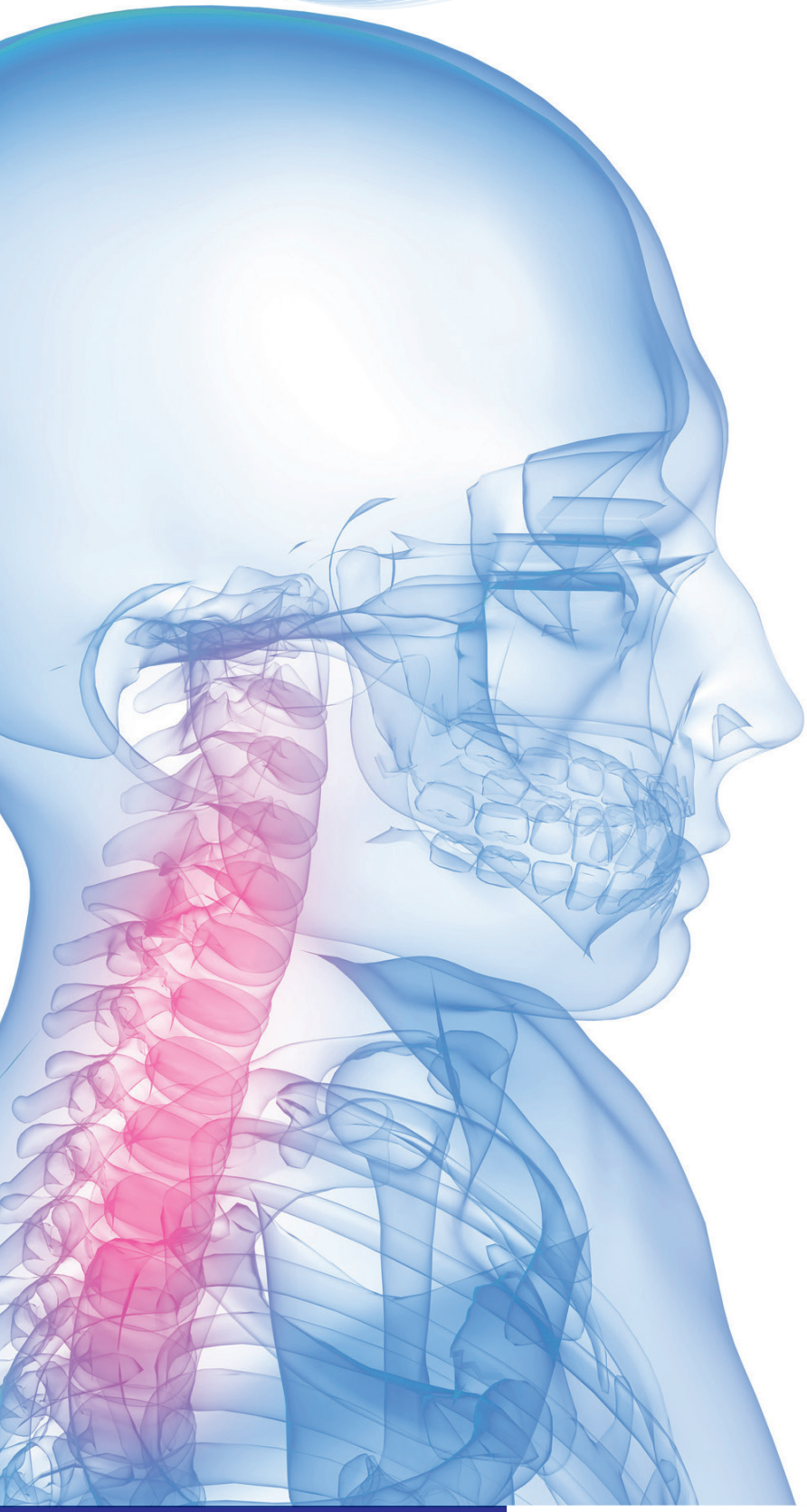
Le journal du GORTEC et de l'InterGroupe ORL

SEPTEMBRE 2015
Semestriel

NUMERO 11

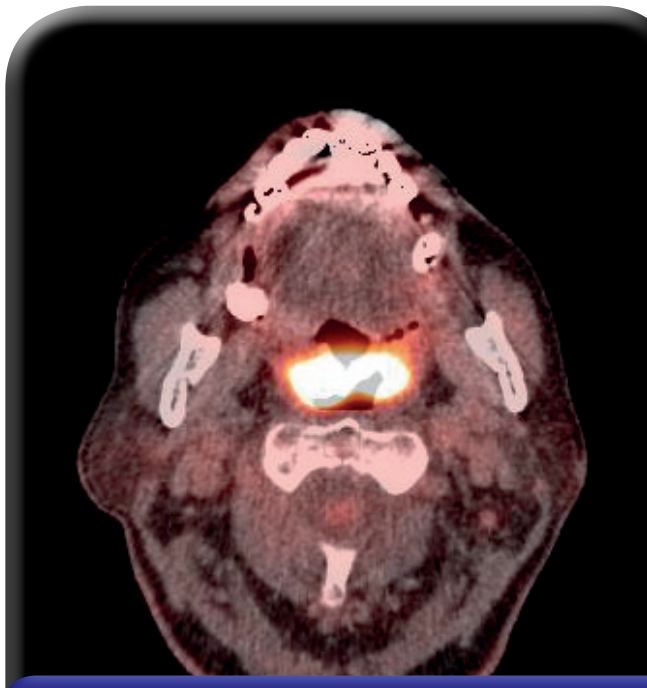
Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou



Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image

SOMMAIRE

Éditorial 3
Y. POINTREAU

Fonctionnement du conseil scientifique & GETTEC 4
S. TEMAM

Programme des journées de juin 2015 5

Les essais terminés 6
Essai NPC 2006-01 6
IMPATOX 7
P. BOISSELIER
Essais de réirradiation 8
F. JANOT, L. MARTIN

Les essais en cours 9
Essai 2010-02 – BIBW 2992 (afatinib) 9
S. RACADOT
Essais ELAN – Essais gériatriques 10
J. GUIGAY, H. LE CAER, C. ORTHOLAN, C. MERTENS
Essai TPExtreme 11
J. GUIGAY
Étude TAPIS 12
D. CUPISSOL

Les essais en cours de lancement 13
Étude SALTORL 13
Y. POINTREAU, J.-L. LEFEBVRE, F. ROLLAND, G. CALAIS, O. MALARD
OMET 14
X. S. SUN, J. THARIAT, J. BOURHIS
CisFRAD – Phase II de fractionnement du cisplatine 15
C. BOREL

Les essais en projet 16
Essai DEBIO 1143 16
Essai PembroRAD 16
SANTAL 17
F.-R. FERRAND, J. THARIAT, F. JANOT, V. CALUGARU, A. AUPÉRIN
HARMORL – Homogénéisation des pratiques en radiothérapie 17
A. COUTTE
Contrôle qualité 18
Y. TAO

Veille bibliographique du Young GORTEC 19
P. GORPHE, A. COUTTE

Post ASCO 20
J. GUIGAY

Conférence invitée : HPV, oropharynx et cancer 21
V. COSTES

Prochain RDV et photo du groupe 22
Y. POINTREAU

Synthèse des essais en cours 23
Y. POINTREAU

Directeur de la publication
Pascale Raoul

Rédacteur en chef
Yoann Pointreau

Comité de rédaction
A. Aupérin (Villejuif)
P. Blanchard (Villejuif)
P. Boisselier (Montpellier)
C. Borel (Strasbourg)
J. Bourhis (Lausanne)
A. Coutte (Amiens)
D. Cupissol (Montpellier)
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.

ÉDITO

Cette publication est déjà le 11e numéro du *Journal du GORTEC et de l'Intergroupe ORL*. Il fait suite à la dernière réunion des 18 et 19 juin 2015 qui a eu lieu sous le soleil de Montpellier.

Cette réunion « d'été » a tout de même réuni bon nombre des membres avec environ 80 participants. Remercions les transports de ne pas avoir fait grève même si une rupture de caténaire aura retardé le retour de certains !

Un grand bravo au comité d'organisation, Pierre Boisselier, Didier Cupissol, Renaud Garrel et leurs secrétaires pour le déroulement impeccable de la réunion avec hébergement et salle de réunion dans une même unité de lieu et qui plus est, sous un soleil radieux. Ils nous ont aussi permis de découvrir ou redécouvrir la faculté de médecine, son musée et son conservatoire mais également les bords de mer pour le repas du soir.

Depuis plusieurs années et avec une accélération récente, est ressentie une professionnalisation de l'intergroupe qui se voit fonctionner telle une PME avec ses huit salariés. Suite au départ annoncé de Claude Tuchais, le Dr Xu Shan Sun intègre le conseil d'administration du GORTEC. Par ailleurs et comme à chaque fois depuis plusieurs éditions, le GORTEC organisera une session ORL lors de la Biennale de Monaco qui se tiendra du 3 au 6 février 2016.

Comme habituellement, la qualité des présentations, la structuration du programme par le conseil scientifique, la richesse des échanges et des discussions auront permis de beaux débats et d'avancer encore 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 d'une synthèse des temps forts de l'ASCO et d'avoir une nouvelle conférence invitée par Valérie Costes sur HPV, oropharynx et cancer.

Vous retrouverez la « une » de couverture avec le concours « arrêt sur image » et son suivi.

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 Villejuif les 10 et 11 décembre 2015 pour une nouvelle réunion de l'intergroupe (espérée sans grève ni neige !) au décours de laquelle vous pourrez retrouver les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 12.

Bonne lecture.

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

FONCTIONNEMENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

STÉPHANE TEMAM, VILLEJUIF

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 GETTEC : 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.

GETTEC

STÉPHANE TEMAM, VILLEJUIF

Études en cours et projets

▪ Étude OSNA (F. Jegoux)

L'OSNA (*One-Step Nucleic acid Amplification*) est une technique d'analyse du ganglion sentinelle en peropératoire dont le résultat est disponible en trente minutes avec un taux de faux négatifs très inférieur à la technique du ganglion sentinelle.
Ce temps de réponse permettrait d'effectuer un curage dans le même temps opératoire que l'exérèse tumorale. Cette technique a été présentée lors de la réunion du GETTEC de Toulouse en 2012. Franck Jégoux propose une étude prospective de cette technique avec comme critère principal l'intérêt médico-économique de l'intervention en un temps, l'évaluation du coût de cette méthode. Les objectifs secondaires seraient la morbidité, le taux de récidive ganglionnaire.

▪ Étude RORC (F. Jegoux)

Cette étude a été présentée à la réunion du GETTEC de Lausanne en 2013. Il s'agit d'une étude évaluant l'intérêt d'une rééducation active de la déglutition sur la qualité de vie chez un patient traité par radiothérapie pour un cancer des VADS. Le PHRC a été obtenu. Les équipes intéressées par ces deux études peuvent contacter Franck Jégoux : **franck.jegoux@chu-rennes.fr.**

▪ Projets Soprano et svp-ORL (F. Jégoux)

Franck Jégoux travaille avec une société privée spécialisée dans le traitement du son et la synthèse vocale.
Le principe est de permettre aux laryngectomisés de s'exprimer dès l'intervention. Ils sont enregistrés avant l'intervention et vont pouvoir à l'aide d'une tablette composer au clavier des phrases qui seront reproduites de façon sonore avec leur propre voix.
Franck est en train de rechercher des financements pour cette étude et nous en reparlera lors d'une prochaine réunion.

L'idée de coupler cette synthèse vocale à un laryngophone a été émise par un des participants.

▪ Enregistrement adénopathies prévalentes (X. Dufour)

Cette étude s'adresse aux patients présentant une adénopathie N3 non opérée d'emblée ainsi qu'aux carcinomes épidermoïde des VADS (cavité orale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx) de stade T1 ou T2 présentant une adénopathie N3 et non opérés, adénopathie resécable ou non. La base de données est accessible via un e-crf financé par le GETTEC : **https://www.easycrf.com/n3/.**
Très peu de patients sont enregistrés et il est demandé aux équipes du GETTEC de se mobiliser pour soutenir cette étude.

▪ Campagne Makesense (B. Barry)

Cette campagne de sensibilisation et d'information du grand public aura lieu cette année la semaine du 21 au 25 septembre. Il n'y aura pas de journée de dépistage qui n'a pas démontré sa rentabilité.
La journée du mercredi sera consacrée aux médias. Chaque centre peut donc contacter les organes de presse, radios, télévision locales pour l'organisation de cette journée.

Enfin, Alexandre Bozec et Philippe Gorphe ont évoqué trois projets, la recherche du ganglion sentinelle dans les carcinomes épidermoïdes cutanés céphaliques de mauvais pronostic et l'utilisation du pembrozilumab en pré-opératoire pour Alexandre et une étude rétrospective sur le statut ganglionnaire des carcinomes de l'oropharynx p16 positifs.
Les demandes de PHRC de l'équipe de Nice ont été refusées. Ces trois études vont être soumises au Conseil Scientifique et seront exposées lors d'une prochaine réunion du GETTEC.

RÉUNION DU GORTEC

PROGRAMME DES JOURNÉES DE JUIN 2015

Jeudi 18 juin 2015

13h00 > 17h30

- Accueil et bienvenue (P. Boisselier, D. Cupissol, R. Garrel).
- Bilan du Conseil Scientifique Intergroupe ORL (S. Temam, J. Bourhis, J. Lacau St Guily).
- Point sur la création du *Head and Neck Cancer InterGroup* – HNCIG (J. Bourhis).

ESSAIS TERMINÉS/NOUVEAUX RÉSULTATS

Modérateur : D. Cupissol

- NPC 2006-01 (J. Bourhis, A. Auperin).
- Phase II de réirradiation post-op : résultats et quels prolongements ? (F. Janot, L. Martin).
- IMPATOX (P. Sennesse).

ESSAIS EN COURS

Modérateur : P. Boisselier

- TPExtreme : phase III Extreme *vs* TPEx I^re^ ligne métastatique/rechute (J. Guigay, A. Auperin, J. Bourhis).
- TAPIS : phase I, TPA en induction ; Taxotère-cisplatine-afatinib (D. Cupissol).
- ELAN-PAIR VADS : (coordination J. Guigay). ELAN-Oncoval (C. Mertens), ELAN-UNFIT (J. Guigay), ELAN-RT (C. Ortholan), ELAN-FIT (H. Le Caer).
- GORTEC 2010-02 : phase III : afatinib après RT-CT post opératoire (S. Racadot).
- Point sur HPV GORTEC 2007-01, 2007-02 : extension d'analyses pour PDI/PDLI (Y. Tao).

NOUVEAUX ESSAIS QUI DÉBUTENT

Modérateur : R. Garrel

- OMET : stéréo-RT des patients oligométastatiques (J. Thariat, X.S. Sun, J. Bourhis).
- SALTORL : préservation laryngée : phase III induction *versus* concomitant (Y. Pointreau, G. Calais, J.-L. Lefebvre, F. Rolland, O. Malard).
- RADAR : traitement préventif avec cycline et corticoïde des effets cutanés de cetuximab + radiothérapie (R.-J. Bensadoun, E. Lartigau).
- CisFRAD : phase II randomisée RT cisplatine 100 *versus weekly* fractionné (C. Borel).
- Debio 1143 combiné à la RT (J. Bourhis).
- PembroRAD : pembrolizumab (anti-PDLI) combiné à la RT (J. Bourhis).
- SANTAL (ex SaGSiT) : radiochimiothérapie glandes salivaires avec le REFCOR (F. Janot, V. Calugaru, J. Thariat).
- BESTOF (EORTC-GORTEC) : *Early stage* OPC : TOS *vs* RT (C. Simon/J. Bourhis).

Vendredi 19 juin 2015

8h30 > 11h15

- Assemblée générale du GORTEC.
- Point *Journal du GORTEC* (Y. Pointreau).
- Veille bibliographique (P. Gorphe, A. Coutte).
- Conférence invitée : Pr V. Costes : HPV, oropharynx et cancer – «Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur l'infection HPV de l'oropharynx sans jamais avoir osé le demander ! ».
- ASCO *Highlights* (J. Guigay, L. Geoffrois).

BILAN DES AUTRES ESSAIS ET PROPOSITIONS

Modérateur : M. Lapeyre & S. Temam

- Torphynx (P. Gorphe).
- Proposition d'une étude Cavum : (Y. Tao).
- TPFm en induction (J. Fayette).
- Patients N2b-N3 (Y. Tao).
- Projet PICH (F. Peyrade, J Guigay).

11H30 > 12H45 PARTIES SPÉCIFIQUES GORTEC ET GETTEC (SÉPARÉE)

POUR LE GORTEC : X. S. SUN

- Phase II : boost sur volume hypoxique détecté par une TEP au F-MISO. (P. Graff, P. Giraud).
- Suivi de l'étude ARTIX (R. de Crevoisier).
- Homogénéisation des pratiques en termes de radiothérapie (A. Coutte).
- 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).

Dans cette rubrique, seront repris les essais du groupe récemment terminés.

ESSAI NPC 2006-01

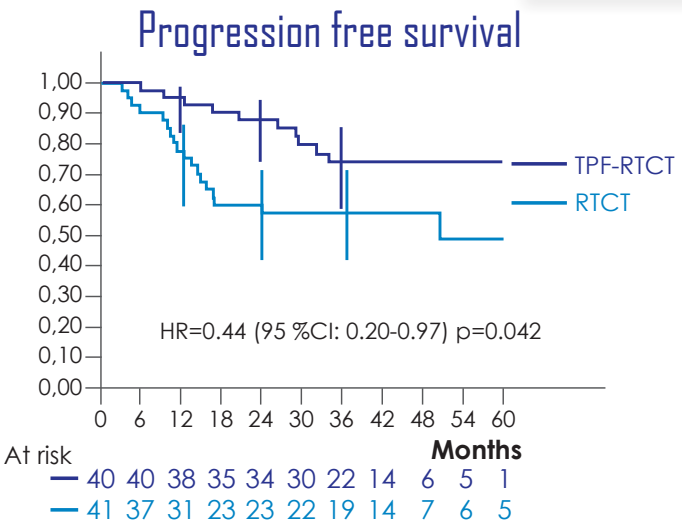


Figure 1 : Survie sans progression (HR estimé après ajustement le pays, le stade N et le type de radiothérapie)

Figure 2 : Survie globale (HR estimé après ajustement le pays, le stade N et le type de radiothérapie)

Essai GORTEC 2006-01: Essai randomisé multicentrique de TPF (Taxotère-cisplatine-5FU) en induction suivi par radiothérapie-cisplatine concomitant *versus* radiothérapie-cisplatine concomitant seul dans les cancers du nasopharynx localement avancé.

La radiochimiothérapie (RT-CT) concomitante est le traitement de référence des cancers du nasopharynx localement avancés. Le rôle de la chimiothérapie d'induction n'est pas établi dans cette indication. La combinaison Taxotère-cisplatine-5FU est un traitement d'induction reconnu dans les cancers épidermoïdes des VADS mais son intérêt dans les cancers du nasopharynx n'est pas connu. Le but de l'essai GORTEC 2006-01 (**clinicaltrials.gov NCT00828386**) était de tester l'intérêt de cette chimiothérapie d'induction avant RT-CT concomitante dans les cancers du nasopharynx localement avancé en termes de survie sans progression, de survie globale et de tolérance.

Les critères d'inclusion étaient : patients ayant un cancer du nasopharynx de type histologique OMS 2 ou 3, localement avancé (T2b, T3, T4 et/ou N1-N3), non métastatique, en bon état général (PS 0 ou 1) avec des fonctions hématologique, rénale, hépatique et cardiaque permettant l'administration de Taxotère, cisplatine et 5FU.

La chimiothérapie d'induction consistait en 3 cycles de TPF toutes les 3 semaines : docétaxel 75 mg/m² J1 ; CDDP 75 mg/m² J1; 5FU 750 mg/m²/ jour J1-5. La radiochimiothérapie concomitante consistait en 70 Gy en 2 Gy/fraction, 5 fractions par semaine pour une durée totale de 7 semaines et cisplatine40 mg/m²hebdomadaire pendant la radiothérapie. Les patients étaient randomisés avec un ratio 1:1 entre induction par TPF suivi de RT-CT concomitante ou RT-CT concomitante seule par minimisation sur le centre (8 centres), le stade N (N0–1 *vs* N2–3) et le type de radiothérapie (IMRT *vs* non IMRT).

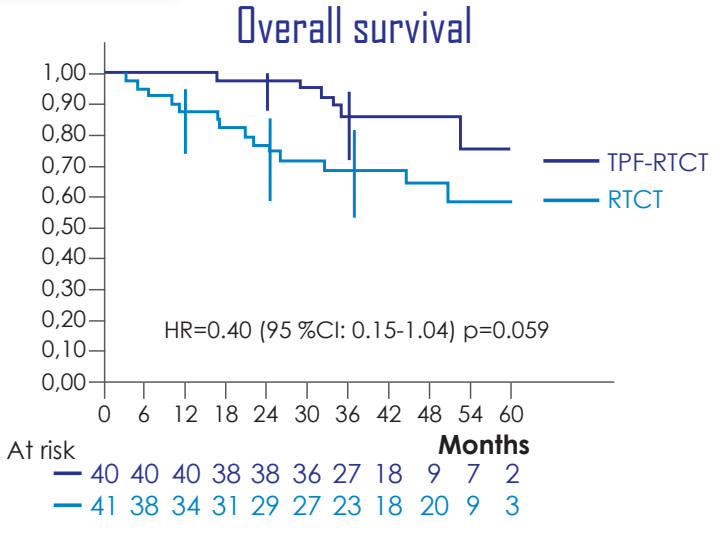
Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP), les critères secondaires étaient la survie globale (SG), les échecs locorégionaux, les échecs métastatiques et la toxicité aiguë. L'inclusion de 130 patients par bras (260 au total) était requise pour pouvoir mettre en évidence un *hazard ratio* (HR) de 0,53 [correspondant à une différence de SSP à 3 ans de 17 %, soit de 58 % dans le bras RT-CT seul (référence) à 75 % dans le bras avec TPF] avec un risque de 1re espèce bilatéral de 0,05 et une puissance de 85 %.

L'essai a été ouvert dans 8 centres, 7 en France et un en Tunisie mais a dû être fermé prématurément en raison du rythme trop lent des inclusions, dû à l'impossibilité d'ouvrir d'autres centres au Maroc et en Roumanie pour des raisons administratives.

Finalement, 83 patients ont été randomisés entre janvier 2009 et juillet 2012. Un patient a été perdu de vue tout de suite et une patiente était inéligible (métastatique d'emblée). Aucune donnée n'est disponible pour ces 2 patients qui ne sont pas inclus dans les analyses qui portent sur 81 patients, 40 dans le bras TPF et 41 dans le bras référence. 74 % d'hommes, âge moyen de 47 ans [22-66]. 36 % de T4, 63 % de N2-N3.

95 % des patients du bras TPF ont reçu les 3 cycles de TPF comme prévu. Aucun décès toxique n'est survenu durant l'induction. Des toxicités de grade 3-4 sont survenues pendant l'induction chez 50 % des patients, principalement des neutropénies (27 %), des neutropénies fébriles (7,5 %), des mucites (12,5 %), des alopécies (15 %) et des asthénies (10 %). À la fin de la chimiothérapie d'induction, 7,5 % des patients étaient en réponse complète et 80 % en réponse partielle.

Deux patients du bras TPF ont reçu du carboplatine à la place du cisplatine pendant la radiothérapie. Le nombre de cycles de cisplatine concomitant reçu était de 5,7 [2-7] dans le bras TPF, un peu plus faible que dans le bras référence où il était de 6,4 [3-8] (p = 0,01) avec une dose moyenne de 221 mg et 243 mg respectivement (p = 0,04). L'observance de la radiothérapie n'était pas significativement différente entre les 2 bras. 82,5 % des patients du bras TPF et 90 % des patients du bras référence ont reçu la dose prévue (70 Gy en 35 fractions) (p = 0,31). Quatre patients (10 %) du bras TPF *versus* 1 patient (2,5 %) du bras référence ont reçu moins de 33 fractions. L'IMRT a été utilisée uniquement dans les centres français, chez 35 % des patients du bras TPF et 39 % dans le bras référence. Le taux de toxicité de grade 3-4 pendant la RT-CT



concomitante n'était pas différent entre les 2 bras. L'utilisation d'une sonde d'alimentation a été moins fréquente dans le bras TPF que dans le bras référence (20 % *vs* 46 %, p = 0,012). Le suivi médian était de 43,1 mois. Seuls 4 patients ont été suivis moins de 2 ans. La SSP était significativement améliorée dans le bras TPF par rapport au bras référence : HR = 0,44 (IC95 % : 0,20-0,97, p = 0,042) ; la SSP à 3 ans étant de 73,9 % dans le bras TPF et de 57,2 % dans le bras référence (**figure 1**). Le HR de SSP n'était pas différent entre les patients traités par IMRT et ceux traités sans IMRT.
La survie globale était améliorée dans le bras TPF par rapport au bras référence avec des taux à 3 ans de 86,2 % *versus* 68,9 % respectivement (**figure 2**) ; HR = 0,40 (IC95 % : 0,15-1,04, p = 0,059). Les échecs locorégionaux et métastatiques semblaient diminués, mais non significativement, par le TPF : les HR (IC95 %) étaient respectivement de 0,39 (0,13-1,19, p = 0,10) et 0,53 (0,21-1,35, p = 0,18).
Malgré l'arrêt prématuré de l'essai, cet essai apporte des résultats importants : l'observance du TPF en induction est très bonne, sa tolérance est correcte et le TPF en induction ne compromet pas la tolérance de la phase de RT-CT concomitante dans cette population. L'amélioration de la SSP et de la survie globale par le TPF en induction nécessite d'être confirmée dans d'autres essais.

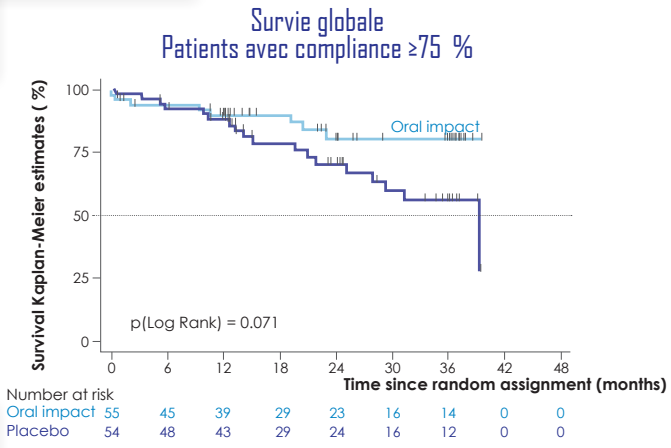
IMPATOX

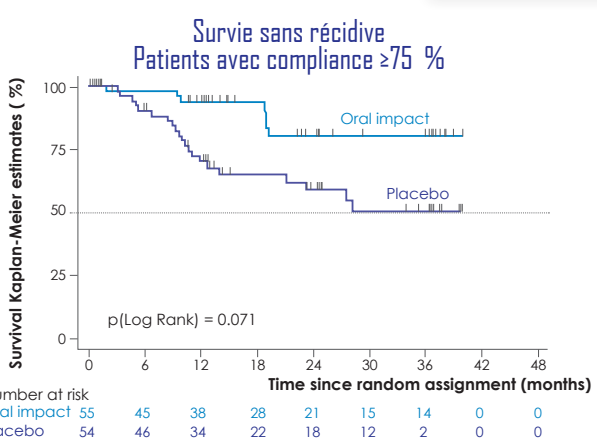
P. BOISSELIER, Montpellier

Pierre BOISSELIER
pierre.boisselier@icm.unicancer.fr

IMPATOX est un essai de phase III randomisé multicentrique, en double aveugle, testant, *versus* placebo, un complément nutritionnel pendant une radiochimiothérapie (RCT) post opératoire chez des patients à haut risque de récidive, dans le but de diminuer la toxicité muqueuse et nutritionnelle des traitements. De novembre 2009 à juin 2013, 180 patients, issus de 20 centres du GORTEC, ont été inclus dans cette étude.
Tous les patients recevaient une radiothérapie de 66 Gy et 3 cures de cisplatine à la dose de 100 mg/m² à J1, J22 et J43. La randomisation portait sur l'adjonction, ou non, d'une supplémentation par un complément alimentaire à base de L-arginine, d'acides ribonucléiques et d'acides gras, pendant 5 jours avant chacune des 3 cures de cisplatine (ORAL IMPACT®). Les patients tirés au sort pour prendre le placebo recevaient un complément protéiné identique en goût et en qualité nutritionnelle.
L'âge médian était de 58 ans [20-75], il s'agissait essentiellement d'hommes (149 soit 82,8 %). Les principales localisations étaient la cavité buccale (38 %) et l'oropharynx (37,4 %) puis le larynx (8,4 %) et l'hypopharynx (4,5 %). Les tumeurs étaient de stade majoritairement de stade T2 (32,8 %), T3 (12,8 %) ou T4 (28,3 %) avec un envahissement ganglionnaire associé N2 (61,7 %). Les facteurs de risque de récidive incluaient l'extension extracapsulaire (72,2 %), les emboles vasculaires (45,9 %) et les infiltrations périnerveuses (42,1 %). La majorité des patients ont été traités en IMRT (58,3 %) associé à trois cycles (50,6 %) ou deux cycles (43,7 %) de chimiothérapie concomitante. L'ensemble de ces caractéristiques cliniques et histopronostiques n'étaient pas statistiquement différentes d'un groupe à l'autre.
L'objectif principal de l'étude qui était de diminuer les toxicités aiguës muqueuses de grade 3 et 4 n'a pas été atteint.
Il existe, dans le sous-groupe de malades ayant présenté une observance satisfaisante du traitement (plus de 75 % de la dose prévue effectivement reçue) un effet significatif de l'immunonutrition sur la survie sans récidive (p < 0,004) et une tendance à l'amélioration de la survie globale (p = 0,07) (**figure 3**).
Ce travail, original et ambitieux, promeut la nécessité d'optimiser les soins de support notamment sur le plan nutritionnel, pour cette catégorie de patients à haut risque chez qui la mauvaise observance impacte négativement les espoirs thérapeutiques. Ces résultats pointent toute l'utilité d'une prise en charge pluridisciplinaire coordonnée dans ce domaine. Des études complémentaires sont nécessaires non seulement en recherche fondamentale pour mieux élucider les mécanismes impliqués de cette immunonutrition mais aussi en recherche clinique pour améliorer encore la prise en charge nutritionnelle des patients en complément des progrès réalisés en chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Un projet en ce sens va être proposé prochainement aux équipes du GORTEC.

Figure 3 : Courbes de survie globale et survie sans récidive de Kaplan-Meier chez les patients ayant une compliance 75 %





ESSAIS DE RÉIRRADIATION
2 ÉTUDES

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 hyperfractionnements-cetuximab. Cet essai réalisé selon une phase II randomisée compte tenu des difficultés du recrutement dans ce type d'essais a réussi à recruter les patients requis en un peu moins de 4 ans, malgré des protocoles très différents, en particulier sur la durée : 11 semaines vs 5 semaines. Les conclusions préliminaires suggèrent des profils de toxicité et des taux de contrôle locorégional similaires dans les deux bras ; le recul est insuffisant pour évaluer les toxicités tardives. La suite est en maturation, avec possible chimiothérapie d'induction.

Étude 2008-01 : étude de phase II, réirradiation et cetuximab des récidives non opérées

L'étude est close depuis le 21 octobre 2014. Cinquante patients ont été inclus en 4 ans, 48 patients sont exploitables, la prévision était de 66 patients en deux ans. Le dernier patient a été inclus en octobre dernier, le recul médian est de 12 mois (min. = 2,2 mois, max. = 25,3 mois). Les premières données présentées en juin sont donc précoces et provisoires. Le taux de réponse complète est de 55 % pour une valeur de référence de 41 %. L'objectif principal de l'étude est donc atteint. La compliance à la radiothérapie est de 83 %, la tolérance et la compliance au cetuximab sont celles attendues, 3 décès (6,25 %) par toxicité sont déclarés, tous les trois en rapport avec une toxicité tardive, aucun par toxicité aiguë. La survie médiane est de 9 mois (pour une référence de 11,5 mois), la survie à 2 ans est de 16 % (**figure 4**). Ces résultats sont comparables aux études historiques. Il faut souligner que la médiane du plus grand diamètre médian tumoral dans cette étude est de 35 mm, c'est-à-dire bien supérieur à la plupart de celles de la littérature actuelle qui limitent ce diamètre à 30 mm maximum. En conclusion, et sous réserve de l'exploitation finale des données, il semble que ce protocole proposant une irradiation accélérée à dose curative en bifractionné associé à l'Erbitux est bien toléré et présente une excellente faisabilité. Son efficacité, encourageante au premier abord avec un excellent taux de réponse complète, ne semble par contre pas supérieure à celle des séries historiques puisque les taux de survie ne semblent pas supérieurs à un an et deux ans. C'est donc une option thérapeutique bien supportée et avec une efficacité comparable à celle des protocoles historiques mais qui par rapport à ces derniers n'apporte pas une amélioration significative de la survie.

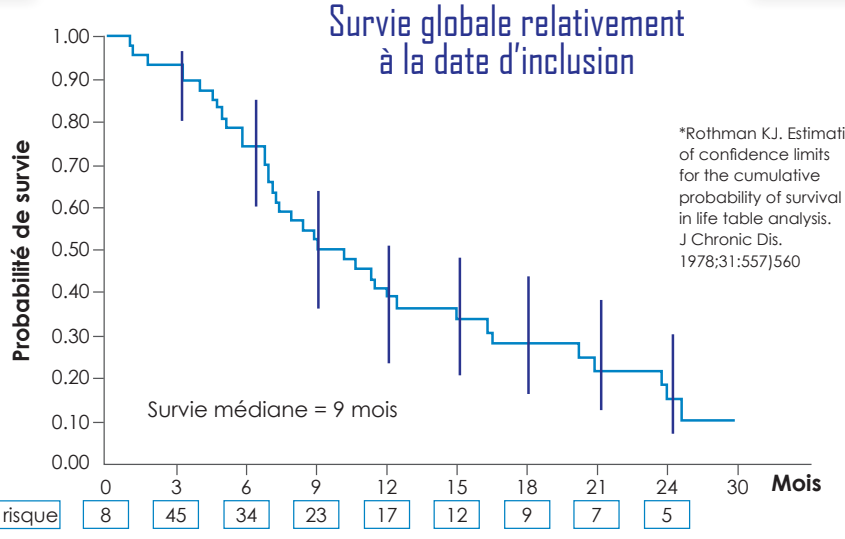
La réflexion doit donc se poursuivre en tenant compte d'au moins deux paramètres :

– tout d'abord la difficulté de recrutement, tenant au fait que la prise en charge de ces récidives en territoire irradié est hétérogène au sein du GORTEC et que le bifractionné n'a pas la faveur de la majorité ;

– ensuite que les différentes modalités d'association de réirradiation-chimiothérapie concomitantes donnent des résultats équivalents sans réels progrès sur la survie.

La prochaine étude clinique concernant ces récidives doit donc laisser libre choix sur le protocole de réirradiation selon l'habitude de chaque centre, regrouper au sein d'un même essai tumeurs opérées et tumeurs non opérées et évaluer l'association à une chimiothérapie selon cette fois-ci un mode séquentiel. Le synopsis sera présenté à la prochaine réunion du GORTEC.

Figure 4 : Courbes de survie globale de l'étude 2008-01



Dans cette rubrique, seront repris les principaux essais en cours du groupe.

ESSAI GORTEC 2010-02
BIBW 2992 (AFATINIB)

S. RACADOT, Lyon

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.

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 5**) 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 31 mai 2015 le nombre de patients randomisés est de 86 (**figure 6**). Sur les 86 patients randomisés 41 patients ont arrêté le traitement (en raison soit de toxicités attendues (diarrhée, asthénie, 27 patients), soit d'une toxicité sévère (rupture anévrysme de l'aorte après 19 jours de traitement, 1 patient), soit de récidives (8 patients), soit d'une grossesse, autres (5 patients), 25 patients ont eu un traitement de maintenance, 20 patients sont encore sous traitement.

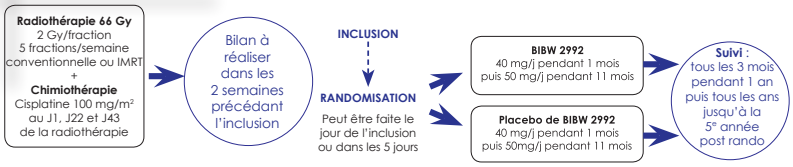
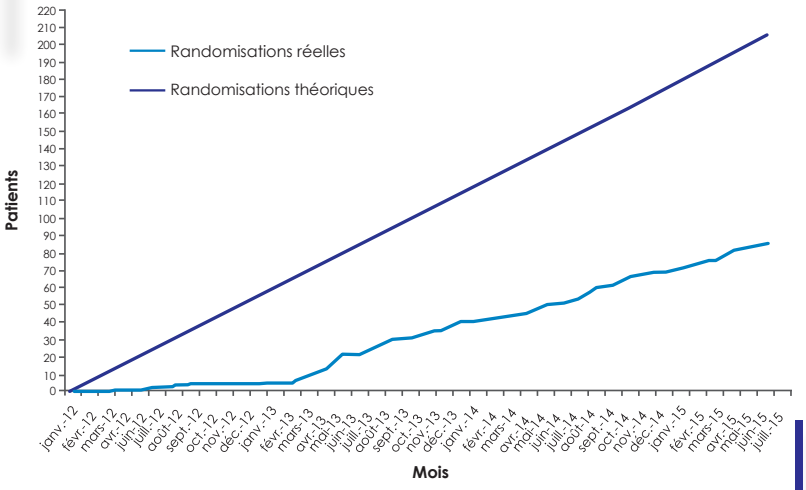


Figure 5 : Design de l'essai 2010-02



		TOTAL	2011	2012	2013	2014	2015
CENTRE LÉON BÉRARD	LYON	12	0	3	5	3	1
CENTRE ANTOINE LACASSAGNE	NICE	0	0	0	0	0	0
PÔLE HOSPITALIER MUTUALISTE – CENTRE ÉTIENNE DOLET	SAINT-NAZAIRE	0	0	0	0	0	0
INSTITUT DE CANCÉROLOGIE LUCIEN NEUWIRTH	SAINT-PRIEST-EN-JAREZ	4	0	1	1	1	1
POLYCLINIQUE DE BORDEAUX NORD	BORDEAUX	0	0	0	0	0	0
CHIC CRÉTEIL	CRÉTEIL	4	0	0	2	1	1
CENTRE GUILLAUME LE CONQUÉRANT	LE HAVRE	6	0	0	2	2	2
CHU TOURS (HÔPITAL BRETONNEAU)	TOURS	0	0	0	0	0	0
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD	TOULOUSE	3	0	0	2	1	0
CENTRE HENRI BECQUEREL	ROUEN	17	0	1	9	7	0
INSTITUT SAINTE-CATHERINE	AVIGNON	2	0	0	0	1	1
CENTRE DE RADIOTHÉRAPIE MARIE CURIE (PRIVÉ) HÔPITAL PRIVÉ DRÔME ARDÈCHE (PHARMACIE)	VALENCE	3	0	0	1	2	0
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	VILLEJUIF	5	0	0	1	4	0
CENTRE FRANÇOIS BACLESSE	CAEN	6	0	0	5	1	0
CLINIQUE PASTEUR BÂTIMENT L'ATRIUM	TOULOUSE	0	0	0	0	0	0
CENTRE EUGÈNE MARQUIS	RENNES	2	0	0	1	1	0
ICO – SITE DE SAINT-HERBLAIN	SAINT-HERBLAIN CEDEX	3	0	0	2	1	0
ICO – SITE D'ANGERS	ANGERS	0	0	0	0	0	0
CHU BORDEAUX – HÔPITAL SAINT-ANDRÉ	BORDEAUX	1	0	0	0	1	0
CHU POITIERS	POITIERS	3	0	0	2	1	0
CENTRE HOSPITALIER BRETAGNE SUD – HÔPITAL DU SCORFF	LORIENT	5	0	0	3	1	1
INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE LORRAINE (ICL)	NANCY	10				2	8
AP-HM HÔPITAL LA TIMONE ADULTES	MARSEILLE	0				0	0
		86	0	5	36	30	15

Figure 6 : Inclusion totale et par centres dans l'essai 2010-02

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

ESSAIS ELAN
ESSAIS GÉRIATRIQUES

	INCLUSIONS LES 12 DERNIERS MOIS	RYTHME MENSUEL ACTUEL	RYTHME MENSUEL ATTENDU	NOMBRE DE PATIENTS/ PRÉVUS
ELAN-FIT	24	2,0	2,0	31/82 (38 %)
ELAN-UNFIT	22	1,8	5,0	28/164 (17 %)
ELAN-RT	50	4,2	5,1	65/202 (32 %)

Tableau 1 : Rythme d'inclusion actuel (sur les 12 derniers mois, de juillet 2014 à juin 2015) dans les essais et rythme d'inclusion attendu pour finir les inclusions en 09/2017

Joël GUIGAY
joel.guigay@nice.unicancer.fr

L'étude ELAN (*ELderly 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.
Après un nécessaire apprentissage dans chaque centre, notamment pour effectuer un bon screening des patients candidats pour les essais et les évaluations gériatriques (test GERICO), les courbes d'inclusion sont maintenant conformes aux prévisions sauf pour ELAN-UNFIT qui reste encore en retard. Pour les essais FIT et RT, le rythme d'inclusion est égal ou très proche du rythme attendu. Dans UNFIT, il faut plus que doubler le rythme d'inclusion (**tableau 2**).
L'étude ELAN est ouverte aux inclusions depuis 2013 et 232 patients ont été inclus dans ONCOVAL : la majorité des tests sont réalisés par les oncologues radiothérapeutes, ce qui est déjà un enseignement important confirmant la faisabilité du test en pratique. La moitié des patients ont bénéficié d'une évaluation gériatrique approfondie.
Le **tableau 3** résume les causes de non-inclusion à l'issue de l'évaluation gériatrique. À noter que certains investigateurs n'incluent pas certains patients UNFIT jugés selon eux assez « en forme » pour supporter une bi voire trithérapie, ce qui est préjudiciable pour ces patients qui sont en fait bien fragiles et également pour l'essai.
L'étude des caractéristiques des patients inclus dans les essais montre que la population la plus fragile est celle d'ELAN-UNFIT (**tableau 4**).

Tableau 2 : Causes de non-inclusion dans les essais de 105 patients ONCOVAL.
*6 autres chimio pour *unfit*, 1 autre chimio pour *fit*, 5 autres radiothérapies pour *unfit*

	N	%
Inéligible (ATCD, créat…)	31	30 %
RT pour *fit* (RT-ct, RT-Erbitux)	24	23 %
OMS > 2, AEG, palliatif	19	18 %
Refus du patient	17	16 %
Choix du médecin	12*	11 %
Traitement chirurgical	1	1 %
Problème logistique	1	1 %

À l'issue de cette analyse, Les points essentiels ont été discutés au cours de la réunion de l'intergroupe et peuvent être ainsi résumés :

1. Pour tous les essais, il est important de respecter les délais indiqués dans les protocoles pour les évaluations gériatriques : respecter 15 jours maximum entre les évaluations ADL et IADL et le début des traitements.

2. ELAN-ONCOVAL
– Les patients âgés classés fragiles le sont bien ! La classification de fragilité selon le test GERICO faite par l'oncologue radiothérapeute est en concordance avec celle faite par le gériatre.
– L'antécédent de chute justifie bien à lui seul le classement en UNFIT.

3. ELAN-FIT : pas d'alertes de toxicité : le schéma EXTREME choisi semble donc adapté et l'étape d'analyse intermédiaire approche.

4. ELAN-UNFIT
– Traiter vite et attention aux PS = 2.
– La monothérapie est justifiée pour ces patients classés fragiles.
– On est en 1re ligne : les patients moins fragiles peuvent bénéficier de 2e ligne, et doivent donc être inclus.
– Ouverture prochaine de 12 nouveaux centres investigateurs, dits de proximité pour répondre à la demande d'inclusion de patients à faible mobilité.

5. ELAN RT
Pas d'alertes de toxicité. Il manque un essai de RT pour les patients FIT qui doit être discuté avec C. Ortholan.
Une réunion de l'IDMC et du comité de relecture des toxicités aura lieu en octobre 2015 : merci de bien compléter dès à présent les données dans les eCRF et documenter les sorties d'études ou causes de décès, en essayant de différencier celles liées à la maladie et celles liées au traitement, ce qui est parfois difficile dans cette population âgée.
N'hésitez pas à nous faire part de vos difficultés d'organisation ou de personnel disponible afin que nous puissions vous apporter une aide. Pour rappel : Dr Cécile Mertens pour toute aide à la formation de vos personnels pour les tests d'évaluation gériatrique, Mme Moufida Debbah en tant que coordonnateur médical, Mme Nawal Benhaij pour les *screenings* logistiques.
Merci de poursuivre vos efforts en augmentant significativement le nombre d'inclusions par mois afin de réussir ce programme unique chez les patients âgés.

	FIT	UNFIT	RT	P, UNFIT VS RT
Hommes	22 (71 %)	19 (68 %)	41 (65 %)	
Femmes	9 (29 %)	9 (32 %)	22 (35 %)	
Âge (médiane, range)	74 (70-88)	77 (71-89)	82 (72-94)	0,0009
PS 0	18 (58 %)	2 (7 %)	9 (14 %)	
PS 1	13 (42 %)	10 (36 %)	43 (66 %)	
PS 2	0	16 (57 %)	13 (20 %)	0,002
IMRT prévue			55 (80 %)	

	FIT	UNFIT	RT	P, UNFIT VS RT
Score G8	15 (8-17)	9 (4-15)	12 (5-16)	0,03
Nb de facteurs de fragilité	0 (0-2)	2 (1-4)	2 (0-5)	0,64
Score situationnel	0	0 (0-3)	0 (0-3)	0,83
Score ADL	6	5,7 (1,5-6)	6 (2-6)	0,35
Chute ou monopodal	8 %	57 %	69 %	0,31
Chute	8 %	26 %	33 %	0,53
Score MMSE	28 (23-30)	25 (7-30)	25 (3-30)	0,97
Score GDS4	0 (0-2)	1 (0-4)	0 (0-4)	0,16
Score de Charlson	0 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-8)	0,46

Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus dans les essais ELAN

ESSAI TPEXTREME

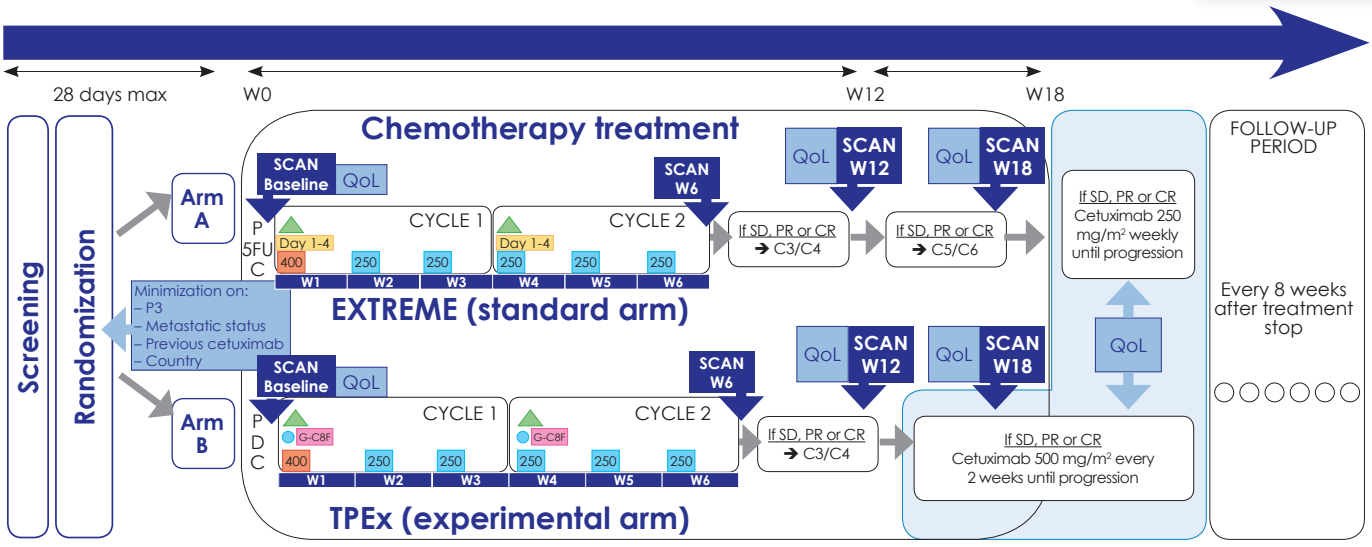
J. GUIGAY, Nice

Joël Guigay
joel.guigay@nice.unicancer.fr

L'essai TPExtreme est un essai de phase II randomisé européen (France, Allemagne, Espagne) sponsorisé par Merck Serono et comparant, en 1re ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants, le schéma de référence EXTREME au schéma TPEx (**figure 7**).

Le critère principal est la survie globale.
Quatre cent seize patients seront inclus (208/bras). Une relecture centralisée de l'imagerie sera réalisée par 4 radiologues experts. Deux études ancillaires sont également prévues :
– analyse centralisée du statut HPV p16 des tumeurs de l'oropharynx sera réalisée par le laboratoire d'anatomopathologie de Gustave Roussy ;
– analyse médico-économique (Gustave Roussy).

Figure 7 : Schéma de l'étude TPExtreme GORTEC 2014-01



A: Standard treatment (EXTREME) — 6 cycles every 3 weeks

- Cisplatin: 100 mg/m² iv on Day 1
- Day 1-4: 5FU: 1000 mg/m²/day, Day 1 to Day 4 continuously
- 400: Cetuximab: 400 mg/m² iv on Day 1, then 250 mg/m² iv weekly
- 250: In case of response after chemotherapy, maintenance by cetuximab 250 mg/m²

B: Experimental treatment (TPEx) — 4 cycles every 3 weeks

- Cisplatin: 75 mg/m² iv on Day 1
- G-C8F: Docetaxel: 75 mg/m² on Day 1 + prophylactic systematic G-CSF (Lenograstim recommended)
- 400: Cetuximab: 400 mg/m2 iv on Day 1, then 250 mg/m2 iv weekly
- 250: In case of response after chemotherapy, maintenance by cetuximab 500 mg/m² every 2 weeks

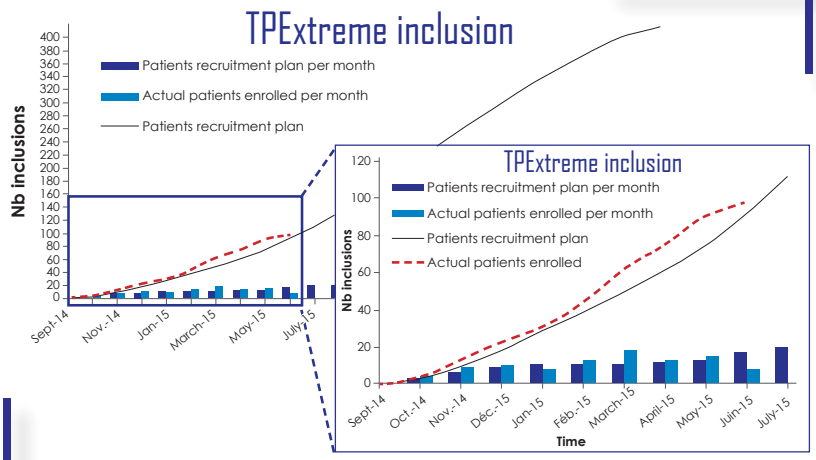


Figure 8 :
Courbe d'inclusion TPExtreme

La mise en place et le monitoring des centres étrangers sont assurés par ASCOPHARM.
Du 10 octobre 2014 au 16 juin 2015, 98 patients ont été randomisés par 33 centres français et 4 espagnols (22 hommes, 3 femmes). Soixante-deux pour cent des patients présentaient un PS à 1 et 55 % étaient traités dans le cadre d'une maladie métastatique +/- rechute locorégionale. Trente-cinq pour cent des patients présentaient une localisation tumorale initiale de l'oropharynx et 10 % avaient reçu du cetuximab antérieurement. Nous espérons les premiers patients allemands au cours de l'été.
La courbe d'inclusion est présentée dans la **figure 8**.

Pharmacovigilance

Cinq décès précoces ont été à déplorer parmi les patients randomisés, dont 2 liés aux traitements de l'étude après un ou 2 cycle(s) de traitement.
La vigilance des centres pour ne pas inclure de patients trop fragiles (PS ≤ 1 ; espérance de vie estimée > 12 semaines) a permis de ne pas recenser de nouveaux décès précoces.

Monitoring – Qualité des données

Le monitoring des 22 premiers patients démontre une qualité des données satisfaisantes. La déviation au protocole la plus fréquente concerne la réalisation des examens de l'étude (biologie, scanners, ECG et questionnaires).

Un amendement est actuellement en cours de soumission concernant :

– l'ajout d'un critère de non-inclusion : « *Other malignancies within 5 years prior to randomization, with the exception of adequately treated basal skin cancer and carcinoma in situ of the cervix* » ;
– la précision de la vitesse de perfusion du cetuximab : 5 mg/min maximum pour les doses > 250 mg/m² (dose de charge + maintenance bras TPEx) ;
– l'autorisation de la radiothérapie antalgique sur les métastases osseuses hors VADS.

Points importants à retenir

• L'administration des GCSF prophylactiques est obligatoire après les cures du bras TPEx.
• Les examens d'imagerie/questionnaires qualité de vie sont à réaliser aux semaines 6, 12, 18 et 26 puis toutes les 8 semaines indépendamment du bras de traitement. Ils ne doivent pas être décalés, même si la chimiothérapie est retardée pour toxicité. Carboplatine : seulement si 600 mg/m² de doses cumulées cisplatine ou toxicité. Le *switch* au carboplatine doit être discuté avec le coordonnateur de l'essai au préalable.
• Cisplatine : administration ≥ 120 minutes avec un débit maximum de 1 mg/min.

D. CUPISSOL, Montpellier

ÉTUDE TAPIS

(TAXOTERE® AFATINIB PLATINE INDUCTION SCHEDULE)

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 1re et 2e ligne chez les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules EGFR mutés, le taux de réponse était de 63 %.
Dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, les résultats d'une phase 2 ont été rapportés par Seiwert *et al.* et comparent un traitement par afatinib *versus* cetuximab chez des patients en récidive locale ou métastatique d'un carcinome épidermoïde des VADS ayant déjà reçu du cisplatine.
Dans cette étude l'afatinib est efficace chez des patients en récidive locale ou métastatique d'un carcinome épidermoïde de la sphère ORL après une première ligne à base de cisplatine et sa tolérance est correcte.
La justification de cette étude repose sur 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).
Les inclusions sont en cours avec des interruptions liées à la déclaration de DLT.
Une présentation des premiers résultats sera faite dans les prochains numéros du journal.

Cette partie fait un point sur les essais qui vont débuter très rapidement.

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 vient de lancer au moment de la rédaction du journal 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 (incluant une vidéoscopie dynamique de la déglutition obligatoire), avec, pour la première fois, un *endpoint* fonctionnel comme demandé dans les recommandations internationales.

Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récidive, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguë et tardive, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage, et la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne.

L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec Lenograstim systématique) suivis en cas de réponse objective – c'est-à-dire avec une réponse de plus de 50 % et une remobilisation au moins partielle (à noter que les patients seront évalués après 2 cycles afin d'anticiper la demande de scanner dosimétrique), d'une radiothérapie exclusive qui devra débuter dans les 3 à 5 semaines versus celui du RTOG 91-11 avec chimioradiothérapie concomitante associant le cisplatine à 100 mg/m² toutes les 3 semaines pour 3 cycles.

La radiothérapie est imposée en modulation d'intensité avec possibilité d'un traitement séquentiel (50 + 20 Gy) ou avec *boost* intégré (70 Gy en 2 Gy/f et 56 à 59,5 Gy en 1,6 à 1,7 Gy) et possibilité d'un niveau de dose intermédiaire (63 Gy en 1,8 Gy/f).

Le design est présenté **figure 9**. Il va inclure 440 patients en 4 ans. Les centres candidats sont connus (25 sont initialement prévus) et au moment de la réunion de Montpellier 3 centres venaient d'être ouverts.

Les inclusions sont donc ouvertes !

À noter deux réflexions :

– il y a un projet de traduction pour l'EORTC avec l'idée éventuelle d'ouvrir des centres européens ;

– il y a un projet d'un possible rapprochement avec le projet CAPLA soumis au PHRC et porté par E. Babin qui a pour objectif de regarder la Qualité de Vie des patients en rémission d'un Cancer Avancé du Pharyngo-Larynx et de leurs Aidants en comparant les patients laryngectomisés d'emblée et ceux ayant été traités dans le cadre d'un protocole de préservation d'organe avec succès ; reste à accorder les questionnaires d'évaluation et leur rythme. Un total de 176 patients serait à inclure.

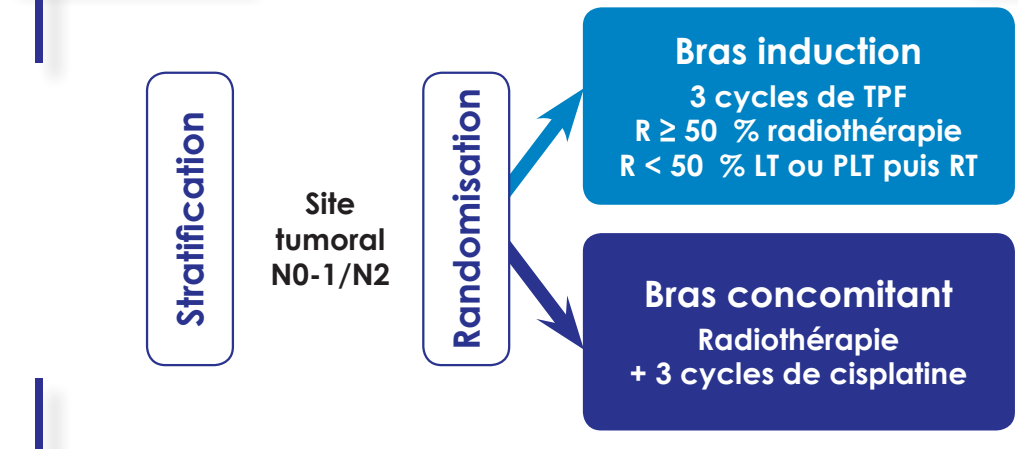


Figure 9 : Design de l'essai SALTO

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

OMET

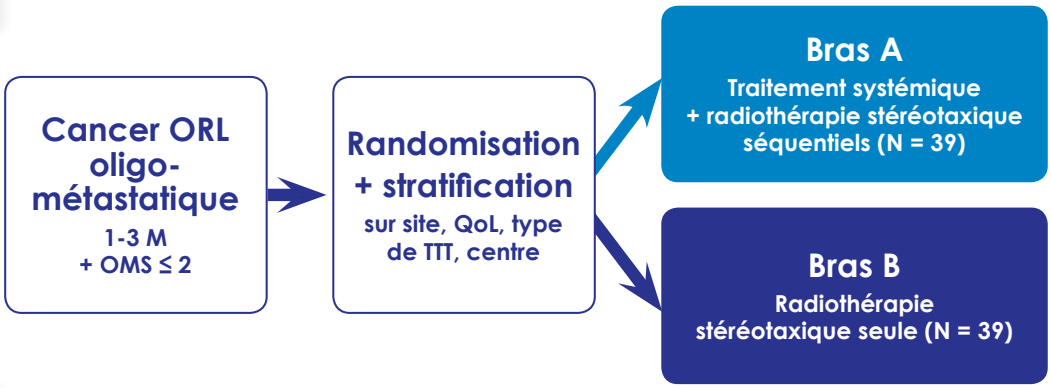


Figure 10 : Design de l'essai OMET

Jean BOURHIS
jean.bourhis@chuv.ch
Juliette THARIAT
jthariat@hotmail.com
Xu Shan SUN
sun.xushan@wanadoo.fr

La radiothérapie stéréotaxique à dose efficace (= ablative des métastases) est rendue possible du fait des progrès technologiques et permet l'obtention de rémissions prolongées, voire quelques longs survivants.
Elle a fait la preuve de son innocuité et de son excellente tolérance, contrairement à des traitements systémiques prolongés. Elle apparaît de plus en plus prometteuse en termes d'efficacité à contrôler des oligométastases dans de nombreux types tumoraux.
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) ablative des métastases dans un contexte de faible masse tumorale limité 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 10**.

Il est le suivant :
– bras A : CT + RT stéréotaxique séquentielles : avec démarrage par un cycle de traitement systémique selon schéma Extreme ou schéma adapté pour les patients ayant une contre-indication au schéma Extreme → 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.
Un protocole d'assurance qualité simplifié est programmé pour cet essai.
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.
Il est attendu d'inclure 78 patients en 3 ans dans 30 centres équipés en radiothérapie stéréotaxique. Un cas clinique test (*Benchmark case*) est disponible sur le site du GORTEC.

– Cas clinique sur le site du GORTEC.
– Conventions en cours de signatures des 22 centres participants et mises en place.
– Randomisation en ligne.
– eCRF disponible.

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).

CISFRAD

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 50 % 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, auxquels viennent s'ajouter 2 communications récentes à l'ASCO 2015. Effectivement, les données du registre Américain LORHAN[1] et surtout l'étude de A. Spreafico[2] semblent bien montrer que la dose minimale cumulée de cisplatine à administrer est de 200 mg/ m², surtout chez les HPV-.

Afin de diminuer la toxicité, et par là même d'augmenter la dose cumulée de cisplatine administrée, 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 11**.

L'objectif principal est la dose de cisplatine administré. Le fractionnement J1 à J4 S1, S4 et S7 de la radiothérapie a été préféré au cisplatine hebdomadaire, pourtant plus commode d'administration, pour des raisons de radio-chimio-biologie. L'étude de L. Marcu montre que la potentialisation de la RT par le cisplatine quotidien est plus efficace que celle du cisplatine hebdomadaire[3].

Les objectifs secondaires sont essentiellement la comparaison de la toxicité et du profil pharmacocinétique (**figure 12**). 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 12**. 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 9 g/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.

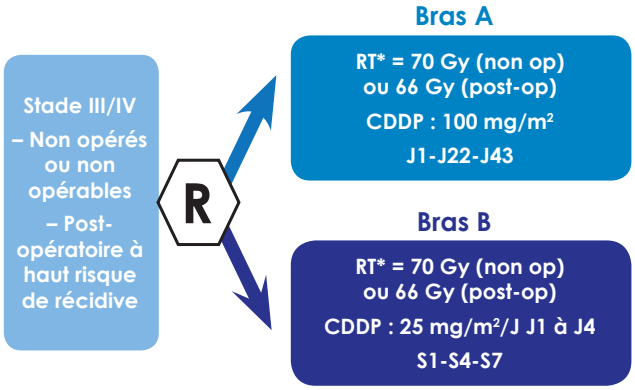
Enfin, comme l'a montré l'équipe de Montpelier, le statut nutritionnel semble être un facteur de pronostic particulièrement important, il a donc été décidé de demander un scanner jusqu'en T5 dans le bilan d'inclusion.

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. Neuf centres ont donné leur accord de participation : Amiens, Angers, Avignon, Besançon, Dijon, Le Mans, Libourne, Strasbourg et Montbéliard.

Nous avons obtenu l'accord de l'ANSM et répondu aux questions du CPP Est.

Ainsi nous espérons que les premières mises en place pourraient être effectuées fin septembre 2015.

Schéma de traitement

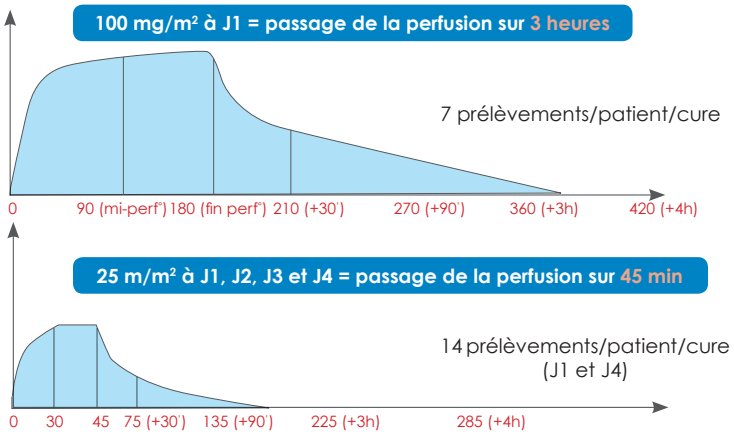


Stratification : exclusif vs post-op

* RCMI

Figure 11 : Design de l'essai du CDDP fractionné

Figure 12 : Profils pharmacocinétiques du CDDP



Bibliographie

1. S.J. Wong. ASCO 2015 # 6019.
2. A. Spreafico. ASCO 2015 # 6020.
3. L. Marcu. Scheduling cisplatin and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the haed and neck : a modelling approach. Phys. Med. Biol. 2006;51:3625-37.

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.

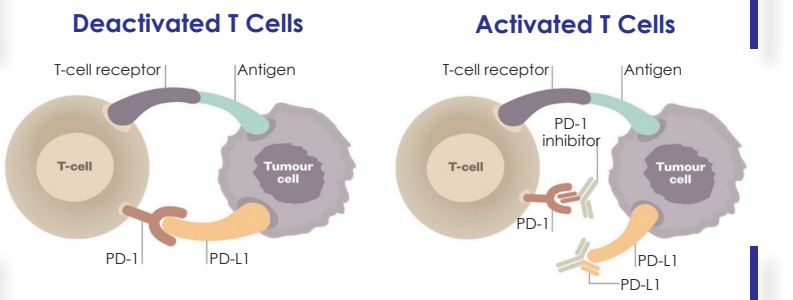
ESSAI DEBIO 1143

Essai de phase II randomisé testant Debio 11-43 (de Debiopharm) qui est un médicament oral anti-apoptotique qui cible les protéines inhibitrices de l'apoptose. Il a une action Smac (*second mitochondria-derived activator of caspases*) mimétique et a montré une forte activité antitumorale dans de nombreux types de cancers.
En outre, il a un effet synergique avec le cisplatine et la radiothérapie *in vitro*.

Une phase I se termine pour déterminer la dose souhaitée, et cette phase II randomisée sera la suite. L'objectif principal est le contrôle locorégional à 18 mois avec 47 patients attendus par bras.
Randomisation entre CDDP-RT + placebo et CDDP-RT + Debio 11-43 pour les patients HPV négatifs porteurs de carcinomes stades III-IV. Pour renseignements sur cet essai : **nadejda.vintonenko@gortec.fr**

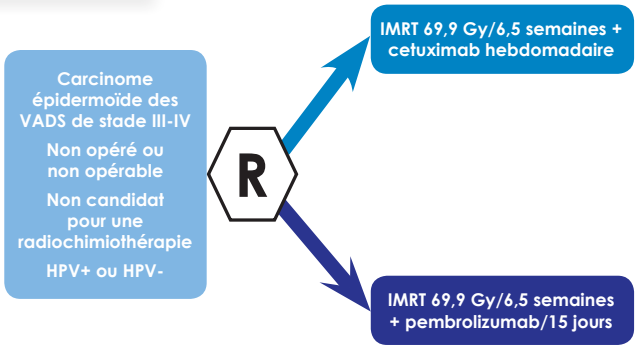
ESSAI PEMBRORAD

Figure 13 : 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.



Une grande proportion de patients ayant un cancer de stade localement avancé n'est pas adaptée pour 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. Cibler la réponse immunitaire (Saloura ASCO 2014, Lyford-Pike *Cancer Res* 2013) apparaît de façon de plus en plus évidente comme une approche efficace. 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 et à l'expression de PD-L1 dans de nombreux cancers. Les cancers des VADS HPV+ et HPV- ont un phénotype cellulaire T inflammatoire. Inhiber l'interaction de PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 permet de réactiver la surveillance immunitaire et obtenir une activité antitumorale (**figure 13**). Les anticorps anti-PD1 permettent des taux de réponse antitumorale élevés. Le pembrolizumab est un anticorps IgG4 humanisé, monoclonal, d'isotype kappa, anti-PD1 de haute affinité, qui a montré une activité antitumorale dans le mélanome et les cancers du poumon. En phase Ib dans des cancers des VADS, pembrolizumab a été bien toléré sans effet indésirable grave. Environ 51 % des patients avaient une masse tumorale diminuée (Seiwert, ASCO 2014). Le schéma suivant est proposé (**figure 14**). L'objectif principal de cette phase II randomisée est le taux de contrôle locorégional à 15 mois et 114 patients (HPV+ ou HPV-) seront nécessaires. Des études ancillaires biologiques vont être réalisées sur tumeur en paraffine et sans circulant.

Figure 14 : Design de l'essai PembroRAD



Avec les critères d'inclusion :
– âge ≥ 18 ≤ 75 ans ;
– HPV + ou - ;
– 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.

L'essai débute pour la fin 2015. Pour renseignements sur cet essai : **nadejda.vintonenko@gortec.fr**

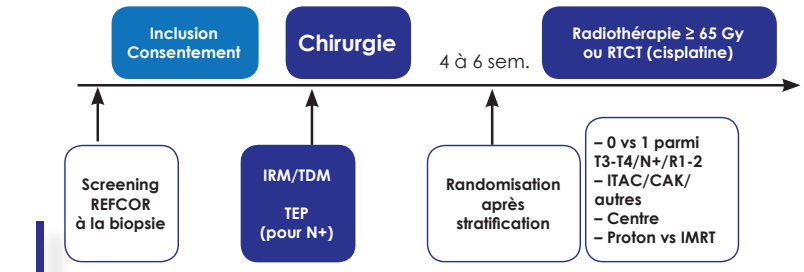
SANTAL

F.-R. FERRAND, Villejuif
J. THARIAT, Nice
F. JANOT, Villejuif
V. CALUGARU, Paris
A. AUPÉRIN, Villejuif

François-Régis FERRAND
francoisregisferrand@gmail.com
Juliette THARIAT
jthariat@hotmail.com
François JANOT
francois.janot@igr.fr
Valentin CALUGARU
valentin.calugaru@curie.fr
Anne AUPÉRIN
anne.auperin@gustaveroussy.fr

Essai REFCOR-Intergroupe de phase 3 randomisée évaluant l'apport d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie des tumeurs non épidermoïdes 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. Ils 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 65 % 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 (« radiosensiblisation » indépendamment de l'histologie), est régulièrement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, y compris en réunion de recours nationale REFCOR bimensuelle.
Dans la mesure où la faisabilité d'un recrutement sur la pathologie salivaire a été démontrée en phase II dans le RTOG1008 (qui vient d'être fermé aux inclusions), et en France dans la population des patients métastatiques par l'étude PACSA, nous proposons une phase III randomisée testant l'impact de l'ajout de cisplatine (100 mg/m² q3w x 3) à la radiothérapie exclusive ou adjuvante (≥ 65 Gy) en cas de risque élevé de récidive sur la base de critères histopronostiques défavorables (histologie, T3-T4, N+, réséction incomplète, embolies, engainements périnerveux, etc.) dans ce groupe multihistologies multisites (**figure 15**). Pour cette étude de promotion GORTEC, 260 patients (130 par bras) sur 5 ans sont attendus, avec 3 ans de suivi, avec stratification sur les centres, les facteurs pronostiques (N+/ T4/ R1-2), l'histologie (CAK, adénocarcinomes de type intestinal, autres) et l'utilisation d'une protonthérapie exclusive ou partielle, pour répondre à l'objectif principal d'une meilleure survie sans récidive à 2 ans.
Les patients non résécables traités par radiothérapie exclusive, pourront être randomisés dans cet essai mais, au vu de leur pronostic différent et de leur rareté, ne seront pas compris dans le nombre total de patients à inclure et constituent comme les rares patients ayant reçu une chimiothérapie première une population secondaire. Des contrôles de qualité chirurgicaux, anatomopathologiques, de radiothérapie et de chimiothérapie seront mis en place. Cet essai sera également l'occasion d'analyses ancillaires en lien avec les différents groupes collaborateurs [chirurgicales, histologiques, radiothérapie, radiologiques, moléculaires (exome tumoral, séquençage RNA)].

Figure 15 : Schéma de l'étude SANTAL



HARMORL
HOMOGÉNÉISATION DES PRATIQUES EN RADIOTHÉRAPIE

A. COUTTE, Amiens

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 avec les 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 publications ont permis de formaliser la délinéation des aires ganglionnaires (Grégoire, *Radioth Oncol* 2003 2006 2014) ou des volumes tumoraux (Lapeyre, *Cancer Radioth* 2005 2010 2013). Il existe, malgré cela, une grande variabilité dans le choix puis la délinéation des volumes cibles, dans le choix de la dose et du fractionnement, dans le choix de la

technique (séquentiel ou *boost* intégré), d'un expert à un autre pour des cas strictement similaires (Hong *et al.*, *Radioth Oncol* 2012) 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.
L'analyse qualitative du 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 (Wuthrick, *JCO* 2015). Ces résultats suggèrent qu'à technicité et expérience différentes correspondent des profils de survie 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.
Chaque participant pourra récupérer, sur la plateforme internet dédiée, 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 *online* les GTV tumoral (GTV T), GTV ganglionnaire (GTV N) et CTVs en y adjoignant la dose.
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, tumeurs en place ou post-opératoire. La restitution de l'analyse se tiendra de manière biannuelle lors des réunions du GORTEC. Le groupe référent sera composé de 4 oncologues radiothérapeutes : M. Lapeyre (Clermont-Ferrand), Y. Pointreau (Le Mans), P. Boisselier (Montpellier) et A. Coutte (Amiens).
Se pose la question du financement (> 200 k€) pour lequel différentes firmes pharmaceutiques ont été sollicitées.
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 radiothérapiques en général.

Y.TAO, Villejuif

CONTRÔLE QUALITÉ

Yungan TAO
yungan.tao@gustaveroussy.fr

Il s'agit d'un programme d'assurance qualité proposé sur mode rétrospectif pour un QA applicable à tous les types de centres incluant dans le GORTEC sans ralentir la dynamique d'inclusion. Le transfert des données se passe via le site AQ du GORTEC **http://gortec.fr/index.php/reposit**. Le logiciel Artiview d'Aquilab a été utilisé depuis fin 2012 pour évaluer les fichiers en DICOM-RT de la plupart des dossiers.

Les principaux éléments du dossier technique sont :
– prescription du plan de traitement ;
– isodose : au moins 10 coupes transversales et 1 coupe sagittale et 1 coupe frontale (remplacé par Dicom-RT– TDM, RT-dose, RT-image, RT-plan) ;
– histogrammes dose-volumes (HDV) : au moins GTV ou CTV2, PTV2, la moelle et le tronc (Dicom-RT: RT-structure) ;
– la fiche de traitement RT pour vérifier la durée totale de la radiothérapie.
Au total, 232 dossiers ont été analysés pour 7 essais : GORTEC 2007-01, GORTEC 2008-01, JANORL2, GORTEC 2010-02, GORTEC 2004-01, GORTEC 2007-02 et ELAN-RT.
Pour l'essai GORTEC 2007-01, sur 105 dossiers analysés pour 17 centres, seuls 8 centres n'avaient pas de déviation majeure pour les 6 dossiers analysés.
Selon les nouveaux critères surtout pour l'étalement (56 j à 63 j pour déviation mineure et > 63 j pour déviation majeure), 26 dossiers (25 %) ont été trouvés en déviation majeure (DM).
Les problèmes les plus courants reviennent à la dose au PTV (12 dossiers en DM), dose totale délivrée (11 dossiers), durée de l'étalement (8 dossiers).
Les séances complémentaires faites dans certains centres pour compenser la durée d'arrêt sont à éviter pour les futurs patients.
Pour l'essai GORTEC 2008-01, 28 dossiers de 9 centres ont été analysés avec 6 DM (3 pour la dose volume du PTV, 2 pour l'étalement de la RT et 1 pour la dose totale délivrée).
Pour l'essai GORTEC 2004-01, 32 dossiers de 7 centres ont été analysés avec 6 DM (19 %), similaire à l'essai 2007-01.
Pour l'essai JANORL-2, sur 14 dossiers analysés pour 4 centres, les DM ont été trouvés pour 5 dossiers.
Pour l'essai 2010-02, 16 dossiers de 5 centres ont été analysés avec 2 DM (étalement de la RT et la dose totale délivrée).
Pour l'essai 2007-02 (même critère que le 2007-01), 47 dossiers ont été analysé avec 12 DM (30 %), les problèmes de déviation sont également la dose volume du PTV, l'étalement de la RT et la dose totale délivrée, similaire que 2007-01.
Pour l'essai ELAN-RT 14 dossiers ont été analysé avec 1 DM.
D'autres essais comme SALTORL, OMET (un cas *benchmark* à faire avant mise en place de l'essai) et CisFRad seront à contrôler prochainement.
Pour le problème d'étalement en cas de jours fériés, il est conseillé de privilégier 5 fractions par semaine en ajoutant une deuxième fraction un jour dans la même semaine ou 6 fractions la semaine suivante.
Il est important de rediscuter ces dossiers en DM avec les autres experts du GORTEC pour avancer et améliorer le QA.

VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE
DU YOUNG GORTEC

P. GORPHE, Villejuif
A. COUTTE, Amiens

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

Cette veille se poursuit sous l'égide du Young GORTEC et avec la participation renouvelée des Drs Gorphe et Coutte.

La première analyse proposée par le Dr Gorphe porte sur les stades et groupes pronostiques AJCC/UICC et carcinomes épidermoïdes oropharyngés induits par HPV (Huang *et al. JCO* 2015).

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de l'équipe du Princess Margaret Cancer Centre à Toronto proposant un nouveau *staging* pronostique I/II/III/IV adapté au statut p16+ dans les carcinomes de l'oropharynx, ainsi qu'un *staging* combiné prenant en compte en plus l'âge et le tabagisme. Dans cette analyse rétrospective de 1 108 patients pris en charge entre 2000 et 2010 pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx, 573 étaient p16+ dont 430 de stades AJCC/UICC III ou IV. Les taux de survie globale à 5 ans étaient de 88 % pour les stades I, 78 % pour les stades II, 71 % pour les stades III et 74 % pour les stades IV. Ces résultats sont concordants avec des séries déjà publiées (Word *et al.*, *Head Neck* 2014 ; Dahlstrom *et al.*, *Cancer* 2013 ; Spector *et al.*, *Head Neck* 2014) et remettent en cause la validité du *staging* pronostique classique AJCC/UICC dans le cas des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx HPV. En effet si les *staging* pronostiques des cancers de l'œsophage ou de la prostate ont été modifiés avec l'intégration de paramètres non anatomiques hors-TNM (grade de différenciation, score histopronostique de Gleason, PSA), la seule modification dans le *staging* des carcinomes épidermoïdes des VADS entre la première édition de l'AJCC en 1977 et la septième en 2009 est la division du stade IV en IVA, IVB et IVC lors de la cinquième édition en 1997. En prenant comme critère principal la survie globale, les auteurs ont déterminé de nouveaux stades pronostiques selon 2 méthodes statistiques : une analyse de partitionnement récursif (RPA), et un *adjusted hazard ratio* (AHR). Ces 2 méthodes ont donné des résultats ayant une meilleure valeur pronostique que le *staging* classique AJCC, et entre les deux l'analyse de partitionnement récursif avait la meilleure performance. D'abord en tenant compte des stades T et N chez les M0 pour déterminer de nouveaux stades pronostiques : les résultats ont permis la répartition en stade I pour les T1-T3N0-N2bM0, avec une survie globale à 5 ans de 82 %, en stade II pour les T1-T3N2cM0, avec une survie globale à 5 ans de 76 %, et en stade III pour les T4 ou N3M0, avec une survie globale à 5 ans de 54 % (**tableau 4**).

Ensuite en réalisant une nouvelle analyse de partitionnement récursif pour dériver des groupes pronostiques combinant les stades précédents et des valeurs pronostiques identifiées par analyse multivariée : l'âge inférieur ou supérieur à 70 ans, et le tabagisme inférieur ou supérieur à 20 PA. Les résultats ont permis la répartition en Groupe I pour les stades I-II < 20 PA avec une survie globale à 5 ans de 89 %, Groupe II pour les stades I-II > 20 PA avec une survie globale à 5 ans de 64 %, Groupe III pour les stades III < 70 ans avec une survie globale à 5 ans de 57 %, et groupe IVA pour les stades III > 70 ans avec une survie globale à 5 ans de 40 % (**tableau 5**).

RPA STAGE	T1	T2	T3	T4
N0	I			III
N1	I			III
N2a	I			III
N2b	I			III
N2c	II			III
N3	III	III	III	III

Tableau 4 : Répartition des patients dans l'essai

PRO-GNOSTIC GROUP	T	N	M	AGE	SMO-KING PY
I	T1-3	N0-N2c	M0	Any	≤ 20
II	T1-3	N0-N2c	M0	Any	> 20
III	T4, Any N	Any T, N3	M0	≤ 70	Any
IVA	T4, Any N	Any T, N3	M0	> 70	Any
IVB	Any T	Any N	M1	Any	Any

Tableau 5 : Survie globale selon les groupes pronostiques

Cette publication repose de façon pertinente la question essentielle de la distinction des carcinomes épidermoïdes oropharyngés liés à HPV (ici p16+), en rappelant que même chez ces patients le tabagisme et l'âge restent des facteurs pronostiques importants. Elle éclaire la valeur pronostique non linéaire de l'atteinte ganglionnaire chez ces patients p16+, et met en question la validité des référentiels thérapeutiques existants lorsqu'ils sont déterminés sur des analyses basées sur un *staging* non adapté. Enfin et surtout, cette publication pose une question centrale à l'ensemble des sociétés savantes et des groupes de recherche en cancérologie ORL : celle de la validité passée et future des critères d'inclusion lorsqu'ils sont basés sur le *staging* sans distinguer le statut p16. Il y a probablement plus de différences pronostiques entre un T3N0 p16+ et un T4N0 p16+ qu'entre un T2N0 p16+ et un T3N2b p16+. On pourrait pertinemment se poser la question de reprendre toutes les études randomisées en ORL ayant inclus des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, pour déterminer leur statut p16 et refaire les analyses statistiques afin d'en valider – ou non – les conclusions initiales.

Les deux études suivantes analysées par le Dr Coutte portent sur le panitumumab.

Le standard thérapeutique des carcinomes épidermoïdes localement avancés des VADS inopérables, repose sur l'association radiochimiothérapie. La seule biothérapie, ciblant le récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGFR), validée en alternative à la chimiothérapie reste l'anticorps anti-EGFR chimérique type cetuximab (Bonner, *NEJM* 2006). Les deux études explorées ci-après ont tenté de positionner le panitumumab (anticorps anti-EGFR humanisé) dans cette stratégie de prise en charge, soit en adjonction au standard thérapeutique (CONCERT-1), soit en alternative à la chimiothérapie de référence (CONCERT-2).

Il s'agit de deux études de phase II randomisées (2:3) incluant des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes localement avancés de la cavité orale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, stade III-IV, PS 0-1.

CONCERT-1 (n = 150) comparait le standard (radiothérapie séquentielle 50 + 20 Gy sur 7 semaines + cisplatine 100 mg/m² J1-22-43) sans ou avec panitumumab (9 mg/kg J1-22-43). La dose de cisplatine était volontairement baissée à 75 mg/m² dans le bras panitumumab.

CONCERT-2 (n = 151) comparait une radiochimiothérapie accélérée avec *boost* concomitant (54+70-72 Gy 6-6,5 semaines + cisplatine 100 mg/m² J1-22) *versus* une association radiothérapie accélérée et panitumumab (9 mg/kg J1-22-43).

Les populations apparaissent bien équilibrées en dehors des localisations hypopharyngées (plus importantes dans le bras standard) et laryngées (plus importantes dans le bras panitumumab) de l'essai CONCERT-1. La localisation oropharyngée reste majoritaire (50 %) ainsi que les stades IV (80 %) et la technique IMRT (55-60 %). Le statut p16 n'était connu que dans 66 % des cas et positif (*cutoff* ≥ 10 %) chez 42 % dans CONCERT-1 et 24 % dans CONCERT-2. Ces deux études internationales à recrutement majoritairement européen (Espagne notamment) expliquent en partie ces répartitions.

L'objectif principal des deux études était le contrôle locorégional à 2 ans et il apparaît altéré dans les deux bras panitumumab : 61 % dans CONCERT-1 (95 % IC 50-71) et 51 % dans CONCERT-2 (40-62), les bras standards affichant respectivement 68 % dans CONCERT-1 (54-78) et 61 % dans CONCERT-2 (47-72). Les courbes de survie sans progression et de survie globale montrent également un effet négatif du panitumumab dans les 2 essais. Il n'existe aucune corrélation entre le statut p16 et la survie dans les deux études. L'analyse des toxicités est sans grande surprise avec une plus grande proportion d'événements cutanés et muqueux de grade 3-4 dans les bras panitumumab. La compliance à la radiothérapie est ainsi à la défaveur des groupes panitumumab puisqu'il est relevé 14 % de déviations majeures

dans CONCERT-1 (*vs* 8 % bras standard). Les interruptions de traitement représentaient respectivement 16 et 7 % dans les bras panitumumab CONCERT-1 et CONCERT-2 (*vs* 3 et 0 % pour les bras standards). Il sera discuté l'importance de la dose intensité de cisplatine, moins élevée dans le bras panitumumab de CONCERT-1 (75 *vs* 100 mg/m²), mais ne pouvant à elle seule expliquer de telles différences. Les auteurs feront aussi état de résultats proches de ceux obtenus par l'association radiothérapie-cetuximab (Bonner, *NEJM* 2006) en comparaison de radiothérapie-panitumumab (CONCERT-2), relançant le débat sur l'association radiothérapie-thérapie ciblée anti-EGFR dans ces indications. La majoration des toxicités et la détérioration de la qualité de la radiothérapie des bras panitumumab restera probablement la pierre angulaire des différences observées (Wuthrick, *JCO* 2014). Enfin, l'interrogation quant au statut p16, dont la négativité semblait indiquer rétrospectivement un bénéfice du panitumumab en situation métastatique (Vermorken, *Lancet Oncol* 2013), n'est pas retrouvée dans ces essais.

L'essai RTOG-0522 comparait une radiochimiothérapie accélérée avec ou sans cetuximab (Ang ASCO 2011 Abst 5500) et le DAHANCA 19 comparait une radiochimiothérapie accélérée (+ Nimorazole) avec ou sans zalutumumab (Eriksen, ESTRO 32 Amsterdam 2013). Ces deux essais, testant comme CONCERT-1 l'adjonction d'un anti-EGFR au traitement standard, sont négatifs.

L'essai NCIC CTG HN.6 (Siu, ASCO 2015 Abst 6000) comparait une radiochimiothérapie standard (70 Gy-7semaines + cisplatine 100 mg/m² J1-22-43) à une radiothérapie accélérée (70 Gy-6 semaines) associée au panitumumab (9 mg/kg J-7 J15 J36) dans une population nord-américaine de carcinomes épidermoïdes localement avancés des VADS, majoritairement oropharyngés (81 % dont 68 % p16+). Cet essai est négatif sur la survie sans progression à 2 ans avec un design comparable à CONCERT-2. La communauté ORL attendra aussi les résultats du RTOG-1016 comparant la radiochimiothérapie à la radiothérapie potentialisée par le cetuximab dans une population typiquement nord-américaine de cancers oropharyngés HPV+. L'addition du panitumumab au traitement standard ou sa substitution à la chimiothérapie ne confère aucun bénéfice clinique et semble même néfaste, dans la population étudiée de cancers localement avancés des VADS. La seule thérapie ciblée validée en carcinologie des VADS reste le cetuximab, dont la structure moléculaire diffère du panitumumab (chimérique *vs* humanisé), laissant présager d'autres modes d'action que le simple ciblage de l'EGFR.

Bibliographie

1. Mesía R, Henke M, Fortin A et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):208-20.

2. Giralt J, Trigo J, Nuyts S et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):221-32.

J. GUIGAY, Nice

POST ASCO

Joël GUIGAY
joel.guigay@nice.unicancer.fr

Les apports de cette dernière édition de l'ASCO sont très contrastés : avancées certaines dans la prise en charge ganglionnaire cervicale mais peu de progrès dans les autres indications, en dehors de l'immunothérapie en deuxième ligne de rechute et/ou métastatique.

Avancées dans les indications des curages cervicaux :

– validation du curage sélectif unilatéral systématique d'emblée dans les cancers de la cavité orale T1-T2 N0 cliniques opérés, qui est la pratique courante en France mais non universelle. C'est la conclusion d'une large étude randomisée indienne présentée en grande séance plénière, ce qui a constitué un évènement pour la spécialité (A. D'Cruz *et al.*, ASCO 2015, Abs LBA 3) ;

– dans les cancers de l'oropharynx localement avancés N2/N3, la réalisation d'un TEP scanner entre la 9e et la 13e semaine après une chimioradiothérapie concomitante (RCT) est un nouveau standard par rapport au curage systématique. Elle permet de limiter le nombre de curages nécessaires (20 % des patients) et de réduire les complications liées au traitement global, sans diminuer les chances de contrôle tumoral et de survie. De plus le coût économique de cette stratégie de surveillance est inférieur malgré l'adjonction de l'imagerie par TEP scan (H Mehanna *et al.* ASCO 2015, CSS 6009; AF. Smith *et al.* ASCO 2015, CSS 6010) ;

– si un curage doit être effectué, il doit comporter au moins 18 ganglions (V. Divi *et al.*, ASCO 2015, CSS 6011).

Dans les stades localement avancés, l'essai randomisé de RT + panitumumab *vs* RCT avec cisplatine est négatif (L. Siu et al., ASCO 2015, PO 6000).

Chez les patients âgés, la RCT à base de cisplatine peut être délétère, que ce soit dans les cancers épidermoïdes (J.A. Kish *et al.*, ASCO 2015, PO 6003) ou les tumeurs des glandes salivaires (T. Tanvetyanon *et al.*, ASCO 2015, P 6028) : cela souligne encore la nécessité d'évaluer leur fragilité, de respecter les recommandations, et de développer les essais dédiés comme ELAN-RT. En induction, TPF suivi de RT confirme à 10 ans sa position de standard en préservation laryngée (G. Janoray *et al.*, ASCO 2015, PO 6002), l'ajout de cetuximab à la RT déjà testé dans TREMPLIN est intéressant (R. Mesia *et al.*, ASCO 2015, P 6037) mais reste à valider. Hors préservation, de nouveaux schémas d'induction avec taxanes + platine + cetuximab semblent prometteurs chez les HPV positifs (A. Cmelak *et al.*, ASCO 2015, PD 6021) mais aussi chez les patients HPV négatifs, notamment l'association hebdomadaire de carboplatine-paclitaxel-cetuximab (E. Massarelli, *et al.*, ASCO 2015, PO 6001).

L'immunothérapie moderne anti-PDL-1 tient ses promesses pour l'instant dans de nombreuses localisations tumorales et notamment en ORL. Les résultats présentés avec le pembrolizumab chez plus de 100 patients essentiellement atteints de cancer de l'oropharynx lourdement pré-traités sont très encourageants, avec 25 % de réponses objectives qui peuvent être de longue durée et une bonne tolérance (T. Seiwert *et al.*, ASCO 2015, PO 6008).

On attend les résultats des autres essais randomisés ou non en cours testant les autres molécules. Enfin citons l'intérêt du cetuximab en concomitant avec la RT dans les cancers épidermoïdes cutanés (J. D. Palmer *et al.*, ASCO 2015, P 6038), et les avancées dans les cancers du cavum comme la valeur pronostique du dosage DNA de l'EBV pouvant guider l'intérêt d'un traitement adjuvant (VHF. Lee *et al.*, ASCO 2015, PO 6007).

CONFÉRENCE INVITÉE :
HPV, OROPHARYNX ET CANCER

V. COSTES, Montpellier

Valérie COSTES
v-costes_martineau@chu-montpellier.fr

Au cours de la dernière décade, l'augmentation significative des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx associés à l'HPV chez des sujets plus jeunes (50-60 ans) et sans antécédents d'intoxication alcolotabagique reflète une augmentation de la prévalence de l'infection orale par le virus HPV. Entre 1988 et 2004 l'incidence des carcinomes de l'oropharynx HPV positifs a augmenté de 225 % pendant que celle des carcinomes oropharyngés HPV négatifs a baissé de 50 %. La proportion de carcinomes de l'oropharynx HPV positifs a été estimée à 56 % aux États Unis, 52 % au japon 45 % en Australie et 39 % en Europe de l'ouest. L'incidence est particulièrement élevée chez les hommes d'âge moyen, non-fumeurs, de niveau socio-économique élevé, ayant eu de multiples partenaires sexuels. Les génotypes les plus fréquemment retrouvés sont les mêmes que ceux décrits dans les lésions du col de l'utérus : 16 et 18 puis 35.
Le pronostic des carcinomes de l'oropharynx HPV positifs est meilleur que celui des HPV négatifs lié à une meilleure réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ces constatations ont amené des groupes d'experts américains à proposer un nouveau TNM spécifique des carcinomes oropharyngés HPV positifs qui tient compte du statut fumeur/non-fumeur et de l'âge.
L'histoire naturelle de cette infection est encore mal connue. La prévalence de l'infection orale par l'HPV, tous génotypes confondus est faible et variable selon les pays : 0,6 % au japon, 6,99 % aux états Unis et 9,3 % en Suède. Les facteurs de risque sont le nombre élevé de partenaires sexuels, le fait d'être HIV positif (x 3,5), la consommation de tabac. Dans les amygdales, l'infection persiste vraisemblablement au niveau de cellules particulières du fond des cryptes et les lésions dysplasiques ne sont pas détectables par frottis comme au niveau cervical. Le dépistage n'est donc pas possible et la prévention primaire par vaccination reste la solution de choix.

Comment diagnostiquer les carcinomes HPV positifs en pratique courante?

Les techniques de PCR
La détection de l'ADN viral par PCR est une technique très sensible (94 %) et peu coûteuse. Elle permet l'identification de nombreux génotypes. Cependant cette technique ne permet pas de préciser le caractère épisomal ou intégré du virus ni sa topographie intratumorale ou intrastromale. Sa relevance clinique est donc assez faible.
La détection par qPCR des ARNm E6 et E7 qui sont des transcripts oncogéniques du génome viral, est considérée comme le *gold standard* avec une spécificité de 100 %. En effet, la présence de ces ARNm signe l'implication du virus dans le processus oncogénique. Cependant c'est une technique moins sensible et réalisable uniquement à partir de tissu congelé donc peu utilisée en routine.

Les techniques d'hybridation *in situ*
La détection de l'ADN viral de haut risque sur coupes en paraffine est une technique très spécifique (99 %) puisqu'elle permet de voir la topographie intratumorale du signal et de distinguer le caractère intégré ou épisomal de l'ADN viral. Les sondes sont un mélange de plusieurs génotypes donc cette technique ne permet pas l'identification précise du génotype responsable. Sa sensibilité est d'environ 85 %.
Récemment plusieurs équipes ont développé des techniques d'hybridation *in situ* permettant d'identifier sur coupes de tissu inclus en paraffine la présence d'ARNm E6 E7 des virus HPV de haut risque. Cette technique qui n'est pas encore commercialisée semble à la fois très sensible (97 %) et très spécifique (99 %).

Détection de p16 par immunohistochimie
Il ne s'agit pas d'une technique de détection virale mais de la mise en évidence de la protéine p16 surexprimée en cas d'intégration virale dans les cellules carcinomateuses. Cette surexpression de p16 est le témoin de la dérégulation du cycle cellulaire et n'est absolument pas spécifique de l'oncogénèse liée aux HPV de haut risque. On peut observer une surexpression de p16 dans d'autres cancers comme par exemple le myélome multiple. On peut également observer un marquage faible et hétérogène dans des conditions pathologiques non tumorales au niveau des muqueuses comme la métaplasie malpighienne. Dans la situation topographique particulière des carcinomes de l'oropharynx sa surexpression est très fortement corrélée à la présence d'HPV de haut risque. De plus, il semble que les carcinomes oropharyngés p16 positifs sans démonstration associés de la présence de virus HPV gardent le pronostic favorable des carcinomes HPV positifs. Il s'agit donc d'un bon test de routine à condition de respecter certains critères d'interprétation. Un marquage ne doit être considéré comme positif que si plus de 75 % des cellules tumorales montrent un marquage intense nucléaire et cytoplasmique. Si le marquage est inférieur à 50 % le cas doit être considéré comme négatif. Entre 50 et 75 % de cellules marquées il est conseillé de compléter l'analyse avec une autre technique d'identification (HIS ou qPCR). De plus c'est le seul test actuellement remboursé par la sécurité sociale. Des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre la physiopathologie des cas p16 positifs et HIS ou PCR ADN viral négatifs.
La majorité des carcinomes de l'oropharynx (80 %) se présente comme des carcinomes peu différenciés non kératinisants. Cette présentation histologique est pratiquement spécifique de la présence du virus HPV puisque 98 % des cas sont positifs. Ce type histologique ne doit pas être confondu avec le carcinome épidermoïde basaloïde qui présente des similitudes histologiques mais qui a des caractéristiques propres. Le carcinome basaloïde est rare dans l'oropharynx où il est HPV positif dans 75 % des cas. Le carcinome basaloïde s'observe plus souvent au niveau de l'hypopharynx ou en position supraglottique où il est HPV négatif.
Une autre particularité histologique de ces lésions HPV induites est la difficulté à distinguer le carcinome *in situ* du carcinome infiltrant au niveau des cryptes amygdaliennes. En effet à ce niveau la membrane basale est discontinue, la stroma réaction mal visible. De nombreuses observations décrivent la présence de métastases ganglionnaires chez des patients avec uniquement des lésions de type « carcinome *in situ* ». Le terme de carcinome *in situ* ne devrait donc plus être utilisé dans ce contexte particulier. Cette particularité explique également la fréquence des métastases ganglionnaires chez des patients avec des tumeurs primitives occultes.
En conclusion du fait de son augmentation d'incidence remarquable, de son histologie particulière et de son bon pronostic le carcinome oropharyngée HPV positif mérite d'être individualisé comme une entité anatomoclinique dont la prise en charge doit encore être précisée.

© ARRÊT SUR IMAGE FIGURANT SUR LA COUVERTURE (CÉCILE ORTHOLAN)

Ce cas concerne M^me^ D., 87 ans, qui a pour seul antécédent une cécité d'origine probablement tuberculeuse, depuis l'âge de 35 ans, à laquelle elle s'est très bien adaptée. Elle vit seule à son domicile, son fils vient la voir tous les jours, et bénéficie d'une aide-ménagère et de plateaux repas. Depuis un an, apparition d'une dysphagie, perte de 8 kg au cours des 3 derniers mois (poids actuel 68 kg pour 1m70), mais elle reste en très bon état général. Le bilan montre un carcinome épidermoïde bien différencié du voile, qui atteint l'ensemble du palais mou, les deux amygdales et les sillons amygdaloglosses, jusqu'à la vallécule. La base de langue est libre. Présence d'adénopathies cervicales bilatérales supra centimétriques, dont la plus grosse sus claviculaire droite mesure 3 cm et est fistulisée à la peau (**figure 16**). Sur le PET scanner, présence d'adénopathies axillaires droites centimétriques hypermétaboliques, qui sont palpables cliniquement et probablement métastatiques de la lésion oropharyngée. La lésion est classée T3N2cM1. Indication en RCP d'un traitement local par radiothérapie malgré le statut métastatique de la tumeur, en raison du caractère très symptomatique de la lésion. La patiente est incluse dans ELAN ONCOVAL, et est classée *unfit* par le radiothérapeute : le G8 classait la patiente « fragile », l'évaluation gériatrique par le radiothérapeute retrouvait comme seul critère de fragilité des antécédents de chute à domicile dans l'année écoulée. Le gériatre confirme également que la patiente est fragile, mais uniquement sur le score IADL qui est élevé.

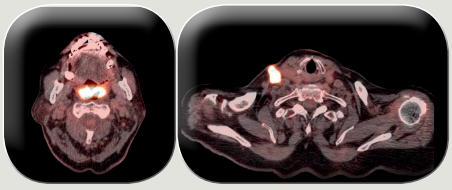


Figure 16 : Iconographie de la patiente incluse dans l'essai ELAN-RT

La patiente est incluse dans ELAN RT, dans le bras « hypofractionné » : 2 fois 2 semaines de traitement, espacées d'un arrêt de 2-3 semaines (au total 20 séances de radiothérapie en IMRT : 2,75 Gy par fraction sur la tumeur primitive et les ganglions atteints, et 2,2 Gy sur les volumes traités à visée prophylactique).

SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE (PIERRE BOISSELIER)

• Patient de 69 ans, pris en charge pour carcinome épidermoïde moyennement différencié de la base de langue, lésion p16(+) de 40 x 46 x 40 mm, 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 bilatérale, classée T4 N2c M0.

• Le traitement a comporté une chimiothérapie néo-adjuvante dans le cadre du protocole TAPIS, associant cisplatine-docétaxel-afatinib, trois cures (C1 le 02/09/2014, C2 le 23/09/2014, C3 le 14/10/2014) puis une radiochimiothérapie concomitante, chimiothérapie par cisplatine 100 mg/m², 2 cures : le 24/11/2014 et le 28/12/2014, irradiation en IMRT mode RapidArc®, en 35 fractions étalées sur 52 jours du 24/11/2014 au 14/01/2015, en technique SIB 70 Gy sur le volume cible tumoral et ganglionnaire initial, 63 Gy sur le volume adjacent à haut risque (1,8 Gy par fraction), 56 Gy de manière bilatérale aux 1^er^ et 2^nd^ relais ganglionnaires (1,6 Gy par fraction).

• Concernant la chimiothérapie, la seconde cure de cisplatine a été reportée de 2 semaines en raison d'une neutropénie de grade 3 (PNN 0,9 G/L) puis de grade 1. La 3^e^ cure n'a donc pas été réalisée du fait que la radiothérapie était terminée. La définition balistique de l'irradiation avait été optimisée avec fusion multimodalité : IRM en position de traitement (**figure 17D**), scanner initial du 21/08/2014 (**figure 17A** à gauche), scanner à l'issue de la chimiothérapie (**figure 17B** à droite).

• Sur le plan nutritionnel, il n'a pas été nécessaire d'instaurer de nutrition entérale via une gastrostomie mise en place de façon préventive. En effet, les apports oraux, associant alimentation enrichie et fractionnée et compléments alimentaires, couvraient les besoins nutritionnels. Le patient a pu bénéficier d'un suivi nutritionnel régulier avec conseils diététiques et prescriptions de compléments alimentaires oraux au cours et au décours de l'irradiation.

• Au sortir de l'irradiation, il présentait outre une dysgueusie grade 2 une dysphagie de grade 2 avec une alimentation exclusivement orale, odynophagie de grade 2 nécessitant un traitement antalgique de palier 3 (SKENAN 40 mg matin et soir et ACTISKENAN 10 mg à la demande). En bouche, on notait une mucite grade 2 associée à une xérostomie grade 2, la dermite était de grade 2 également.

• Au printemps, le patient a retrouvé son poids de forme, avec une alimentation orale normale et diversifiée, non complétée (EVA des ingesta est à 9/10) ; la gastrotomie (qui n'a finalement jamais été utilisée) avait été retirée fin mars.

• Depuis la prise en charge carcinologique, il a bénéficié en avril 2015 d'un double pontage coronarien, avec une évolution au décours tout à fait favorable. À noter que les sevrages tabagique et alcoolique dataient respectivement de plus de 20 et 5 ans.

• Sur le plan biologique, le bilan de juin 2015 est tout à fait rassurant : NFS normale, Hb = 11,5 g, fonction rénale normale avec une clairance selon MDRD à 66 ml/min, stable par rapport à mai 2015, bilan hépatique normal, bilan thyroïdien normal.

• Le bilan scanographique effectué à la même époque est normal (**figure 17D**), il est toujours noté une discrète prise de contraste oropharyngée résiduelle de 14 mm qui est stable par rapport à mars 2015, pas d'adénopathie cervicale, pas d'anomalie thoracique et au niveau médiastinal les ganglions sont superposables en taille et localisation par rapport au précédent bilan.

• Le dernier contrôle clinique et endoscopique de août 2015 est tout à fait rassurant, sans maladie locale ou régionale résiduelle, avec simplement comme séquelle un jabot grade 1 et une xérostomie grade 1. Le patient est considéré en rémission complète à 8 mois de la fin de la séquence thérapeutique.

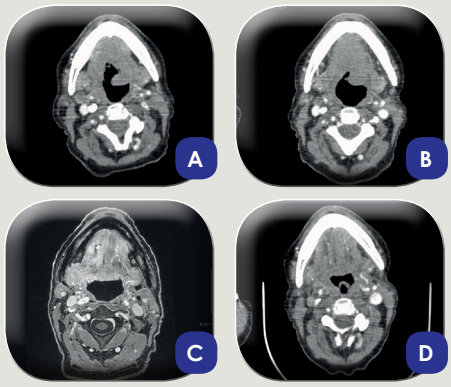


Figure 17 : 1-2. Image scanographique initiale du 21/08/2015 (à gauche) et chimiothérapie d'induction (à droite). 3-4. Image IRM en position de traitement après chimiothérapie (à gauche) et scanner de contrôle à 6 mois de la fin du traitement (à droite)

PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **10** et **11 décembre 2015**, à Villejuif. Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet (**www.gortec.org**).

À noter que la réunion suivante aura lieu en juin 2016 à Rouen en partenariat avec Le Havre.

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/GETTEC JANORL2	Essai de phase II-III randomisé, comparant deux modalités de réirradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures : radiothérapie 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, randomisé, 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	Essais ONCOVAL - ELAN-FIT - ELAN-UNFIT - ELAN-RT 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 récicidive 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-CisFrAD	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

poumon
sein
prostate
VADS
peau

1256 - février 2014

Merck Serono Oncologie | *Cibler l'innovation*

Merck Serono

Merck Serono est une division de Merck

MERCK