Nice)
N. Vintonenko (Villejuif)

Maquette
Célia Schwab

Imprimeur
Wagram éditions
37, avenue Gabriel Péri
95870 Bezons

Publié par INTERCOM Santé
64, rue Anatole France
92300 Levallois Perret
Tél : 01 56 76 63 74
intercom@intercomsante.fr
Semestriel gratuit
ISSN : 2112-7409
Dépot légal : à parution

Les articles publiés dans Le journal du GORTEC *le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs et n'engagent en aucune façon la société éditrice.*

Éditorial 3
Y. POINTREAU

Programme des journées de Décembre 2012 4

Intergroupe 5
É. BARDET
J. BOURHIS

Les rendez-vous à venir pour les cancers ORL 5
B. LAGUERRE

Essais 2007-01 6
J. BOURHIS

Essai 2007-02 7
L. GEOFFROIS

Essai 2010-02 – BIBW 2992 (afatinib) 8
S. RACADOT

Essai 2008-03 – TPEx 9
J. GUIGAY

Essais 2004-01 – IMRT 10
P. BLANCHARD
A. AUPERIN
N. VINTONENKO

Essais de réirradiation 10
F. JANOT
L. MARTIN

Le point HPV 11

Projets d'induction 12
Étude SALTO – Future étude de préservation laryngée 12
Y. POINTREAU
J.L. LEFEBVRE
F. ROLLAND

Le Programme TPA GORTEC-GETTEC 12
D. CUPISSOL

Observatoire du TPF 13
F. ROLLAND

STEREO-ORL 14
J. THARIAT
J. BOURHIS

Projet ELAN – Futurs essais gériatriques 15
J. GUIGAY
H. LE CAER
C. ORTHOLAN

Le contrôle qualité (QA) 15
Y. TAO
N. VINTONENKO

Publications récentes 16
J. THARIAT
J.-P. MACHIELS
Y. POINTREAU

Arrêt sur image et suivi post arrêt sur image 18
Y. POINTREAU
F. DROUET

Prochain RDV et photo du groupe 18
Synthèse des essais en cours 19
Y. POINTREAU

ÉDITO

Cette sixième édition du *Journal du GORTEC* fait suite à la dernière réunion des 13 et 14 décembre 2012 qui a eu lieu à l'Institut Gustave Roussy (IGR).

Cette réunion nous a permis de nous réunir nombreux, d'avoir de riches échanges et de débattre autour de nombreux sujets.

Cette réunion a été l'occasion d'annoncer le lancement officiel de l'Intergroupe (*cf.* partie dédiée), de revenir sur les points importants de l'ASCO et de solliciter la participation des différents membres au congrès interdisciplinaire en ORL qui a eu lieu à Barcelone (ICHNO).

La réunion a été précédée de la réunion du bureau qui a permis d'annoncer la volonté de faire un numéro spécial du Bulletin du Cancer sur les tumeurs de la tête et du cou ; différents acteurs du GORTEC et du GETTEC seront mis à contribution.

Comme pour les deux derniers journaux, une véritable une de couverture a été conservée avec le concours « arrêt sur image ». Pour ce numéro, un exemple d'inclusion dans l'essai GORTEC 2007-02 a été sélectionné pour la première fois (les deux précédents portant sur l'essai GORTEC 2007-01) ; cette rubrique est aussi l'occasion de prendre des nouvelles de la précédente sélection.

Ce « concours » doit être l'occasion de stimuler les centres pour les inclusions et de les mettre en valeur.

Ce journal N°6, comme les précédents, sera rapidement consultable sur le site internet du groupe (www.gortec.org) qui vous permet aussi de vous inscrire aux prochaines journées et de consulter les newsletters des essais en cours.

Cette nouvelle parution est l'occasion de faire le point sur les deux plus gros essais actuellement menés (Essais 2007-01 & 2007-02), de donner des nouvelles des essais 2010-02, 2008-03 et de réirradiation.

Des pistes de réflexions sur la place de la stéréotaxie, sur le design des futurs essais englobant le rôle de l'HPV et sur les projets d'induction sont rapportés.

La rubrique « prochains rendez-vous importants en ORL » se pérennise et les conclusions de l'observatoire du TPF sont présentées.

À nouveau, les nouvelles publications du GORTEC sont résumées puisque chaque journal est l'occasion de montrer la force de publication du groupe démontrant notre crédibilité et notre lisibilité au niveau international.

Ce journal continue d'exister grâce au partenariat avec la revue *Le nouveau Cancérologue* (Intercom Santé) et le soutien renouvelé des laboratoires Merck Serono.

Nous aurons l'occasion de nous retrouver pour la première fois en Suisse, à Lausanne, les 13 et 14 Juin 2013 pour la réunion de l'intergroupe au décours de laquelle vous pourrez retrouver les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 7.

Bonne lecture.

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

RÉUNION DU GORTEC

PROGRAMME DES JOURNÉES DE DÉCEMBRE 2012

Jeudi 13 Décembre 2012

13h30 > 16h30 **ESSAIS EN COURS**

Modérateur : Marc ALFONSI

- Présentation de l'intergroupe ORL labélisé INCa (E. Bardet, J. Bourhis, D. De Raucourt, J. Lacau Saint-Guilly)
- « Revue : *the Best of 2012 in head and neck cancer* » (J. Guigay)
- Essai 2007-01 : Phase III Erbitux®-RT +/- chimiothérapie (A. Aupérin, Y. Tao) + point sur l'analyse p16
- Essai 2007-02 : Phase III TPF + Erbitux®-RT *versus* RT-CT (L. Geoffrois) + point sur l'analyse p16
- Phase III randomisée RT-CT +/- TPF induction cavum (J. Bourhis & J. Daoud)
- Phase III randomisée de protection cutanée de l'effet de l'Erbitux® par le RGTA (Y. Tao)
- Phase III randomisée IMRT *versus* RT conventionnelle (A. Aupérin, P. Blanchard)
- Phase II randomisée de réirradiation postopératoire (F. Janot)
- Phase II : Réirradiation des tumeurs en place (L. Martin)
- Observatoire de la toxicité du TPF (F. Rolland)
- Essai 2010-02 : Phase III du BIBW 2992 en traitement de maintenance après radiochimiothérapie postopératoire (S. Racadot)
- Le post Carissa GORTEC 2004-02 (J. Thariat)

16h45 > 18h15 **ESSAIS EN COURS (II) ET NOUVEAUX ESSAIS (I)**

Modérateur : Franck JEGOUX

- Préservation laryngée : quel essai thérapeutique 3 ans après TREMPLIN : Salto avant ou Salto arrière ? (J.-L. Lefebvre, Y. Pointreau)
- HPV + : Proposition de traitement spécifique (J. Bourhis)
- HPV - : proposition de nouvelle drogue combinée à la chimioradiothérapie (collaboration Debiopharm) (J. Bourhis)
- Stratégie GORTEC / GETTEC pour la chimiothérapie d'induction (J. Bourhis, F. Janot). Propositions :
  - 1) Phase I avec TPA (D. Cupissol)
  - 2) Phase III TPA *versus* TPF (J. Guigay)
  - 3) Phase III préservation d'organe dans l'oropharynx (D. De Raucourt)
- Quelles perspectives en I^re^ ligne métastatique et rechute ? : essai randomisé TPEx *versus* Extreme (J. Guigay)
- Stéréo-RT des patients oligométastatiques (J. Thariat, J. Bourhis)
- Radiothérapie guidée par le PET à 40 Gy ? Bilan et perspectives (J. Castelli, P. Blanchard, R. De Crevoisier)
- *Invited Speaker* : Prof C. Simon (Switzerland) : *Robotic surgery in head and neck cancer – present and future*

Vendredi 14 Décembre 2012

8h30 > 13h30 **ESSAIS EN COURS (III) ET NOUVEAUX ESSAIS (II)**

MODÉRATEUR : STÉPHANE TEMAM

- Point *Journal du GORTEC* (Y. Pointreau)
- Programme PAIR VADS soutenu par l'INCa: ELAN (*ELderly heAd and Neck cancer*, coordination par J. Guigay).
  - ELAN-Oncoval (J. Guigay)
  - ELAN-FIT : étude randomisée / RT (C. Ortholan)
  - ELAN-UNFIT (H. Le Caer)
- Programme PAIR VADS soutenu par l'INCa : Étude CircuTeC (D. Cupissol)
- Radiodermite Erbitux®-RT : nouvel essai randomisé ? (E. Lartigau, J. Bourhis)
- Suivi de propositions antérieures : CCDP-RT (C. Borel) et Q@Linut (P. Boisselier)
- IMPATOX : étude de phase III, immunomodulatrice et mucite (P. Senesse & P. Boisselier)
- Parties spécifiques GORTEC (Assurance qualité, Y. Tao, N. Vintonenko) et GETTEC (Bilan et perspectives des études en cours)

13h30 **CLÔTURE DES JOURNÉES**

INTERGROUPE

É. BARDET, Nantes
J. BOURHIS , Lausanne

Étienne BARDET
Etienne.Bardet@ico.unicancer.fr
Jean BOURHIS
jean.bourhis@chuv.ch

Labellisation par l'INCA de l'intergroupe ORL (GORTEC-GETTEC-GERCOR) :
L'Institut National du Cancer a pour mission de coordonner et d'animer la recherche clinique et translationnelle en cancérologie académique. En France, les acteurs de la recherche clinique académique en cancérologie sont notamment organisés en de multiples sociétés savantes et groupes coopérateurs. Pour permettre une meilleure efficacité dans les actions et réduire le nombre d'interlocuteurs représentatifs, l'INCA a décidé de soutenir leur regroupement et leur structuration à travers un appel à candidatures.
L'institut a donc lancé un appel à candidatures visant à inciter les groupes coopérateurs à se regrouper pour constituer des intergroupes français de dimension internationale dans le domaine de la recherche clinique sur le cancer. Publié en mars 2012, cet appel à candidatures s'adressait à des structures opérationnelles de la recherche clinique académique en cancérologie, indépendantes et à but non lucratif, associant des médecins et des professionnels de la recherche médicale. Sur les 10 candidatures soumises et évaluées par un comité d'experts internationaux, six intergroupes coopérateurs ont été retenus sur la base de leur envergure, leur visibilité internationale, leur capacité à réaliser la recherche clinique et cognitive, à collaborer dans le domaine de la recherche clinique, à gérer les essais cliniques et les ressources humaines dévolues à la recherche.

Les intergroupes coopérateurs labellisés en 2012 sont :
– l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) ;
– l'intergroupe de recherche sur les lymphomes (LYSA-LYSARC) ;
– l'intergroupe francophone du myélome (IFM) ;
– l'intergroupe ORL qui regroupe le GORTEC (Groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou), le GETTEC (Groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou) et le GERCOR (Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie) ;
– l'intergroupe sur les tumeurs digestives qui rassemble la FFCD (Fédération francophone de cancérologie digestive) et le GERCOR (Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie) ;
– l'intergroupe ARCAGY-GINECO (Association de recherche sur les cancers dont gynécologiques et le Groupe d'investigateurs nationaux pour l'étude des cancers ovariens et du sein).
Cette démarche vise à favoriser :
– le regroupement et les collaborations entre différents groupes coopérateurs à l'échelon national et à couvrir les différentes pathologies du cancer ;
– la conduite d'essais cliniques et la recherche translationnelle ;
– le renforcement des actions de dynamisation de la recherche clinique du Plan cancer 2009-13 ;
– l'amélioration de la visibilité internationale et l'attractivité de la recherche clinique française ;
– le développement de la coopération européenne et internationale dans la recherche clinique et translationnelle.
Cette labellisation, actée le 28 novembre 2012, porte sur deux ans et est assortie d'un financement de 25 000 Euros par an pour chaque groupe. Elle doit permettre de consolider les collaborations déjà existantes entre nos différents groupes et de renforcer le poids de la recherche française dans le domaine des cancers des VADS. Reconnaissance par un organisme d'état de notre démarche fédérative, de notre impact national et international dans le domaine de la recherche clinique pour les tumeurs de la tête et du cou, cette labellisation sera publiée au Journal officiel. Le renouvellement du label fera l'objet d'un rapport d'activité et d'un rapport financier annuel.

LES RENDEZ-VOUS À VENIR POUR LES CANCERS ORL

Cette rubrique se pérennise et liste les RDV majeurs à venir dans l'année… À vos agendas !

À L'INTERNATIONAL

- 7-9 Février : 4e ICHNO, Barcelone.
- 22-23 Février : *Multidisciplinary Head and Neck Cancer Update*, Weston, Floride.
- 7 au 9 mars : EORTC « *Head and Neck cancer* » *group meeting*, Bruxelles.
- 31 Mai au 4 Juin : ASCO *annual meeting*, Chicago.
- 22-25 Septembre : ASTRO *annual meeting*, Atlanta.
- 27 Septembre au 1er Octobre : *17th ECCO, 38th ESMO, 32nd ESTRO European Cancer Congress*, Amsterdam.

EN FRANCE

- 13 Avril : Société ORL de l'Ouest. Brest. Thèmes : Applications en cancérologie ORL de la chirurgie au robot, nouvelles pratiques en chirurgie thyroïdienne.
- 13-14 Juin : Réunion Intergroupe GORTEC-GETTEC-GERCOR, Lausanne. Inscription sur **www.gortec.org**
- 3 au 5 octobre : 24e SFRO, CNIT Paris-La Défense.
- 12-14 Octobre : 120e Société Française d'ORL, Paris.
- 21-22 novembre : 46e Société Française de Carcinologie cervico-faciale, Liège. Thèmes : ostéoradionécrose et traitement endoscopique des cancers du larynx.

Brigitte LAGUERRE
Oncologie Médicale
Centre Eugène Marquis Rennes
Contact : **b.laguerre@rennes.unicancer.fr**

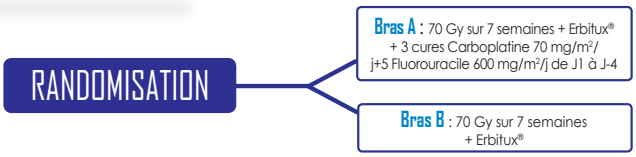
J. BOURHIS, Lausanne
L. GEOFFROIS, Vandœuvre-les-Nancy

LES ESSAIS GORTEC 2007

Étude GORTEC 2007-01
Jean BOURHIS
jean.bourhis@chuv.ch

C'est une étude randomisée multicentrique de phase III évaluant l'apport d'une chimiothérapie concomitante (5-fluorouracile et carboplatine) au cétuximab (Erbitux) chez les patients traités par radiothérapie (70 Gy sur 7 semaines dans les 2 bras) pour un carcinome épidermoïde localement évolué de stade III ou IV non opérés (T2, T3 ou T4, N0-N2a et N2b scanographique ou bien T0 ou T1 uniquement si N2a ou N2b scanographique) des VADS (**figure 1**).

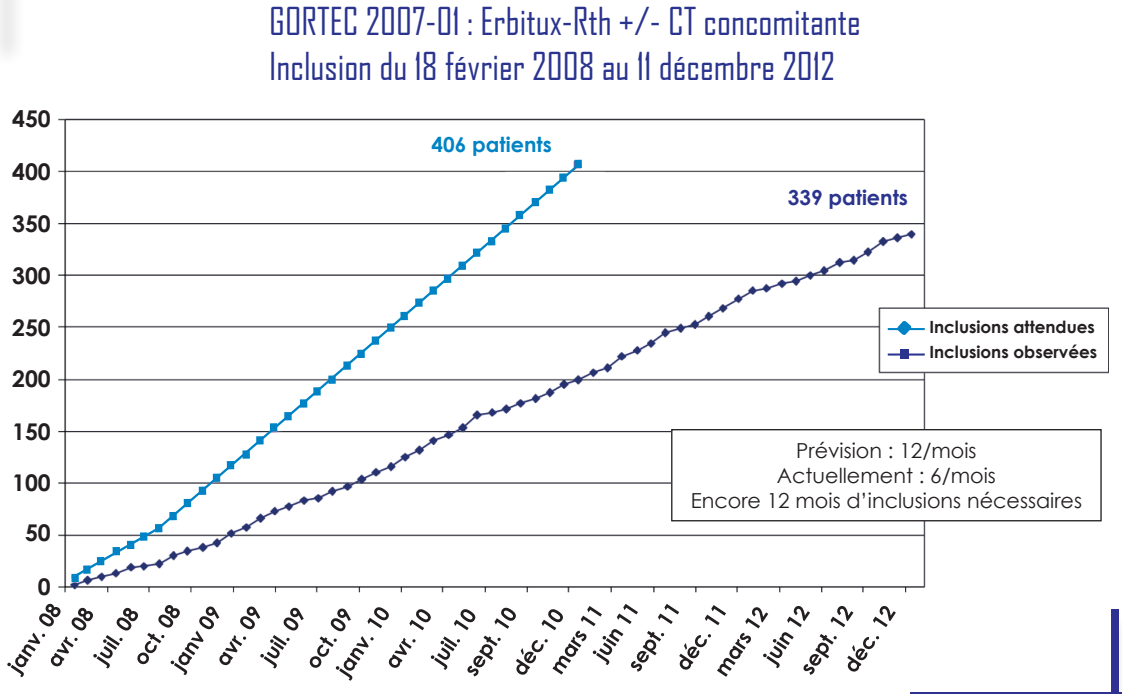
Figure 1 : Schéma de l'étude Gortec 2007-01



Semaines	S-1	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Jours	J-7	J0	J7	J14	J21	J28	J35	J42
Radiothérapie (Bras A et B)								
Erbitux® (Bras A et B)								
Carboplatine (Bras A)								
5-Fluorouracile (Bras A)								

Le critère de jugement principal est le taux de survie sans progression à 3 ans avec une hypothèse d'amélioration de 15 % par l'adjonction de la chimiothérapie (de 45 % à 60 %). Les critères secondaires sont la survie globale, le contrôle locorégional, le taux de métastases LBO et les toxicités précoces et tardives.
Le nombre de patients nécessaire est de 406 et les inclusions sont toujours actives (en particulier à Lorient – Dr C. Sire, au Havre – Dr L. Martin et à l'Institut Gustave Roussy – Pr J. Bourhis) avec 339 patients randomisés à la mi-décembre 2012 (**figure 2**). La fin des inclusions est attendue pour fin 2013.
La majorité des patients inclus sont des hommes d'âge médian 57 ans. La plupart des localisations sont oropharyngées (68 %) et 35 % des malades sont traités en modulation d'intensité. Les 35 séances d'irradiation sont réalisées pour 85 % des patients dans les deux bras avec des interruptions principalement pour des raisons techniques. Les compliances à la chimiothérapie (73 % ont reçu 3 cycles et 23 % ont reçu 2 cycles) et au cétuximab (88 % administrés par rapport à la dose prévue) sont bonnes.
Les toxicités muqueuses sont stables par rapport au dernier point et toujours significativement plus d'hospitalisations dans le bras avec chimiothérapie (46 %) que dans le bras Erbitux seul (22 %).
Une étude HPV va être centralisée pour toutes les tumeurs de l'oropharynx et centralisée à l'Institut Gustave Roussy. Le statut tabagique et le nombre de paquets/année vont également être recueillis.

Figure 2 : Inclusions dans l'essai GORTEC 2007-01au 11 Décembre 2012



Étude GORTEC 2007-02

Lionel GEOFFROIS
l.geoffrois@nancy.unicancer.fr

Il s'agit de la deuxième étude majeure menée par le groupe ; il s'agit d'une étude de phase III multicentrique randomisée, comparant une chimiothérapie d'induction par TPF (docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile) suivie d'une radiothérapie plus cétuximab *versus* une chimioradiothérapie concomitante d'emblée, chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolué inopérable avec une atteinte ganglionnaire évoluée ≥ N2b cliniquement perceptible, ou N2c voire N3. Cet essai pose la question de l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction dans une population de patients ayant une maladie considérée non accessible à une chirurgie carcinologique.

Les bras de traitements sont :
– Bras A : radiothérapie 70 Gy, 7 semaines, 35 séances + chimiothérapie concomitante par Carboplatine et 5FU pour 3 cycles les semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie.
– Bras B : chimiothérapie d'induction, TPF 3 cycles, évaluation semaine 9 ou 10, si maladie stable, réponse partielle ou réponse complète, poursuite du traitement : radiothérapie 70 Gy, 7 semaines, 35 séances + Erbitux concomitant (8 injections hebdomadaires, en débutant à J-7 de la radiothérapie).

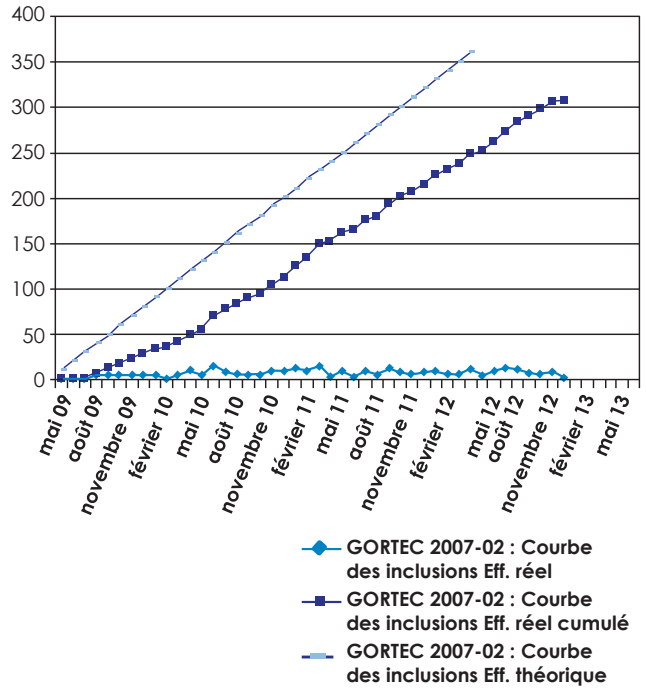
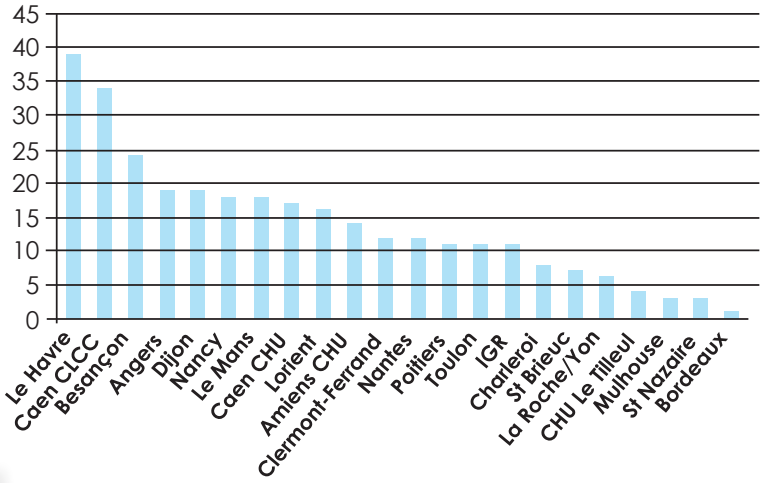


Figure 3 : Inclusions dans l'essai GORTEC 2007-02 au 13 Décembre 2012

Il évalue la réponse des stades ganglionnaires avancés à la chimiothérapie d'induction en comparaison avec le bras chimioradiothérapie d'emblée considéré comme le standard, question qui n'était pas spécifiquement posée dans les autres essais TPF.
L'objectif principal est la survie sans progression à 2 ans. Les objectifs secondaires sont le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction dans le bras TPF, la survie globale, la survie sans progression locorégionale, la survie sans métastases, les toxicités aiguës et tardives.
Au 13 décembre 2012, 307 patients étaient inclus sur les 360 prévus dont 12 en Belgique (**figure 3**). Cinquante-huit patients ont été inclus entre le 1er mai 2012 et le 30 novembre 2012 soit une moyenne de 10 patients par mois ; ce qui est l'objectif mensuel de l'essai. Il restait 53 patients à inclure. Si les efforts d'inclusion se maintiennent l'étude pourrait être fermée aux inclusions pour la prochaine réunion du GORTEC à Lausanne en Juin 2013, et ainsi remplir les objectifs d'inclusion. Ceci dénote le dynamisme du GORTEC car rappelons que les 2 études DECIDE et PARADIGM (présentées à l'ASCO 2012) menées outre-Atlantique ont été closes prématurément par défaut d'inclusion, ces 2 études sont négatives.
Actuellement, 22 centres sont ouverts aux inclusions et tous sont actifs. Le *top five* du recrutement est composé des centres suivants : Le Havre, Caen (François Baclesse), Besançon, Angers/Dijon et Le Mans/Nancy (**figure 4**).
Le monitoring de l'étude est assuré par Marie-Hélène Girard-Calais et l'analyse statistique par Pascal Garaud. Nous tenons à rappeler l'importance du recueil de données et du remplissage des CRF. Il est constaté un nombre non négligeable de déviations au protocole ce qui nuit à l'exhaustivité des données et à la qualité de celles-ci. Les examens et les critères nécessaires à l'inclusion des patients sont rappelés dans la plaquette synoptique qui est à la disposition de tous les investigateurs. Nous rappelons également la nécessité de respecter le protocole en ce qui concerne le rythme de surveillance et la réalisation des examens de surveillance post thérapeutique. L'objectif principal étant la survie sans progression, celle-ci ne pourra être déterminée qu'en respectant le protocole.
Tout comme pour l'étude GORTEC 2007-01, la détermination rétrospective du statut HPV est indispensable. Chaque centre investigateur sera prochainement contacté afin d'adresser du matériel tumoral pour chaque patient inclus (bloc ou lames) afin d'envisager une relecture histologique avec détermination du statut HPV (p16). Cette relecture centralisée se fera à l'IGR. Un courrier de sollicitation sera adressé rapidement aux investigateurs.
Nous remercions l'ensemble des investigateurs et l'ensemble des équipes participantes pour leur implication dans la réalisation de cette étude stratégique importante. Nous remercions Marie-Hélène Girard-Calais et Pascal Garaud pour la qualité de leur travail.

Figure 4 : Inclusions par centre dans l'essai GORTEC 2007-02



S. RACADOT, Lyon

ESSAI GORTEC 2010-02
BIBW 2992 (AFATINIB)

Séverine RACADOT
severine.racadot@lyon.unicancer.fr

C'est un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, *versus* placebo, évaluant l'efficacité du BIBW 2992 (afatinib) en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures.
Début décembre 2012, 23 centres sont ouverts, 17 patients sont inclus. Parmi ces 17 patients, 4 n'ont pas été randomisés (embolie pulmonaire après la chimioradiothérapie, retrait de consentement, refus de la chimiothérapie, progression tumorale). Afin de limiter les refus de participer à ce protocole, il est nécessaire d'informer le patient le plus tôt possible de la possibilité de participer à ce protocole (au moment de la chirurgie).
On rappelle que l'objectif principal de l'étude est de démontrer la supériorité d'un traitement de maintenance de 12 mois par BIBW 2992 par rapport à un placebo, après une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante par cisplatine, sur l'amélioration du taux de survie sans maladie (DFS) à 2 ans.

Les modalités de traitement sont les suivantes :
– dans le bras expérimental, radiothérapie associée à une chimiothérapie par cisplatine, administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, suivie d'un traitement d'entretien par BIBW 2992 pendant 1 an (à la dose de 40 mg/jour pendant un mois, puis 50 mg/jour pendant les 11 mois suivants si la tolérance est bonne) ;
– dans le bras référence, radiothérapie associée à une chimiothérapie par cisplatine, administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines suivie d'un traitement d'entretien par placebo de BIBW 2992 pendant 1 an selon les mêmes modalités.
Le design de l'étude est le suivant (**figure 5**).

Les principaux critères d'inclusion sont les suivants :
– âge ≥ 18 ans ;
– carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, non métastatique, histologiquement prouvé ;
– chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète ;
– facteurs pronostiques anatomopathologiques défavorables définis par :
  – résection tumorale microscopiquement incomplète,
  – et/ou atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire (pN+R+),
– radiochimiothérapie devant débuter au maximum 8 semaines après la chirurgie.
La posologie et le schéma d'administration sont les suivants : la dose initiale pour BIBW 2992 ou son placebo est de 40 mg par jour pendant 4 semaines. Pour débuter le traitement par BIBW 2992 ou son placebo, il faut attendre un retour à une mucite ou une épidermite de grade ≤ 1. Si la tolérance est correcte (toxicité de grade < 2 selon les critères de la CTCAE-V4.02) cette dose sera augmentée à 50 mg par jour pendant toute la durée du traitement (11 mois au total).
Les patients doivent prendre le BIBW 2992 ou son placebo en prise orale unique une fois par jour en continu. Aucune prophylaxie antiémétique n'est préconisée. Les patients doivent avaler le médicament avec un verre d'eau (~ 250 mL). Les comprimés étant pelliculés, ils ne doivent pas être mâchés ou écrasés, mais peuvent passer dans les sondes naso-gastriques.
Le médicament doit être pris à heure fixe chaque matin, une heure avant un repas, afin d'assurer un intervalle de dose d'environ 24 heures. La prise de nourriture n'est pas autorisée dans l'heure suivant l'administration du traitement.

Les effets secondaires principaux attendus avec leurs fréquences sont les suivants :
– diarrhée 73 % (16 % de grade 3 ou 4) ;
– rash cutané 46 % (9 % de grade 3 ou 4) ;
– mucite 21 % (9 % de grade 3 ou 4) ;
– déshydratation liée à la diarrhée 13 % (8 % de grade 3 ou 4) ;
– nausées et vomissements de grade 3 ou 4 : moins de 2 %.

Le suivi par imagerie comporte un premier scanner cervico-thoracique 3 mois après la fin de la radiothérapie, puis un autre scanner à un et deux ans après la fin de la radiothérapie. Le suivi clinique sera hebdomadaire durant la radiothérapie, puis tous les 15 jours durant le premier mois du traitement d'entretien, puis tous les mois durant le traitement d'entretien, puis tous les 3 mois après le traitement d'entretien pendant la seconde année puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans.

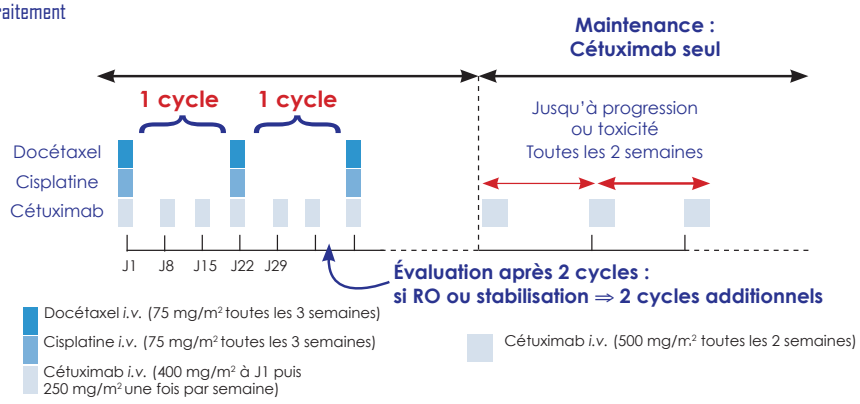
Un contrôle de qualité de la radiothérapie est effectué par le QA GORTEC : il s'agit d'un contrôle *a posteriori* des dossiers *via* le site internet.
Il reste encore à mettre en place une étude concernant la recherche d'HPV pour les tumeurs de l'oropharynx.

Figure 5 : Design de l'essai GORTEC 2010-02

ESSAIS 2008-03
TPEx & L'APRÈS TPEx

J. GUIGAY, Villejuif

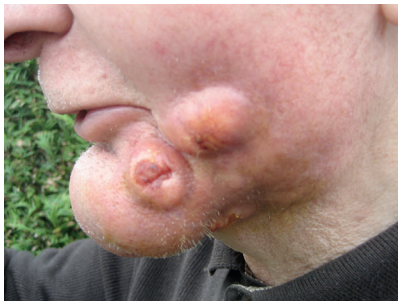
Figure 6 : Schéma de l'étude GORTEC 2008-03

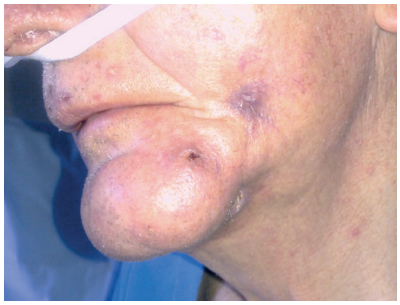


Joël Guigay
joel.guigay@igr.fr

L'étude TPEx a été conçue pour réfléchir à une alternative au schéma « EXTREME » en première ligne et le texte suivant est l'occasion de faire le point après la présentation orale des résultats au 48e congrès de l'ASCO en 2012.
Par rapport au schéma EXTREME, cette étude de phase II a remplacé le 5FU par le docétaxel (essai GORTEC 2008-03). Les patients étaient en première ligne de rechute et/ou métastatique (R/M). La chimiothérapie était administrée tous les 21 jours jusqu'à 4 cycles et suivie en cas de réponse ou de stabilisation par une injection de cétuximab à 500 mg/m² tous les 14 jours (**figure 6**).
Cinquante-quatre patients ont été inclus, de PS inférieur à 2,6 % en rechute locorégionale et métastatique, aucun n'avait reçu de cétuximab au préalable, et 40 % avaient déjà reçu du cisplatine lors du traitement à visée curative. La tolérance du traitement a été bonne. Sur le plan hématologique, avec l'administration systématique de G-CSF et sur l'ensemble des cycles, seules 3 neutropénies fébriles ont été notées. La dose intensité de la chimiothérapie et du cétuximab en maintenance a été de plus de 97 %.
Le taux de contrôle de la maladie était de 89,6 % à l'issue des 4 cycles de chimiothérapie.
Un exemple de réponse clinique est proposé par Joël Guigay (**figure 7**).
Chez les patients évaluables, les taux de réponses objectives confirmées (objectif principal) et de contrôle tumoral à 12 semaines ont été respectivement de 50 % et 90 %, le taux de meilleure réponse observée quelle que soit la période de l'étude (maintenance incluse) était de 55 %.
Avec un suivi médian de 14 mois, la survie globale en intention de traiter était de 59 % à un an (survie globale médiane 14 mois IC 95 % [11,3 ; 17,3] ; la survie sans progression médiane était de 6,7 mois (IC 95 % [5,78 ; 7,69]), et la durée médiane de maintenance de 4 mois. Pour les patients ayant commencé le traitement de maintenance (n=42), la survie globale à un an était de 71 % et la survie globale médiane proche de 17 mois.
Depuis l'introduction du cétuximab, l'espérance de vie de ces patients a doublé.
Ces résultats se comparent donc très favorablement avec les données de l'essai EXTREME qui avaient consacré la triple association sels de platine – 5 FU et cétuximab. Outre son efficacité, le protocole de chimiothérapie (hors cétuximab) utilisé dans le TPEx est plus court qu'un schéma EXTREME (4 mois vs 6 mois) et le nombre de jours de traitement par cycle est également moindre (3 j vs 8 j). Enfin, l'entretien par cétuximab est réalisé tous les 15 jours contre toutes les semaines dans le schéma EXTREME.
L'étape suivante en première ligne de R/M devrait être logiquement une phase III comparant TPEx et EXTREME pour montrer la supériorité de cette nouvelle association avec taxane, en termes d'efficacité et qualité de vie.

Figure 7 : Réponse clinique dans le cadre du protocole TPEx





P. BLANCHARD, Villejuif
A. AUPERIN, Villejuif
N. VINTONENKO, Villejuif

ESSAI 2004-01
IMRT

Nadejda VINTONENKO
nadejda.vintonenko@igr.fr

Cet essai a pour but de comparer la radiothérapie conventionnelle à la dose de 70 Gy en 7 semaines à la radiothérapie en modulation d'intensité à la dose de 75 Gy en 7 semaines, chacune accompagnée d'une chimiothérapie concomitante par cisplatine toutes les 3 semaines, dans les carcinomes épidermoïdes des VADS de stade III ou IV non opérés. Initialement prévu pour inclure 310 patients avec un objectif de survie, le recrutement a été beaucoup plus lent que prévu. L'objectif réaliste actuel est de poursuivre cet essai jusqu'à l'inclusion de 160 patients, objectif réaliste pour la fin de l'année 2013. À l'heure actuelle 127 patients sont randomisés. De nouveaux centres ont ouvert récemment (Le Mans, Montbéliard) et d'autres vont ouvrir prochainement (Marseille, Poitiers, Rouen, Clermont Ferrand). Le monitoring actif des patients de l'essai a débuté récemment, ce qui a permis de montrer quelques discordances. Il est essentiel de bien renseigner les données initiales, de toxicité aiguë et tardive (notamment salivaire, objectif secondaire majeur de cet essai), et de suivi des patients. L'ouverture de nouveaux centres devrait nous assurer de poursuivre la dynamique actuelle de reprise des inclusions, avec des données de bonne qualité. À nous de jouer !

F. JANOT, Villejuif
L. MARTIN, Le Havre

ESSAIS DE RÉIRRADIATION

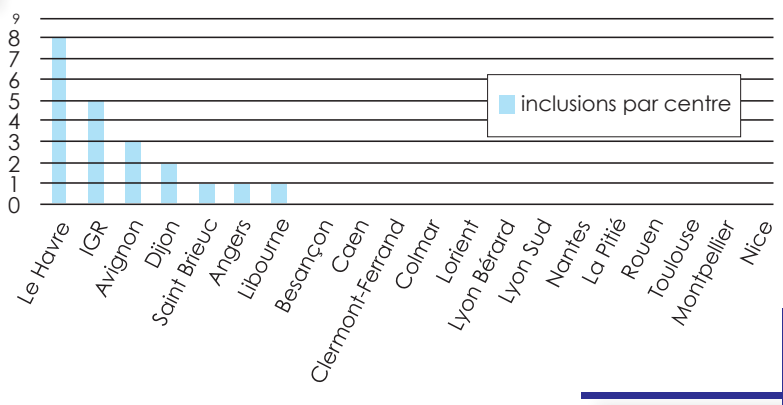
François JANOT
janot@igr.fr
Laurent MARTIN
laurent.martin76@yahoo.ca

Il s'agit de deux essais difficiles à conduire en termes d'inclusion mais le GORTEC est le seul groupe coopérateur à les faire dans le monde.

Étude JANORL2

La première étude est proposée en situation de réirradiation post-opératoire (JANORL2). Il s'agit d'un essai de phase II-III randomisé, comparant deux modalités de réirradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures :
– radiothérapie plus 5-fluorouracile et Hydroxyurée concomitants (1 semaine sur 2) = schéma Vokes, bras de référence, durée 11 semaines ;
– radiothérapie bifractionnée (1.2 Gy x 2/jour) avec cétuximab concomitant, bras expérimental, durée 5 semaines.
On espère une meilleure efficacité carcinologique dans le bras expérimental par diminution de la durée totale du traitement, avec des séquelles tardives moins importantes du fait de l'hyperfractionnement et de l'utilisation du cétuximab. L'objectif principal de la phase II est de comparer la toxicité aiguë imposant une interruption de réirradiation de plus de 2 semaines et celui de la phase III est la survie sans récidive à 3 ans. Actuellement, 16 centres sont ouverts et 31 patients ont été inclus sur les 56 attendus dont 18 à l'IGR. Il s'agit principalement d'homme avec des localisations buccales ou pharyngées. Des toxicités ont été observées chez 78 % des patients dans le bras monofractionné et seulement 22 % dans le bras bifractionné, ce qui est encourageant en termes de tolérance et en faveur du bras le plus court en terme d'étalement. Des amendements sont à venir avec l'ajout de centres, le fait que les lambeaux de protection ne seront plus obligatoires pour l'inclusion des patients, que la RCMI sera autorisée pour toutes les localisations (le choix de son utilisation selon avis des investigateurs). Il faut poursuivre les efforts d'inclusion.

Figure 8 : Inclusions dans l'essai GORTEC 2008-01 fin Mai 2012



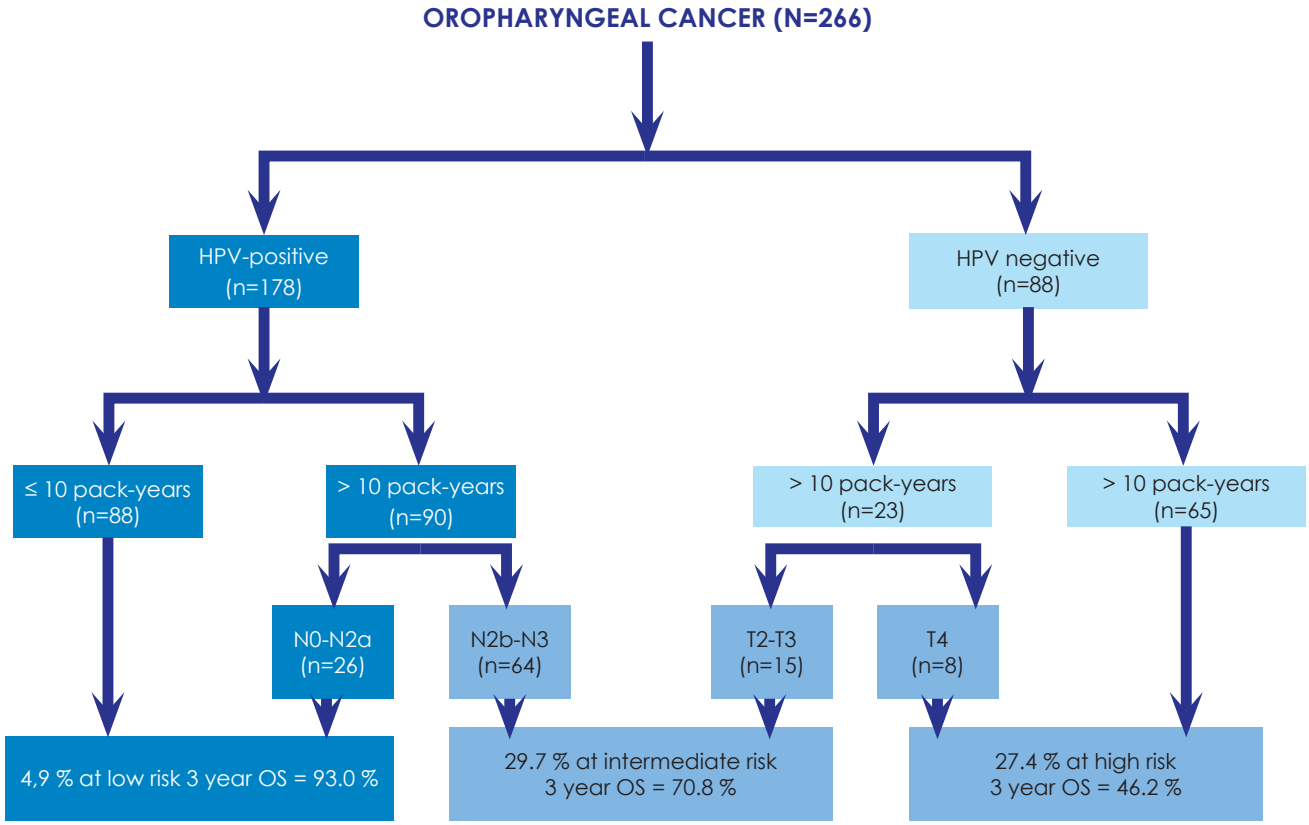
Étude 2008-01

L'idée du GORTEC dans l'essai 2008-01 a été d'étudier la faisabilité d'une association de radiothérapie qui délivrerait une dose curative, 66 Gy (en bifractionné sans *split course*) associée au cétuximab. Il concerne les récidives dont 75 % du volume est dans un territoire ayant déjà reçu au moins 50 Gy et avec un délai d'au moins un an avec l'irradiation antérieure. L'objectif principal est d'obtenir un taux de réponse complète identique à celui de l'étude de l'IGR de De Crevoisier *et al.*, soit 41 %. Le nombre de patients nécessaire est de 66. Au 1er octobre 2012, 21 patients été inclus avec une nette augmentation du rythme ces trois derniers mois (7 inclus en 3 mois – **figure 8**). Un accord du CCP pour prolonger de 1 an la période d'inclusion a été obtenu et 5 nouveaux centres ont ouverts (Amiens, Le Mans, Limoges, Tenon). Le rapport de toxicité intermédiaire pour les 21 premiers patients ne retrouve pas de critères pour arrêter l'étude (une toxicité grade 4, attendue, aucun SUSAR). La médiane de survie globale calculée (pour un suivi médian de 11,7 mois) est celle attendue. Il reste donc 12 mois pour inclure les 43 derniers patients. C'est une gageure, pour que le GORTEC relève ce défi, merci à tous les centres participants pour mettre un bon coup de collier.

LE POINT HPV
(CENTRALISATION ANALYSE & RÉFLEXION ESSAIS)

L'implication du virus HPV dans l'oncogenèse des carcinomes ORL est maintenant établie. Sa recherche doit être davantage systématique pour l'interprétation des données et pour élaborer de nouvelles stratégies de prise en charge.
Le GORTEC a pour objectif de centraliser les prélèvements tumoraux des patients inclus dans les principaux essais du groupe. Pour les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx, 4 lames blanches par patient seront envoyées à l'IGR (Philippe Vielh - Laboratoire de Recherche Translationnelle de l'IGR) pour une analyse p16 par immunohistochimie (le type de fixateur utilisé devra être précisé).
L'ARC contact est le Dr Nadejda Vintonenko.
Par ailleurs, les principaux essais du groupe vont se terminés en 2013, débouchant, espérons-le sur de nouveaux standards. Doit donc se poser la question sur les futurs essais et notamment sur les cancers de l'oropharynx où l'HPV est impliqué. En effet, suite à la publication de K. Ang dans le NEJM, nous connaissons l'influence de l'HPV et du statut tabagique (**figure 9**).
La question sous jacente étant de savoir s'il faut intensifier le traitement des HPV négatifs et « dé-escalader » celui des HPV positifs. Des essais internationaux sont en cours.
Chez les patients à haut risque, une piste pourrait être l'adjonction de molécules pro-apoptotique à la chimio-radiothérapie concomitante ; l'exemple du Debio 11-43 a été évoqué.
Chez les patients à bas risque, une piste pourrait être de comparer la chimioradiothérapie à une radiothérapie seule à laquelle s'ajouterait une stimulation vaccinale ; l'exemple du TG4001 a été évoqué.
Chez les patients à risque intermédiaire, la chimioradiothérapie serait le standard et pourrait se comparer au même schéma associé à une stimulation vaccinale ; l'exemple du TG4001 a de nouveau été évoqué.

Figure 9 : Pronostic des cancers de l'oropharynx selon les statuts HPV et tabagisme



Y. POINTREAU
J.-L. LEFEBVRE, Lille
F. ROLLAND, Nantes

ÉTUDE SALTO
FUTURE ÉTUDE DE PRÉSERVATION LARYNGÉE

Yoann POINTREAU
pointr_y@yahoo.fr
Jean-Louis LEFEBVRE
jl-lefebvre@o-lambret.fr
Frédéric ROLLAND
Frederic.Rolland@ico.unicancer.fr

Suite aux résultats des essais GORTEC 2000-01 et TREMPLIN, ainsi que sur les données du RTOG 91-11, le GORTEC est en train de lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTO. De longues discussions ont permis de valider le design qui sera un essai de phase III randomisé s'adressant aux patients porteurs d'un carcinome épidermoïde confirmé par biopsie du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N3 résécables, sans métastase à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une laryngectomie totale. Les patients pourront avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1.
L'objectif principal serait la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne.
L'idée sera de comparer le bras standard validé par l'essai GORTEC 2000-01, à savoir une chimiothérapie d'induction par 3 cycles de TPF (docétaxel à 75 mg/m² à J1, cisplatine à 75 mg/m² à J1 et 5FU à 750 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J5) suivie, en cas de réponse objective, d'une radiothérapie exclusive (dans le cas inverse, la chirurgie initialement envisagée sera réalisée) avec le bras standard américain du RTOG 91-11 à savoir une chimioradiothérapie concomitante avec du cisplatine à 100 mg/m² les semaines 1, 4 et 7.
Un screening est en cours pour connaitre les centres intéressés et connaître le potentiel d'inclusion en nombre de patients afin de définir la durée de l'étude.

D. CUPISSOL, Montpellier

LE PROGRAMME TPA
GORTEC-GETTEC

Didier CUPISSOL
Didier.Cupissol@icm.unicancer.fr

Il s'agit d'un programme de réflexion autour d'étude de préservation pour les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx utilisant une chimiothérapie d'induction associant Taxotère, sels de platine et antiEGFR.
Le GORTEC et le GETTEC souhaitent depuis plusieurs années initier une étude de préservation par chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx. Le rationnel de cette étude serait de proposer une approche similaire à celle des carcinomes laryngés ou hypopharyngés : une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction permettant de traiter le patient par radiothérapie en évitant un acte chirurgical source de séquelles.
L'idée pour la mise en place d'une étude de préservation dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx serait donc de procéder par étape :
– première étape : essai de phase I réalisant une chimiothérapie d'induction associant docétaxel, cisplatine et afatinib (TPA) de façon à déterminer la dose d'administration optimale de l'afatinib), le traitement étant ensuite effectué selon les propositions de la RCP initiale ;
– deuxième étape : essai de phase II comparant en induction le protocole TPF classique (bras standard de chimiothérapie d'induction dans les carcinomes des VADS) et de TPA. L'objectif principal de cette étude sera le taux de réponse à la chimiothérapie. Le reste du traitement (chirurgie ou radiothérapie) sera effectué selon les propositions de la RCP initiale ;
– troisième étape : mise en place de l'essai de préservation des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx sous forme d'une phase II /III combinée. Ce protocole s'adressera aux patients pour lesquels une chirurgie est proposée en RCP. Une randomisation se fera entre la chirurgie d'emblée ou une chimiothérapie d'induction (bras expérimental). La chimiothérapie sera le meilleur bras de l'essai de la deuxième étape (TPA ou TPF). Pour les patients traités dans ce bras expérimental une réévaluation sera effectuée après 3 cures de chimiothérapie : les bons répondeurs seront orientés vers la radiothérapie et pour les mauvais répondeurs l'indication de la chirurgie sera maintenue selon les modalités prévues au départ. Pour la phase II combinée, l'objectif principal sera le taux de poursuite évolutive à 6 mois dans le bras expérimental. Si le taux de poursuite évolutive à 6 mois dans le bras expérimental est inférieur à 10 %, l'étude sera poursuivie par la phase III dont l'objectif principal sera le taux de survie sans récidive à 3 ans (qui ne doit pas être inférieur de 15 % à celle du bras de référence). La préservation sera définie comme l'absence de geste chirurgical, de trachéotomie, de gastrostomie ou de sonde nasogastrique prolongée.
Ci-après, est détaillé le projet de la phase I ; les autres projets seront détaillés dans les numéros à venir du journal.
Il s'agit donc d'une étude de Phase I évaluant l'association de l'afatinib (BIBW2992) avec docétaxel et cisplatine en chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures localement évolués.
Les résultats des méta-analyses comparatives récentes des chimiothérapies d'induction ont souligné le bénéfice de combinaison TPF (Taxotère, cisplatine et fluorouracile) *versus* PF, aboutissant à l'augmentation de survie globale et sans progression, le gain de 7 % du contrôle locorégional, ainsi que 5 % de réduction des métastases à distance. L'afatinib est un inhibiteur puissant et irréversible de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1) et de l'HER2 (*human epidermal growth factor receptor* 2). L'élimination est principalement digestive. Le taux de réponse objective était de 40 % chez 176 patients inclus dans les essais de phase I testant l'afatinib en monothérapie. Dans un essai

de phase II testant l'afatinib en 1re et 2e ligne chez les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules EGFR mutés, le taux de réponse était de 63 %. Dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, les résultats d'une phase 2 ont été rapportés par Seiwert *et al.* et compare un traitement par afatinib *versus* cétuximab chez des patients en récidive locale ou métastatique d'un carcinome épidermoïde des VADS ayant déjà reçu du cisplatine. Dans cette étude l'afatinib est efficace chez des patients en récidive locale ou métastatique d'un carcinome épidermoïde de la sphère ORL après une première ligne à base de cisplatine et sa tolérance est correcte.

La justification de cette étude repose sur les éléments suivants.
Le cisplatine et le docétaxel d'une part et l'afatinib d'autre part ont une efficacité démontrée dans les cancers ORL. La tolérance de leur association n'est pas connue.
L'objectif principal est de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de l'afatinib administré en association avec le docétaxel (Taxotère) et le cisplatine en chimiothérapie d'induction TPA dans les carcinomes des VADS localement avancées afin de pouvoir passer à la phase II permettant la comparaison avec une chimiothérapie d'induction « de référence » TPF (Taxotère, cisplatine et 5-fluorouracile).

Les objectifs secondaires seront :
– évaluer la toxicité de l'afatinib en combinaison TPA ;
– évaluer l'efficacité de l'afatinib en combinaison TPA.
Il s'agira d'un schéma standard d'escalade de doses 3+3, multicentrique, en ouvert.

Les cycles de chimiothérapie d'induction TPA seront :
– docétaxel : 75 mg/m² J1 ;
– cisplatine : 100 mg/m² J1 ;
– afatinib : x mg de J2 à J21 selon le palier.

Le plan de l'étude sera le suivant :
1 cycle = 3 semaines, 3 cycles de traitement au total (soit 9 semaines) avec des paliers d'Afatinib avec dose N° 1 de 20 mg, N°2 de 30 et N° 3 de 40 mg.
Dans le but d'escalade de dose, la surveillance de DLT (Toxicité Dose-Limitant) au cours de toute la période de traitement (3 cycles = 9 semaines) et suivie (3 semaines) doit être assurée.
À l'issue de la chimiothérapie d'induction, suite de traitement (chirurgie, radiothérapie ou chimio-radiothérapie) est laissée au libre choix de l'investigateur.
Le nombre de patients dans l'étude sera au maximum de 22 : 6 maximum par palier de dose (3 paliers) + 4 supplémentaires pour confirmer la MTD.

OBSERVATOIRE DU TPF

F. ROLLAND, Nantes

Frédéric ROLLAND
Frederic.Rolland@ico.unicancer.fr

Il s'agit d'une étude observationnelle de la toxicité hématologique du protocole TPF utilisé en routine, prospective et multicentrique. Un total de 131 patients a été inclus en 16 mois (130 exploitables), entre le 02/08/2010 et le 22/11/2011. Les inclusions sont présentées dans la **figure 10**.
La population était composée de 110 hommes (84,6 %) et de 20 femmes (15,4 %), d'âge médian à 57 ans (34-89) et en bon état général (PS 0-1 : 80 %). Les localisations tumorales étaient cavité orale (7,7 %), oropharynx (30 %), larynx (19,2 %), hypopharynx (31,5 %) et autres (11,6 %) ; avec une majorité de stades III et IV.
Une antibioprophylaxie a été faite dans 6,9 % (8 patients ont reçu du Ciflox® et 1 patient de l'Augmentin®).
Une prophylaxie primaire par facteurs de croissance a été proposée à 121 patients soit un taux d'utilisation de G-CSF de 93,1 %. La presque totalité des prescriptions a concerné le Neulasta® et le Granocyte®, à parts égales. La durée médiane de prescription du Granocyte® a été de 5 jours (4-7). Environ un quart des patients sous Neulasta® ont reçu leur injection à J2, les autres l'ont reçue en fin de chimiothérapie (entre J5 et J7).
Le taux de neutropénie fébrile au 1er cycle (objectif principal) est de 14,3 %. Parmi les patients ayant présenté une neutropénie fébrile à la 1re cure, 44,4 % avaient reçu du Granocyte, 38,9 % du Neulasta, 5,6 % avaient eu une antibioprophylaxie par Ciflox®, et 11,1 % n'avaient rien reçu en prévention. Parmi les patients ayant reçu une prophylaxie primaire, le taux de neutropénie fébrile est de 12,4 %. Le taux de ré-hospitalisation a été de 23,8 % avec une médiane de durée de séjour de 8,5 jours.
Finalement, 79,2 % des patients ont reçu le traitement tel qu'il avait été prévu initialement, en termes de nombre de cures.
Le taux de réponse objective est de 79,9 % (réponses complète de 16,1 % et partielle de 63,8 %).
Après la chimiothérapie par TPF, les traitements suivants ont été proposés : irradiation exclusive (43 patients), chimioradiothérapie concomitante (39 patients), radiothérapie plus cétuximab (15 patients), chirurgie suivie de radiothérapie (17 patients) et autres (10 patients).
Toutes ces données sont concordantes avec celles de la littérature. L'analyse des données va se poursuivre pour une présentation définitive à la réunion de juin 2013, suivie d'une publication.

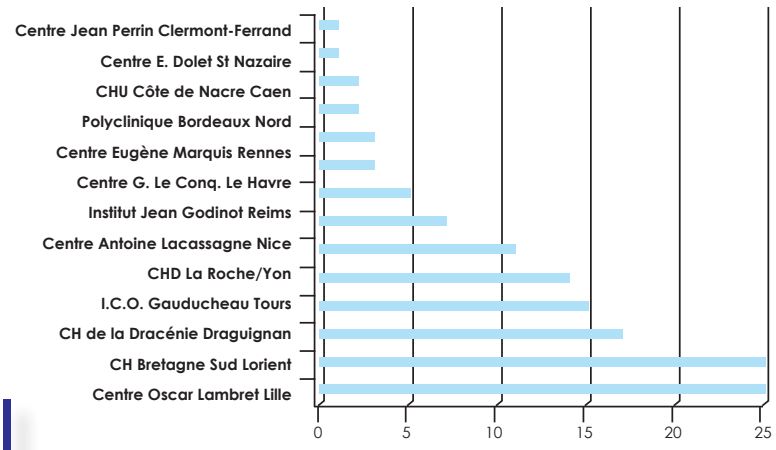


Figure 10 : État des inclusions dans l'observatoire du TPF

J. THARIAT, Nice
J. BOURHIS, Lausanne

STEREO-ORL

Jean BOURHIS
jean.bourhis@chuv.ch
Juliette THARIAT
jthariat@hotmail.com

Il s'agit d'un nouveau projet de phase III d'irradiation ablative dans les cancers ORL oligométastatiques (OLIGOMETABL – **figure 11**). En effet, 5 à 30 % des patients atteints de cancers ORL sont métastatiques au diagnostic ou au cours de leur évolution. Avec l'amélioration des traitements locaux, les profils de rechute évoluent progressivement vers plus de rechutes métastatiques. Les traitements systémiques ne permettent le plus souvent qu'un contrôle transitoire de la maladie métastatique, dont la survie médiane est alors de l'ordre de 10-14 mois. Les effets secondaires des traitements systémiques altèrent potentiellement la qualité de vie de ces patients métastatiques. Certains facteurs, comme l'intervalle libre entre la maladie primitive ORL et la maladie métastatique et le nombre de métastases peuvent influencer la survie. De plus, des données rétrospectives ou de phase I ou II suggèrent qu'un traitement local ablatif chirurgical, ou par radiofréquence ou radiothérapie (dont la stéréotaxie) dans un contexte d'oligométastases pourrait augmenter la survie (jusqu'à 60 % de survie à 5 ans dans certaines études) voire obtenir une guérison chez des patients sélectionnés. Dans les séries d'irradiation de patients oligométastatiques, la définition d'oligométastase varie selon les études : métastase solitaire (1 métastase) ou 2-3 métastases, voire de plus en plus fréquemment, et ce, du fait de la très faible morbidité et la très bonne tolérance de ces irradiations, jusqu'à 5 métastases synchrones. Ces irradiations se font le plus souvent sur un mode hypofractionné en ambulatoire. Le plateau technique français permet une couverture du territoire suffisante pour pouvoir proposer ces techniques à haut index thérapeutique à ces patients oligométastatiques.
Nous proposons de débuter un essai thérapeutique de phase III testant l'intérêt d'une irradiation ablative hypofractionnée pour des patients ayant des oligométastases synchrones initiales* ou métachrones de leur cancer ORL.

*Les patients en situation de récidive locale avec oligométastases synchrones seront en revanche exclus. Tous les sites métastatiques seront incluables, mais une taille maximale sera fixée. Il y aura une stratification sur la chimiothérapie (indication et modalités laissées au choix de l'investigateur, recommandation de réalisation de l'irradiation ablative dans le 1er intercycle, le cas échéant). Les modalités d'irradiation ablative seront laissées au choix de l'établissement de soin mais le type de fractionnement et la dose totale restreints en 2 modalités : fraction unique si la taille lésionnelle et la distance aux organes à risque le permet, ou 3 séances. Un partenariat sera favorisé entre les établissements disposant et ne disposant pas de technique d'irradiation ablative.

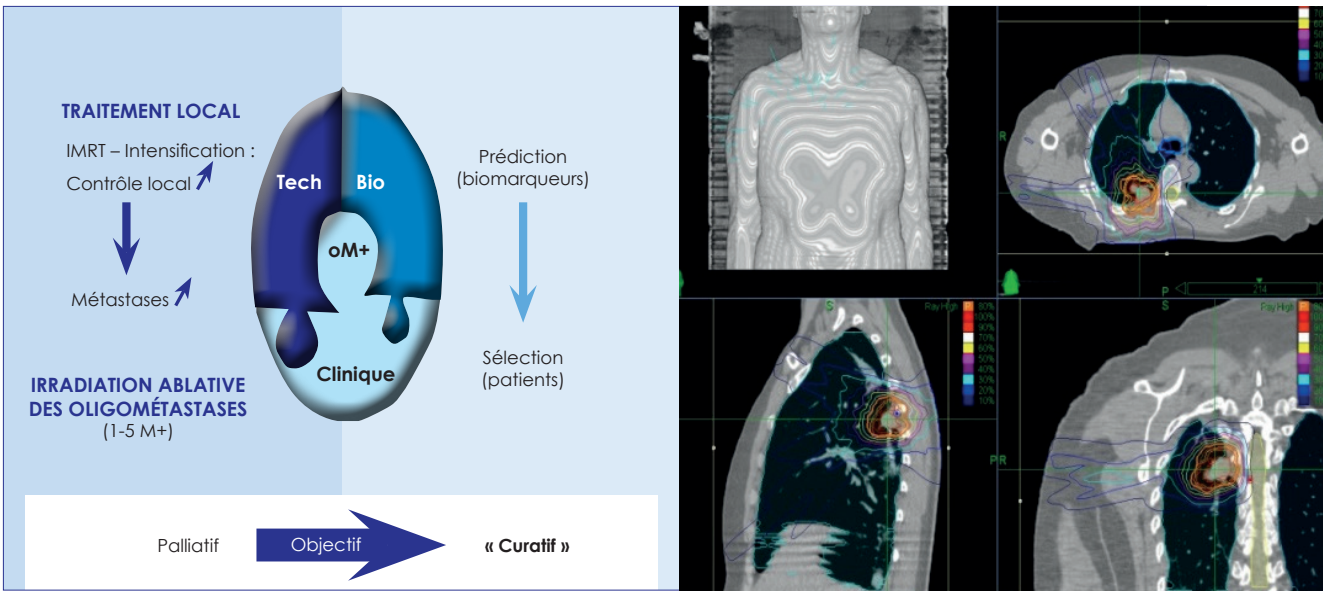


Figure 11 : Place de la radiothérapie ablative dans les cancers ORL oligométastatiques (gauche) et exemple de traitement par CyberKnife (survivant sans maladie à 3 ans - droite)

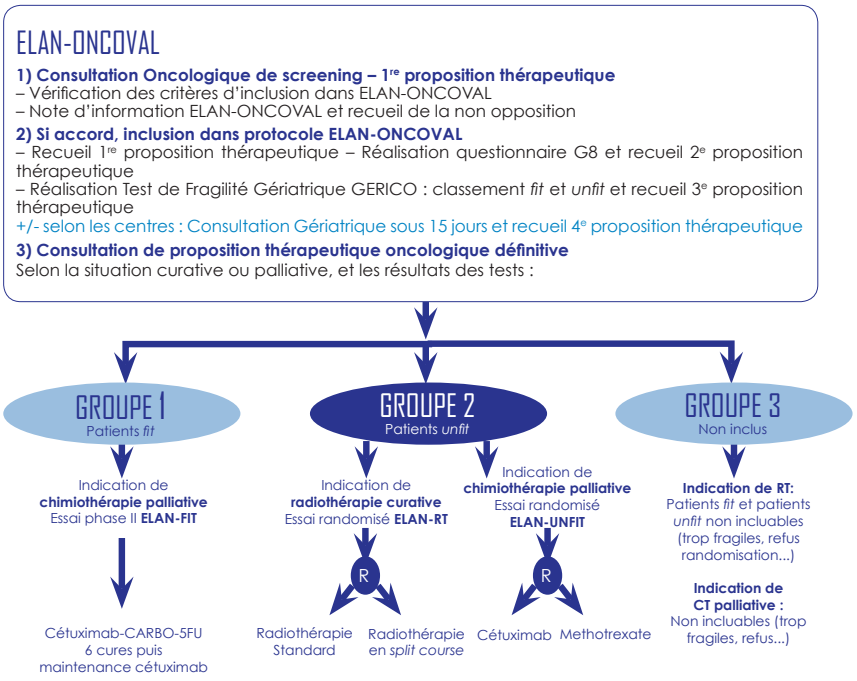
PROJET ELAN
FUTURS ESSAIS GÉRIATRIQUES

J. GUIGAY, Villejuif
H. LE CAER, Draguignan
C. ORTHOLAN, Monaco

Joël GUIGAY
joel.guigay@igr.fr
Hervé LE CAER
herve.lecaer@ch-draguignan.fr
Cécile ORTHOLAN
cecile.ortholan@chpg.fr

L'étude ELAN (*ELderly heAd and Neck cancer*) est en phase de lancement et a pour objectif de proposer un traitement personnalisé, après évaluation gériatrique, aux patients âgés de 70 ans ou plus, atteints de cancer épidermoïde inopérable de la tête et du cou.
Le principe de l'étude ELAN est résumé dans la **figure 12** et s'articule en plusieurs études :
– ELAN-ONCOVAL : évaluation de la fragilité des patients âgés de plus de 70 ans atteints de cancer ORL chez les patients susceptibles d'être éligibles pour les essais ELAN (coordonnateur : Dr Cécile Mertens, **c.mertens@bordeaux.unicancer.fr**).
– ELAN-RT : étude randomisée comparant deux schémas de radiothérapie chez les patients âgés fragiles, en situation localement avancée et avec une indication de radiothérapie. Les patients non fragiles (*fit*) ne sont pas inclus et sont traités selon le standard du centre (investigateur principal : Dr Cécile Ortholan, **cecile.ortholan@chpg.fr**).
– Phase II ELAN-FIT (Investigateur principal : Dr Hervé Le Caer, **herve.lecaer@ch-draguignan.fr**) et phase III ELAN-UNFIT (investigateur principal : Pr Joël Guigay, **guigay@igr.fr**) : en situation de rechute et/ou métastatique, en première ligne, selon le statut de fragilité.
Les grandes lignes de ce projet ont été détaillées dans le numéro précédent et seront repris lorsque le lancement sera effectif ou effectué.

Figure 12 : Schéma du projet ELAN



LE CONTROLE QUALITE (QA)

Y. TAO, Villejuif
N. VINTONENKO, Villejuif

Yungan Tao
tao@igr.fr
Nadejda VINTONENKO
nadejda.vintonenko@igr.fr

Il s'agit d'un programme d'assurance qualité proposé sur mode rétrospectif pour un QA applicable à tous les types de centres incluant dans le GORTEC sans ralentir la dynamique d'inclusion. Le site GORTEC a été amélioré par notre webmaster pour le transfert et le dépôt des données (GORTEC 2007-01, GORTEC 2008-01, JANORL2), et récemment 2 essais de plus (GORTEC 2010-02, GORTEC 2004-01) ont été initié pour le QA.
Le logiciel Artiview d'Aquilab a été acheté par le GORTEC mi-novembre 2012 afin d'évaluer les fichiers en DICOM-RT de la plupart des dossiers.

Les principaux éléments du dossier technique sont :
– prescription du plan de traitement ;
– isodose : au moins 10 coupes transversales et 1 coupe sagittale et 1 coupe frontale (remplacées par Dicom-RT– TDM, RT-dose, RT-image, RT-plan) ;
– histogrammes Dose-volumes (HDV) : au moins GTV ou CTV2, PTV2, la moelle et le tronc cérébral (Dicom-RT: RT-structure)
– la fiche de traitement RT pour vérifier la durée totale de la radiothérapie (possiblement remplacée par le compte-rendu en cas de difficulté).

Pour l'essai GORTEC 2007-01, depuis novembre 2012, 29 dossiers de plus de 6 centres ont été analysés, une déviation majeure (DM) a été retrouvée dans 16 dossiers avec différents problèmes (dose au PTV, dose par fraction, durée de l'étalement, etc.). Pour l'essai GORTEC 2004-01, 11 dossiers de 3 centres ont été analysés avec 4 DM. Pour l'essai JANORL-2, 5 dossiers de 2 centres ont été analysé avec 2 DM. Pas de déviation majeure dans les 3 dossiers du GORTEC 2010-02. D'autres essais comme ELAN-RT et l'ARTIX (IMRT adaptative) sont à contrôler ultérieurement.
Il est important de rediscuter ces dossiers avec les investigateurs et aussi avec les autres experts du GORTEC pour avancer et améliorer le QA.

J. THARIAT, Nice
J.-P. MACHIELS, Bruxelles
Y. POINTREAU

PUBLICATIONS RECENTES ET À VENIR

Juliette THARIAT
jthariat@hotmail.com
Jean-Pascal MACHIELS
Jean-Pascal.Machiels@onco.ucl.ac.be
Yoann POINTREAU
pointr_y@yahoo.fr

Cette rubrique se pérennise encore avec une nouvelle publication qui a su se faire attendre ! Les derniers numéros du journal avaient déjà fait le point sur les publications suivantes :

1-Janot et al. *Randomized trial of postoperative réirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. J Clin Oncol. 2008; 26(34):5518-23 ;*

2-Pointreau et al. *Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docétaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(7):498-506 ;*

3-Machiels et al. *Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. J Clin Oncol. 2010; 28(1):21-8 ;*

4-Fesneau et al. *Concomitant chemoradiotherapy using carboplatin, tegafur-uracil and leucovorin for stage III and IV head-and-neck cancer: results of GORTEC Phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76(1):154-63 ;*

5-Bardet et al. *Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2011; 29(2):127-33 ;*

6-Bourhis et al. *Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: Results of a GORTEC randomized trial. Radiotherapy and Oncology, 2011; 100 : 56-61 ;*

7-Tortochaux et al. *Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. Radiotherapy and Oncology, 2011; 100 : 70-75 ;*

8-Bourhis et al. *Concomitant Chemotherapy Is More Important Than Acceleration Of Radiotherapy In Locally Advanced Head And Neck Cancer: Results From The Gortec 99-02 Phase III Randomized Trial. Lancet Oncology, 2012 ; 13(2):145-53.*

9-Toledano et al. *(Toledano I, Graff P, Serre A et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. Radiother Oncol. 2012 Apr;103(1):57-62).*

10- Thariat et al. *(Thariat J, Etienne-Grimaldi MC, Grall D, et al. Epidermal growth factor receptor protein detection in head and neck cancer patients: a many-faceted picture. Clin Cancer Res. 2012 Mar 1;18(5):1313-22).*

L'essai TREMPLIN est paru dans le JCO : Lefebvre JL *et al.* (**Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al.** *Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. J Clin Oncol 2013; in press*) :

En cas de préservation laryngée, si une chimiothérapie d'induction est proposée, le choix s'oriente vers le triplet TPF (docétaxel, cisplatine et 5-FU) suite aux résultats obtenus dans l'essai GORTEC 2000-01 ; cette étude a démontré que le schéma d'induction par TPF peut être considéré comme le meilleur dans un objectif de préservation laryngée par rapport au classique PF [1]. Dans cet essai, en cas de bonne réponse, les malades recevaient une irradiation seule, non potentialisée dans la majorité des cas. La question qui restait en suspens était celle de la meilleure stratégie post-chimiothérapie. L'essai de phase II randomisé TREMPLIN a été conduit par le GORTEC et le GETTEC pour évaluer l'impact thérapeutique et la faisabilité de l'ajout d'un sel de platine ou de cétuximab à la radiothérapie. En effet, les résultats ont motivé la comparaison du cétuximab et du cisplatine associé à la radiothérapie externe au décours de la chimiothérapie par TPF chez les patients bons répondeurs dans le but d'augmenter le taux de préservation laryngée par rapport au schéma TPF suivi d'une irradiation seule. Cet essai a été spécialement conçu pour évaluer la préservation d'organe. Un total de 153 patients a été inclus dans l'étude et ont commencé la chimiothérapie d'induction par TPF. Il y a eu 4 décès précoces. Vingt-trois patients ont répondu à moins de 50 % dont 16 ont été laryngectomisés et 7 ont refusé la chirurgie (et ont finalement été irradiés). Les 126 autres patients ont répondu à plus de 50 % avec remobilisation laryngée et étaient théoriquement randomisables. Cependant, 10 ont été exclus de la randomisation (1 refus, 1 violation de protocole, 1 affection intercurrente, 1 progression métastatique et 6 toxicités résiduelles du TPF) contre-indiquant l'administration du cisplatine. Finalement, un total de 116 patients a été randomisé dont 60 dans le bras cisplatine (2 n'ont pas débuté le traitement : 1 refus et 1 évolution rapide) et 56 dans le bras Erbitux. Pour le bras cisplatine, seuls 25 patients (42 %) ont pu recevoir les 3 cycles de cisplatine alors que dans le bras Erbitux, 40 patients (71 %) ont pu recevoir les 7 injections d'Erbitux. Pendant la radiothérapie, l'incidence des toxicités muqueuses de grades 3-4 était similaire (de l'ordre de 45 %) alors que 2 fois plus de toxicités cutanées dans les champs d'irradiation étaient rapportées dans le bras Erbitux (57 *vs* 26 %). La toxicité aiguë a toutefois été plus facile à gérer dans le bras Erbitux. Les toxicités tardives ont été plus fréquentes dans le bras cisplatine du fait des altérations résiduelles de la fonction rénale.
L'objectif primaire était la préservation du larynx à 3 mois de la fin du traitement et était identique dans les 2 bras

(95 % bras cisplatine, 93 % bras Erbitux). Les objectifs secondaires, 18 mois après la fin du traitement, étaient la préservation de la fonction laryngée (87 % bras cisplatine *vs* 82 % bras Erbitux) et la survie globale (92 % *vs* 89 %) sans différence entre les deux bras.
Avec un recul de 3 ans il y a eu un peu plus de récidives locales dans le bras Erbitux (12 *vs* 7) mais seules les récidives du bras Erbitux ont pu être rattrapées chirurgicalement avec succès amenant à un taux d'échec local final identique dans les 2 bras.
Finalement, aucun bras ne semble donner de réel avantage mais il ne s'agit que d'une phase II. En l'absence de phase III, l'irradiation seule reste donc le standard après TPF.

Une nouvelle publication de l'essai CARISSA : Thariat J *et al.* (**Thariat J, Bensadoun RJ, Etienne-Grimaldi MC, et al.** *Contrasted outcomes to gefitinib on tumoral IGF1R expression in head and neck cancer patients receiving postoperative chemoradiation (GORTEC trial 2004-02). Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):5123-33. Epub 2012 Aug 1.*
L'essai CARISSA du GORTEC - GETTEC (GORTEC 2004-02-NCT00169221) était en 2004 précurseur car il suggérait déjà l'intérêt d'une médecine personnalisée.
En effet, cet essai de phase II randomisée posait la question du bénéfice chez des patients ayant un cancer ORL à haut risque ou à risque intermédiaire de récidive sur les critères cliniques et histologiques de l' ajout d'un anti-EGFR de type tyrosine kinase, le gefitinib à une radiochimiothérapie postopératoire standard à base de cisplatine, et suggérait dans le même temps un bénéfice particulier dans certaines populations de ces patients en fonction de leurs profils moléculaires.
Les patients devaient donner leur consentement aux prélèvements histologiques avec recherche de biomarqueurs avant chirurgie. Ils donnaient ensuite leur consentement à l'inclusion dans le protocole thérapeutique pour recevoir du gefitinib ou un placebo lorsque l'indication de radiochimiothérapie était confirmée au vu des critères histocliniques défavorables.
Soixante-dix-neuf patients ont été inclus dans l'étude biologique (Western Blot, immunohistochimie, scatchard) avec recherche de biomarqueurs prédictifs de réponse au gefitinib. 27 patients n'étaient pas randomisés (refus, critères de qualité du prélèvement biologique dont le temps jusqu'à congélation inférieur à 10 minutes). La survie sans récidive à 2 ans (DFS) était de 65,0 % et elle était identique chez les patients sous gefitinib ou sous placebo (P = 0.85). Les caractéristiques histocliniques n'étaient pas déséquilibrées entre ces 2 groupes permettant un regroupement des patients pour analyse du bénéfice du gefitinib dans la population des 79 patients. En analyse multivariée, une expression élevée de PAK1 en *Western blot*, et une expression élevée en immunohistochimie de CD31 et du récepteur au facteur de croissance 1 à l'insuline (IGF1R) étaient associées à une DFS plus courte (facteurs pronostiques). L'EGFR n'avait de valeur pronostique ni en *Western Blot*, ni en immunohistochimie ni par méthode de scatchard. Il y avait une interaction significative entre l'expression d'IGF1R et l'efficacité du gefitinib. Le gefitinib « rattrapait » la valeur péjorative d'une forte expression d'IGF1R. En revanche, il n'était pas bénéfique chez les patients ayant une faible expression d'IGF1R voire était délétère dans cette sous-population de patients.
Une intensification de la radiochimiothérapie par l'ajout de gefitinib ne conférait pas une meilleure survie sans récidive dans une population non sélectionnée de patients ayant un cancer ORL localement avancé opéré. En revanche, une personnalisation du traitement par l'ajout de gefitinib en fonction de l'expression tumorale d'IGF1R en immunohistochimie apparaissait cliniquement pertinente avec un avantage chez les patients ayant une forte expression d'IGF1R. Des analyses confirmatoires sont essentielles pour valider cette observation et guider les thérapies anti-EGFR. Une étude biologique ancillaire sur prélèvements en paraffine est proposée dans le GORTEC 2010-02 et dans une série de patients traités par radiothérapie et cétuximab pour lesquelles une procédure sera adressée aux centres intéressés, sans surcoût pour eux et avec une logistique simple.

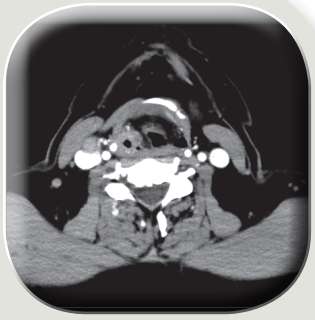
Une autre étude du GORTEC a été publiée récemment : Schmitz S *et al.* (**Schmitz S, Kaminsky-Forrett MC, Henry S, et al.** *Phase II study of figitumumab in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: clinical activity and molecular response (GORTEC 2008-02). Ann Oncol. 2012 Aug;23(8):2153-61.) : ETUDE GORTEC 2008-02.*
Cette étude de phase II évaluait l'efficacité clinique et moléculaire du figitumumab, un anticorps contre le récepteur à l'IGF-1R (*InsulinGrowth Factor Receptor-1*) dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en récidive. Dans cette étude, ont été inclus des patients dont la maladie n'était plus curable et qui progressaient après un traitement par sels de platine. Le figitumumab a été donné par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à la dose de 20 mg/kg.
L'objectif primaire de l'étude était le taux contrôle de la maladie à 6 et 8 semaines après le début du traitement. Dix-sept patients ont été inclus. Deux patients avaient une maladie stable à 6 semaines mais cependant tous les patients progressaient à 12 semaines. La survie médiane n'était que de 63 jours. L'étude a dès lors été arrêtée pour manque d'activité du figitumumab.
Des biopsies ainsi que des échantillons plasmatiques ont été prélevés avant tout traitement et pendant traitement avec le figitumumab. L'analyse moléculaire de ces prélèvements a montré que le Figitumumab entraînait une « *down regulation* » du récepteur à l'IGF-1R suggérant que le figitumumab se lie bien à ce récepteur dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou.
Néanmoins, sous traitement, nous avons observé une activation de la voie EGFR avec une nette « uprégulation » du p-EGFR analysé sur des biopsies tumorales obtenues après figitumumab. Nous avons aussi observé une augmentation du TGF-alpha plasmatique, un important ligand de l'EGFR.
La conclusion a été que le figitumumab n'avait pas d'activité clinique significative en monothérapie dans une population non sélectionnée de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant. Ces résultats suggèrent qu'une inhibition conjointe de l'IGF-1R et du récepteur à l'EGF pourrait être plus efficace.

D'autres publications sont en attente pour cette année :

1-Bourhis et al. *(Bourhis J, Sire C, Graff P et al. Very Accelerated Radiotherapy (RT) Versus Concomitant Chemo-Radiotherapy (CT-RT) In Locally Advanced Head And Neck Cancer: Long Term Results From 2 Phases III GORTEC Randomized Trials.* (Manuscrit soumis pour 2013) qui reprennent les résultats de deux études : GORTEC 99-02 et 96-01 pour savoir s'il est préférable de modifier les schémas d'administration de la radiothérapie ou s'il vaut mieux adjoindre de la chimiothérapie. Les détails devraient être donnés dans le prochain numéro.

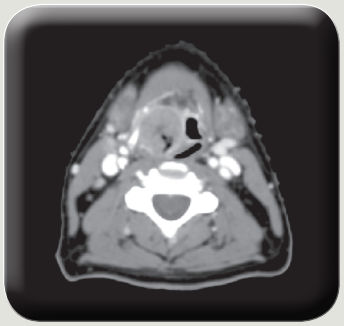
2 -L'étude TPEx qui a fait l'objet d'une communication orale du Pr Guigay à l'ASCO 2012.

© ARRÊT SUR IMAGE FIGURANT SUR LA COUVERTURE



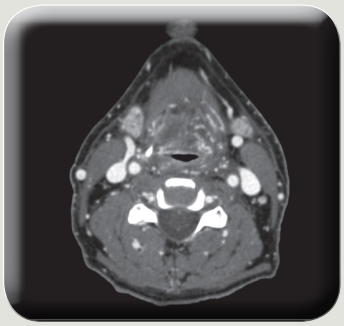
• Patient inclus par le Dr Yoann POINTREAU au Centre Jean Bernard-Clinique Victor Hugo, Le Mans.
• Patient inclus dans l'essai GORTEC 2007-02 randomisé dans le bras ARCORO.
• Patient de 57 ans ayant comme principal antécédent un séminome et choriocarcinome du testicule gauche en 1993 à bilan d'extension négatif. Traitement chirurgical puis par chimiothérapie en rémission clinique, biologique et radiologique depuis.
• Tabac sevré vers l'âge de 40 ans (estimé à environ 14 PA).
• Alcool sevré il y a 30 ans après une cure de désintoxication.
• Patient ayant des douleurs oropharyngées depuis plusieurs semaines, pour lesquelles il a eu des traitements médicaux. Réalisation d'une échographie cervicale retrouvant un ganglion sous maxillaire et trois ganglions jugulo-carotidiens associés à un nodule thyroïdien.
• Le patient a eu une première consultation d'ORL avec scanner. Description d'une lésion du sinus piriforme droit, dans sa portion antérieure, mesurée à 34 mm de grand axe et des ganglions homolatéraux, des aires IIB et IIA, au moins au nombre de trois. Panendoscopie retrouvant une lésion végétante de 2 cm de grand axe de la paroi externe du sinus piriforme droit, dont les biopsies ont retrouvé un carcinome épidermoïde peu différencié.
• Réalisation d'un TEP-Scanner confirmant la présence de la tumeur et des adénomégalies homolatérales mais surtout révélant une adénomégalie de l'aire IV controlatérale reclassant la lésion N2c.
• Décision d'un traitement non chirurgical et proposition d'une inclusion dans l'essai GORTEC 2007-02 (Randomisation dans le bras ARCORO).
• Patient en cours de traitement au moment de la rédaction.

SUIVI DU PATIENT INCLUS DANS L'ESSAI GORTEC 2007-01



Avant traitement

• Patiente incluse par le Dr Franck Drouet au Centre René Gauducheau-Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes.
• Il s'agissait d'une patiente de 63 ans porteuse d'un carcinome épidermoïde moyennement différencié de la vallécule droite classé T3N0. Incluse dans l'essai GORTEC 2007-01 avec randomisation dans le bras radiothérapie (en modulation d'intensité) + cétuximab.
• Au scanner d'évaluation à 2 mois post- traitement sont retrouvés des remaniements post-thérapeutiques sans signe suspect de poursuite évolutive locale.
• La gastrostomie a été retirée à 3 mois de la fin du traitement, mais n'a été utilisée que pendant 2 mois au décours de la RTE.
• Constatation d'une rémission clinique complète à 6 mois post-traitement avec retour à une alimentation orale normale et persistance d'une simple xérostomie grade II résiduelle.



Après traitement

PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **13** et **14 juin 2013**, à Lausanne, en Suisse.
Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet (**www.gortec.org**).

REMERCIEMENTS

Nous remercions MERCK SERONO pour le soutien institutionnel qu'il nous a apporté à la publication de ce numéro et ceci, dans le plus grand respect de l'indépendance éditoriale du GORTEC.

ESSAIS EN COURS DE PUBLICATION

Noms	Titre	Coordination	Nb Patients
GORTEC 96-01 & GORTEC 99-02	Compilation des deux essais afin de comparer les modifications du fractionnement à l'adjonction de la chimiothérapie	**Pr BOURHIS**	-
GORTEC 2000-01	Actualisation Fonctionnelle - Essai randomisé de phase III comparant TPF *versus* PF dans la préservation laryngée	**Pr CALAIS**	220
GORTEC 2008-03 TPEx	Étude de phase II évaluant l'association cétuximab, docétaxel et cisplatine en première ligne de traitement des carcinomes épidermoides de la tête et du cou métastatiques ou récidivants	**Pr GUIGAY**	54
GORTEC 2010-01 ou OTOHTPF	Observatoire de la Toxicité Hématologique du protocole TPF	**Dr ROLLAND**	130

PROTOCOLES EN COURS

Noms	Titre	Coordination	Nb Patients
GORTEC 2004-01	Étude randomisée de phase III comparant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) à la radiothérapie conventionnelle pour les carcinomes des VADS de stade III et IV.	**Pr BOURHIS**	138
GORTEC NPC 2006 - Cavum	Essai de phase III, multicentrique, randomisé, comparant une Chimiothérapie d'induction par docétaxel, displatine et 5-fuorouracil (TPF) suivie d'une chimio-radiothérapie concomitante *versus* une chimio-radiothérapie concomitante seule, dans les cancers du nasopharynx classés T2b, T3, T4 et/ou avec envahissement ganglionnaire (> N1) *Remarque : Essai qui va être stoppé faute d'inclusion avec projet d'une publication*	**Pr FRIKHA** **Pr DAOUD** **Pr BOURHIS**	260
GORTEC 2007-01	Essai randomisé multicentrique de phase III évaluant l'apport d'une chimiothérapie concomitante chez les patients traités par radiothérapie - Erbitux® pour un carcinome localement évolué des VADS <= N2a.	**Pr BOURHIS**	406
GORTEC 2007-02	Étude de phase III randomisée, multicentrique comparant une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une association radiothérapie Erbitux® *versus* une radiochimiothérapie concomitante chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolué inopérable >=N2b	**Dr GEOFFROIS**	360
GORTEC 2008-01	Phase II non randomisée de ré-irradiation, tumeur en place, Radiothérapie bifractionnée 1,2 Gy/s 5 sem ½ 66 Gy avec ERBITUX 400 mg/m² J1 puis 250 mg/m² hebdo	**Dr MARTIN**	62
GORTEC 2009-01 RGTA	Essai randomisé multicentrique évaluant l'effet de l'OTD70DERM® sur les dermites induites par l'association radiothérapie-Erbitux®	**Dr TAO** **Pr BOURHIS**	70
GORTEC 2010-02	Essai de phase III, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo, évaluant l'efficacité du BIBW 2992 (Afatinib) en traitement de maintenance après une radio-chimiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures	**Dr RACADOT** **Dr POMMIER**	315
GORTEC/GETTEC JANORL2	Essai de phase II-III randomisé, comparant deux modalités de réirradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures : Radiothérapie 5 FU et Hydroxycarbamide concomitants (1 semaine sur 2) ou Radiothérapie bifractionnée avec cétuximab concomitant (Continue)	**Dr JANOT**	328
IMPATOX	Étude de phase III évaluant l'intérêt d'une solution orale immunomodulatrice en prévention des mucites aiguës sévères lors d'une chimioradiothérapie	**Dr SENESSE** **Mlle Chloé JANISZEWSKI -** **Dr Pierre BOISSELIER**	160
RADIOTHÉRAPIE ADAPTATIVE	Radiothérapie adaptative dans les carcinomes de l'oropharynx pour diminuer la xérostomie : modélisation de la dose cumulée et modèles prédictifs de toxicité	**Pr De CREVOISIER** **Pr BENSADOUN**	128
ÉTUDES ELAN - Regroupe 3 études et une évaluation gériatrique adaptée	Recherche du traitement personnalisé des patients de plus de 70 ans porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS après évaluation gériatrique	**Pr GUIGAY** **Dr ORTHOLAN** **Dr LE CAER**	426
CIRCUTEC	Étude des Cellules Tumorales Circulantes comme évaluation précoce de l'efficacité des thérapeutiques	**Dr CUPISSOL** **Dr PANABIÈRES** **Dr COSTES** **Dr GARREL**	À Définir
ESSAI SALTO	Évaluation de la survie sans dysfonction laryngo-oesophagienne à 2 ans chez les patients atteints d'un carcinome du larynx ou de l'hypopharynx résécable	**Pr LEFEBVRE** **Dr POINTREAU** **Dr ROLLAND**	380
QA - Contrôle qualité	Mise en place d'un contrôle qualité structuré au sein d'essais du GORTEC ESSAIS : 2007-01 / 2008-01 / 2010-02 / JANORL2 / ELAN-RT	**Dr TAO - RADIOPHYSICIENS**	

Merck Serono renforce son engagement dans la Médecine Individualisée

en vous proposant :

unic

PARCE QUE CHAQUE PATIENT EST DIFFÉRENT

Programme d'Engagement pour le Traitement Individualisé du Cancer

Ce programme de haute qualité, élaboré par un comité d'experts, se déclinera notamment sous formes de :

- **Webconférences**
- **Vidéos d'experts**
- **Brochures scientifiques**

Il sera inauguré

le 25 juin 2013

par la 1ère Webconférence :

« Médecine individualisée en cancérologie : une vision pluridisciplinaire »

Présentée par :

Pr Frédérique Penault-Llorca
Pathologiste
Centre Jean Perrin / Clermont-Ferrand

Pr Stéphane Benoist
Chirurgien digestif
CHU de Bicêtre / Le Kremlin-Bicêtre

Pr Jean-Philippe Spano
Oncologue
Hôpital de la Pitié-Salpétrière / Paris

Dr Gérard Milano
Pharmacologue et Biologiste
Centre Antoine Lacassagne / Nice

Comité Scientifique : Pr Frédérique Penault-Llorca Pathologiste / Pr Jean-Philippe Spano Oncologue / Dr Astrid Lièvre Oncologue / Pr Stéphane Benoist Chirurgien digestif Dr Gérard Milano Pharmacologue et Biologiste / Dr Romain Coriat Oncologue

Merck Serono votre partenaire en Oncologie depuis de nombreuses années

Un événement organisé par Convergence Edition

Avec le soutien institutionnel de MERCK Merck Serono