

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

AVRIL

2017

Semestriel

NUMERO 14

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image

SOMMAIRE

Directeur de la publication

Pascale Raoul

Rédacteur en chef

Yoann Pointreau

Contribution directe à la rédaction

Juliette Thariat

Comité de rédaction

Sara BELLEFQIH
Christian BOREL
Jean BOURHIS
Alexandre COUTTE
Didier CUPISSOL
Jérôme FAYETTE
Robin GARCIA
Joël GUIGAY
Sébastien GUIHARD
Hervé LE CAER
Maria LESNIK
Laurent MARTIN
Cécile MERTENS
Cécile MICHEL
Cécile ORTHOLAN
Yoann POINTREAU
Séverine RACADOT
Xu Shan SUN
Yungan TAO
Stéphane TEMAM
Juliette THARIAT
Nadejda VINTONENKO
Gabriel WAKSI
Virginie WOISARD

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 : 2112-7409
Dépot légal : à parution

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

Éditorial	3	Y. POINTREAU
Mot du Président	3	J. BOURHIS
Fonctionnement du conseil scientifique	4	S. TEMAM, M. LESNIK
Le mot des radiophysiciens		R. GARCIA
Programme des journées de décembre 2016	4	
Actualités du Gettec		M. LESNIK, S. TEMAM
Conférence invitée	7	V. WOISARD
Les essais terminés	7	
ETUDE 2008-01	10	L. MARTIN
Les essais en cours	11	
ESSAI DEBIO 1143-201	11	J. BOURHIS, G. WASKI
PEMBRODAR	11	J. BOURHIS, G. WASKI
ESSAI TPEXtreme	12	J. GUIGAY, C. MICHEL
ESSAI GORTEC 2010-02 - BIBW 2992 (AFATINIB)	13	S. RACADOT
ESSAI ELAN - Essais gériatriques	14	J. GUIGAY, H. LE CAER, C. ORTHOLAN, C. MERTENS
SALTORL	16	Y. POINTREAU, 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	
SANTAL	23	F.-R. FERRAND, J. THARIAT, F. JANOT, V. CALUGARU, A. AUPÉRIN
ESSAI REACH	24	J. BOURHIS
Veille bibliographique	26	Y. POINTREAU, S. GUIHARD
Arrêt sur image	27	Y. TAO, S. BELLEFQIH
Suivi du précédent arrêt sur image	27	S. GUIHARD
Prochain RDV et photo du groupe	27	Y. POINTREAU

ÉDITO



Le 14^{ème} numéro du *Journal du GORTEC* et de l'intergroupe ORL est arrivé signant déjà 7 années d'existence. Ce nouveau numéro fait suite à la dernière réunion des 8 et 9 décembre 2016 qui a eu lieu à Gustave Roussy, avec une participation record !

Cette réunion a été un succès avec une excellente dynamique et une logistique parfaite. Remercions les docteurs Temam, Tao et Vassal ainsi que Anna Chauvain pour toute l'organisation. 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 bonnes conditions et avons pu assister à un spectacle le jeudi soir.

Cette réunion confirme la poursuite de la professionnalisation de l'intergroupe avec une place indiscutable en termes scientifique sur la scène nationale et internationale avec des essais uniques.

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 Gustave Roussy dans l'essai Debio et le suivi du précédent cas inclus dans l'essai CisFRad à Strasbourg.

Le journal poursuit sa pérennité grâce au partenariat avec la société éditrice Intercom santé et le soutien renouvelé depuis sa création par les laboratoires Merck.

La prochaine réunion est prévue à Paris, le 23 Juin 2017, sur une seule journée. Vous retrouverez au décours les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 15.

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

LE MOT DU PRÉSIDENT



Chers collègues,
chers amis,

Deux mille seize aura été une belle année pour le GORTEC avec présentation de plusieurs essais et démarrage de plusieurs nouveaux essais randomisés ... !

Ce succès est possible grâce à la précieuse contribution de chacun d'entre vous et permet à notre groupe coopérateur de jouer un rôle important sur la scène internationale de la cancérologie ORL.

En 2017, nous allons mettre l'accent sur le démarrage de nouveaux essais permettant de tester de nouvelles immunothérapies et en particulier un large essai de phase III dans les carcinomes localement avancés (REACH ; *Radiotherapy plus Erbitux® and Avelumab for Cancer of the Head and neck*).

Un merci très chaleureux et très bonne année à toutes et tous ... !

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

FONCTIONNEMENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

MARIA LESNIK, STÉPHANE TEMAM

Les objectifs du conseil scientifique sont :

- soutenir les propositions de nouveaux projets en termes de conseils d'ordres 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), A. Bozec et P. Demez
- 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
maria.lesnik@gmail.com

LE MOT DES RADIOPHYSICIENS

ROBIN GARCIA

Groupe de travail GORTEC Radiothérapie Adaptative

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

- Segmentation
- Déformation Images et Contours
- Recalcul
- Déformation et cumul de la dose
- Analyses et décisions stratégiques

Le travail dans chaque groupe est avancé.

Les objectifs suivants sont de finaliser la bibliographie et proposer des recommandations

Une réunion du groupe est envisagée lors de la prochaine réunion à Paris le 23 juin avec si possible une présentation des résultats.

Les personnes intéressées peuvent contacter Robin GARCIA :

Institut Sainte Catherine, Avignon
r.garcia@isc84.org

RÉUNION DU GORTEC



PROGRAMME DES JOURNÉES DE DÉCEMBRE 2016

Judi 8 Décembre 2016

13h00 > 16h00 :

RÉUNION INTERGROUPE

- Accueil et Bienvenue (G Vassal, S Temam et Y Tao)
- Point sur l'intergroupe ORL (S. Temam)
- HNIG (J. Bourhis)

ESSAIS TERMINÉS / NOUVEAUX RÉSULTATS, MODÉRATEUR : F. BIDAULT

- Résultats Essai re-irradiation GORTEC 2008-01 (L. Martin)
- Intégration PET-MTV pour nos futurs essais thérapeutiques (J. Castelli)

NOUVEAUX ESSAIS QUI DÉBUTENT, MODÉRATEUR : E. BARDET

- REACH: RT-Cetuximab-Avelumab vs 2 SOC : RT-Cisplatine et RT-Cetuximab (J. Bourhis)
- SANTAL (GORTEC 2016-02) : radiochimiothérapie glandes salivaires et sinus avec le REFCOR (F. Ferrand, F. Janot, V. Calugaru, J. Thariat)
- PICH (GORTEC 2016-01): TPF + Pembrolizumab en induction (F. Peyrade, J. Guigay)
- BESTOF (EORTC-GORTEC): Early stage OPC : TORS vs IMRT (C. Simon, J. Bourhis)

ESSAIS EN COURS MODÉRATEUR : C. SIRE

- PembrolRAD (GORTEC 2015-01) : Phase II RT-Pembrolizumab (anti-PD1) vs RT-Erbitux (J. Bourhis, C. Sire, J. Guigay)
- Debio 1143-201 (GORTEC 2015-03) : Phase II randomisée Debio 1143 combiné à la RT (J. Bourhis)
- TPEXtreme : phase III Extreme vs TPEX 1^{ère} 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, D. Malard)
- Projet CAPLA-D1 (E. Babin, D. De Raucourt)
- GORTEC 2010-02 : phase III afatinib après RT-CT postopératoire (S. Racadot)

16h30 > 17h30 :

2 SESSIONS PARALLÈLES

POUR LE GORTEC : ESSAIS EN COURS (SUITE), MODÉRATEUR : M. LAPEYRE

- 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)
- DMET : stéréo-RT des patients oligométastatiques (J. Thariat, X.S. Sun, J. Bourhis)

POUR LE GETTEC

- Conférence : TORS des tumeurs tête et cou : mise au point (S. Morinière) et thyroïde (R. Garrel)
- Etat et Projets du groupe robot dont :
- TORPHYNX, TORS et MAGNOLIA avec P. Gorphe
- BESTOF C. Simon
- Autres Projets
- Réflexions sur les manques en cancérologie ORL pouvant bénéficier d'études cliniques par les chirurgiens

Conférence invitée : **Big data et médecine personnalisée en oncologie ORL (C. Fertet)**

Vendredi 9 décembre 2016

8h15 > 10h45

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

BILAN DES AUTRES ESSAIS ET PROPOSITIONS

- Nivolumab-Post-op (C Fertet)
- SIMPA : étude randomisée évaluant l'apport d'un support nutritionnel dans les carcinomes des VADS (P. Senesse, P. Boisselier)

Conférence invitée : **Evaluation des séquelles fonctionnelles ORL après traitement des cancers ORL. Application à la recherche clinique et prise en charge (V. Woizard)**

BILAN DES AUTRES ESSAIS ET PROPOSITIONS (SUITE). MODÉRATEUR C. BOREL

- STEREO-POST-OP (M. Lapeyre, J. Biau)
- ELAN Fit RT : RT-cetux ou RT seule versus RT-nivo (J. Guigay, C. Mertens, C. Ortholan)
- TPFm en induction versus TPF (J. Fayette)
- TOPNIVO (C. Even)
- Cavum : Etude multicentrique de désescalade de dose (Y. Tao)
- ADJORL1 : Nivo ou Nivo-ipi après chirurgie de rattrapage (F. Janot)
- SANTAL 2 (APSINSAL) : (FR Ferrand)

11h00 > 13h00

PARTIES SPÉCIFIQUES GORTEC ET GETTEC (SESSIONS SÉPARÉES)

POUR LE GORTEC : MODÉRATEUR P. BOISELIER

- PHRC ETOILE (P. Pommier)
- Dossier médical commun structuré en RT des tumeurs des VADS (S. Guihard)
- Création groupe experts AQ RT (Y. Tao, J. Thariat)
- Homogénéisation des pratiques en termes de radiothérapie (A. Coutte)
- Groupe physiciens : travaux en cours sur la radiothérapie Adaptative (A. Badey)

POUR LE GETTEC :

- Les manifestations prévues :
- Journée des jeunes chirurgiens : recherche clinique et rédaction médicale 31/3/17 (Lyon)
- préparation de la session / Atelier lecture critique d'article en cancérologie des VADS à session méthodologique :
- suivi des précédents projets et propositions
- Discussion et répartition des prochains travaux rétrospectifs voire prospectifs :
- SFCC : 2017 Nancy - Adénopathies prévalentes
- SFCC : 2018 Brest - cancers multiples et deuxième cancers
- SFORL et participations aux autres congrès

ÉTUDES EN COURS :

- Étude SURVEILORL (Temam)
- RDR (F. Jegoux)
- PET (M. Hamoir)

ACTUALITÉS DU GETTEC

MARIA LESNIK, STÉPHANE TEMAM

Chirurgie Robotique en ORL :

Le robot chirurgical, technique développée depuis 10 ans en ORL, est à disposition dans un nombre croissant de centres. À l'occasion des sessions GETTEC des journées de l'intergroupe du 8 et 9 décembre 2016, Sylvain Morinière (Tours) et Renaud Garrel (Montpellier) sont revenus longuement sur l'expérience française. S. Morinière a présenté le bilan - historique et perspectives - de la chirurgie robotique des cancers des VADS par voie transorale. Le robot apporte des avantages certains sur les T1/T2 bien sélectionnés, permettant une meilleure gestion et une moindre incidence des effets secondaires, ainsi qu'une épargne de radiothérapie. Le développement du Single Port et d'un système dédié à l'ORL pourra permettre d'augmenter encore l'apport du robot en ORL. Il y a néanmoins encore de nombreuses questions auxquelles on répondra par des études rétrospectives et prospectives dans le cadres de projets communs : stratégies thérapeutiques, mise à plat des indications, études médico-économiques, étude d'actes spécifiques (comme les lambeaux libres). Le groupe « Robot » au sein du GETTEC permet une base de données multicentrique pour monter des études rapidement publiables (Razafindranaly V et coll. 2015, PMID : 26891530 ; Aubry et coll. 2016, PMID 26559537 ; Razafindranaly V et coll. 2016, PMID : 26435046). Des projets d'évaluation médico-économique sur cette thématique dans le cadre du prochain appel d'offre PRME-K-2017 sont à prévoir.

R. Garrel a fait une mise à jour sur la chirurgie thyroïdienne Robot-assistée dont l'indication privilégiée est pour l'instant la chirurgie de nodules bénins, une totalisation nécessitant de trop grands décollements. Elle permet un gain esthétique évident et un confort chirurgical (excellente visualisation des nerfs récurrents, facilités d'hémostase et de dissection). Néanmoins, l'évaluation du microcosting est nécessaire, en comparaison avec le coût des loboisthmectomies par une étude prospective.

Société Française de Chirurgie Cervico-Faciale :

En 2016, les thématiques « reconstruction / séquelles » ont permis de lancer un grand nombre d'études multicentriques sous l'égide du GETTEC, aboutissant à 8 communications au congrès de la SFCCF des 25-26 novembre 2016. La mobilisation de moyens humains et de transmission de données entre les centres participants a été très importante et un grand nombre de présentations peuvent aboutir sur des publications pour lesquelles le GETTEC propose une aide à la finalisation.

Les thématiques de la SFCCF 2017 (chirurgie minimal-invasive / adénopathies prévalentes) et 2018 (tumeurs multiples et second cancer / sujets âgés) motivent la mise en route d'études rétro et prospectives et multicentriques dans le cadre du GETTEC.

Études débutantes :

ÉTUDE TORPHYNX (P. Gorphe, IGR)

L'étude TORPHYNX de phase II s'intéressant aux T1-2/N0-1 traités par chirurgie transorale devrait ouvrir dans les prochains mois dans le cadre du GETTEC. Cet essai est alternatif à l'étude BESTOF de l'EORTC, étudiant de manière non randomisée et en prospectif la chirurgie transorale vs l'IMRT, avec un financement PHRC permettant de financer les ARCs. Le critère de jugement principal est l'étude de la déglutition (MDADI), les objectifs secondaires sont nombreux : médico-économiques, QoL EORTC, DFS.

L'objectif est d'inclure 150 patients sur 3 ans, atteints d'un cancer opérable localisé dans l'oropharynx à l'exclusion du voile et de la paroi postérieure. La chirurgie transorale première associée aux curages nécessaires sera comparée à l'IMRT +/- chimiothérapie concomitante. Le suivi sera conforme aux recommandations habituelles sur 5 ans. Les résultats seront analysés après stratification

pTNM, p16, et localisation. S'agissant d'une étude prospective de soins courants, une note d'information seule ou une feuille de consentement signées seront suffisantes.

SURVEILLORL : étude randomisée de comparaison de la survie globale en suivi conventionnel versus intensif.

Cette étude multicentrique va comparer de manière randomisée une surveillance standard, conforme aux guidelines à une surveillance clinique et d'imagerie intensifiée. L'étude médico-économique fait partie de l'analyse. Le nombre de patients nécessaires est de 1000. Le PHRC étant obtenu, l'étude débutera prochainement.

Études terminées, résultats à paraître :

DepistORL (IGR) : surveillance de l'état de santé ORL de personnes à risque de lésions cancéreuses pendant 5 ans.

L'étude est finie (fin des 5 ans de suivi : 1993 sujets inclus au 31/10/2011), l'analyse des données est en cours et la publication à venir.

Session de méthodologie :

Lors de la réunion de l'intergroupe de décembre 2015 a eu lieu la première session de méthodologie du GETTEC. Elle a permis de faire avancer différents projets d'études :

- Pierre Demez, étude prospective et multicentrique de l'impact de la prise en charge psychologique sur les phénomènes anxiodépressifs des patients traités pour un cancer des VADS : le travail est en cours, avec un problème de standardisation de la prise en charge.
- Agnès Dupret-Bories, essai de phase II randomisée visant à évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction dans le traitement des cancers ORL inextirpables d'emblée : lettre d'intention non retenue au PHRC, les experts ont diminué l'objectif de survie entraînant une augmentation de la cohorte, et se pose le problème du choix de chimiothérapies. Projet pour l'instant en *stand-by*.
- Un nouveau projet est la cryothérapie sur les adénopathies inopérables ou non réirradiables, sans traitement curatif proposable. Soumis au PHRC interrégional et la phase I va pouvoir débuter.
- David Blanchard, suivi de cohorte des cancers de l'oropharynx ciblant la survenue d'événements pulmonaires : projet actuellement peu modifié, une réflexion sur les outils à développer, avec V. Woisard serait à mener.
- Duc Trung Nguyen, étude prospective multicentrique de l'extension locale du neuroblastome olfactif en vue de préciser la classification T : le projet aboutira après rapprochement avec le REFCOR.

Une session de méthodologie a eu lieu également en décembre 2016 permettant de faire avancer deux projets.

JOURNÉE DES JEUNES CHIRURGIENS : 31 mars 2017

Suite au succès de la journée du 1^{er} avril dernier « Formation, parcours, et recherche clinique et fondamentale en cancérologie tête et cou », une nouvelle journée organisée par le GETTEC est prévue le 31 mars 2017, avec pour thème « Essais thérapeutiques en cancérologie tête et cou en 2017 : la rédaction scientifique et l'analyse bibliographique ». Elle s'adresse aux internes en fin de parcours et aux jeunes CCA/assistants et bénéficie du soutien du Collège d'ORL et du laboratoire Merck.

Contact:

stephane.temam@gustaveroussy.fr
maria.lesnik@gmail.com

Virginie WOISARD

woisard.virginie@iuct-oncopole.fr

L'évaluation des séquelles fonctionnelles ORL après traitement des cancers ORL

Application à la recherche clinique et prise en charge

Introduction

Parallèlement à l'augmentation de la survie obtenue par les progrès thérapeutiques en cancérologie ORL, les séquelles fonctionnelles dévoilent leurs caractères potentiellement évolutifs avec un risque accru de complications tardives. Les déficits à l'origine de ces séquelles intéressent le carrefour aérodigestif, le cou, les zones de prise de lambeau et peuvent être systémiques avec les traitements médicaux (chimiothérapie, thérapies ciblées). (Chabolle F. *Complications et Séquelles des Traitements en Cancérologie ORL*, Elsevier Masson, Paris, 2013, 187p). Ainsi, à la multiplicité des fonctions potentiellement concernées, l'intégration dans l'évaluation de la dimension temporelle s'impose (Christianen ME et al. *Patterns of long-term swallowing dysfunction after definitive radiotherapy or chemotherapy* *Radiother Oncol.* 2015;117:139-44).

Le cadre conceptuel des séquelles

La notion de séquelle fonctionnelle est associée à celle de handicap. Après une première proposition de définition faite par un groupe de travail de l'OMS en 1980 (Classification Internationale des Handicaps) sur les conséquences des maladies, se sont confrontés deux courants : un courant

«médical» qui définissait le handicap comme la conséquence d'un état pathologique (maladie ou accident) et un courant «anthropologique» qui considérait que le handicap était la résultante de la confrontation d'un être humain avec son environnement. Ils ont donné naissance à un projet adopté par l'Assemblée Mondiale de l'OMS sous le nom de «Classification internationale des fonctionnements, des handicaps et de la santé» (CIF) en 2001.

Cette classification donne le cadre conceptuel des séquelles fonctionnelles et a impulsé la recherche d'outils de mesure dont la notion de qualité de vie (figure 1). Elle permet de comprendre :

- qu'il y a toujours plusieurs niveaux d'évaluation : du déficit, aux conséquences fonctionnelles et à l'impact sur la vie quotidienne des patients ;
- que pour chaque déficit les conséquences fonctionnelles sont spécifiques et doivent interroger des dimensions propres à ces spécificités.

Qualité de vie et Résultats rapportés par le patient (Patient-reported Outcomes) :

Les échelles de qualité de vie ont été largement adoptées en cancérologie avec en Europe l'initiative de l'EORTC. Si ces échelles sont fondamentales pour connaître le retentissement sur la vie du patient, elles ne permettent pas de faire les liens entre les déficits et l'impact de leurs conséquences sur la vie des personnes. Cela a conduit à la création de questionnaire de qualité de vie relative à une pathologie ou un déficit fonctionnel incluant des échelles de symptômes (déficit), de fonctionnement (incapacité) et d'autres questionnaires visant les besoins des patients

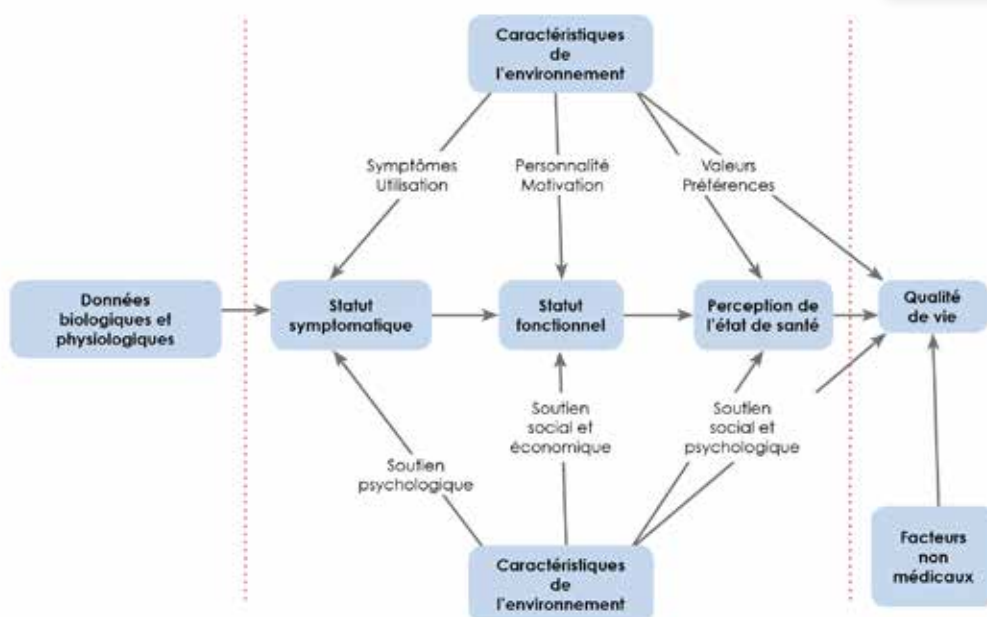


Figure 1 : relations entre les différentes mesures des résultats pour les patients dans le concept de la qualité de vie dépendant de la santé (d'après Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. *Quality of life research in head and neck cancer : A review of the current state of the science. Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2007;62:251-267).

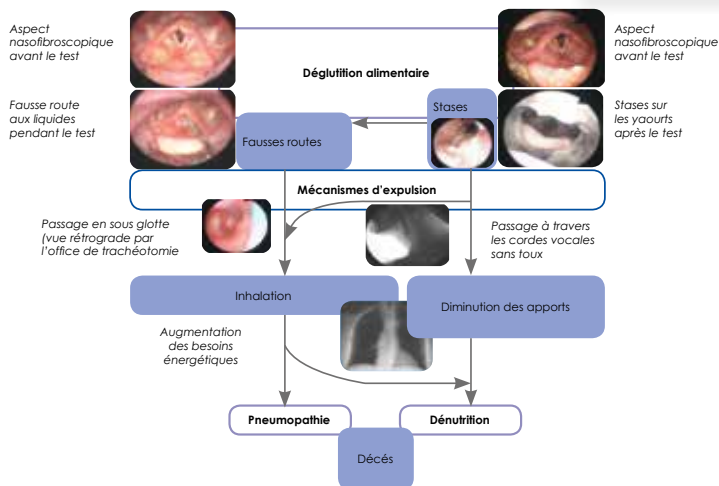


Figure 2 :
physiopathologie
des troubles de
la déglutition.

(Mercieca-Bebber RL, et al. Patient-reported outcomes in head and neck and thyroid cancer randomised controlled trials: A systematic review of completeness of reporting and impact on interpretation. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;56:144-61). Ces questionnaires sont indispensables pour relativiser ou compléter la perception médicale et connaître l'impact psychosocial des séquelles (sur les activités et la participation dans le concept de la CIF). Mais tous ces outils (quels qu'ils soient) doivent pour une utilisation et une interprétation fiable posséder de bonnes propriétés psychométriques notamment en termes de reproductibilité en respectant pour la recherche le consensus international (Mokkink LB, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:737-45). En cancérologie ORL, les 2 questionnaires validés les plus adaptés sont l' EORTC QLQ C30 (complété par le module QLQ-H&N35) et le UW-QOL (University of Washington

Quality of Life Questionnaire). Cependant ces outils ont un intérêt limité dans le temps. Ils ont une valeur explicative qu'en connaissance des résultats du questionnaire à l'état de base et ils perdent leur pertinence avec la distance par rapport à la maladie initiale par modification des «valeurs et préférences» et facteurs non médicaux (figure 1). Ainsi, quelle que soit la fonction à évaluer, il faudra tenir compte du caractère multidimensionnel et choisir la ou les dimension(s) à mesurer en fonction de l'objectif de la recherche.

Déglutition

La spécificité de la déglutition est liée à son double rôle dans les fonctions de nutrition et de protection de voies aériennes avec la gestion des sécrétions endogènes. Ainsi, l'altération de la déglutition alimentaire est souvent associée à la perte des réflexes de protection comme la toux. Cela favorise la survenue d'inhalations dans les poumons des aliments et des sécrétions endogènes sans ou avec très peu de symptômes ressentis par le patient et explique une dégradation souvent progressive avec un mécanisme d'auto aggravation à partir d'un seuil de sévérité (figure 2). Ce phénomène est d'autant plus «silencieux» et insidieux que les patients ont été traités par (chimio) radiothérapie à l'origine de déficits sensitivo-moteurs avec une estimation entre 40 et 80% de fausses routes diagnostiquées sous nasofibroscopie (Eisbruch A, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:23-8 ; Nguyen NP, et al. *Oral Oncol* 2006;42:374-80, Schwartz DL, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:1356-65). La problématique de l'évaluation avec les différentes dimensions à explorer en fonction des objectifs est synthétisée dans le **tableau 1**. En ce qui concerne le vécu des patients, seul le SWALL QOL est un questionnaire de qualité de vie. Les autres questionnaires interrogent les symptômes, les conséquences fonctionnelles et les aspects psychosociaux. L'évaluation de la sévérité nécessite des explorations dominées par les tests de déglutition sous nasofibroscopie ou vidéofluoroscopie. Elles soulèvent la question des protocoles d'examen.

Tableau 1 : les
évaluations des
différentes dimensions
à explorer en
fonction des objectifs
de recherche.

Vécu du patient	Degré de sévérité	Complications
Swall QoL McHorney CA et al. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. <i>Dysphagia</i> 2002;17(2):97-114	Ascension laryngée Paik NJ et al. Movement of the hyoid bone and the epiglottis during swallowing in patients with dysphagia from etiologies. <i>J electromyography and kinesiology</i> 2008;18:329-335	FOIS Cray MA et al. Initial Psychometric Assessment of a Functional Oral Intake Scale for Dysphagia in Stroke Patients. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i> . 2005 août;86(8):1516-1520 Etat nutritionnel
MDADI DHI DyHI Woisard V, Sordes F. Health Related Quality of Life and Oropharyngeal Dysphagia. <i>J of Gastroenterology and Hepatology Research</i> 2014;3	Score de Stase Farneti D. Pooling score: an endoscopic model for evaluating severity of dysphagia. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital</i> 2008;28:135-140	Scanner thoracique basse dose
EAT-10 Belafsky PC et al. Validity and reliability of the eating assessment tool. <i>Ann of oto rhino laryngol</i> 2008;117:919-924	Score de fausses routes = Penetration Aspiration Scale (PAS) Rosenbek JC et al. A penetration-aspiration scale. <i>Dysphagia</i> 1996;11:93-98	Scintigraphie de la déglutition
	Score de sévérité global DOSS O'Neil KH et al. The Dysphagia Outcome and Severity Scale <i>Dysphagia</i> 1999;14:139-145 OPSE Logemann JA et al. Oropharyngeal swallow efficiency. The Relationship Between Observations and Measures of Oral and Pharyngeal Residue from Videofluorography and Scintigraphy. <i>Dysphagia</i> . 2005 ; 20(3): 226-231.	

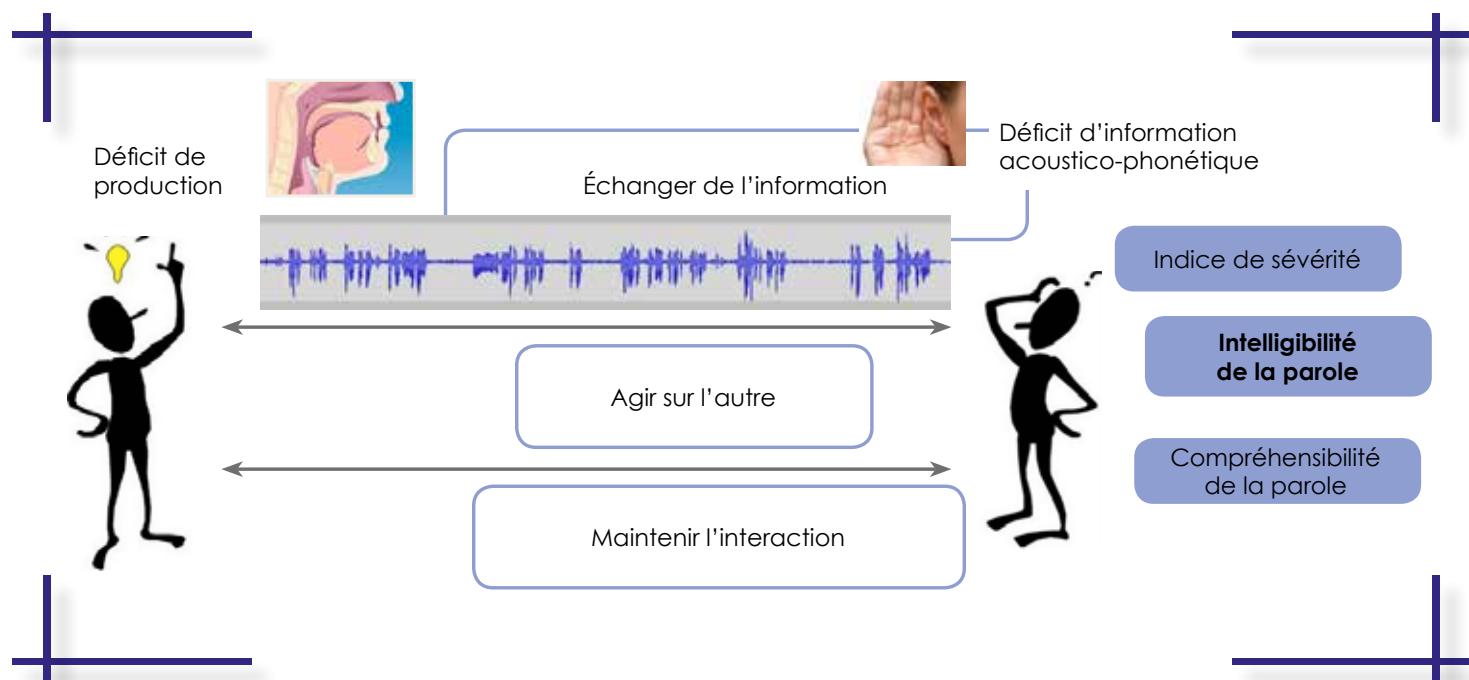


Figure 3 :

L'impact des troubles de la production de la parole.

En l'absence de protocole standard, la question des textures peut être réglée par l'*International Diet Dysphagia Standardisation Initiative* (<http://iddsi.org>). La recherche de fausses routes peut être faite à l'aide d'un simple transit pharyngo œsophagien en utilisant une version simplifiée de l'échelle PAS. L'évaluation des complications relève des champs de la pneumologie et de la nutrition.

Il est important de retenir que du fait du caractère insidieux des troubles de la déglutition, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité du trouble et les échelles de symptômes. De manière générale les mesures de qualité de vie ont tendance à s'améliorer quelles que soient les modalités de prises en charges et ceux malgré une majoration de la sévérité du trouble.

Phonation

La spécificité des troubles de la voix et/ou de la parole repose dans le fait que la perception du résultat se situe dans l'oreille d'autrui avec un impact à plusieurs niveaux

allant du simple échange d'information au besoin d'agir sur l'autre et de pouvoir interagir (**figure 3**).

Malgré la complexité des explorations nécessitant des protocoles d'enregistrement et pour la cotation des jurys d'écoute, des outils simples peuvent être utilisés. Les questionnaires de qualité relatifs à la voix et la parole et les mesures de sévérité par des échelles visuelles analogiques ont été validés en cancérologie. Par contre les tests de compréhension et de communication sont des outils issus de la neurologie (**tableau 2**).

Conclusion

L'évaluation des séquelles en cancérologie ORL ne peut pas être réalisée globalement. Elle est intrinsèquement multi-dimensionnelle et demande pour la recherche une expertise pour le choix des modalités d'évaluation en rapport avec les objectifs des études. Mais les outils validés sont suffisamment nombreux et accessibles pour permettre une intégration systématique dans les essais cliniques.

Tableau 2 :

Les évaluations des différentes dimensions à explorer en fonction des objectifs de recherche.

Vécu du patient	Degré de sévérité	Complications
VHI Verdonck-de Leeuw IM et al Validation of the Voice Handicap Index by Assessing Equivalence of European Translations. <i>Folia Phoniatr Logop.</i> 2008;60:173-178	Indices de sévérité Dejonckere Ph et al. Implementation of the European laryngological Society (ELS) – Basic protocol for assessing voice treatment effect. <i>Rev Laryngol Otol Rhinol</i> 2003;124:279-83	Échelles de communication
SHI Rinkel RN, et al. Speech handicap index in patients with oral and pharyngeal cancer: better understanding of patients' complaints. <i>Head Neck</i> 2008;30(7):868-74.	Mesure de l'intelligibilité de la parole Woisard V, Lepage B. Difference between the degree of intelligibility and the degree of severity. perception of speech disorders : <i>Audiological Medicine</i> 2010;00:1-8	

L. MARTIN, Le Havre

ETUDE 2008-01

Âge	40 à 75 ans	moyenne = 61 ans	médiane = 61 ans
Sexe	43 hommes	5 femmes	
Intervalle T. initiale - second traitement	0,5 à 35 ans	médiane = 5 ans	
Type d'évolution	Récidive : 41 (85%)	Deuxième localisation 7 (15%)	
Volumes irradiés	Tumeur exclusive 24 (60%)	Ganglionnaire 8 (20%)	T+N 8
Localisations	Oropharynx 25	Hypopharynx 3	larynx 1 autre 6
Taille lésionnelle	13 à 70 mm	médiane : 35 mm	

Tableau 3 :
population
incluse dans
l'étude 2008-01

Laurent Martin
l.martin.oncorad-lehavre@orange.fr

L'essai clinique de réirradiation GORTEC 2008-01 a inclus d'octobre 2010 à octobre 2014. Il testait la faisabilité et l'efficacité d'un protocole associant réirradiation à la dose de 66Gy en bifractionné et cetuximab hebdomadaire. L'objectif primaire était le taux de réponse complète avec un taux cible de 51%, pour un taux de référence de 41%, celui de l'étude de R. DE CREVOISIER. Le recul minimum est à présent de plus de deux ans.

La population est de 50 inclus avec 48 éligibles (tableau 3). Il y a un malade perdu de vue.

Finalement, 41 décès ont été relatés dont 3 par toxicité tardive (hémorragie), aucun par toxicité aiguë, 28 par progression tumorale et 10 par autres causes. La compliance tant à la radiothérapie (90%) qu'au cetuximab (79%) a été bonne.

En termes de réponse, l'objectif primaire, les résultats sont les suivants quand on prend séparément les localisations muqueuses et les localisations ganglionnaires.

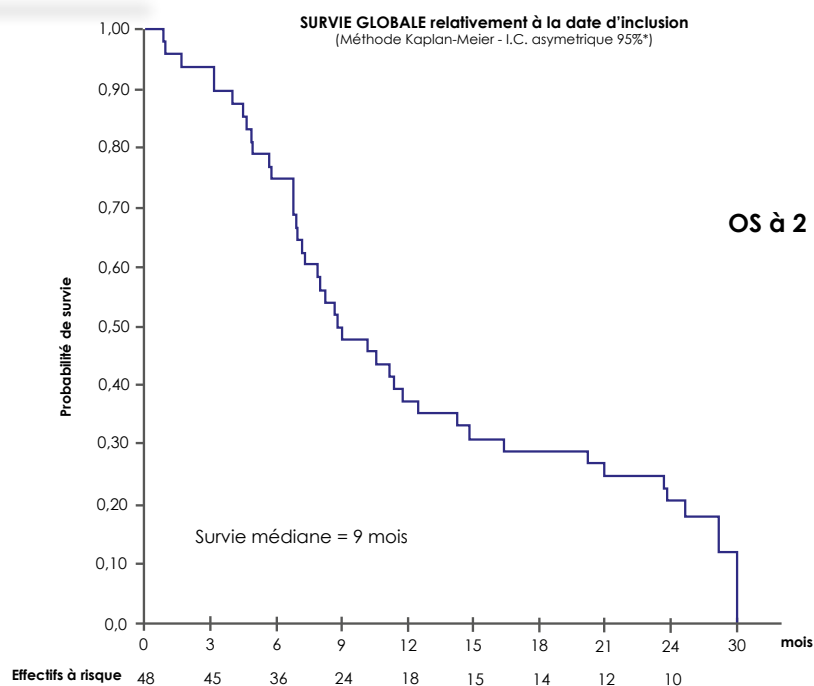
- Réponse tumorale complète : 50 %
- Réponse ganglionnaire complète : 71 %
- Réponse T+N complète : 52 %

Le terme ganglionnaire recouvre exclusivement les récidives sous forme d'adénopathies. Les récidives cervicales non ganglionnaires sont classées dans les récidives tumorales. En termes de réponses ces résultats sont satisfaisants.

En termes de survie, la médiane est médiocre calculée à 9 mois, ce qui n'apporte aucun progrès par rapport aux publications antérieures (figure 4). Par contre 22% des patients inclus sont en vie à 2 ans. Ce traitement est donc potentiellement curateur.

En conclusion, l'association d'une radiothérapie à dose curative délivrée en bifractionnée, associée au cetuximab est bien tolérée, et permet d'obtenir un taux de longs survivants à 2 ans supérieurs aux traitements palliatifs.

Figure 4 : Survie
globale dans
l'étude 2008-01.



*Rothman KJ.
Estimation of confidence limits for the cumulative probability of survival in life table analysis. J. Chronic Dis. 1978; 31: 557-560.

ESSAI DEBIO 1143-201

J. BOURHIS, Lausanne
G. WAKSI

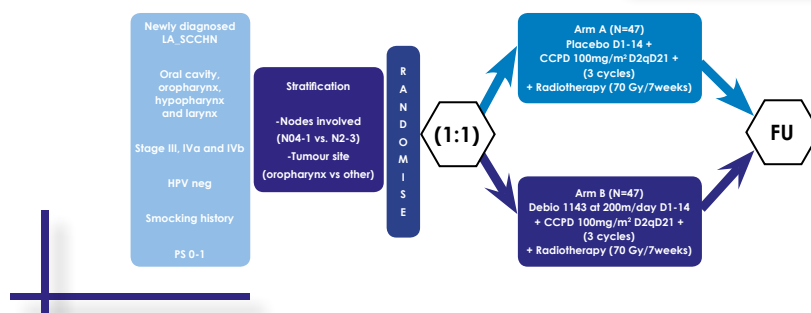
Jean BOURHIS
jean.bourhis@chuv.ch
Gabriel WAKSI
gabriel.waksi@gortec.fr

Cet essai randomisé, multicentrique de phase II, en double aveugle, évalue l'efficacité du Debio 1143 (médicament oral pro-apoptotique puissant) qui a montré une forte activité anti-tumorale soit en association avec le cisplatine, soit avec la radiothérapie (figure 5). L'objectif de cette « étude preuve de concept » est d'améliorer le contrôle locorégional à 18 mois par l'adjonction du Debio 1143 au traitement standard de chimioradiothérapie. Une hypothèse d'amélioration de 20% de la PFS (de 60% à 80%) par rapport au traitement standard a été faite. 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 est co-sponsor académique. L'étude a débuté en janvier

2016 et 67 patients ont été inclus. Bien qu'il s'agisse d'une étude complexe, elle avance à un rythme soutenu avec une formidable dynamique. Elle devrait se terminer dans les mois qui viennent. Un grand merci à tous les participants et tout particulièrement aux Drs Tao, Sun, Kaminski, Sire, Martin, Coutte, Pointreau, Letourneau, Alfonsi, Boisselier, Clatot, Delors, Rolland, Villa, Biau et Salemkour.

Figure 5 :
Schéma de
l'essai DEBIO
1143-201



PEMBRORAD

J. BOURHIS, Lausanne
G. WAKSI

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

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. Son activité anti-tumorale a été démontrée dans le traitement de mélanomes, du poumon (AMM aux USA et en Europe) et de nombreux autres cancers.

Chez des patients atteints de cancers ORL en rechute ou métastatiques, le pembrolizumab a montré des taux de réponses tumorales élevés soulignant l'importance de tester cet anticorps pour les carcinomes localement avancés.

L'étude pembroRad est un essai de phase II, randomisé, multicentrique, 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 essai assez unique testant le pembrolizumab uniquement en concomitance avec la radiothérapie sans composant adjuvant. L'objectif principal est d'évaluer le taux de contrôle locorégional à 15 mois. Le design est présenté à la figure 6 suivante :

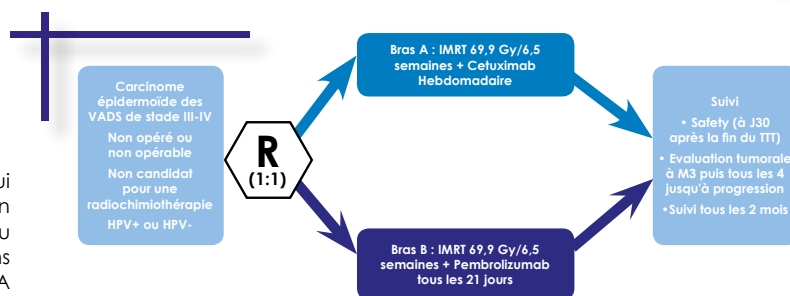
Cet essai est associé à une étude biologique qui a pour objectif principal d'explorer les corrélations potentielles entre les résultats du traitement et l'environnement immunitaire.

Un total de 15-20 centres sont prévus (France et Suisse) avec l'inclusion de 114 patients sur 12 mois.

L'étude a débuté il y a quelques mois et 32 patients ont été inclus. Elle devrait se terminer dans les mois qui viennent. Un grand merci à tous et tout particulièrement aux centres du Havre (Dr Martin : 1/4 des inclusions !), Lorient, Poitiers, Le Mans, Amiens, Nancy, Grenoble, La Roche/Yon, Strasbourg, Dijon ...

D'autres centres vont nous rejoindre et en particulier l'IGR avec le Dr Tao ... !

Figure 6 :
Schéma de
l'essai
PEMBRORAD



J. GUIGAY, Nice
C. MICHEL, Nice

ESSAI TPExTReME

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) soutenu par Merck et comparant, en 1^{ère} ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants, le schéma de référence EXTREME au schéma TPEx (figure 7). Le critère principal est la survie globale.

Quatre cent seize patients étaient prévus pour une puissance de 80% (HR = 0.72).

Le comité de pilotage de l'étude a pris la décision de poursuivre les inclusions jusqu'à 540 patients pour augmenter la puissance de l'essai à 88%. La fin des inclusions est donc reportée à octobre 2017.

Par ailleurs, une analyse intermédiaire de futilité est prévue sur la survie globale en février 2017.

La mise en place et le monitoring des centres étrangers sont assurés par ASCOPHARM (Espagne) et AIO (Allemagne).

Une étude ancillaire médico-économique multi-pays est prévue.

En 26 mois d'inclusion, 381 patients ont été randomisés par 45 centres français (302 patients), 10 centres espagnols

(47 patients) et 10 centres allemands (33 patients). Bravo et merci à tous pour cette remarquable implication des centres français. Deux centres supplémentaires sont en attente d'ouverture en France.

L'âge médian des patients inclus est de 60 ans. Plus de 64% des patients présentaient un PS à 1 et plus de 60% étaient traités dans le cadre d'une maladie métastatique +/- rechute locorégionale. La distribution des localisations tumorales initiales au niveau de l'oropharynx est différente dans les 2 bras (bras EXTREME : 35% ; bras TPEx : 47%) et 11,5% avaient reçu du cetuximab antérieurement. La courbe d'inclusion est présentée dans la figure 8.

Pharmacovigilance et IDMC

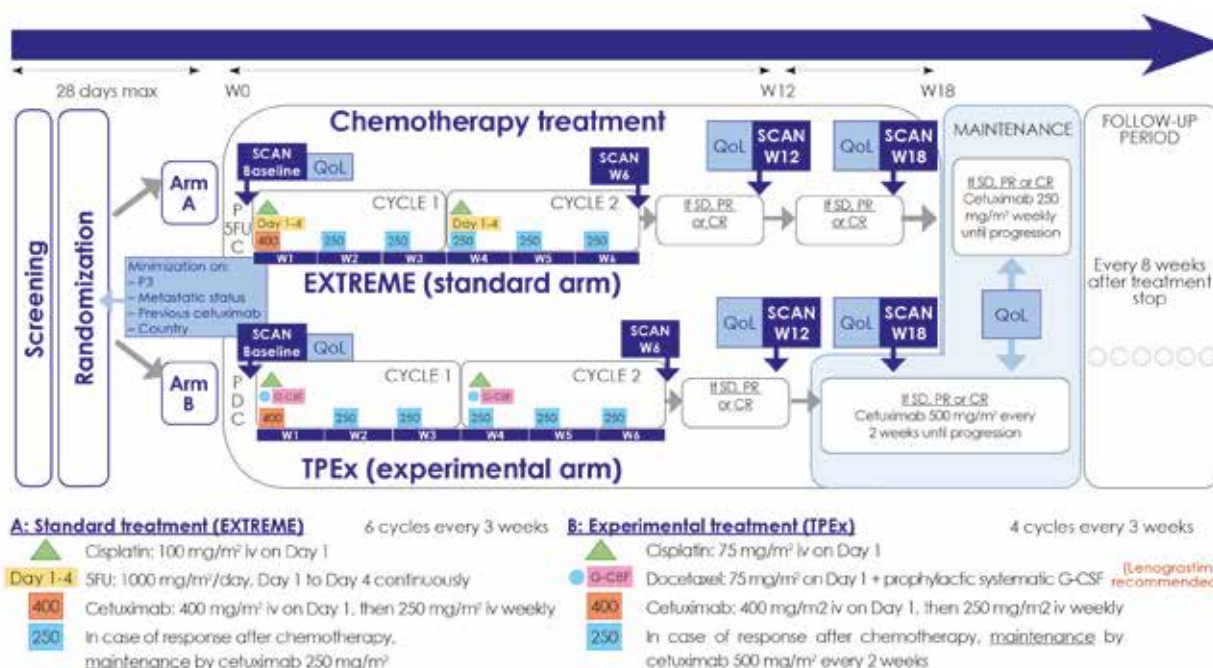
Les données de pharmacovigilance et la revue de l'IDMC ne donnent pas d'alerte de toxicités. Le prochain IDMC est prévu au printemps.

Monitoring – Qualité des données

Différents documents sont disponibles afin d'aider à minimiser ces déviations : ordonnances types 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 9 présente les déviations constatées sur les patients français.

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



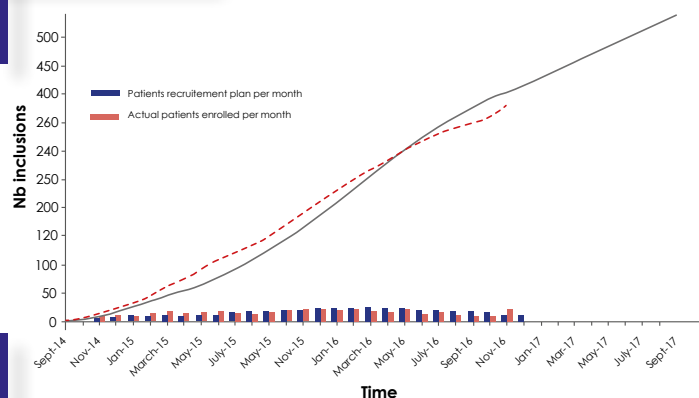


Figure 8 :
courbe d'inclusion
TPEXtreme et
répartition des
inclusions en France

Figure 9 :
Déviations
constatées sur
le monitoring
de 154 patients
français

Type déviation	Nombre (%)	Tendance
Procédures et examens de l'étude non faits incomplets (examens bio, scanners, ECG, questionnaires)	70,6%	En baisse
Administration du traitement à l'étude (switch sans avis coordonnateur, modifications de doses non protocolaires, schéma d'administration non protocolaire, G-CSF non administrés)	20,5%	En baisse
Déclaration d'EIG hors délais	2,9%	En baisse
Dates des visites/examens hors des délais du protocole	1,5%	En baisse
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)	1,5%	En baisse
Consentement éclairé	0,6%	En baisse
Randomisation (erreur de stratification sur : maladie métastatique/localement avancée)	0,4%	En baisse

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.
- Administration cetuximab en Maintenance :
Extreme = 250 mg/m² hebdomadaire,
TPEX = 500 mg/m² tous les 15 jours.
- Attention au protocole anti-allergique à la 1^{ère} injection : corticostéroïdes (à une dose équivalente ≥ 8mg dexaméthasone IV ou per os) et un antihistaminique H1 IV ou per os, à un dosage standard.
- 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.
- Données à saisir d'ici fin janvier 2017 : en priorité, statut vital de tous les patients aux dernières nouvelles.

ESSAI GORTEC 2010-02 BIBW 2992 (AFATINIB)

S. RACADOT, Lyon

Séverine RACADOT
severine.racadot@lyon.unicancer.fr

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

épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. L'objectif principal de l'étude est de démontrer la supériorité d'un traitement de maintenance de 12 mois par BIBW 2992 par rapport à un placebo, après une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante par cisplatine, sur l'amélioration du taux de survie sans maladie (DFS) à 2 ans.

Figure 10 :
Nouveau design
de l'essai 2010-02

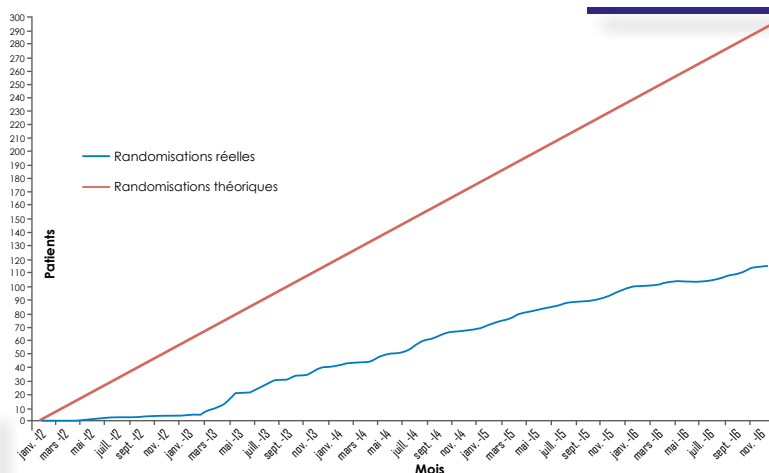


Figure 11 :
Inclusion
totale dans
l'essai 2010-02

Les modalités de traitement sont les suivantes (figure 10) :

- 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. Au premier décembre 2016, le nombre de patients randomisés est de 116 (figure 11).

Au total, sur les 116 patients randomisés, 63 patients ont arrêté prématurément le traitement de l'étude, 40 patients ont eu 1 an de traitement de maintenance, 13 patients sous toujours sous traitement. Au total, 23 patients randomisés ont présenté une maladie progressive.

Sur les 63 patients qui ont arrêté le traitement, il s'agissait soit de toxicités attendues (diarrhée, asthénie, 25 patients), soit d'une toxicité sévère (rupture d'anévrisme de l'aorte après 19 jours de traitement, 1 patient), soit d'une progression (14 patients), soit d'une grossesse du partenaire (1 patient), soit de retraits de consentement (16 patients), autres (6 patients).

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

ESSAIS ELAN ESSAIS GÉRIATRIQUES

Joël GUIGAY
joel.guigay@nice.unicancer.fr

L'étude ELAN (ELderly heAd and Neck cancer study), coordonnée par le Pr Guigay, est une étude française, multicentrique, issue de la collaboration des groupes GORTEC-intergroupe ORL, GERICO et de Gustave Roussy. Elle a reçu le support financier de l'INCa, La Ligue contre le Cancer, l'ARC (PAIR VADS 2011) et Merck 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 courant 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 12).

Le programme ELAN est ouvert aux inclusions depuis 2013 et 467/800 patients ont été inclus dans ONCOVAL

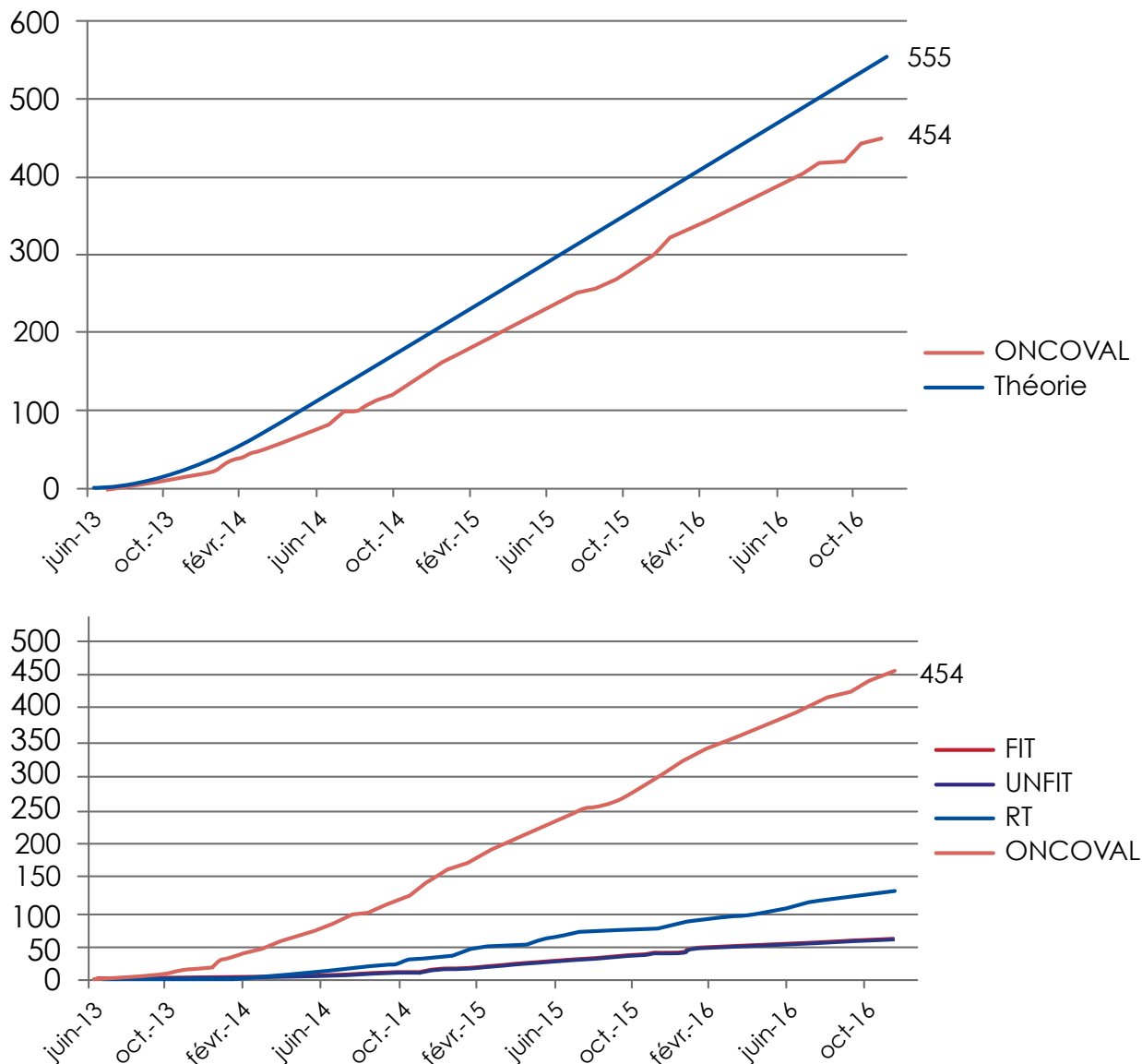


Figure 12 :
Inclusions dans
les essais du
programme ELAN.

au 07/12/2016. 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.

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 Δ ADL $\geq$ 2 points 1 mois post chimiothérapie modifiée comme suit :
Tox. $\geq$ grade 4 (39%=inacceptable) ou Δ 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 Δ ADL $\geq$ 2 points.

- Suppression de la suspension des inclusions durant l'analyse de l'étape 1 afin de préserver la dynamique d'inclusion.
- Comité de revue des toxicités le 10/12/2015 : 20 dossiers. Pas d'alertes de toxicité : le schéma EXTREME choisi semble donc adapté.

Un point sur... ELAN UNFIT

- Recrutement toujours inférieur au recrutement attendu
- Traiter vite et attention aux PS=2.
- La monothérapie est justifiée pour ces patients très fragiles.
- On est en 1^{ère} ligne : les patients moins fragiles peuvent bénéficier de 2^{ème} ligne.
- Ouverture de nouveaux centres de proximité.
- Il n'y a pas de problème inattendu 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 la question du protocole

→ Merci de vos efforts d'inclusion

Relectures centralisées

- Étude 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.

Y. POINTREAU, Le Mans

J.L. LEFEBVRE, Lille

F.ROLLAND, Nantes

G. CALAIS, Tours

O. MALARD, Nantes

ÉTUDE SALTORL

Yoann POINTREAU

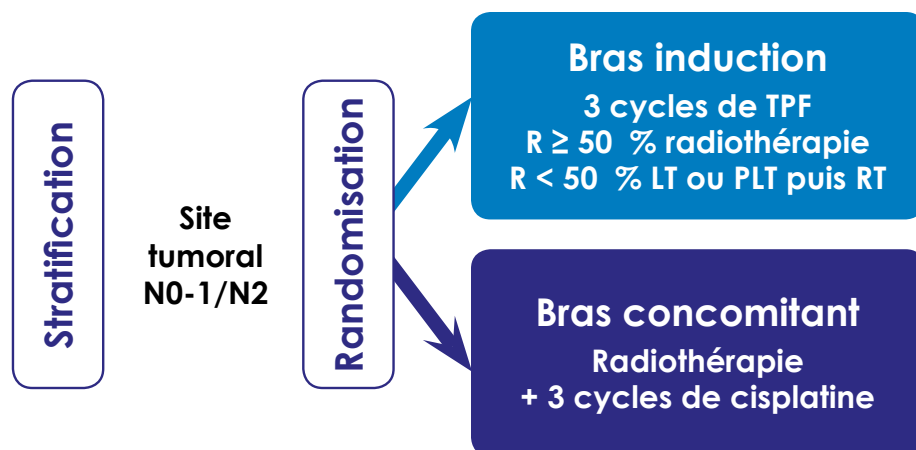
pointr_y@yahoo.fr

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

versus PF suivi de radiothérapie versus radiothérapie seule – avec bénéfice en faveur du concomitant), l'intergroupe à lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTORL.

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résécables, sans métastases à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement,

Figure 13 :
Design
de l'essai
SALTORL.



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 aiguë et tardive, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage, et la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne.

L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec 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) et possibilité d'un niveau de dose intermédiaire (63Gy en 1.8Gy/f).

Le design est présenté **figure 13**.

Il devra inclure 440 patients en 4 ans.

Les inclusions sont lancées dans 13 centres (**figure 14**) 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 retiré 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.

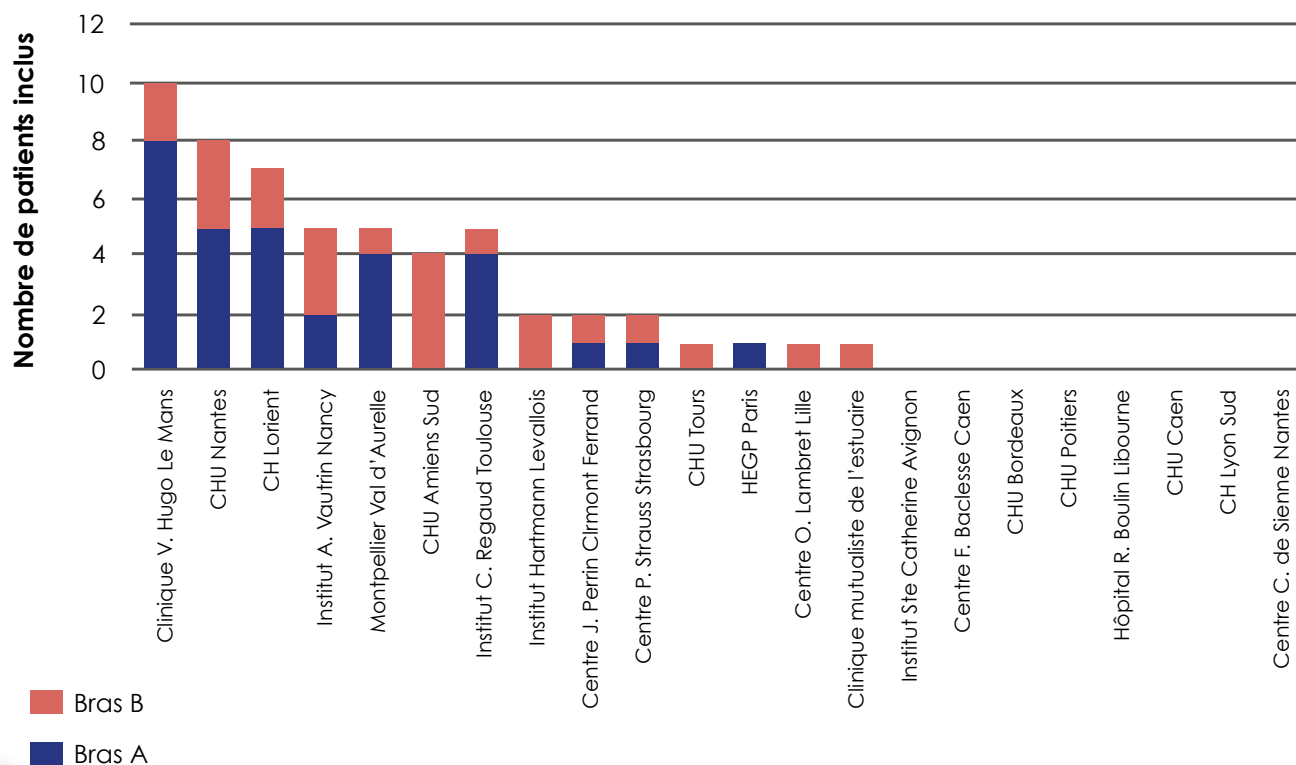
Les inclusions ont un objectif de 9 à 10 patients par mois ! Du retard est pris et nous comptons sur vos efforts pour booster les inclusions.

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 14 :
Inclusions
dans l'essai
SALTORL.

Inclusions SALTORL par centre au 25 Novembre 2016



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 design de l'étude est repris **figure 15**.

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 radiothérapie. 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).

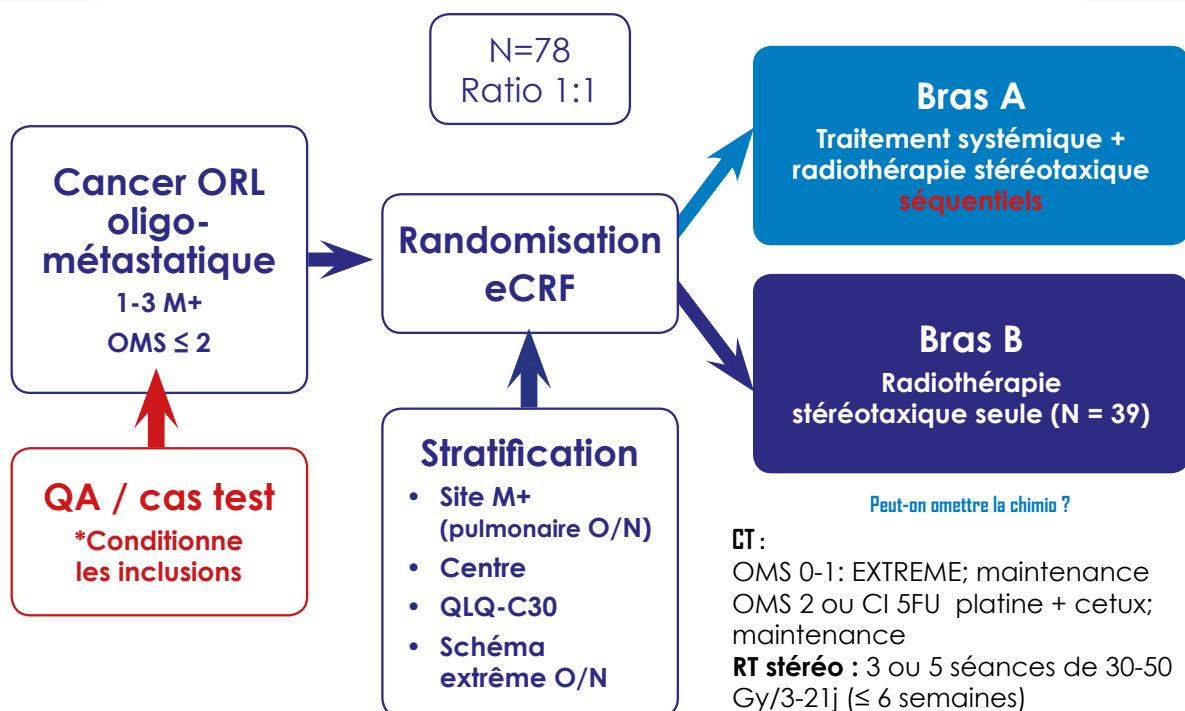
Les critères d'inclusion sont :

- 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 :

Figure 15 :
Design de
l'essai OMET



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

Dans le cas où un schéma en 3 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.

Sur 78 patients, 15 patients ont été inclus (**figure 16**).

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, avec en préliminaire la réalisation d'un cas clinique test. 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. Merci de les poster au fur et à mesure.

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

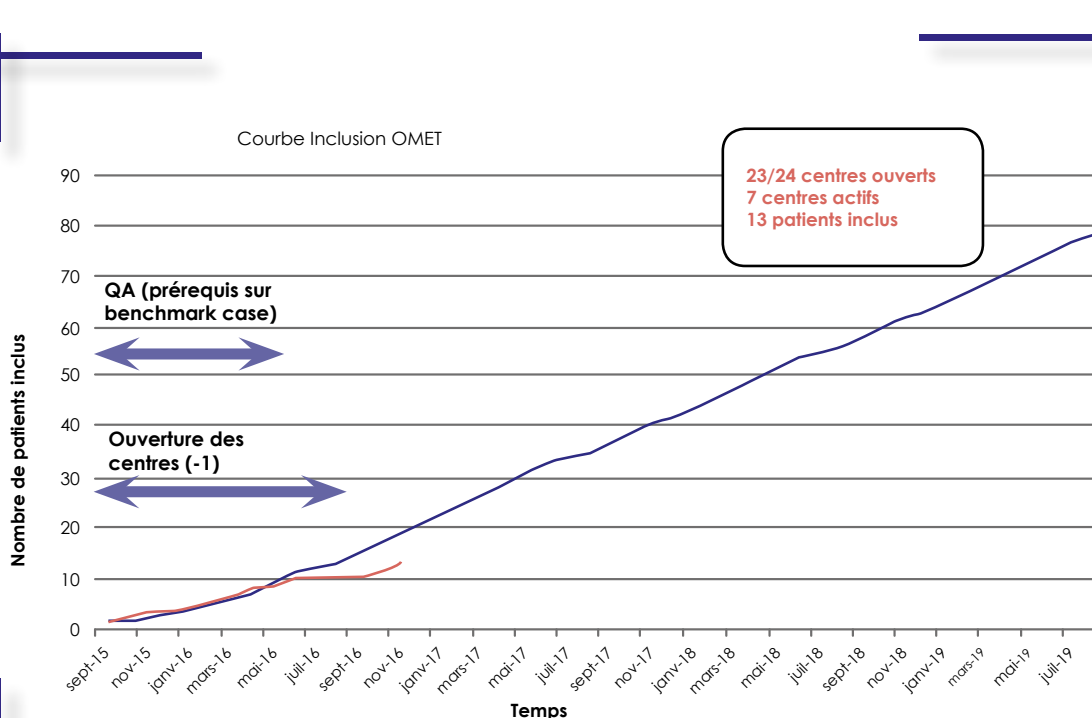


Figure 16 :
Inclusion dans
l'étude OMET.

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 de l'ASCO 2015. Effectivement, les données du registre Américain LORHAN (1) et surtout l'étude de A. Spreafico (2) semblent bien montrer que la dose minimale cumulée de cisplatine à administrer est de 200 mg/m², surtout chez les HPV-.

Afin de diminuer la toxicité, et par là même d'augmenter la dose cumulée de cisplatine administrée, nous proposons, dans un essai de phase II randomisé, de fractionner le cisplatine à raison de 25 mg/m²/j, de J1 à J4 aux semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie. Le design est représenté **figure 17**.

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

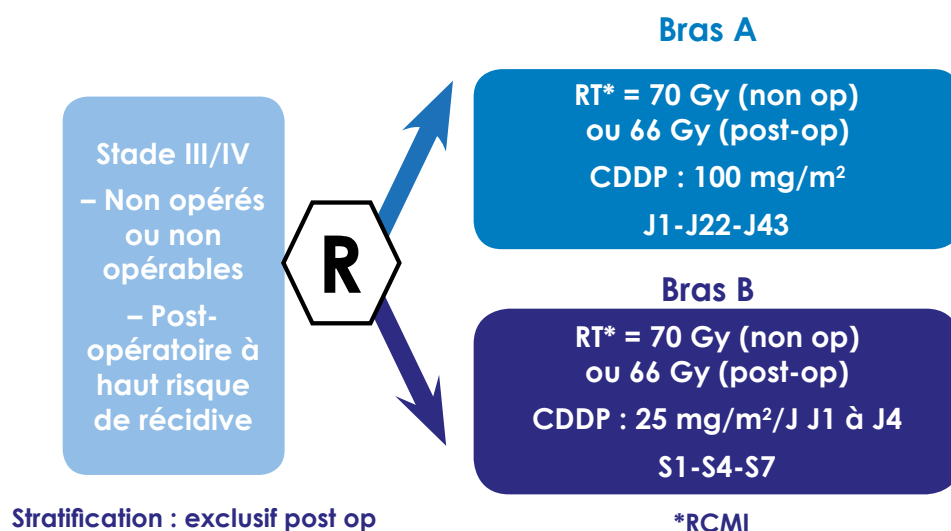
plus efficace que celle du cisplatine hebdomadaire (3). Les objectifs secondaires sont essentiellement la comparaison de la toxicité et du profil pharmacocinétique (**figure 18**). Effectivement l'efficacité du cisplatine serait plus en relation avec L'AUC qu'avec la Cmax qui elle, serait responsable de la toxicité. Le fractionnement favoriserait l'AUC.

Malgré son importance, la pharmacocinétique est optionnelle pour les centres volontaires du fait du travail requis par les manipulations préanalytiques. Les prélèvements congelés seront envoyés en une fois, à la fin de l'étude, chez le Pr Chatelut à Toulouse pour dosage du platine. 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,

Figure 17:
Design de
l'essai du CDDP
fractionné.

Schéma de traitement



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 08 décembre 2016 à l'IGR, 7 centres étaient activés (Strasbourg, Amiens, Besançon, Montbéliard, Libourne, Avignon et Toulouse) et 3 nouvelles mise en place étaient prévues : Tours, Le Mans et Dijon.

Au 01/12/2016, 45 malades avaient été inclus (Strasbourg 8, Amiens 8, Besançon 8, Montbéliard 17, Libourne 1 et Avignon 3), 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.

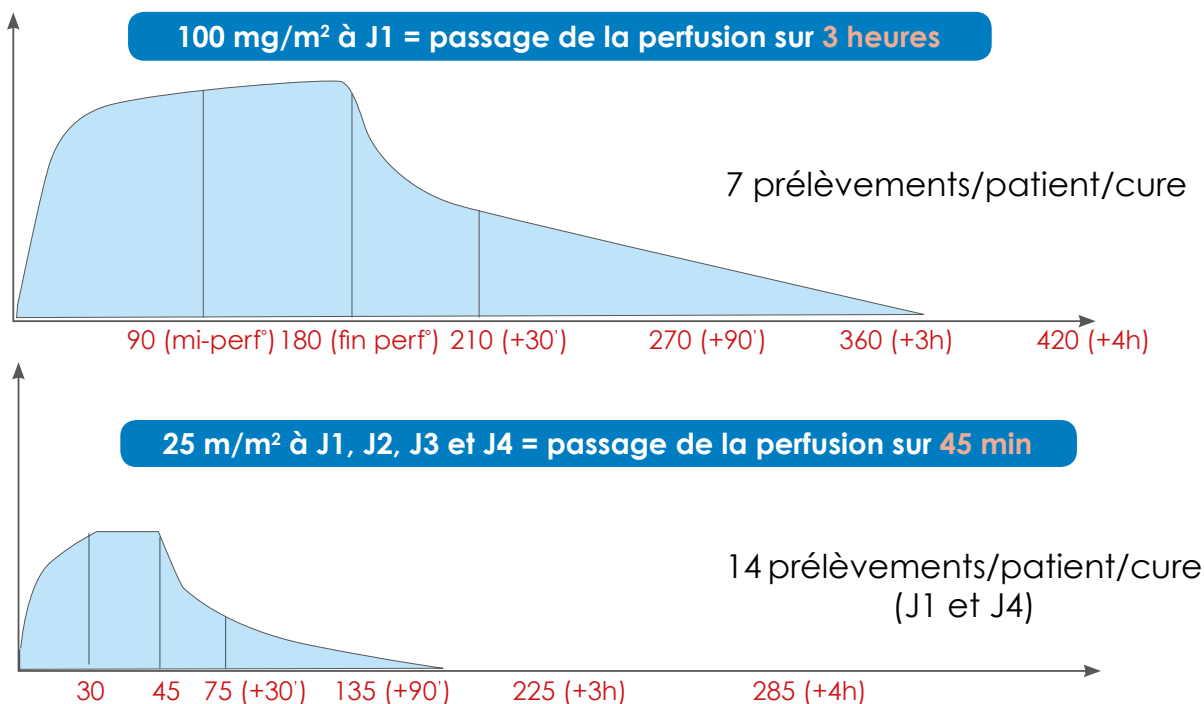
19 pharmacocinétiques ont été réalisées soit 42% des malades, ce qui est conforme aux attentes (40 pharmacocinétiques attendues soit 43%)

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 chimiopotentialisation en particulier de switch au carboplatine, mais ceci pourra être discuté au cas par cas avec l'investigateur coordonnateur.

Enfin signalons un profil de toxicité qui semble déjà favoriser le Bras B avec sur les 9 premiers malades concernés par des événements indésirables graves, 7 dans le bras A et 2 dans le bras B.

Figure 18:
Profils
pharmacocinétiques
du CDDP.



Bibliographie

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

A. COUTTE, Amiens

HARMORL HOMOGÉNÉISATION DES PRATIQUES EN RADIOTHÉRAPIE

Alexandre COUTTE

Coutte.Alexandre@chu-amiens.fr

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est un standard dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en associant une couverture optimale des volumes cibles et une protection accrue des organes à risque de voisinage en comparaison des techniques plus anciennes. La RCMI fait qu'une simple erreur (délinéation, dosimétrie, positionnement...) pourrait se solder par une mauvaise couverture des volumes cibles et un contrôle locorégional altéré.

De nombreuses publications ont permis de formaliser la délinéation des aires ganglionnaires (Grégoire Radioth Oncol 2003 2006 2014, RecoRad 2016) ou des volumes tumoraux (Lapeyre Cancer Radioth 2005 2010 2013, RecoRad 2016). Il existe, malgré cela, une grande variabilité dans le choix puis la délinéation des volumes cibles ou dans le choix de la dose et du fractionnement, d'un expert à un autre pour des cas strictement similaires. Hong et al. (Radioth Oncol 2012) ont ainsi relevé, chez 20 experts mondiaux, des différences majeures en termes

de choix des volumes à irradier, de délinéation ou de prescription de doses pour un cas T2 N1 M0 amygdalien. 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. Chaque participant renseignera un questionnaire et pourra récupérer les éléments cliniques et paracliniques nécessaires à la délinéation et à la prise de décision. Il pourra intégrer (téléchargement plateforme GORTEC), sur son TPS, les coupes DICOM puis il lui sera demandé de délinéer les GTV tumoral (GTV T), GTV ganglionnaire (GTV N) et CTVs en y adjoignant la dose.

Le groupe pilote reste composé de 4 oncologues radiothérapeutes (M.Lapeyre, Y.Pointreau, P.Boisselier et A.Coutte) qui restituera les cas précédents lors des réunions biannuelles. Les deux premiers cas concerneront un cancer supraglottique stade III et un cancer hypopharyngé stade IVa.

Cette étude observationnelle, par la participation du plus grand nombre, pourrait permettre d'homogénéiser nos pratiques et s'intégrer pleinement dans la politique de qualité indispensable aux essais GORTEC.

SANTAL

F.-R. FERRAND, Villejuif
J. THARIAT, Nice
F. JANOT, Villejuif
V. CALUGARU, Paris
A. AUPÉRIN, 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, embolies, engainements péri-nerveux, etc...) dans ce groupe multihistologies multistades (figure 19). Une chronologie des examens est proposée (figure 20).

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 ;
- RCM1 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.

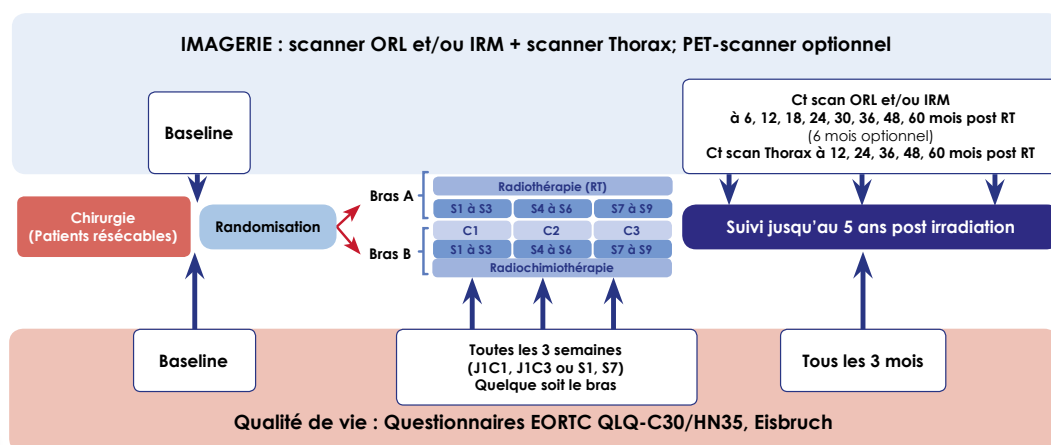
Les patients non résécables traités par radiothérapie exclusive, pourront aussi être randomisés.

L'étude fait appel à une équipe multidisciplinaire : oncologue médical, oncologue radiothérapeute, chirurgien, anatomopathologiste.

Pensez à la RCP REFCOR en cas de doute et pour présenter vos cas rares.

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

Figure 19 :
Schéma de l'étude SANTAL.



Cet essai sera également l'occasion d'analyses ancillaires chirurgicales (pronostic des tumeurs de la fente olfactive, schéma de Bordeaux pour les sinus). Une étude sur la radiosensibilité est également prévue.

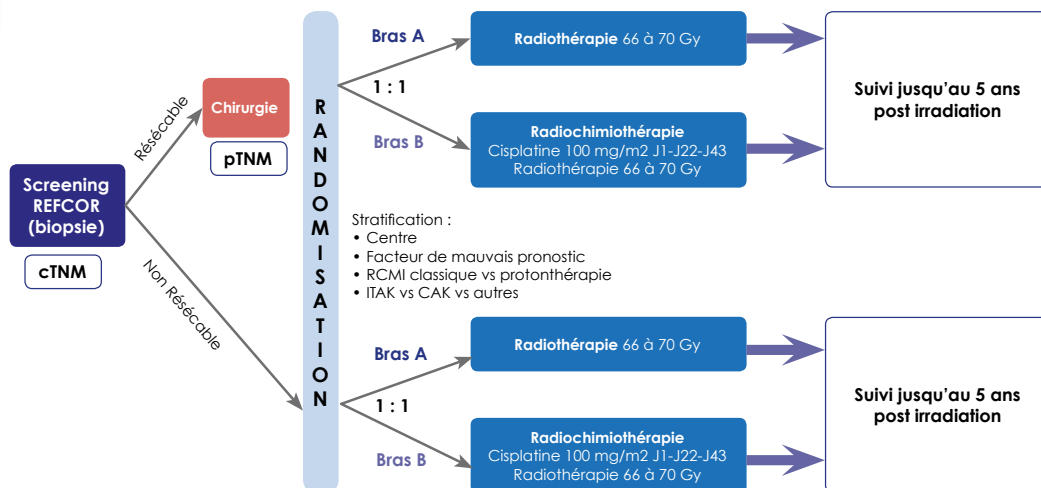
Des études ancillaires histologiques et moléculaires facultatives sont envisagées sous réserve de financement.

Lancement de l'étude

30 centres ont été sélectionnés.

Deux centres ont été ouverts en novembre et décembre. Les données seront saisies dans un eCRF et la plupart des documents téléchargés sur une plateforme sécurisée dédiée (temps de saisie réduit).

Figure 20 :
Chronologie
des examens de
l'étude SANTAL.



J. BOURHIS, Lausanne

ESSAI REACH

Jean BOURHIS
jean.bourhis@chuv.ch

REACH (Radiotherapy plus Erbitux® and Avelumab for Cancer of the Head and neck) :

Étude de phase III randomisée comparant Avelumab-Cetuximab-RT versus les standards de traitements pour les patients avec carcinome tête et cou localement avancés.

Pourquoi l'étude REACH ?

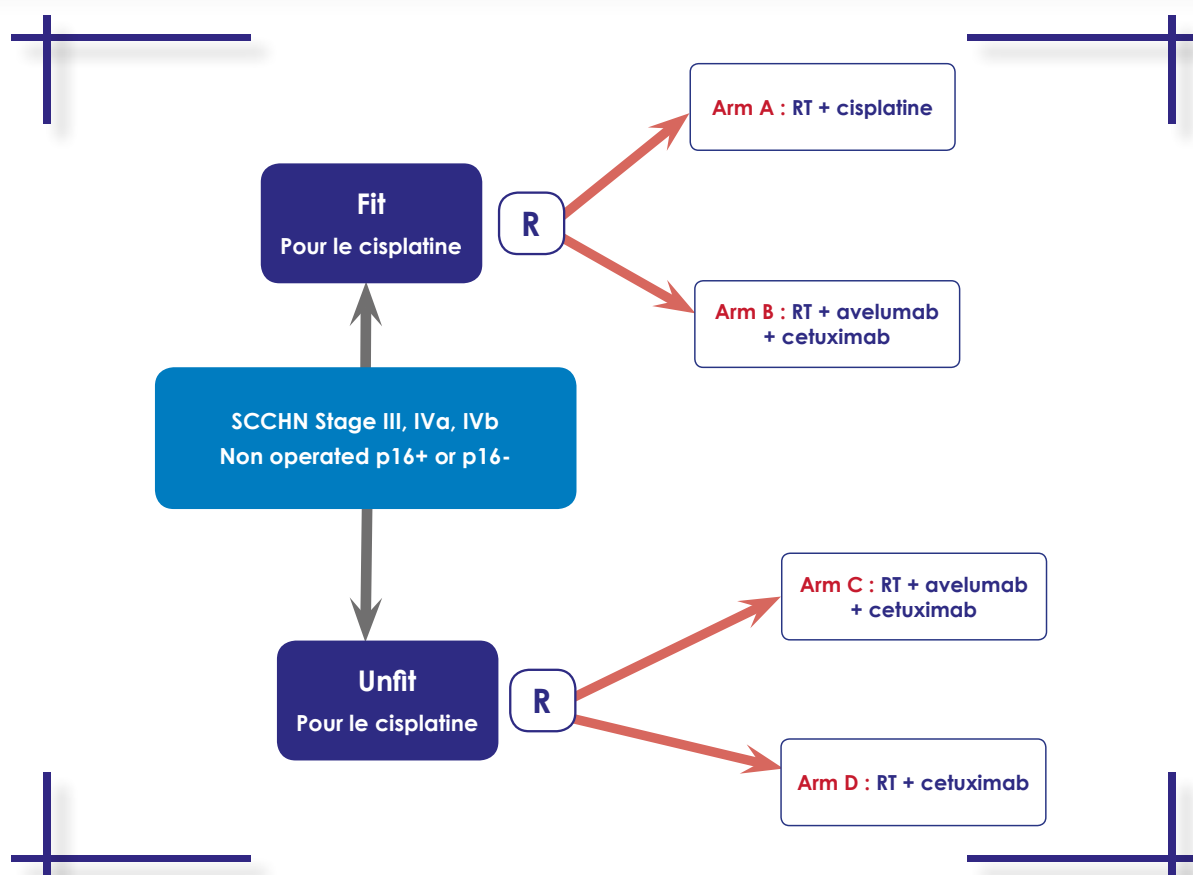
L'étude REACH teste pour la première fois dans un large essai randomisé l'intégration de l'avelumab pour les carcinomes localement avancés des VADS. L'avelumab est un anticorps monoclonal anti-PDL1 qui est le seul anti-PD1/PDL1 à présenter également une action "ADCC" (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). La combinaison avec l'Anti-EGFR cetuximab

qui lui aussi possède une action ADCC fait beaucoup de sens avec l'hypothèse d'une synergie entre ces deux anticorps monoclonaux.

L'essai teste pour les carcinomes des VADS localement avancés non opérés l'addition d'avelumab au cetuximab-radiothérapie pour comparer cette nouvelle combinaison à deux traitements standards bien établis avec d'une part l'association radio-chimiothérapie (RT-CT) concomitante et d'autre part l'association cetuximab-radiothérapie (cetux-RT).

Cet essai est important car il cherche à remplacer les 2 standards de traitement existant sur la base d'un rationnel fort. Pour l'association RT-CT, cela répond au besoin de trouver un traitement au moins aussi efficace et mieux toléré et pour l'association cetux-RT, cela répond au besoin de renforcer son efficacité.

Cette étude se base aussi sur les résultats de l'étude GORTEC 2007-01 qui montrent que l'intensification thérapeutique à partir de l'association cetux-RT est une voie efficace pour augmenter l'efficacité anti-tumorale.



Quel est l'objectif de l'étude ?

L'hypothèse est que la combinaison avelumab-cetuximab-RT sera supérieure aux deux standards de traitements que sont l'association RT-CT concomitante et l'association cetux-RT.

Les critères d'inclusions sont très larges et permettent d'inclure quasiment tous les patients présentant un carcinome localement avancé des VADS non opérés. Cette inclusion se fera dans deux cohortes distinctes qui seront analysées séparément selon que les patients soient fit ou unfit pour recevoir le cisplatine à hautes doses :

- patients « fit » pour cisplatine haute dose seront randomisés entre cisplatine-RT versus avelumab-cetuximab-RT ;
- patients « unfit » pour cisplatine haute dose seront randomisés entre cetux-RT versus avelumab-cetuximab-RT.

Comment l'association cetuximab-avelumab-RT est-elle tolérée ?

Des données préliminaires avec d'autres anti-PD+/PDL1 montrent que ces agents n'augmentent pas la toxicité de la radiothérapie. Cependant l'association avec le cetuximab pourrait le cas échéant s'accompagner d'une potentialisation de certains effets secondaires notamment cutanés en raison d'une ADCC renforcée. Cet essai de phase III est conçu avec une phase de safety initiale (« safety run in phase ») qui sera suivie par un comité d'experts indépendants. Les données de safety seront monitorées en continu et un point d'étape sera effectué après inclusion de 14, 27 et 41 patients dans le bras expérimental pour décider de modifier ou le cas échéant d'interrompre l'essai.

Quelles sont les hypothèses statistiques ?

Deux populations :

Patients « fit » pour le cisplatine haute dose : avelumab-cetuximab-RT versus cisplatine-RT

Basé sur l'expérience récente du GORTEC (2007-01 et 2007-02), dans cette population de patients on attend de façon prédominante des fumeurs, p16- et un taux de PFS à 3 avec cisplatine-RT de 45%.

Pour un HR estimé à 0.64 avec avelumab-cetuximab-RT en comparaison du cisplatine-RT (PFS à 3 ans de 45% à 60%) il est nécessaire de randomiser 420 patients (210/bras dans cette cohorte).

Patients « unfit » pour le cisplatine haute dose : avelumab-cetuximab-RT versus cetux-RT

Basé sur l'expérience récente du GORTEC (2007-01 et 2007-02) dans cette population de patients on attend de façon prédominante des fumeurs, p16- et un taux de PFS à 3 avec cisplatine-RT de 40%.

Pour un HR estimé à 0.62 avec avelumab-cetuximab-RT en comparaison de cetux-RT (PFS à 3 ans de 40% à 57%) il est nécessaire de randomiser 268 patients (134/bras dans cette cohorte).

Quand l'étude va-t-elle débuter ?

Le protocole a reçu le feu vert et le support de l'alliance Merck-Pfizer et pourra débuter dès les formalités administratives terminées, soit probablement vers Juin 2017. Cet essai remplacera au sein du GORTEC les essais en cours qui portent également sur les carcinomes localement avancés des VADS qui se termineront en 2017, c'est-à-dire l'essai CisFrad, l'essai PembroRad et l'essai Debio dont nous aurons les résultats dans deux ans environ.

Qui est le contact au sein du GORTEC ?

Cécile MICHEL

Chef de Projet

Tél. : +33 4 92 03 15 95; Fax : +33 4 92 03 10 10

E-mail : cecile.michel@gortec.fr

Yoann POINTREAU
pointre_y@yahoo.fr
Jérôme FAYETTE
Sébastien GUIHARD
seb.guihard@gmail.com

Cette veille se poursuit sous l'égide du Young GORTEC, avec la participation des Drs Pointreau et Guihard et l'aide du Dr Fayette.

Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. R.L. Ferris, G. NEJM 2016

Le nivolumab, anticorps anti-PD1, inhibiteur du *checkpoint* immunitaire, a démontré un intérêt en phase I. Peut-il faire mieux que la chimiothérapie après échec d'un sel de platine ?

Il s'agit d'une étude de phase III. L'objectif principal de l'essai était la survie globale. Pour coller aux pratiques médicales, le nivolumab était comparé à une chimiothérapie au choix de l'investigateur : méthotrexate, docétaxel hebdomadaire ou bien cetuximab (non autorisé en Europe dans le cadre de l'essai car n'a pas d'AMM en monothérapie). Le nivolumab était administré toutes les 2 semaines à la dose de 3 mg/kg. Pour un HR visé de 0.70, 361 patients ont été randomisés sur un schéma 2:1.

Le nivolumab augmente de façon significative la survie globale qui passe de 5,1 mois avec la chimiothérapie à 7,5 mois avec l'immunothérapie (HR = 0,70; IC 97,73% 0,51-0,96 ; p = 0,001). Le taux de survie à 1 an est très augmenté et passe de 16,6 à 36%. Si la survie médiane sans progressions n'est pas augmentée à 2,3 mois, le taux de patients non progressifs à 6 mois est doublé, passant de 9,9% à 19,7%. Le taux de réponse est augmenté et passe de 5,8 à 13,3%.

La tolérance du nivolumab est bien supérieure à celle de la chimiothérapie puisque seuls 13,1% des patients traités par nivolumab ont présenté une toxicité de grade 3 ou 4 contre 35,1% avec la chimiothérapie.

Cet article apporte un nouveau standard en 2^{ème} ligne dans les traitements des cancers ORL. Il a débouché sur une AMM aux Etats-Unis et gageons qu'elle arrive bientôt en Europe.

Il est important de noter dans cet essai que pour être inclus, les patients devaient avoir progressé dans les 6 mois après la dernière administration d'un sel de platine en situation de récidive. Ceci signifie que des patients ont pu être inclus en deuxième ligne mais aussi en deuxième et troisième ligne. En effet, si le patient qui a progressé dans les 6 mois a reçu une autre ligne de traitement, il pouvait être inclus. L'analyse en sous-groupes suggère que le nivolumab s'est montré efficace à chaque ligne de traitement.

Un point majeur est l'analyse des biomarqueurs. Alors que pour être inclus, il était nécessaire d'envoyer un échantillon, seul la moitié ont pu être exploités correctement. Ainsi seule la moitié des patients a un statut PDL1 et p16 (HPV) connus. Les patients PDL1+ bénéficient fortement du nivolumab alors que pour les patients PDL1- (en réalité, expression inférieure à 1%) n'ont pas de bénéfice, sans que dans ce dernier cas la courbe du nivolumab soit inférieure à celle de la chimiothérapie. De même les patients p16 bénéficient

fortement du nivolumab alors que pour les p16 négatifs, les courbes sont superposables. Une analyse conjointe montre que seuls les patients qui ne bénéficient pas du traitement sont les patients négatifs à la fois pour PDL1 que pour p16.

Cette étude bien menée ouvre de très nouvelles perspectives dans les cancers ORL avec l'immunothérapie. Les travaux futurs portent sur la place de l'immunothérapie : en première ligne ? seule ? en association avec d'autres immunothérapies (anti-CTLA4 par exemple) ou une chimiothérapie ? En association avec une radiothérapie ou une chimiothérapie d'induction pour les tumeurs localisées ?

Lessons From Large-Scale Collection of Patient Reported Outcomes : Implications for Big Data Aggregation and Analytics. Sloan JROBP Vol. 95, No. 3, pp. 922, 2016

Un PRO (*Patient Reported Outcome*) est défini par la Food and Drug Agency (FDA) comme une donnée directement générée par le patient concernant son état de santé et son traitement en utilisant lui-même un outil de mesure. Ces données permettent de réaliser un instantané de l'impact du cancer sur la globalité de l'individu à travers les symptômes physiques, la toxicité du traitement, les difficultés psychosociales ou la qualité de vie.

Sloan et coll. rapportent l'usage de la mesure d'un item de qualité de vie généré par les patients dans le réseau *Mayo Clinic* qui a débouché sur une utilisation quotidienne. Dans cette étude portant sur les résultats de 23 essais thérapeutiques sur différents cancers, un score bas au diagnostic était un facteur pronostique important avec une multiplication par deux du risque de décès à 1, 2 et 5 ans. Grâce à une échelle modifiée évaluant la fatigue et la douleur intégrée dans la pratique clinique, 30 000 patients l'ont utilisé entre 2010 et 2015, et plus de 20% des patients ont rapporté une diminution de leur QDV débouchant rapidement sur une intervention clinique. La grille *Linear Analog Self- Assessment* (LASA) est une autre grille d'autoévaluation sur la QDV, la douleur et l'asthénie. Dans l'expérience rapportée par Sloan et al., en cas de diminution de leurs indices, les patients traités pour un cancer de la prostate étaient vus par un soignant qui adressait le patient au service approprié. La durée de consultation médicale a augmenté de 4 minutes. Plus de 90 % des patients et des médecins ont approuvé ce système leur permettant d'améliorer la communication réciproque. Après avoir participé à ce protocole la douleur moyenne mesurée sur la grille LASA, toutes les dimensions ont été améliorées. Cette méthode de PRO permettrait de détecter des altérations de la qualité de vie qui n'étaient pas identifiables par les médecins.

Leur utilisation est plutôt bien reçue par les patients et les soignants et plutôt que d'être un obstacle permet une meilleure communication. Les outils (tout du moins en langue anglaise) et les recommandations ont été décrits. À condition que le patient l'accepte, la production d'information par l'utilisation des PRO peut être fréquente et en continue sur la durée de prise en charge. Les informations rapportées par les patients peuvent être standardisées et intégrées avec d'autres sources dans des bases de données gigantesques (les « big data ») ouvrant la voie à une médecine personnalisée.

NOUVEL ARRÊT (SARA BELLEFIQ - YUNGAN TAO)

Patient âgé de 54 ans ayant des antécédents de tabagisme chronique, estimé à 40PA, sevré au moment du diagnostic, et d'alcoolisme sevré 15 ans auparavant après une cure de désintoxication.

Il a présenté 5 mois avant sa consultation une gêne pharyngée suivie de l'apparition un mois plus tard d'une odynophagie associée à des otalgies droites.

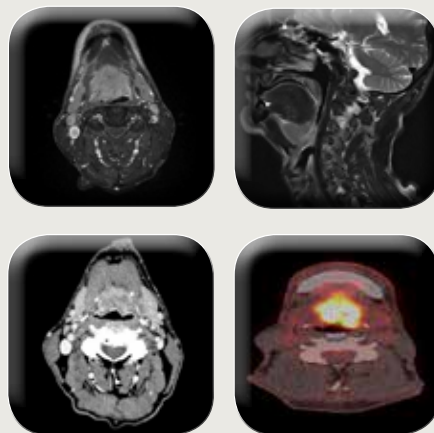
Lors de la panendoscopie, mise en évidence d'une lésion centrée sur la vallécule, atteignant la totalité de l'épiglotte, s'étendant à la base

de langue et dont les biopsies ont montré un carcinome épidermoïde bien différencié et infiltrant, p16 négatif.

Présence d'adénopathies bilatérales dont la plus grande mesurait 2 cm de diamètre.

L'IRM a par ailleurs mis en évidence une atteinte du muscle génio-glosse. Le TEP-Scanner a confirmé la présence de la tumeur et des adénopathies et l'absence de localisations à distance permettant ainsi de classer la lésion en T4aN2cM0.

Il a été décidé un traitement par chimioradiothérapie concomitante avec proposition d'une inclusion dans l'essai DEBIO 1143.



SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE (SÉBASTIEN GUIHARD)

Rappel du cas

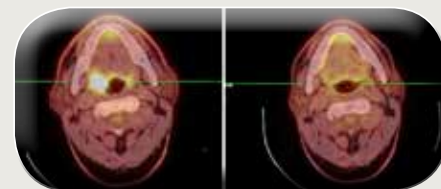
Il s'agit d'un patient de 52 ans, non-fumeur, sans consommation régulière d'alcool, sans antécédent hormis une hypercholestérolémie traitée. Il consulte son ORL, adressé par son médecin traitant pour une dysphagie évolutive sur les deux derniers mois. L'examen clinique visualise une tumeur bourgeonnante centrée sur l'amygdale droite, atteignant le sillon amygdaloglosse 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 embole 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 chimioradiothérapie 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.

Suivi du cas

La tolérance clinique du traitement a été médiocre avec une mucite clinique de grade 2, une mucite fonctionnelle de grade 3 ayant nécessité une nutrition parentérale pendant quatre semaines avec une perte de poids de 6 Kgs en fin de traitement, le patient ayant refusé la pose de gastrostomie initialement. La dermite radique était gradée à 1. La tolérance hématologique et la tolérance néphrologique étaient bonnes sans toxicité relevée. En cours de traitement une réponse complète était observée. Les suites de l'association chimioradiothérapie étaient marquées par une cicatrisation muqueuse et cutanée rapide mais également par la persistance d'une dysphagie de grade 3 et d'une dysgueusie importante, le sevrage de la nutrition parentérale s'est avérée difficile. A trois mois un PET TDM montrait une réponse morphologique complète et une

réponse métabolique également complète. Cliniquement persistait un petit œdème au niveau du repli ary-épiglottique droit sans lésion suspecte. La dysphagie de grade 1 rapportée par le patient et la xérostomie de grade 2 étaient considérées comme séquellaires, l'audiogramme ne montrait pas d'altération de l'audition. Le questionnaire de qualité de vie révélait une altération dans le domaine de la vie sociale, le patient n'a pas pu reprendre d'activité professionnelle. A six mois le contrôle carcinologique était excellent, la dysphagie et la xérostomie étaient identiques à celles constatées à 3 mois et le patient a repris son activité professionnelle antérieure à plein temps.



PET TDM au FDG initiale (à gauche) et à 3 mois post-thérapeutique (à droite) montrant une réponse complète morphologique et métabolique.

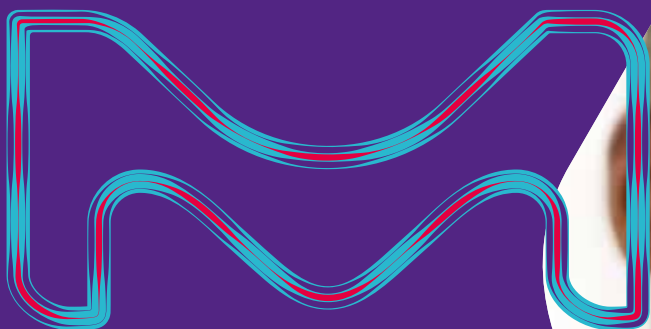


PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue sur un format différent avec une seule journée le **23 juin 2017** à Paris. 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