

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

OCTOBRE

2016

Semestriel

NUMERO
13

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image

SOMMAIRE

Directeur de la publication

Pascaline Raoul

Rédacteur en chef

Yoann Pointreau

Contribution directe à la rédaction

Juliette Thariat

Comité de rédaction

C. Borel (Strasbourg)
J. Bourhis (Lausanne)
A. Coutte (Amiens)
D. Cupissol (Montpellier)
R. Garcia (Avignon)
L. Geoffrois
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)
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

3, avenue Molière
2600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 74 53 36 97
intercom@intercomsante.fr
Semestriel gratuit
ISSN : 21 12-7409
Dépôt légal : à parution

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

Éditorial	3
	Y. POINTEAU
Fonctionnement du conseil scientifique	4
	S. TEMAM
Le mot des radiophysiciens	
	R. GARCIA
Programme des journées de juin 2016	5
Post ASCO 2016	6
	J. GUIGAY
Les essais terminés	7
Étude 2007-01	7
	J. BOURHIS
Étude 2007-02	9
	L. GEOFFROIS
Les essais en cours	11
Essai DEBIO 1143-201	11
	J. BOURHIS
Essai PembroRAD	12
	J. BOURHIS
ESSAI TPExtreme	13
	J. GUIGAY, C. MICHEL
ESSAI GORTEC 2010-02 - BIBW 2992 (AFATINIB)	14
	S. RACADOT
ESSAI ELAN - Essais gériatriques	16
	J. GUIGAY, H. LE CAER, C. ORTHOLAN, C. MERTENS
SALTORL	17
	Y. POINTEAU, J.L. LEFEBVRE, F.ROLLAND, G. CALAIS, O. MALARD
DMET	18
	X. S. SUN, J. THARIAT, J. BOURHIS
CISFRAD - Phase II de fractionnement du cisplatine	20
	C. BOREL
HARMORL - Homogénéisation des pratiques en radiothérapie	22
	A. COUTTE
Les essais en projet	23
Essai PICH	23
	J. GUIGAY, C. MICHEL
SANTAL	23
	F.-R. FERRAND, J. THARIAT, F. JANOT, V. CALUGARU, A. AUPÉRIN
Veille bibliographique	25
	P. GORPHE, S. GUIHARD
Arrêt sur image	27
	S. GUIHARD
Suivi du précédent arrêt sur image	27
	Y. POINTEAU
Prochain RDV et photo du groupe	27
	Y. POINTEAU

ÉDITO



Et voilà déjà arrivé le 13^{ème} numéro du *Journal du GORTEC* et de l'intergroupe ORL, qui espérons-le, sera un numéro qui portera bonheur et chance à la pérennité de ce journal. Ce nouveau numéro fait suite à la dernière réunion des 16 et 17 Juin 2016 qui a eu lieu à Rouen, avec les grèves habituelles !

Cette réunion a été un succès avec une excellente dynamique de l'intergroupe et une organisation au cordeau. Remercions les docteurs Clatot, Thureau, Martin et Auvray pour la logistique impeccable et de nous avoir accueilli dans la très belle et fonctionnelle salle

(hémicycle) du conseil général. Encore merci au Webmaster pour la centralisation des inscriptions sur le site internet! Un grand merci au Dr Juliette Thariat qui participe très activement à la rédaction de ce journal.

Nous avons pu échanger pendant les deux jours dans de confortables conditions et avons pu visiter et dîner dans le musée des Beaux-arts puis voir les illuminations de la ville.

Cette réunion confirme la professionnalisation de l'intergroupe avec une place indiscutable en termes scientifique sur la scène nationale et internationale comme l'ont encore démontré les communications orales au congrès de l'ASCO 2016 sur les essais GORTEC 2007-01 et 2007-02.

Comme d'habitude, 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.

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

Le journal poursuit sa pérennité grâce au partenariat avec la revue *Le nouveau Cancérologue* (Intercom santé édition) et le soutien renouvelé depuis sa création par le Laboratoire Merck.

La prochaine réunion est prévue à Villejuif, les 8 et 9 décembre 2016. Vous retrouverez au décours les principaux éléments discutés sur le site internet et dans le journal numéro 14.

Bonne lecture !

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

LE MOT DU PRÉSIDENT



Chers collègues,
chers amis,

Avec la présentation des essais du GORTEC, l'ASCO 2016 aura été un grand cru ... ! Tout cela est possible grâce à votre précieuse contribution et confirme que notre groupe coopérateur joue un rôle de tout premier plan en cancérologie ORL.

Cette année, nous avons débuté avec succès plusieurs nouveaux essais randomisés et d'autres sont en préparation qui nous permettrons d'intégrer et de tester de nouvelles immunothérapies au travers de nos essais cliniques.

Un grand merci à tous ... et une très belle rentrée ... !

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 RADIOPHYSIENS

ROBIN GARCIA

Groupes de travail GORTEC Radiothérapie Adaptative

Le groupe de Physiciens et Physiennes constitué pour travailler sur la radiothérapie adaptative ORL est réparti en plusieurs sous-groupes afin de couvrir les domaines de réflexions identifiés.

Chaque sous-groupe recense les articles d'intérêts et commence à établir les thèmes de recommandations.

Une première synthèse est envisagée en Octobre.

Une présentation des recommandations devrait être proposée pour la réunion de décembre.

La finalisation des recommandations est envisagée pour le mois de février.

Cette première version sera une base à faire évoluer au fur et à mesure des évolutions connues et pratiquées.

Les personnes intéressées peuvent contacter Robin GARCIA :

r.garcia@isc84.org

Tel : 04 90 27 62 87

Robin GARCIA	Aurélien BADEY	Avignon
Milan TOMSEJ		Charleroi (Be)
Vincent MARCHESI	Sandrine HUGER	Vandoeuvre les Nancy
Lucie GUINEMENT		
Gregory DELPON	Mathilde VOYEAU	Nantes
Sophie CHIAVASSA		
Olivier HENRY	Caroline LAFOND	Rennes
Corinne MILLARDET	Jean François MOREIRA	Clermont Ferrand
Laure VIELLEVIGNE	Eliane GRAULIERES	Toulouse
Thomas LACORNERIE		Lille
Mikaël ANTOINE	Jérôme CARON	Bordeaux
Jean Yves GIRAUD	Philippe CHARTIER	Grenoble
David GENSANNE		Rouen
Sofia ZEFKILI		Paris/Curie
Jonathan DADOUN		Le Havre

DOMAINE	LIEU	PILOTE
Segmentation	Grenoble, Avignon, Clermont, Rouen	Philippe CHARTIER
Déformation Images et Contours	Avignon, Toulouse, Nancy	Aurélien BADEY
Recalcul	Nantes, Toulouse, Bordeaux, Le Havre.	Sophie CHIAVASSA
Déformation et cumul de la dose	Rennes, Lille, Curie	Caroline LAFOND
Analyses et décisions stratégiques	Avignon, Rennes, Nancy, Curie	Milan TOMSEJ

PROGRAMME DES JOURNÉES DE JUIN 2016

Judi 16 Juin 2016

13h00 > 16h00

- Accueil et Bienvenue (Dr F Clatot, Dr S Thureau, Dr L. Martin, Dr H Auvray)
- Session commune
- Actualités de l'ASCO 2016 : C. Sire

ESSAIS TERMINÉS / NOUVEAUX RÉSULTATS MODÉRATEUR : D. DE RAUCOURT

- Résultats 2007-D1 (J Bourhis/A Auperin) & 2007-D2 (L Geoffrois / P Garaud). Point sur extension d'analyses pour PDI/PDL1 (Y Tao)

ESSAIS EN COURS MODÉRATEUR : L. MARTIN

- PembrolAD (GORTEC 2015-D1) : Phase II RT-pembrolizumab (anti-PDI) vs RT-Erbitux® (J. Bourhis, C. Sire, J. Guigay)
- Debio 1143-201 (GORTEC 2015-D3) : Phase II randomisée Debio 1143 combiné à la RT (J. Bourhis)
- TPExtreme : phase III Extreme vs TPEx lère ligne métastatique/rechute (J. Guigay, A. Auperin, J. Bourhis)
- SALTORL : Préservation laryngée : phase III Induction versus concomitant (Y. Pointreau, G. Calais, J.L. Lefebvre, F. Rolland, O. Malard) et Projet CAPLA-D1 (E. Babin, D. De Raucourt)
- GORTEC 2010-D2 : Phase III Afatinib après RT-CT post opératoire (S. Racadot)

NOUVEAUX ESSAIS QUI DÉBUTENT, MODÉRATEUR : F. CLATOT

- PICH (GORTEC 2016-D1) : TPF+pembrolizumab induction (F. Payrade, J. Guigay)
- SANTAL (GORTEC 2016-D2) : radiochimiothérapie glandes salivaires et sinus avec le REFCOR (F. Ferrand, F. Janot, V. Calugaru, J. Thariat)
- BESTOF (GORTEC-GORTEC) : Earlystage OPC : TORS vs IMRT (C. Simon, J. Bourhis)

SESSION PARALLÈLE, POUR LE GORTEC : ESSAIS EN COURS (SUITE), MODÉRATEUR : S. THUREAU

- ELAN - Programme PAIR VADS : (coordination J. Guigay). ELAN-Oncoval (C. Mertens), ELAN-UNFIT (J. Guigay), ELAN RT (C. Ortholan), ELAN-FIT (H. Le Caer)
- CisFRAD : Phase II randomisée RT cisplatine 100 versus weekly fractionné (C. Borel)
- RADAR : Traitement préventif avec Cycline et corticoïde des effets cutanés de cetuximab + radiothérapie (R.J. Bensadoun, E. Lartigau)
- OMET : Stéréo-RT des patients oligométastatiques (J. Thariat, X.S. Sun, J. Bourhis)

SESSION PARALLÈLE, POUR LE GETTEC

- Bilan des études GETTEC

Conférence invitée : Imagerie Fonctionnelle et radiothérapie externe - Expérience de l'axe 3 du canceropole Nord-Ouest (Pr. P Vera)

Vendredi 17 Juin 2016

8h00 > 11h00

- Veille bibliographique (P. Gorphe, S. Guihard)
- Point Journal du GORTEC (Y. Pointreau)
- Bilan du conseil scientifique Intergroupe DRL (S. Temam)

BILAN DES AUTRES ESSAIS ET PROPOSITIONS (SUITE), MODÉRATEUR : F. HUGUET

- Nivolumab-Post-op (C Fertié)
- STEREO-POST-OP (M Lapeyre, J Biau)
- SIMPA : étude randomisée évaluant l'apport d'un support nutritionnel dans les carcinomes des VADS (P Senesse, P Boisselier)
- Suite JanDRLZ : immunothérapie adjuvante après la chirurgie de rattrapage (F Janot, C. Even)
- Etude multicentrique de désescalade de dose / Cavum : YG Tao
- Optimization Maintenance (B Chibaudel, F. Ferrand)
- Combinaison Platine / Taxane -Cetux-anti-PDI (C. Even)
- TPFm : J Fayette
- CADENCE (A Dupret-Bories)

11h15 > 12h30

PARTIES SPÉCIFIQUES GORTEC ET GETTEC (SESSIONS SÉPARÉES)

POUR LE GORTEC :

- Bilan activité du groupe physiiciens Adaptative (R. Garcia, D Gensanne)
- Homogénéisation des pratiques en termes de radiothérapie (A Coutte)
- Bilan activité AQ RT (Y Tao, J Thariat, M Bindzi)

POUR LE GETTEC :

- Projet et perspectives du GETTEC

J. GUIGAY, Nice

POST ASCO 2016

Joël Guigay

joel.guigay@nice.unicancer.fr

Pour les tumeurs localement avancées, en dehors des études GORTEC 2007-01 et 02 qui font l'objet de parties spécifiques, une étude de phase III espagnole de non-infériorité montre qu'après induction par TPF, les combinaisons radiothérapie + cetuximab et radiothérapie + cisplatine semblent à ce jour équivalentes : les très bons résultats nécessitent néanmoins d'attendre ceux à plus long terme pour conclure (Hitt R et coll., abstract 6001). En situation postopératoire, S.G. Laskar et coll. (abstract 6004) ont présenté une étude de phase III dont l'objectif était de déterminer le meilleur traitement adjuvant après l'exérèse curative d'une tumeur localement avancée de la cavité orale. Neuf cents patients complètement réséqués avec une maladie grave (90 % de T3-T4, 48 % de N2-N3, 54 % avec rupture capsulaire) ont été randomisés pour recevoir soit une radiothérapie de 60 Gy sur 6 semaines (bras A) ; soit la même radiothérapie associée à 30 mg/m² de cisplatine hebdomadaire (bras B) ; soit une radiothérapie accélérée de 60 Gy en 5 semaines à raison de 6 séances par semaine sur 5 semaines (bras C).

Le contrôle locorégional à 5 ans n'était pas significativement différent selon le traitement réalisé : 59,9, 65,1 et 58,2 %, respectivement. La radiochimiothérapie apporte un léger avantage aux patients de stade T3-T4 avec un envahissement ganglionnaire N2-N3 en rupture capsulaire mais on peut regretter que le cisplatine ait été administré selon un protocole à faible dose hebdomadaire, considéré actuellement comme suboptimal. Néanmoins, cette énorme série permet de suggérer qu'intensifier le traitement adjuvant n'est pas toujours nécessaire lorsque les patients ont pu bénéficier d'une exérèse carcinologique satisfaisante de leur tumeur de la cavité buccale.

Pour les cancers épidermoïdes en rechute et/ou métastatiques (R/M), l'immunothérapie était au rendez-vous en 2^{ème} ligne !

1/ Pour la première fois, une étude de phase III s'avère positive en survie globale (SG) en deuxième ligne et plus après échec d'une première ligne à base de platine pour R/M. L'étude de phase III CheckMate 141 a comparé le nivolumab 3 mg/kg J1-J14 en monothérapie au traitement standard au choix de l'investigateur (cetuximab, docétaxel ou méthotrexate) en deuxième ligne et plus. Au total, 361 patients ont été inclus avec une randomisation en 2:1, principalement dans les 3 centres français participants. Les patients traités par nivolumab ont une meilleure SG : 7,5 versus 5,1 mois (p = 0,01) ; la SG à 1 an est de 36,0 versus 16,6 % ; le taux de réponse objective (RO) est de 13,3 versus 5,8 %, avec des réponses prolongées. Le taux de réponse est supérieur lorsque l'expression de PD-L1 est au moins égale à 1 %, mais sans différence significative de résultat au-delà de ce seuil minimal (1 versus 5 versus 10 %). Le statut HPV (*Human Papillomavirus*) positif ne semble pas prédictif d'une meilleure efficacité, même si les patients HPV+ ont une meilleure survie. La SSP n'est pas améliorée. Le traitement par nivolumab a été bien toléré, et la qualité de vie des patients s'est améliorée (Ferris RL et coll., abstract 6009). Il s'agit donc de la première étude

randomisée confirmant l'efficacité du nivolumab dans cette indication et nous attendions un tel progrès depuis très longtemps, et cela fait, bien sûr, envisager un réel changement de stratégie thérapeutique. De nombreuses questions restent à résoudre, comme celles de la sélection des patients qui peuvent bénéficier de ces traitements coûteux, des critères d'efficacité à utiliser et de la durée du traitement chez les longs répondeurs.

2/ Deux études ont été présentées au cours de la session orale (*scientific symposium*) totalement consacrée à l'immunothérapie en ORL, se focalisant sur l'activité du pembrolizumab chez les patients réfractaires au cisplatine et cetuximab. Elles montrent toutes les 2 que la SSP reste globalement faible, de 2 mois, mais qu'après ce délai, on identifie environ 1/5 de patients qui ne progressent plus ou répondent, avec un contrôle tumoral qui peut être très prolongé. L'étude de phase II KEYNOTE-055 (NCT02255097), qui testait le pembrolizumab après échec d'un traitement par cisplatine et cetuximab, a inclus 172 patients ; les résultats ont été présentés pour les 90 premiers patients ayant dépassé 6 mois de suivi. La médiane de SSP est de 2,1 mois (IC95 : 2,0-2,3), et la survie à 6 mois est de 24 % (Bauml J et coll., abstract 6011). Les résultats à long terme de l'étude de phase I KEYNOTE-012, qui a testé le pembrolizumab après échec du cisplatine et du cetuximab, ont également été rapportés (Mehra R et coll., abstract 6012). Pour les 192 patients inclus, le taux de réponse globale est de 17,7 % (IC95 : 12,6-23,9), et le suivi médian des répondeurs est de 12,5 mois (extrêmes : 8,4-24,4), avec une réponse en cours chez 22 patients sur 34 répondeurs, sans décès toxique (10 % d'hypothyroïdie, 9 % de rash).

Pour les autres cancers, quelques communications sont à retenir :

1/ Dans les cancers localement avancés du cavum, un essai réalisé en Chine a montré une efficacité identique et une meilleure tolérance du nimotuzumab (approuvé dans ce pays) associé à la radiothérapie après TPF par rapport à une radiochimiothérapie avec cisplatine hebdomadaire (Kong L et coll., abstract 6002). En situation de R/M, le nouveau standard de chimiothérapie de première ligne est l'association gemcitabine 1 000 mg/m² J1, J8 + cisplatine 80 mg/m² toutes les 3 semaines, dont la supériorité en survie sur le classique 5-FU + cisplatine a été démontrée dans une large étude de phase III randomisée, qui a inclus 362 patients (Zhang L et coll., abstract 6007).

2/ Dans les cancers des glandes salivaires progressifs en R/M, l'étude multicentrique menée par UNICANCER H&N group en collaboration avec le REFCOR (Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares) a montré, chez 69 patients, que le pazopanib était prometteur, avec une SSP à 6 mois supérieure à 40 % chez les sujets atteints de carcinomes adénoïdes kystiques et d'autres types histologiques en progression selon les critères RECIST, en première ou deuxième ligne. Ces résultats sont à confirmer en phase III (Guigay J et coll., abstract 6086).

3/ Pour les tumeurs à cellules de Merkel métastatiques, sans traitement standard, l'immunothérapie par avelumab s'est avérée efficace en phase II chez 88 patients, avec 31 % de RO, dont 9 % de réponse complète (Kaufman H et coll., abstract 9508).

ETUDE 2007-01

J. BOURHIS, Lausanne

Jean BOURHIS
jean.bourhis@chuv.ch

L'étude GORTEC 2007-01 est un très beau succès pour lequel je souhaite avant tout remercier chaleureusement les nombreux investigateurs et acteurs de l'étude, en remerciant aussi au passage Xu Shan Sun, Christian Sire & Laurent Martin qui ont été les principaux recruteurs ainsi que Anne Aupérin pour les statistiques et l'équipe opérationnelle du GORTEC. Les premiers résultats ont été présentés à l'ASCO en Juin 2016.

Cette étude s'adresse à des patients avec envahissement ganglionnaire limité pour lesquels la question de l'utilité de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie pouvait se poser. En ce sens, il s'agit d'un essai en miroir de l'essai 2007-02 mené en parallèle chez des patients avec envahissement ganglionnaire cervical plus important. 406 patients avec un carcinome épidermoïde stades III/IV et ≤ N2a ont été randomisés entre radiothérapie-cetuximab (traitement de référence EBM level 1, NCCN guidelines) versus intensification thérapeutique avec radiothérapie-cetuximab + carboplatine-5FU concomitant (figure 1).

On note une majorité de T3-T4 (79%), N1-N2a (66%) p16 négatif (81%) et de carcinome de l'oropharynx (> 65%) – Figure 2.

Avec un suivi médian de 4.4 ans, la survie sans progression à 3 ans (PFS critère principal) était de 52.3% dans le bras RT-cetuximab-carbo-5FU versus 40.5% dans le bras RT-cetuximab (HR = 0,73 ; p = 0,01) – Figure 3.

Pour le contrôle locorégional, on note également une amélioration dans le même sens en faveur de l'intensification (HR = 0,54 ; p = 0,0005) – Figure 4.

La survie globale reste non significativement différente entre les deux bras (figure 5).

Globalement le taux de toxicité grade 3-4 n'était pas différent entre les deux bras, mais on note significativement davantage de leucopénie, mucite, d'anomalies biologiques hépatiques, de sondes d'alimentation, et d'hospitalisation dans le bras avec chimiothérapie (figure 6).

Il s'agit de la première étude en faveur d'une intensification thérapeutique à partir du traitement de référence cetuximab-radiothérapie chez les patients avec un carcinome ORL localement avancé.

Study design

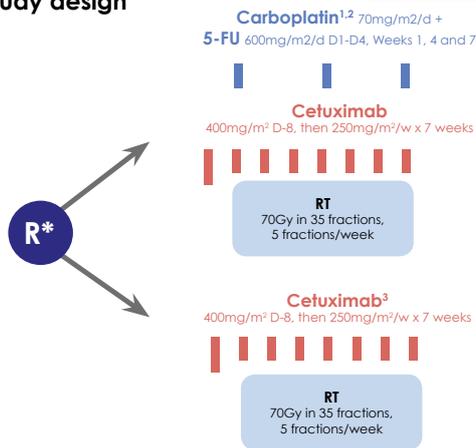


Figure 1 :
Design de l'étude GORTEC 2007-01

Patient/tumor characteristics

	CT-Cetux-RT n=204	Cetux-RT n=201
Male	83%	85%
Age (median)	57 years	57 years
Karnofsky PS ≥90	81%	81%
Karnofsky PS = 80	19%	19%
T0-T2	21%	21%
T3	49%	48%
T4	30%	31%
N0	34%	34%
N1-N2a	45%	46%
N2b (non-palpable)	21%	20%
Oral cavity	12%	11%
Oropharynx	69%	61%
Larynx	6%	11%
Hypopharynx	13%	16%

79% Bulky → [T3, T4]
66% Nodal Spread → [N1-N2a, N2b (non-palpable)]
>60% OPC → [Oral cavity, Oropharynx, Larynx, Hypopharynx]

Well balanced between both arms

Figure 2 : Caractéristiques des patients et des tumeurs de l'étude GORTEC 2007-01

PFS (primary endpoint)

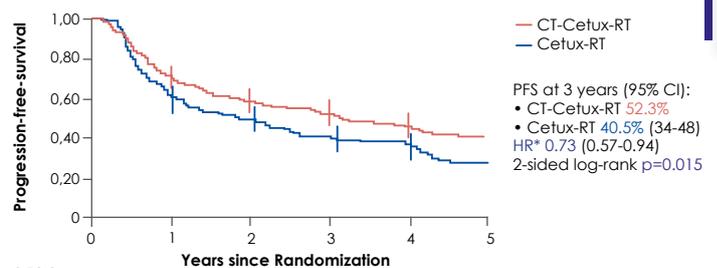


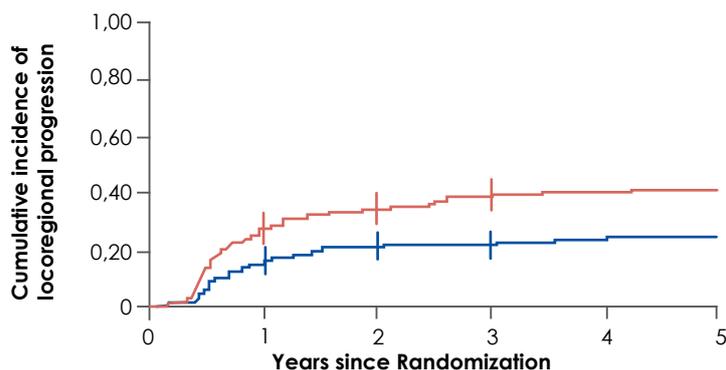
Figure 3 :
PFS de l'étude GORTEC 2007-01

No. at Risk :

	0	1	2	3	4	5
CT-Cetux-RT	204	144	115	30	53	29
Cetux-RT	201	121	97	68	44	17

*HR adjusted for N (0 vs 1-2), T (0-2 vs 3-4) and center in Cox model

Locoregional progression (cumulative)



— CT-Cetux-RT
— Cetux-RT

Loco-regional progression at 3 years (95% CI):

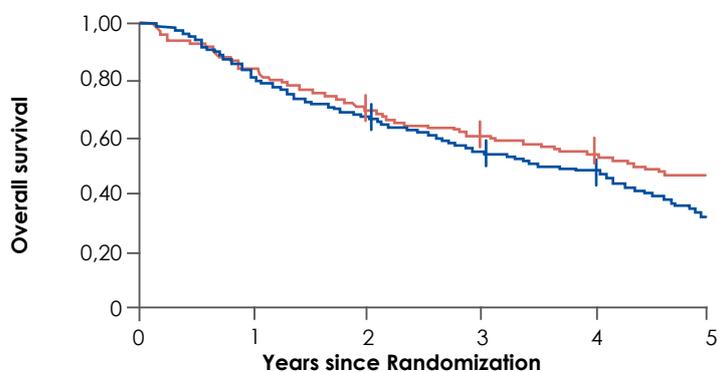
- CT-Cetux-RT 21.6% (17-28)
- Cetux-RT 38.8% (32-46)

HR* 0.54 (0.38-0.76)
2-sided log-rank p=0.0005

Figure 4 :
Progression locorégionale de l'étude GORTEC 2007-01

*HR adjusted for N (0 vs 1-2), T (0-2 vs 3-4) and center in Cox model

Overall survival



— CT-Cetux-RT
— Cetux-RT

Loco-regional progression at 3 years (95% CI):

- CT-Cetux-RT 60.8% (54-67)
- Cetux-RT 54.9% (48-62)

HR* 0.80 (0.61-1.05)
2-sided log-rank p=0.11

Figure 5 :
Survie globale de l'étude GORTEC 2007-01

No. at Risk :

	0	1	2	3	4	5
CT-Cetux-RT	204	171	137	95	63	33
Cetux-RT	201	163	133	93	61	17

*HR adjusted for N (0 vs 1-2), T (0-2 vs 3-4) and center in Cox model

Adverse events during treatment

	CT-Celux-RT n=201			Celux-RT n=198			P-Value
	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	
Skin : in-RT field	54%	9%	97%	54%	5%	96%	
Skin : outside RT field	4%	-	12%	4%	-	13%	
Mucositis (RTOG)	64%	9%	99%	58%	3%	97%	0.01
WBC	12%	-	47%	-	-	-	
Renal	1%	-	6%	-	-	-	
Liver	5%	-	33%	2%	-	18%	0.0005

Tolerance

	CT-Celux-RT n=202	CT-RT n=201	P-Value
AT least one grade ≥3 toxicity	91%	91%	
Feeding tube use	67%	54%	0.01
Hospitalization during treatment	42%	22%	<0.0001
Early death (>30 days post treatment), n =	10	3	

Figure 6 :
Profils de tolérance et de toxicités de l'étude GORTEC 2007-01

ÉTUDE 2007-02

L. GEOFFROIS, Nancy

Lionel GEOFFROIS
l.geoffrois@nancy.unicancer.fr

La question de la chimiothérapie d'induction dans la prise en charges des tumeurs localement avancées restait d'actualité et source de controverse. La radiochimiothérapie concomitante (RT-CT) reste le standard thérapeutique dans cette situation. Si l'on décide de proposer une chimiothérapie d'induction, l'association TPF (taxotère-cisplatine-5FU) doit être envisagée car supérieure au PF (cisplatine + 5FU). Le GORTEC a réalisé cette étude de phase III randomisée (GORTEC 2007-02) qui comparait RT-CT (carboplatine 5FU + radiothérapie) versus CT d'induction (3 cycles TPF) suivie de RT + cetuximab (figure 7)

370 patients ont été randomisés entre mai 2009 et août 2013, tous présentaient des tumeurs évoluées T2 à T4, et N2b cliniquement palpable, ou N2c ou N3, non accessibles à une chirurgie. L'objectif principal était la survie sans progression à 2 ans. L'hypothèse statistique était d'améliorer la survie sans progression de 15% à 2 ans grâce à la CT d'induction. La répartition des patients est reprise figure 8.

La compliance au traitement était satisfaisante, 70% des patients ont reçu 3 cycles de carboplatine-5FU dans le bras RT-CT, 83% des patients ont reçu 3 cycles de TPF dans le bras induction et 71% des patients ont reçu au moins 7 injections de cetuximab lors du traitement par RT-cetuximab. Le taux de contrôle après 3 cycles de TPF était de 83% (RC + RP 44.5%, SD 39%). Le taux de réponse après TPF < 50% est considéré comme faible par rapport aux données de la littérature, peut être du fait d'une sélection de patients avec une forte atteinte ganglionnaire ? La toxicité principale, durant le CT d'induction, était hématologique, avec 17% de neutropénies fébriles. Un taux de 7% de décès toxiques était rapporté (12 patients) - Figure 9. La compliance à la radiothérapie était identique dans les deux bras, la CT d'induction par TPF, n'a pas compromis la réalisation de la radiothérapie.

L'analyse des résultats ne montre pas d'avantage en faveur de la chimiothérapie d'induction, que ce soit en survie sans progression (figure 10), en survie globale (figure 11) ou en contrôle loco-régional. Il existe une réduction significative du taux de métastase à distance, comme cela a pu être montré dans d'autres études (figure 12). Il n'y a aucune différence quelque soit le sous groupe considéré (selon T ou N...).

En conclusion, la CT d'induction n'améliore pas la survie sans progression, la survie globale ni le contrôle loco-régional dans cette population de patients avec des tumeurs avancées et une volumineuse atteinte ganglionnaire. La RT-CT reste le standard thérapeutique dans cette situation, mais la chimiothérapie d'induction par TPF peut être considérée comme une option dans certaines situations (maladie rapidement évolutive, très forte atteinte ganglionnaire N3 ? ..).

Study design

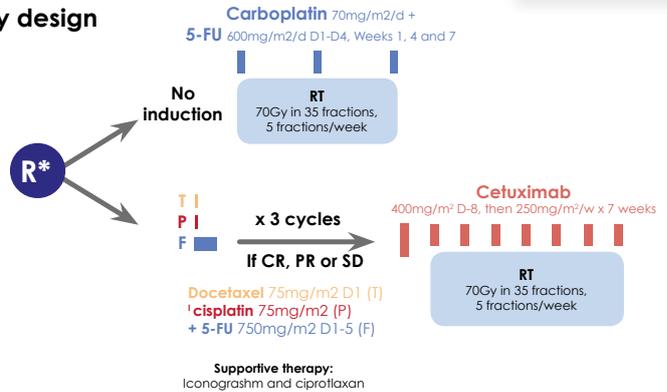


Figure 7 : Design de l'étude GORTEC 2007-02

Patient flow diagram

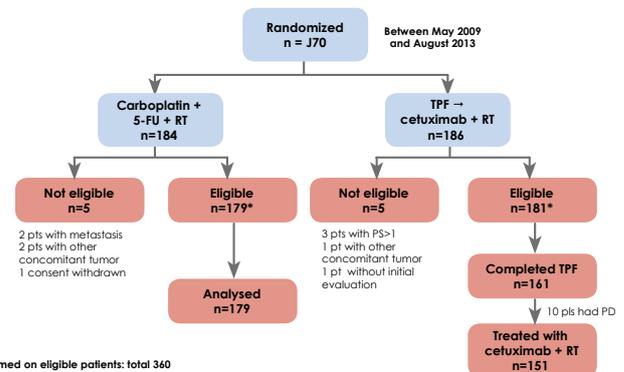


Figure 8 : Répartition des patients de l'étude GORTEC 2007-02

Induction TPF

• Response after TPF:

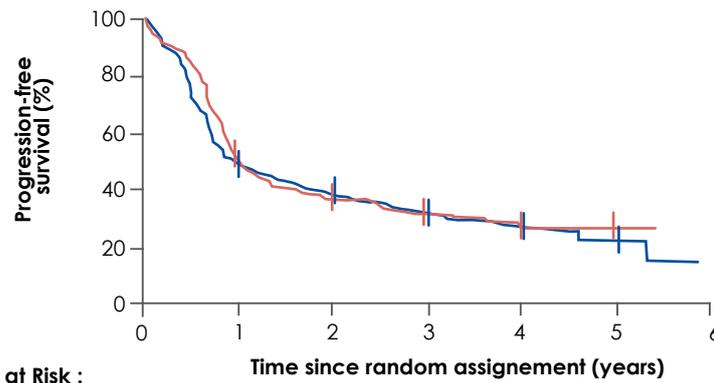
Total patients receiving TPF	CR	PR	SD	PD	No evaluation
n=181	7 (4%)	73 (40.5%)	71 (39%)	10 (5.5%)	20 (11%)

83% control rate

• Tolerance during TPF:
- 30 patients with febrile neutropenia (17%)
- 12 patients died during or in the 30 days after TPF (7%)

Figure 9 : Taux de réponse et tolérance au TPF de l'étude GORTEC 2007-02

Progression-free survival



— TPF + cetux-RT
— CT-RT

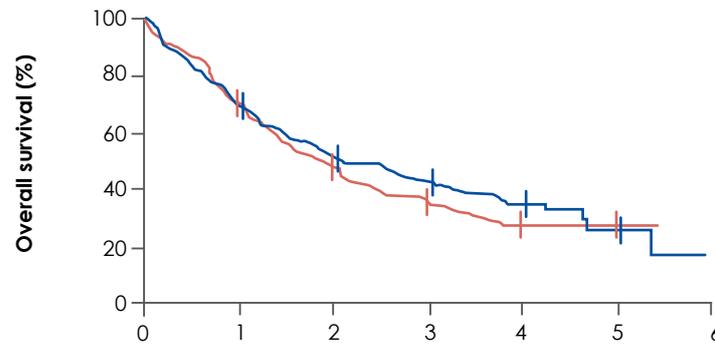
HR (95% CI): 0.93 (0.73 to 1.20)
2-sided log-rank $p=0.58$

Figure 10 :
PFS de l'étude
GORTEC 2007-02

No. at Risk :

		0	1	2	3	4	5	6
CT-RT	179	89	59	32	16	6		
TPF-cetux-RT	1811	87	57	33	16	2		

Overall survival



— TPF + cetux-RT
— CT-RT

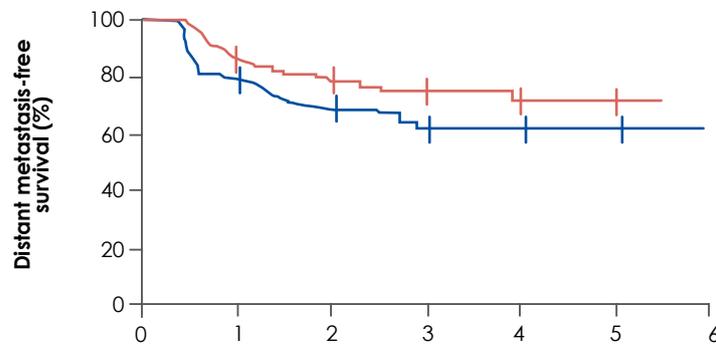
HR (95% CI): 1.12 (0.86 to 1.46)
2-sided log-rank $p=0.39$

Figure 11 :
Survie globale
de l'étude
GORTEC 2007-02

No. at Risk :

		0	1	2	3	4	5	6
CT-RT	179	122	79	43	22	6		
TPF-cetux-RT	1811	122	76	39	17	2		

Distant metastasis-free survival (all events)



— TPF + cetux-RT
— CT-RT

HR (95% CI): 0.62 (0.40 to 0.95)
2-sided log-rank $p=0.03$

Figure 12 :
Survie sans
métastases à
distance de
l'étude GORTEC
2007-02

No. at Risk :

		0	1	2	3	4	5	6
CT-RT	179	109	73	37	22	6		
TPF-cetux-RT	1811	111	72	36	16	1		

ESSAI DEBIO 1143-201

J. BOURHIS, Lausanne

Jean BOURHIS

jean.bourhis@chuv.ch

Gabriel WAKSI

gabriel.waksi@gortec.fr

Nadejda VINTONENKO

nadejda.vintonenko@gortec.fr

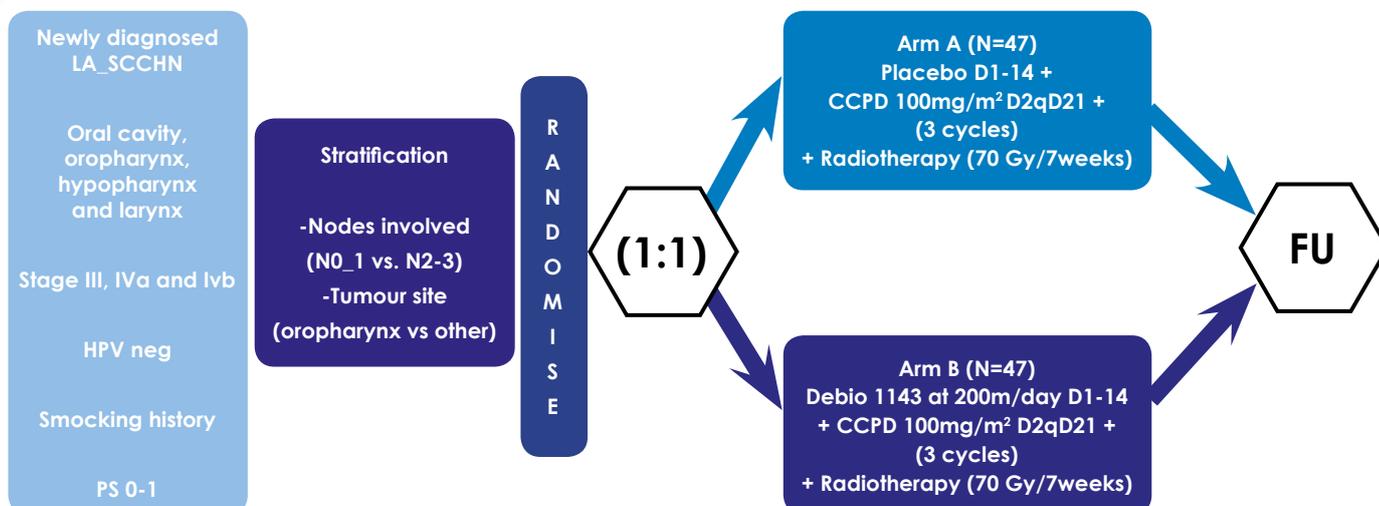
Cet essai randomisé, multicentrique de phase II, en double aveugle, évalue l'efficacité du Debio 1143 (médicament oral pro-apoptotique puissant qui cible les protéines inhibitrices de l'apoptose avec une action Smac mimétique (second mitochondria-derived activator of caspases) qui a montré une forte activité anti-tumorale soit en association avec le cisplatine, soit avec la radiothérapie) versus placebo en complément d'une chimioradiothérapie concomitante (cisplatine avec radiothérapie 70 Gy sur 7 semaines) dans les 2 bras pour un carcinome épidermoïde localement avancé de stade III-IVb, non prétraité des VADS (Figure 13). Il s'agit d'un essai visant à montrer des signes d'activité anti-tumorale et 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 chimioradiothérapie. 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.

Le promoteur de l'étude est DEBIOPHARM et le GORTEC co-sponsor académique impliqué également pour certains aspects opérationnels. L'étude a débuté en Janvier 2016 et 22 patients ont été inclus.

Figure 13 :
Schéma de
l'essai DEBIO
1143-201



J. BOURHIS, Lausanne

ESSAI PembroRAD

Jean BOURHIS
 jean.bourhis@chuv.ch
Gabriel WAKSI
 gabriel.waksi@gortec.fr

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≥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.

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 anti-tumorale en bloquant l'interaction de PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 (Figure 14). 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 concomitante avec la radiothérapie chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou. Il s'agit d'un des très rares essais testant une inhibition de PD1/PDL1 uniquement en concomitance avec la radiothérapie sans composant adjuvant. L'objectif principal est d'évaluer le taux de contrôle locorégional à 15 mois post radiothérapie. Le design est présenté à la figure 15 suivante :

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

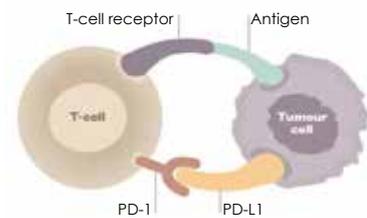
L'étude de l'impact du statut tumoral p16/ HPV sur l'efficacité des 2 traitements chez les patients présentant un cancer de l'oropharynx

Explorer les corrélations potentielles entre les résultats du traitement et l'environnement immunitaire.

Le promoteur de l'étude est le GORTEC, en partenariat avec UNICANCER et l'étude sera conduite dans une vingtaine de centres pour inclure 114 patients sur une période d'environ 12 mois.

L'étude vient de débuter et 3 patients ont déjà été inclus au Havre, dans le centre de Laurent Martin que l'on félicite chaleureusement au passage !...

Deactivated T Cells



Activated T Cells

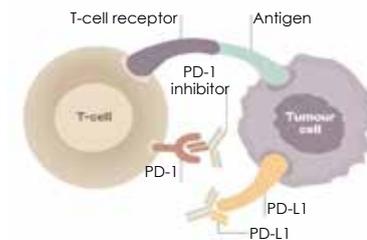


Figure 15 :
Schéma de l'essai PembroRAD

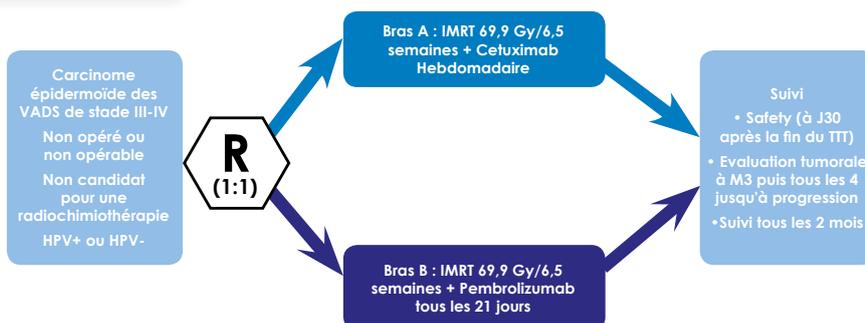


Figure 14 :

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

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) réalisé avec le soutien de Merck et comparant, en 1^{ère} ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants, le schéma EXTREME au schéma TPEx (figure 16). Le critère principal est la survie globale.

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 6 juin 2016, 307 patients ont été randomisés par 43 centres français (249 patients), 10 espagnols (38 patients) et 8 allemands (20 patients). Bravo et merci à tous pour cette remarquable implication des centres français. Vous avez dépassé le prévisionnel !

L'âge médian des patients inclus est de 60 ans. Soixante-trois pourcent et demi des patients présentaient un PS à 1 et 62.5% étaient traités dans le cadre d'une maladie métastatique +/- rechute locorégionale. Près de 40% 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 17.

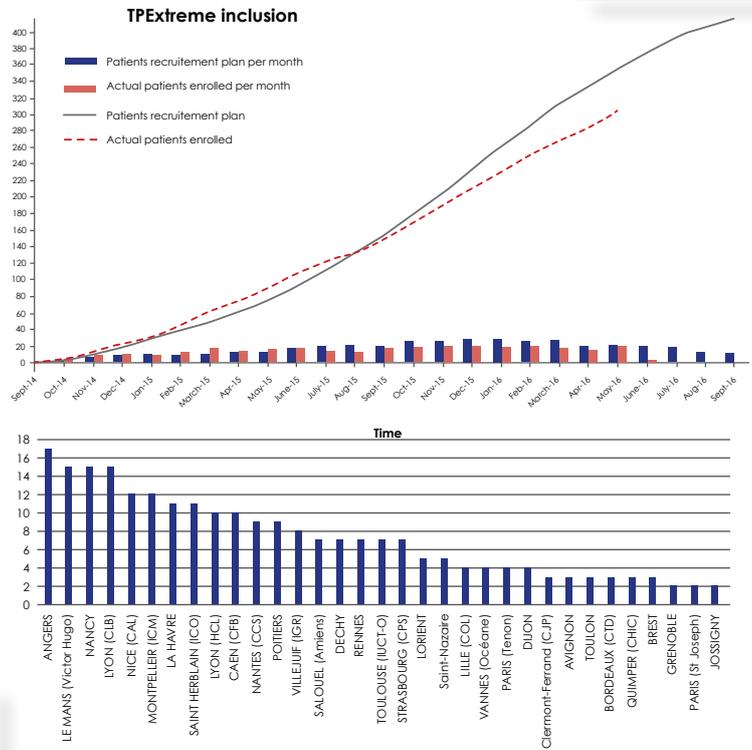
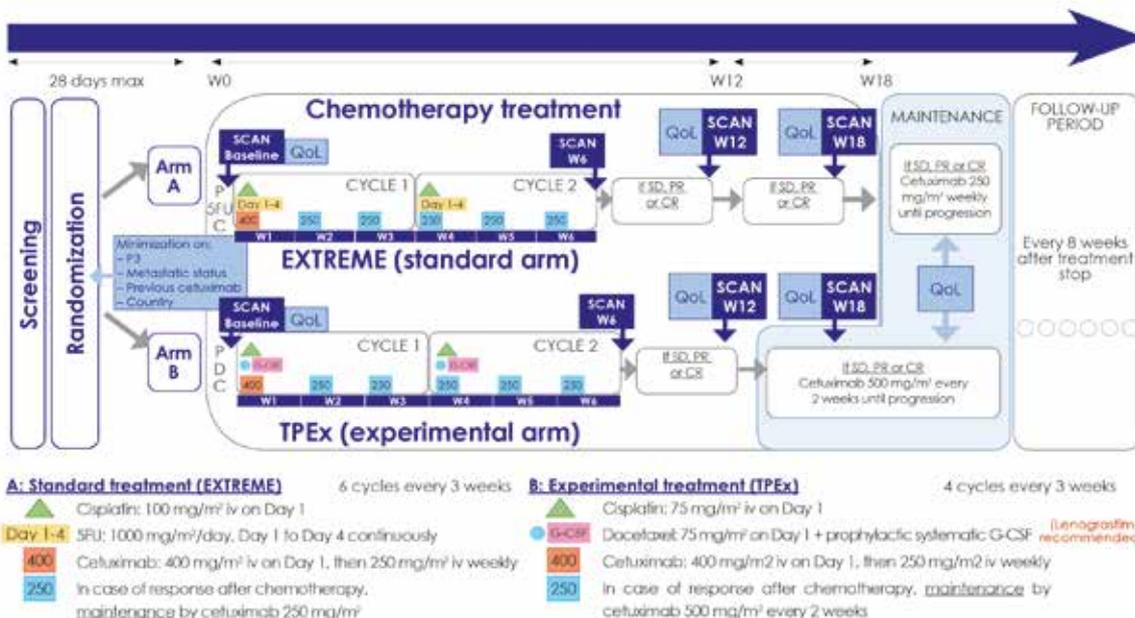


Figure 17 : courbe d'inclusion TPExtreme et répartition des inclusions en France

Figure 16 : Schéma de l'étude TPExtreme GORTEC 2014-01



Pharmacovigilance et IDMC

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

Monitoring – Qualité des données

Le monitoring des 85 premiers patients français 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 18 présente les déviations constatées.

Figure 18 :
Déviations constatées sur le monitoring de 85 patients français

Type déviation	Nombre (%)
Procédures et examens de l'étude non faits incomplets (examens bio, scanners, ECG, questionnaires)	278 (74,9)
Administration du traitement à l'étude (switch sans avis coordonnateur, modifications de doses non protocolaires, schéma d'administration non protocolaire, G-CSF non administrés)	56 (15%)
Déclaration d'EIG hors délais	13 (3,5%)
Dates des visites/examens hors des délais du protocole	9 (2,4%)
Critères d'éligibilité (métastases cérébrales, délai en tre le dernier traitement et la rando < 6 mois, doses platine antérieures > 300 mg/m ² , antécédent d'autre cancer < 5 ans, carcinome in situ, ASAT/ALAT > 1,5 LSN)	9 (2,4%)
Consentement éclairé	3 (0,8%)
Randomisation (erreur de stratification sur : maladie métastatique/localement avancée)	3 (0,8%)

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 ;
- pensez à la mise en ligne des imageries sur la plateforme GORTEC pour la relecture centralisée.

S. RACADOT, Lyon

ESSAI GORTEC 2010-02 BIBW 2992 (AFATINIB)

Figure 19 :
Nouveau schéma de l'essai 2010-02



Séverine RACADOT

severine.racadot@lyon.unicancer.fr

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

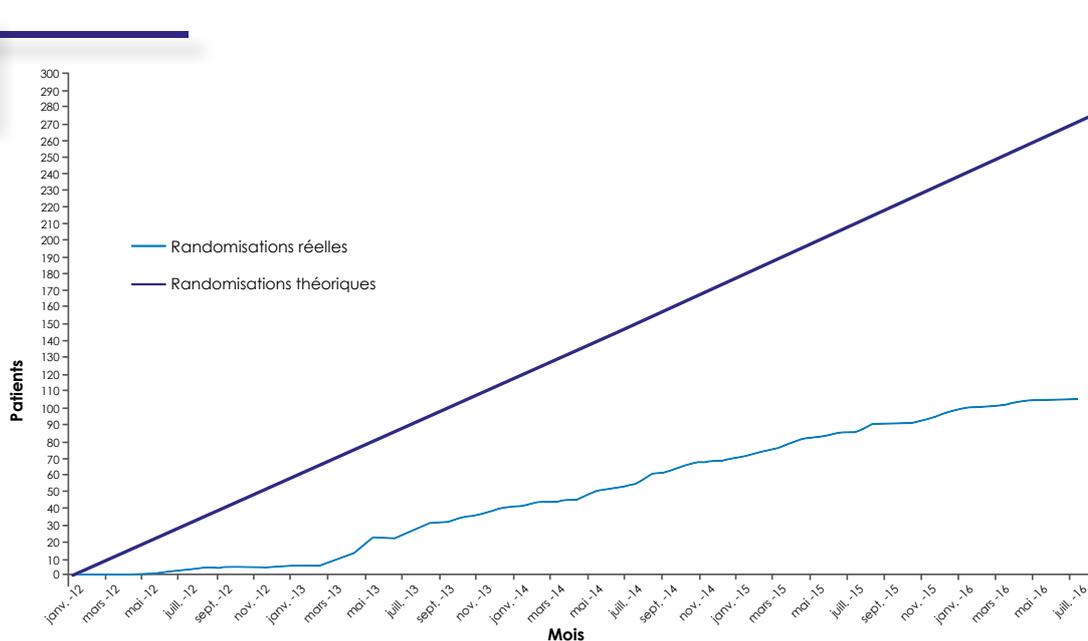
L'objectif principal de l'étude est de démontrer la supériorité d'un traitement de maintenance de 12 mois par BIBW 2992 par rapport à un placebo, après une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante par cisplatine, sur l'amélioration du taux de survie sans maladie (DFS) à 2 ans. Les modalités de traitement sont les suivantes (**figure 19**) :

- 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 a été modifié et maintenant l'inclusion et la randomisation ont lieu en même temps et ce après la radiochimiothérapie concomitante.

L'objectif est de 300 patients randomisés. Début juin 2016 le nombre de patients randomisés est de 103 (**figure 20**). Au total, début juin 2016 sur les 105 patients randomisés 54 patients ont arrêté le traitement (en raison soit de toxicités attendues (diarrhée, asthénie, 34 patients), soit d'1 toxicité sévère (rupture anévrysme de l'aorte après 19 jours de traitement, 1 patient), soit d'une progression (13 patients), soit d'1 grossesse, autres (6 patients)), 36 patients ont eu un traitement de maintenance d'un an, 15 patients sont sous encore sous traitement. Vingt et un patients randomisés ont présenté une maladie progressive.



		TOTAL	2011	2012	2013	2014	2015	2016
CENTRE LÉON BÉRARD	LYON	12	0	3	5	3	1	0
CENTRE ANTOINE LACASSAGNE	NICE	0	0	0	0	0	0	0
INSTITUT DE CANCÉROLOGIE LUCIEN NEUWIRTH	SAINT-PRIEST-EN-JAREZ	4	0	1	1	1	1	0
POLYCLINIQUE DE BORDEAUX NORD	BORDEAUX	0	0	0	0	0	0	0
CHIC CRÉTEIL	CRÉTEIL	4	0	0	2	1	1	0
CENTRE GUILLAUME LE CONQUÉRANT	LE HAVRE	10	0	0	2	2	5	1
CHU TOURS (HÔPITAL BRETONNEAU)	TOURS	0	0	0	0	0	0	0
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD	TOULOUSE	3	0	0	2	1	0	0
CENTRE HENRI BECQUEREL	ROUEN	17	0	1	9	7	0	0
INSTITUT SAINTE-CATHERINE	AVIGNON	4	0	0	0	1	2	1
CENTRE DE RADIOTHERAPIE MARIE CURIE (PRIVÉ)	VALENCE	6	0	0	1	2	2	1
HÔPITAL PRIVÉ DRÔME ARDÈCHE (PHARMACIE)								
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	VILLEJUIF	7	0	0	1	4	0	2
CENTRE FRANÇOIS BACLESSE	CAEN	6	0	0	5	1	0	0
CLINIQUE PASTEUR BÂTIMENT L'ATRIUM	TOULOUSE	0	0	0	0	0	0	0
CENTRE EUGÈNE MARQUIS	RENNES	2	0	0	1	1	0	0
ICD - SITE DE SAINT-HERBLAIN	SAINT-HERBLAIN CEDEX	3	0	0	2	1	0	0
ICD - SITE D'ANGERS	ANGERS	0	0	0	0	0	0	0
CHU BORDEAUX - HÔPITAL SAINT-ANDRÉ	BORDEAUX	1	0	0	0	1	0	0
CHU POITIERS	POITIERS	3	0	0	2	1	0	0
CENTRE HOSPITALIER BRETAGNE SUD - HÔPITAL DU SCORFF	LORIENT	6	0	0	3	1	2	0
INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE LORRAINE (ICL)	NANCY	14				2	12	0
AP-HP HÔPITAL LA TIMONE ADULTES	MARSEILLE	0				0	0	0
STRASBOURG ONCOLOGIE LIBÉRALE	STRASBOURG	1					1	0
CHRU BREST	BREST	2					2	0
HÔPITAUX DU LÉMAN	THONON-LES-BAINS	0					0	0
		105	0	6	36	30	29	6

Figure 20 :
Inclusion totale et par centres dans l'essai 2010-02

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

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 fournit le cetuximab pour l'étude ELAN-UNFIT.

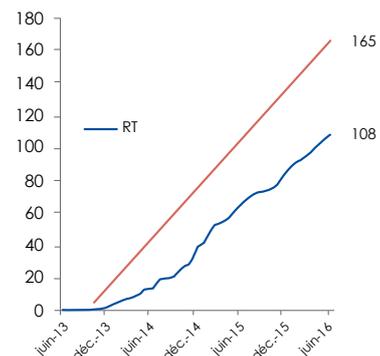
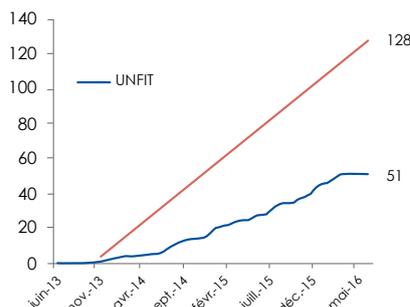
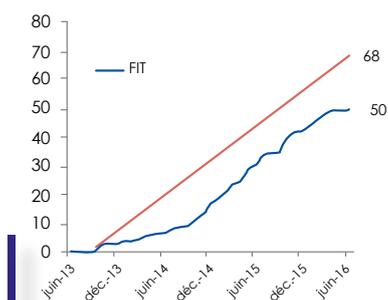
ELAN comprend 4 études, avec comme objectif d'adapter et d'optimiser le traitement des patients de plus de 70 ans atteints de cancers épidermoïdes inopérables de la tête et du cou, en fonction de leur état de fragilité défini par une évaluation gériatrique initiale. L'étude de soins courants ELAN-ONCOVAL 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 inclusions ont pris un rythme de croisière mais restent tout de même en deçà des prévisions (**figure 21**).

Quarante-huit centres ont été ouverts, 4 vont l'être prochainement.

Le programme ELAN est ouvert aux inclusions depuis 2013 et 389/800 patients ont été inclus dans ONCOVAL au 13/06/2016. 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.



ESSAIS ELAN ESSAIS GÉRIATRIQUES

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 :

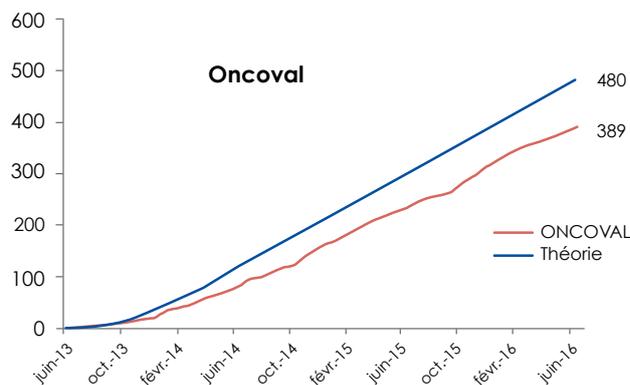
modification de la règle d'arrêt sur la morbidité
 Tox. \geq grade 3 (50%=inacceptable) ou \searrow ADL \geq 2 points 1 mois post chimiothérapie modifiée comme suit :
 Tox. \geq grade 4 (39%=inacceptable) ou \searrow ADL \geq 2 points 1 mois post chimiothérapie

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.

Figure 21 :
Inclusions dans les essais du programme ELAN



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

Un point sur ELAN RT

- Recrutement en baisse depuis Septembre.
- Question du protocole déjà répondue ?
- 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 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 à 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 : Mme Moufida DEBBAH en tant que coordonnateur médical, Melle Laura SINIGAGLIA, ARC coordonnateur pour les études GORTEC (ELAN FIT et ELAN RT).

Merci de poursuivre vos efforts en augmentant significativement le nombre d'inclusions par mois afin de réussir ce programme unique chez les patients âgés.

ÉTUDE SALTORL

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

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMPIN (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 résectables, 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 lénograstim 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/f) et possibilité d'un niveau de dose intermédiaire (63Gy en 1.8Gy/f).

Le design est présenté **figure 22**.

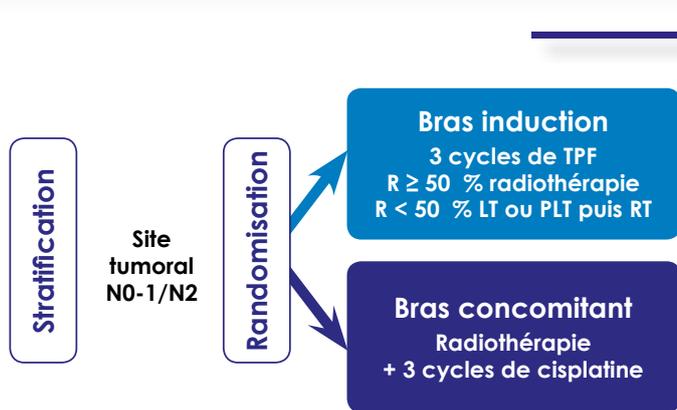


Figure 22:
Design de l'essai SALTORL

Il devra inclure 440 patients en 4 ans. Les inclusions sont lancées dans 12 centres (figure 23) avec un démarrage plus lent que prévu. En effet, la proposition de faire une vidéoscopie de déglutition pour valider les critères d'inclusions complique la tâche. En effet, son accès n'est pas si simple selon les centres et les délais longs. De plus, cet examen n'est pas standardisé. Compte tenu de

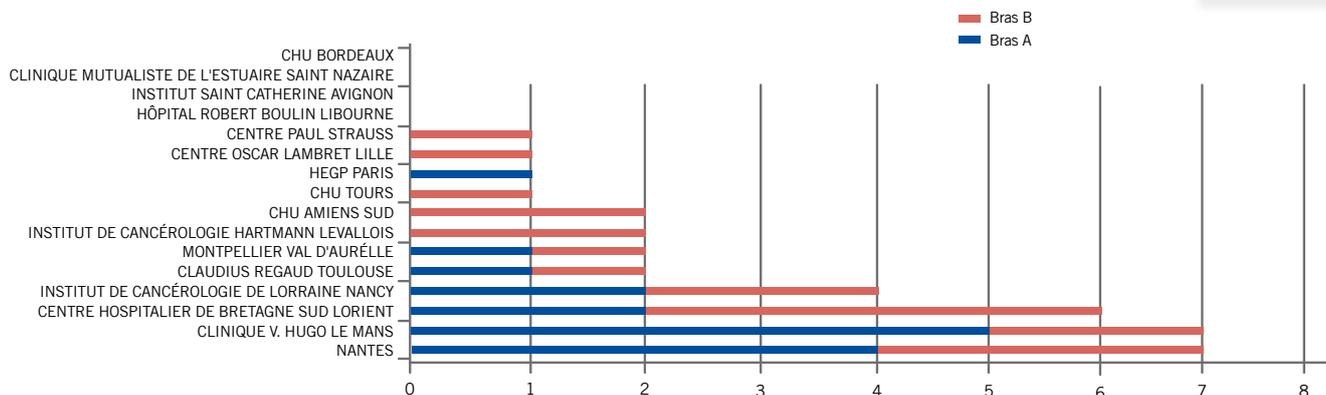
ces informations, cette vidéoscopie devrait être retirée des critères d'inclusion afin d'effectuer une randomisation plus rapide. Elle resterait recommandée à la *baseline* dans la mesure du possible mais non obligatoire. De plus, une procédure visant à standardiser l'examen est à l'étude.

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

Sont toujours en 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 23 :
Inclusions dans l'essai SALTORL



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

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 permet l'obtention de rémissions prolongées. Elle a fait la preuve de son innocuité et de son excellence tolérance.

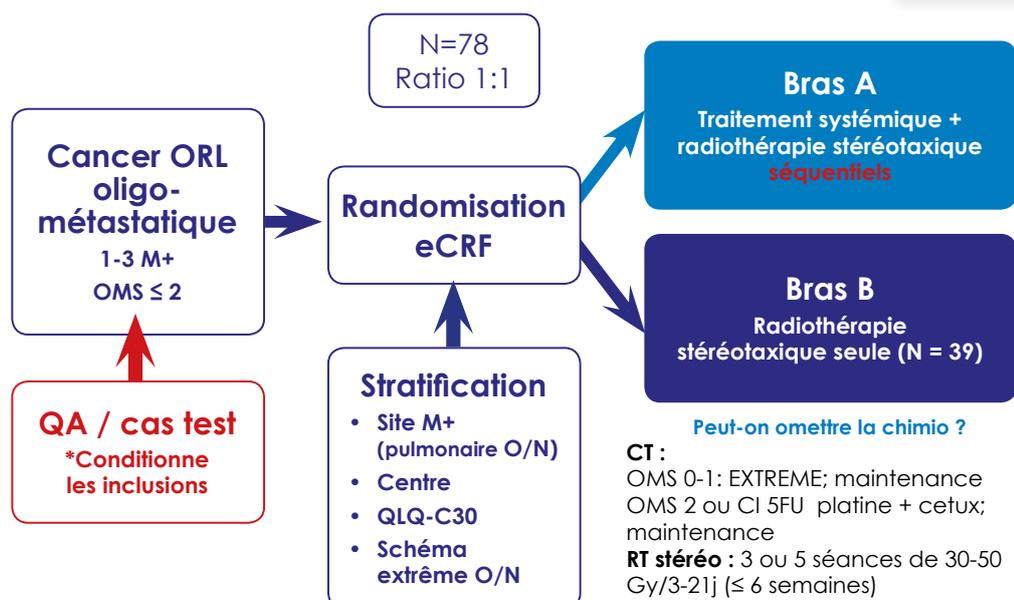
L'étude de phase II randomisée stratégique OMET cherche à déterminer s'il est possible de différer l'initiation d'un traitement systémique (EXTREME pour les patients OMS 0-1 ou adapté pour les patients OMS 2) et réaliser une stéréotaxie pour 1 à 3 métastases synchrones.

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 schéma de l'étude est repris figure 24.

Dans le bras A, la RT stéréotaxique débutera à C1J21 (+7 jours, soit C1J28 max.). Le cycle 2 doit être 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 au choix de l'investigateur).

Figure 24 :
Schéma de
l'essai OMET



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.

Les patients avec oligométastases en terrain partiellement inclus dans un champ d'irradiation préalable seront exclus si l'investigateur estime ne pas pouvoir réirradier.

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 :

Dans le cas où un schéma en 3 fractions est jugé délivrer une dose excessive aux OAR, le schéma de dose en 5 fractions, alternatif, doit être préféré ; il en est de même 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. Dans tous les cas complexes, l'attitude la plus prudente sera à considérer. L'investigateur peut choisir de dégrader la dose au PTV pour préserver des OAR afin d'éviter des toxicités rédhibitoires. En revanche, merci de ne pas rogner vos PTV, ce qui rendrait l'analyse des causes d'échec difficile !

*Voir protocole pour recommandations complètes

Un CRF électronique est utilisé, avec randomisation en ligne.

Attention : les questionnaires de qualité de vie (critère de jugement principal) doivent absolument être remplis en intégralité ; merci de vérifier que le questionnaire est complété avant de laisser partir le patient.

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

Sur 78 patients, 11 patients ont été inclus (1 en attente d'inclusion). La courbe d'inclusion est bien suivie, à poursuivre (Figure 25). Merci de nous informer de vos échecs de screening (soit pour autre technique ablatrice des métastases soit autre raison).

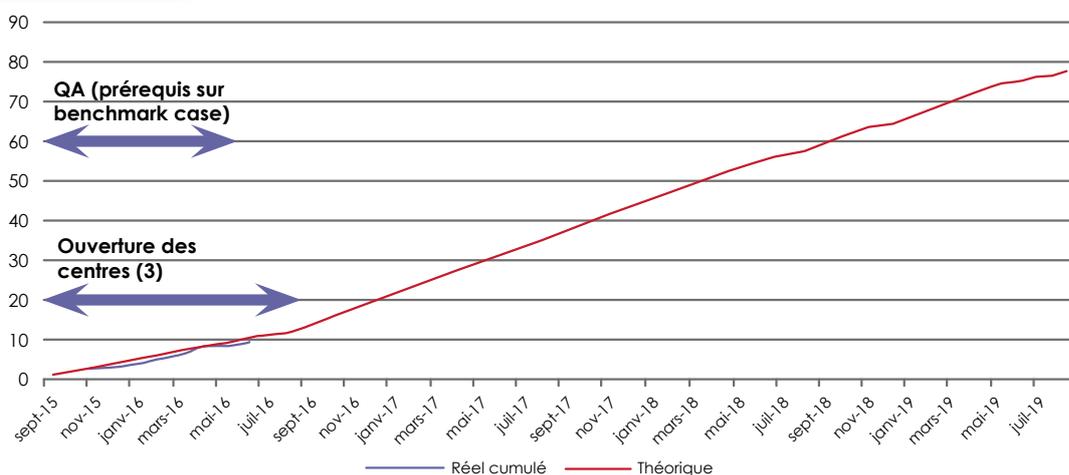
Un protocole d'assurance qualité Radiothérapie (AQ-RT) simplifié a été programmé pour cet essai. Les résultats de cette étape ont fait l'objet d'abstracts qui ont été

acceptés en poster discussion à l'ASTRO (Boston) et poster à la SFRO (Paris) à l'automne 2016.

Les données dosimétriques DICOM RT des cas réels sont à poster sur la plateforme GORTEC le plus précocement possible avec une courte fiche de données techniques.

Pour informations sur l'essai : contacter sun.xushan@wanadoo.fr ou jthariat@gmail.com (HOTLINE 06 45 53 98 01).

Figure 25 :
Inclusion dans l'étude OMET



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 schéma est représenté figure 26.

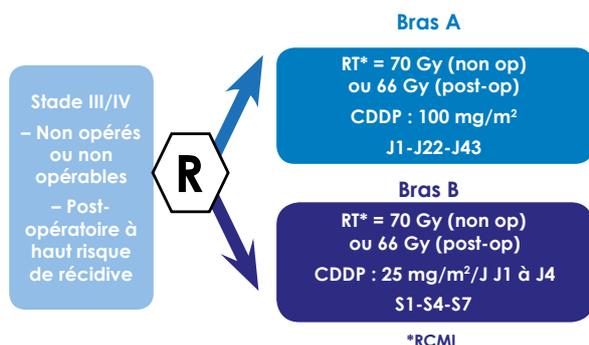
L'objectif principal est la dose de cisplatine administré. Le fractionnement J1 à J4 S1, S4 et S7 de la radiothérapie a été préféré au cisplatine hebdomadaire, pourtant plus commode d'administration, pour des raisons de radio-chimio-biologie. L'étude de L.Marcu montre que la potentialisation de la RT 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 27). 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 redevenue optionnelle pour les centres volontaires du fait du

Figure 26 :
Design de l'essai du CDDP fractionné

Schéma de traitement



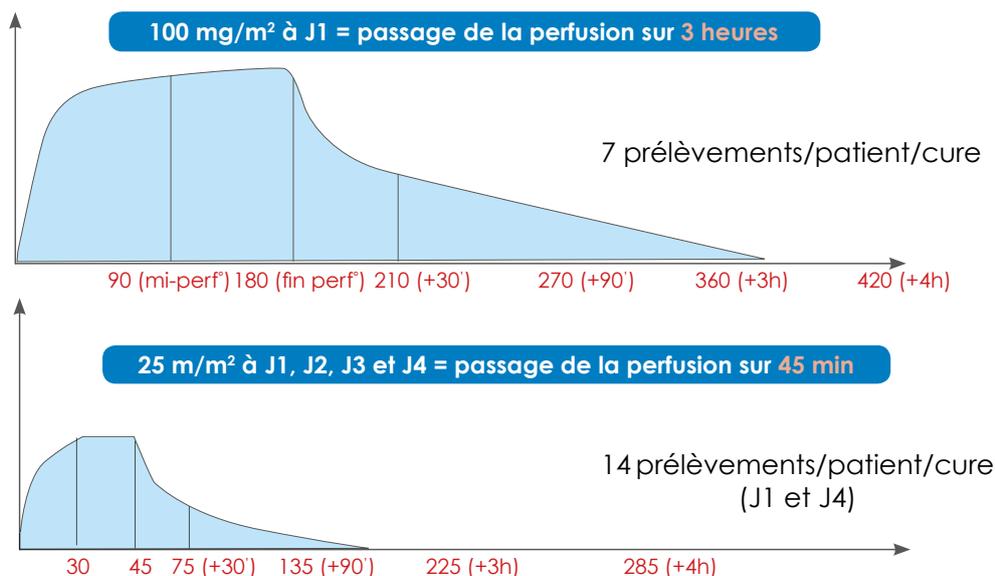


Figure 26 :
Profils pharmacocinétiques du CDDP

travail requis pour les manipulations préanalytiques. Les profils pharmacocinétiques sont proposés **figure 27**. 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.

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.

Lors de la réunion du 16 Juin 2016 à Rouen, 6 centres étaient activés (Strasbourg, Amiens, Besançon, Montbéliard, Libourne et Avignon) et 3 nouvelles mise en place étaient prévues : Toulouse, Tours et Le Mans.

Au 01/06/2016, 20 malades avaient été inclus (Strasbourg 4, Amiens 5, Besançon 3, Montbéliard 8), ce qui est proche des inclusions attendues (théorique 4 malades par mois) pour une fin des inclusions prévue en Octobre 2017. Un grand merci au Dr Sun qui sur Besançon et Montbéliard a réalisé plus de la moitié des inclusions.

Neuf pharmacocinétiques ont été réalisées soit 45% des malades, ce qui est conforme aux attentes (40 pharmacocinétiques attendues soit 43%)

La toxicité rénale est particulièrement importante à gérer : l'hydratation est donc imposée pour les 8 premières heures dans le bras standard et pour les 4 premières heures dans le bras fractionné, mais rien n'empêche l'investigateur s'il le souhaite de poursuivre l'hydratation au-delà de ce minimum requis.

Rappelons l'importance de l'adaptation de la dose de cisplatine en fonction de la toxicité rénale, le cisplatine devant être stoppé si la clairance selon Cockcroft est inférieure à 40 ml/minute. Dans ce cas-là le protocole n'a pas prévu de poursuite de la chimiopotentiation en particulier de switch au carboplatine, mais ceci pourra être discuté au cas par cas avec l'investigateur coordonnateur. Enfin il n'est pas prévu d'ouvrir de nouveaux centres sauf si ceux-ci s'engagent à réaliser l'étude pharmacocinétique.

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 *RadiothOncol* 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 coll. (*RadiothOncol* 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.

LES ESSAIS EN PROJET

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 places. Certains d'entre eux sont en phase de lancement alors que d'autres sont encore en phase de réflexion ou de construction.

ESSAI PICH

J. GUIGAY, Nice
C. MICHEL, Nice

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 schéma est repris **figure 28**. L'objectif affiché est celui d'une PFS de 70% à 1 an. Davantage de précisions seront données dans les prochains numéros.

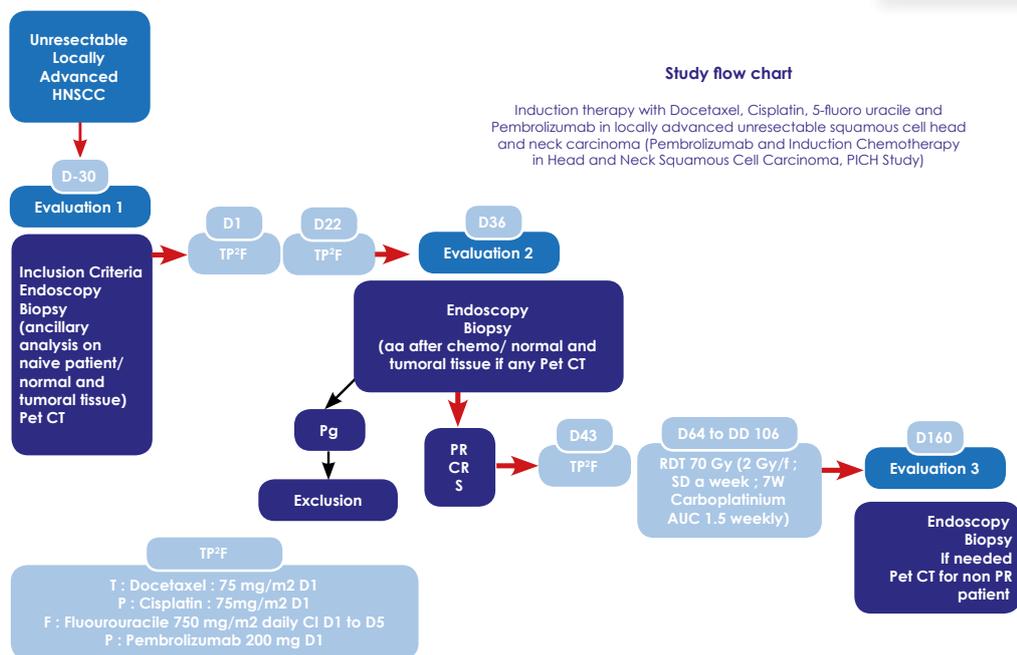


Figure 28 :
Design de l'essai PICH

SANTAL

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

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

Il s'agit d'un 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. Leur traitement repose encore sur des données largement extrapolées des carcinomes communs des VADS. Il y a une place centrale pour la chirurgie et la radiothérapie (niveau C). La probabilité de survie globale à 5 ans est de 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. Nous proposons une phase III randomisée, testant l'impact de l'ajout de cisplatine (100 mg/m² toutes les 3 semaines x 3 cycles) 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, emboles, engainements périnerveux, etc.) dans ce groupe multihistologies multisites (figure 29). Des contrôles de qualité chirurgicaux, de radiothérapie seront mis en place. Des examens seront protocolaires (figure 30). Cet essai sera également l'occasion d'analyses ancillaires (chirurgicales, histologiques, radiothérapie).

La randomisation sera stratifiée sur les critères suivants :
 centre de traitement ;
 aucun facteur de mauvais pronostic versus 1 facteur majeur ou > 1 mineur (le critère de résection incomplète ne s'applique pas aux tumeurs non réséquées). Les critères majeurs sont définis selon Bernier : T4, R1 et rupture capsulaire. Les autres facteurs seront considérés comme mineurs ;
 RCMI classique versus protonthérapie ;

adénocarcinomes de type intestinal versus CAK versus autres.

Le critère de jugement principal est la survie sans progression.

Pour cette étude de promotion GORTEC, 260 patients (130/bras) sur 5 ans sont attendus, avec 5 ans de suivi post irradiation.

Les patients non résécables traités par radiothérapie exclusive, pourront aussi être randomisés.

Des contrôles de qualité chirurgicaux, anatomopathologiques, et de radiothérapie seront mis en place.

Cet essai sera également l'occasion d'analyses ancillaires chirurgicales (pronostic des tumeurs de la fente olfactive, schéma de Bordeaux pour les sinus) en radiothérapie.

Des études ancillaires histologiques et moléculaires facultatives sont envisagées sous réserve de financement.

Lancement de l'étude

- 19 centres ont été sélectionnés.
- Le CPP a émis un avis favorable. L'autorisation de l'ANSM est attendue d'un jour à l'autre.
- Les données seront saisies dans un eCRF par un ARC REFCOR.
- Les centres seront ouverts à partir de la rentrée.

Figure 29 :
Schéma de l'étude SANTAL

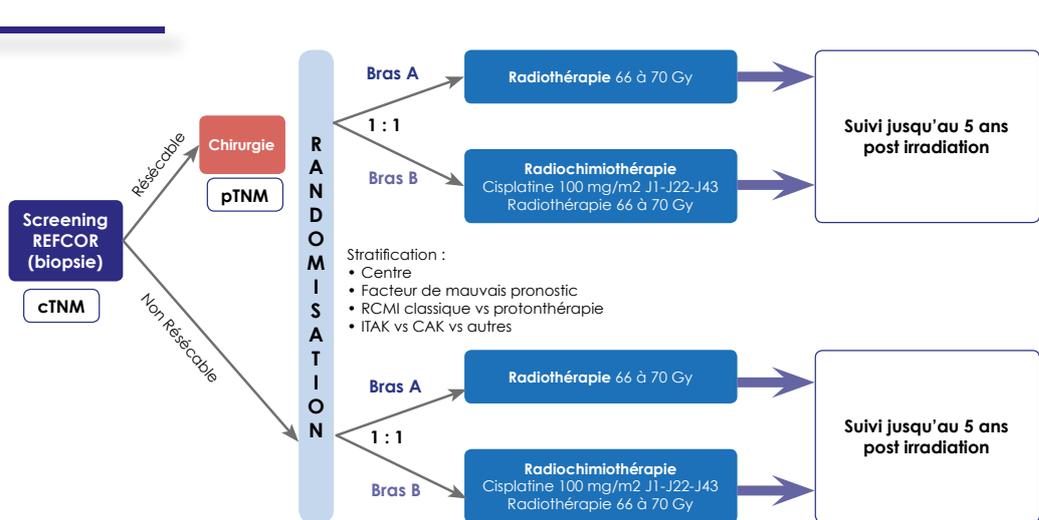
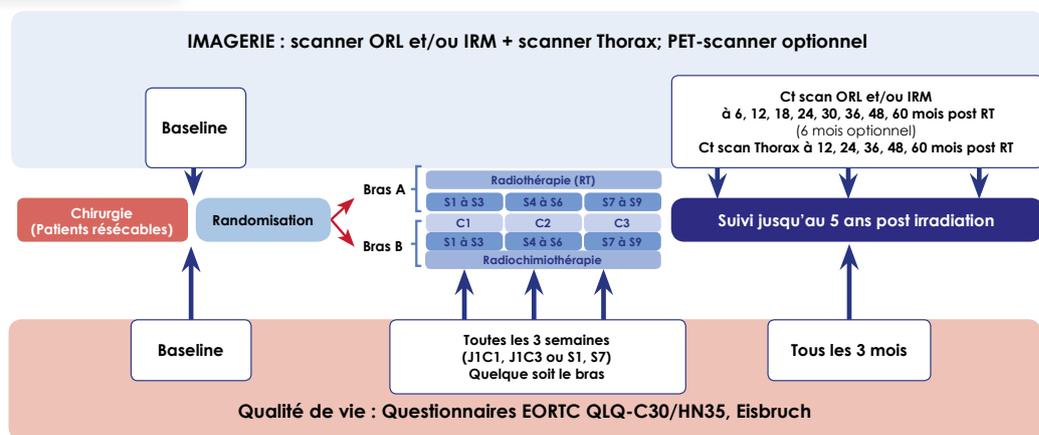


Figure 30 :
Chronologie des examens de l'étude SANTAL



VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

P. GORPHE, Villejuif
S. GUIHARD, Strasbourg

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.

TEP de surveillance post-thérapeutique versus curage ganglionnaire systématique dans les carcinomes épidermoïdes N2-N3 de la tête et du cou traités par radiochimiothérapie.

Résumé :

Dans une étude de phase III prospective multicentrique anglaise incluant des patients traités par radiochimiothérapie pour un carcinome épidermoïde N2-N3 de la tête et du cou, les patients ont été randomisés 1:1 entre curage ganglionnaire systématique planifié avant ou après la radiochimiothérapie versus TEP à 12 semaines et curage en cas d'hypermétabolisme et/ou d'adénopathie radiologique résiduelle. Les 2 groupes bien équilibrés n'ont pas montré de différence significative carcinologique et un bénéfice en qualité de vie pour le groupe TEP.

Détails : les critères d'inclusion étaient : patients traités par radiochimiothérapie pour carcinome épidermoïde de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx, de la cavité buccale,

ou primitif sans porte d'entrée, de stade ganglionnaire radiologique N2 ou N3. Les patients étaient randomisés 1:1 entre curage ganglionnaire planifié (groupe contrôle) ou TEP (groupe expérimental). La radiochimiothérapie pouvait être séquentielle ou concomitante. Le curage pouvait être jusqu'à 4 semaines avant la radiochimiothérapie et jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement. Dans le groupe TEP, la réponse complète était considérée comme une absence d'adénopathie résiduelle radiologique et une absence d'hypermétabolisme, la réponse incomplète comme la persistance d'un hypermétabolisme intense, la réponse équivoque comme la présence d'une adénopathie résiduelle radiologique et/ou d'un hypermétabolisme faible. Les patients en réponse complète étaient surveillés, les patients en réponse incomplète ou équivoque étaient opérés d'un curage ganglionnaire jusqu'à 4 semaines après le TEP. L'objectif principal était la survie globale (overall survival OS), les objectifs secondaires étaient la survie spécifique (disease-specific survival DSS), le contrôle locorégional (locoregional control LRC), la qualité de vie et la différence médico-économique. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité.

Résultats : 564 patients ont été randomisés dans des groupes aux caractéristiques bien équilibrées. 476 étaient des localisations oropharyngées (85,1% et 83,7%). 446 patients (localisations non précisées) ont été testées pour p16 avec 335 positifs (72,6% et 77,7%). 17 patients

seulement étaient N3. 95% des radiochimiothérapies ont compris du cisplatine. 215 patients (76,2%) randomisés dans le groupe curage ont reçu le traitement prévu. 244 patients (86,5%) randomisés dans le groupe TEP ont reçu le traitement prévu. Les 2 groupes n'ont pas montré de différence significative en OS (p=0.66) ou DSS (p=0.80) de façon globale ni au sein des sous-groupes p16 positifs ou p16 négatifs. Le contrôle locorégional à 2 ans était de 91,9% (groupe TEP) versus 91,4% (groupe curage). 282 Adverse Events sérieux ont eu lieu, 169 dans le groupe curage et 113 dans le groupe TEP. La différence de score de qualité de vie EORTC QLQ-C30 à 6 mois était significative (p=0.03), se réduisait à 12 mois (p=0.09) et disparaissait à 24 mois (p=0.85). A 2 ans de suivi, la stratégie de surveillance TEP était plus économique que la stratégie curage systématique.

En conclusion, chez les patients N2 quel que soit le statut p16 présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou traités par radiochimiothérapie, ne pas planifier de curage ganglionnaire systématique mais adapter la prise en charge aux résultats d'un TEP à 12 semaines de la fin du traitement est associé à un résultat carcinologique équivalent, une diminution des événements indésirables et une amélioration transitoire des scores de qualité de vie.

Article :

O'Sullivan et coll.

Lancet Oncology février 2016

Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multi-centre cohort study

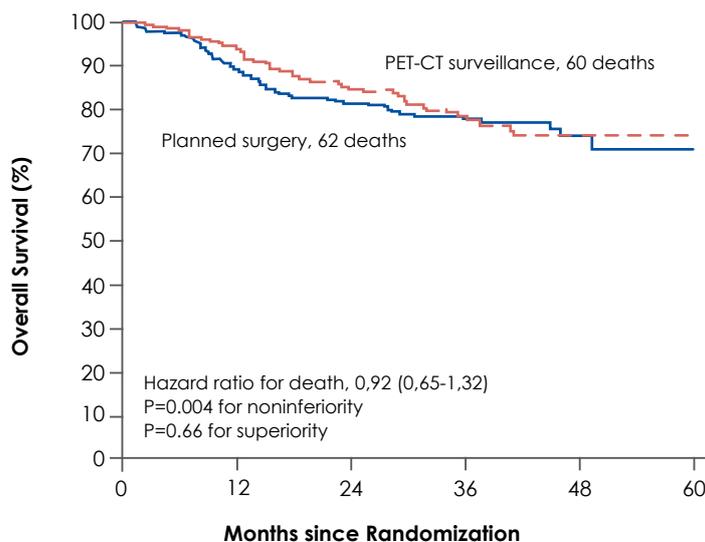
Contexte :

Les tumeurs oropharyngées liées à HPV (HPV+) ont une incidence en augmentation et sont de meilleurs pronostics que les tumeurs HPV-. Il est apparu qu'une nouvelle classification était nécessaire afin de décrire plus précisément les caractéristiques et le pronostic de ces tumeurs à la fois pour une meilleure stratification dans les études et pour une meilleure information des patients. Un groupe collaborateur international, le « International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging » (ICON-S) propose une nouvelle classification TNM spécifique aux carcinomes épidermoïdes oropharyngés HPV+.

Méthodologie :

Les auteurs ont utilisé la cohorte du Princess Margaret Hospital comme cohorte d'apprentissage puis les séries de six autres centres aux Etats Unis et en Europe ont été utilisées comme cohorte de validation indépendante. Le statut HPV était déterminé par l'expression de p16 ou la présence d'ADN viral en hybridation *in situ*. La survie globale à 5 ans a été estimée

PET-CT Surveillance vs. Planned Neck Dissection, All Patients



No. at Risk

	0	12	24	36	48	60
Planned surgery	282	243	204	118	32	8
PET-CT surveillance	282	259	224	110	33	6

selon l'actuelle 7^e classification TNM. Les auteurs ont ensuite réalisé une analyse de partitionnement récursif (RPA) et un *hazard ratio* ajusté pour obtenir une nouvelle classification TNM. Ils ont également étudié l'impact de la présence d'une adénopathie cervicale basse (territoire IV et/ou VB) et d'un nombre d'adénopathies supérieur à cinq.

Résultats :

1907 patients dont 35 % de tumeurs HPV+ ont été inclus dans la cohorte d'apprentissage et 1246 ont été inclus dans la cohorte de validation. Concernant les patients atteints d'une tumeur HPV-, les survies à 5 ans pour les stades (AJCC) I, II, III, IVA et IVB étaient respectivement de 76 %, 68 %, 53 %, 45 % et 34 %. Comme attendu, ces résultats montrent que les classifications TNM 7^e édition et AJCC (basée sur la TNM) permet donc de bien discriminer les groupes de patients. Concernant les patients atteints d'une tumeur HPV+ les survies à 5 ans pour les stades I, II, III, IVA étaient très proches (respectivement de 88 %, 82 %, 84 % et 81 %). Seul le stade IVB (60 M% de survie à 5 ans) se détache donc en termes de pronostic soulignant la nécessité d'une nouvelle classification. Après avoir effectué l'analyse statistique précédemment décrite les auteurs proposent la classification suivante pour les tumeurs HV + :

- T1, T2 et T3 : pas de modification ;
- T4 : envahissement d'une structure de voisinage (fusion des stades T4a et T4b) ;
- N1 : adénopathie unilatérale de moins de 6 cm (contre 3 cm précédemment, fusion des N1 et N2a) ;
- N2 : adénopathiemultiple unilatérale ou controlatérale de moins de 6 cm (fusion des N2b et N2c) ;
- N3 : adénopathie de plus de 6 cm (pas de modification).

Cette nouvelle TNM ressemble à celle du cancer du cavum, à la différence près que la présence d'une adénopathie cervicale basse ne change pas la classification. Le nombre d'adénopathie supérieur à cinq n'était pas non plus un facteur pronostique de survie indépendant du stade N proposé et n'a pas été retenu dans la classification. En utilisant cette nouvelle TNM pour les tumeurs HPV+, le stade I regroupe les tumeurs T1-T2N0-N1, le stade II les tumeurs T1-T2N2 ou T3N0-N2, le stade III les tumeurs T4 ou N3. Le stade IV concerne les patients métastatiques. Les survies à 5 ans pour les patients de stade I, II, III avec la nouvelle classification étaient respectivement de 85 %, 78 % et 53 %. Les auteurs ont choisi de ne pas tenir compte du tabagisme et des éléments non anatomiques dans les groupes pronostiques estimant que ces données manquaient de maturité.

Conclusion : les auteurs ont proposé cette nouvelle classification pour les tumeurs HPV+ pour la 8^e version TNM de l'AJCC/UICC. L'avenir est d'intégrer des facteurs non anatomiques (tabac etc.) afin d'augmenter la puissance des futures classifications.

Article : Magrini et coll.

JCO février 2016

Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial

Contexte :

Le standard recommandé pour le traitement des cancers des VADS inopérables est une radiochimiothérapie concomitante avec du cisplatine à 100 mg/m² toutes les trois semaines. Depuis la parution de l'essai de Bonner et coll., se pose la question de substituer le cisplatine par du cetuximab apparemment moins toxique. Dans le même temps de nombreuses équipes utilisent une radiothérapie associée à du cisplatine hebdomadaire à 40 mg/m² également moins toxique que le traitement standard. Les auteurs rapportent les résultats d'un essai de phase 2 randomisé comparant ce dernier traitement à un radiothérapie associée à du cetuximab.

Patients et méthode :

Les patients étaient randomisés en un ratio 1.1 entre un bras RT CDDP 40 mg/m² hebdomadaire et un bras RT cetuximab 205 mg-m² précédé d'un dose d'induction de 400 mg/m². L'objectif principal était la compliance et la toxicité. Les objectifs secondaires étaient la survie sans récurrence loco-régionale à un et deux ans, la survie sans métastase, survie spécifique et la survie globale. Soixante-cinq patients étaient prévus dans chaque bras.

Résultats :

Soixante-dix patients, 35 dans chaque bras ont été inclus entre 2001 et 2014 dans six centres en Italie. L'essai a été interrompu suite à un défaut d'inclusion. A la date d'analyse le délai de suivi médian était de 19.3 mois (0 - 48 mois) pour le bras RT cetuximab et 20.36 mois (0- 39 mois) pour le bras cisplatine. Il n'y avait pas de différence significative concernant la compliance. Seulement 28 % des patients ont reçu au moins 7 cycles de cetuximab, 20 % ont reçu au moins 7 cycles de CDDP. La toxicité cutanée aiguë de grade ≥ 3 était plus importante dans le bras Cetuximab ($p = 0.039$). L'anémie, la thrombopénie et la toxicité rénale aiguë étaient plus fréquentes dans le bras cisplatine (respectivement $p < 0.001$, $p = 0.003$ et $p = 0.033$) mais globalement la toxicité hématologique aiguë de grade ≥ 3 n'était pas différente entre les deux bras. La toxicité muqueuse aiguë ≥ 3 n'était également pas différente. Trois patients sont décédés en cours de traitement dans le bras cetuximab, un seul dans le bras cisplatine. La dépendance à la nutrition par gastrostomie à 6 mois était identique dans les deux bras (11%). Les médianes de survie globale, survie sans rechute locorégionale et survie sans métastases n'étaient pas atteintes. La survie sans récurrence locorégionale à deux ans était de 53 % dans le bras cetuximab contre 80 % dans le bras CDDP. La survie globale à deux ans était de 68 % dans le bras cetuximab contre 81 % dans le bras CDDP.

Conclusion : dans cet essai qui n'est pas allé au bout des inclusions prévues l'association RT et cetuximab est aussi toxique que l'association RT et CDDP hebdomadaire. En ce qui concerne la comparaison de l'efficacité entre ces deux traitements il faudra probablement attendre les résultats des autres essais en cours.

Rosenthal et coll.

JCO avril 2016

Association of Human Papillomavirus and p16

Status WithOutcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients With Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Radiotherapy With or Without Cetuximab

Les auteurs ont analysé la valeur pronostique du statut HPV chez les patients de l'étude de Bonner et coll., une étude randomisée de phase 3 comparant une radiothérapie seule à une association radiothérapie cetuximab. L'importance du statut HPV était inconnu à l'époque de l'étude et les patients n'étaient pas randomisés selon celui-ci. Rosenthal et coll., ont réalisé une étude exploratoire de la valeur pronostique de p16 dans cette étude. Le statut HPV a été évalué sur 182 tumeurs. Quarante et un pourcent des patients étaient p16+ et bénéficiaient d'une meilleure survie (HR 0.4, IC 95 % de 0.21 à 0.74). L'ajout de cetuximab à l'irradiation augmentait la survie globale à 3 ans chez les patients p16 + (SG à 3 ans bras RT + cetuximab = 87.8% contre 72.3% dans le bras RT seule, HR : 0.38, IC 95 % : 0.15 à 0.94). De même pour le contrôle locorégional à 3 ans (HR : 0.78, IC 95 % = 0.15 à 0.94). Pour les patients p16- les survies globales et sans récurrence locorégionales étaient également en faveur du cetuximab (résultats non significatifs : respectivement HR : 0.38, IC 95 % = 0.59 à 1.48 et HR : 0.78, IC 95 % 0.49 et 1.25). Les tests d'interactions pour la survie globale, le contrôle locorégional et la survie sans progression ne montraient pas de lien entre le statut p16 et l'effet du traitement (respectivement $p=0.085$, $p=0.087$, $p = 0.253$).

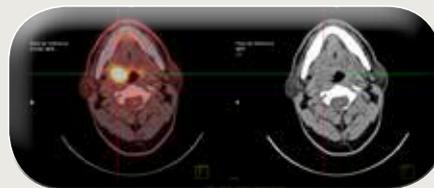
ARRÊT SUR IMAGE ET SUIVI POST ARRÊT SUR IMAGE

NOUVEL ARRÊT (SEBASTIEN GUIHARD)

Il s'agit d'un patient de 52 ans, non-fumeur, sans consommation régulière d'alcool, sans antécédent hormis une hypercholestérolémie traitée. Il consulte son ORL, adressé par son médecin traitant pour une dysphagie évolutive sur les deux derniers mois. L'examen clinique visualise une tumeur bourgeonnante centrée sur l'amygdale droite, atteignant le sillon amygdalolingual et étendue à la base de langue et au pilier antérieur. La biopsie réalisée lors de la panendoscopie révèle un carcinome épidermoïde moyennement différencié sans embolie avec une surexpression de p16. Le bilan iconographique confirme l'envahissement

oropharyngé sans atteinte de l'espace parapharyngé. A l'IRM la tumeur mesure 4 cm de grand axe, le scanner et le PET-TDM sont en faveur d'une atteinte de trois ganglions cervicaux droits infracentimétriques. La tumeur est classée T3 N2b M0 (UICC 7ème édition). La RCP propose une radiochimiothérapie exclusive et la pose d'une gastrostomie d'alimentation. A l'examen clinique, le jour de la consultation, Mr M. pèse 75 kgs pour 170 cm, soit un IMC de 26. L'examen clinique est conforme à la description endoscopique, les ganglions ne sont pas palpables. Le performans status est à 0, la dysphagie de grade 1, l'état dentaire est correct. L'audiogramme est normal, le bilan biologique ne révèle pas d'insuffisance rénale. Le patient est inclus dans l'essai CISFRAD et randomisé

dans le bras standard : cisplatine 100 mg/m² J1, J22 et J43 de la radiothérapie.



TEP-TDM avant le traitement par radiochimiothérapie. Hyperfixation de l'oropharynx droit, SUV 15. Adénopathies cervicales droites hyperfixantes, SUV maximal mesurée à 6.

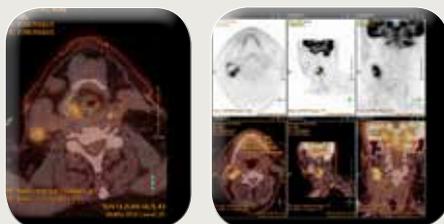
SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE (YOANN POINTREAU)

Rappel du cas

Patient de 62 ans sans antécédent d'allergie. Antécédents de dyslipidémie, d'hypertension artérielle et de double fracture de jambe droite avec prothèse. Tabagisme actif à 30 cigarettes par jour estimé à 50 paquets/année, consommation d'environ 3 bières par jour. Ganglion sous-digastrique droit évoluant depuis environ un an, qui s'est aggravé progressivement en rapport avec 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. Panendoscopie retrouvant une lésion du sinus piriforme droit dont les biopsies retrouvent un carcinome épidermoïde moyennement différencié avec embolies, 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.

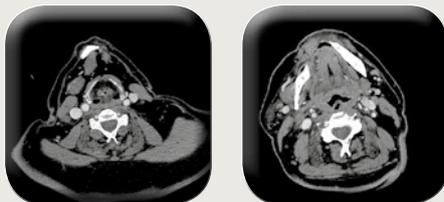


TEP-scanner avant le traitement par TPF. Renforcement de fixation en regard de la région du sinus piriforme droit d'origine primitive de SUVmax7,5. Lésion métabolique ganglionnaire sous-angulo-maxillaire droite mesurée à 40 mm de hauteur SUVmax12,9.

Suivi du cas

Le patient a reçu 2 cycles d'induction par TPF sans aucune toxicité clinique en dehors d'une alopecie, ni biologique sous couverture de facteurs de croissance systématique (G-CSF).

La réévaluation clinique retrouve une réponse complète de la lésion du sinus piriforme droit et l'adénopathie est encore palpable sous la forme d'un empatement de 1,5 cm.



La réponse est évaluée comme supérieure à 50%. Le patient reçoit le 3ème cycle prévu par TPF selon les mêmes modalités avec une excellente tolérance. Et programmé en parallèle la planification de la radiothérapie qui s'est terminée à la dose de 70 Gy. Il a présenté une épithélite de grade 2 et une mucite de grade 1.

A l'évaluation à 3 mois, l'examen retrouvait un OMS à 0, un poids à 90Kg, un examen clinique en réponse complète tumorale (avec un œdème) et ganglionnaire. Le scanner retrouvait des remaniements ORL post-thérapeutiques avec œdème ainsi que des nodules pulmonaires non spécifiques et une surrenale droite hypertrophique (ces lésions pulmonaires et surrenaliennes existaient a posteriori sur la TEP mais ne fixaient pas). La vidéoscopie à 3 mois était en attente.



Scanner à 3 mois de la fin de la radiothérapie. œdème post radique sans lésion suspecte

Scanner après le 2ème cycle de TPF. Nette amélioration de l'épaississement muqueux des reliefs du sinus piriforme droit qui paraît normal ce jour et parfaitement symétrique par rapport au précédent scanner. L'adénopathie jugulocarotidienne est mesurée à 22 x 15 mm contre précédemment à 49 x 39 mm.

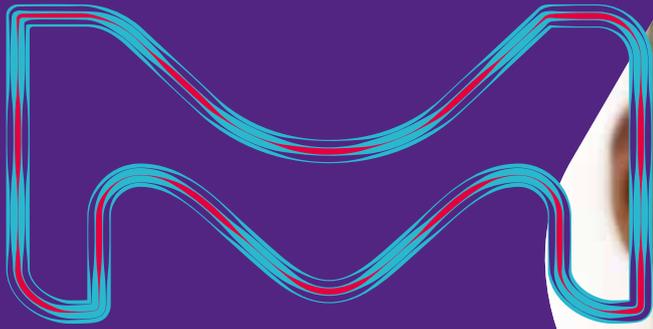


PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **8 et 9 décembre 2016** à Villejuif. 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.



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