

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

AVRIL
2015
Semestriel

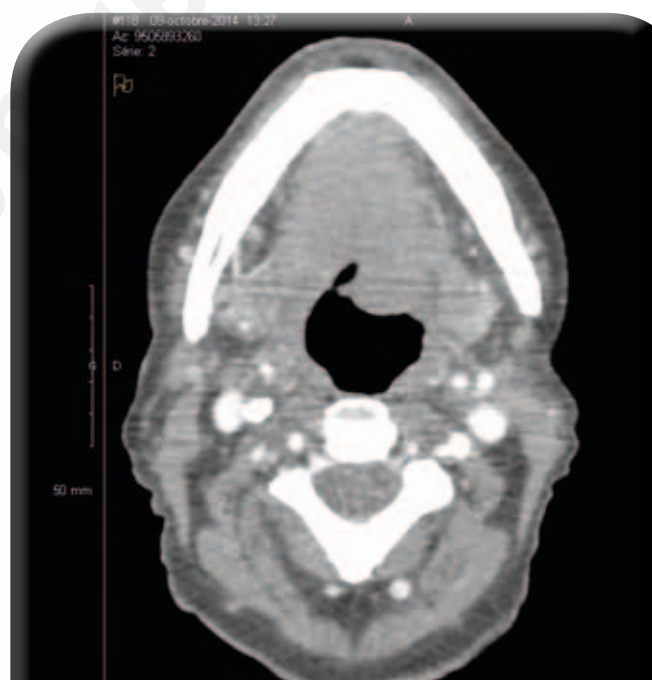
NUMERO 10

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image

SOMMAIRE

Directeur de la publication

Pascale Raoul

Rédacteur en chef

Yoann Pointreau

Comité de rédaction

A. Auperin (Villejuif)
F. Bidault (Villejuif)
P. Blanchard (Villejuif)
P. Boisselier (Montpellier)
C. Borel (Strasbourg)
J. Bourhis (Lausanne)
A. Coutte (Amiens)
D. Cupissol (Montpellier)
R. Garcia (Avignon)
P. Gorphe (Villejuif)
J. Guigay (Nice)
F. Janot (Villejuif)
F. Jégoux (Rennes)
H. Le Caer (Draguignan)
L. Martin (Le Havre)
C. Mertens (Bordeaux)
C. Ortholan (Monaco)
Y. Pointreau (Le Mans)
S. Racadot (Lyon)
X.S. Sun (Montbéliard)
Y. Tao (Villejuif)
S. Temam (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 & Le mot du Président	3	Y. POINTREAU & J. BOURHIS
Départ en retraite de Claude Tuchais	3	É. BARDET
Fonctionnement du conseil scientifique	4	S. TEMAM
Collaboration groupe radiologues	4	F. BIDAULT
Collaboration groupe physiciens	4	R. GARCIA
GETTEC	5	S. TEMAM
Programme des journées de janvier 2015	6	
Les essais terminés	7	
Essai TPEX	7	J. GUIGAY
Essai 2004-01 - IMRT	9	P. BLANCHARD, A. AUVERIN, N. VINTONENKO
Essais de réirradiation	11	F. JANOT, L. MARTIN
Les essais en cours	12	
Essai 2010-02 - BIBW 2992 (afatinib)	12	S. RACADOT
Essais ELAN - Essais gériatriques	13	J. GUIGAY, H. LE CAER, C. ORTHOLAN, C. MERTENS
Essai TPEXtreme	15	J. GUIGAY
Le programme TPA - Étude TAPIS	15	D. CUPISSOL
Les essais en cours de lancement	16	
Étude SALTORL	16	Y. POINTREAU, J.-L. LEFEBVRE, F. ROLLAND, G. CALAIS, O. MALARD
OMET	16	X. S. SUN, J. THARIAT, J. BOURHIS
Phase II de fractionnement du cisplatine	17	C. BOREL
Les essais en projet	18	
L'après essais 2007 : Debio 1143, Pembrolizumab	18	
FoNass	19	F.-R. FERRAND, J. THARIAT, F. JANOT, V. CALUGARU
Projet RORC	19	F. JÉGOUX
Homogénéisation des pratiques en radiothérapie - HARMORL	20	A. COUTTE
Veille bibliographique du Young GORTEC	21	P. GORPHE, A. COUTTE
Arrêt sur image et suivi post arrêt sur image	22	P. BOISSELIER, D. CUPISSOL, L. MARTIN
Prochain RDV et photo du groupe	22	Y. POINTREAU
Synthèse des essais en cours	23	Y. POINTREAU

ÉDITO



Déjà 5 ans d'existence pour ce journal avec la parution de ce dixième numéro du Journal du GORTEC et de l'intergroupe ORL. Il fait suite à la dernière réunion des 15 et 16 janvier 2015 qui a eu lieu comme à l'habitude lors de la période hivernale à Gustave Roussy (Villejuif). Cette réunion marque un double record avec d'une part une participation massive de près de 120 personnes (record et double de la précédente réunion) et d'autre part l'absence de grève SNCF ou Air France ou encore l'invitation de la neige... Le décalage en janvier au lieu de décembre y sera sans doute pour quelque chose.

Un grand merci au comité d'organisation pour le déroulement sans faille de cette réunion et tout particulièrement à Madame Ana Chauvain (fidèle au poste depuis de nombreuses années) et Drs Yungan Tao et Pierre Blanchard. La tenue dans une des salles de l'Institut au lieu de l'habituel Campanile aura contribué au succès tout comme l'excellente soirée-dîner à bord d'une péniche. Comme à l'accoutumée, la qualité des présentations (et la structuration du programme par le conseil scientifique), la richesse des échanges et des discussions auront permis de beaux débats et d'avancer plus amont dans le développement des nouveaux projets.

La réunion aura permis de revenir sur les essais terminés du groupe, ceux en cours et à venir. Elle aura aussi été l'occasion de relancer la veille bibliographique menée par le Young GORTEC et d'avoir une nouvelle conférence invitée par Jean-Pierre Pignon sur les méta-analyses en ORL. Ce numéro poursuit la « une » de couverture avec le concours « arrêt sur image » et son suivi. Cette réunion aura aussi permis de voir l'arrivée d'un groupe de radiologues avec un projet collaboratif et de voir le retour des radiophysiciens qui avaient malheureusement quitté les réunions il y a quelques années. Ce journal poursuit sa pérennité grâce au partenariat avec la revue *Le nouveau Cancérologue* (Intercom Santé) et le soutien renouvelé depuis sa création par les laboratoires Merck Serono. La prochaine réunion est prévue à Montpellier les 18 et 19 juin 2015 pour une nouvelle réunion de l'intergroupe au décours de laquelle vous pourrez retrouver les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 11.

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

LE MOT DU PRÉSIDENT



Chers collègues, chers amis,

Au nom du bureau du GORTEC, je souhaite féliciter et remercier chaleureusement chacun des investigateurs du GORTEC ainsi que nos collègues du GETTEC et du GERCOR pour le formidable dynamisme autour de nos essais cliniques. Grâce à vous tous, grâce aux anciens particulièrement fidèles, grâce aux plus jeunes qui nous rejoignent de plus en plus nombreux, l'année 2014 a été un grand cru et l'année 2015 s'annonce comme particulièrement prometteuse.

En effet, nous avons clos plusieurs essais randomisés et en avons ouvert autant d'autres, dont le large essai international TPExtreme. Plusieurs autres études randomisées dont certaines particulièrement innovantes vont également s'ouvrir en 2015. Les résultats de nos essais 2007-01 et 02 seront particulièrement

attendus par la communauté oncologique ORL internationale, confirmant que nos groupes coopérateurs sont à la pointe de la cancérologie ORL.

Grâce au rapprochement GORTEC-GETTEC-GERCOR nous sommes devenus un intergroupe résolument multidisciplinaire et nous sommes particulièrement enthousiastes à propos des discussions en cours en vue d'un rapprochement avec le groupe ORL de UNICANCER, ce qui ouvre l'opportunité de renforcer et de rendre encore plus performante notre plateforme commune.

Un grand merci pour votre précieuse contribution !

Avec toute mon amitié.

Jean Bourhis
Oncologie Radiothérapie
CHUV Lausanne Suisse
jean.bourhis@chuv.ch



DÉPART EN RETRAITE DE CLAUDE TUCHAIS

Le temps passe, Le GORTEC entre dans sa 16^e année, les statuts ont été publiés dans le *Journal Officiel de la République Française* en mai 1999. Mais l'aventure avait commencé auparavant avec les essais Arcoro et Ranf débutés en 1994. Parmi les premières équipes il y avait, entre autres, le Centre Paul Papin d'Angers avec le Dr Claude Tuchais qui quitte ses fonctions

de Radiothérapeute Oncologue cette année pour une retraite bien méritée. Je connais Claude depuis toutes ces années et je tiens à témoigner ici de sa fidélité inconditionnelle. Toujours présent aux réunions, incluant régulièrement ses patients dans nos études, soutenant les projets à long terme, il aura été un acteur important dans le développement du groupe. Sa discrétion ne cachait pas la rigueur

de son travail, la conformité de ses traitements avec les protocoles imposés, la qualité des données fournies en temps voulu, le suivi assidu des patients. Membre du bureau, ses conseils et son expérience clinique nous rappelaient à l'ordre quant à la faisabilité de nos projets et de leur impact sur les patients. Au nom du Président du Gortec, au nom de nous tous, cher Claude, je tiens à te remercier chaleureusement et je te souhaite tout le meilleur pour la suite. Les portes du groupe te restent grandes ouvertes. Je souhaite aussi que la jeune génération suive ton exemple pour fédérer les uns et les autres et pérenniser cette activité de recherche clinique au sein du GORTEC.

Avec toute mon amitié,

Nantes le 25 mars,
Étienne Bardet

FONCTIONNEMENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Les objectifs du conseil scientifique sont :

- soutenir les propositions de nouveaux projets en termes de conseils d'ordre scientifique ;
- proposer des voies d'amélioration méthodologique ;
- proposer des nouvelles stratégies et motiver les membres de l'Intergroupe à développer des nouvelles approches cliniques ;
- établir le programme des réunions biannuelles de l'Intergroupe ORL.

Il ne faut donc pas hésiter à envoyer des synopsis très tôt dans la démarche de conception de la recherche pour bénéficier de son appui.

Les membres pour chaque groupe sont :

- pour le GETEC : S. Temam (coordonnateur) et F. Jégoux ;
- pour le GORTEC : Y. Pointreau et P. Blanchard ;
- pour le GERCOR : B. Chibaudel et F. Huguet.

Ce conseil scientifique se réunit au rythme de 4 téléconférences ou réunions physiques par an précédées de 2 appels à projets et appel à communication. Des réunions supplémentaires sont possibles en cas de nécessité (appel d'offre...). Des rappels email seront envoyés pour les dates limites de soumission au conseil scientifique.

Après discussion des projets d'études, des recommandations écrites sont transmises aux porteurs des projets. La participation des porteurs de projets à la téléconférence est aussi envisageable pour optimiser la discussion. Les téléconférences sont aussi ouvertes aux membres du Bureau Intergroupe.

Pour être sûr d'avoir suffisamment de participants à la téléconférence, des suppléants doivent être identifiés pour chaque groupe.

La participation d'un statisticien/méthodologiste serait souhaitable.

Vous allez être contactés par notre webmaster pour communiquer les détails de dépôt de vos projets en ligne via gortec@orange.fr afin de les rediriger vers le conseil scientifique. Le site de l'Intergroupe ORL est également en cours de développement et sera disponible bientôt.

COLLABORATION GROUPE RADIOLOGUES

FRANÇOIS BIDAULT, VILLEJUIF

Quatre radiologues spécialisés en imagerie ORL ont présenté les nouvelles techniques d'imagerie disponibles pour la caractérisation des lésions, le suivi pendant le traitement et la détection des récidives.

- **François Bidault** est radiologue à Gustave Roussy (Villejuif), membre du bureau du CIREOL (Société francophone d'imagerie tête et cou), également inscrit en première année de thèse de sciences avec pour sujet de recherche la TEP-IRM. Il a exposé l'intérêt du scanner double énergie pour l'amélioration de la visibilité des carcinomes ORL et pour l'étude des cartilages laryngés.

- **Samy Ammari**, radiologue à Gustave Roussy (Villejuif), a montré l'intérêt des techniques d'analyse de texture tumorale au scanner et la corrélation, pour certaines publications, entre la texture des tumeurs et la survie des patients.

- **Arthur Varoquaux** est radiologue au CHU la Timone (Marseille),

membre du bureau du CIREOL. Il a soutenu une thèse de science en 2014, portant sur les big data et la TEP-IRM. Il a exposé l'intérêt de l'imagerie multimodale en carcinologie ORL.

- **Sophie Espinoza** est radiologue au CHU Bicêtre (Kremlin-Bicêtre), actuellement en 3^e année de thèse avec pour sujet d'étude l'imagerie fonctionnelle des tumeurs ORL. Elle a exposé l'intérêt de l'imagerie multimodale multiparamétrique pour la caractérisation des tumeurs ORL (écho-élastographie, IRM diffusion et perfusion), l'apport du scanner de perfusion pour la prédiction de la survie des cancers ORL, l'intérêt de l'IRM IVIM et perfusion pour la prédiction de la réponse à la radiochimiothérapie dans les cancers de l'oropharynx.

Le groupe de radiologues propose son soutien méthodologique pour la constitution des essais en oncologie ORL et le rapprochement de l'imagerie avec l'intergroupe ORL.

COLLABORATION GROUPE PHYSICIENS

ROBIN GARCIA, AVIGNON

Prérequis et assurance qualité pour une radiothérapie adaptative ORL.

En dehors de cas extrêmes, l'adaptation de l'irradiation aux variations anatomiques ORL n'est pas communément appliquée actuellement. Des études cliniques devront établir les intérêts et les risques de cette sophistication complexe. Cependant, l'ensemble des outils nécessaires sont en train d'apparaître pouvant, d'ores et déjà, permettre de mettre en place des procédures adaptatives : contourage automatique, fusion élastique, déformation des images et des contours, transformation des distributions de dose, analyses de DVH cumulés. Cependant, des travaux de comparaisons alertent sur les différences significatives entre les logiciels fournis. Les volumes et les doses calculés seraient différents.

Il conviendrait, d'ores et déjà, d'établir les pré-requis techniques et méthodologiques nécessaires à la mise en œuvre d'une radiothérapie adaptative. Il faudrait aussi établir l'Assurance Qualité permettant d'évaluer les outils et d'émettre les recommandations.

Un groupe de physiciens médicaux a contribué à la dynamique du GORTEC en travaillant sur les aspects Assurance Qualité de la radiothérapie avec Modulation d'Intensité (IMRT). Des travaux très concrets d'intercomparaison ont été organisés avec notamment l'utilisation d'un fantôme spécifique défini et produit par l'association.

La réactivation d'un groupe de physicien est amorcée en s'appuyant sur quelques personnes expérimentées puis en sollicitant tous ceux qui, par leurs équipements et leurs intérêts, pourront contribuer aux travaux en communs. Les premiers travaux consisteront à recenser les outils concernés à disposition et à recenser les articles spécifiques. Des recommandations devront être établies en concertation avec les radiothérapeutes. À cet effet, un groupe de radiothérapeutes référents est missionné pour investiguer les aspects cliniques et contribuer aux domaines communs, avec les physiciens, pour les travaux à venir. L'homogénéisation des irradiations ORL est actuellement en cours de travaux de comparaisons qui concerneront aussi l'adaptation.

GETTEC

S. TEMAM, VILLEJUIF

Stéphane TEMAM

stephane.temam@gustaveroussy.fr

Le GETTEC a terminé certaines études prospectives.

■ Valeur prédictive négative du TEP sur le risque ganglionnaire après radiochimiothérapie

Le but est d'étudier la valeur du PET-FDG dans la prédiction de la réponse ganglionnaire après un traitement par radiochimiothérapie concomitante ou radiothérapie-Erbitux dans les cancers avancés de la tête et du cou en regardant la valeur prédictive négative (VPN) du TEP scanner pour établir l'envahissement ganglionnaire dans le cadre d'un résidu ganglionnaire persistant à 3 mois en comparaison au *gold standard* (curage). Les enregistrements sont terminés. La VPN de la TEP est de 100 %. Quatorze curages sur 48 auraient pu être évités chez les patients avec ganglions non hypermétaboliques sur la TEP.

■ MARGES-ORL

Étude prospective menée sur 27 centres, dont l'objectif était de déterminer l'intérêt de l'étude des marges moléculaires pour les patients ayant un carcinome épidermoïde T1 ou T2 de la cavité buccale.

Au total, 310 patients ont été inclus entre 2005 et 2009 avec 211 spécimens exploitables chez les patients éligibles après analyse histologique exhaustive. Au sein de ces spécimens, la tumeur était informative dans 132 cas (soit 63 %) permettant l'analyse des marges en biologie moléculaire. Pour 6 cas, le diagnostic moléculaire était douteux. Pour 103 cas, les marges étaient négatives, et pour 23 cas elles étaient positives.

On note plusieurs déviations majeures au protocole (17/103 patients dans le groupe marges négatives qui selon le protocole ne devaient pas recevoir de traitement complémentaire, 2/23 dans le groupe marges positives qui devaient en recevoir un).

Le suivi médian est de 4,8 ans. On retrouve 72 % d'hommes, fumeurs > 15PA dans 60 % des cas, sans intoxication éthylique dans 60 % des cas, surtout pT1 (66 %) et pN0 (84 %).

L'objectif principal est atteint car le contrôle local est de 4,9 % à 5 ans (IC : 1,9-12,1 %) dans le groupe ayant des marges moléculaires négatives et sans traitement complémentaire post-opératoire.

L'objectif secondaire est atteint car dans le groupe guidé par la biologie moléculaire, le contrôle local à 5 ans était significativement meilleur (6,4 %, contre 14,1 %) que dans le groupe non guidé par la biologie moléculaire. Quatre-vingt-dix patients ont eu une attitude thérapeutique guidée uniquement par la clinique et l'histologie conventionnelle ; 10 d'entre eux ont eu un traitement adjuvant (11 %).

Cent trente-deux patients ont eu un traitement guidé par la biologie moléculaire. Trente-huit d'entre eux ont eu un traitement adjuvant (29 %). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les paramètres cliniques et histologiques.

Le diagnostic moléculaire est plus facile aujourd'hui car il existe dans beaucoup de centres des plateformes de biologie moléculaire qui peuvent standardiser le test mais le protocole nécessiterait un investissement important des anatomopathologistes. Le protocole semble difficilement applicable à la chirurgie robotisée car les marges doivent être prélevées sans coagulation. Pour la suite, il n'y a pas réellement de possibilité d'envisager un essai randomisé car les effectifs sont faibles. Cependant, compte tenu des résultats intéressants il serait dommage de ne pas donner suite au programme, car il s'agit d'un travail original et il apparaît possible d'améliorer le contrôle de la maladie chez des patients au bon pronostic.

Il faudrait donc mettre en place une étude médico-économique observationnelle multicentrique avec les tests réalisés dans chaque centre pour confirmer ces résultats et permettre le passage en routine de ce test.

■ CESOTEST-DEPISTORL

Étude s'adressant aux sujets éthylo-tabagiques sévères. Étude randomisée de dépistage des cancers ORL et œsophagiens comparant examen clinique + brossage pharyngo-œsophagien (OPB) versus simple observation. L'étude a été clôturée sans avoir atteint le nombre attendu de sujets. Neuf cent quatre-vingt-dix-sept individus ont été randomisés dans le bras dépistage, pour lesquels 1 420 brossages ont été proposés (pour 723 individus). Le brossage n'est pas simple et pas forcément bien toléré, on note 102 échecs (53 nausées, 31 refus, 18 autres). Finalement, 1 300 brossages sont analysables sur 664 individus dont 77 % hommes, moyenne d'âge 51 ans, tabac 32PA, 50 % buveurs actuels (90 US/sem).

Les résultats cytologiques sont 89 % normaux, 1,3 % suspects (17 examens), aucun malin, 10 % insuffisants. Trois tumeurs ont été diagnostiquées (sinus piriforme, 1 OPX dysplasie, 1 dysplasie laryngée).

Toutes étaient déjà détectées par l'examen clinique standard. Parmi 8 patients avec une tumeur maligne diagnostiquée à l'examen clinique, 4 brossages réalisés retrouvaient 1 OPB suspect, 2 OPB normaux, 1 OPB insuffisant. Parmi 6 patients avec une lésion précancéreuse diagnostiquée cliniquement, un seul OPB était suspect.

La sensibilité du test est inférieure à 20 %, la spécificité est entre 98 et 100 %

A priori, il n'y a donc pas d'intérêt à effectuer des brossages pharyngo-œsophagiens de dépistage chez les sujets alcoolotabagiques sévères.

Et d'autres études sont en cours.

- Adénopathies prévalentes : étude observationnelle d'enregistrement des N3.
- RACKAM : antécédent de tonsillectomie et cancer de l'oropharynx.
- Étude OSNA : recherche automatisée de CK19 pour le diagnostic de l'envahissement micrométastatique en extemporané.
- PENTOCLO.
- STIC GANGLION SENTINELLE.

Le groupe de travail sur le robot se poursuit. Une base de données commune a été ouverte depuis 2008 et soutenue par le GETTEC.

En 2011, 200 patients étaient enregistrés dans 20 centres. De 2011 à 2013 il y a eu la poursuite de l'exploitation de la base de données. Depuis 2014, réalisation d'une nouvelle base de données commune Excel/Access avec des items spécifiques pour les cancers de l'hypopharynx, les cancers de la margelle laryngée et portant sur la voix et la déglutition.

Ce groupe a déjà fait 3 publications et plusieurs communications orales dans des congrès nationaux et internationaux. D'autres actions sont prévues hors cancérologie.

Les événements GETTEC à venir sont la journée GETTEC de dissection anatomique et une Session d'Aide Méthodologique recherche clinique en Cancérologie ORL (l'objectif de cette session est de bénéficier d'un travail intensif sur une demi-journée avec l'aide de méthodologistes expérimentés en ORL et d'investigateurs pour faire progresser un projet de recherche clinique en ORL. Un appel à projet sera envoyé par email pour sélectionner 3 ou 4 projets).

PROGRAMME DES JOURNÉES DE JANVIER 2015

Jeudi 15 janvier 2015

13h00 > 18h00

- Accueil et bienvenue (Y. Tao, P. Blanchard).
- Fonctionnement du conseil scientifique intergroupe ORL (S. Temam, J. Bourhis, J. Lacau St Guily).

ESSAIS TERMINÉS/NOUVEAUX RÉSULTATS

Modérateur : D. De Raucourt

- Phase III randomisée – RT-Erbitux® GORTEC 2009-01 (Y. Tao).
- Essai TPEx résultats définitifs (J. Guigay).
- Phase II de Réirradiation post-op et tumeurs en place : résultats et quels prolongements à la phase II ? (F. Janot, L. Martin).

ESSAIS EN COURS

Modérateur : M. Alfonsi

- TPExtreme : phase III Extreme vs TPEx 1^{re} ligne métastatique/rechute (J. Guigay, A. Auperin, J. Bourhis).
- TAPIS : phase I, TPA en induction ; Taxotère®-cisplatine-afatinib (D. Cupissol).
- Phase III : afatinib après RT-CT post-opératoire : GORTEC 2010-02 (S. Racadot).
- Phase III GORTEC 2004-01 randomisée IMRT versus RT 3D (A. Auperin, P. Blanchard, J. Bourhis).
- Programme PAIR VADS : ELAN (coordination J. Guigay), ELAN-Oncoval/ELAN-FIT (J. Guigay), étude randomisée ELAN RT (C. Ortholan), ELAN-UNFIT (H. Le Caer).

NOUVEAUX ESSAIS QUI DÉBUTENT, PRÉSENTATION SYNTHÉTIQUE

Modérateur : F. Rolland

- SALTORL : préservation laryngée : phase III induction versus concomitant (Y. Pointreau, G. Calais, J.-L. Lefebvre, F. Rolland, D. Malard).
- OMET : stéréo-RT des patients oligométastatiques : (J. Thariat, X.S. Sun, J. Bourhis).
- RADAR : traitement préventif avec cycline et corticoïde des effets cutanés de cetuximab + radiothérapie (R.-J. Bensadoun, E. Lartigau).
- Phase II randomisée RT cisplatine 100 versus weekly fractionné (C. Borel).

DISCUSSION : REMPLACEMENT DES ESSAIS GORTEC 2007-01 & 2007-02 VERSUS NOUVELLES APPROCHES

Modérateur : J. Bourhis

- Meilleurs bras des essais GORTEC 2007-01 et 2007-02 versus nouvelles approches ?
- Debio 1143 combiné à la RT (J. Bourhis).
- Pembrolizumab (anti-PD1) (J. Bourhis).
- Patients N2b-3 discussion/proposition (Y. Tao).

Vendredi 16 janvier 2015

8h30 > 10h45

- Assemblée générale du GORTEC.
- Conférence invitée : Dr J.-P. Pignon : méta-analyses en ORL, bilan et perspectives.
- Point Journal du GORTEC (Y. Pointreau).
- Veille bibliographique (P. Gorphe, A. Coutte).

NOUVELLES PROPOSITIONS ET SUIVI DES AUTRES ESSAIS

Modérateur : F. Janot

- Imagerie, perspectives techniques et collaboration (F. Bidault).
- Analyse fonctionnelle des relations dose/toxicité (P. Blanchard).
- RORC : rééducation précoce de la déglutition chez les patients traités en RT (F. Jégoux).
- Torphynx (P. Gorphe).
- SaGSiT-FoNass : radiochimiothérapie glandes salivaires REFCOR (F. Janot, V. Calugaru, J. Thariat).

11h00 > 12h45

PARTIES SPÉCIFIQUES GORTEC ET GETTEC (SÉPARÉE)

POUR LE GORTEC : MODÉRATEUR : M. LAPEYRE

- Nasopharynx : désescalade de RT (dose/volume) après CT d'induction (Y. Tao).
- Homogénéisation des pratiques en termes de radiothérapie (A. Coutte).
- Prérequis et assurance qualité pour une radiothérapie adaptative ORL (R. Garcia).
- Assurance de qualité de la radiothérapie dans les essais en cours (Y. Tao, N. Vintonenko).

POUR LE GETTEC

- Bilan et perspectives des études en cours.
- Projet de PHRC chirurgical portant sur les carcinomes épidermoïdes cutanés de l'extrémité céphalique à risque ganglionnaire élevé (G. Poissonnet).

BILAN ESSAIS GORTEC 2007-01 ET 2007-02

Les deux essais GORTEC 2007-01 et 2007-02 détaillés dans les précédents journaux sont désormais clos. Ils ne vont pas faire l'objet d'une présentation dans ce journal car les données doivent terminer d'être collectées et surtout d'être analysées. Simplement, pensez à renvoyer rapidement vos fiches de CRF pour avoir les données le plus tôt possible afin de se projeter dans l'avenir avec la mise en place de nouveaux essais tenant compte des résultats des meilleurs bras. Une présentation détaillée sera faite dans les prochains numéros du journal.

ESSAI TPEX

J. GUIGAY, Nice

Joël Guigay

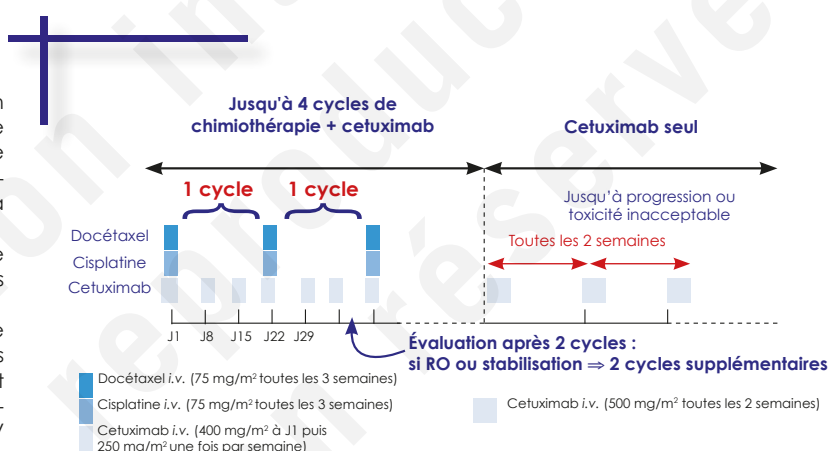
joel.guigay@nice.unicancer.fr

L'essai TPEX (**figure 1**) est un essai de phase II européen (France, Belgique) évaluant le schéma TPEX en 1^{re} ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants. Le critère principal était le taux de réponses tumorales objectives à 12 semaines de traitements (4 cycles).

Cinquante-quatre patients ont été inclus entre septembre 2009 et mi-février 2011 par 15 centres (52 hommes, 2 femmes).

L'âge moyen était de $57,7 \pm 7,3$ ans. Soixante-quatorze pour cent des patients présentaient un PS à 1 et près de 70 % étaient métastatiques. Vingt-deux pour cent des patients présentaient une localisation tumorale initiale de l'oropharynx, dont 25 % avaient un statut HPV p16 positif. Près de 65 % des patients avaient reçu une chimiothérapie à base de platine antérieurement. Seulement 22 % des patients n'avaient pas reçu de traitement antérieurement. Le délai moyen entre le diagnostic de la maladie initiale et de la rechute était de $2,54$ années $\pm 2,51$ années.

Le **tableau 1** présente les taux de réponse obtenus dans la population en intention de traiter des 54 patients. Vingt-quatre patients (44,4 %) ont présenté une réponse partielle confirmée 6 semaines plus tard, et près de 35 % une stabilité de la maladie, élevant à près de 80 % le taux de patients avec une maladie contrôlée après 4 cycles de traitement par TPEX. Le taux de réponse objective globale était de 44,4 % (IC95 % : 30,9-58,6). Le taux de meilleure réponse globale qui prend en



compte uniquement les réponses confirmées, a atteint 51,9 %.

Concernant la survie, la survie sans progression (PFS) moyenne était de $7,7 \pm 0,7$ mois et la médiane 6,21 mois [95 % CI : 5,35-7,16].

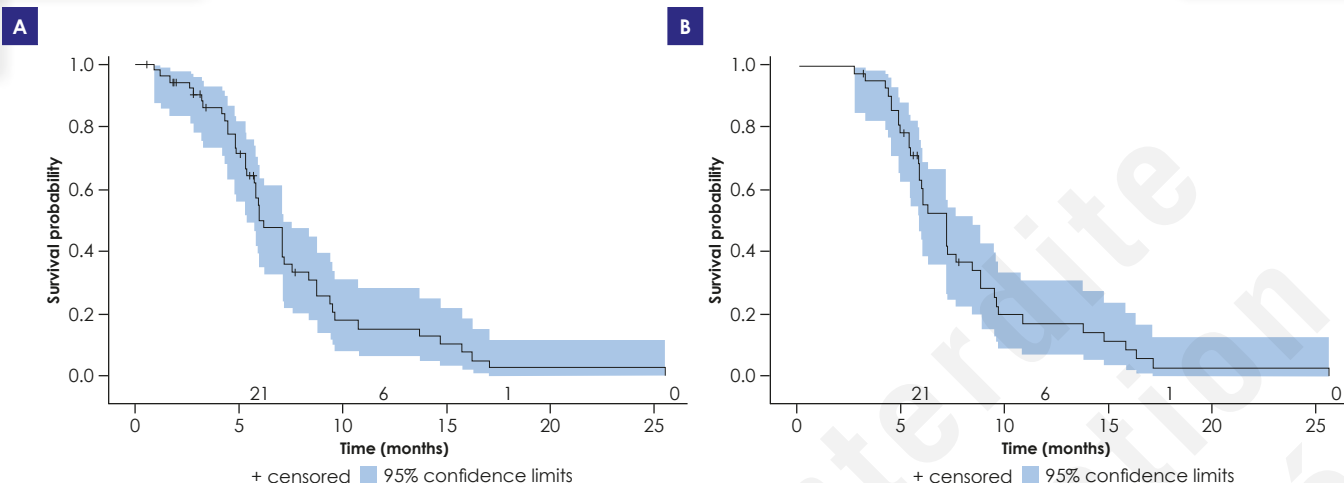
Dans la population de patients traités par cetuximab en maintenance (n = 43), la PFS moyenne et médiane étaient supérieures avec $8,3 \pm 0,8$ mois et 7,13 mois [95 % CI : 5,78-8,38], respectivement.

La **figure 2** illustre la PFS sur la population ITT et sur la population capable de débiter la maintenance à la semaine 12 (N = 43).

Figure 1 : Design de l'essai TPEX

	PATIENTS INCLUS (N=54)		PATIENTS ÉVALUABLES À 12 SEMAINES (N=48)	MEILLEURE RÉPONSE GLOBALE (N=54)	
	n	(%)	(%)	n	(%)
Non évaluable	6	11,1	0,0	2	3,7
Réponse complète (RC)	0	0,0	0,0	0	0,0
Réponse partielle (RP)	24	44,4	50,0	28	51,9
Maladie stable (S)	19	35,2	39,6	22	40,7
Maladie contrôlée (RC+RP+S)	43	79,6	89,6	-	-
Progression	5	9,3	10,4	2	3,7
TAUX DE RÉPONSES OBJECTIVES (RC+RP)	24	44,4	50,0	28	51,9
(IC95%)		(30,9-58,6)	(35,2-64,8)		

Tableau 1 : Réponses à 12 semaines et meilleure réponse globale pendant le traitement TPEX



Time (months)	0	6	12	18	26
No at risk	54	21	6	1	1

Time (months)	0	6	12	18	26
No at risk	43	21	6	1	1

Figure 2 :

Courbes Kaplan-Meier de PFS sur la population ITT (A) et sur la population capable de débiter la maintenance (B)

Concernant la survie globale (OS), la moyenne était de $16,5 \pm 1,6$ mois et la médiane de 14 mois [95 % CI : 11,3-17,0].

De même que pour la PFS, dans la population traitée par cetuximab en maintenance, la moyenne et médiane OS étaient supérieures avec $19,2 \pm 1,7$ mois et 16,8 mois [95 % CI : 13,3-20,4], respectivement.

La **figure 3** illustre la OS sur les 2 populations.

Le critère principal a été atteint avec un taux de réponse objectif de 44,4 % après 4 cycles de traitement.

Les résultats sur la survie sont également prometteurs.

Par ailleurs, le traitement semble bien toléré avec peu de toxicités de grade 3/4 et peu d'événements inattendus. Les événements indésirables de grade 3/4 les

plus fréquents étaient les toxicités cutanées (13 %) et les neutropénies (20,4 %).

Trois décès non liés au cancer sont survenus après une embolie pulmonaire, un sepsis sur tube de gastrostomie et une pneumonie.

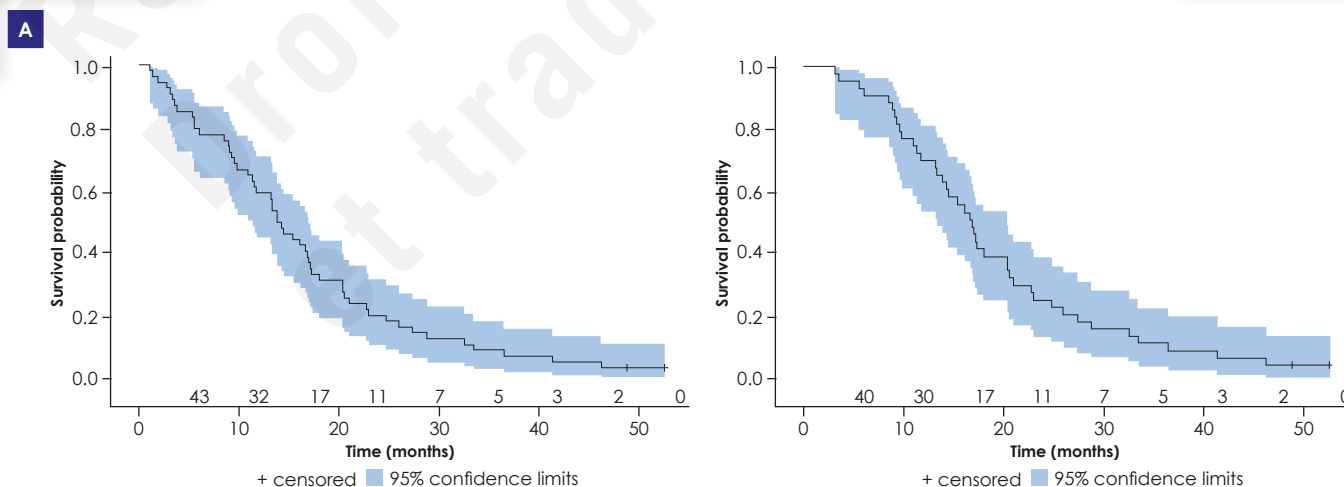
Le traitement TPEx a montré des résultats intéressants en 1^{re} ligne de traitement chez des patients en bon état général (PS < 2) atteints de cancer ORL récidivant ou métastatique.

Nous espérons une confirmation de ces résultats dans l'étude TPExtreme actuellement en cours et comparant TPEx à EXTREME.

Un article a été soumis au JCO et est actuellement en relecture.

Figure 3 :

Courbes de survie globale de Kaplan-Meier sur la population en ITT (A) et la population capable de débiter la maintenance (B)



Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
No at risk	54	43	32	17	11	7	5	3	2	2

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
No at risk	43	40	30	17	11	7	5	3	2	2

ESSAI 2004-01 IMRT

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

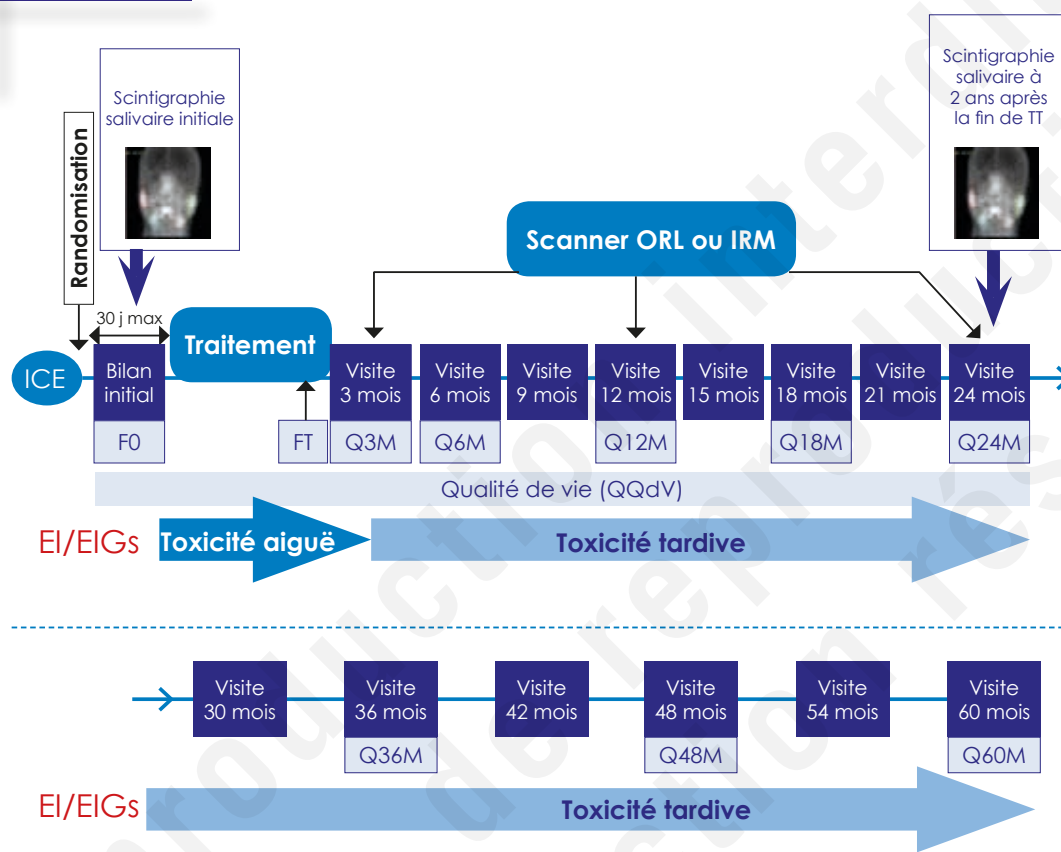


Figure 4 :
Design de l'essai
GORTEC 2004-01

Pierre BLANCHARD
pierre.blanchard@gustaveroussy.fr
Nadejda VINTONENKO
nadejda.vintonenko@gustaveroussy.fr

Cet essai a pour but de comparer la radiothérapie conventionnelle 3D 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 (design, figure 4).

Initialement prévu pour inclure 310 patients avec un objectif de taux de contrôle locorégional à 2 ans, le recrutement a été beaucoup plus lent que prévu, l'IMRT étant devenue le traitement de routine dans certains centres participants (Rennes, Toulouse, Nancy). L'objectif réaliste actuel était de poursuivre cet essai jusqu'à l'inclusion de 160 patients pour pouvoir arrêter l'essai de manière précoce et faire l'analyse selon les critères de jugement secondaires, notamment la toxicité salivaire. Finalement, au moment de la réunion, 188 patients étaient randomisés (figure 5).

Malheureusement, la demande de modification de l'objectif principal (remplacer le taux de contrôle locorégional à 2 ans par la survie sans xérostomie permettant de réduire le nombre de sujets nécessaires) a été refusée par le CPP sous peine de mise en péril de la question posée par l'essai.

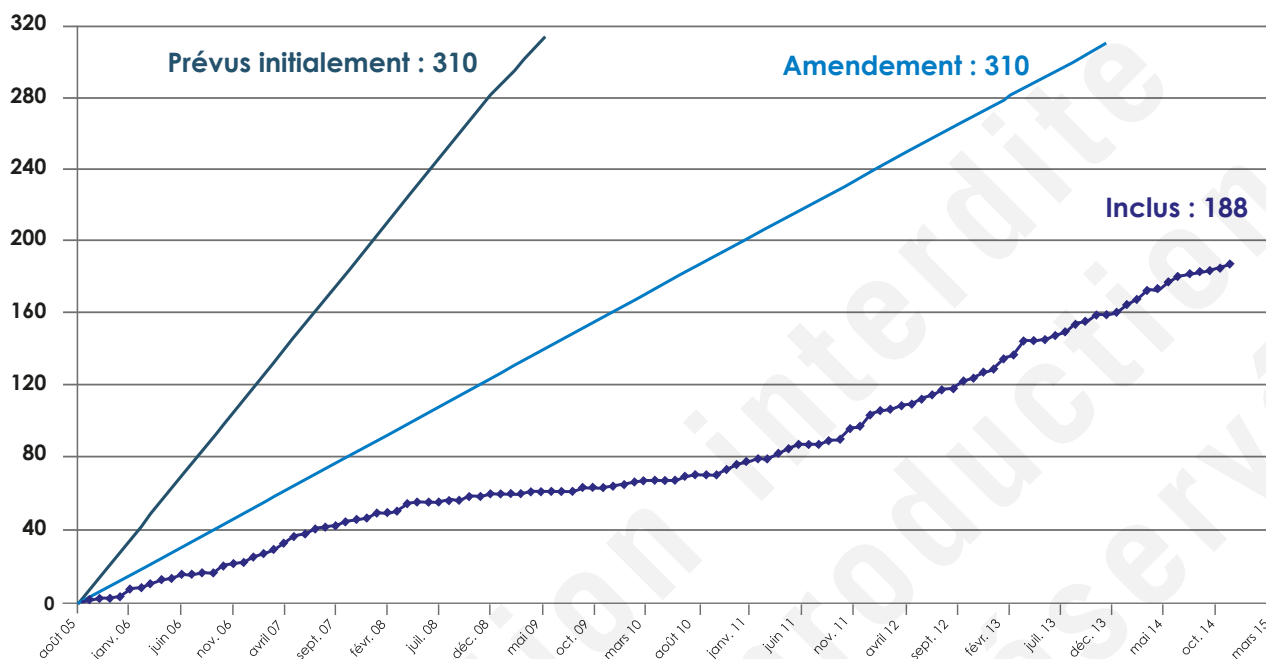
Malgré la participation de nouveaux centres récemment ouverts (Le Mans, Montbéliard, Marseille, Poitiers, Rouen) et le projet d'en ouvrir de nouveaux, le nombre de 310 ne semble pas réaliste.

Une proposition non retenue était de proposer un amendement visant à exiger l'IMRT dans les deux bras. Cela permettait de conserver l'objectif principal de contrôle tumoral, en n'analysant pour le contrôle salivaire que les patients inclus dans la 1^{re} phase de l'essai. Par ailleurs, le monitoring des patients de l'essai est en cours.

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'arrêt de l'essai à la fin de l'année 2014 a été acté lors de la séance plénière. L'analyse sera donc réalisée avec l'ensemble des patients ainsi inclus.

GORTEC 2004-01 : Inclusions du 27/09/2005 au 13/01/2015 : 188 patients



GORTEC 2004-01 : Inclusions par centre au 13 janvier 2015

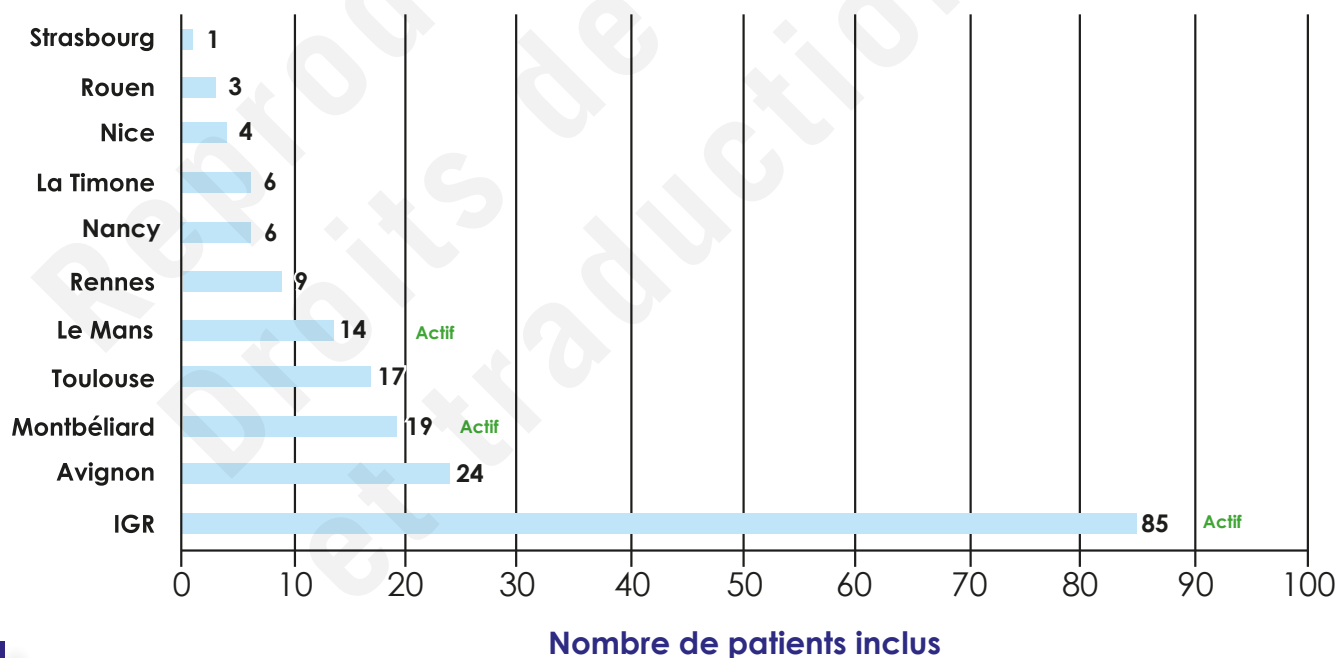


Figure 5 :
Inclusions totales
et par centre
dans l'essai
GORTEC 2004-01

ESSAIS DE RÉIRRADIATION

F. JANOT, Villejuif
L. MARTIN, Le Havre

François JANOT

janot@igr.fr

Laurent MARTIN

laurent.martin76@yahoo.ca

L'intergroupe ORL poursuit sa dynamique, reconnue internationalement, en matière d'essais de réirradiation.

Étude JANORL2 en adjuvant

Après l'essai JANORL1 publié dans JCO et montrant le bénéfice d'une réirradiation adjuvante en cas de facteurs histopronostiques défavorables, 60 patients ont été inclus dans une phase II randomisée testant deux modalités de réirradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures : un schéma d'irradiation conformationnelle (sans IMRT) en hyperfractionnement (radiothérapie bifractionnée (1,2 Gy x 2/jour) avec cetuximab concomitant, en 5 semaines, sans *split*) et un schéma de Vokes avec *split* [radiothérapie plus 5-fluorouracile et hydroxyurée concomitants (1 semaine sur 2) en 11 semaines].

Sept patients ayant été exclus (2 échecs d'inclusion, 1 retrait du consentement, 3 décès prématurés, 1 patient non traité), 53 patients sont « analysables » dont 26 dans le bras Vokes et 27 hyperfractionnement-cetuximab.

Les analyses intermédiaires de toxicité et d'efficacité sont prometteuses pour le bras bifractionné qui est néanmoins parfois difficile à réaliser en routine et l'essai ne comportait pas de modalité de radiothérapie optimisée. La suite est en maturation.

Étude 2008-01 tumeur en place

L'essai GORTEC 2008-01 « essai de phase II de réirradiation bifractionnée avec cetuximab concomitant dans les récidives non opérables en territoire irradié est clos depuis le 23 octobre 2014 après la 50^e inclusion en quatre ans. Initialement l'inclusion de 66 patients sur deux ans était prévue dans cette étude débutée en

octobre 2010 et dont l'objectif principal était d'obtenir un taux de réponses complètes équivalent à celui de l'étude rétrospective du Dr de Crevoisier (37 %) avec un protocole de type vokes et radiothérapie bifractionnée. La période d'inclusion a été prolongée de deux ans, le rythme des inclusions s'est un peu amélioré dans la dernière année mais demeure insuffisant et il est apparu nécessaire de clore les inclusions pour garder à l'étude sa qualité.

L'effectif de 50 patients permettra néanmoins une conclusion statistiquement valide, avec une puissance (risque bêta) plus faible que celle prévue.

Le dernier inclus date d'octobre, il faut donc attendre avril 2015 pour débiter le relevé et l'analyse des résultats.

Un premier enseignement que l'on peut tirer est que le critère principal de frein aux inclusions avancé par les centres participants est le bifractionnement. Il semble cependant utile que le GORTEC continue à se positionner dans ce contexte de réirradiation, qu'il réfléchisse à donner une suite à cette étude.

Sous réserve bien entendu des résultats du 2008-01 dont une partie pourra être présentée en juin, une étude comparant le bifractionné et le monofractionné dans le cadre de la réirradiation pourrait être mise sur pied, peut-être de façon conjointe avec la réirradiation adjuvante postopératoire.

Un élément qui devra être bien pris en compte est la grande hétérogénéité de la population concernée et du type de récidive ainsi que la diversité des habitudes de prise en charge dans chaque centre.

Merci à tous les centres qui ont participé à cette étude et qui ont permis au final d'approcher le nombre d'inclusions prévues et qui ont permis ainsi d'en faire une étude exploitable qui sera publiée.

La suite de l'exemple de patient participant à cette étude est donnée dans la rubrique « suivi de l'arrêt sur image ».

S. RACADOT, Lyon

ESSAI GORTEC 2010-02 BIBW 2992 (AFATINIB)



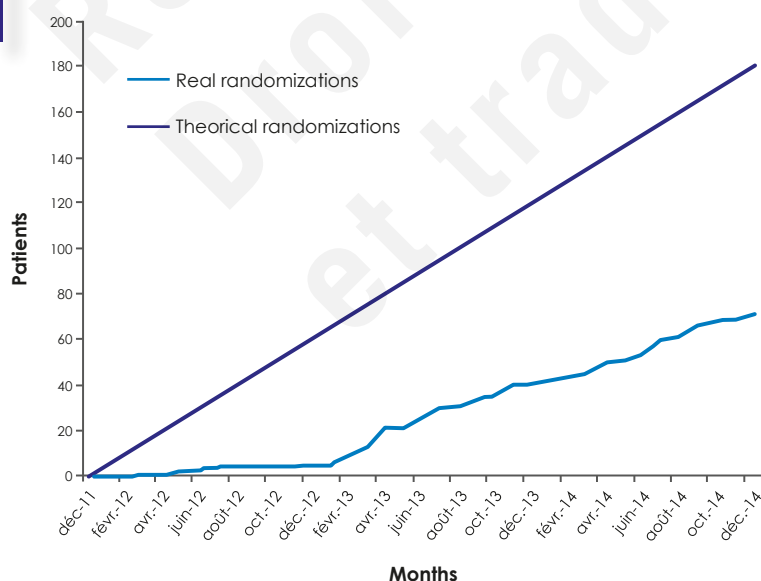
Figure 6 :
Nouveau
Design de
l'essai 2010-02

Séverine RACADOT
severine.racadot@lyon.unicancer.fr

L'essai GORTEC 2010-02 de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évalue l'efficacité du BIBW 2992 (afatinib) en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures.

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.

Figure 7 :
Inclusion dans
l'essai 2010-02



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'essai (figure 6) a été modifié et maintenant l'inclusion et la randomisation ont lieu en même temps et ce après la radiochimiothérapie concomitante.

L'objectif initial est de 300 patients randomisés sur 36 mois. Au 15 janvier 2015 le nombre de patients randomisés est de 72 (figure 7). La période d'inclusion a été prolongée de 24 mois et s'étend jusqu'à fin janvier 2016. Sur les 72 patients randomisés : 17 patients sont après l'année de maintenance (dont 5 patients ont eu une maladie progressive), 24 patients encore sous traitement (9-12 mois de maintenance : 3 patients ; moins de 5 mois de maintenance : 15 patients ; entre 5-9 mois : 5 patients, vient de débuter : 1 patient), 31 patients ont arrêté après la randomisation [3 ont retiré leur consentement (dont 1 pour toxicité attendue), 1 toxicité sévère (SAE) : rupture anévrisme aortique (après 19 jours de traitement), donc non reliée au traitement, 10 toxicités attendues, 7 décisions patients, 1 femme partenaire enceinte, 4 maladies progressives, 1 décision investigateur, 4 raisons inconnues].

Les effets secondaires rapportés en relation avec le traitement sont : diarrhée, toxicité cutanée (prurit, rash), nausées rarement vomissement, fièvre.

Il y a eu aussi 22 SAEs dont 8 SAEs avant le début du traitement ; 9 SAEs non reliés au traitement (incluant femme du partenaire enceinte et rupture anévrisme de l'aorte) ; 5 SAEs en relation avec le traitement (incluant 2 SUSAR : hyperglycémie ; AEG), fatigue + anémie (2), ulcération gastro-œsophagienne (1).

ESSAIS ELAN ESSAIS GÉRIATRIQUES

J. GUIGAY, Nice
H. LE CAER, Draguignan
C. ORTHOLAN, Monaco
C. MERTENS, Bordeaux

Joël GUIGAY

joel.guigay@nice.unicancer.fr

L'étude ELAN (*ELdery heAd and Neck cancer study*), coordonnée par le Pr Guigay, est une étude française, multicentrique, issue de la collaboration des groupes GORTEC-intergroupe ORL, GERICO et de Gustave Roussy. Elle a reçu le support financier de l'INCa, La Ligue contre le Cancer, l'ARC (PAIR VADS 2011) et Merck Serono fournit le cetuximab pour ELAN-UNFIT.

ELAN comprend 4 études, avec comme objectif d'adapter et d'optimiser le traitement des patients de plus de 70 ans atteints de cancers épidermoïdes inopérables de la tête et

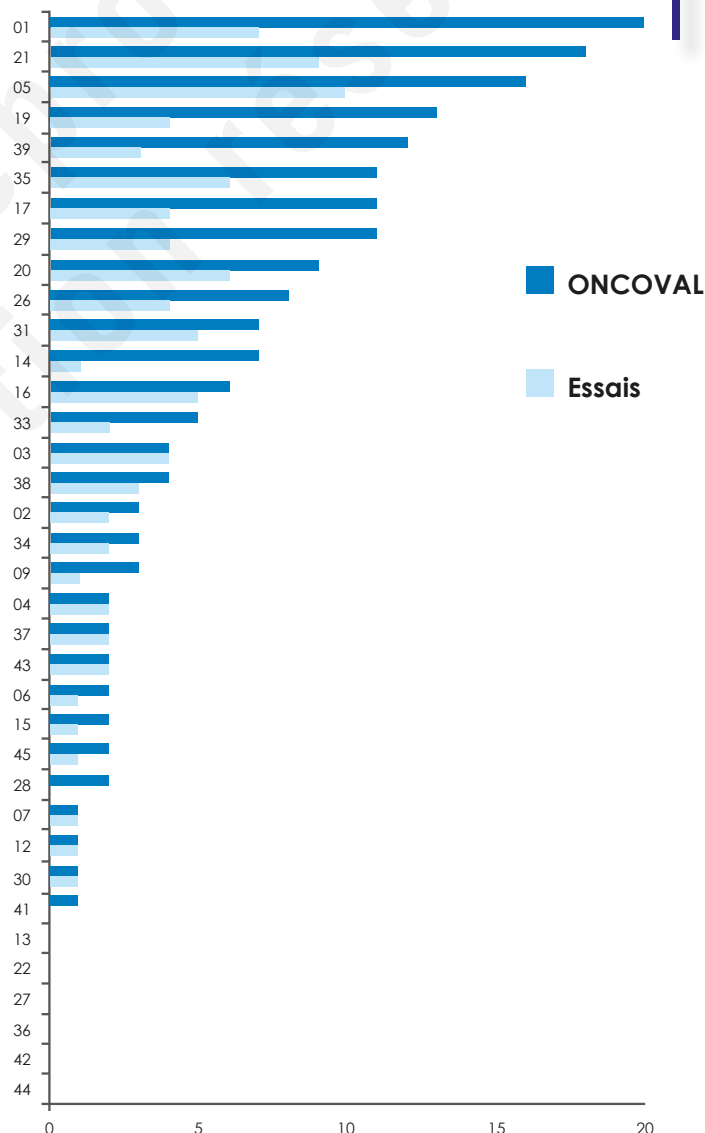
du cou, en fonction de leur état de fragilité défini par une évaluation gériatrique initiale. L'étude ELAN-ONCOVAL permet d'évaluer le degré de fragilité des patients. Elle est suivie de trois essais thérapeutiques selon le stade carcinologique et la présence ou non de fragilités : ELAN-FIT, ELAN-UNFIT et ELAN-RT. L'étude ELAN est ouverte aux inclusions depuis 2013 et compte 38 centres ouverts. La **figure 8** présente la liste des centres ouverts ainsi que leur participation aux essais.

État d'avancement

Les courbes d'inclusion actuelle des essais FIT, UNFIT et RT sont en deçà des courbes théoriques. Il faut poursuivre les

Figure 8 : Liste des centres ELAN ouverts et noms des essais auxquels ils participent. Inclusions par centre

	CENTRE	OUVERTURE	ONCOVAL	FIT	UNFIT	RT	ESSAIS
1	GUSTAVE ROUSSY	11/06/2013	20	1	5	1	35 %
21	NICE CAL	24/09/2013	18	3	1	5	50 %
5	NANCY CAV	08/11/2013	16	1	1	8	63 %
19	FORCILLES	03/10/2013	13			4	31 %
39	ANGERS PAUL PAPIN	14/01/2014	12	1		2	25 %
35	LORIENT CHBS	22/01/2014	11	1		5	55 %
17	AVIGNON STE CATHERINE	27/11/2013	11	1	1	2	36 %
29	TOULON CHITS	19/11/2013				4	36 %
291	TOULON CROIX ROUGE	06/11/2014	11				
20	LE MANS V. HUGO	09/10/2013	9	1	1	4	67 %
26	NANTES GAUDUCHEAU	24/10/2013	8		2	2	50 %
31	VANNES CHBA						
32	VANNES ST VES	15/11/2013	7	2	3		71 %
14	MONTPELLIER VAL D'AURELLE	10/01/2014	7	1			14 %
16	LYON CLB	17/04/2014	6	2	2	1	83 %
33	GD MONTPELLIER	05/12/2013	5			2	40 %
3	DRAGUIGNAN	09/07/2013	4	3	1		100 %
38	GRENOBLE CHU	21/11/2013	4			3	75 %
2	BORDEAUX CHU	15/10/2013	3		2		67 %
34	LYON CHU	25/04/2014	3	1	1		67 %
9	ST CLOUD CURIE	28/10/2013	3		1		0 %
4	MONACO CHPG	26/09/2013	2	1		1	100 %
37	BESANCON	29/07/2014	2			2	100 %
43	MONTBÉLIARD	19/09/2014	2			2	100 %
6	LILLE OSCAR LAMBRET	30/06/2014	2			1	50 %
15	AMIENS CHU	26/05/2014	2	1			0 %
45	CLERMONT CJP	08/01/2015	2		1		50 %
28	STRASBOURG PAUL STRAUSS (RT)	19/12/2013	2				0 %
7	PARIS ST JOSEPH	11/10/2013	1	1			100 %
12	LE HAVRE G. LE CONQUÉRANT	03/10/2014	1			1	100 %
30	TOURS CORAD	13/06/2014	1			1	100 %
41	LEVALLOIS CLINIQUE HARTMANN	04/06/2014	1				0 %
13	TOULOUSE CLINIQUE PASTEUR	17/02/2014	0				
22	PARIS INSTITUT CURIE	27/01/2014	0				
27	STRASBOURG ROBERTSAU	18/12/2013	0				
36	PARIS-TENDON	15/12/2014	0				
42	LE HAVRE ORMEAUX	03/10/2014	0				
44	MARSEILLE TIMONE	17/11/2014	0				
	TOTALs		189	21	22	6	50 %



efforts d'inclusion dans les essais FIT et RT. Dans l'essai UNFIT, il faut plus que doubler le rythme d'inclusion pour tenir les délais imposés par le PAIR VADS.

Protocole ELAN ONCOVAL

C'est une étude en soins courants dont le but est d'évaluer la faisabilité d'une évaluation gériatrique simplifiée réalisée par les oncologues avant traitement par radiothérapie ou chimiothérapie. Il y a 189 patients inclus (figure 9), 38 centres ouverts (19 en 2013 et 19 en 2014), dont 27 ont un gériatre. Deux centres en attente d'ouverture. Vingt-six centres supplémentaires contactés (centres de proximité). L'âge médian des patients inclus est de 79 ans [70-94], avec 73 % d'hommes.

Sur les données disponibles pour 146 patients, on observe que :

- le test G8 est réalisé dans 76 % des cas par l'oncologue ou le radiothérapeute. La durée moyenne de passation est de 5 minutes. Le score est ≤ 14 (c'est-à-dire en faveur d'une fragilité) chez 80 % des patients (117/146) ;
- le test GERICO est réalisé dans 61 % des cas par l'oncologue ou le radiothérapeute. La durée moyenne de passation est de 24 minutes. 70 % des patients ont été classés fragiles (*unfit*) et 30 % (42/146) en vieillissement harmonieux (*fit*) mais si les résultats des tests avaient été interprétés selon les consignes, 15 patients parmi ces 42 auraient dû être classés fragiles ;
- l'évaluation gériatrique approfondie (EGA) a été réalisée chez 83 patients (59 %), plus fréquemment chez les patients classés fragiles après le test GERICO que chez ceux classés en vieillissement harmonieux (respectivement 62 % et 38 %). 81 % sont classés fragiles par l'EGA.

Protocole ELAN UNFIT

Essai randomisé multicentrique de phase III comparant le méthotrexate 40 mg/m² IV hebdo au cetuximab 500 mg/m² IV toutes les 2 semaines, en traitement de 1^{re} ligne de patients de plus de 70 ans ayant un cancer épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou en récurrence et classés fragiles par une évaluation gériatrique dans ONCOVAL. Le cetuximab est fourni par le laboratoire Merck Serono. Le méthotrexate n'est pas fourni.

Le critère principal est un critère composite d'efficacité et de tolérance : la survie sans échec (SSE) définie comme le temps entre la randomisation et le 1^{er} événement parmi progression, arrêt du traitement, perte ≥ 2 points sur l'échelle ADL, décès. Cent soixante-quatre patients doivent être inclus (82/bras). À ce jour 22 patients ont été inclus (13 %), dont 68 % d'hommes. L'âge médian est de 77 ans [72-89].

Trois amendements ont été déposés portant principalement sur :

- l'utilisation de la formule MDRD pour estimer le débit de filtration glomérulaire ;

- l'ajout de recommandations concernant les traitements concomitants comme l'acide acétylsalicylique ;
- l'inclusion possible des patients précédemment traités par EGFR si l'arrêt est > 12 mois avant l'inclusion dans l'étude ;
- la vitesse de perfusion du cetuximab lors de la 1^{re} injection qui ne doit pas dépasser 5 mg/min.

Protocole ELAN RT

L'essai compare chez des patients *unfit*, une radiothérapie avec un fractionnement standard à une radiothérapie hypofractionnée en *split course*. La technique de traitement (IMRT ou RC3D) doit être choisie AVANT la randomisation (critère de stratification).

Le critère d'évaluation est le taux de patients vivants en réponse complète à 6 mois après la fin de la radiothérapie. Deux-cent deux patients doivent être inclus (101/bras).

À ce jour 51 patients ont été inclus (25 %), dont 71 % d'hommes. L'âge médian est de 81 ans [73-95].

Trois amendements ont été déposés portant principalement sur :

- la possibilité d'inclure des patients de PS 2 ;
- l'autorisation d'un nouveau scanner de simulation en milieu de traitement dans les 2 bras ;
- l'ajout d'un objectif secondaire portant sur l'étude du rôle pronostique du statut HPV de la tumeur.

Protocole ELAN FIT

Essai multicentrique de phase II évaluant l'association carboplatine, 5-FU et cetuximab en traitement de 1^{re} ligne de patients de plus de 70 ans ayant un cancer épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou en récurrence et classés *fit* par une évaluation gériatrique dans ONCOVAL. L'objectif principal est d'évaluer le bénéfice clinique en termes de taux de réponses tumorales objectives à la semaine 12 selon les critères RECIST et la morbidité (toxicité de grade ≥ 3 ou diminution de ≥ 2 points sur l'échelle ADL).

Le traitement est constitué de 6 cycles de chimiothérapie associant carboplatine AUC5 J1, 5FU 1000 mg/m² en perfusion continue de J1 à J4 et cetuximab hebdomadaire 400 mg/m² semaine 1 puis 250 mg/m². Les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) doivent être systématiquement administrés en prophylaxie après chaque cycle. La maintenance est constituée de cetuximab 500 mg/m²/15 jours pour les patients en réponse objective ou avec stabilisation après la chimiothérapie. Quatre-vingt-deux patients sont prévus avec une analyse intermédiaire après l'inclusion et l'évaluation de 34 patients.

À ce jour 21 patients ont été inclus (26 %), dont 75 % d'hommes. L'âge médian est de 74,5 ans [71-89]. Quatre amendements ont été déposés portant principalement sur :

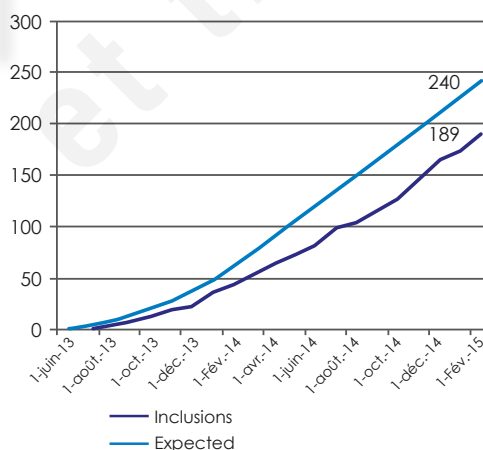
- l'utilisation de la formule MDRD pour estimer le débit de filtration glomérulaire ;
- la mise à jour du RCP du cetuximab concernant la vitesse de perfusion (maximum 5 mg/min lors de la 1^{re} injection).

Quelques points importants pour l'ensemble de l'étude ELAN :

- programme financé par le PAIR VADS (INCa, Ligue, ARC, Cancéropole) ;
- la convention va du 30/01/2012 au 30/09/2016. En raison du retard dans le démarrage du programme (juin 2013), nous allons essayer de négocier un an de plus, soit jusqu'au 30/09/2017 ;
- rythme d'inclusion actuel (sur les 7 derniers mois, de juillet 2014 à janvier 2015) dans les essais et rythme d'inclusion attendu pour finir les inclusions en 09/2017.

Il faut poursuivre les efforts déjà faits dans les essais FIT et RT. Dans UNFIT, il faut plus que doubler le rythme d'inclusion. De plus, Merck Serono envisage de ne plus soutenir ELAN-UNFIT si le rythme des inclusions n'augmente pas significativement.

Figure 9 :
Courbe
d'inclusions
cumulées ELAN-
ONCOVAL au
27 février 2015



ESSAI TPExTREME

J. GUIGAY, Nice

Joël Guigay

joel.guigay@nice.unicancer.fr

L'essai TPExTreme est un essai de phase IIR européen (France, Espagne, Allemagne) sponsorisé par Merck Serono et comparant, en première ligne métastatique, le schéma de référence dans les cancers des voies aérodigestives supérieures métastatiques Extreme au schéma TPEx (figure 10) avec un objectif principal de survie globale. Les critères d'inclusion sont classiques, les critères d'exclusion comportent un traitement préalable par anti-EGFR, une contre-indication au cisplatine.

Les objectifs secondaires seront la survie sans progression, le délai avant progression, les taux de réponse à 12 semaines et globale, et également les toxicités, la qualité de vie et une évaluation médico-économique. Le statut HPV sera recueilli pour les cancers de l'oropharynx.

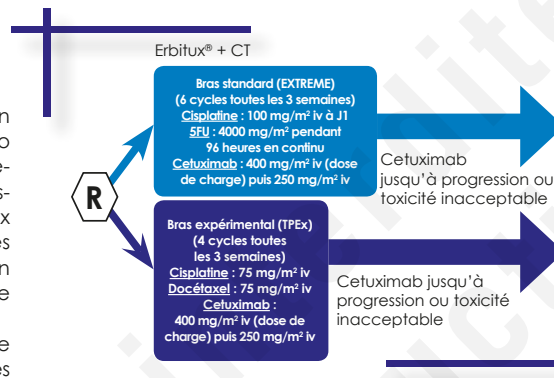


Figure 10 : Schéma de l'étude TPExTreme GORTEC 2014-01

Cet essai prévoit d'inclure 416 patients d'ici à fin 2016. Les mises en place ont commencé et les premiers patients sont inclus.

ÉTUDE TAPIS

(TAXOTERE® AFATINIB PLATINE INDUCTION SCHEDULE)

D. CUPISSOL, Montpellier

Didier CUPISSOL

didier.cupissol@icm.unicancer.fr

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). Son 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 1^{re} et 2^e 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 comparent un traitement par afatinib versus du cetuximab chez des patients en récurrence locale ou métastatique d'un carcinome épidermoïde des VADS ayant déjà reçu du cisplatine soit en deuxième ligne. Dans cette étude l'afatinib est efficace chez des patients en récurrence 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 le fait que le cisplatine et le docétaxel d'une part et l'afatinib d'autre part ont une efficacité démontrée dans les cancers ORL mais la tolérance de leur association n'est pas connue.

L'objectif de l'étude 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). Au moment de la réunion, trois patients ont été inclus à Montpellier. Même si les résultats cliniques sont intéressants, l'étude a dû être arrêtée selon les normes protocolaires dans la mesure où 2 DLT ont été déclarées. Les dossiers ont donc été revus dans le cadre de l'IDMC. Le comité a souligné la nécessité de ne pas interrompre définitivement l'essai de phase I TAPIS, au regard des résultats prometteurs observés sur les premiers patients traités. En effet, sur les 3 patients traités, l'un a présenté à l'issue de son traitement, une diminution d'environ 60 % des cibles. Tandis que les scanners des 2 autres patients ont révélé une réponse proche de la réponse complète et considérée comme complète sur le plan clinique après 2 cycles de traitement. Cependant, il a été observé sur les 3 patients inclus, 2 DLT dont la première due à la dégradation de la fonction rénale de grade II et la seconde à des vomissements de grade 3. Si la deuxième DLT n'exclue pas l'imputabilité à l'association des 3 produits à l'essai, la première DLT est très clairement liée au cisplatine sans être spécifique de l'afatinib, compte tenu du contexte de forte chaleur à Montpellier et le refus du patient de s'hydrater correctement à domicile. Il faut ajouter que ce patient n'a présenté aucune autre toxicité par la suite ni pendant le traitement TPA, ni au cours de sa radiothérapie avec le cisplatine concomitant. Par ailleurs, les trois patients ont poursuivi le traitement par la chimioradiothérapie à la suite de l'induction par TPA. C'est la raison pour laquelle, le Comité a proposé de réévaluer la première DLT et de l'annuler, ce qui nous permet de remplacer ce cas défaillant par un nouveau. Si celui-ci se déroule sans déclaration de DLT, il sera possible par la suite d'inclure 3 patients supplémentaires au palier 1.

Nous proposons également des amendements aux différents comités institutionnels pour clarifier certains points du protocole dont la rédaction initiale était sans doute trop sévère, sans enlever la rigueur méthodologique.

L'étude est donc reprise et suit son cours.

Y. POINTREAU, Le Mans
J.-L. LEFEBVRE, Lille
F. ROLLAND, Nantes
G. CALAIS, Tours
O. MALARD, Nantes

ÉTUDE SALTORL

Yoann POINTREAU
pointr_y@yahoo.fr

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMPLIN (TPF suivi de radiothérapie potentialisée par cisplatine versus Erbitux®, sans bénéfice en faveur d'un des deux bras), et sur la base des données du RTOG 91-11 (chimioradiothérapie concomitante versus PF suivi de radiothérapie versus radiothérapie seule – avec bénéfice en faveur du concomitant), l'intergroupe est en train de lancer

son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTORL. Il s'agira d'une étude de phase III randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résécables, sans métastases à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une (pharyngo) laryngectomie totale. Les patients peuvent avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1.

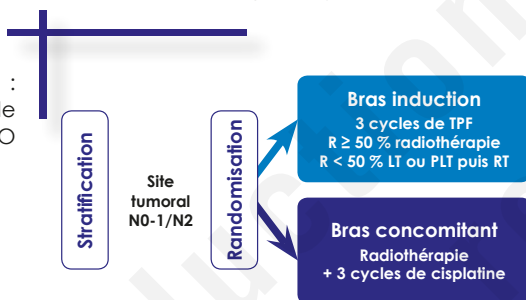
L'objectif principal est la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne, avec, pour la première fois, un *endpoint* fonctionnel.

L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF suivis en cas de réponse objective, d'une radiothérapie exclusive versus celui du RTOG 91-11 avec chimioradiothérapie concomitante associant le cisplatine à 100 mg/m² toutes les 3 semaines pour 3 cycles.

Le design est présenté **figure 11**.

Il va inclure 440 patients. Les centres candidats sont connus. Le synopsis, le protocole et le CRF sont désormais finalisés. Les étapes administratives sont lancées avec le dépôt du dossier au CPP et à l'ANSM. Ne reste qu'à attendre. Le démarrage devrait intervenir avant la prochaine réunion.

Figure 11 :
Design de
l'essai SALTORL

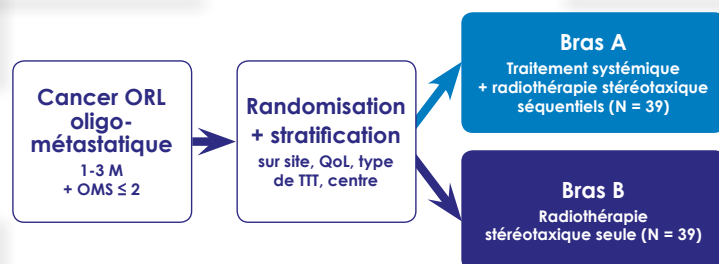


X. S. SUN, Montbéliard
J. THARIAT, Nice
J. BOURHIS, Lausanne

OMET

Jean BOURHIS
jean.bourhis@chuv.ch
Juliette THARIAT
jthariat@hotmail.com
Xu Shan SUN
xssun@chbm.fr

Figure 12 :
Design de
l'essai OMET



La médiane de survie des patients atteints de cancers ORL métastatiques est 7-10 mois, voire 14 mois, dont la sous-population oligométastatique qui est de meilleur pronostic et recevant dans certains essais de chimiothérapie un traitement local ablatif qui n'est pas systématiquement consigné ou un traitement local exclusif hors essai.

Une irradiation à dose efficace – ablatif (stéréo) des métastases est rendue possible du fait des progrès technologiques et permet l'obtention de rémissions prolongées, voire quelques longs survivants.

L'étude de phase II randomisée stratégique OMET cherche à déterminer s'il est possible de différer l'initiation d'un traitement systémique (de référence par le schéma Extreme pour les patients OMS 0-1 ou adapté pour les patients OMS 2) et réaliser une irradiation (RT) ablatif des métastases dans un contexte de faible masse tumorale limitée à 1 à 3 métastases synchrones.

L'objectif principal est d'évaluer le taux de survie globale sans détérioration définitive de la dimension de la qualité de vie globale du QLQC30 selon le traitement réalisé à un an.

Le design de l'étude est repris figure 12. Il est le suivant :

- bras A : CT + RT stéréotaxique séquentielles : avec démarrage par un cycle de traitement systémique selon schéma Extreme ou schéma adapté suivi d'une RT stéréotaxique → reprise des cycles de CT (total de 3-6 cycles) + maintenance/cetuximab ;
 - bras B : RT stéréotaxique seule.
- Les bras A et B comportent une RT stéréotaxique en 3 ou 5 séances, 30-50 Gy en 3 à 21 j (réalisée en ≤ 6 semaines).

Les critères d'inclusion sont :

- OMS ≤ 2 ;
- espérance de vie ≥ 6 mois ;
- maladie locorégionale contrôlée ;
- 1-3 métastases (confirmation TEP, tous sites M+) ;
- grand diamètre cumulé GTV dans un seul organe ≤ 6 cm ;
- histologie : carcinome épidermoïde ;
- nécessitant une chimiothérapie ;
- les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement systémique ou traitement local pour des métastases à distance

dans les 6 mois précédant l'inclusion dans OMET et le bilan biologique doit être compatible avec la réalisation d'une chimiothérapie.

Il est attendu d'inclure 78 patients en 3 ans dans 30 centres équipés en radiothérapie stéréotaxique. Un *dummy run* et un protocole d'assurance qualité simplifiés seront appliqués. Des schémas de dose et fractionnement sont proposés par organe atteint, et taille de métastase, et ce afin d'aller vers une harmonisation des protocoles de radiothérapie en conditions stéréotaxiques quel qu'en soit l'équipement.

- CPP EST II du 24/11/2014 : avis favorable (référence: 14/448).
- ANSM du 29/09/2014 : avis favorable (référence: 1410778-12).
- 22 centres participants.
- Conventions en cours de signatures.
- Premières inclusions prévues pour la réunion de juin 2015.

Pour informations sur l'essai et si vous souhaitez y participer : contacter xssun@chbm.fr ou jthariat@hotmail.com (hotline 06 45 53 98 01).

PHASE II DE FRACTIONNEMENT DU CISPLATINE

C. BOREL, Strasbourg

Christian BOREL

christianhenry.borel@gmail.com

La potentialisation de référence de la radiothérapie des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou reste, malgré sa mauvaise faisabilité, le cisplatine 100 mg/m² J1, J22 et J43. Effectivement moins de 60 % des malades reçoivent les doses de cisplatine prévues or la dose cumulée administrée semble essentielle pour le contrôle local et la survie comme l'ont montré la méta-analyse de M. Ghi et l'essai 0129 du RTOG. Afin de diminuer la toxicité, et par là même d'augmenter la dose cumulée de cisplatine administré, nous proposons, dans un essai de phase II randomisé, de fractionner le cisplatine à raison de 25 mg/m²/j, de J1 à J4 aux semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie. Le design est représenté figure 13. L'objectif principal est la dose de cisplatine administré.

Les objectifs secondaires sont essentiellement la comparaison de la toxicité et du profil pharmacocinétique. Effectivement l'efficacité du cisplatine serait plus en relation avec L'AUC qu'avec la Cmax qui elle, serait responsable de la toxicité. Le fractionnement favoriserait l'AUC.

Étant donné son importance, la pharmacocinétique est devenue obligatoire pour tous les patients inclus. Les profils pharmacocinétiques sont proposés figure 14. Elle sera centralisée chez le Pr Chatelut à Toulouse. Les prélèvements de pharmacocinétique sont au nombre de 7 dans le bras standard et de 14 dans le bras fractionné (7 à J1 et 7 à J4 afin d'étudier les phénomènes d'accumulation du platine).

Afin de pouvoir comparer les profils pharmacocinétiques, il est nécessaire d'imposer un protocole d'hydratation et des durées de perfusion constantes du cisplatine, avec 4 000 ml de NaCl à 9g/l en 8 heures pour le bras standard, et 2 000 ml de NaCl en 4 heures pour le bras fractionné, ce qui devrait permettre pour ce dernier une administration en hôpital de jour.

Un dosage du NGal urinaire à H24 est également prévu.

L'hypothèse statistique est celle d'une augmentation de la dose cumulée de cisplatine administrée de 210 à 260 mg/m², ce qui nécessiterait pour être mis en évidence au seuil de 5 % un effectif de 46 malades par bras, soit 92 malades au total.

Pour l'instant 6 centres ont donné leur accord de participation : Amiens, Angers, Besançon, Libourne, Strasbourg et Montbéliard. Lors de la réunion du 15/01/15 à l'IGR, il a été demandé aux

Schéma de traitement

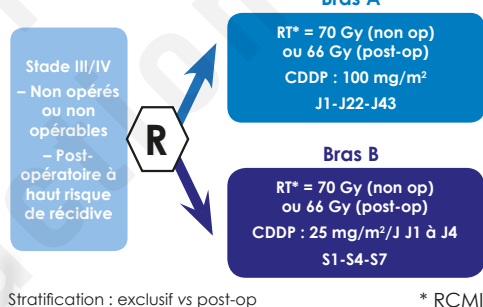
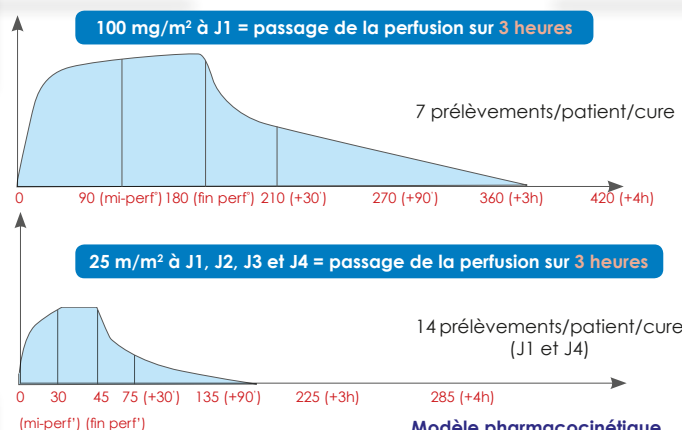


Figure 13 :

Design de l'essai du CDDP fractionné

centres qui seraient intéressés de se faire connaître le plus rapidement possible afin de pouvoir soumettre les demandes d'autorisation (ANSM et CPP) dans les meilleurs délais.

Figure 14 : Profils pharmacocinétiques du CDDP

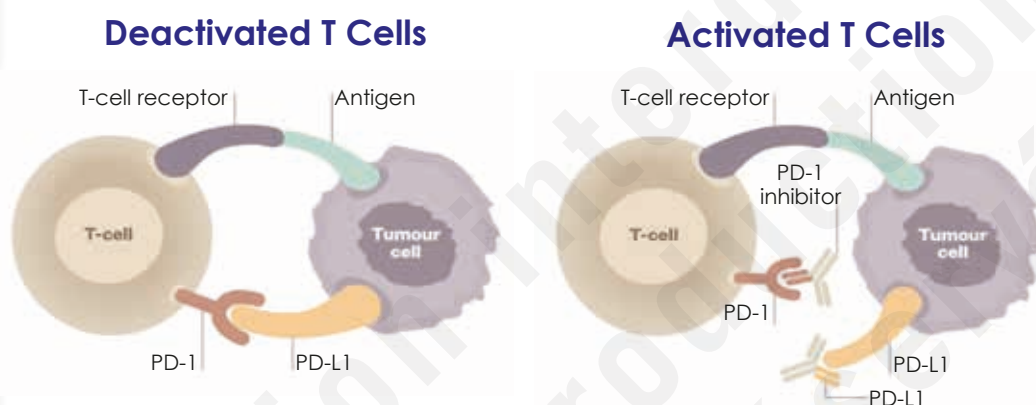


Modèle pharmacocinétique du platine ultra-filtrable dans les bras A et B

Cette partie permet de faire un point sur les futurs essais en cours de confection afin de préparer l'avenir et le relai des essais en place. Certains d'entre eux sont en phase de lancement alors que d'autres sont encore en phase de réflexion ou de construction.

L'APRÈS ESSAIS 2007 DEBIO 1143, PEMBROLIZUMAB ?

Figure 15 : Lorsque PD-1 se lie au ligand PD-L1, les cellules T sont désactivées, permettant aux cellules tumorales d'échapper à la surveillance immunitaire antitumorale. Les inhibiteurs de PD-1 et PD-L1 maintiennent un état d'immunité antitumorale



En relais des essais 2007, vont être proposées les études suivantes.

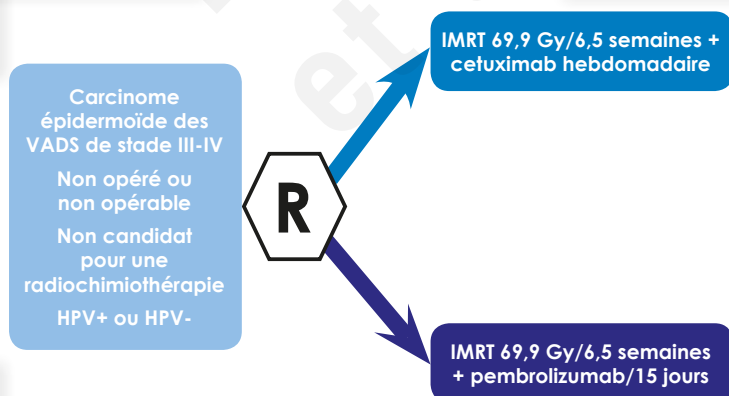
- Essai de phase II randomisé posant la question du fractionnement du cisplatine et qui est exposé dans le chapitre précédent.
- Essai de phase II randomisé testant le Debio 11-43 qui est une drogue orale bloquant les protéines inhibitrices de l'apoptose. Cet essai inclurait les patients HPV négatifs porteurs de carcinomes stades III-IV en les randomisant entre une chimioradiothérapie classique avec le cisplatine versus le même traitement avec le Debio ajouté. Il est en effet décrit un effet synergique qui semble intéressant. Cette essai sera détaillé dans une prochaine parution.
- Un développement sur l'induction avec l'adjonction de l'afatinib en 3 étapes avec une phase I en cours (essai TAPIS – cf. supra), puis une phase II comparant TPA et TPF puis, après sélection du meilleur des 2 bras, un essai de phase III en induction dans l'oropharynx dans une stratégie de préservation d'organe.
- Enfin, un programme GORTEC HPV. Avec pour objectif de

tester une stratégie adaptée à HPV pour chaque niveau de risque en fonction du HPV et du tabagisme en plus des autres facteurs pronostiques. La question sous-jacente étant de savoir s'il faut intensifier le traitement des HPV négatifs et « dé-escalader » celui des HPV positifs. Chez les patients à haut risque, une piste pourrait être l'adjonction de molécules pro-apoptotiques à la chimioradiothérapie 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.

– Une approche ciblant l'immunité dans les cancers de stade avancé = essai PembroRad. Nombreux sont les patients ayant un cancer de stade localement avancé qui ne peuvent pas recevoir une chimiothérapie (CT) concomitante à base de cisplatine avec la radiothérapie (RT) en raison de l'âge, de l'état général ou des comorbidités. Cette approche, comme celle d'une irradiation combinée à du cetuximab, est associée à un mauvais pronostic chez les patients de stade le plus avancé de T (T4) et/ou le stade N ($\geq N2$) et / ou des tumeurs HPV-. Une approche nouvelle et prometteuse serait de cibler la réponse immunitaire (Saloura ASCO 2014, Lyford-Pike Cancer Res 2013). En effet, les cancers des VADS peuvent déclencher des réponses immunitaires comme suggéré par la présence de lymphocytes CD8 infiltrant les tumeurs (TIL) (Seiwert, ASCO 2014). En outre, le pronostic clinique est corrélé à la présence de TIL, à l'expression de PD-L1 dans plusieurs cancers, et à un T-phénotype cellulaire inflammatoire dans les cancers des VADS HPV+ et HPV-.

Un blocage de l'interaction de PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 peut réactiver la surveillance immunitaire et obtenir une activité antitumorale. Lambrolizumab est un anticorps monoclonal anti-PD1 de haute affinité, IgG4 humanisé, d'isotype kappa qui a montré une activité antitumorale dans le mélanome et les cancers du poumon. En phase Ib dans des cancers des VADS, lambrolizumab a été bien toléré sans

Figure 16 : Design de l'essai PembroRad



effet indésirable grave. Environ 51 % des patients avaient une charge tumorale diminuée (Seiwert, ASCO 2014, voir [figure 15](#)). Le schéma suivant est proposé (voir [figure 16](#)).

Avec les critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ≤ 75 ans ;
- PS 0-1 ;
- stade III, IVa ou IVb non prétraité de la cavité buccale, oropharynx, hypopharynx ou larynx ;
- tissu tumoral disponible avant traitement (pour marquage PD-L1, TIL et p16) ;

- statut tabagique connu ;
- pas d'infection virale ou d'infection autre évolutive ou de maladie auto-immune ou de trouble de l'immunité ;
- pas de pathologie cérébrale évolutive ;
- pas de maladie pulmonaire interstitielle ;
- test de grossesse et contraception si femme en âge de procréer ;
- patients inéligibles pour un traitement par cisplatine ;
- biologie correcte ;
- patient assuré social.

FONASS

François-Régis FERRAND

francoisregisferrand@gmail.com

François JANOT

francois.janot@igr.fr

Valentin CALUGARU

valentin.calugaru@curie.fr

Juliette THARIAT

jthariat@hotmail.com

Essai REFCOR – Intergroupe ORL de phase 2/3 randomisée évaluant l'apport d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie adjuvante des tumeurs des sinus, des fosses nasales et des glandes salivaires à haut risque de rechute locorégionale.

Les cancers des sinus et des glandes salivaires sont rares. Elles sont hétérogènes en termes de sites anatomiques et d'histologies. Pour cette raison et en l'absence d'étude prospective, leur traitement repose encore sur des données largement extrapolées des carcinomes communs des VADS. Ces tumeurs sont le plus souvent localisées au diagnostic. Leur traitement repose sur une prise en charge multimodale, avec une place centrale pour la chirurgie et la radiothérapie (grade C). Malgré les avancées des techniques chirurgicales, et l'adjonction de la radiothérapie, la probabilité de survie globale à 5 ans n'excède pas 60 % le plus souvent en raison d'une évolution locorégionale.

Dans ce contexte, une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, visant à augmenter l'efficacité du traitement locorégional (« radiosensibilisation ») indépendamment de l'histologie, est régulièrement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, y compris en réunion de recours nationale REFCOR bimensuelle.

Nous proposons une phase II randomisée « pratico-pratique » testant l'impact de l'ajout de cisplatine à la radiothérapie exclusive ou adjuvante (≥ 65 Gy) en cas de risque élevé de récurrence soit sur la base d'une histologie radiorésistante (carcinomes adénoïdes kystiques par exemple), soit sur celle de critères histopronostiques défavorables (résection incomplète, emboles, engainements périnerveux, etc.) dans ce groupe multihistologies multistades. Pour cette étude, 60 patients sont attendus. Cette étude pourra se poursuivre par une phase III comprenant au total 230 patients (dont les 60 de la phase II).

Nous réaliserons par ailleurs une étude ancillaire qui fera l'objet d'un financement spécifique et qui permettra de mieux démembrer ces entités histologiques sur le plan moléculaire (analyse de l'exome tumoral et de séquençage RNA, génomique) qui nous permettront de comparer le comportement des tumeurs selon leur histologie et leurs critères histopronostiques classiques par rapport à leur profil moléculaire, et d'envisager pour les patients en rechute un traitement « à la carte ».

F.-R. FERRAND, Villejuif

J. THARIAT, Nice

F. JANOT, Villejuif

V. CALUGARU, Paris

PROJET RORC

Franck JÉGOUX

franck.jegoux@chu-rennes.fr

L'étude RORC est une évaluation de l'effet de la rééducation active et précoce de la déglutition sur la qualité de vie de déglutition chez les patients traités par radiothérapie cervicale. L'hypothèse est d'améliorer la qualité de vie de déglutition par rapport à celle de patients traités de manière moins intensive. Il s'agit d'une étude randomisée de phase III ouverte et contrôlée, multicentrique qui a été acceptée à l'appel d'offre PHRC-K 2014.

L'objectif principal est l'amélioration de la qualité de vie de

déglutition à 6 mois de la fin du traitement (HNSW swallowing scale of EORTC H&N35). Les objectifs secondaires (et critères de jugement correspondant) concernent la qualité de vie (amélioration de la qualité de vie globale EORTC QLQ-C30 scores et spécifique tête et cou (EORTC H&N35) à 3, 6 et 12 mois) ; la fatigue (diminution du MFI-20 scores) ; la nutrition (augmentation du BMI, du score FOIS scale, diminution de la durée totale de nutrition entérale) ; la toxicité (diminution des arrêts thérapeutiques non planifiés) ; la déglutition (augmentation du score de déglutition SWAL-QOL et diminution du score de fausse route APS en fibroscopie de déglutition).

Toutes les évaluations seront réalisées à T0, 3, 6 et 12 mois.

F. JÉGOUX, Rennes

Les critères d'inclusion sont les cancers de la cavité orale, oropharynx larynx et hypopharynx de tout stade, de tout type histologique, sans métastases à distance, traités par radiothérapie en intention curative seule ou associée à la chimiothérapie ou une thérapie ciblée en concomitant. Les patients doivent être âgés de plus de 18 ans et de stade OMS 0, 1 ou 2 et capables de remplir un questionnaire de qualité de vie. Les critères de non-inclusion sont les patients préalablement traités au niveau cervical radiothérapie ou chirurgie, les cancers des sinus, du cavum et de la base du crâne, la présence de troubles de déglutition préalables non liés à la lésion cancéreuse (troubles neurologiques, etc.).

Le groupe expérimental recevra une rééducation active et précoce de la déglutition par un orthophoniste 2 fois par semaine, un programme d'auto-exercices à réaliser 2 fois par jour, depuis le début de la radiothérapie jusqu'à un mois après la fin de celle-ci. Les patients recevront par ailleurs des conseils posturaux et de texture.

Le groupe contrôle ne recevra que des conseils posturaux et de textures par le praticien, l'orthophoniste ou la diététicienne, selon les habitudes en vigueur dans chaque centre.

La randomisation sera centralisée et stratifiée sur le centre, la localisation tumorale (cavité orale, oropharynx, larynx, hypopharynx) ; le stade (I, II, III, IV de l'AJCC) ; la dose totale de radiothérapie (< 70 versus ≥ 70 Gy) le schéma de traitement

(radiothérapie seule versus chimioradiothérapie) et la technique d'irradiation (IMTR versus RT conventionnelle).

Deux études ancillaires sont associées à cette étude principale.

La première concerne l'analyse vidéoradioscopique de la déglutition (radiocinéma). Elle a pour objectifs d'évaluer la capacité du radiocinéma à 3 mois de prédire la toxicité tardive et sélectionner les patients devant faire l'objet d'une rééducation prolongée, de mettre au point des critères objectifs d'analyse et établir un modèle prédictif de troubles de déglutition tardif. L'étude sera réalisée sur les radiocinemas des centres qui pratiquent cette technique.

La seconde concerne l'analyse des histogrammes dose-volume de radiothérapie. Elle a pour objectif d'identifier des facteurs prédictifs de toxicité tardive de déglutition et d'établir des modèles prédictifs « 2D » et « 3D » de dysphagie.

Quatre cent vingt patients répartis en deux bras de 210 doivent être inclus. La période de recrutement est estimée à 16 mois, la participation à 14 mois par patient. Vingt-trois centres s'étaient prononcés en faveur d'une participation à cette étude lors de la soumission au PHRC.

Les centres qui ont déjà manifesté leur désir de participation seront contactés très prochainement. Les autres centres intéressés peuvent contacter Franck Jégoux à l'adresse suivante : franck.jegoux@chu-rennes.fr.

A. COUTTE, Amiens

HOMOGENÉISATION DES PRATIQUES EN RADIOTHÉRAPIE – HARMORL

Alexandre COUTTE
coutte.alexandre@chu-amiens.fr

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est un standard dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Par les biais d'une plus grande conformité et de gradients de doses élevés, elle associe une couverture optimale des volumes cibles et une protection accrue des organes à risque de voisinage en comparaison des techniques d'irradiation conventionnelles. La RCMI fait qu'une simple erreur (délinéation, dosimétrie, positionnement...) pourrait se solder par une mauvaise couverture des volumes cibles et un contrôle locorégional altéré.

De nombreuses sessions d'enseignement ont permis aux oncologues radiothérapeutes français de s'approprier cette technique et de nombreuses publications ont permis de formaliser la délinéation des aires ganglionnaires ou des volumes tumoraux. Il existe, malgré cela, une grande variabilité dans le choix puis la délinéation des volumes cibles d'un expert à un autre pour des cas strictement similaires. Hong et al. ont ainsi relevé, chez 20 experts mondiaux, des différences majeures en termes de choix des volumes à irradier (CTV compris entre 37 et 676 cc), de délinéation ou de prescription de doses pour un cas T2 N1 M0 amygdalien droit.

L'analyse qualitative de l'étude RTOG 0129, comparant un schéma de radiochimiothérapie accélérée à un schéma standard, a démontré que la survie globale des patients issus de centres à volume de recrutement historiquement élevé était significativement meilleure que celle observée dans les centres à volume de recrutement historiquement bas (5yOS = 69,1 % vs 51 %, $p = 0,002$) [cf. Veille bibliographique].

Ces résultats suggèrent qu'à technicité et expérience différentes correspondent des profils de survies différents.

Les objectifs de HARMORL seront d'analyser, autour de cas cliniques, les variations de prescriptions et de volumes, entre les différents experts oncologues radiothérapeutes affiliés au GORTEC, les index de conformité des volumes délinéés par chaque expert local par rapport à ceux du comité expert.

Après analyse des listings des centres incluant ou ayant inclus dans un essai GORTEC, un référent local sera sollicité pour participer à cette étude observationnelle.

Chaque participant pourra récupérer le fichier DICOM-RT anonymisé du cas à traiter. Il aura à disposition les éléments cliniques et paracliniques nécessaires à la délinéation et à la prise de décision : « le patient en face de soi ». Il sera demandé aux participants de délinéer les GTV tumoral (GTV T), ganglionnaire (GTV N) et CTVs en y adjoignant la dose.

L'ensemble des RT-STRUCTURES est ensuite restitué par le participant sur la plateforme dédiée pour analyse.

Il sera initialement prévu de traiter au moins 6 cas (3 ans) balayant les localisations oropharyngée, hypopharyngée, laryngée et de la cavité orale à des stades TNM différents. La restitution de l'analyse se tiendra de manière biannuelle lors des réunions du GORTEC.

Plusieurs points ont été soulevés lors de la réunion GORTEC de janvier 2015 (IGR) : rapprochement avec la SFRO, soumission d'un cas clinique puis de sa récurrence, raccourcissement de la rythmicité des cas à contourner (2 à 3/6 mois). Cette étude observationnelle, par la participation du plus grand nombre, pourrait permettre d'homogénéiser nos pratiques, critère de qualité majeur des essais et des traitements radiothérapeutiques en général.

VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

DU YOUNG GORTEC

P. GORPHE, Villejuif
A. COUTTE, Amiens

Philippe GORPHE
philippe.gorphe@gustaveroussy.fr
Alexandre COUTTE
coute.alexandre@chu-amiens.fr

Après son absence à la suite de la réunion de Besançon, ce numéro signe le retour de la veille bibliographique qui a donné lieu à deux présentations des Docteurs Philippe Gorphe (**Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. J Clin Oncol. 2014 Aug 10;32(23):2486-95**) et Alexandre Coutte (**Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. J Clin Oncol. 2015 Jan 10;33(2):156-64**) sous l'égide du Young GORTEC.

La première présentation (Philippe Gorphe) portait sur l'essai RTOG 0234 : phase II randomisée radiochimiothérapie post-opératoire plus cetuximab dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou à haut risque.

Cette étude de phase II randomisée du *Radiation Therapy Oncology Group* dont les résultats définitifs ont été publiés par Harari et al. dans le *Journal of Oncology* en août 2014, rapportait la comparaison entre la radiochimiothérapie post-opératoire avec cisplatine-cetuximab ou avec docétaxel-cetuximab. Elle semble montrer une amélioration de la DFS par rapport au contrôle historique RT-cisplatine (bras RT-CT du RTOG-9501). Le bras RT-docétaxel-cetuximab montre une amélioration du contrôle à distance par rapport au bras RT-cisplatine-cetuximab. L'étude est poursuivie dans une phase II/III comparant 3 bras en post-opératoire : RT-cisplatine, RT-docétaxel, RT-docétaxel-cetuximab.

Les critères d'inclusion étaient un carcinome épidermoïde de stade anatomopathologique III ou IV des VADS (Cavité Buccale, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx) d'exérèse complète, avec des marges R1 et/ou un envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire et/ou au moins 2 adénopathies métastatiques (les mêmes critères que le RTOG-9501). Les patients étaient randomisés 1:1 entre le bras RT (60 Gy conformationnel ou IMRT, fractionnement standard 2 Gy) + cisplatine (30 mg/m² hebdomadaire) + cetuximab (400 mg/m² dose de charge puis 250 mg/m² hebdomadaire), et le bras RT (60 Gy) + docétaxel (15 mg/m² hebdomadaire) + cetuximab.

L'objectif primaire était l'évaluation des 2 protocoles de CT, l'étude étant conçue pour déterminer si un protocole était susceptible d'être poursuivi dans une phase III. Le critère était la comparaison de DFS avec le contrôle historique (bras RT-CT du RTOG-9501 : 60 Gy – cisplatine 100 mg/m² J1-J22-J43). Les objectifs secondaires étaient l'OS, le contrôle LR, les métastases à distance, la tolérance et la toxicité. Les résultats carcinologiques étaient stratifiés par statut p16, le *performans status*, et l'IMRT.

Deux cent trente huit patients ont été inclus, 35 exclus de l'analyse, 203 analysables (cisplatine n = 97, docétaxel n = 106). 94 % étaient des stades IV. Les

bras étaient comparables en âge, sexe, *performans status*, stade T, stade N, stade AJCC, marges R1 (42 % vs 40 %), rupture capsulaire (60 % vs 59 %), au moins 2 adénopathies envahies (85 % vs 84 %), IMRT (37 % vs 40 %), et compliance aux traitements. Le suivi médian était de 4,4 ans. Les DFS à 2 ans étaient de 57 % dans le bras cisplatine et 66 % dans le bras docétaxel. La DFS était meilleure dans le groupe docétaxel-cetuximab que dans le groupe contrôle (p = 0,01). Les survies globales à 2 ans de 69 % dans le bras cisplatine-cetuximab et 79 % dans le groupe docétaxel-cetuximab, toutes les 2 meilleures que dans le groupe contrôle (respectivement p = 0,04 et p = 0,001). Les métastases à distance étaient moins fréquentes dans le groupe docétaxel-cetuximab que dans le groupe contrôle (p = 0,03).

Le taux de contrôle locorégional n'était pas amélioré. Les résultats des patients p16+ étaient meilleurs que les p16- dans les 2 groupes (survie globale à 2 ans cisplatine 90,9 % vs 40,0 %, docétaxel 100,0 % vs 66,7 %). Dans les groupes cisplatine et docétaxel, les toxicités non hématologiques grade 3 ou 4 les plus fréquentes étaient les mucites (56 % vs 54 %), la dysphagie (38 % vs 37 %), et les rashs cutanés (36 % vs 39 %). Les toxicités hématologiques grade 3 ou 4 étaient plus fréquentes dans le groupe cisplatine (38 % vs 14 %). La toxicité tardive la plus fréquente était la dysphagie (6,0 % vs 3,2 %).

Les auteurs concluent que « la radiochimiothérapie post-opératoire avec adjonction de cetuximab est faisable et bien tolérée avec une toxicité prédictible et acceptable. La radiochimiothérapie avec docétaxel montre des résultats favorables avec une amélioration de la survie sans récurrence et la survie globale par rapport aux contrôles historiques. Cette radiochimiothérapie est en cours d'évaluation dans une étude de phase II/III ».

Cette étude repose la question de l'optimisation du traitement complémentaire post-opératoire. Les auteurs ne rapportent malheureusement pas de comparaison statistique directe entre les résultats carcinologiques des 2 bras (comparaison non significative ? probablement non prévue par manque de puissance en phase II). La comparaison avec le bras historique du RTOG-9501 est discutable méthodologiquement, d'autant que le schéma de cisplatine était différent (hebdomadaire vs 3 cycles). Pour rappel, le RTOG-9501 (Cooper et al. *NEJM* 2004) avait montré le bénéfice en contrôle LR et DFS de l'adjonction de cisplatine à la RT post-opératoire en cas de marges R1 et/ou rupture capsulaire et/ou plus de 2 adénopathies envahies.

L'analyse de la réactualisation du RTOG-9501 (Cooper et al. *IJROBP* Dec 2012) a montré une disparition du bénéfice du cisplatine dans tous les *end-points* : contrôle LR (primaire), DFS (secondaire). La différence avec l'EORTC-22931 était alors imputée à l'hétérogénéité des critères d'inclusion et à l'absence de stratification par statut HPV (avec des populations différentes, 42 % de localisations oropharyngées dans le RTOG contre 30 % dans l'EORTC et 10 % de localisations hypopharyngées dans le RTOG contre 20 % dans l'EORTC, et au sein des oropharynx un taux d'HPV+ probablement plus important dans la population du RTOG, les HPV- ayant des p53 plus souvent non mutées en faveur d'une meilleure

sensibilité théorique au cisplatine). L'intérêt de cette nouvelle étude est la poursuite par une phase II/III dans le RTOG-1216 débuté depuis mars 2013 comparant RT-cisplatine (40 mg/m² hebdomadaire, bras contrôle), RT-docétaxel (15 mg/m² hebdomadaire), et RT-docétaxel-cetuximab. L'utilisation du bras historique du RTOG-9501 comme contrôle dans le RTOG-0234 obligeait à reprendre comme critère d'inclusion les >2N+, mais ce critère est abandonné dans le RTOG-1216 ne laissant que les marges R1 et la rupture capsulaire. L'objectif primaire de la phase II est de sélectionner le meilleur bras expérimental vis-à-vis du bras contrôle (DFS), l'objectif primaire de la phase III est de comparer la survie globale (OS) du bras expérimental sélectionné avec le bras contrôle.

La seconde (Alexandre Coutte) portait sur l'étude de phase III RTOG 0129 qui comparait un schéma de radiochimiothérapie accélérée (72 Gy en 42 fractions et 6 semaines, 2 cisplatine 100 mg/m²) à un schéma standard (70 Gy en 35 fractions et 7 semaines, 3 cisplatine 100 mg/m²) chez 743 patients porteurs de carcinomes épidermoïdes localement avancés des VADS OMS 0-1. Il n'a pas été montré de supériorité du bras expérimental par rapport au bras standard mais un impact pronostique majeur du statut HPV (Ang et al. *NEJM*, 2010). Les données de 471 patients, dont les statuts HPV/tabagique étaient connus, ont pu être analysées par Wuthrick et al. Cette étude rétrospective, de sous-groupes, a ainsi cherché à estimer l'effet du volume de recrutement des centres sur la survie globale.

Les centres étaient classés à volume de recrutement historiquement élevé (HHAC : *historically high-accruing centers*) ou bas (HLAC : *historically low-accruing centers*) sur base de 21 essais RTOG menés de 1997 à 2002 (n = 3 007 patients). HHAC représentaient alors 5 % des centres RTOG et 1/3 des inclusions. Sur les 471 patients analysés, 150 étaient issus de 13 HHAC et 321 de 88 HLAC. Les HHAC ont inclus plus de stades T4 et plus de patients OMS 1 que les HLAC (p respectivement 0,002 et 0,04), les autres paramètres étaient équilibrés entre les 2 groupes. La survie globale des patients issus des HHAC était significativement meilleure que celle observée dans les HLAC (5yOS = 69,1 % vs 51 %, p = 0,002). Des déviations protocolaires ont été observées à hauteur de 6 % dans le groupe HHAC contre 18 % dans le groupe HLAC (p < 0,001). Aucune analyse des contourages ou dosimétriques n'a été réalisée. Les centres à volume de recrutement historiquement élevé ont, dans l'essai RTOG 0129, une survie globale significativement plus élevée que les centres à faible volume. Ces résultats correspondent à ceux du TROG 02.02 (Peters et al. *JCO*, 2010). Les déviations protocolaires n'expliqueraient que 21 % des différences observées, ce qui laisse à penser que d'autres facteurs interviennent : formation, expérience, environnement (académique, soins de support...), effectifs médicaux et paramédicaux... Les solutions apportées par les auteurs sont la formation continue, la prise en compte du volume de recrutement dans les essais RTOG et le recours aux centres experts dans les situations complexes de carcinomes épidermoïdes localement avancés des VADS.

© ARRÊT SUR IMAGE FIGURANT SUR LA COUVERTURE (PIERRE BOISSELIER)

- Patient présentant un carcinome épidermoïde moyennement différencié de la base de langue T4 envahissant les muscles de la langue, étendue jusqu'à la zone des trois replis à droite et jusqu'à la vallécule dépassant la ligne médiane, avec atteinte ganglionnaire N2c M0, p16+.
- Le scanner cervico-thoraco-abdominal du 21/08/2014 décrit une lésion oropharyngée de 50 x 47 x 47 mm, infiltrant la base de langue, la loge HTE, la face antérieure de l'épiglotte, la paroi pharyngée latérale à droite, et des adénomégalies en loge II, bilatérales, mesurées à 12 mm à droite et 13 mm à gauche, des adénomégalies de la loge III bilatérales, mesurées à 12 mm, des adénomégalies de la loge IV droite de 18 mm, bilan viscéral négatif avec l'absence

de métastase (image de gauche de la **figure 17**).

- Le patient est inclus dans le protocole TAPIS avec chimiothérapie néo-adjuvante par cisplatine – docétaxel – afatinib. Le cycle 1 est réalisé le 02/09/2014 et le cycle 2 le 23/09/2014.

- La réévaluation après ces 2 cycles décrit une bonne réponse. Le scanner cervico-TAP du 09/10/2014 décrit une formation polypoïde latéralisée à gauche au dessus de l'os hyoïde mesurant 17 mm, une disparition de l'adénopathie cible IV droite, l'absence de formation ganglionnaire résiduelle au niveau des lésions non cibles II A droites, une formation ganglionnaire non cible de 13 mm III droite passe de 12 mm à 8 mm, l'absence d'adénopathie résiduelle IIB gauche (image centrale de la **figure 17**).

- Le troisième cycle est donc réalisé le 14/10/2014 avec une dernière évaluation scannographique le 10/11/2014 décrivant la persistance seulement d'un bourgeon polypoïde oropharyngé latéral



Figure 17 : Image de base line le 21 août (à gauche) puis après 2 cycles (centre) et 3 cycles (à droite)

gauche, mesuré à 16 mm, l'absence de formation ganglionnaire résiduelle et l'absence de métastases.

- Un traitement complémentaire par chimio-radiothérapie est débuté le 27/11 et la première évaluation est en attente... La suite dans le prochain numéro !

SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE (LAURENT MARTIN)

- Patiente de 66 ans traitée en 2006 pour une lésion du plancher buccal droit T1 N0 par exérèse simple. Récidive locale en 2008 sous la forme d'une lésion de moins de 2 cm et sans atteinte ganglionnaire. Traitement par radiothérapie exclusive de la région tumorale (70 Gy/7 semaines) et des aires ganglionnaires (50 Gy). Aspect de rémission complète. Patiente perdue de vue pendant 2 ans. En 2014, elle consulte pour douleur de la gencive droite avec nouvelle récurrence en territoire irradié à la jonction langue mobile – plancher droit mesurant 25 mm x 15 mm (**figure 18 – image 1**). Pas de localisations à distance. Réirradiation dans le cadre du protocole 2008-01, 66 Gy en bifractionné 1,2 Gy par séance, avec un étalement de 5 semaines et demie associée au cetuximab.
- Traitement mené sans déviation, sans réaction aiguë en dehors d'un érythème localisé grade 1, et sous couvert de gastrostomie.
- Cliniquement, disparition à 4 semaines post-traitement de l'ulcération tumorale remplacée par une infiltration mal limitée. Quasi-disparition

des douleurs et disparition des phénomènes inflammatoires cutanés pré-thérapeutiques. Le scanner à 6 semaines montre la disparition de la prise de contraste initiale (**figure 18 – image 2**).

- La rémission complète apparente est confirmée à 3 mois avec une IRM qui montre l'absence de prise de gadolinium dans le lit tumoral initial (**figure 18 – image 3**).

- Huit mois après la fin de la réirradiation réapparition d'une douleur maxillaire droite. Cliniquement pas de signe objectif de reprise évolutive dans le plancher ou dans la langue mobile. Le TEP scan est non contributif. À 10 mois aggravation des douleurs et réapparition d'une inflammation cutanée en regard du lit tumoral. Le scanner met en évidence une reprise évolutive locale dans le site initial (**figure 18 – image 4**). Le bilan d'extension retrouve des localisations pulmonaires multiples. La patiente ne souhaite plus d'attitude thérapeutique active. Décision de soins palliatifs. La patiente décède 13 mois après la fin de la réirradiation par évolution locale et métastatique.

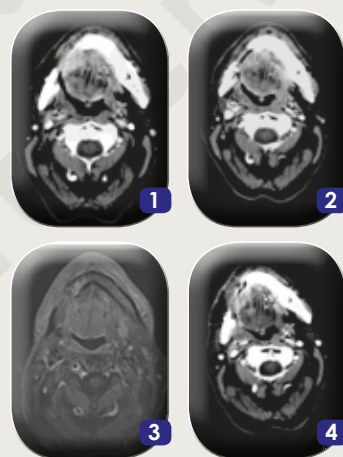


Figure 18 : Suivi évolutif au cours du temps d'une patiente incluse dans l'essai GORTEC 2008-01



PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **18 et 19 juin 2015**, à Montpellier.
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 et de l'Intergroupe ORL.

PROTOCOLES TERMINÉS

Noms	Titre	Coordination	Nb Patients
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 cetuximab, docétaxel et cisplatine en première ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes 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
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	188
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 réirradiation, 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	64
GORTEC/GETEC 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 5FU et hydroxycarbamide concomitants (1 semaine sur 2) ou radiothérapie bifractionnée avec cetuximab concomitant (continue).	Dr JANOT	60
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	76
CIRCUTEC	Étude des Cellules Tumorales Circulantes comme évaluation précoce de l'efficacité des thérapeutiques.	Dr CUPISSOL Dr PANABIÈRES Dr COSTES Dr GARREL	110

PROTOCOLES EN COURS

Noms	Titre	Coordination	Nb Patients
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
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
ESSAI SALTORL	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 CALAS Dr POINTREAU Dr ROLLAND Pr MALARD Pr LEFEBVRE	440
Programme TPA – Étude TAPIS	Étude TAPIS	Dr CUPISSOL	22
TPExtreme	Essai de phase II randomisé en première ligne métastatique ou de récidive comparant le schéma TPEx au schéma EXTREME.	Pr GUIGAY	416
OMET	Stéréo oligometa.	Dr THARIAT Dr SUN	78
Étude RADAR	Étude observationnelle : traitement préventif des RADiodermites Associées à la radiothérapie + cetuximab.	Pr LARTIGAU Pr BENSADOUN	70
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
TEMPORAL	Boost guidé par la TEP en cours de radiothérapie.	Dr CASTELLI Pr DE CREVOISIER	
Essai de fractionnement du CDDP	Phase II randomisée RT cisplatine 100 versus weekly fractionné.	Dr BOREL	92

En oncologie

L'association thérapeutique est clé

Merck Serono Oncologie
développe des approches ciblant



La cellule tumorale

L'environnement tumoral

Le système immunitaire

pour optimiser les résultats thérapeutiques



Rejoignez www.mycancerologie.com

Communauté en ligne exclusivement réservée aux cliniciens, pathologistes et biologistes



Merck Serono Oncologie | Cibler l'innovation

1256 - février 2014