

EDITO



Nous avons le plaisir de vous présenter ce premier numéro du *Journal du GORTEC* qui fait suite à nos discussions lors de la dernière réunion à Nice en Mai dernier. Comme

vous le savez, la communication est extrêmement importante au sein d'un groupe et cette dernière n'était jusqu'alors qu'assurée oralement lors des réunions semestrielles, par le biais de newsletters spécifiques de certains essais cliniques et plus récemment par le site internet :

www.gortec.org

L'idée est donc de mettre en place un journal semestriel qui fera suite aux réunions sous la forme de synthèse des communications. Ce compte rendu sera envoyé à l'ensemble des membres du GORTEC et sera également disponible sur le site afin d'avoir deux vecteurs de communication et viendra en plus des newsletters. Le concept est simple puisque chaque orateur est en charge de rédiger, sous la forme de quelques lignes (avec des figures ou tableaux si nécessaire), le contenu de sa présentation orale et l'ensemble sera ensuite coordonné par nos soins. Ce premier numéro ne sera probablement pas parfait mais il permettra de tester la forme afin d'améliorer les parutions à venir. Nous souhaitons que les numéros suivants soient le plus possible enrichis par vos expériences et qu'ils vous permettent d'exprimer vos opinions. Des articles seront dédiés à la présentation du site internet et au groupe des chirurgiens du GETTEC (Groupe d'Étude des Tumeurs Tête Et Cou).

Ce projet a pu voir le jour grâce au partenariat avec la revue *Le nouveau Cancérologue*. Un premier numéro doit rappeler comment est né le groupe et comment il a évolué au fil des années.

Actuellement, le GORTEC rassemble plus de 25 centres répartis sur tout le territoire français et la Belgique. Son objectif est de faire avancer la recherche clinique dans les tumeurs de la tête et du cou. Le groupe a un bon dynamisme et doit continuer à s'investir dans la recherche clinique, tout en développant la recherche translationnelle et le contrôle qualité de ses essais. Il doit également évoluer et commencer à intégrer les plus jeunes pour continuer à construire l'avenir. La création de ce journal fait partie de cette évolution, de même que la refonte récente de notre site Internet. Ce journal est apparu nécessaire afin de faciliter les échanges entre les membres et de permettre la circulation d'un certain nombre d'informations aux non membres et finalement de sensibiliser plus largement à la cancérologie cervicofaciale.

Ce premier numéro permettra de revenir sur les essais en cours, les projets futurs incluant l'oncogériatrie et les soins de support mais également les désormais incontournables thérapies ciblées.

Bonne lecture !

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef

sommaire

Editorial	1	Y. POINTREAU
Historique du GORTEC	2	G.CALAIS
Prochain RDV	2	
Induction	3	L.GEOFFROIS D.DE RAUCOURT F.JANOT
Préservation	5	Y.POINTREAU R.J.BENSADOUN J.LACAU ST GUILY
BIBW 2992	8	S.RACADOT P.POMMIER J.FAYETTE
Oncogériatrie	10	C.ORTHOLAN H.LE CAER
Soins supports	12	Y.POINTREAU P.SENESSE C.JANISZEWSKI P.BOISSELIER
Observatoires	15	F.ROLLAND F.PEYRADE
De la physique	15	R.GARCIA



HISTORIQUE DU GORTEC

G.CALAIS, Tours

Le GORTEC est né en 1996 à partir de la volonté de 5 centres « fondateurs » que sont Clermont-Ferrand, Nancy, Nantes, l'institut Gustave Roussy de Villejuif et Tours. Il est, à l'origine, un groupe fondé par des oncologues radiothérapeutes d'une même génération. Sa création a reposé sur les constats suivants :

- Il n'existait pas à cette époque de groupe national fédérateur en cancérologie cervico-faciale.
- Des initiatives de certains membres fondateurs avaient permis de mener à bien des essais de phase III incluant plus de 200 patients révélant ainsi le potentiel en recherche clinique. Le principe fondateur majeur est la volonté de décentraliser et de promouvoir la mise en oeuvre

d'essais dans n'importe quel type de centre après validation par le conseil scientifique avec la volonté d'être « œcuménique » en rassemblant centres hospitaliers, hospitalo-universitaire, privés et centre de lutte contre le cancer. Les atouts sont notre réactivité et notre capacité à monter et mettre en place rapidement des projets, notre autonomie, notre capacité d'ouverture (vers d'autres groupes comme le GETTEC, le groupe des physiciens médicaux...), l'absence de conflit humain et notre convivialité. Notre bilan scientifique sur 14 années est solide avec 29 essais montés et pratiquement tous menés à bien, 12 PHRC, 25 publications internationales

au nom du groupe, une présence quasi systématique et constante dans les grands congrès internationaux. La rigueur et la qualité des données ont permis que le groupe soit internationalement reconnu dans le domaine de la cancérologie cervico-faciale. La communication au sens large a souvent pêché au sein du groupe et je suis très heureux que ce journal voit le jour. L'intégration dans le bureau et le conseil scientifique d'une nouvelle génération va permettre au groupe de continuer à se développer.

Gilles CALAIS
Président du GORTEC



PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **9 et 10 décembre 2010** à Paris.

Directeur de la publication :
Pascale Raoul

Rédacteur en Chef :
Yoann Pointreau

Comité de rédaction :
René Jean Bensadoun, Pierre Boisselier
Gilles Calais, Jérôme Fayette
Robin Garcia, Lionel Geoffrois
Chloé Janiszewski, François Janot
Jean Lacau St Guily, Hervé Le Caer
Cécile Ortholan, Frédéric Peyrade
Yoann Pointreau, Pascal Pommier
Séverine Racadot,
Domonique de Raucourt
Frédéric Rolland, Pierre Senesse

Maquette :
Anaïs Lopez

Imprimeur :
Axiom Graphic

Publié par INTERCOM Santé
64, rue Anatole France
92300 Levallois Perret
Tél : 01 75 33 33 19
intercom@intercomsante.fr

Semestriel gratuit

ISSN : en cours

Dépôt 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. Les droits de reproduction et de traduction sont réservés pour tous pays.

INDUCTION

L.GEOFFROIS, Vandoeuvre les Nancy

D.DE RAUCOURT, Caen

F.JANOT, Villejuif

Deux essais sur la chimiothérapie d'induction ont été discutés, le premier de phase III randomisé déjà en cours d'inclusion (GORTEC 2007-02) et le second de phase II-III dans l'oropharynx en devenir.

Etude GORTEC 2007-02 :

Lionnel GEOFFROIS

l.geoffrois@nancy.fnclcc.fr

Cette étude de phase III multicentrique randomisée, compare une chimiothérapie d'induction par TPF (Docétaxel, Cisplatine et 5-Fluorouracile) suivie d'une radiothérapie plus cétuximab versus une chimioradiothérapie concomitante, chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des Voies AéroDigestives Supérieures (VADS) localement évolué inopérable.

Elle a débuté en 2009 avec initialement 22 centres déclarés investigateurs puis un amendement a permis d'ouvrir 4 centres supplémentaires. Les inclusions ont débuté à l'automne 2009. Un total de 54 patients étaient inclus fin mai 2010 puis 76 en date du 20 juillet 2010. A ce jour, 11 événements indésirables ont été rapportés dont 3 décès (1 avant tout traitement et 1 dans chaque bras, sans lien avec la toxicité médicamenteuse).

Cette étude concerne des patients porteurs d'un carcinome des VADS non accessibles à une chirurgie carcinologique (en général tumeurs T3-T4) avec une atteinte ganglionnaire évoluée : N2b cliniquement perceptible, ou N2c voire N3.

Elle évalue l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction dans cette situation considérant que le standard actuel est une chimioradiothérapie concomitante.

Après une période de mise en place, le rythme des inclusions s'améliore progressivement pour un total de patients attendu de 360.

Il est rappelé l'importance du bilan initial et la nécessité de réaliser de façon exhaustive l'ensemble des examens, ainsi que l'importance du bilan d'évaluation après les 3 premiers cycles de TPF pour le bras induction. Le bilan d'évaluation de fin de traitement doit être fait à 3 mois de la fin du traitement. Les examens scanographiques sont obligatoires à l'inclusion et lors des évaluations intermédiaire et finale.

Une plaquette (format poche) est disponible auprès de Marie Hélène Calais-Girard (CHU de Tours, fax : 02 47 47 60 12, mail : rc.corad@chu-tours.fr) qui résume les critères d'inclusion, d'exclusion, les examens de screening d'évaluation et de surveillance.

Etude de phase II/III combinée randomisée et multicentrique évaluant une chimiothérapie première suivie de radiothérapie potentialisée chez les répondeurs complets porteurs de carcinomes de l'oropharynx étendus et classiquement traités par chirurgie large.

Dominique de RAUCOURT,

d.de.raucourt@baclesse.fr

François JANOT

francois.janot@igr.fr

La prise en charge des cancers avancés de l'oropharynx diffère

selon les pays. En France, comme pour de nombreuses équipes européennes [1, 2], il est possible de résumer les protocoles de traitement des cancers avancés de l'oropharynx comme suit :

1/ Chimioradiothérapie concomitante dans les formes bourgeonnantes, peu infiltrantes et/ou mal limitées ;

2/ Chirurgie suivie de radiothérapie ou de chimioradiothérapie dans les formes infiltrantes et/ou ulcérées, à condition que la chirurgie soit compatible avec une déglutition par voie orale, ce qui est une situation fréquente ;

3/ Chimioradiothérapie concomitante dans les tumeurs inopérables, ou non opérées du fait de la mutilation fonctionnelle que la chirurgie imposerait.

En Amérique du Nord, l'amélioration des résultats de la radiothérapie par l'association d'une chimiothérapie concomitante a fait que le traitement de référence des carcinomes étendus de l'oropharynx est maintenant la chimioradiothérapie concomitante dans toutes les situations [3]. Alors qu'il n'y a pas eu d'étude randomisée pour comparer les attitudes chirurgicales et non chirurgicales, les équipes américaines se basent sur les bons résultats de la chimioradiothérapie dans l'oropharynx pour proposer ce traitement de première intention, et n'individualisent plus les formes infiltrantes opérables (qui, en France, sont opérées).

Le rationnel de cette étude est de proposer une approche de préservation (absence de geste chirurgical, de trachéotomie, de gastrostomie ou sonde nasogastrique prolongée) pour les carcinomes étendus de l'oropharynx opérables selon le même schéma que pour les carcinomes laryngés ou hypopharyngés.

Dans ces localisations, la chimiothérapie d'induction si elle est suivie d'une bonne réponse, permet d'éviter une chirurgie mutilante sans compromettre la survie [4, 5]. Par ailleurs, une étude du GETTEC [6] de chimiothérapie d'induction par Cisplatine et 5-FU pour les carcinomes de l'oropharynx a montré des résultats prometteurs en faveur du bras recevant la chimiothérapie. Enfin plusieurs études randomisées ont montré que l'adjonction du Docétaxel (au Cisplatine et 5-FU) améliorerait significativement les résultats dans deux situations d'induction : avant radiothérapie [7, 8] et également en préservation laryngée [4].

Le traitement expérimental consisterait en une chimiothérapie d'induction par TPF aux doses habituelles suivie de radiothérapie associée au cétuximab chez les bons répondeurs. Pour les mauvais répondeurs à la chimiothérapie, l'intervention chirurgicale serait maintenue (exérèse selon les constatations du bilan initial). Le traitement de référence serait le traitement chirurgical suivi de radiothérapie.

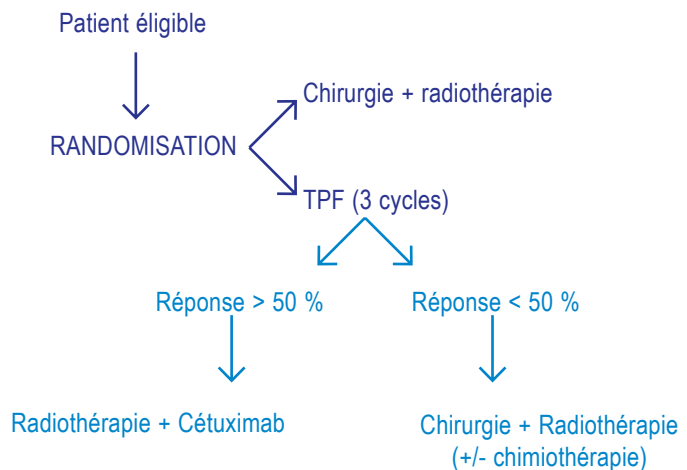


Schéma de l'étude

Pour la phase II, l'objectif principal sera le taux de poursuite évolutive à 6 mois dans le bras expérimental. Les objectifs secondaires porteront sur le taux de préservation à 6 mois et à 3 ans, le contrôle loco-régional, le taux de métastase et la survie globale.

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 récurrence à 3 ans (qui ne doit pas être inférieure de 15% à celle du bras de référence). Les objectifs secondaires de la phase III porteront sur le taux de préservation à 3 ans, la survie globale, le taux de métastase, le taux de préservation chez les patients HPV+, le contrôle loco-régional et la qualité de vie.

Les critères d'inclusion dans l'étude seront :

- Homme ou femme âgé(e) de 18 à 70 ans ;
- Carcinome épidermoïde de l'oropharynx histologiquement prouvé, pour lesquels un traitement par chirurgie suivi de radiothérapie a été décidé, quelles que soient les voies d'abord (mandibulectomie ou mandibulotomie) et les techniques de reconstruction envisageables ;
- T2, T3 ou T4a, quel que soit le N (à condition que le ganglion soit initialement opérable) ;
- Absence d'envahissement mandibulaire majeur ;
- État général autorisant chimiothérapie et chirurgie lourde avec OMS ≤ 2 ;
- Prélèvement pour tumoro-thèque ;
- Recherche HPV.

Bibliographie

1. Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E, *et al.* Radical ablative surgery and radial forearm free flap (RFFF) reconstruction for patients with oral or oropharyngeal cancer: postoperative outcomes and oncologic and functional results. *Acta Otolaryngol* 2009 ; 129 : 681-7.

2. Roosli C, Tschudi DC, Studer G, *et al.* Outcome of patients after treatment for a squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 2009 ; 119 : 534-40.

3. Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, *et al.* Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3971-7.

4. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, *al.* Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 498-506.

5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, *et al.* Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000 ; 355 : 949-55.

6. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, *et al.* Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 1594-8.

7. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, *et al.* Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1705-15.

8. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, *et al.* Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1695-704.

PRESERVATION

Essais TREMLIN et à venir
Yoann POINTREAU,
pointr_y@yahoo.fr

Suite aux résultats obtenus dans l'essai GORTEC 2000-01 [1], le schéma d'induction par TPF peut être considéré comme le meilleur dans un objectif de préservation laryngée. La question qui reste en suspens est celle de la meilleure stratégie post chimiothérapie première. Actuellement, seule la radiothérapie exclusive peut-être retenue hors on sait que son impact thérapeutique est majoré lorsqu'elle est combinée à un sel de platine ou au cétuximab. L'essai de phase II randomisé TREMLIN a été conduit dans ce sens. 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 débuté le traitement par chimiothérapie d'induction et un nombre de 149 patients était considéré comme évaluable à l'issue du traitement

dont 22 considérés comme non répondeurs avec proposition d'une chirurgie radicale. Le taux de réponse majeure après la chimiothérapie d'induction était de 80 % soit 117 malades parmi les 148 évaluables (56.1 % de réponse clinique complète et 31.1 % de réponse clinique partielle). La récupération d'une mobilité laryngée totale ou diminuée a été de 75.5% chez les patients qui avaient initialement une corde et/ou une aryénoïde fixée. Une préservation laryngée a été proposée à 116 patients soit 78.4% des patients évaluables dont 60 ont été randomisés dans le bras Cisplatine et 56 dans le bras cétuximab. Avec un recul médian de 3 mois, l'objectif principal était évaluable pour 110 patients. Le taux de préservation laryngée chez les patients ayant débuté la radiothérapie était de 96.6% dans le bras cisplatine et de 98.2% dans le bras cétuximab (non significatif). Le taux de préservation laryngée chez les patients randomisés était de 93.3% dans le bras cisplatine et de 96.4% dans le bras cétuximab (non significatif). Le recul n'est cependant pas suffisant pour qu'une différence en terme de contrôle locorégional ou de toxicité tardive soit mise

en évidence entre ces deux protocoles ou encore en comparaison à la radiothérapie seule. Cependant, la chimioradiothérapie reste le standard pour la préservation laryngée dans cette population [2, 3, 4], mais plusieurs essais [1, 5, 6] confirment que la chimiothérapie d'induction est une bonne alternative si le schéma d'induction est du TPF. La chimiothérapie d'induction doit être suivie du traitement locorégional le plus efficace possible (radiothérapie seule ou en combinaison avec le cisplatine ou le cétuximab) sans que la réponse ne soit encore connue ; mais également le moins toxique possible (radiothérapie standard ou associée au cétuximab d'après cette étude). Dans cette étude les résultats obtenus sont excellents mais restent ouverts à la discussion car le recul est insuffisant pour détecter une différence significative entre les 2 bras et pour les comparer, de manière indirecte, aux résultats obtenus dans les autres essais de préservation laryngée.

Depuis plus de 20 ans, la préservation laryngée était un enjeu important des essais thérapeutiques qui ont montré que la radiochimiothérapie concomitante pouvait être

Bibliographie

1. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, *et al.* Randomized trial of induction chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil with or without Docetaxel for larynx preservation. *J. Nat. Cancer. Inst.* 2009; 101 (7): 498-506.

2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, *et al.* Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(22):2091-8.

3. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analyses of

Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(2 Suppl):S112-4.

4. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, *et al.*; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4-14.

5. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, *et al.* Cisplatin, Fluorouracil and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357:1695-704.

6. Posner MR, Herschock D, Blajman CR, *et al.* Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357:1705-15.

7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, *et al.* Radiotherapy plus cétuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354(6):567-78.

considérée comme un standard car elle donne le meilleur taux de contrôle locorégional mais également la plus grande toxicité notamment tardive.

Les voies de développement récentes ont remis en cause ces pratiques notamment avec l'arrivée des taxanes qui relance l'approche séquentielle et

l'arrivée des thérapies ciblées, en particulier celle des anticorps monoclonaux anti-EGFR en association à la radiothérapie [7]. Le futur essai de préservation d'un larynx fonctionnel a été longuement discuté et devra comparer le bras standard selon le RTOG 91-11 (radiothérapie plus cisplatine 100 mg/m² J1, J22 et J43) au bras de

chimiothérapie d'induction qui sortira comme le plus efficace (irradiation seule ou potentialisée par cétuximab ou Cisplatine). L'idéal serait de faire un essai à 3 bras. Un projet transatlantique était en négociation. Il n'aura finalement pas lieu. Le futur essai de préservation laryngée mené par le GORTEC comportera donc deux bras.

Projet d'essai OPIV1 (cavité buccale).

René Jean BENSADOUN,

rene-jean.bensadoun@chu-poitiers.fr

Jean LACAU ST GUILY

jean.lacau@tnn.aphp.fr

Cette étude de phase II multicentrique randomisée non-comparative a pour objectif d'évaluer la faisabilité et la possibilité de préservation d'organe par la chimiothérapie d'induction (TPF) et le panitumumab (Vectibix®) dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés résécables de la cavité buccale. Après discussion au sein du groupe, ce projet n'a pas été retenu en l'état mais les discussions ultérieures, notamment sur l'intérêt des essais cliniques avec étude biologique, ont amené à reconsidérer cette position (en limitant l'étude aux lésions localement avancées [résécables par glossectomie totale ou sub-totale] de langue mobile et base de langue ; et/ou en se rapprochant du projet « Oropharynx » présenté par Dominique De Raucourt). Le rationnel de l'étude porte sur le fait que la chirurgie première est le traitement de choix des carcinomes résécables de cavité buccale [1] suivie dans certains cas de (chimio)radiothérapie avec toutefois des résultats carcinologiques à long terme restant peu satisfaisants (en termes de survie sans maladie et de contrôle loco-régional et à distance), en particulier pour les stades IV de la maladie. En outre, pour ces tumeurs, la chirurgie

lourde suivie d'irradiation peut être associée à une morbidité significative et à des problèmes de qualité de vie. Le schéma TPF est un nouveau standard en chimiothérapie d'induction des cancers des VADS, plus actif que le schéma PF en termes de taux de réponse complète qui est obtenue dans 30 à 33% des cas dans les larynx et hypopharynx localement avancés [2]. L'expérience dans les cancers de cavité buccale est beaucoup plus limitée avec le TPF [3,4,5]. L'approche « conservation

d'organe par la chimiothérapie d'induction », comme elle est proposée dans les cancers localement avancés résécables de cavité buccale est définie comme la préservation de l'os mandibulaire, la préservation de la langue avec une mobilité efficace (préserver la fonction), l'absence de trachéotomie, l'absence de reflux majeur de liquides par le nez, la préservation de l'alimentation orale, et d'une phonation efficace [6]. Après l'obtention d'une réponse complète après chimiothérapie

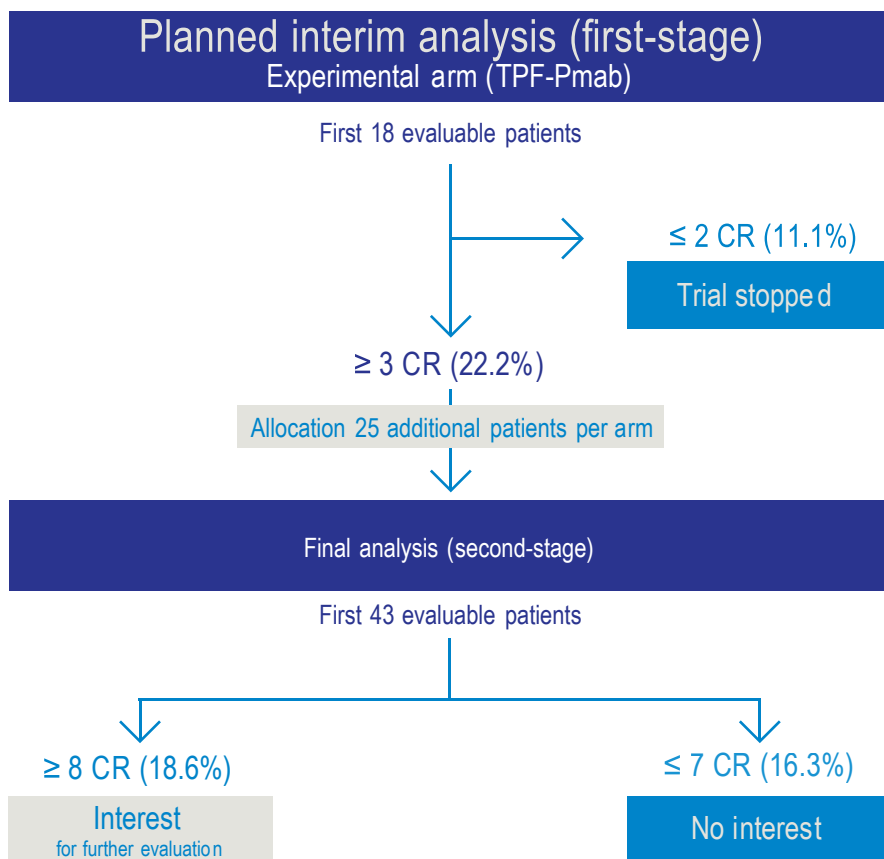


Schéma : La méthode statistique

d'induction, la chimioradiothérapie peut être une alternative à la chirurgie avec une survie globale (OS) et une survie sans maladie (DFS) inchangées [7-10]. L'ajout d'un traitement anti-EGFR est susceptible d'augmenter le taux de réponse complète et le contrôle à long terme. Une étude de phase III est actuellement en cours menée dans les cancers récidivants et/ou métastatiques de la tête et du cou. Dans cette étude, une chimiothérapie à base de PF avec ou sans panitumumab est testée. Les effets synergiques du panitumumab avec une chimiothérapie à base de 5-FU ont été démontrés dans de nombreux essais de cancer colorectal métastatique [11, 12] avec une traduction en termes de survie sans progression et de taux de réponse objective [13,14]. L'idée est donc d'augmenter l'index thérapeutique du TPF par l'adjonction de panitumumab dans le traitement du carcinome de la cavité buccale. Les patients recevront TPF + / - panitumumab pour 3 cycles puis en cas de réponse complète, une radiothérapie à visée curatrice (ou une chimioradiothérapie). En cas de réponse partielle (PR> 50% sur le bilan TDM), deux possibilités (ouvert) seront proposées : ou bien une chirurgie conservatrice (en

épargnant la mandibule) de la tumeur primaire (chirurgie du reliquat avant la radiothérapie curative) ou bien une radiothérapie (chimioradiothérapie). En cas de non réponse ou réponse limitée (=R (T & N) <50%), la chirurgie radicale + radiothérapie post-opératoire sera appliquée. Une étude ancillaire biologique est une occasion unique d'étudier différents facteurs prédictifs biologiques de la réponse au panitumumab, à la chimiothérapie par TPF et à la radiothérapie. Suite à cette étude de phase II randomisée, l'inter-groupe devrait initier une étude comparative randomisée de phase III, comparant cette approche de conservation d'organe au traitement standard qu'est la prise en charge radio-chirurgicale. L'objectif principal sera d'évaluer les taux de la réponse complète (CR), à la fois sur la tumeur primitive et les ganglions et les objectifs secondaires seront l'évaluation de la réponse tumorale (réponse partielle majeure > 50%, réponse partielle mineure (30% à 50%), la maladie stable (SD) et la maladie en progression), de la survie sans maladie à 1 an, des patients en rémission à long terme (contrôle loco-régional à 3 ans), la survie globale, la tolérance du traitement ; de déterminer la qualité de vie

et d'étudier la valeur prédictive de plusieurs biomarqueurs (l'idée étant d'identifier un sous-groupe de carcinomes épidermoïdes de cavité buccale sensibles au panitumumab - Taux de REGF tumoraux, polymorphismes de l'EGFR, EGFR-pERGF, Akt-pAkt, PTEN, ERK-Perk, Pak1, FADD, p21, p16, Ki67, EGFRvIII, IGFR1, SA 2,3,4, amphiregulin, BRCA1, GSTpi, Ecadherin, Ras / BRAF + / - Cortactine, fibronectine, Src-PSRC, ILK). L'induction sera du TPF classique et les patients en réponse complète sur la tumeur primitive bénéficieront d'une radiothérapie (70 Gy sur le site tumoral, 2 Gy / fr, 5 fr par semaine, 3DCRT ou IMRT, 60-66 Gy sur les aires ganglionnaires envahies, 50 Gy sur les sites adjacents) (= radiothérapie curative). Le nombre prévu de patients serait de 96 en incluant un taux anticipé de 10% de patients non-évaluables avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80% ($\beta = 20\%$). L'étude inclurait de début 2011 à début 2012. Les patients inclusibles seront les carcinomes épidermoïdes histologiquement prouvés T3-T4N0 ou N1 ou N2 de la cavité buccale chirurgicalement résécable mais sans atteinte osseuse (clinique ou radiologique), non traités antérieurement par un anti-EGFR et en bon état général (OMS 0-1).

1. J.P. Shah. Head and Neck Surgery (ed 2). London, Mosby-Wolfe, 1996:189-196.

2. J.L. Lefebvre, G. Calais. La préservation laryngée, état de la question Larynx preservation, state of the art. Cancer/ Radiothérapie 2005 ; 9 : 37-41.

3. R. Haddad, R.B. Tishler, C.M. Norris, A. Mahadevan, P. Busse, L. Wirth, L.A. Goguen, C.A. Sullivan, R. Costello, M.A. Case, M.R. Posner. Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil (TPF)-Based Induction Chemotherapy for Head and Neck Cancer and the Case for Sequential, Combined-Modality Treatment. The Oncologist 2003 ; 8 : 35-44.

4. D.A. Barringer, K.A. Hutcheson, E.M. Sturgis, M.S. Kies, J.S. Lewin. Effect of induction chemotherapy on speech and swallowing function in patients with oral tongue cancer. Head and neck 2009 ; 31 (5) : 611-7.

5. A.F. Kovács, T. Hülsmann. Organ preservation treatment using TPF - A pilot study on patients with advanced primary and recurrent cancers of oral cavity and maxillary sinus. Oral Oncology 2009 (Supp 3) : 162-200.

6. L. Licitra, C. Grandi, M. Guzzo, L. Mariani, S. Lo Vullo, F. Valvo, P. Quattrone, P. Valagussa, G. Bonadonna, R. Molinari, and G. Cantu. Primary Chemotherapy in Resectable Oral Cavity Squamous Cell Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 327-333.

7. A. Argiris, P. Jayaram, D. Pichardo. Revisiting Induction Chemotherapy for Head and Neck Cancer. Oncology 2005 ; 19 (6) : 1-19.

8. L. Licitra, Grandi C, Guzzo M et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2003; 21: 327-33. Induction chemotherapy prior to surgery did not improve survival, but may reduce mandibulectomy over surgery alone in locally advanced squamous cell cancer of the oral cavity. Cancer Treatment Reviews 2003; 29: 341-344.

9. Chun-Shang Medical University Hospital: Cancer of Oral Cavity ; Clinical Practice Guideline 2008, Version 1.1.

10. K.H. Kim, I.J. Choi, S.Y. An, J.H. Hah, T.K. Kwon, M.W. Sung. The role of induction chemotherapy on survival of locally advanced oral cavity cancer. Oral abstracts / Oral Oncology 2009 (Supp 3) : 56-122.

11. Hoy SM, Wagstaff AJ. Panitumumab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. Drugs. 2006;66(15):2005-14; discussion 2015-6.

12. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. Ann Oncol. 2008 Jan;19(1):92-8.

13. Douillard JY et al. Proc ESMO- ESMO 2009 (presentation orale 10 LBA).

14. Peeters M et al. Eur J Canc Suppl 2009;45:14 LBA ESMO 2009.

BIBW 2992

S.RACADOT, Lyon
P.POMMIER, Lyon
J.FAYETTE, Lyon

Deux projets concernant cette thérapeutique ont été proposés :

Le premier

Séverine RACADOT,

racadot@lyon.fnclcc.fr

Pascal POMMIER

pommier@lyon.fnclcc.fr

est une étude randomisée de phase III évaluant l'efficacité du BIBW 2992 en maintenance après une radiochimiothérapie post-opératoire pour des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Le traitement de référence pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou opérés est une radiochimiothérapie à base de Cisplatine (à la dose de 100 mg/m² intraveineux (IV) toutes les 3 semaines) [1,2]. Le BIBW 2992 est une tyrosine kinase qui est une inhibitrice puissante et irréversible de l'EGFR et de l'HER2. BIBW 2992 se présente sous la forme de comprimés pelliculés (50 mg, 40 mg et 30 mg). Dans les études de phase 1 et 2, la dose quotidienne en monothérapie est de 50 mg par jour. Les principaux effets secondaires sont des désordres intestinaux (diarrhée, nausées, vomissement, stomatite, bouche sèche); des problèmes cutanés (rash, xérose, prurit, acnée); des problèmes d'ordre généraux (fatigue, inflammation des muqueuses); respiratoire (épistaxis), métabolique et nutritionnel (anorexie, déshydratation). Les résultats d'une phase 2 viennent d'être dévoilés à l'ASCO 2010 par Sywert *et al.* [3]. Il s'agit d'une étude de phase 2 qui compare un traitement par BIBW 2992 versus du cétuximab chez

des patients en récurrence locale ou métastatique d'un carcinome épidermoïde des VADS ayant déjà reçu du Cisplatine. Les patients recevaient soit du cétuximab à la dose de 400 mg/m² IV (dose de charge) puis à la dose de 250 mg/m² en IV toutes les semaines versus 50 mg de BIBW 2992 quotidiennement per os. Un cross over était possible en cas de progression. 124 patients ont été randomisés. Parmi les patients ayant reçu du BIBW 2992, 18 % sont en réponse partielle, 53 % sont stables et 30 % ont progressé. Parmi les patients ayant reçu du cétuximab, 8 % sont en réponse partielle, 50 % sont stables et 43 % ont progressé. Au total, le BIBW 2992 est efficace chez ces patients en récurrence ou métastatique après une première ligne de Cisplatine et la tolérance est correcte. Le protocole proposé est un traitement d'entretien de 12 mois avec le BIBW 2992 après une radiochimiothérapie pour des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou opérés. 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, chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète, facteurs pronostiques anatomopathologiques défavorables définis par une résection tumorale microscopique incomplète ou une atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire (pN+R+). L'objectif principal est la

survie sans récurrence locale à 2 ans et les objectifs secondaires sont la survie globale et le profil de tolérance des traitements (CTCAE- V3) avec également une étude de qualité de vie (EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-HN35). Il s'agit d'une étude de phase III randomisée contre placebo, ouverte, multicentrique, avec 2 bras parallèles : un bras expérimental, associant à une radiothérapie (66 Gy en 33 fractions) du Cisplatine (100 mg/m² IV toutes les 3 semaines) suivie d'un traitement d'entretien après la fin de la radiothérapie avec du BIBW 2992 à la dose de 50 mg par jour pendant un an à un bras de référence associant à une radiothérapie (66 Gy en 33 fractions) du Cisplatine (100 mg/m² IV toutes les 3 semaines) suivie d'un traitement d'entretien après la fin de la radiothérapie avec un placebo (un cp par jour) pendant un an. La dose initiale de BIBW 2992 est de 40 mg par jour et sera augmentée à 50 mg par jour en cas de bonne tolérance. Le contrôle de qualité de la radiothérapie sera réalisé par le GORTEC (QA GORTEC). Pour chaque centre participant, deux niveaux de contrôle de qualité sont exigés. Le premier niveau concerne l'accréditation physique du centre participant. Le second niveau concerne le contrôle sur site a posteriori. Un ARC radiophysique disposant d'une grille d'évaluation établie au préalable, se déplacera dans chaque centre pour analyser les données des dossiers tirés au sort.

Bibliographie

1. Bernier, J. *et al.* «Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.» N.Engl.J.Med. 350.19 (2004): 1945-52.

2. Cooper, J. S. *et al.* «Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.» N.Engl.J.Med. 350.19 (2004): 1937-44.

3. Sywert, T. Y. *et al.* «BIBW 2992 versus cetuximab in patients with metastatic or recurrent head and neck cancer (SCCHN) after failure of platinum-containing therapy with a cross-over period for progressing patients: Preliminary results of a randomized, open-label phase II study.» J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 5501).

Le second

Jérôme FAYETTE

fayette@lyon.fnclcc.fr

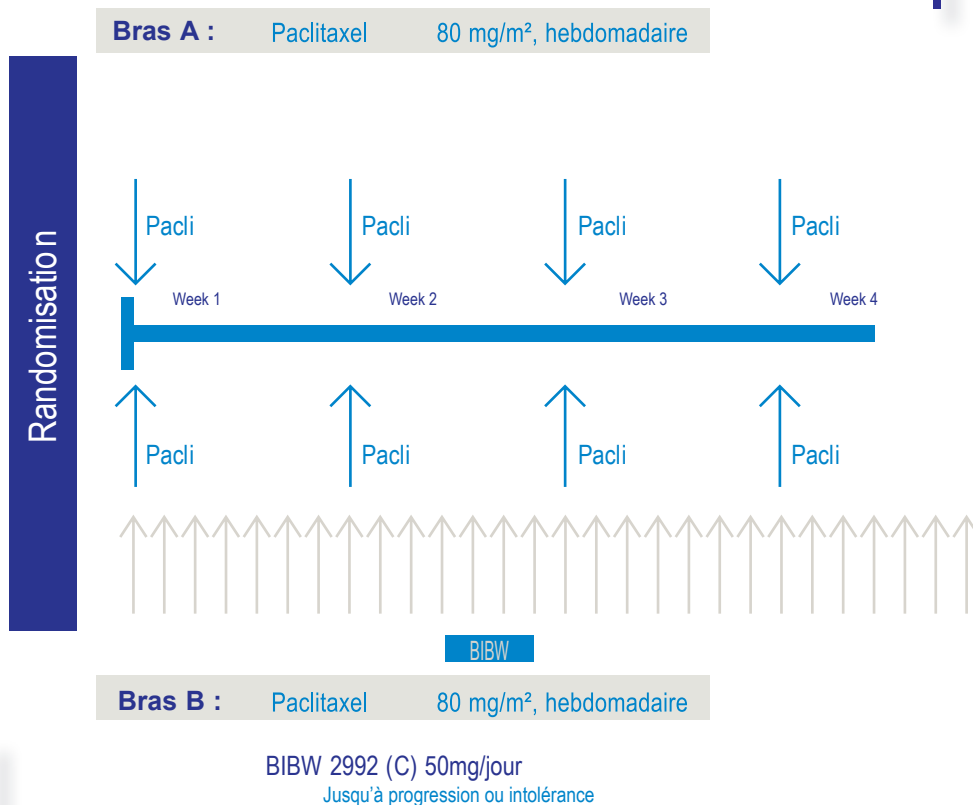
est celui d'un essai de phase II, en ouvert, multicentrique concernant les cancers ORL en rechute ou métastatiques après échec du cisplatine qui seraient traités par Paclitaxel hebdomadaire ± BIBW 2992. En effet, les cancers ORL sont fréquents avec environ 20000 cas par an en France et 7000 décès. Ils sont dans leur grande majorité découverts à un stade localement avancé, de moins bon pronostic. Ainsi la majorité de ces cancers va récidiver sous forme de rechute locale et/ou métastatique. Dans ces situations, pendant longtemps le standard est resté le méthotrexate en monothérapie à la dose de 40 mg/m²/semaine qui permet 10% de réponses objectives pour une survie globale de 6 à 7 mois. Puis les associations de cisplatine et 5-FU ont permis d'augmenter le taux de réponse à 25-30% sans augmentation de la survie globale qui reste à environ 7,4 mois. Un besoin de nouvelle approche a donc été nécessaire. La biologie moléculaire a permis de découvrir l'EGFR qui est exprimé dans 90% des cancers ORL et est corrélé à un mauvais pronostic. Le cétuximab a démontré son efficacité. Dans les cancers inopérables, en association avec la radiothérapie, il permet d'augmenter la survie à 5 ans de 36,4% à 45,6% (le gain avec le cisplatine est de 6,5%). Dans les cancers en rechute ou métastatiques, en monothérapie, le cétuximab après échec du platine donne 13% de réponses. En 1^{ère} ligne, en association avec le CDDP-5FU, il permet d'augmenter les taux de réponse de 26 à 36% et augmente significativement la survie à 10,1 mois. La meilleure utilisation du cétuximab reste encore à définir car seul ou en association avec le cisplatine le taux de réponse est similaire à 13% environ et le gain de survie observé avec le cétuximab en association avec le cisplatine et le 5FU en première ligne est-il supérieur à ce que l'on obtiendrait avec des schémas

séquentiels ? Ainsi de nouvelles approches sont nécessaires. Une synergie avec les taxanes a été démontrée avec le cétuximab permettant des taux de réponses supérieurs à 50%. Le blocage de l'EGFR est clairement efficace en ORL. Les molécules orales sont décevantes (gefitinib, erlotinib, lapatinib), mais le blocage est irréversible contrairement au BIBW 2992, inhibiteur de HER1 et HER2. Un essai de phase II présenté cette année à l'ASCO a montré que le BIBW 2992 permettait d'obtenir 22% de réponses contre 13% pour le cétuximab. Il existe donc un rationnel fort d'association du BIBW 2992 (1 comprimé à 50 mg par jour) au paclitaxel. Le schéma de l'étude est représenté ci-après.

2 lignes antérieures en situation de rechute/métastatique, autre drogue expérimentale, autre cancer, FEVG < 50%, antécédent d'insuffisance cardiaque décompensée, infection, trouble gastrointestinal, maladie sévère, alcoolisme incompatible avec la bonne prise des traitements, métastases cérébrales, grossesse ou allaitement ou encore une biologie inadéquate (PNN < 1000/mm³, bilirubine > LSN, ASAT ou ALAT > 3 LSN, clairance créatinine < 50 ml/min).

Le critère d'évaluation principal sera la non progression à 6 mois évaluée par un examen clinique hebdomadaire et un scanner toutes les 8 semaines. Les critères secondaires seront la survie sans progression, la

Schéma étude



Les critères d'inclusion seront les cancers ORL en progression après CDDP (néoadjuvant, adjuvant, concomitant RT, rechute/récidive), une cible mesurable, une récupération des toxicités antérieures CTC ≤1 et un PS 0 à 2. Ceux d'exclusion seront un traitement antérieur par anti-EGFR ou anti-HER2 en situation de rechute/métastatique, plus de

survie globale, les taux de réponse, la toxicité et la qualité de vie. Un total de 78 patients randomisés selon un ratio 1:1 (39 dans chaque bras) est prévu avec une différence de 20% de non progression à 6 mois (20% dans le bras contrôle, 40% dans le bras expérimental) selon un risque α de 0,05 et une puissance de 80%.

L'oncogériatrie concerne désormais nos patients atteints de cancers ORL avec des perspectives de prise en charge qui doivent évoluer et s'adapter à cette population.

La prise en charge radiothérapeutique des cancers ORL des patients âgés est difficile, en raison de la toxicité importante des traitements locorégionaux dans cette population particulièrement fragile. S'il est admis que les patients en bon état général peuvent bénéficier d'un traitement en fractionnement standard, la prise en charge des patients vulnérable est complexe. Les oncologues radiothérapeutes sont souvent amenés à adapter le traitement afin d'en minimiser les effets secondaires. Il est donc nécessaire de disposer, dans le cadre d'essai thérapeutique, de données sur les possibilités d'adaptation de la radiothérapie. Plusieurs essais de phase II concernant les sujets âgés seront proposés par le GORTEC : deux essais pour les patients métastatiques (un essai portant sur les patients non vulnérables et un portant sur les patients vulnérables) et un essai concernant la radiothérapie des patients non métastatiques vulnérables. La définition des patients âgés « vulnérables » sera la même pour les 3 essais du GORTEC, et est actuellement toujours en cours de réflexion. La limite d'âge inférieure sera probablement fixée à 70 ans.

Le but de l'étude sur la radiothérapie (C. ORTHOLAN¹)

sera de déterminer quel type de radiothérapie peut être proposée aux patients âgés vulnérables présentant un cancer ORL non métastatique afin d'assurer le contrôle local sans dégrader de façon importante la qualité de vie. Un sondage concernant les pratiques en radiothérapie chez les sujets âgés a été réalisé en 2009 dans 14 centres en France : 5 CHU/CHR, 5 CAC et 4 centres privés. Quarante-cinq pour cent des centres déclarent traiter chaque année à but curatif plus de 20 patients âgés de plus de 70 ans présentant un cancer ORL non métastatique par radiothérapie. Cinquante-cinq pour cent des institutions traitent plus de 80% des patients âgés en fractionnement standard. Sur ces 14 centres, le nombre total estimé de patients âgés traités en fractionnement standard est de 80 à 100 par an et ceux traités en fractionnement adapté est de 40 à 50 par an. Les résultats du sondage montrent qu'il existe trois catégories de radiothérapie délivrée aux patients âgés :

1^{er}

Traitement standard : 2 Gy par fraction, sans split course. Afin de minimiser les toxicités, certaines institutions utilisent la RCMI ou adaptent les volumes d'irradiation ;

2^{ème}

Schéma type bifractionné : 2 séances de 3 Gy à J1 et J3, semaines 1, 3, 5 et 7 avec une chimiothérapie (5-FU et Cisplatine de J1 à J3) ; Certaines institutions proposent le même type de schéma sans chimiothérapie ou avec du cetuximab.

3^{ème}

Schéma type split course hypofractionné : 2 séries de 30 Gy en 10 fractions séparées de 3 semaines, ou 1 série de 30 Gy en 10 fractions suivie d'une série de 25 Gy en 10 fractions ou encore 3 séries de 20 Gy en 5 fractions.

Après discussion avec l'assemblée présente le jour de la réunion du GORTEC, il apparaît qu'un essai thérapeutique évaluant le type de radiothérapie le plus adapté chez les patients âgés vulnérables doit comporter un bras standard. Le bras expérimental le plus adapté semble être la radiothérapie en split course hypofractionnée. Ce type de traitement est habituellement considéré comme suboptimal et est plutôt réservé aux traitements palliatifs des cancers de la tête et du cou. Cependant, chez les patients âgés, ce type de protocole présente plusieurs avantages car l'hypofractionnement permet de limiter les déplacements du patient au centre de traitement et l'interruption programmée de la radiothérapie permet la cicatrisation de la mucite radioinduite et de limiter l'altération de l'état général. Il est souvent ainsi possible de reprendre l'irradiation dans des conditions acceptables et de compléter le traitement jusqu'à une dose curative, au prix toutefois d'un étalement plus important. Le type de fractionnement expérimental choisi dans le cadre du futur essai sera 30 Gy en 10 fractions puis un repos de 3 semaines suivi de 25 Gy en 10 fractions et sera comparé à 66-70 Gy en fractionnement standard. Des questions restent à résoudre tels que les modalités exactes de la radiothérapie (techniques de traitement (RCMI ou RC3D), volumes d'irradiation, doses aux organes à risque), le critère principal d'évaluation et la grille d'évaluation sur la qualité de vie (nécessité d'une collaboration avec les gériatres).

1/ Département de radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne
Cecile.ORTHOLAN@nice.fnclcc.fr

TABLEAU N°1		INDEPEN- DANT					
ÂGE (CHARL- SON)	IADL	ADL	SYNDROME GERIATRI- QUE**	COMORBIDI- TES	CHARLSON*	PS	TRAITEMENT
70-79[3]	0	0	0	0--1	3--4	0--1	INCLUSION
	0	0	0	0--1	3--4	2	
	0	0	0	2--4	5--6	0--2	
80-89[4]	0	0	0	0	4	0--1	INCLUSION
	0	0	0	2--4	5--6	0--2	

Tableau 1 : Critères de sélection des patients

La deuxième étude (H.LE CAER¹)

de phase II sera multicentrique, ouverte et portera sur les cancers récidivants ou métastatiques de la Tête et Cou en évaluant l'association Carboplatine, 5 Fluorouracile et cétuximab après évaluation gériatrique. Jusqu'en 2008, il n'y a pas eu d'études montrant la supériorité en termes de survie globale ou de survie sans progression comparant une mono ou une bithérapie avec le méthotrexate seul [1].

Une étude portant sur 442 patients a montré un bénéfice en terme de survie sans progression et globale en faveur du bras Cisplatine ou Carboplatine, 5-FU, et cétuximab par rapport au bras sans cétuximab [2].

Par ailleurs, il n'existe pas d'étude spécifique sur la chimiothérapie dans le cancer tête et cou chez les sujets âgés. Selon les recommandations de la SIOG, une évaluation gériatrique est recommandée et nous proposons l'utilisation du logiciel EGSK précédemment utilisé par le GFPC dans ses essais GFPC 0504 et 0505.

L'objectif principal sera le temps jusqu'à progression et les objectifs

secondaires le taux de réponse objective, le temps jusqu'à échec, la durée de la réponse, la survie des patients, l'évaluation de la toxicité dans chaque bras, l'étude de la qualité de vie (EPO et qualité de vie). Le nombre de patients à inclure serait de 50 avec une période d'inclusion de 18 mois débutant en janvier 2011.

Les critères d'inclusions seront un âge strictement supérieur à 70 ans, un score de comorbidités 0 ou 1, un PS 0 ou 1, un score de fragilité** bas (Tableau 1), l'absence de démence, de chutes à répétition et d'incontinence urinaire, 0 ADL, 0 IADL, une espérance de vie supérieure à 12 semaines, une clairance de la créatinine $\geq$ à 30ml/mn calculée d'après la formule de Cockcroft, un consentement éclairé informé, écrit et signé, une fonction hématologique normale (nombre absolu de neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $> 100 \times 10^9/l$, hémoglobine $> 9,5 \text{ g/dl}$), une fonction hépatique correcte (bilirubine inf. à $1,25 \text{ LNS SGOT/SGPT}$ inf. à $5 \times \text{N}$, PAL inf. à 5 N), un PS < 3 , les métastases cérébrales autorisées si asymptomatiques, un carcinome épidermoïde prouvé cytologiquement ou histologiquement, des patients

en rechute ou métastatique avec présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST par scanner ou IRM. Le protocole consistera en Carboplatine AUC 5, 5-FU 1000 mg/m² J1 à J4, cétuximab 400 mg/m² en dose de charge puis 250 mg/m² hebdomadaire pour 4 à 6 cycles puis cétuximab jusqu'à progression ou intolérance.

L'évaluation de la réponse sera faite après 2 et 4 cycles puis tous les 3 mois. L'évaluation de la toxicité hématologique se fera toutes les semaines durant les 4 premiers cycles puis tous les 15 jours, la toxicité hépatique toutes les 3 semaines puis toutes les 4 semaines après 4 cycles, la toxicité cutanée à chaque injection de cétuximab.

1/ Pôle de Cancérologie
CH de Dracénie
herve.lecaer@ch-draguignan.fr

Bibliographie

1. J.B Vermorken. Current concepts for the management of head and neck cancer: chemotherapy. P.M Specenier, J.B Vermorken. Oral Oncol 2008.
2. J.B Vermorken, D.Ricard Mesia, F.Rivera et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2008; 359:1116-1127.

SOINS DE SUPPORT

Proposition d'études ancillaires aux essais du GORTEC

Yoann POINTREAU

pointr_y@yahoo.fr

Deux projets d'études ancillaires sur certains essais en cours du groupe ont été proposés (Y.POINTREAU) et concerne le cétuximab : d'une part la recherche d'un facteur prédictif de choc anaphylactique et d'autre part une étude de sa pharmacocinétique afin d'établir une corrélation avec la toxicité et/ou l'efficacité. Les essais actuellement concernés seraient le GORTEC 2007-02, le 2007-01 et le 2008-03 (TPEX). Le design du premier essai est rapporté dans le résumé du Dr Geoffrois ; le second essai concerne les patients porteurs de carcinomes épidermoïdes des VADS de stade III ou IV non opérés (T2, T3 ou T4, N0-N2a et N2b scannographique ou bien T0 ou T1 uniquement si N2a ou N2b scannographique) dont le critère de jugement principal est le taux de survie sans progression tumorale. Il s'agit d'un essai de phase III qui évalue l'apport d'une chimiothérapie concomitante (5-FU + Carboplatine) au schéma radiothérapie-cétuximab. Le dernier essai est une étude de phase II évaluant l'association cétuximab, Docétaxel et cisplatine en première ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants dont le critère de jugement principal est le taux de réponse tumorale objective.

Pour tous ces essais, les éléments intéressants sont l'influence de la chimiothérapie sur la pharmacocinétique du cétuximab et l'influence de la modification de l'administration du cétuximab sur sa pharmacocinétique au sein de la même population (dans le TPEX, proposition d'une administration en entretien à la dose de 500 mg/m² tous les 14 jours). Cette pharmacocinétique nécessite des prélèvements réguliers qui seront centralisés et analysés au CHU de Tours (laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHRU de Tours (Pr G.PAINTAUD) où seront effectués les dosages). Le même processus sera appliqué pour la recherche du facteur prédictif de choc.

Les principaux effets indésirables du cétuximab sont les réactions cutanées qui sont communes à l'ensemble des anti-EGFRs [1]. Il s'agit essentiellement d'un rash cutané acnéiforme (plus précisément d'une pustulose amicrobienne), survenant chez 80 % des patients, tous grades

confondus [2, 3, 4]. On sait désormais qu'il existe une corrélation clinique entre la sévérité des toxicités et l'efficacité du traitement. Cette prédiction clinique n'est pas suffisante et sera de moins en moins sensible puisque les toxicités sont prévenues ou traitées plus précocement. Des données biologiques sont donc nécessaires avec un objectif à terme d'adaptation de la posologie en fonction des concentrations.

Par ailleurs, le cétuximab, qui est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 spécifiquement dirigé contre l'EGFR (Récepteur du facteur de croissance épidermique), peut déclencher des réactions d'hypersensibilité lors de sa première administration. Ces réactions surviennent chez 3 % des patients avec un risque mortel de 1 pour 1000. Il semble prometteur d'être capable d'identifier ces patients à risque pour éviter ce type d'incident mais surtout d'être capable d'identifier les patients qui n'auront pas de risque. Dans l'article de Chung publié en 2008 [5], la présence d'IgE anti α -Gal semblait corrélée au risque d'hypersensibilité. Nous proposons de développer un test prédictif avec la collaboration du laboratoire d'immunologie du CHU de Tours (Pr H.WATIER). Les concentrations sériques d'IgE anti α -Gal seront mesurées par une technique ELISA validée pour détecter une valeur seuil corrélée au risque de réaction allergique.

Bibliographie

1. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:657-70.
2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:337-45.
3. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004;22:1201-8.
4. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol.* 2004;151:238-41.
5. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- α -1,3-Galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.

Le protocole IMPATOX

Pierre SENESSE

psenesse@valdorel.fnclcc.fr

Chloé JANISZEWSKI

cjaniszewski@valdorel.fnclcc.fr

Pierre BOISSELIER

pierreboisselier@valdorel.fnclcc.fr

La proposition est d'évaluer l'intérêt d'une solution orale immunomadu-

latrice en prévention des mucites aiguës sévères lors d'une chimioradiothérapie pour les cancers des VADS. Après une approche chirurgicale initiale, les patients présentant un risque élevé de récurrence locale ou régionale (marges de résection envahies, rupture ganglionnaire capsulaire ou adénopathies multiples infiltrées par la tumeur) bénéficient actuellement

le plus souvent d'une chimioradiothérapie adjuvante, associant une irradiation à la dose de 66 Gy avec une chimiothérapie concomitante par cisplatine (100 mg/m²) [1-3]. Cependant, il est important, pour une efficacité optimale, de pouvoir réaliser ce traitement adjuvant sans interruption. En effet, on estime qu'une interruption de la radiothérapie est

responsable d'une perte de contrôle local variant de 3 à 25% par semaine d'interruption pour les tumeurs des VADS [4-7]. Par ailleurs, il a été rapporté que non seulement l'étalement de la radiothérapie mais aussi la dose-intensité de la chimiothérapie impactaient de façon significative la survie globale et le contrôle local [8]. Ces interruptions sont généralement dues aux toxicités muqueuses de grade 3 et 4, dominées par des tableaux de dysphagie de grade 3 ou d'aphagie avec hospitalisation des patients pour réhydratation par voie veineuse et traitements antalgiques [9,10].

Les deux essais randomisés récents ayant objectivé le bénéfice d'une chimioradiothérapie post-opératoire avec une amélioration significative de la survie dans le bras avec chimioradiothérapie ont observé une toxicité muqueuse aiguë de grades 3 ou 4 de 41% et 62% respectivement [2,3]. Ces toxicités sévères muqueuses sont d'autant plus fréquentes que le patient est dénutri, faisant ainsi de la prévention de la dénutrition un élément essentiel de la prise en charge.

Une prise en charge diététique soutenue pour des patients non dénutris permet un maintien de l'état nutritionnel, une diminution des toxicités et une amélioration de la qualité de vie [11,12]. Une telle démarche doit être privilégiée et recommandée [13].

Au-delà des conseils diététiques indispensables, certains substrats spécifiques ont été étudiés pour leurs propriétés immunomodulatrices : les acides gras de la série n-3, l'arginine, la glutamine, des anti-oxydants comme les vitamines C, E, le sélénium [14-16]. Il a été mis en évidence que l'administration préopératoire (5 jours), avant une chirurgie pour cancers digestifs ou de la tête et du cou [17-20], par voie orale ou entérale, d'une solution enrichie en acides gras essentiels de type n-3, en nucléotides et en arginine (Oral Impact®) permettait une diminution des complications infectieuses, de la durée de séjour hospitalier donc une diminution des coûts.

Notre équipe a conduit une phase II non randomisée qui objective une réduction significative des toxicités secondaires à la radio chimiothérapie grâce à l'apport simultané de plusieurs immunonutriments (Oral Impact®) [21]. Quarante patients étaient inclus, non dénutris, non métastatiques et justifiant d'une radiothérapie conventionnelle et d'une chimiothérapie concomitante avec du cisplatine. Les patients recevaient l'immunonutriments dans les 5 jours qui précèdent chaque cycle de

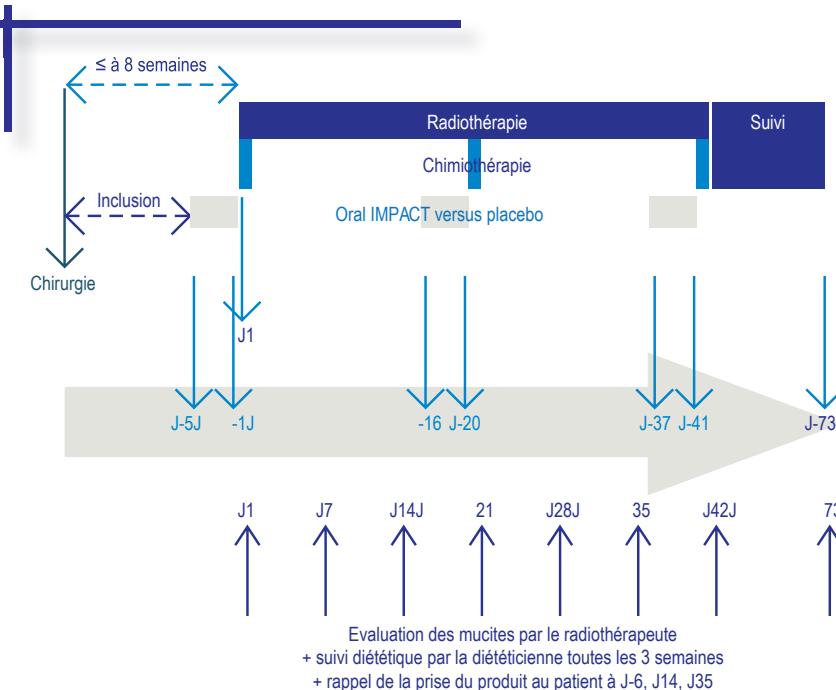
chimiothérapie. Seulement 5 patients (12.5%) ont présenté une toxicité muqueuse grave de grades 3 ou 4 selon le grade NCI.

Au total, l'utilisation en prévention de la solution orale immunomodulatrice, riche en acides gras n-3, L-arginine et anti-oxydants, semble pouvoir réduire le taux de toxicité muqueuse sévère lors d'une radio-chimiothérapie pour tumeurs de la tête et du cou.

Il paraît donc important de confirmer ces résultats avec une population plus grande dans le cadre d'une étude de phase III. Les critères d'inclusion seront un carcinome épi-

géographiques, sociales ou psychiques.

La radiothérapie se fera de façon classique en décubitus dorsal avec contention par masque thermoformé. Elle visera à délivrer au moins 54 Gy dans le lit tumoral (incluant la cavité buccale et/ou l'oropharynx et les aires ganglionnaires cervicales bilatérales), et une dose de 66 Gy dans les territoires à haut risque (recoupes positives et/ou rupture capsulaire), selon un étalement et un fractionnement conventionnel (2 Gy par séance, 5 séances par semaine, une séance par jour).



dermoïde histologiquement prouvé (sauf cavum), les patients traités par chirurgie première et éligibles pour une association concomitante de chimioradiothérapie post-opératoire, un délai ≤ 8 semaines entre la date de l'opération et la date prévue de début de chimioradiothérapie, un Performance Status 0 à 2, un Nutritional Risk Index ≥ 83,5, l'absence de mucite, un âge de 18 à 75 ans et une espérance de vie ≥ 3 mois. Les critères d'exclusion seront les tumeurs du cavum, la mucite, le sepsis sévère, un traitement par immunomodulateurs dans le mois qui précède l'inclusion, une nutrition parentérale à l'inclusion, les contre-indications habituelles à la chimioradiothérapie concomitante, les patients déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale, les femmes enceintes, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement, les personnes privées de liberté ou sous tutelle, l'impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons

La chimiothérapie sera réalisée avec du cisplatine (100 mg/m²) à J1, J21 et J42 par rapport au premier jour de la radiothérapie (J1).

Le protocole IMPATOX sera une étude de phase III randomisée multicentrique en double aveugle.

Le schéma thérapeutique de l'essai est détaillé dans le schéma ci-dessous.

Le complément nutritionnel oral « immunomodulateur » (Oral Impact®) à évaluer se présente en sachet de 74 g, contient 302 kcal par sachet et 16,7 g de protéines ainsi que des immunonutriments tels que la L-Arginine, des ARN et des oméga-3. Les patients bénéficieront dans tous les cas d'un apport énergétique similaire pendant les 5 jours qui précèdent chaque cure de chimiothérapie. Trois prises par jour seront réalisées à 10h00, 15h00 et 17h00 en dehors des repas.

L'évaluation de la toxicité muqueuse aiguë (critères RTOG et OMS) sera réalisée une fois par semaine à partir du J1 et ce jusqu'à la fin de la radiothérapie.

Une évaluation de fin d'étude sera réalisée à 1 mois après la fin de l'irradiation. Les patients seront ensuite suivis selon les habitudes du centre pour l'évaluation post thérapeutique (au minimum une fois par an) pendant 3 ans afin d'évaluer la survie avec et sans progression.

Une consultation diététique sera réalisée systématiquement à l'inclusion pour les patients participant au protocole. Cette consultation, réalisée par un(e) diététicien(ne), comprendra un bilan diététique, un dépistage de la dénutrition et une prise en charge adaptée si nécessaire (conseils d'enrichissement, CNO sans immunonutriments, nutrition artificielle). Un suivi diététique toutes les 3 semaines sera mis en place dont l'objectif est de maintenir les apports recommandés. Parallèlement aux compléments testés, les patients pourront bénéficier si nécessaire, d'une nutrition entérale adaptée aux apports oraux de façon à ce que les apports totaux soient en accord avec les besoins de l'organisme calculés sur la formule de Harris et Benedict, formule corrigée en fonc-

tion de la maladie du patient (soit x 1,3 pour le cancer). Les produits instillés dans la sonde devront obligatoirement ne pas contenir de mélange immunomodulateur. De même, si des compléments nutritionnels oraux sont prescrits, seuls les compléments sans immunonutriments seront autorisés.

Le choix des équipes est libre quant à la pose avant tout traitement d'une gastrostomie percutanée ou d'une sonde nasogastrique, dont les techniques de pose sont au choix et aux habitudes de chaque équipe. Si une sonde nasogastrique ou une gastrostomie est posée avant ou pendant le traitement, le complément nutritionnel oral pourra être instillé dans la sonde si le patient le souhaite.

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer le taux de toxicité muqueuse aiguë de grade 3 et 4 (critères OMS et RTOG) induit par la chimioradiothérapie. Les objectifs secondaires de l'essai sont d'évaluer la tolérance et la compliance au traitement, d'évaluer les besoins d'une nutrition artificielle (type et durée), d'évaluer le taux d'arrêt ou de report de radio-

thérapie ou chimiothérapie pour toxicité muqueuse, d'évaluer la qualité de vie par un questionnaire QLQC30. Les objectifs tertiaires sont d'évaluer la survie globale et la survie sans progression à 1 an, 2 ans et 3 ans.

Le nombre de patients est déterminé à partir d'un taux estimé de toxicité muqueuse de grade 3-4 dans le bras contrôle de 45%. Le bénéfice attendu de 25% dans le bras expérimental (taux de toxicité muqueuse de grade 3-4 de 20%), avec un risque α bilatéral de 5% et un risque β de 10% (puissance 90%), nécessite la randomisation de 140 patients évaluable. Pour pallier à d'éventuels perdus de vue ou exclusions, il est donc proposé d'inclure 160 patients au total, soit 80 par bras.

La randomisation sera stratifiée selon les deux paramètres suivants : le NRI (dénutrition modérée vs pas de dénutrition -NRI > 97,5) et le centre investigateur. Une analyse intermédiaire est prévue, après l'inclusion de 80 patients évaluable (40 dans chaque bras)

Bibliographie

- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, *et al*: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-50.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, *et al*: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, *et al*: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-44.
- Rosenthal DI, Liu L, Lee JH, *et al*: Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24: 115-26.
- Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, *et al*: How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 229-36.
- Langendijk JA, de Jong MA, Leemans CR, *et al*: Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: the importance of the overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 693-700.
- Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, *et al*: Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 399-412.
- Ang K, Zhang Q, Wheeler RH, *et al*: A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstr 5507.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, *et al*: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, *et al*: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66: 253-62. 11. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, *et al*: Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005; 27: 659-68.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, *et al*: Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1431-8.
- Senesse P, Assenat E, Schneider S, *et al*: Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 568-75.
- Evoy D, Lieberman MD, Fahey TJ, 3rd, *et al*: Immunonutrition: the role of arginine. *Nutrition* 1998; 14: 611-7.
- van Bokhorst-De Van Der Schueren MA, Quak JJ, van Blomberg-van der Flier BM, *et al*: Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 323-32.
- McCarter MD, Gentilini OD, Gomez ME, *et al*: Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 206-11.
- Braga M, Gianotti L, Radaelli G, *et al*: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999; 134: 428-33.
- Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, *et al*: Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-16.
- Isenring EA, Capra S, Bauer JD: Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004; 91: 447-52.
- Gianotti L, Braga M, Nespoli L, *et al*: A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 1763-70.
- F. Portales EA, M. Latournerie, S. Thezenas, A. Serre, R. Garrel, L. Vercambre, R. Altweg, D. Azria, P. Senesse: Phase II clinical trial assessing the impact of an oral immunonutrition during concomitant chemoradiotherapy in advanced local-regional squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstr 9629.

OTOHTPF

Frédéric ROLLAND

f-rolland@nantes.fnclcc.fr

Cet observatoire a pour objectif de rapporter les toxicités du protocole TPF dans son utilisation habituelle dans chacun des 18 centres participants. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective qui inclura 130 patients sur une période de 6 mois. L'ouverture est prévue dans l'été 2010. L'objectif principal sera le taux de neutropénie fébrile.

Toxicité cutanée du cétuximab

Frédéric PEYRADE

frederic.peyade@nice.fnclcc.fr

L'objectif de cet observatoire est d'enregistrer les toxicités cutanées et les interruptions de traitement lors des traitements radiothérapie plus cétuximab. Cette molécule est utilisée dans le traitement des tumeurs localement avancée depuis la publication de Bonner *et al.* en 2006. Dans cet article, les auteurs rapportaient des profils de toxicités comparables en dehors de réactions acnéiformes.

Cependant, plusieurs institutions ont décrit des radiodermites plus marquées qu'habituellement mais les interruptions de traitement ne sont pas clairement rapportées. Il est donc important de bien décrire prospectivement la sémiologie clinique des patients non sélectionnés et d'en dégager les conséquences sur la continuité de la radiothérapie dans un centre où l'évaluation est standardisée. Un dermatologue, un oncologue médical et un oncologue radiothérapeute ont gradé les toxicités de manière systématique. Un total de 25 patients (dont 20 hommes) en bon état général (PS 0 pour 52%, 1 pour 28% et 2 pour 20%) a été inclus avec réalisation de photographies du cou, de la face et du torse. L'âge médian était de 63,5 ans et les localisations primitives étaient la cavité buccale (2), l'oropharynx (16), le nasopharynx (1), le larynx (1), l'hypopharynx (3) ou des adénopathies sans porte d'entrée (2). Une chimiothérapie première par TPF a été réalisée chez 8 patients (32%), 16 (64%) ont reçu ≥ 7 cycles de cétuximab

et tous ont eu 100% de la dose de radiothérapie. Le suivi médian est de 7,7 mois. La durée médiane de traitement était de 53 jours (35-77) sans interruption pour 42% des malades. Les interruptions sont apparues après une dose moyenne de 40 Gy (21-52). Les réactions acnéiformes cutanées maximales sont apparues en moyenne au 20ème jour (7-55) après la première perfusion (grade ≥ 3 pour 2 patients). Les réactions cutanées maximales dans le champ de traitement apparaissaient en moyenne au 40ème jour (14-70) avec des grades ≥ 3 pour 10 d'entre eux. Des antibiotiques (le plus souvent des tétracyclines) ont été administrés à 19 patients (76%) et le recours aux morphiniques a été nécessaire pour 12 malades (48%). Finalement, la combinaison radiothérapie et cétuximab est associée à un fort taux de radiodermite dans les champs de traitement. Cependant, tous les patients ont reçu la dose complète de radiothérapie avec des arrêts acceptables grâce à la gestion précoces des toxicités.

DE LA PHYSIQUE

Le groupe des physiciens travaille sur l'intercomparaison de la planification dosimétrique en RCMI (irradiation en modulation d'intensité) suite à un premier travail. Les résultats ont amené à reconsidérer la méthode d'intercomparaison afin de favoriser des recommandations. Un cas ORL a été entièrement délinéé par le Pr Vincent GREGOIRE. Deux dosimétries seront demandées,

l'une s'appuyant sur chaque pratique locale et la seconde en respectant des contraintes particulières. La question étant de savoir si l'imposition de contraintes améliore l'homogénéité intercentres. La prescription est prévue en un seul temps 69 Gy PTVT / 55,5 Gy PTVN. Les membres du GORTEC recevront un protocole et un fichier au format Dicom RT

accompagné d'un questionnaire. Les résultats seront exportés aussi au format DICOM RT afin de faciliter les analyses comparatives. Une discussion sur les résultats, au sein du GORTEC précèdera toute conclusion ou recommandation. Ce travail sera ensuite publié.

R.GARCIA,

r.garcia@isc84.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 notre indépendance éditoriale.