

Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image

SOMMAIRE

Directeur de la publication

Pascale Raoul

Rédacteur en chef

Yoann Pointreau

Comité de rédaction

C. Borel (Strasbourg)
J. Bourhis (Lausanne)
A. Coutte (Amiens)
D. Cupissol (Montpellier)
R. Garcia (Avignon)
P. Gorphe (Villejuif)
J. Guigay (Nice)
S. Guihard (Strasbourg)
H. Le Caer (Draguignan)
C. Mertens (Bordeaux)
C. Michel (Nice)
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

Clémence Courot

Imprimeur

Wagram éditions
37, avenue Gabriel Péri
95870 Bezons

Publié par INTERCOM Santé

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

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

Éditorial	3	Y. POINTREAU
Fonctionnement du conseil scientifique	4	S. TEMAM
Le mot des radiophysiciens		R. GARCIA
Programme des journées de décembre 2015	4	
Les essais terminés	6	
Étude Tapis	6	D. CUISSOL
Les essais en cours	7	
Essai 2010-02 - BIBW 2992 (afatinib)	7	S. RACADOT
Essais ELAN	8	J. GUIGAY, H. LE CAER, C. ORTHOLAN, C. MERTENS
Essai TPExtreme	9	J. GUIGAY, C. MICHEL
Étude SALTORL	11	Y. POINTREAU, J. L. LEFEBVRE, F. ROLLAND, G. CALAIS, O. MALARD
DMET	12	X. S. SUN, J. THARIAT, J. BOURHIS
CisFRAD	14	C. BOREL
HARMORL	16	A. COUTTE
Les essais en cours de lancement	17	
Essai DEBIO 1143-201	17	N. VINTONENKO
Essai PembroRAD	18	
PICH	19	
SANTAL	20	F. R. FERRAND, J. THARIAT, F. JANOT, V. CALUGARU, A. AUPÉRIN
Veille bibliographique	21	P. GORPHE, S. GUIHARD
Arrêt sur image	22	Y. POINTREAU
Suivi du précédent arrêt sur image	22	C. ORTHOLAN
Prochain RDV et photo du groupe	22	Y. POINTREAU
Synthèse des essais en cours	23	Y. POINTREAU

ÉDITO



Déjà six années d'existence et voici le 12^{ème} numéro du Journal du GORTEC et de l'intergroupe ORL. Ce nouveau numéro fait suite à la dernière réunion des 10 et 11 Décembre 2015 qui a eu lieu à Gustave Roussy, Villejuif, sans grève et sans neige !

Cette réunion signe un record avec 130 inscrits, témoignant, si cela était encore nécessaire, la dynamique de l'intergroupe et surtout l'arrivée de nouveaux participants. Remercions Ana Chauvain pour la logistique impeccable et l'implication du Dr Yungan Tao qui ont très largement participé au succès. Coup de chapeau aussi au Webmaster pour la centralisation des inscriptions grâce à la modernisation du site internet!

Nous avons pu travailler durant deux jours dans de bonnes conditions et avons eu la chance et la joie d'aller pour la soirée au restaurant du Bel Canto.

Cette réunion a confirmé la professionnalisation de l'intergroupe qui se voit fonctionner telle une PME avec plusieurs salariés. L'intergroupe et le GORTEC ayant une place indiscutable en termes scientifique sur la scène nationale et internationale. Pour rappel, le GORTEC a organisé une session ORL lors de la Biennale de Monaco 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.

A noter, que les très attendus essais GORTEC 2007-01 et 2007-02 n'ont finalement pas été présentés car les données n'étaient pas assez matures avec seulement 70 à 80% des données collectées. Un projet d'une réunion spécifique avant l'ASCO (où les données seront soumises) a été évoquée.

Nous aurons eu deux conférences invitées comme stipulé dans le programme des journées.

Vous retrouverez la « une » de couverture avec le concours « arrêt sur image » qui propose le cas d'un patient inclus au Mans dans l'essai SALTORL et le suivi du précédent cas.

Ce journal poursuit sa pérennité grâce au partenariat avec la revue *Le nouveau Cancérologue* (Intercomsanté) et le soutien renouvelé depuis sa création par les laboratoires Merck.

La prochaine réunion est prévue à Rouen, en collaboration avec Le Havre, les 16 et 17 Juin 2016 pour une nouvelle réunion de l'intergroupe au décours de laquelle vous pourrez retrouver les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 13 (Espérons que ce chiffre portera chance pour sa poursuite).

Bonne lecture.

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

LE MOT DU PRÉSIDENT



Chers collègues,
chers amis,

Grâce à vous tous, le GORTEC ne faiblit pas... ! 6 études se sont terminées en 2014-2015 et environ une douzaine d'études sont en cours ou en cours d'ouverture... en parallèle le groupe poursuit avec succès sa marche vers une plus grande professionnalisation avec actuellement 11 salariés, évolution indispensable pour répondre à la complexité croissante de la recherche clinique...

En 2016, nos études randomisées couvrent la majorité des situations cliniques en cancérologie ORL, et certaines études sont à la pointe de l'innovation dans ce domaine. Cette année nous aurons aussi les résultats de nos essais randomisés 2004-01 ainsi que des essais 2007-01 et 02 qui sont particulièrement attendus par la communauté oncologique ORL internationale, confirmant que nos groupes coopérateurs jouent un rôle de tout premier plan en cancérologie ORL.

Au nom du bureau du GORTEC, je souhaite remercier chaleureusement chacun des investigateurs du GORTEC ainsi que nos collègues du GETTEC et du GERCOR pour leur contribution au succès de notre plateforme commune et pour la formidable énergie déployée autour de nos essais cliniques ainsi que lors de nos réunions bi-annuelles qui permettent des échanges nombreux et fructueux dans un contexte multi-disciplinaire.

Un grand merci pour votre précieuse contribution... et excellente année 2016... !

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

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 scientifiques ;
- proposer des voies d'amélioration méthodologique ;
- proposer des nouvelles stratégies et motiver les membres de l'Inter-groupe à développer des nouvelles approches cliniques ;
- établir le programme des réunions biannuelles de l'Inter-groupe ORL.

Il ne faut pas hésiter à envoyer des synopsis très tôt dans la démarche de conception de la recherche pour évaluer la pertinence du sujet, sa faisabilité et discuter la méthodologie. Il est crucial d'envisager d'emblée le montage financier de l'étude, intégrant la rétribution de l'Inter-groupe ORL, qui à ce jour ne peut pas être promoteur, mais donne un label permettant de valoriser considérablement votre projet.

Les membres pour chaque groupe sont :

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

Après discussion des projets d'études, des recommandations écrites sont transmises aux porteurs des projets.

Contact:

stephane.temam@gustaveroussy.fr

LE MOT DES RADIOPHYSICIENS

ROBIN GARCIA

Les radiophysiciens ont proposé de mettre en place des groupes de travail GORTEC sur la Radiothérapie Adaptative. Ce travail collectif est amorcé en vue d'émettre des recommandations sur la base des connaissances actuelles afin d'accompagner la mise en place ultérieure de protocoles cliniques au sein du GORTEC.

Les sujets abordés concernent :

- segmentation, Déformation Images et Contours, Recalcul, Déformation et cumul de la dose, Analyses et décisions stratégiques ;
- quelques équipes sont déjà impliquées : Avignon, Charleroi (Belgique), Vandœuvre les Nancy, Nantes, Rennes, Clermont Ferrand, Toulouse ICR ;
- certains sujets abordés comportant des aspects médicaux, des oncologues radiothérapeutes s'impliquent dans cette démarche : Yoann POINTREAU, Alexandre COUTTE, Pierre BOISSELIER. D'autres collègues s'associent aux travaux ;

- est en cours actuellement la sollicitation des physiciens médicaux ayant déjà abordé la radiothérapie adaptative et dont le centre est représenté au GORTEC pour participer à un ou plusieurs des groupes de réflexions sur la radiothérapie ORL adaptative ;
- travaux en cours : Les physiciens seront répartis par sujets. Les oncologues radiothérapeutes s'impliquent dans les domaines d'intérêts.
- une réunion au printemps va être proposée pour discuter des premières recommandations.

Les personnes intéressées peuvent contacter Robin GARCIA

Contact :

r.garcia@isc84.org

Tel : 04 90 27 62 87

RÉUNION DU GORTEC



PROGRAMME DES JOURNÉES DE DÉCEMBRE 2015

Jeudi 10 Décembre 2015

13h00 > 16h00

- Accueil et Bienvenue (Y. Tao)
- Point sur le Head and Neck Cancer InterGroup - HNCIG (J. Bourhis)

ESSAIS TERMINÉS/NOUVEAUX RÉSULTATS

Modérateur : D. De Raucourt

- Etats des lieux 2007-01 (J. Bourhis, A. Auperin) & 2007-02 (L. Geoffrois, P. Garaud), point sur HPV et extension d'analyses pour PDI/PDLI (Y. Tao)
- Phase II de Ré-irradiation post-op : résultats (F. Janot) et projets

NOUVEAUX ESSAIS QUI DÉBUTENT

Modérateur : C. Sire

- PembroRAD (GORTEC 2015-01) : Phase II RT-Pembrolizumab (anti-PDL1) vs RT-Erbitux (J. Bourhis, C. Sire, J. Guigay)
- Debio 1143-201 (GORTEC 2015-03) : Phase II randomisée Debio 1143 combiné à la RT (J. Bourhis)
- PICH (GORTEC 2016-01) : TPF+Pembrolizumab en induction (F. Peyrade, J. Guigay)
- SANTAL (GORTEC 2016-02) : radiochimiothérapie glandes salivaires et sinus avec le REFCOR (F. Ferrand, F. Janot, V. Calugaru, J. Thariat)
- BEST OF (EORTC-GORTEC) : Early stage OPC: TDS vs RT (C. Simon, J. Bourhis)

ESSAIS EN COURS

Modérateur : J. Fayette

- TPExtreme : phase III Extreme vs TPEx 1ère ligne métastatique/rechute (J. Guigay, A. Auperin, J. Bourhis)
- ELAN – Programme 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)
- SALTORL : Préservation laryngée : phase III Induction versus concomitant (Y. Pointreau, G. Calais, J.L. Lefebvre, F. Rolland, O. Malard)
- Groupe de travail des radiologues : résultats de l'année et les projets en cours (F. Bidault)

SESSION PARALLÈLE, POUR LE GORTEC : ESSAIS EN COURS (SUITE)

Modérateur : M. Lapeyre

- RADAR : Traitement préventif avec Cycline et corticoïde des effets cutanés de cetuximab + radiothérapie (R.J. Bensadoun, E. Lartigau)
- DMET : Stéréo-RT des patients oligométastatiques (J. Thariat, X.S. Sun, J. Bourhis)
- TAPIS : Phase I, TPA en induction ; Taxotère-Cisplatine-Afatinib (D. Cupissol)
- CisFRAD : Phase II randomisée RT cisplatine 100 versus weekly fractionné (C. Borel)
- Point sur la création du groupe physiciens (R. Garcia, Y. Pointreau) et Homogénéisation des pratiques en termes de radiothérapie (A. Coutte)

SESSION PARALLÈLE, POUR LE GETTEC

- Conférence : transplantation laryngée, mythe ou réalité par le Prof. P Céruse
- Bilan des études GETTEC

Conférence invitée : **How surgical oncology can play a leading role in head and neck clinical trials ?** Pr. Hisham Mehana (Birmingham, UK)

Vendredi 11 Décembre 2015

8h30 > 10h45

- Veille bibliographique (P. Gorphe, S. Guihard)
- Point Journal du GORTEC (Y. Pointreau)
- Bilan du conseil scientifique Intergroupe ORL (S. Temam)
- Management des études GORTEC/Intergroupe ORL, rôle du chef de projet (N. Vintonenko, C. Michel)

BILAN DES AUTRES ESSAIS ET PROPOSITIONS

- Projet CAPLA-DI (E. Babin, D. De Raucourt)
- TPFm en induction versus TPF (J. Fayette)

Conférence invitée : **Immunothérapie en cancérologie. Spécificité en ORL.** Dr A. MARABELLE (Gustave Roussy)

BILAN DES AUTRES ESSAIS ET PROPOSITIONS (SUITE)

Modérateur : J. Guigay

- Combinaison platine-Cétux-anti-PD1 (C. Even)
- Patients récurrents métastatiques en seconde ligne (J. Guigay)
- Proposition d'une étude multicentrique de désescalade de dose - Cavum (Y. Tao)
- Protonthérapie (J. Doyen)

11H00 > 12H30

PARTIES SPÉCIFIQUES GORTEC ET GETTEC (SESSIONS SÉPARÉES)

POUR LE GORTEC

- Réunion des investigateurs de l'étude randomisée de Debiopharm-GORTEC

POUR LE GETTEC

- Projet et perspectives du GETTEC
- Session méthodologie du GETTEC (après-midi)

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

Les essais de réirradiation, GORTEC 2007-01 et GORTEC 2077-02 seront présentés dans un prochain numéro du journal en attendant des données plus matures

D. CUISSOL, Montpellier

ÉTUDE TAPIS (TAXOTERE AFATINIB PLATINE INDUCTION SCHEDULE)

Didier CUISSOL

Didier.Cuissol@icm.unicancer.fr

Étude tapis : Ou comment l'enrouler.... Malgré 2 DLT et des réponses objectives majeures !!!

Supprimer le 5FU du protocole d'induction TPF (Taxotère, cisplatine et 5-fluorouracile), en le remplaçant par une thérapie ciblée anti EGFR l'Afatinib, semble simple en première analyse et prometteur d'une amélioration significative de l'index thérapeutique de l'association de référence. Ceci correspond à 3 critères :

- le 5FU par ses intolérances digestive et cardiaque est souvent incompatible avec les co morbidités de nos patients porteurs de cancer ORL ;
- il demande également un temps de perfusion de 96 heures contraignant pour le patient par rapport à nos possibilités d'hospitalisation ;
- l'Afatinib a montré son intérêt dans d'autres études de cancer ORL en phase métastatique, par ses propriétés pan anti EGR irréversibles.

L'objectif de l'étude était 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.

À cette date, 8 patients ont été inclus et traités en 2 temps.

Premier Temps : 3 réponses thérapeutiques majeures à Montpellier mais 2 DLT pour insuffisance rénale pour l'une et troubles digestifs pour l'autre. Les dossiers ont donc été revus dans le cadre de l'IDMC. Le comité a souligné la nécessité de ne pas interrompre définitivement l'essai de phase I TAPIS, au regard des résultats prometteurs observés sur les premiers patients traités et d'un amendement au protocole sur les prises en charge des toxicités.

Deuxième Temps : Après acceptation de l'amendement par le CCPRB inclusion et traitement de 3 nouveaux patients à Paris, et au Mans : 2 réponses supérieures à 50% mais 2 nouvelles DLT.

Protocolairement, nous nous trouvons obligés une nouvelle fois d'arrêter l'étude même si les réponses observées sont de qualité, et même si les toxicités ne sont pas toujours reliées à l'Afatinib.

Au bilan nous avons documenté 5 réponses majeures de plus de 50% sur 7 patients traités, et 5 patients analysables mais dans le même temps nous avons observé 2 DLT, qui correspondent à des arrêts de traitement sur des causes qui sont tout à fait gérables et non limitantes mais conformes aux critères CTCAE retenues dans le cadre du protocole.

Nous sommes donc aujourd'hui dans la réflexion de savoir s'il faut introduire un nouvel amendement relatif à une modification des jours de traitement par Afatinib, tout en restant sur l'idée de donner une dose totale identique à ce qu'ont reçu les patients précédents.

L'alternative est de suspendre l'étude, sachant que entre-temps des collègues ont publié des travaux similaires avec le Carboplatine sur des patients antérieurement polytraités, avec des résultats très péjoratifs.

Les résultats de nos réflexions vous seront donnés lors de notre prochaine réunion...

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 de 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 1) 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.

Au total, fin décembre 2015 sur les 97 patients randomisés 52 patients ont arrêté le traitement (en raison soit de toxicités attendues (diarrhée, asthénie, 34 patients), soit d'1 toxicité sévère (rupture anévrisme de l'aorte après 19 jours de traitement, 1 patient), soit de récidives (11 patients), soit d'1 grossesse, autres (5 patients)), 30 patients ont eu

un traitement de maintenance, 15 patients sont encore sous traitement.

Au 31 décembre 2015 le nombre de patients randomisés est de 100 (Figure 2).

Figure 1 :
Design de l'essai
2010-02

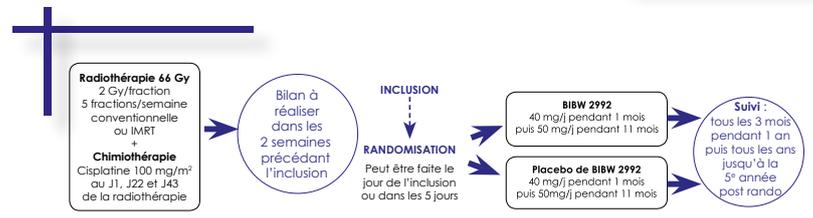
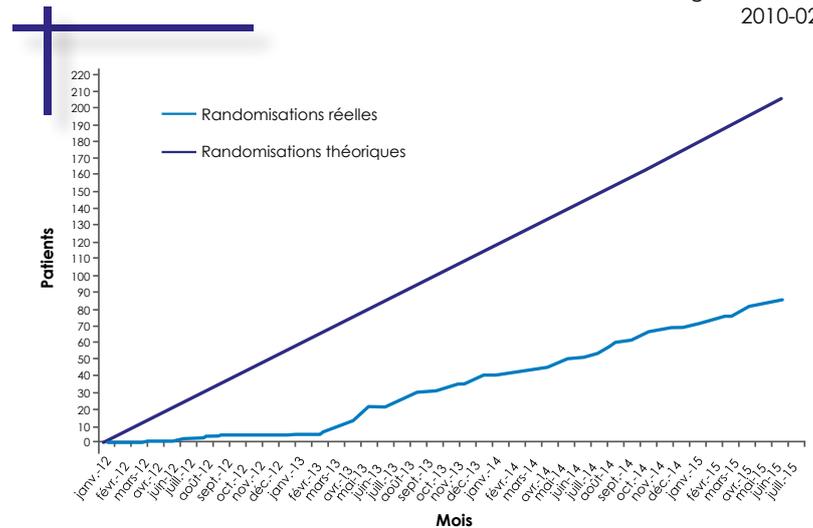


Figure 2 :
Inclusion totale
et par centres
dans l'essai
2010-02

		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 RADIOTHERAPIE 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
ICD - SITE DE SAINT-HERBLAIN	SAINT-HERBLAIN CEDEX	3	0	0	2	1	0
ICD - 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	26	20	15

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

ESSAIS ELAN ESSAIS GÉRIATRIQUES

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 se rapprochent maintenant des courbes théoriques sauf pour ELAN UNFIT qui reste encore en retard (**Figure 3**).

Quarante-six centres ont été ouverts, 5 vont l'être prochainement.

L'étude ELAN est ouverte aux inclusions depuis 2013 et 300 patients ont été inclus dans ONCOVAL au 30/11/2015. Les enseignements que l'on peut tirer dès à présent sont les suivants :

- les patients âgés classés fragiles le sont bien ;
- l'antécédent de chute justifie à lui seul le classement en UNFIT ;

- attention le score G8 n'est pas déterminant pour le classement final des patients en vue de leur inclusion dans FIT, UNFIT ou RT.

Le Docteur Cécile Mertens est disponible pour toute demande de formation personnalisée par centre ou pour fournir des conseils dans l'aide à la cotation des questionnaires gériatriques.

Un point sur ELAN FIT

L'analyse de l'étape 1 est prévue au printemps 2016 sur 37 patients.

Un amendement au protocole a été soumis le 01/12/2015 pour :

- modification de la règle d'arrêt sur la morbidité : Tox. \geq grade 3 (50%=inacceptable) ou \searrow ADL \geq 2 points 1 mois post chimiothérapie modifiée comme suit : Tox. \geq grade 4 (39%=inacceptable) ou \searrow ADL \geq 2 points 1 mois post chimiothérapie ;

Le critère de Réponse Objective (RP et RC) à semaine 12 n'a pas été modifié.

La règle d'arrêt après l'étape 1 est la suivante : arrêt si \leq 6 patients en RO ou si \geq 14 patients avec toxicité \geq grade 4 ou \searrow ADL \geq 2 points.

- suppression de la suspension des inclusions durant l'analyse de l'étape 1 afin de préserver la dynamique d'inclusion ;

- comité de revue des toxicités le 10/12/2015 : 20 dossiers. Pas d'alertes de toxicité : le schéma EXTREME choisi semble donc adapté.

Un point sur ELAN UNFIT

- recrutement toujours inférieur au recrutement attendu ;

- traiter vite et attention aux PS=2 ;

- la monothérapie est justifiée pour ces patients très fragiles ;

- on est en 1^{ère} ligne : les patients moins fragiles peuvent bénéficier de 2^{ème} ligne ;

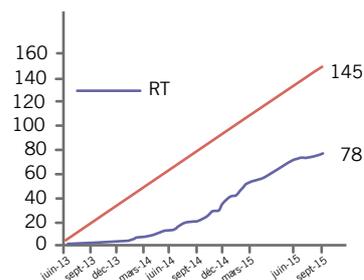
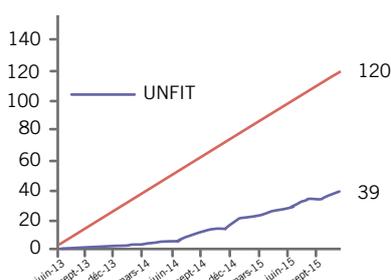
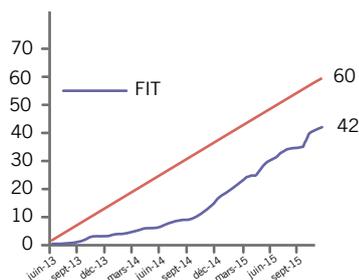
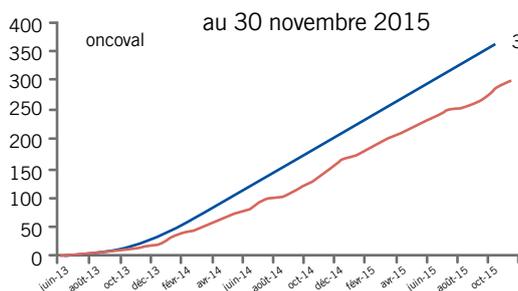
- ouverture de nouveaux centres de proximité ;

- il n'y a pas de problèmes inattendus de toxicité. Les patients inclus sont souvent très fragiles avec pour certains une maladie rapidement évolutive.

Les critères d'inclusion restent inchangés.

La surveillance régulière de la toxicité continue.

Figure 3 : Inclusions dans les essais du programme ELAN



Un point sur ELAN RT

- Recrutement en baisse depuis Septembre :
 - Question du protocole déjà répondu ?
 - Critères ?
 - Pratiques des centres ?

Il manque un essai de RT pour les patients FIT qui doit être discuté avec C. Ortholan.

- Pas d'alertes de toxicité.

Il faut encore inclure 120 patients pour pouvoir répondre à la question du protocole.

Merci de vos efforts d'inclusion.

Une réunion de l'IDMC aura lieu au printemps 2016 :

- pour les 3 essais en même temps ;
- sur une même journée ;
- lors des résultats de l'analyse de l'étape 1 d'ELAN-FIT.

Relectures centralisées

- Etude HPV pour les patients oropharynx : Si p16 par IHC ou la recherche d'ADN HPV 16, 18 et 33 par CISH DNA non faites localement : envoi de 5 lames blanches à Gustave Roussy. Prévenir par E-mail de l'envoi des lames : corinne.brandy@gustaveroussy.fr

- Relecture IMAGERIES ELAN-FIT : les examens d'imagerie (Baseline, à 6 semaines et à 12 semaines) doivent être envoyés à Mme Armelle AUBRUN (armelle.aubrun@gustaveroussy.fr). Les coupes « natives » fines doivent être fournies.

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 BENHAJ pour les screening 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.

ESSAI TPExtreme

J. GUIGAY, Nice
C. MICHEL, Nice

Joël Guigay

joel.guigay@nice.unicancer.fr

Cécile Michel

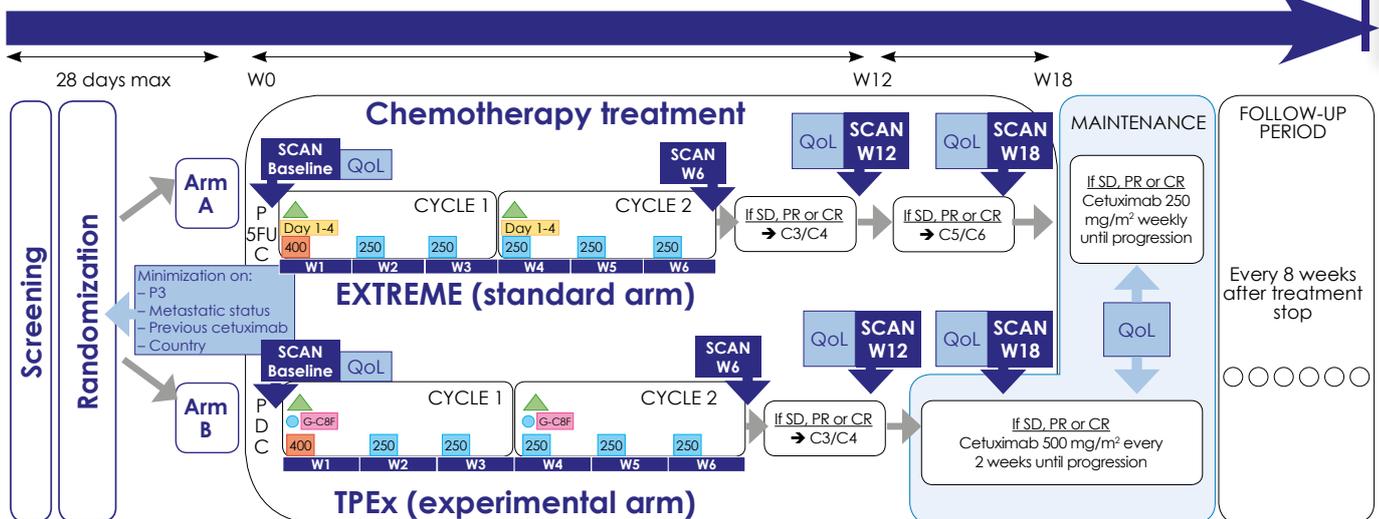
Cecile.MICHEL@nice.unicancer.fr

L'essai TPExtreme est un essai de phase II randomisé Européen (France, Allemagne, Espagne) sponsorisé par Merck et comparant, en 1^{ère} ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants, le schéma de référence EXTREME au schéma TPEX (Figure 4). Le critère principal est la survie globale.

Figure 4 :

Schéma de l'étude TPEX

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

Quatre cent seize patients seront inclus (208/bras). La mise en place et le monitoring des centres étrangers sont assurés par ASCOPHARM. Une étude ancillaire médico-économique multi-pays est prévue.

Du 10 octobre 2014 au 9 décembre 2015, 196 patients ont été randomisés par 40 centres français (168 patients), 8 espagnols et 4 allemands. Bravo et merci à tous pour cette remarquable implication des centres français ! L'âge médian des patients inclus est de 60 ans. Soixante-cinq pourcent des patients présentaient un PS à 1 et 63% étaient traités dans le cadre d'une maladie métastatique +/- rechute locorégionale. Près de trente-neuf pourcent des patients présentaient une localisation tumorale initiale de l'oropharynx et 12% avaient reçu du cetuximab antérieurement. La courbe d'inclusion est présentée dans la **figure 5**.

Pharmacovigilance et IDMC

Les données de pharmacovigilance ne donnent pas d'alerte de toxicités et aucun SUSAR n'a été déclaré à ce jour. La première réunion de l'IDMC s'est tenue le 19/11/2015 et a conclu à la poursuite du protocole sans modifications. Elle préconise un recueil détaillé de la consommation de tabac.

Les données de pharmacovigilance ne donnent pas d'alerte de toxicités et aucun SUSAR n'a été déclaré à ce jour.

La première réunion de l'IDMC s'est tenue le 19/11/2015 et a conclu à la poursuite du protocole sans modifications. Elle préconise un recueil détaillé de la consommation de tabac.

Monitoring – Qualité des données

Le monitoring des 50 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). Différents documents sont disponibles afin d'aider à minimiser ces déviations : ordonnances type par visite, échéancier des visites/patient, procédures en cas d'arrêt de traitement prématuré (phase de chimiothérapie, phase de maintenance), modifications de dose du traitement à l'étude en fonction des toxicités rencontrées.

La **figure 6** présente les déviations constatées.

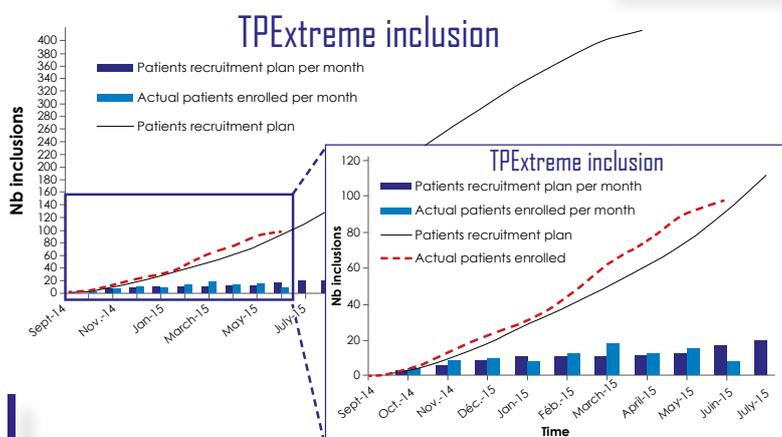


Figure 5 :
Courbe d'inclusion
TPExtreme

Figure 6 :
Déviations
constatées sur
le monitoring
de 50 patients

TYPE DE DÉVIATION	NOMBRE (%)
Procédures et examens de l'étude (examens bio, scanners, ECG, questionnaires)	149 (72.3%)
Administration du traitement à l'étude (switch, modifications de doses, schéma d'administration)	32 (15,5%)
Dates des visites/examens	9 (4.3%)
Déclaration d'EIG	6 (2.9%)
Critères d'éligibilité	4 (1.9%)
Consentement éclairé	3 (1.45%)
Randomisation	3 (1.45%)

Points importants à retenir

- L'administration des GCSF prophylactiques est obligatoire après les cures du bras TPEx.
- Respecter les adaptations de doses préconisées par le protocole en cas de toxicité.
- Veillez à demander la clairance de la créatinine selon MDRD à l'inclusion.
- Après la fin de traitement, suivi obligatoire tous les 2 mois jusqu'au décès.

ÉTUDE SALTORL

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

Yoann POINTREAU
 pointr_y@yahoo.fr

Après plusieurs années de discussion, l'essai a enfin démarré. Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMPLEIN (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 à lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTORL. Il s'agit 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 incluant des questionnaires et une vidéoscopie de la déglutition (à la baseline, à 3 et 24 mois).

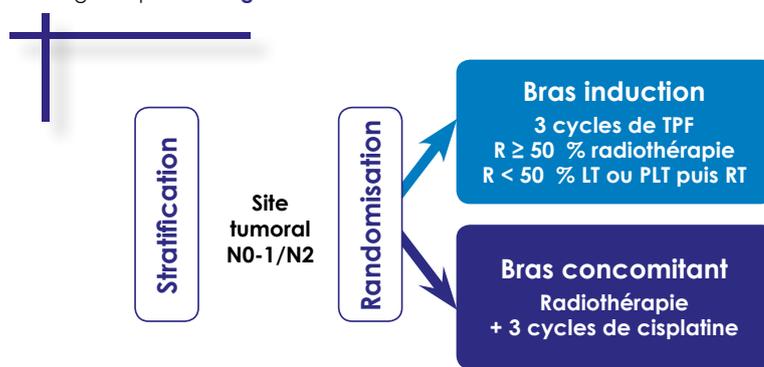
Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récurrence, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguës et tardives, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage, 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 + 20Gy) ou avec boost intégré (70Gy en 2 Gy/f et 56 à 59.5Gy en 1.6 à 1.7Gy) et possibilité d'un niveau de dose intermédiaire (63Gy en 1.8Gy/f).

Le design est présenté figure 7.



Il devra inclure 440 patients en 4 ans.

Les inclusions ont un objectif de 9 à 10 patients par mois!

A 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 7 :
 Design de l'essai SALTORL

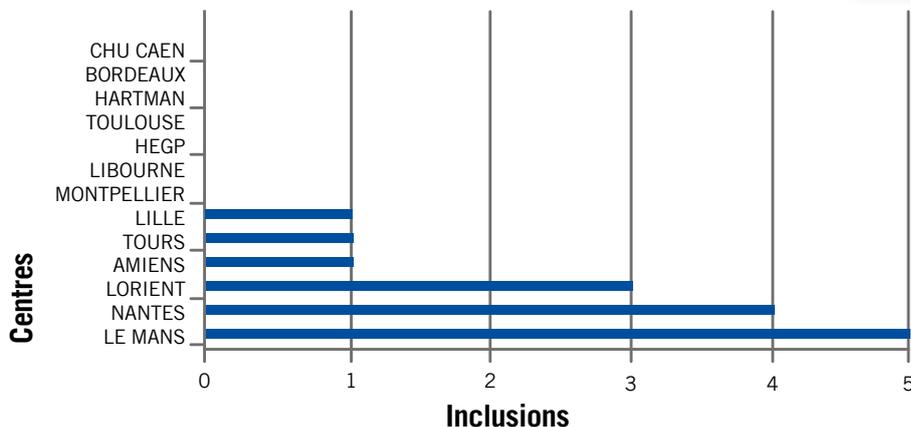


Figure 8 :
 Inclusions dans l'essai SALTORL

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

OMET

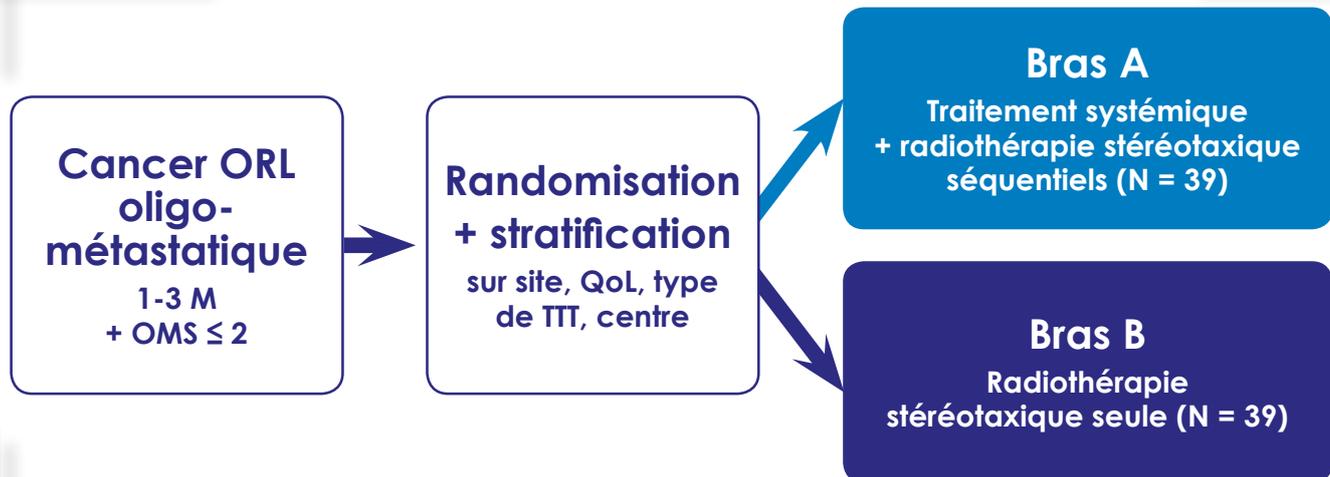


Figure 9 :
Design de
l'essai OMET

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

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 9**.

Dans le bras A, la RT stéréotaxique débutera à C1J21 (+7 jours, soit C1J28 max.). Le cycle 2 sera prévu dans un délai minimal de 15 jours et 30 jours maximum après la fin de la RT. Le cetuximab n'est pas administré durant la radiothérapie stéréotaxique.

Un total de 3-6 cycles sera administré suivi de la maintenance au cetuximab (250 mg/m² hebdomadaire ou 500 mg/m² bi mensuel) est au choix de l'investigateur.

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.

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 24 centres équipés en radiothérapie stéréotaxique.

A ce jour, 11 centres ont été ouverts et 3 patients ont été inclus.

L'amendement 1 comporte les éléments suivants :

– Ajout d'un critère de non inclusion : oligométastase(s) en terrain partiellement inclus dans un champ d'irradiation préalable si l'investigateur estime ne pas pouvoir réirradier (dose cumulée limitante aux OAR de cette région dépassée) et/ou impossibilité de réirradier le PTV à dose efficace ;

– Ajout de précisions concernant la prescription de dose par site métastatique :

Les prescriptions sont harmonisées pour correspondre à un BED plus homogène que ceux rapportés pour divers sites anatomiques malgré une même histologie dans la littérature et peuvent donc constituer une variante proche

de données publiées. Les doses et fractionnement sont également adaptés sur l'histologie avec un alpha beta estimé à 10 et sur les organes à risque concernés dans la région irradiée en fonction de la proximité tumorale. Pour les métastases, le BED10 varie de 60 Gy pour le fractionnement 7 Gy x 5 à 113 Gy pour le fractionnement 15 Gy x 3.

Un protocole d'assurance qualité Radiothérapie (AQ-RT) simplifié est programmé pour cet essai.

Un cas clinique test (Benchmark case) est disponible sur la plateforme imagerie OMET du GORTEC. Sa validation par le comité d'AQ-RT est requise avant autorisation d'inclusion dans l'essai.

Les données sont à saisir sur CRF électronique, avec randomisation en ligne.

SITES MÉTASTATIQUES	DOSE PAR FRACTION X 3 FRACTIONS	DOSE PAR FRACTION X 5 FRACTIONS SI DIAMÈTRE TUMORAL ≥ 3 CM ET/OU DISTANCE À OAR < 1 CM
Poumon central dont médiastin	-	10 Gy*
Poumon périphérique*	15 Gy	10 Gy
Foie	15 Gy	10 Gy
Cerveau	11 Gy	7 Gy*
Os squelette périphérique	10 Gy	7 Gy
Os vertébral (2 vertèbres adjacentes au maximum)	10 Gy	7 Gy
Adénopathies / tissus mous	10 Gy	7 Gy

* Dans le cas où ces schémas de dose sont jugés délivrer une dose excessive aux OAR, l'investigateur peut choisir de dégrader la dose au PTV pour préserver des OAR afin d'éviter des toxicités réchibitoires. Dans ces cas, le tableau des déviations prendra en compte ce choix clinique et une analyse des déviations sera réalisée a posteriori pour justifier les choix cliniques. Si dans le cas où un schéma en 3 est jugé délivrer une dose excessive aux OAR, le schéma de dose en 5 fractions, alternatif, peut être préféré ; il sera demandé à l'investigateur de commenter son choix. Au-delà d'un diamètre tumoral de 3 cm et/ou pour une distance de < 1 cm du GTV à un organe à risque critique, un schéma de dose en 5 fractions doit être privilégié. Dans tous les cas complexes, l'attitude la plus prudente sera à considérer.

** En milieu hétérogène, comme c'est le cas des tumeurs pulmonaires, 2 types d'algorithme de calcul de dose sont utilisés :

En type A, on délivrera 15 Gy/fraction (3 fractions). En type B ou algorithme de seconde génération, la littérature ne permet de conclure de façon formelle s'il faut adapter la dose de prescription.

Dans ce contexte, pour les centres pratiquant le Cyberknife™ :

La possibilité est laissée à l'appréciation de l'investigateur de délivrer 20 Gy x 3 fractions (type A) en mode tracking Synchrony avec fiducial/clip pour les tumeurs pulmonaires périphériques dont le diamètre tumoral < 3 cm et distance à OAR ≥ 1 cm. Néanmoins, en cas d'utilisation d'un algorithme de type B (Monte Carlo Multiplan), on recommande 18 Gy pour le schéma en 3 fractions selon l'étude JE Bibault**. De même avec le schéma à 5 fractions, on délivrera 10 Gy/fraction (5 fractions) en algorithme de type A et on recommande 9 Gy/fraction en type B Monte Carlo. La décision finale de cette adaptation de dose est laissée à l'appréciation de l'investigateur.

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**).

C. BOREL, Strasbourg

CISFRAD

PHASE II DE FRACTIONNEMENT DU CISPLATINE

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.

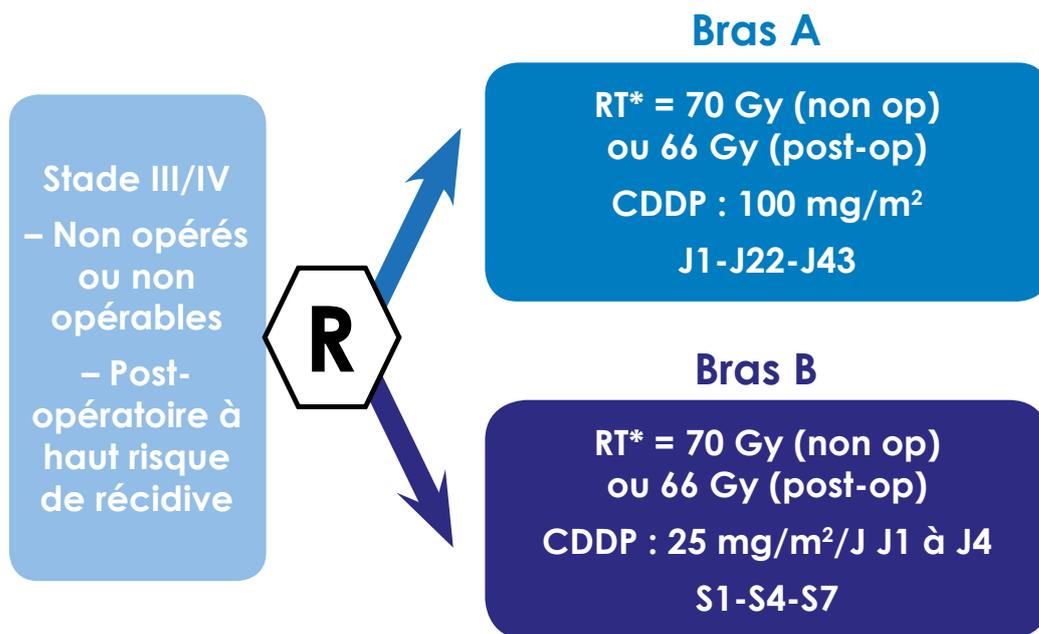
Le design est représenté **figure 10**.

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 11**). 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.

Malgré son importance, la pharmacocinétique est redévenue optionnelle pour les centres volontaires du fait du travail requis pour les manipulations préanalytiques. Les profils pharmacocinétiques sont proposés **figure 11**. 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). Les centres participants devront déclarer d'emblée s'ils réaliseront ou non la pharmacocinétique en sachant que les prélèvements ne seront réalisés qu'au premier cycle.

Figure 10 :
Design de l'essai du CDDP fractionné

Schéma de traitement



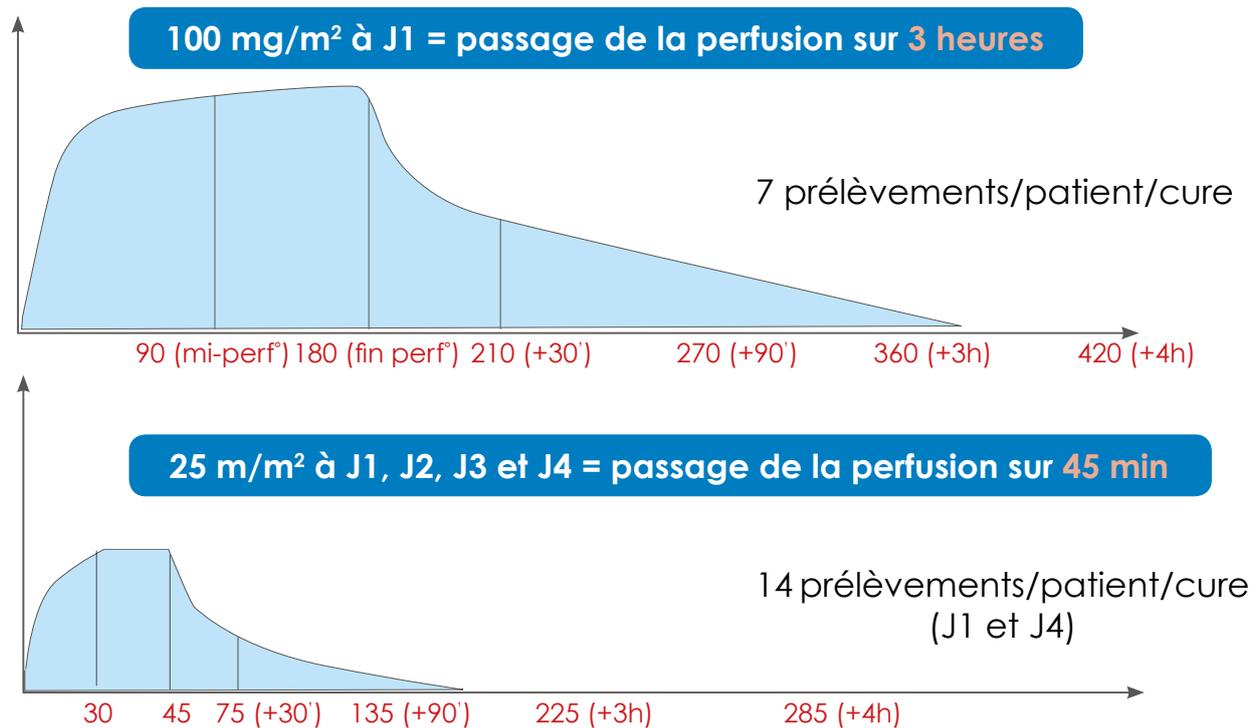


Figure 11 :
Profils
pharmacocinétiques
du CDDP

L'analyse de NGAL, dont la valeur serait prédictive précoce de la toxicité rénale du CDDP, nécessite un simple prélèvement d'urine et peut être réalisée indépendamment, même par les centres n'effectuant pas les prélèvements sanguins pour le dosage du CDDP.

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 4000 ml de NaCl à 9g/l en 8 heures pour le bras standard, et 2000 ml de NaCl en 4 heures pour le bras fractionné, ce qui devrait permettre pour ce dernier une administration en hôpital de jour.

Enfin, comme l'a montré l'équipe de Montpellier, 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. Lors de la réunion à l'IGR du 10/12/2015, trois centres avaient signé les conventions et 2 malades avaient été inclus, un à Strasbourg et un à Amiens. Les 6 autres centres peuvent renvoyer leur convention en sachant que désormais la pharmacocinétique est optionnelle.

Si d'autres centres étaient intéressés, il leur suffit de contacter l'ARC promoteur à savoir Madame Marie-Hélène Girard-Calais, mais il leur faudra attendre que l'amendement déclarant leur participation soit accepté par le CPP Est avant de pouvoir inclure.

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 head and neck : a modelling approach. Phys. Med. Biol. 2006;51:3625-37.

A. COUTTE, Amiens

HARMORL

HOMOGENÉISATION DES PRATIQUES EN RADIOTHÉRAPIE

Alexandre COUTTE
Coutte.Alexandre@chu-amiens.fr

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est un standard dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en associant une couverture optimale des volumes cibles et une protection accrue des organes à risque de voisinage en comparaison des techniques plus anciennes. 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, de délinéation ou de prescription de doses pour un cas T2 N1 M0 amygdalien. L'analyse qualitative du RTOG 0129 (radiochimiothérapie accélérée vs standard), a démontré que la survie globale des patients issus de centres à haut volume de recrutement était significativement meilleure que celle observée dans les centres à faible volume (Wuthrick JCO 2015). Ces résultats suggèrent qu'à technicité et expérience différentes correspondent des profils de survies différents.

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

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.

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), Y.Pointreau (Le Mans), P.Boisselier (Montpellier) et A.Coutte (Amiens).

Plusieurs solutions logistiques sont actuellement proposées. Le choix final se portera sur celle associant simplicité d'utilisation, précision et faisabilité d'un sponsoring pérenne. Les discussions se poursuivent.

Cette étude observationnelle, par la participation du plus grand nombre, pourrait permettre d'homogénéiser nos pratiques, critère de qualité majeur des essais et des traitements radiothérapeutiques en général.

The screenshot displays the HARMORL software interface, which is designed for online contouring and analysis. It features several key components:

- Top Left:** GORTEC logo and a section for clinical data and prescriptions.
- Top Right:** AGULAB logo and a section titled "Solution technique proposée" (Proposed technical solution) for "Contourage On-Line". It lists features such as:
 - Les utilisateurs pourront accéder aux cas cliniques
 - Consultation des cas cliniques
 - Guidelines de contourage
 - Description des cas cliniques
 - Contourage on-line
 - Outil développé en partenariat avec le IRIJ
 - Édition d'un rapport de contourage individuel
- Bottom Left:** "Synthèse des résultats" (Results synthesis) section, detailing the workflow:
 - Assistance à la synthèse des résultats
 - Préparation des données
 - Récupération des différents contours
 - Calcul des discordances
 - Présentation des résultats
 - Présentation utilisant le logiciel ARTISTRUCT
 - Assistance à la définition d'un consensus
- Center and Right:** Visual displays of CT scans with various contours overlaid in different colors (red, green, blue) to represent target volumes (GTV, CTV) and organs at risk.

ESSAI DEBIO 1143-201

N. VINTONENKO, Villejuif

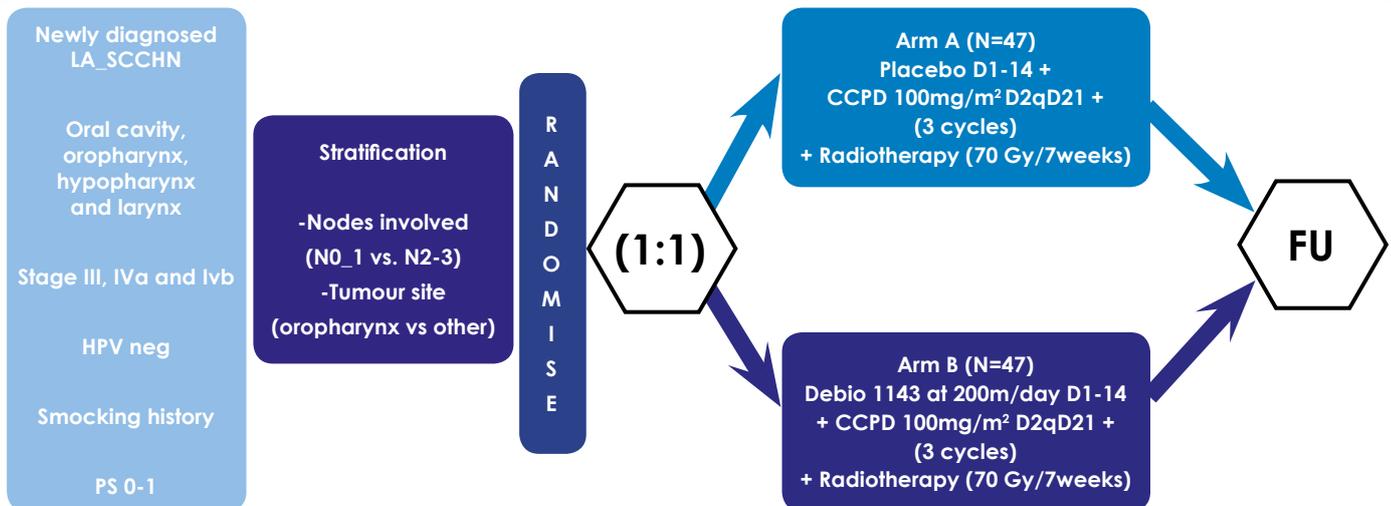


Figure 12 :
Design de
l'essai Debio
1143-201

Nadejda VINTONENKO
nadejda.vintonenko@gortec.fr

Cet essai randomisé, multicentrique de phase II, en double aveugle, évalue l'efficacité du Debio 1143 (médicament oral anti apoptotique qui cible les protéines inhibitrices de l'apoptose avec une action Smac (second mitochondria-derived activator of caspases) mimétique qui a montré une forte activité anti tumorale dans de nombreux types de cancers) versus placebo en complément d'une radiochimiothérapie concomitante (Cisplatine avec radiothérapie 70Gy sur 7 semaines) dans les 2 bras pour un carcinome épidermoïde localement avancé de stade III-IVb, non pré-traité des VADS (**Figure 12**). Le critère de jugement principal de cette étude preuve de concept est de démontrer la supériorité, dans le contrôle locorégional à 18 mois post traitement, de l'adjonction du Debio 1143 au traitement standard de radiochimiothérapie. Une hypothèse d'amélioration de 20% (de 60% à 80%) par rapport au traitement standard a été faite. Les critères secondaires comprennent

le taux de réponse complète, la survie sans progression ainsi que le taux de survie globale à 2 ans et la toxicité. Cette étude a été précédée d'une phase I d'escalade de dose déterminant la dose recommandée pour cette phase II. Les premiers centres ont été ouverts en fin d'année 2015 et sont prêts pour le recrutement. Un total de 15-20 centres sont prévus (France et Suisse) avec l'inclusion de 94 patients au total (randomisation 1:1) sur une période de 12 mois. L'inclusion du premier patient est attendue pour le début 2016, dès l'approbation du consentement patient par le comité d'éthique.

ESSAI PEMBRORAD

Le cisplatine et le cetuximab sont des potentialisateurs de référence de la radiothérapie des carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou. Cependant, leur efficacité est insuffisante, pour une partie des patients notamment ceux présentant les formes les plus évoluées : stade T4 et/ou N \geq 2 et/ou HPV négatif. Il est important dans ce contexte de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouveaux traitements pouvant améliorer la réponse au traitement et la survie pour cette population de patients.

Depuis quelques années, de nouvelles molécules capables de cibler le système immunitaire ont été développées. L'une d'entre elle, le Pembrolizumab est un anticorps monoclonal qui potentialise la réponse immunitaire antitumorale en bloquant l'interaction de PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 (Figure 13). Son activité anti-tumorale a été démontrée dans le traitement de mélanomes avancés (AMM aux USA et en Europe) et plus récemment dans la plupart des tumeurs solides.

Utilisé seul chez des patients atteints de cancers ORL en rechute ou métastatiques, Le Pembrolizumab a montré des taux de réponses tumorales élevés et inhabituels soulignant l'importance de tester cet anticorps pour les carcinomes localement avancés.

L'étude PembroRad est un essai de phase II, randomisé, multicentrique et international (France et Suisse), comparant la tolérance et l'efficacité du Pembrolizumab versus cetuximab, en association avec la radiothérapie chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou. L'objectif principal est d'évaluer le taux de contrôle locorégional à 15 mois post radiothérapie. Le design est présenté à la figure 14 suivante :

Cet essai est associé à une étude biologique qui a pour objectifs :

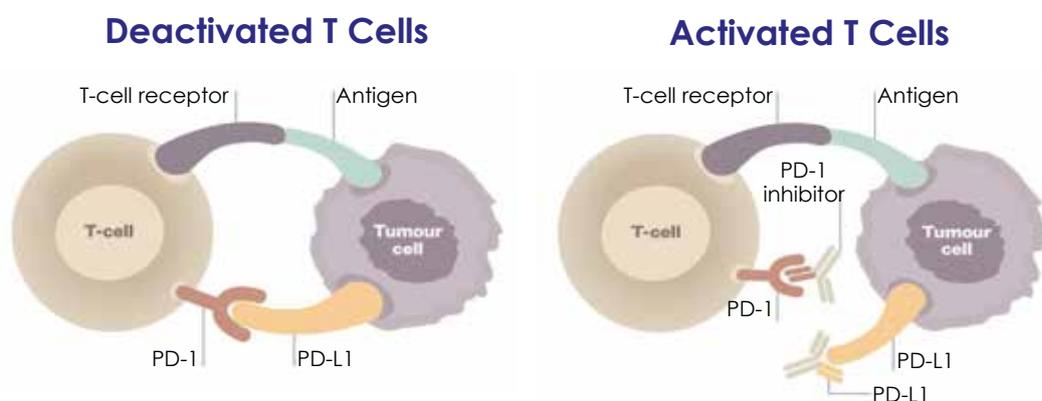
- l'étude de l'impact du statut tumoral p16/ HPV sur l'efficacité des 2 traitements chez les patients présentant un cancer de l'oropharynx ;
- explorer les corrélations potentielles entre les résultats du traitement et l'environnement immunitaire, séquençage TCR et la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

L'étude sera conduite dans une quarantaine de centres et va inclure 114 patients sur une période d'environ 9 mois. Le dépôt du dossier au comité éthique et aux autorités réglementaires a été fait à la fin d'année 2015, les avis sont en attentes. L'activation des premiers centres devrait intervenir au cours du deuxième trimestre 2016.

Pour renseignements sur cet essai : nadejda.vintonenko@gortec.fr

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.



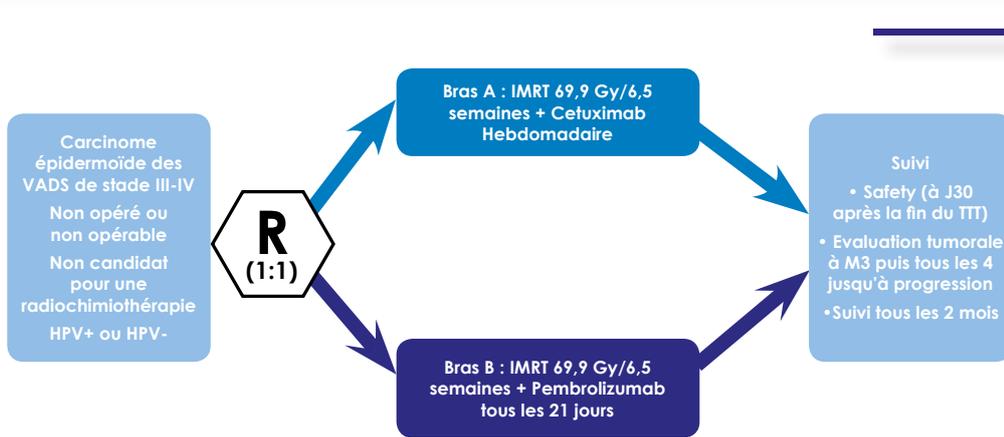


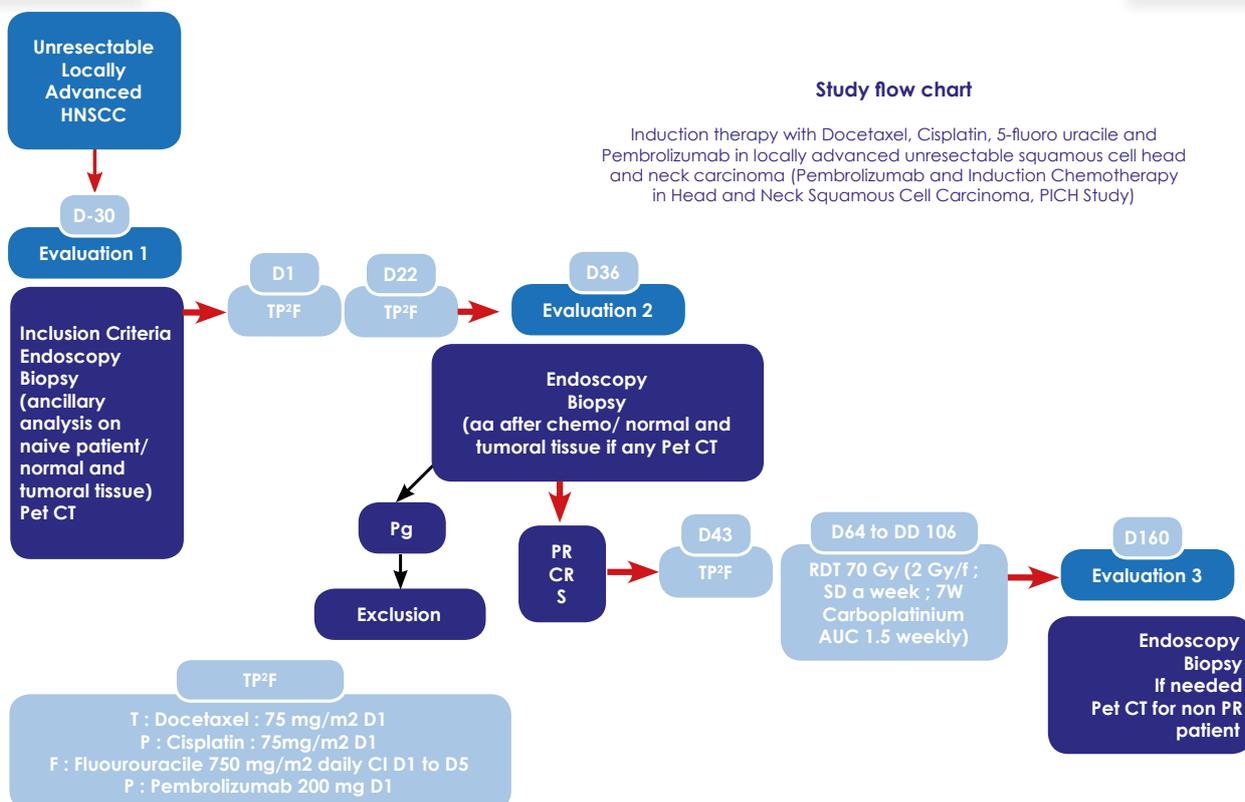
Figure 14 :
Design
de l'essai
PembroRAD

ESSAI PICH

Il s'agit d'un essai de phase II d'induction chez les malades non opérables qui devra inclure 70 patients. Le schéma de chimiothérapie sera du TPF auquel s'additionnera du Pembrolizumab. Ensuite les patients recevront une chimio-radiothérapie avec une irradiation à la dose de 70 Gy associée à du carboplatine hebdomadaire à la dose d'une AUC 1.5.

Le design est repris **figure 15**.
L'objectif affiché est celui d'une PFS de 70% à 1 an.
Davantage de précisions seront données dans le prochain numéro.

Figure 15 :
Design de
l'essai PICH



F.-R. FERRAND, Villejuif

J. THARIAT, Nice

F. JANOT, Villejuif

V. CALUGARU, Paris

A. AUPÉRIN, Villejuif

SANTAL

François-Régis FERRAND
francoisregisferrand@gmail.com

François JANOT
francois.janot@igr.fr

Valentin CALUGARU
valentin.calugaru@curie.fr

Juliette THARIAT
jthariat@gmail.com

Anne AUPERIN
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. Elles sont hétérogènes en termes de sites anatomiques et d'histologies. Pour cette raison et en l'absence d'étude prospective, leur traitement repose encore sur des données largement extrapolées des carcinomes communs des VADS. Ces tumeurs sont le plus souvent localisées au diagnostic. Leur traitement repose sur une prise en charge multimodale, avec une place centrale pour la chirurgie et la radiothérapie (grade C). Malgré les avancées des techniques chirurgicales, et l'adjonction de la radiothérapie, la probabilité de survie globale à 5 ans n'excède pas 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 (« radiosensibilisation » indépendamment de l'histologie), est régulièrement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, y compris en réunion de recours nationale REFCOR bi-mensuelle.

Dans la mesure où la faisabilité d'un recrutement sur la pathologie salivaire a été démontrée en phase II dans le RTOG1008 et en France dans la population des patients métastatiques par l'étude PACSA (toutes deux fermées aux inclusions), nous proposons une phase III randomisée testant l'impact de l'ajout de cisplatine (100 mg/m² q3w x3) à la radiothérapie exclusive ou adjuvante (≥ 66 Gy) en cas de risque élevé de récurrence sur la base de critères histopronostiques défavorables (histologie, T3-T4, N+, résection incomplète, embolies, engainements périnerveux, etc...) dans ce groupe multihistologies multisites (**Figure 16**).

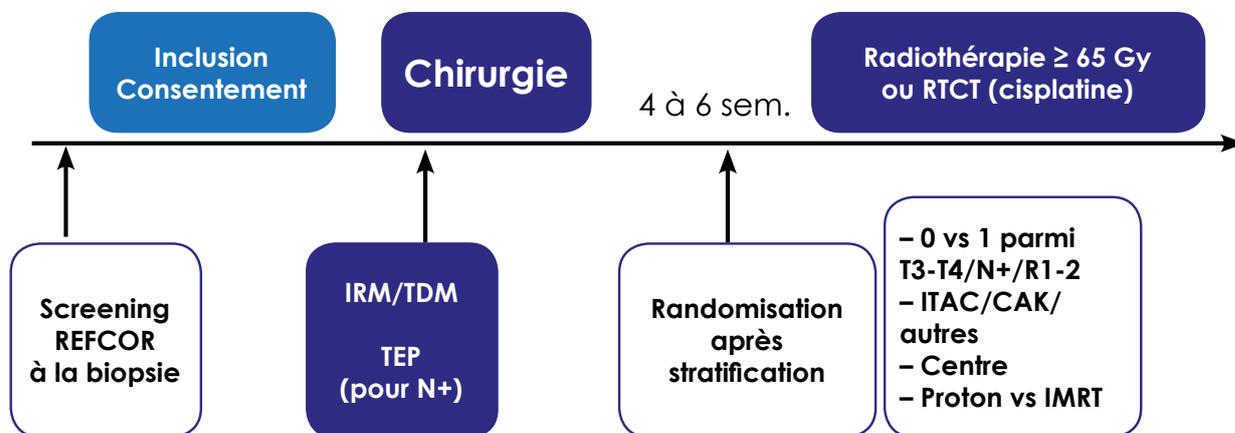
Pour cette étude de promotion GORTEC, 260 patients (130 par bras) sur 5 ans sont attendus, avec 3 ans de suivi, avec stratification sur les centres, les facteurs pronostiques (N+/T4/R1-2), l'histologie (CAK, Adénocarcinomes de type intestinal, autres) et l'utilisation d'une protonthérapie exclusive ou partielle, pour répondre à l'objectif principal d'une meilleure survie sans récurrence à 2 ans.

Les patients non résécables traités par radiothérapie exclusive, pourront être randomisés dans cet essai mais, à la vue de leur pronostic différent et de leur rareté, ne seront pas compris dans le nombre total de patients à inclure et constitueront comme les patients ayant reçu une chimiothérapie première, une population secondaire.

Des contrôles de qualité chirurgicaux, de radiothérapie seront mis en place. Cet essai sera également l'occasion d'analyses ancillaires (chirurgicales, histologiques, radiothérapie).

Figure 16 :

Schéma de l'étude SANTAL



Philippe GORPHE

Philippe.GORPHE@gustaveroussy.fr

Sébastien GUIHARD

seb.guihard@gmail.com

Cette veille se poursuit sous l'égide du Young GORTEC et avec la participation des Drs GORPHE et GUIHARD.

La première analyse proposée par le Dr Gorphe porte sur le Lapatinib en situation postopératoire avec radiochimiothérapie concomitante (RCC) et en monothérapie de maintenance, et publiée par Harrington et al. dans le JCO de Novembre 2015.

Dans cette phase III prospective en double aveugle multicentrique internationale incluant des patients opérés d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou nécessitant une radiochimiothérapie postopératoire pour des marges insuffisantes ou une rupture capsulaire et randomisés 1 : 1 entre RCC + placebo et RCC + Lapatinib concomitant et en monothérapie d'entretien 12 mois avec, pour le Lapatinib, l'absence de bénéfice en DFS et avec une augmentation significative des toxicités grades 3 et 4.

Les critères d'inclusion étaient : patient opéré d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx) de stades II, III ou IVA d'exérèse macroscopique complète avec critères pathologiques de haut risque telles que la rupture capsulaire et une marge microscopique \leq 5mm. Les patients étaient randomisés 1 : 1 entre placebo (contrôle) et lapatinib (expérimental). La radiochimiothérapie complémentaire était administrée à 66Gy en fractionnement standard avec du cisplatine toutes les 3 semaines. Le traitement (placebo ou lapatinib) était administré per os quotidiennement pendant la RCC puis pendant 12 mois en maintenance. Les patients étaient stratifiés par le statut ganglionnaire (N0-N1 vs N2), le site tumoral, la région anatomique, et l'expression EGFR (EGFR3+ vs EGFR3- en immunohistochimie). L'objectif principal était la comparaison de survie sans récurrence (disease-free survival DFS), les objectifs secondaires étaient la survie globale (overall survival OS), la survie spécifique (disease-specific survival DSS), le contrôle locorégional (locoregional control LRC), le contrôle métastatique (time to distant relapse), l'incidence de second cancer, la toxicité et la qualité de vie.

Au total, 930 patients ont été screenés dans 84 institutions de 21 pays avec 688 patients inclus et randomisés. Le site tumoral était la cavité buccale dans 41% des cas, suivi du larynx (22%), de l'oropharynx (20%), de l'hypopharynx (15 et 10%) et de localisations multiples (3 et 5%). La DFS médiane était de 53.6 mois dans le groupe lapatinib et non atteinte dans le groupe contrôle. Le taux de survie sans récurrence

de la cavité buccale. 150 patients ont été randomisés entre chimio-prévention par erlotinib (un inhibiteur des domaines intracellulaires de tyrosine kinase spécifique de HER1/EGFR) et placebo pendant 12 mois. Le primary endpoint était l'Oral Cancer Free Survival OCSF. Leur étude ne retrouvait pas de bénéfice à la chimio-prévention par erlotinib. De façon intéressante, parmi ces patients un taux élevé de copies EGFR en HIS était associé à une diminution de l'OCSF (HR, 2.11, 95% CI, 1.19 to 3.75, $p=0.01$). Ces données méritent d'être confirmées chez des patients atteints de carcinome infiltrant mais posent une fois de plus la question de la place des inhibiteurs de tyrosine kinase en cancérologie ORL où les mécanismes liés à l'EGFR restent encore sous-exploités, et des interactions avec d'autres voies de signalisations telle que la voie PI3K/AKT/mTOR ;

Perspectives : Le lapatinib est un inhibiteur des domaines intracellulaires de tyrosine kinase des récepteurs HER2 et HER1 (EGFR). Il est actuellement utilisé dans le traitement des cancers du sein métastatiques exprimant HER2. Les auteurs rapportent l'importance de lire les résultats de l'étude présente à la lumière de la phase II publiée par de Souza (A phase II study of lapatinib in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, de Souza et al, Clin Cancer Res, Avril 2012) ayant étudié le lapatinib en monothérapie chez des patients en récurrences non résecables et/ou métastatiques, en 2 cohortes selon l'utilisation préalable ou non d'inhibiteur d'EGFR. Aucune réponse, complète ou partielle, n'avait été observée dans aucun des 2 groupes, la meilleure réponse obtenue ayant été une non-progression chez 41% des patients. Le bénéfice du lapatinib a été démontré cliniquement uniquement dans les cancers du sein métastatiques HER2 positifs. L'ensemble de ces résultats suggèrent que le lapatinib est probablement plus efficace comme un inhibiteur d'HER2 que d'EGFR (HER1) en pratique clinique. Ils ne permettent pas de préjuger de l'intérêt éventuel d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase à profil d'activité anti-HER différent (ex. gefitinib, afatinib).

Nous avons cependant aussi discuté de l'essai EPOC publié par William (Erlotinib and the risk of oral cancer : the erlotinib prevention of oral cancer (EPOC) randomized clinical trial, William et al, JAMA Oncology Nov 2015). Cet essai du MD Anderson incluait des patients ayant présenté des lésions de maladie précancéreuse orales dans les 12 mois précédents (y compris en marge d'exérèse de chirurgie carcinologique) et présentant un profil spécifique de perte d'hétérozygotie associé dans des séries

de cohortes avec un risque accru de cancer de la cavité buccale. 150 patients ont été randomisés entre chimio-prévention par erlotinib (un inhibiteur des domaines intracellulaires de tyrosine kinase spécifique de HER1/EGFR) et placebo pendant 12 mois. Le primary endpoint était l'Oral Cancer Free Survival OCSF. Leur étude ne retrouvait pas de bénéfice à la chimio-prévention par erlotinib. De façon intéressante, parmi ces patients un taux élevé de copies EGFR en HIS était associé à une diminution de l'OCSF (HR, 2.11, 95% CI, 1.19 to 3.75, $p=0.01$). Ces données méritent d'être confirmées chez des patients atteints de carcinome infiltrant mais posent une fois de plus la question de la place des inhibiteurs de tyrosine kinase en cancérologie ORL où les mécanismes liés à l'EGFR restent encore sous-exploités, et des interactions avec d'autres voies de signalisations telle que la voie PI3K/AKT/mTOR ;

La seconde analyse faite par Sébastien Guihard rapporte les résultats de l'essai de Varez et al. A propos d'un essai de phase II non randomisé évaluant l'intérêt d'une réirradiation hypofractionnée en conditions stéréotaxiques associée à du Cetuximab en traitement des récurrences de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures inopérables. Cinquante patients ont été inclus entre 2007 et 2013. Les récurrences $<$ 25 cm³ recevaient 40 Gy en 5 fractions un jour sur deux ; les récurrences $>$ 25 cm³ recevaient 44 Gy en 5 fractions.

Le suivi médian était de 18 mois (10-70). A 1 an, la survie sans progression locale était de 60 % (IC 95 % : 44 %-75%) et la survie sans progression locorégionale de 37 % (IC 95 % = 23%-53%). La survie globale (SG) médiane était de 10 mois (IC 95% = 7-16). Si ce résultat est comparable à la SG rapportée en cas de traitement par réirradiation associée à de la chimiothérapie (RTOG 9610 et RTOG 9611) ou par chimiothérapie seule (EXTREME), les toxicités de grades \geq 3 sont nettement moins importantes (6% pour l'essai de Varez et al. contre 80% en moyenne pour les autres selon l'échelle CTCAE v3.0). La qualité de vie n'a pas été altérée par le traitement. Cette faible toxicité est comparable avec les études de réirradiations hypofractionnées stéréotaxiques (Lartigau et al, UPCI 06-93).

Dans cet essai non randomisé, la réirradiation hypofractionnée stéréotaxique associée à du Cetuximab apparaît donc comme un traitement d'efficacité comparable aux traitements standards mais bien mieux toléré pour ces patients de mauvais pronostic.

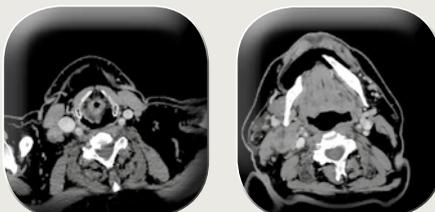
NOUVEL ARRÊT (YOANN POINTREAU)

Patient de 62 ans sans antécédent d'allergie. Antécédents de dyslipidémie, d'hypertension artérielle et de double fracture de jambe droite avec prothèse. Patient Célibataire, un fils. Tabagisme actif à 30 cigarettes par jour estimé à 50 paquets/année, consommation d'environ 3 bières par jour, pas d'apéritif, pas d'alcool fort.

Le patient a vu apparaître un ganglion sous-digastrique droit évoluant depuis environ un an, qui s'est aggravé progressivement. Il a donc consulté avec découverte à l'examen ORL d'une lésion du sinus piriforme droit. Le bilan a été complété par un scanner retrouvant une asymétrie du sinus piriforme droit et une adénopathie droite. Pan-endoscopie retrouvant une lésion du sinus piriforme droit touchant la paroi pharyngée postérieure dont les biopsies retrouvent un carcinome épidermoïde moyennement différencié avec emboles, p16 négatif. TEP-scanner retrouvant une fixation du sinus piriforme droit de SUV à 7,5, fixation d'un ganglion de l'aire II droite de 40 mm de SUV à 12,9. L'examen clinique retrouve un OMS 0, taille de 1m76 pour un poids de 98 kg habituel soit un IMC à

31,6. L'examen somatique est normal, la palpation cervicale retrouve un ganglion droit d'environ 4,5 cm. L'examen endobuccal retrouve une édentation complète, le patient s'alimente normalement, il n'a pas de troubles de protraction. L'examen au miroir retrouve une lésion du sinus piriforme droit d'un peu plus de 2 cm. Le larynx est normal et mobile.

Le patient a eu un audiogramme normal et un bilan de déglutition pré-traitement normal. Patient classé T2N2b avec inclusion dans le protocole SALTORL avec randomisation dans le bras induction.



TEP-scanner avant le traitement par TPF.

Renforcement de fixation en regard de la région du sinus piriforme droit d'origine primitive de SUVmax 7,5. Lésion métabolique ganglionnaire sous-angulo-maxillaire droite mesurée à 40 mm de hauteur SUVmax 12,9.

Scanner avant le traitement par TPF.

Bilan mettant en évidence un épaississement dessinant les reliefs du sinus piriforme droit avec une asymétrie par rapport au côté controlatéral. Adénopathie jugulocarotidienne droite de 49 X 39 mm

SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE (CÉCILE ORTHOLAN)

Rappel du cas

Il s'agit de Mme D., 87 ans, qui a pour seul antécédent une cécité depuis l'âge de 35 ans, à laquelle elle s'est très bien adaptée, qui vit seule à domicile et est en très bon état général. Elle présente un carcinome épidermoïde de l'oropharynx avec adénopathies cervicales bilatérales dont une sus-claviculaire droite fistulisée à la peau, et des adénopathies axillaires droites probablement métastatiques. La lésion est classée T3N2cM1. La patiente classée UNFIT, et 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 cas

À la fin de la première série d'irradiation, la patiente a perdu 1 kg, présentait une dysphagie et une

mucite de grade II et était gênée par une hypocoosie. Le traitement a repris après cicatrisation complète de sa mucite, après 3 semaines de repos. La réponse thérapeutique était excellente. À la 13^{ème} séance, la patiente a fait une chute accidentelle à domicile, est restée 3 heures au sol et a été hospitalisée pour rhabdomyolyse sans insuffisance rénale. Au cours de l'hospitalisation, apparition d'un syndrome de glissement, de troubles du comportement, d'une détérioration de l'état général avec perte d'autonomie. La patiente a poursuivi la radiothérapie jusqu'à son terme et est sortie en maison de repos. La perte d'autonomie et l'altération de l'état général se sont accentuées et le retour à domicile n'a pas été possible. Sur le plan local, on notait une réponse thérapeutique clinique complète mais le bilan de réévaluation par imagerie n'a pas été réalisé en raison de l'état général très détérioré. La patiente est décédée 4 mois après la fin de la radiothérapie, de cause intercurrente.

Ce cas illustre bien la fragilité de ces patients âgés. Cette patiente était classée UNFIT avec très peu de critères de fragilité (seul antécédent : chute dans l'année écoulée), et, hors essai, il aurait été possible de lui proposer un fractionnement conventionnel. Cependant, l'évolution clinique avec chute, perte d'autonomie puis décès rapidement après la fin du traitement démontre qu'une radiothérapie hypofractionnée était justifiée.



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



PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **16 et 17 Juin 2016** à Rouen en partenariat avec Le Havre. Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet (www.gortec.org).

REMERCIEMENTS

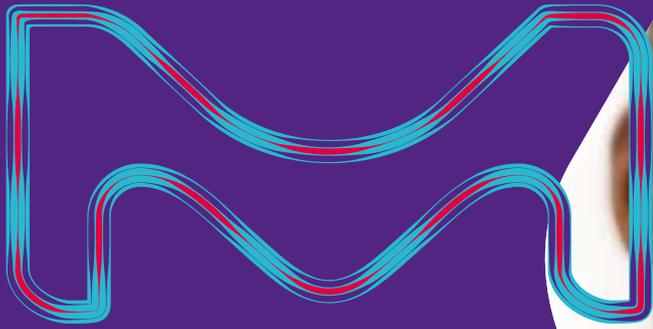
Nous remercions MERCK pour le soutien institutionnel qu'il nous a apporté à la publication de ce numéro et ceci, dans le plus grand respect de l'indépendance éditoriale du GORTEC et de l'Inter groupe ORL.

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/5 sem ½ 66 Gy avec Erbitux® 400 mg/m² J1 puis 250 mg/m² hebdo.	Dr MARTIN	64
GORTEC/GETEC JANORL2	Essai de phase II-III randomisé, comparant deux modalités de réirradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures : radiothérapie 5FU et hydroxycarbamide concomitants (1 semaine sur 2) ou radiothérapie bifractionnée avec cetuximab concomitant (continue).	Dr JANOT	60
GORTEC 2009-01 RGTA	Essai randomisé multicentrique évaluant l'effet de l'OTD70DERM® sur les dermites induites par l'association radiothérapie-Erbitux®.	Dr TAO Pr BOURHIS	76
CIRCUTEK	Étude des Cellules Tumorales Circulantes comme évaluation précoce de l'efficacité des thérapeutiques.	Dr CUISSOL Dr PANABIÈRES Dr COSTES Dr GARREL	110
PROGRAMME TPA - ETUDE TAPIS	Etude TAPIS	Dr CUISSOL	8 Ciôt prématurément

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-œsophagienne 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 CUISSOL	22
TPExtreme	Essai de phase II randomisé en première ligne métastatique ou de récidive comparant le schéma TPEX au schéma EXTREME.	Pr GUIGAY	416
OMET	Stéréo oligometa.	Dr THARIAT Dr SUN	78
Étude RADAR	Étude observationnelle : traitement préventif des RADiodermites Associées à la radiothérapie + cetuximab.	Pr LARTIGAU Pr BENSADOUN	70
Radiothérapie adaptative	Radiothérapie adaptative dans les carcinomes de l'oropharynx pour diminuer la xérostomie : modélisation de la dose cumulée et modèles prédictifs de toxicité.	Pr DE CREVOISIER Pr BENSADOUN	128
TEMPORAL	Boost guidé par la TEP en cours de radiothérapie.	Dr CASTELLI Pr DE CREVOISIER	
Essai de fractionnement du CDDP - CisFrAD	Phase II randomisée RT cisplatine 100 versus weekly fractionné.	Dr BOREL	92



POUR VOUS LA
passion
de la découverte

Chez Merck, plus de 4 000 chercheurs découvrent
et développent des solutions innovantes
et de nouvelles technologies pour prolonger la vie.

www.merck.fr

MERCK