

EDITO



Cette troisième parution du *Journal du GORTEC* fait suite à la dernière réunion des 26 et 27 Mai 2011 à Rennes où nos collègues Brigitte Laguerre

et Franck Jegoux avaient organisé avec brio ces journées permettant de réunir environ 80 personnes. Un grand merci pour eux.

Les deux premiers numéros ont été très appréciés permettant la diffusion des principaux sujets discutés et des projets actuels et à venir. Suite aux remarques constructives, ce troisième numéro reprendra en une lecture rapide et aérée les principales informations de ces journées et sera prochainement consultable sur notre autre vecteur de communication, le site internet (www.gortec.org).

Cette nouvelle parution sera l'occasion de présenter la nouvelle composition du bureau, de revenir sur les faits marquants du début de l'année 2011 et d'insister à nouveau sur les deux plus gros essais actuellement menés (Essais 2007-01 & 2007-02) mais également sur les autres projets du groupe. Il nous donne aussi l'occasion d'évoquer l'aboutissement des grandes lignes de la démarche d'assurance qualité du groupe et de se pencher sur d'autres sujets émergents tels que le déploiement du Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares (REFCOR) et les réponses à l'appel d'offre PAIR VADS de l'InCA.

Fait important, le GORTEC a été très bien représenté lors du dernier congrès de l'ASCO 2011 avec une communication orale et une session « poster discussion » confirmant la reconnaissance internationale du groupe et sa capacité scientifique.

Cette réunion a été marquée par la proposition du groupe de biostatisticiens (mené par Anne Aupérin pour le groupe ORL) de définir les objectifs des futurs essais thérapeutiques de façon consensuelle dans le cadre du projet européen DATECAN et a permis d'insister sur la nécessité d'implémenter le translatif biologique dans nos essais.

Ce journal continu d'exister grâce au partenariat avec la revue *Le nouveau Cancérologue* (Intercom Santé) et le soutien renouvelé des laboratoires Merck Serono.

Nous aurons l'occasion de nous retrouver à Paris les 8 et 9 Décembre 2011 pour la deuxième réunion annuelle du GORTEC au décours de laquelle vous pourrez retrouver les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 4.

A noter également les dates du 44^{ème} congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale qui se tiendra à Besançon les 25 et 26 Novembre 2011.

Bonne lecture.

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

GORTEC

sommaire

Editorial	1	Y. POINTREAU
GORTEC - Bureau	2	Y. POINTREAU
Réunion du GORTEC	3	
Prochain RDV	3	
Faits marquants 2011	4	Y. POINTREAU J. BOURHIS
Les essais GORTEC 2007	4	A. CORNELY L. GEOFFROIS J. THARIAT Y. TAO Y. POINTREAU
ASCO 2011 : Le TPEX & Le TREMPLEIN	6	J. GUIGAY J.L. LEFEBVRE
BIBW 2992 Essai GORTEC 2010-02 (Afatinib)	8	S. RACADOT (P. POMMIER)
Essai GORTEC 2009-01	9	Y. TAO
Essai 2004-01 - IMRT	9	A. CORNELY J. BOURHIS
Réirradiation - (2 Études)	10	T. MOTREFF R.C. CORAD
Essai 2010-01 - OTOHTPF	10	F. ROLLAND
IMPATOX & QUALINET	11	P. SENESSE C. JANISZEWSKI P. BOISSELIER
PLAQUETTE MUCITE	12	
PAIR VADS	13	R. DE CREVOISIER R.J. BENSADOUN
LE CONTRÔLE QUALITÉ REFCOR	14	
Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares	14	

LE GORTEC – BUREAU

Y. POINTREAU, Tours

Le GORTEC a vu son bureau évoluer avec des départs et des entrants dans une volonté de dynamiser le groupe par l'intégration notamment de jeunes médecins, mais aussi d'enrichir l'expérience clinique et scientifique par l'intégration du Pr Jean Louis Lefebvre.

La structuration globale du groupe et son organisation restent identiques avec un objectif principal qui reste la réalisation d'études cliniques et/ou biologiques dans le domaine de la cancérologie cervico-faciale.

Son bureau principal est désormais composé par :

- **Président** : Professeur Jean Bourhis (succédant au Professeur Gilles Calais), Oncologue-Radiothérapeute CRLCC Villejuif (1)
- **Trésorier** : Docteur Etienne Bardet, Oncologue-Radiothérapeute CRLCC Nantes (2)
- **Secrétaire** : Docteur Juliette Thariat (succédant au Professeur Jean Bourhis), Oncologue-Radiothérapeute CRLCC Nice (3)

Le reste de la composition est la suivante :

- Professeur René Jean Bensadoun, Oncologue-Radiothérapeute CHU Poitiers (4)
- Docteur Claude Tuchais, Oncologue-Radiothérapeute Centre Paul Papin Angers(5)
- Docteur Frédéric Rolland, Oncologue médical CRLCC Nantes(6)
- Docteur Michel Lapeyre, Oncologue-

- Radiothérapeute CRLCC Clermont-Ferrand (7)
- Docteur Marc Alfonsi, Oncologue-Radiothérapeute Institut Sainte Catherine Avignon(8)
- Docteur Christian Sire, Oncologue-Radiothérapeute CH Lorient (9)

et les nouveaux venus :

- Docteur Séverine Racadot, Oncologue-Radiothérapeute Centre Léon Bérard Lyon (10)
- Docteur Pierre Graff, Oncologue-Radiothérapeute Centre Alexis Vautrin Nancy (11)
- Docteur Pierre Boisselier, Oncologue-Radiothérapeute Centre Val d'Aurelle Montpellier (12)
- Docteur Yoann Pointreau, Oncologue-Radiothérapeute CHU Tours (13)
- Professeur Jean Louis Lefebvre, Chirurgien ORL Centre Oscar Lambret Lille (14)



Le Professeur Vincent Grégoire (Oncologue Radiothérapeute Hôpital St-Luc Bruxelles) a souhaité quitter le bureau, mais reste un membre du groupe.

Le Professeur Gilles Calais (Oncologue radiothérapeute CHU Tours) qui assumait la présidence du groupe depuis sa création reste un membre d'honneur et actif du groupe.

L'élection de ce nouveau bureau a déjà permis de prendre des décisions avec notamment une volonté de se rapprocher des Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO) pour obtenir des coopérations logistiques, la mutualisation des Attachés de Recherche Clinique et la mise en place de Data-manager ; mais aussi de planifier systématiquement des réunions annuelles collaboratives entre le GORTEC et le GETTEC ainsi que le REFCOR.

Le siège social du GORTEC reste fixé à CORAD CHU Bretonneau 37 044 TOURS cedex 1.

Directeur de la publication :
Pascale Raoul

Rédacteur en Chef :
Yoann Pointreau

Comité de rédaction :
Pierre Boisselier, Jean Bourhis,
Lionel Geoffrois, Jean-Louis Lefebvre,
Yoann Pointreau, Séverine Racadot,
Frédéric Rolland, Juliette Thariat

Maquette :
MAGFACTORY

Imprimeur :
Axiom Graphic

Publié par INTERCOM Santé
64, rue Anatole France
92 300 Levallois Perret
Tél : 01 75 33 33 19
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 éditrice. Les droits de reproduction et de traduction sont réservés pour tous pays.

REUNION DU GORTEC



PROGRAMME DES JOURNÉES DE MAI 2011

Judi 26 Mai 2011
13h30 >16h15

PROJETS EN COURS

Chairman : L. Geoffrois

- Etude TPEx 1ère ligne métastatique et rechute (J. Guigay)
- Phase III Erbitux[®]-RT +/- chimiothérapie (A. Aupérin)
- Phase III TPF + Erbitux[®]-RT versus RT-CT (L. Geoffrois)
- Etude IMRT (J. Bourhis)
- Etude randomisée RT-CT +/- TPF induction cavum (J. Daoud)
- Etude randomisée de protection cutanée de l'effet de l'Erbitux[®] par le RGTA (Y. Tao)
- IMPATOX : étude de phase III, immunomodulatrice et mucite (P. Boisselier)

16h15>18h15

PERSPECTIVES (OU DÉMARRAGE RÉCENT)

Chairman : D. De Raucourt

- BIBW 2992 (Anti EGF et erbB2 oral) en maintenance après chirurgie : essai GORTEC 2010-02 (S. Racadot)
- Etude randomisée Ré-irradiation post-opératoire (F. Janot)
- Réirradiation des tumeurs en place (L. Martin)
- Observatoire de la toxicité du TPF (F. Rolland)
- Proposition : phase II de préservation dans l'oropharynx (D. De Raucourt)

18h15>18h45

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Vendredi 27 Mai 2011
8h30>10h30

PERSPECTIVES

Chairman : M. Alfonsi

- Protocole pour les sujets âgés > 80 ans (J. Guigay)
- PENTOCLO (S. Delanian) - DENTALMAPS : premiers résultats de la validation multicentrique avant la routine (J. Thariat)
- IgE et prédiction du choc anaphylactique sous cetuximab (Y. Pointreau)
- ROR, radio-chimioconcomitante-rééducation orthophonique (PAIR VADS) (F. Jegoux, F. N'Guyen)
- Radiothérapie adaptative dans les carcinomes de l'oropharynx (R.J. Bensadoun, E. Chajon)
- Journal du GORTEC 2 (Y. Pointreau)

11h00 - 13h30
13h30

Présentation du QA mis en place (Y. Tao)
Clôture des journées



PROCHAIN RDV

La prochaine réunion
semestrielle est prévue les
8 & 9 Décembre 2011 à Paris.
Les inscriptions sont ouvertes sur
le site internet (www.gortec.org).

© Pascale Loussouarn, Piu Bella Photographie

FAITS MARQUANTS 2011

Yoann POINTREAU
pointr_y@yahoo.fr
Jean BOURHIS
bourhis@igr.fr

Le début de la réunion a été marqué par une présentation du Pr Jean Bourhis faisant un point sur les faits marquants en ORL depuis le début de l'année :

— retour sur la communication de l'essai du RTOG 0522 lors du congrès de l'ASCO 2011 (K.K. Ang et al, ASCO 2011, A 5500) qui est un essai en miroir de celui mené par le GORTEC (essai 2007-01). Dans cet essai ayant inclus 940 patients porteurs de tumeurs de l'oropharynx (majoritaires à 70 %), du larynx et de l'hypopharynx de stades III ou IV, les auteurs ont comparé un bras « standard » de chimioradiothérapie concomitante (72 grays en 42 fractions et 6 semaines [radiothérapie accélérée avec concomitant boost])

plus cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines – 2 cycles) versus ce même traitement associé au cetuximab (400 mg/m² en dose de charge la semaine précédent le début de la radiothérapie puis 250 mg/m²/semaine) avec l'hypothèse d'améliorer la survie sans progression. Finalement, aucune différence pour ce critère principal ni en survie globale, et majoration des taux de mucite et d'épithélite dans le champ de traitement avec le Cetuximab de 10 %.

- retour sur la communication de l'actualisation de la méta-analyse MACH-NC sur son versant chimiothérapie d'induction lors du congrès de l'ESTRO de Barcelone en février 2011. Cette nouvelle analyse a inclus les essais thérapeutiques utilisant le schéma TPF (Taxotère®-cisplatine-5Fluorouracile) en chimiothérapie d'induction et retrouve un bénéfice en survie globale, en survie sans maladie, et en contrôle

locorégional de 7 % pour chacun de ces critères; mais surtout, et pour la première fois, un bénéfice de 5 % sur la réduction de l'incidence des métastases. Deux limites à ces conclusions qui résident sur le fait que la majorité des patients analysés avaient moins de 50 ans ce qui n'est pas notre pratique courante; et que la phase d'induction peut compromettre pour certains malades la phase de chimioradiothérapie concomitante au décours.

- retour sur l'arrivée de l'afatinib en cancérologie ORL donnant des résultats intermédiaires encourageants en termes de taux de réponse lorsque les tumeurs sont considérées comme réfractaires à la chimiothérapie avec des taux de réponse deux fois plus importants qu'avec le cetuximab en deuxième ligne métastatique.

- retour sur les communications en rapport avec les essais TREMLIN et TPEx qui seront abordées plus loin.

Y. POINTREAU, Tours
J. BOURHIS, Villejuif

LES ESSAIS GORTEC 2007

Étude GORTEC 2007-01
Alexandre CORNELY
alexandre.cornely@igr.fr

Essai randomisé multicentrique de phase III évaluant l'apport d'une chimiothérapie concomitante (5-Fluorouracile et carboplatine) au cetuximab (Erbix®) chez les patients traités par radiothérapie (70 Gy sur 7 semaines dans les 2 bras) pour un carcinome épidermoïde localement évolué stade III ou IV non opérés (T2, T3 ou T4, N0-N2a et N2b scannographique ou bien T0 ou T1 uniquement si N2a ou N2b scannographique) des VADS (**Figure 1**).

L'objectif principal est le taux de survie sans progression avec une hypothèse d'amélioration de 15 % par l'adjonction de la chimiothérapie (de 45 % à 60 %).

Les critères secondaires sont la survie globale, le contrôle locorégional, le taux de métastases et les tolérances précoce et tardive. Le nombre de patients nécessaire est de 406 patients et 226

avaient été randomisés au 26 mai 2011 dont 70 % de localisation oropharyngée. L'observance à la chimiothérapie est acceptable et environ 10 % d'hypersensibilité au cetuximab a été rapportée.

A. CORNELY, Villejuif
L. GEOFFROIS, Vandœuvre les Nancy
J. THARIAT, Nice
Y. TAO, Villejuif
Y. POINTREAU, Tours

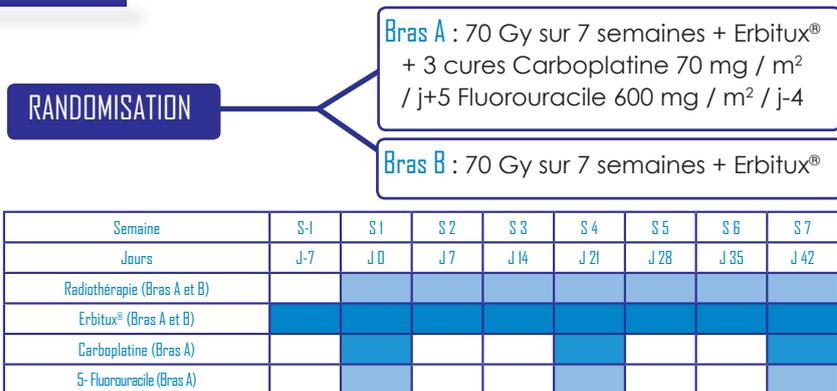


Figure 1 : Schéma de l'étude GORTEC 2007-01

Étude GORTEC 2007-02

Lionel GEOFFROIS,

Geoffrois@nancy.fnclcc.fr

Cette étude de phase III multicentrique randomisée compare une chimiothérapie d'induction par TPF (Docétaxel, cisplatine et 5-Fluorouracile) suivie d'une radiothérapie plus cetuximab versus une chimioradiothérapie concomitante d'emblée, chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolué inopérable (en général tumeurs T3-T4 avec une atteinte ganglionnaire évoluée ≥ N2b cliniquement perceptible, ou N2c voire N3). Cet essai évalue l'intérêt de la chimiothérapie d'induction dans une population de patients ayant une ma-

fléchissement s'est toutefois fait sentir en avril et mai, l'attention des investisseurs ne doit pas se relâcher. Tous les centres ont été mis en place et 20 centres sont actifs ayant inclus au moins un patient.

On retrouve dans le « Top five des inclusions » (Figure 3) :

- Le Havre : 23 patients
- Caen (centre François Baclesse) : 17 patients
- Lorient : 12 patients
- Besançon CHU : 12 patients
- Nancy (Centre Alexis Vautrin) : 12 patients

Un total de 79 fiches patient a été analysé pour les données épidémiologiques : on note un sexe ratio habituel : 69H/10F. L'oropharynx représente la principale

localisation tumorale avec 64,5%, la cavité buccale et l'hypopharynx 15% chacun et le larynx 5,5%. Il s'agit dans une très grande majorité de cas de tumeurs très évoluées : T4 = 55,5 %, T3 = 31,5 %, N3 = 22,5 %, N2c = 39 %, N2b = 38,5 %.

Le monitoring des centres a débuté. On note un certain nombre de déviations au protocole en particulier en ce qui concerne les examens d'évaluation que ce soit à la suite de la chimiothérapie d'induction, mais également lors de l'évaluation de fin de traitement à 3 mois et surtout lors de la surveillance ultérieure. Dans la mesure où l'objectif principal de l'étude est la survie sans progression, la réalisation des examens de surveillance (contrôle ORL et scanners) doit être effectuée selon le timing prévu et notamment le scanner thoracique et hépatique. Le planning d'évaluation doit être envisagé d'emblée.

Un total de 360 patients doit être inclus dans cette étude, étude dont les résultats sont attendus par la communauté médicale. Lors de la présentation de l'étude du RTOG à l'ASCO (2011), les 2 études du GORTEC 2007-01 et 2007-02 ont été mentionnées comme deux études importantes de stratégie thérapeutique en carcinologie cervico-faciale.

Une plaquette (format poche) est disponible auprès de Marie Hélène Calais-Girard (CHU de Tours, fax : 02 47 47 60 12, mail : rc.corad@chu-tours.fr) qui résume les critères d'inclusion, d'exclusion, les examens de screening d'évaluation et de surveillance.

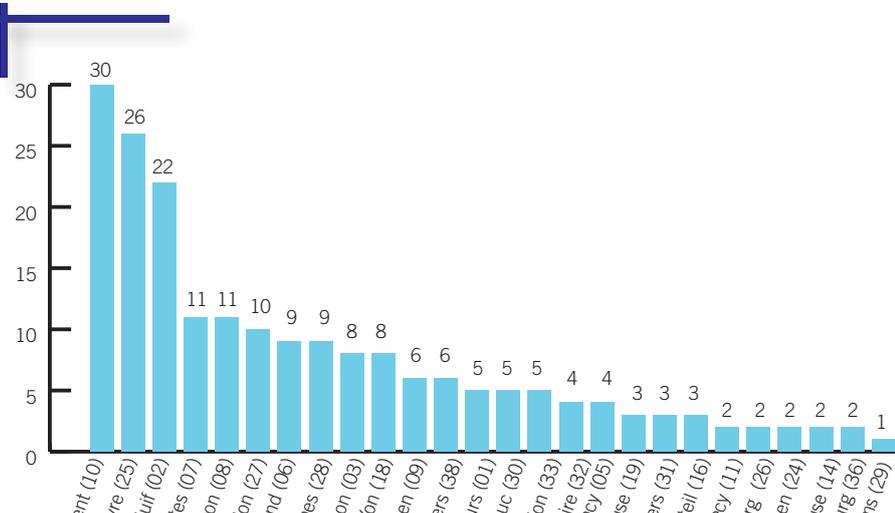


Figure 2 : Bilan des inclusions en mai 2011 dans l'essai GORTEC 2007-02 (série 3 = inclusion prévisionnelle ; série 2 = inclusions effectives)

ladiée considérée non accessible à une chirurgie carcinologique. Il évalue la réponse des stades ganglionnaires avancés à la chimiothérapie d'induction en comparaison avec le bras radiochimiothérapie d'emblée considéré comme le standard, question qui n'était pas spécifiquement posée dans les autres essais TPF.

L'objectif principal est la survie sans progression. Les objectifs secondaires sont le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, la survie globale, la survie sans progression locorégionale, la survie sans métastases, les toxicités aiguës et tardives.

Le rythme des inclusions s'est notablement amélioré dans les 6 derniers mois, avec une moyenne de 9 à 10 inclusions par mois. Un total de 156 patients a été inclus fin mai 2011 (Figure 2). Un petit

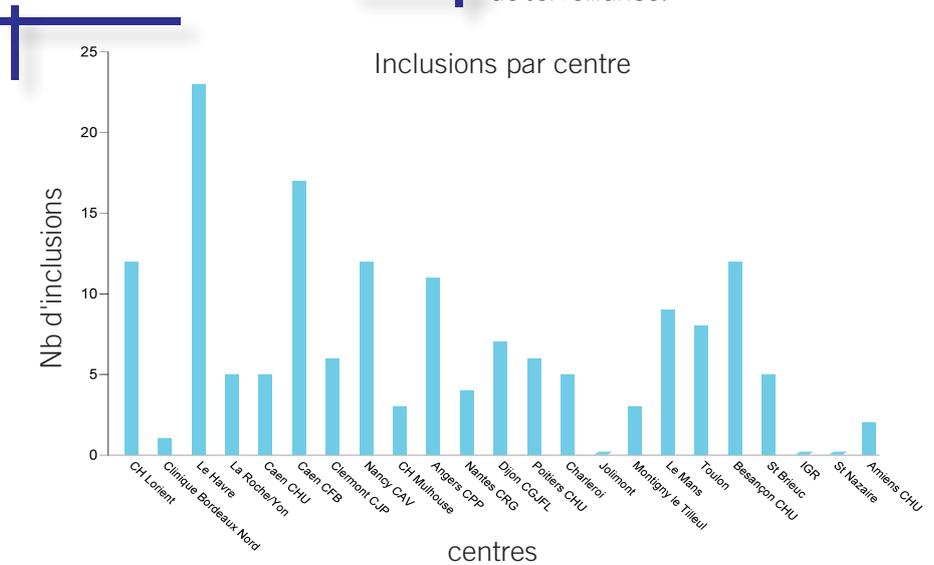


Figure 3 : Inclusions par centre dans l'essai GORTEC 2007-02

Études ancillaires GORTEC

2007-01 et 2007-02

Juliette THARIAT

jthariat@hotmail.com

Yungan TAO

tao@igr.fr

Yoann POINTREAU

pointr_y@yahoo.fr

L'actualité récente de l'essai 2007-01 est marquée par un amendement N° 3 qui porte sur l'ouverture d'une étude translationnelle (Equipe Milano et Docteur Juliette Thariat du Centre Antoine Lacassagne à Nice) comportant 2 parties, une sur les papilloma virus humains (HPV) et une de pharmacogénétique. La détermination d'HPV sera faite dans les tumeurs de l'oropharynx par détection de l'ADN par hybridation in situ et par mesure de l'expression de p16 par immunohistochimie. L'étude pharmacogénétique (Figure 4) a pour but d'identifier des facteurs prédictifs de l'efficacité et de la toxicité des traite-

ments. Elle porte sur tous les patients (y compris ceux déjà inclus) et nécessite une prise de sang unique de 10 ml qui doit être congelé à -20 °C puis expédié au Centre Antoine Lacassagne.

Une proposition d'études ancillaires sur les essais utilisant le cetuximab (2007-01 & 2007-02) a été faite par le Dr Yoann Pointreau. Les deux projets peuvent être indépendants ou associés :

1/Recherche d'un facteur prédictif de choc anaphylactique; un test a été mis en place recherchant la présence d'IgE préexistantes dans le sérum de certains patients et dirigés contre un sucre d'origine murine porté par le cetuximab. La procédure est en place et des prélèvements plus nombreux sont nécessaires pour valider le test et déterminer sensibilité et spécificité.

2/Étude de la pharmacocinétique dans un objectif d'établir une relation entre concentration du cetuximab et la toxicité et/ou l'efficacité. La description de la pharmacocinétique néces-

site des prélèvements réguliers dont le nombre et les modalités pratiques sont en cours de discussion ainsi que l'étude des surcoûts éventuels. Les prélèvements seront centralisés et analysés au CHU de Tours (laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHRU de Tours [Pr Gilles PAINAUD] où seront effectués les dosages).

Essai GORTEC 2007-01
Etude ancillaire Pharmacogénétique



Figure 4 : Principe de l'étude ancillaire pharmacogénétique

ASCO 2011 : LE TPEX & LE TREMPLIN

J. GUIGAY, Villejuif
J.L. LEFEBVRE, Lille

Étude TPEX

Joël GUIGAY

joel.guigay@igr.fr

Cet essai de Phase II multicentrique a testé l'association originale Taxotère® (75 mg/m² à J1) – Cisplatine (75 mg/m² à J1) - cetuximab (Dose charge à 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine) en 1ère ligne de rechute locorégionale et/ou métastatique dans cancers des VADS avec un total de 4 cycles suivi de cetuximab en monothérapie tous les 15 jours à la dose de 500 mg/m² jusqu'à progression (Figure 5). Des facteurs de croissance de type G-CSF étaient systématiques pendant la phase de chimiothérapie.

L'objectif principal était le taux de réponse objective à 12 semaines. L'essai est clos et a fait l'objet d'un poster discussion durant l'ASCO 2011 par le Pr Joël Guigay.

Un total de 54 patients a été inclus avec un âge médian de 55 ans et 50 % de patients métastatiques.

Les taux de réponse partielle, de

stabilité, de progression et de patients non évaluables étaient respectivement de 44, 39, 7 et 10 % soit 83 % de réponse objective. La survie sans progression était de 8,5 mois et la survie globale médiane de 11,1 mois. Le nombre de neutropénie grade 4,

de rash grade 3 et d'hypersensibilité était de 3, 5 et 3.

Le nombre d'évènements indésirables graves rapportés était de 16 dont 2 décès (un par progression et un par sepsis).

Ce schéma est donc extrêmement

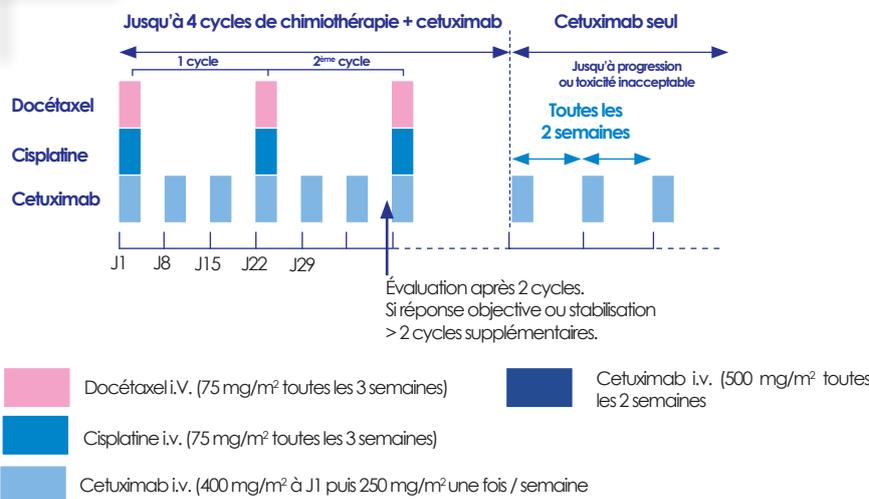


Figure 5 : Schéma de l'étude TPEX

intéressant en 1ère ligne avec des taux de réponse élevés et une toxicité très gérable mais pose la question de la suite à donner.

En effet, le standard actuel en première ligne est une association cetuximab,

5-fluorouracile et cisplatine; faut-il faire un essai de phase 3 en comparant ces deux schémas? Ou attendre les résultats d'autres essais actuellement en cours testant de nouvelles molécules en ORL tels que

le cilengitide ou encore l'IMO (vaccin immunomodulateur).

Cette question sera discutée lors de la prochaine réunion du GORTEC et en attendant l'étude TPEX fera l'objet d'une publication.

Essai Tremplin

Jean Louis LEFEBVRE

jl-lefebvre@o-lambret.fr

Suite aux résultats obtenus dans l'essai GORTEC 2000-01, le schéma d'induction par TPF peut être considéré comme le meilleur dans un objectif de préservation laryngée. La question qui reste en suspens est celle de la meilleure stratégie post chimiothérapie et actuellement, seule la radiothérapie exclusive peut-être retenue. L'essai de phase II randomisé TREMLIN a été conduit pour évaluer l'impact thérapeutique et la faisabilité de l'ajout d'un sel de platine ou de Cetuximab à la radiothérapie. En effet, les résultats ont motivé la comparaison du cetuximab et du cisplatine associé à la radiothérapie externe après la chimiothérapie d'induction par TPF chez les patients bons répondeurs dans le but d'augmenter le taux de préservation laryngée (Figure 6). Cet essai a été spécialement conçu pour évaluer la préservation d'organe. Un total de 153 patients a été inclus dans l'étude et ont commencé la chimiothérapie d'induction par TPF. Il y a eu 4 décès précoces. Vingt-trois patients ont répondu à moins de 50 % dont 15 ont été laryngectomisés et 7 ont refusé la chirurgie (et ont finalement été irradiés). Les 126 autres patients ont répondu à plus de 50 % et étaient théoriquement randomisables. Mais 10 ont été exclus de la randomisation (1 refus, 1 erreur, 1 affection intercurrente et 7 toxicités résiduelles du TPF) contre indiquant l'administration du cisplatine. Finalement, un total de 116 patients a été randomisé dont 60 dans le bras cisplatine (2 n'ont pas débuté le traitement : 1 refus et 1 évolution rapide) et 56 dans le bras Erbitux®. Pour le bras cisplatine, seuls 26 patients (43 %) ont pu recevoir les 3 cycles de cisplatine alors que dans le bras Erbitux®, 40 patients (71 %) ont pu recevoir les 7 injections d'Erbitux®.

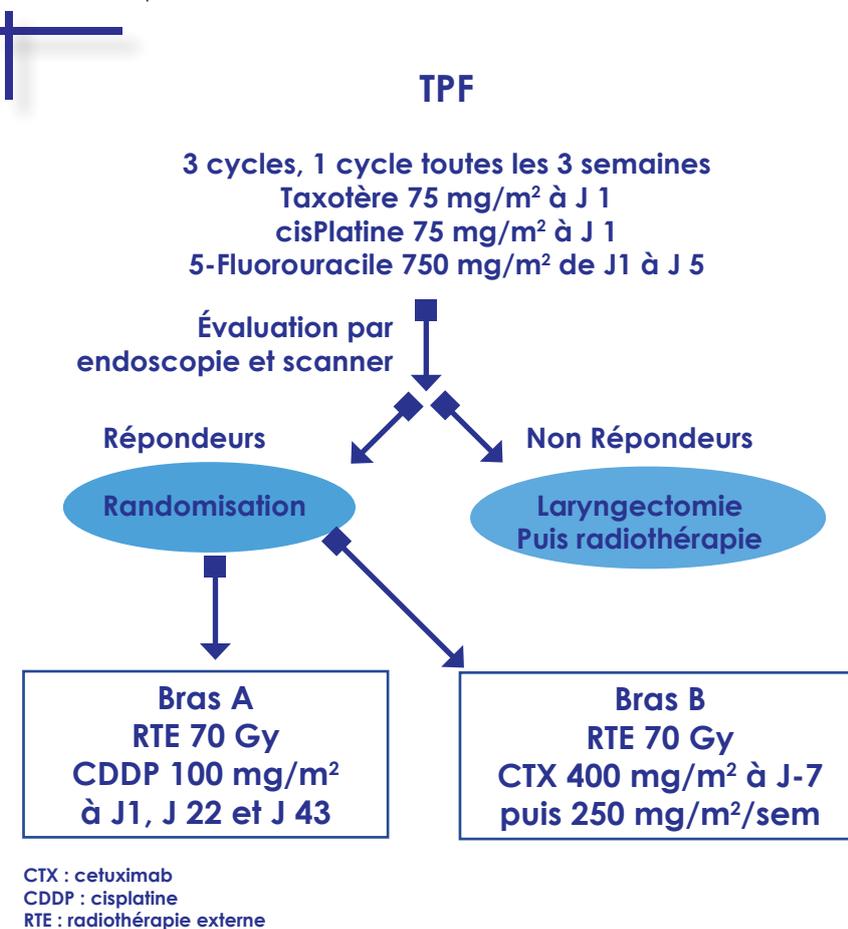
Pendant la radiothérapie, l'incidence des toxicités muqueuses de grades 3-4 était la même (43 %) alors que 2 fois plus de toxicités cutanées dans les champs d'irradiation été rapportées dans le bras Erbitux® (52 vs 24 %). La toxicité aiguë a toutefois été plus facile à gérer dans le bras Erbitux® (29 % de modification de traitement vs 57 % dans le bras cisplatine). Les toxicités tardives ont été plus fréquentes dans le bras cisplatine du fait des dysfonctions rénales résiduelles.

Avec un recul de 3 ans il y a eu un peu plus de récidives locales dans le bras Erbitux® (12 vs 7, non significatif; Logrank = 0.04) mais seules les récidives du bras Erbitux® ont pu être rattrapées chirurgicalement amenant à un taux d'échec local final identique dans les 2 bras.

L'objectif primaire était la préservation du larynx à 3 mois de la fin du traitement et était identique dans les 2 bras (95 % bras cisplatine, 93 % bras Erbitux®). Les objectifs secondaires, 18 mois après la fin du traitement, étaient la préservation de la fonction laryngée (87 % bras cisplatine vs 82 % bras Erbitux®, p = . 68) et la survie globale (92 % vs 89 %, Logrank = . 44) sans différence entre les deux bras.

Une publication pour le JCO est en cours de rédaction.

Là encore, la question qui se pose et qui devra rapidement aboutir est la suite à donner pour le futur essai de préservation laryngée et le choix entre un essai de phase III dans le but de comparer les standards ou un nouvel essai de phase II testant de nouvelles molécules.



CTX : cetuximab
CDDP : cisplatine
RTE : radiothérapie externe

Figure 6 : Design de l'essai TREMLIN

BIBW 2992 ESSAI GORTEC 2010-02 (AFATINIB)

S.RACADOT, Lyon
(P. POMMIER)

Séverine RACADOT
racadot@lyon.fnclcc.fr

C'est l'essai du GORTEC qui est en cours de lancement cette année avec un début des inclusions prévu en octobre 2011. Il s'agit d'un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité du BIBW 2992 (Afatinib) en traitement de maintenance après une chimioradiothérapie 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 chimiothérapie concomitante par Cisplatine, sur l'amélioration du taux de survie sans maladie (DFS) à 2 ans.

Les modalités de traitement sont les suivantes :

— Dans le bras expérimental : Radiothérapie associée à une chimiothérapie par cisplatine, administré par voie IV à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines suivies d'un traitement d'entretien par BIBW2992 pendant 1 an : à la dose de 40 mg/jour pendant un mois, puis 50 mg/jour pendant les 11 mois suivants en cas de bonne tolérance.

— Dans le bras référence : Radiothérapie associée à une chimiothérapie

par cisplatine, administré par voie IV 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. Le design de l'étude est décrit dans la **Figure 7**.

Les principaux critères d'inclusion sont les suivants :

- Age ≥ 18 ans
- Carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, non métastatique, histologiquement prouvé
- Chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète
- Facteurs pronostiques anatomopathologiques défavorables définis par la résection tumorale microscopique incomplète et/ou une atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire (pN+R+)
- Chimioradiothérapie devant débiter au maximum 6 semaines après la chirurgie.

La posologie et le schéma d'administration sont les suivants : la dose initiale pour BIBW 2992 ou son placebo est de 40 mg par jour pendant 4 semaines. Pour débiter le traitement par BIBW 2992 ou son placebo, il faut attendre un retour à une mucite ou une épidermite de grade ≤ 1. Si la tolérance est correcte (toxicité de grade < 2 selon les critères de la CT-CAE-V4.02) cette dose sera augmentée à 50 mg par jour pendant toute

la durée du traitement (11 mois au total).

Les patients doivent prendre le BIBW 2992 ou son placebo en prise orale unique une fois par jour en continu. Aucune prophylaxie anti-émétique n'est préconisée. Les patients doivent avaler le médicament avec un verre d'eau. Les comprimés étant pelliculés, ils ne doivent pas être mâchés ni écrasés, mais peuvent passer dans les sondes nasogastriques.

Le médicament doit être pris à heures fixes chaque matin, une heure avant un repas, afin d'assurer un intervalle de dose d'environ 24 heures. La prise de nourriture n'est pas autorisée dans l'heure suivant l'administration du traitement.

Le suivi par imagerie comporte un premier scanner cervico-thoracique 3 mois après la fin de la radiothérapie, puis un autre à un et deux ans après la fin de la radiothérapie. Le suivi clinique sera hebdomadaire durant la radiothérapie, puis tous les 15 jours durant le premier mois du traitement d'entretien, puis tous les mois durant le traitement d'entretien, puis tous les 3 mois après le traitement d'entretien pendant la seconde année puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans.

Le nombre de patients prévu est de 315.

Un contrôle de qualité de la radiothérapie sera effectué par le QA GORTEC : il s'agit d'un contrôle sur site a posteriori des dossiers.

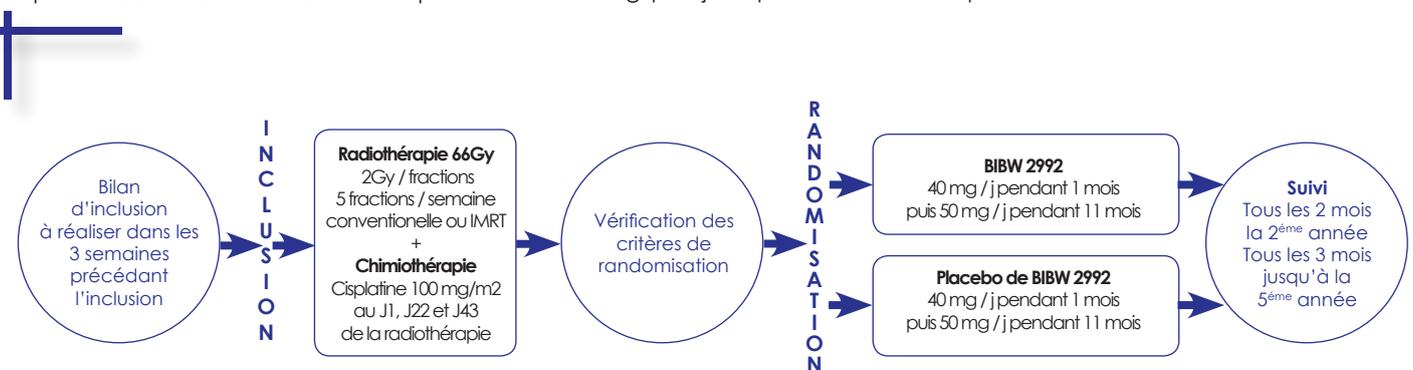


Figure 7 : Schéma de l'essai GORTEC 2010-02

ESSAI GORTEC 2009-01

Y. TAO, Villejuif

Yungan TAO
tao@igr.fr

Cet essai randomisé multicentrique évalue l'effet du RGTA (ReGeneraTing Agents) — l'OTD70DERM sur les dermites induites par l'association radiothérapie-Erbitux® qui est un analogue structurel et fonctionnel des glycosaminoglycanes (GAG) - Heparane mimétiques. Il peut protéger la matrice extracellulaire et stimuler la régénération tissulaire (Figure 8). Il est appliqué 1 à 4 heures après la séance pendant une durée de 5 à 10 minutes. L'objectif principal est de comparer le taux de survenue des radiodermites de grade ≥ 2 entre deux groupes randomisés OTD70DERM® et Placebo (avec du sérum physiologique). Tous les patients sont traités par radiothérapie (70 Gy en 35 fractions) et Erbitux® hebdomadaire. Actuellement, un total de 17 patients est inclus sur les 70 prévus (Figure 9).

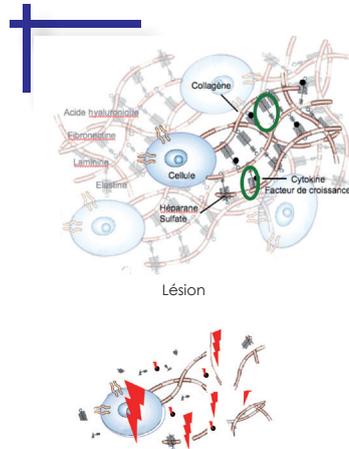


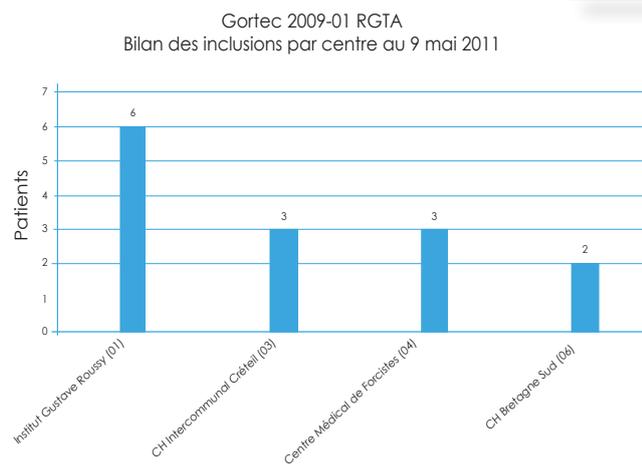
Figure 8 : Mode d'action de l'OTD70DERM

OTD70DERM = analogue des glycosaminoglycanes, GAG, ils fixent et protègent les protéines de la Matrice Extra-cellulaire

Lésion + OTD70DERM

Restructuration et Positionnement des protéines de structure et des facteurs de croissance

Figure 9 : Bilan des inclusions de l'étude GORTEC 2009-01 (Point au 9 mai 2011 mais majoration de l'effectif depuis).



ESSAI 2004-01 – IMRT

Alexandre CORNELY
alexandre.cornely@igr.fr
Jean BOURHIS
bourhis@igr.fr

Il s'agit d'un essai en cours depuis plusieurs années qui peine actuellement dans son recrutement mais qui doit être relancé et dynamisé car il vise à apporter un niveau de preuve 1 sur l'apport de l'IMRT par rapport à une irradiation conformationnelle classique, ce qui n'est pas formellement établi en dehors des tumeurs du cavum et dans l'essai PARSPORT

(C. Nutting Lancet Oncol 2011). Et ce d'autant que dans ce dernier essai, il n'y avait que 94 patients analysés et que les résultats posent la question du contrôle local (plus fréquent dans le bras IMRT mais sans différence significative). Autre point, la toxicité salivaire n'était évaluée que cliniquement sans usage de la scintigraphie salivaire. Le GORTEC 2004-01 est un essai de phase III comparant l'IMRT (75 Gy) à la radiothérapie conventionnelle (70 Gy) pour les carcinomes des VADS de stade III et IV (cavité buccale, oropharynx ou hypopharynx) non opérés

avec indication de radiothérapie des aires ganglionnaires cervicales bilatérales à une dose > 50 Gy. S'y associe une chimiothérapie par Cisplatine 100 mg/m^2 à J1, J22 et J43. Son objectif principal est le taux de contrôle locorégional à 2 ans avec un bénéfice de 15 % attendu (75 vs 60 %). Cet essai est unique car son étude ancillaire inclut une évaluation de la fonction salivaire par scintigraphie salivaire à 24 mois comparée à la scintigraphie salivaire avant traitement. Le nombre de patients inclus au 26/5/2011 était de 86 sur les 140 prévus.

J. BOURHIS, Villejuif
A. CORNELY, Villejuif

REIRRADIATION – (2 ÉTUDES)

Thibaud MOTREFF

thibaud.motreff@igr.fr

1/ La première étude est proposée en situation de réirradiation post-opératoire (JANORL2). Il s'agit d'un essai de phase II-III randomisé, comparant

RC CORAD

rc.corad@chu-tours.fr

2/ La deuxième est une étude de réirradiation de phase II non randomisée (essai GORTEC 2008-01) avec cette fois une tumeur en place. Il s'agit d'une ra-

deux modalités de réirradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures :

- Radiothérapie plus 5-fluorouracile et Hydroxyurée concomitants (1 semaine sur 2) = schéma Vokes;

diothérapie bifractionnée (1,2 Gy/s pendant 5 semaines ½ pour une dose totale de 66 Gy) combinée au cetuximab (400 mg/m² J1 puis 250 mg/m² hebdomadaire). Le délai minimal entre le traitement du 1er événement et la 1ère récurrence est de 1 an. L'objectif principal est

- Radiothérapie bifractionnée (1.2 Gy x 2/jour) avec cetuximab concomitant.

L'objectif principal est la survie sans récurrence à 3 ans et le nombre de patients inclus est déjà de 19 ce qui est encourageant.

la faisabilité avec un taux de réponse complète maximum jugé sur un examen clinique, un scanner ou une IRM à 2 mois et confirmée à 3 mois. Le nombre de patients inclus est de 5 sur les 62 prévus. Les inclusions sont à encourager et de nouveaux centres doivent ouvrir.

T. MOTREFF, Villejuif
RC. CORAD, Tours

ESSAI 2010-01 – OTOHTPF

Frédéric ROLLAND

f-rolland@nantes.fnclcc.fr

Cet Observatoire de la TOxicité Hématologique du protocole TPF a pour objectif de décrire l'incidence de survenue de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie par un protocole TPF pour un cancer de la sphère ORL. Il s'agit d'un projet né en 2009 sur le souhait d'une collaboration entre Amgen et le GORTEC. L'écriture du protocole et du CRF a eu lieu au premier trimestre 2010 avec au décours un avis favorable du CCTIRS le 08/04/2010 et un avis favorable de la CNIL le 16/06/2010. La première inclusion a eu lieu le 02/08/2010.

Il s'agit d'une étude observationnelle de la toxicité hématologique du protocole TPF utilisé en routine dans le cadre d'une étude de cohorte, prospective et multicentrique avec un total de 130 patients prévus (inclusions prolongées jusqu'en décembre 2011).

L'objectif principal est la description de l'incidence de survenue de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie par un protocole TPF pour un cancer de la sphère ORL et les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques de la population, de décrire les habitudes des équipes médicales en termes de prescription

de G-CSF ou d'antibioprophylaxie, de décrire la proportion de patients traités par G-CSF en prophylaxie primaire ou secondaire, de décrire chez les patients traités en prophylaxie primaire le taux de patients présentant une neutropénie fébrile en cours de traitement, de décrire le taux de patients nécessitant une hospitalisation, ainsi que le nombre et la durée de ces hospitalisations, de décrire les motifs de retard, de diminution de posologie, et d'arrêt de la chimiothérapie et de décrire la tolérance au traitement de type G-CSF ou à l'antibioprophylaxie (effets secondaires).

Le protocole de chimiothérapie étudié doit être le suivant :

- Docétaxel : 75 mg/m² en perfusion d'1h à J1
- Cisplatine : 75 mg/m² en perfusion d'1 à 2 h à J1
- 5FU : 750 mg/m²/j en perfusion continue de 120h (de J1 à J5)

Les cycles étant répétés toutes les 3 semaines (J1 – J22). Le patient recevra au maximum 4 cycles de traitement (soit un maximum de 12 semaines), en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.

Les critères d'inclusion sont simples :

- Patient avec un carcinome épidermoïde prouvé histologiquement de la sphère ORL

- Age ≥ 18 ans

- Débutant une chimiothérapie par TPF
- et ayant été informé du traitement automatisé des données le concernant.

Critères de non inclusion :

- Chimiothérapie antérieure pour le cancer ORL actuellement traité
- Chimiothérapie antérieure pour un autre cancer, dans les 2 ans précédents
- Administration antérieure d'un traitement expérimental dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude
- Chimiothérapie « TPF » effectuée dans le cadre d'un essai clinique
- Maladie intercurrente significative qui pourrait interférer avec la chimiothérapie durant l'essai, telle qu'une infection VIH, une infection ou une maladie fébrile active, une maladie intestinale chronique
- PNN < 1500 /mm³ avant la première cure de chimiothérapie
- Risque élevé de mauvaise compliance au traitement et au suivi

Critères d'évaluation :

Les paramètres hématologiques sont évalués selon les habitudes de chaque centre.

Pour chaque cycle de chimiothérapie, on recueille la toxicité pour chaque ligne selon les critères CTC v3.

On étudie notamment la survenue et

F. ROLLAND, Nantes

la durée des neutropénies, la survenue d'infection, l'incidence des neutropénies fébriles.

On recueille les prescriptions de G-CSF (prophylaxie primaire ou secondaire), les prescriptions d'antibiotiques en prophylaxie (ciprofloxacine ou autre), les prescriptions d'antibiotiques en cas d'évène-

ment fébrile.

On note la tolérance de ces différents traitements (G-CSF, antibiotiques).

Sont également consignés les reports de cures et l'arrêt prématuré de la chimiothérapie.

Enfin, la réponse à la chimiothérapie (critères RECIST) est évaluée selon les habi-

tudes propres à chaque centre.

Actuellement, 23 centres sont intéressés mais seuls 14 centres sont ouverts (convention signée) et 12 centres sont actifs. Au 25 Mai 2011, 70 patients étaient inclus soit environ 7 /mois.

Il faut donc poursuivre l'EFFORT pour terminer avant la fin de l'année...

IMPATOX & QUALINET

Pierre SENESSE

Pierre.Senesse@montpellier.unicancer.fr

Chloé JANISZEWSKI

Chloe.Janiszewski@montpellier.unicancer.fr

Pierre BOISSELIER

Pierre.Boisselier@montpellier.unicancer.fr

Le protocole IMPATOX évalue l'intérêt d'une solution orale immunomodulatrice en prévention des mucites aiguës sévères lors d'une chimioradiothérapie pour un cancer des VADS.

Après une approche chirurgicale initiale, les patients présentant un risque élevé de récurrence locale ou régionale (marges de résection envahies, rupture ganglionnaire capsulaire ou adénopathies multiples infiltrées par la tumeur) bénéficieraient actuellement le plus souvent d'une chimioradiothérapie concomitante. Les mucites aiguës sévères sont une des principales toxicités qui peuvent amener à allonger la durée totale du traitement dont on connaît l'impact délétère. Ces toxicités sévères muqueuses sont d'autant plus fréquentes que le patient est dénutri, faisant ainsi de la prévention de la dénutrition un élément essentiel de la prise en charge.

L'utilisation en prévention d'une solution orale immunomodulatrice, riche en acides gras n-3, en L-arginine et en antioxydants, semble pouvoir réduire le taux de toxicité muqueuse sévère lors de ces traitements.

Cette étude propose de valider les résultats initiaux avec une population plus grande dans le cadre d'une étude de phase III randomisée en double aveugle multicentrique.

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer le taux de toxicité muqueuse aiguë de grade 3 et 4 (critères OMS et RTOG) induit par la chimioradiothérapie. Les objectifs

secondaires sont d'évaluer la tolérance et la compliance au traitement (Oral Impact® et placebo), d'évaluer les besoins d'une nutrition artificielle (Type et durée), d'évaluer le taux d'arrêt ou de report de radiothérapie ou chimiothérapie pour toxicité muqueuse, d'évaluer la qualité de vie par un questionnaire QLQC30. Les objectifs tertiaires sont d'évaluer la survie globale et la survie sans progression à 1 an, 2 ans et 3 ans.

Le nombre de patients à inclure a été déterminé à partir d'un taux estimé de toxicité muqueuse de grade 3-4 dans le bras contrôle de 45 %. Le bénéfice attendu de 25 % dans le bras expérimental (avec un risque bilatéral de 5 % et un risque β de 10 %), nécessite la randomisation de 140 patients évaluables. Pour palier à d'éventuels perdus de vue ou exclusions, il est donc proposé d'inclure 160 patients au total, soit 80 par bras. La randomisation est stratifiée selon le NRI (dénutrition modérée vs pas de dénutrition – NRI > 97,5) et le centre investigateur.

Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai IMPATOX sont listés ci-dessous.

Critères d'inclusion :

- Carcinome épidermoïde histologiquement prouvé de la sphère ORL (toutes localisations sauf cavum)
- Patients porteurs de tumeurs de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx traités par chirurgie première et éligibles pour une association concomitante de chimioradiothérapie post-opératoire
- Chimioradiothérapie concomitante en situation postopératoire
- Délai \leq à 8 semaines entre la date de l'opération et la date prévue de début de traitement
- Performance Status (grade OMS) : 0, 1, 2
- Nutritional Risk Index \geq 83,5
- Absence de mucite
- Age de 18 à 75 ans
- Espérance de vie \geq 3 mois
- Information du patient et signature du consentement éclairé
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Critères d'exclusion :

- Tumeur du cavum
- Mucite
- Sepsis sévère

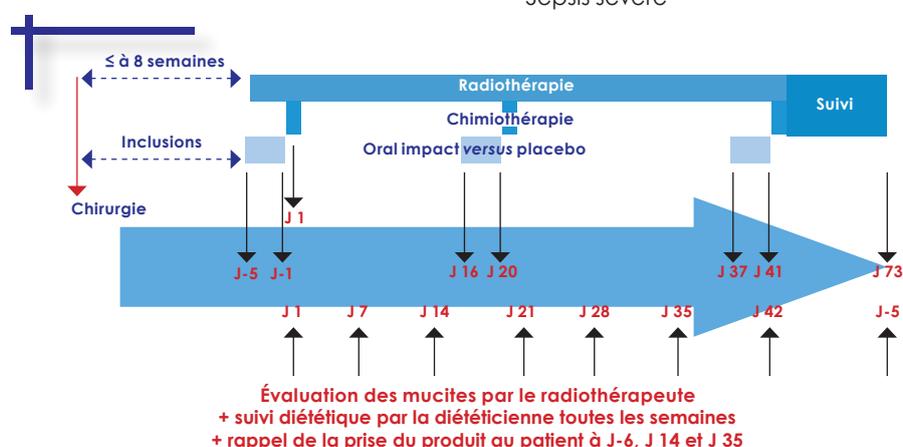


Figure 10 : Design de l'essai IMPATOX

- Traitement par immunomodulateurs dans le mois qui précède l'inclusion
- Nutrition parentérale à l'inclusion
- Contre-indications habituelles à la chimioradiothérapie concomitante
- Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale
- Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement. Patient sans mesures contraceptives appropriées pendant le traitement
- Personnes privées de liberté ou sous tutelle
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

Les modalités de la chimioradiothérapie adjuvante sont définies par :

- La radiothérapie se fera de façon classique en décubitus dorsal avec contention par masque thermoformé. Elle visera à délivrer au moins 54 Gy dans le lit tumoral (incluant la cavité buccale et/ou l'oropharynx et les aires ganglionnaires cervicales bilatérales), et une dose de 66 Gy dans les territoires à haut risque (recoupes positives et/ou rupture capsulaire), selon un étalement et un fractionnement conventionnel (2 Gy par séance, 5 séances par semaine, une séance par jour). Les techniques mises en œuvre se feront selon les habitudes de chaque centre, radiothérapie externe conventionnelle classique (2D), ou conformationnelle (3D) avec ou sans modulation d'intensité (IMRT) mais devront être maintenues tout au long des inclusions pour un même centre.
- La chimiothérapie sera réalisée avec du cisplatine (100 mg/m²) à J1, J21 et J42

par rapport au premier jour de la radiothérapie (J1). Les patients recevront systématiquement une hyperhydratation et des antiémétiques selon les habitudes des centres investigateurs.

Le schéma thérapeutique de l'essai est détaillé dans la **figure 10**.

L'inclusion a lieu après la chirurgie. Après validation des critères d'inclusion et d'exclusion, une randomisation centralisée (par fax) sera effectuée. Les patients bénéficieront dans tous les cas d'un apport énergétique similaire pendant les 5 jours qui précèdent chaque cure de chimiothérapie à raison de trois prises par jour en dehors des repas.

L'évaluation de la toxicité muqueuse aiguë (critères RTOG et OMS) sera réalisée une fois par semaine à partir du J1 et ce jusqu'à la fin de la radiothérapie.

Une évaluation de fin d'étude sera réalisée à 1 mois après la fin de l'irradiation. Les patients seront ensuite suivis selon les habitudes du centre pour l'évaluation post thérapeutique (au minimum une fois par an) pendant 3 ans afin d'évaluer la survie avec et sans progression.

Une consultation diététique sera réalisée systématiquement à l'inclusion et comprendra un bilan diététique, un dépistage de la dénutrition et une prise en

charge adaptée si nécessaire.

Un suivi diététique sera effectué toutes les 3 semaines dont l'objectif est de maintenir les apports recommandés avec si besoin la mise en place d'une nutrition entérale.

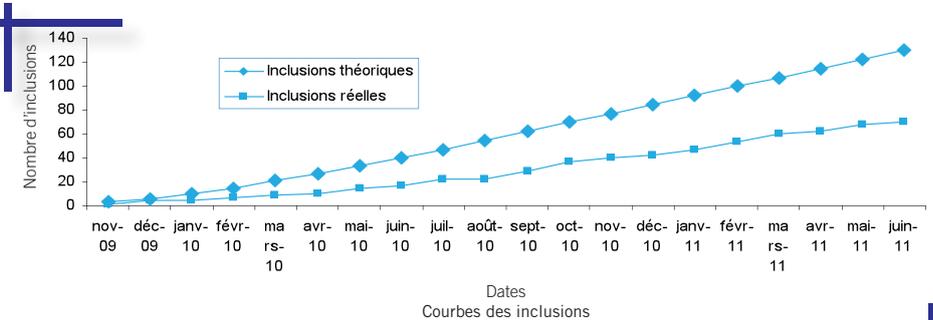
Les produits instillés dans la sonde devront obligatoirement ne pas contenir de mélange immunomodulateur.

Le choix des équipes est libre quant à la pose avant tout traitement d'une gastrostomie percutanée ou d'une sonde nasogastrique, dont les techniques de pose sont au choix et aux habitudes de chaque équipe.

Fin juin 2011, 70 patients étaient inclus (**Figure 11**) et 5 nouveaux centres vont ouvrir (Poitiers, Avignon, Béziers/Narbonne et Le Havre). Une analyse intermédiaire est prévue à 80 patients.

Il faut poursuivre nos efforts et ne pas se disperser. Ce projet académique est aussi le votre, et fait suite à une phase II acceptée pour publication dans la revue Clinical Nutrition.

La suite de cette étude est déjà en discussion évaluant l'impact du support diététique intensifié sur la qualité de vie en cours de radiothérapie et sera détaillée dans le prochain numéro (Etude Qualinet).



PAIR VADS

Renaud DE CREVOISIER

r.de-crevoisier@rennes.fnclcc.fr

René-Jean BENSADOUN

rene-jean.bensadoun@chu-poitiers.fr

Cette année encore, l'INCa a mis en œuvre un Programme d'Actions Intégrées de Recherche (PAIR). Les PAIR ont pour objectif de soutenir l'ensemble des dimensions et questions de recherche dans le cadre d'une pathologie. Après le cancer colorectal en 2007, les lymphomes en 2008, le carcinome hépatocellulaire en 2009 et le cancer de la prostate en 2010, le PAIR cible cette année les cancers VADS. Les objectifs majeurs de ce programme sont, d'une part, une meilleure compréhension des mécanismes concourant au développement des cancers des VADS et, d'autre part, le développement d'innovations diagnostiques et thérapeutiques. Le tableau 1 résume les 7 projets acceptés.

Plusieurs équipes GORTEC se sont mobilisées et deux projets ont été présentés durant notre réunion pour obtenir

le soutien scientifique et logistique du GORTEC :

1/Le premier projet est une étude de phase III multicentrique testant une radiothérapie adaptative par modulation d'intensité dans les carcinomes de l'oropharynx localement avancés pour diminuer la xérostomie (modélisation de la dose cumulée et modèles prédictifs de toxicité) (R De Crevoisier, E. Chajon, R.J. Bensadoun).

L'objectif est de tester le bénéfice d'une replanification hebdomadaire (bras expérimental) par rapport à une seule planification pré-thérapeutique (bras standard).

Ce projet de recherche translationnelle porte sur l'adaptive arc-IMRT associant une recherche pré-clinique dans les domaines de la radiophysique et du traitement de l'image avec une étude clinique de phase III.

- L'étude de phase III inclura 128 patients présentant un carcinome de l'oropharynx localement avancé, traités par arc-IMRT (70 Gy) et un traitement systémique. Deux bras de

R. DE CREVOISIER, Rennes**R.J. BENSADOUN**, Poitiers

traitement par arc-IMRT seront comparés : un bras « standard » reposant sur une seule planification initiale et un bras « expérimental » (adaptive RT) reposant sur des replanifications hebdomadaires visant à épargner les glandes salivaires. L'objectif principal est d'augmenter de 25 % le flux salivaire 12 mois après la RT adaptative sans diminution du contrôle local. Les objectifs secondaires sont d'augmenter le flux salivaire (scintigraphie), de diminuer la xérostomie et les toxicités aiguës et tardives tout en maintenant le contrôle local. Un contrôle de qualité IMRT centralisé sera mis en place.

- L'étude radio-physique/traitement de l'image visera à établir et valider des modèles de dose cumulée dans les structures anatomiques déformables (principalement glandes salivaires et tumeur), à partir des données des patients traités dans le bras adaptative RT.

Les résultats attendus sont les suivants.

A partir :

- de l'étude clinique de phase III, de valider la pratique adaptative arc-IMRT

Coordonateurs	Titre Projet	Organisation de rattachement	Ville	Cancéropole
Jean-Pierre PIGNON, Jean BOURHIS, Pierre BLANCHARD	Méta-analyse de chimiothérapie dans les cancers des VADS : une mise à jour portant sur 17 nouveaux essais et 2874 patients	Institut Gustave Roussy	Paris	IDF
Joël GUIGAY	Traitement personnalisé après évaluation gériatrique des patients âgés de 70 ans ou plus, atteints de cancer épidermoïdes inopérable de la tête et du cou	Institut Gustave Roussy	Paris	IDF
Ellen VAN OBBERGHEIN-SCHILLING	Fibronectine et Tenascine-C dans la matrice extracellulaire des carcinomes de la tête et du cou : fonctions et opportunités thérapeutiques	Centre Antoine Lacassagne	Nice	PACA
Antoine GESSAIN, Chloé BERTOLUS	Etiologies infectieuses des affections potentiellement malignes et des carcinomes épidermoïdes de la cavité bucale	Institut Pasteur, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière	Paris	IDF
Renaud DE CREVOISIER, René-Jean BENSADOUN	Radiothérapie adaptative dans les carcinomes de l'oropharynx pour diminuer la xérostomie : modélisation de la dose cumulée et modèle prédictif de toxicité	Centre Eugène Marquis, CHU de Poitiers	Rennes	GO
Catherine ALIX-PANABIERES, Renaud GARREL, Valérie COSTES-MARTINEAU	Evaluation des cellules tumorales circulantes comme facteur prédictif précoce de réponse d'une première ligne de traitement basé sur un anti-Human Eperdermal Growth Factor Receptor (HER) type cetuximab dans le cancer épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures récidivant inopérable et/ou métastatique	CHU Montpellier	Montpellier	GSO
Silvia FRANCESCHI, Jean LACAU SAINT GUILY, Christine CLAVEL	Etude sur le papillomavirus humain et les lésions précancéreuses dans les amygdales : du tissu sain au cancer (Acronyme : SPLIT)	Centre International de Recherche sur le Cancer, AP-HP- Hôpital Tenon, CHU Reims	Lyon	GE/CLARA

Tableau 1 : PAIR VADS acceptés

par rapport à une arc-IMRT sans re-planification, avec un bénéfice portant sur la diminution de la xérostomie tout en maintenant le contrôle local.

- de l'étude radiophysique/traitement de l'image, de conduire à une rationalisation dans le déclenchement des replanifications en conduisant à des modèles de dose cumulée validés dans une perspective de radiothérapie guidée par la dose (DGRT).

La **figure 13** expose le principe global de la conception du bras adaptatif.

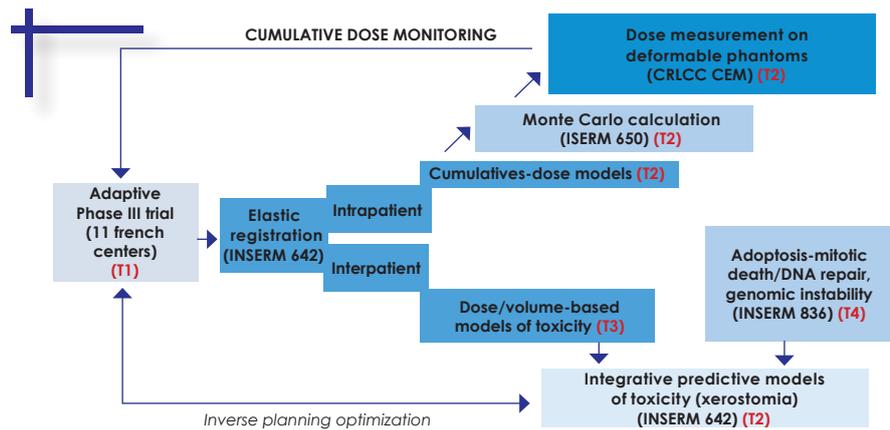


Figure 13 : Principe du projet de radiothérapie adaptative

France N'GUYEN
 tvfnguyen@chu-besancon.fr
Franck JEGOUX

2/Le deuxième projet a pour objectif d'évaluer une rééducation active de la déglutition sur la qualité de vie des patients traités par radiothérapie pour un cancer des VADS (F N'Guyen, F Jegoux). Il s'agit d'une étude interventionnelle randomisée multicentrique sur 360 patients étudiant l'impact de la rééducation active à la déglutition auprès d'un orthophoniste versus uniquement des conseils d'alimentation et de postures délivrés par le médecin. Si à l'évaluation de 3 mois (clinique, nasofibroscopique et éventuellement par vidéofluoroscopie), il est mis en évidence des fausses-routes ou inha-

lations silencieuses, pour ces patients et uniquement ces patients, une rééducation orthophonique est autorisée.

L'objectif principal est donc d'évaluer le bénéfice, en termes de qualité de vie spécifique, à court terme (6 mois) et à long terme (1 an) d'une rééducation précoce et active à la déglutition.

Les objectifs secondaires sont l'amélioration de la qualité de vie globale à 1 an, l'amélioration des troubles de déglutition à court terme (3 mois), et à long terme (1 an), la diminution du taux de complications respiratoires : fausses routes (évaluation clinique et par vidéofluoroscopie), pneumopathies (nombre d'antibiotérapies et kinésithérapie respiratoire prescrites), l'amélioration de la survie globale à 1 an, l'évaluation des déviations vis-à-

vis du schéma de radiothérapie établi initialement (nombre de fractions, dose totale, durée totale de la radiothérapie, nombre de cycles de chimiothérapie), l'étude des corrélations entre les données de la vidéofluoroscopie (critères objectifs) et de qualité de vie (critères subjectifs), la diminution du nombre de sténose au niveau cricopharyngien, la modélisation du risque de dysphagie tardive évalué selon des critères cliniques par le médecin (échelle RTOG), objectifs (données de la vidéofluoroscopie) et subjectifs par les auto-questionnaires de qualité de vie selon la dose reçue.

La lettre d'intention a été retenue au PAIR VADS mais finalement le projet n'a pas été retenu et la suite à donner est en discussion.

LE CONTRÔLE QUALITÉ

Le projet est désormais en place sous le contrôle de Yun-gan Tao et du groupe des radiophysiciens. Il s'agit d'un programme d'assurance qualité proposé sur mode rétrospectif pour un QA applicable à tous les types de centres incluant dans le GORTEC sans ralentir la dynamique d'inclusion. Les 4 premiers dossiers de chaque centre seront analysés puis 1 dossier sur 4. Le premier contrôle sur site sera réalisé dès que 4 patients auront été inclus dans chaque bras de l'essai puis le contrôle sera fonction du rythme d'inclusion des patients.

Les critères retenus sont :

- Vérification de la dose aux PTV/GTV, aux OARs
- Traitement réalisé versus planifié
- Durée totale de la radiothérapie
- Dosimétrie : isodoses, DVH, BEV-DRR
- Imagerie portale
- Fiche journalière : Durée totale de traitement

Un ARC aidera le Dr Tao au QA sur site avec une check-list pour 4 essais GORTEC dans un 1er temps.

REFCOR - RÉSEAU D'EXPERTISE FRANÇAIS DES CANCERS ORL RARES

Sous l'égide de l'INCA et grâce au financement de l'INCA, une démarche de recensement (avec temps ARC rémunéré) et prise en charge des cancers ORL rares (avec RCP nationale) est mise en place. Un rapport d'activité est

prévu début 2013, les centres doivent renseigner leurs cas depuis janvier 2010 sur la base de données REFCOR. Les référentiels de prise en charge par tumeurs établis en 2008 seront pour cette date actualisés et labellisés.

ESSAIS EN COURS DE PUBLICATION

Noms	Titre	Coordination	Nb Patients
GORTEC 96-01 (VADN3)	Radio-chimiothérapie accéléérée concomitante versus Radiothérapie accéléérée seule des carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés N3 inopérables. Etude de phase II randomisée	Pr BOURHIS	109
GORTEC 99-02	Essai randomisé de phase III GORTEC 99-02, radiothérapie conventionnelle + chimiothérapie concomitante versus radiothérapie accélérée + chimiothérapie concomitante versus radiothérapie très accélérée dans les carcinomes des VADS	Pr BOURHIS	840
GORTEC 2000-01	Actualisation Fonctionnelle - Essai randomisé de phase III comparant TPF versus PF dans la préservation laryngée	Pr CALAIS	220
TREMPLIN	Essai randomisé de phase II comparant TPF suivi de R-Eriblux® versus TPF suivi de R-cisplatine dans la préservation laryngée	Pr LEBEVRE	153
GORTEC 2007	Phase I d'escalade de dose par IMRT dans les stades I et II	Dr LAPEYRE	-
GORTEC 2008-03 TPEX	Etude de phase II évaluant l'association cetuximab, docétaxel et cisplatine en première ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants	Pr GUGIAY	54

PROTOCLES EN COURS

Noms	Titre	Coordination	Nb Patients
GORTEC 2004-01	Etude randomisée de phase III comparant la radiothérapie conformacionnelle avec modulation d'intensité (IMRT) à la radiothérapie conventionnelle pour les carcinomes des VADS de stade III et IV.	Pr BOURHIS	310
GORTEC NPC 2006	Essai de phase III, multicentrique, randomisé, comparant une Chimiothérapie d'induction par docétaxel, cisplatine et 5-Fluorouracil (TPF) suivie d'une chimio-radiothérapie concomitante versus une chimio-radiothérapie concomitante seule, dans les cancers du nasopharynx classés T2b, T3, T4 et/ou avec envahissement ganglionnaire (> N1)	Pr FRIKHA - Pr DAOUD - Pr BOURHIS	260
GORTEC 2007-01	Essai randomisé multicentrique de phase III évaluant l'apport d'une chimiothérapie concomitante chez les patients traités par radiothérapie - Eriblux® pour un carcinome localement évolué des VADS <= N2a.	Pr BOURHIS	406
GORTEC 2007-02	Etude de phase III randomisée, multicentrique comparant une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une association radiothérapie Eriblux® versus une radiochimiothérapie concomitante chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolués inopérable >=N2b	Dr GEOFFROIS	360
GORTEC 2008-01	Phase II non randomisée de ré-irradiation, tumeur en place. Radiothérapie bifractionnée 1,2 Gy/s 5 sem ½ 66 Gy avec Eriblux® 400 mg/m ² J1 puis 250 mg/m ² hebdo	Dr MARTIN	62
GORTEC 2009-01 RGTA	Essai randomisé multicentrique évaluant l'effet de l'OTD/ODERM® sur les dermatites induites par l'association radiothérapie-Eriblux®	Dr TAO/Pr BOURHIS	70
GORTEC 2010-01 ou OTOHPPF	Observatoire de la Toxicité Hématologique du protocole TPF	Dr ROLLAND	130
GORTEC 2010-02	Essai de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité du BIBW 2992 (afatinib) en traitement de maintenance après une radio-chimiothérapie post opératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies oro-digestives supérieures	Dr RACADOT - Dr POMMIER	315
GORTEC/GETEC JANORL2	Essai de phase II-III randomisé, comparant deux modalités de réirradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes des voies oro-digestives supérieures : Radiothérapie 5 FU et hydroxycarbamide concomitants (1 semaine sur 2) ou Radiothérapie bifractionnée avec Cetuximab concomitant (Continue)	Dr JANOT	328
PENTOCIO	Essai de phase III testant l'intérêt d'un traitement par Pentocio en cas d'ostéoradionécrose Epstein III	Dr DELANIAN	À Définir
DENTALMAPS	Evaluation d'un outil de segmentation automatique des dents pour rapporter la dose reçue par dent en évaluant le risque d'ostéoradionécrose	Dr THARIAT	40
IMPATOX	Etude de phase III évaluant l'intérêt d'une solution orale immunomodulatrice en prévention des mucites aiguës sévères lors d'une chimioradiothérapie	Dr SENESE - Mlle Chloé JANISZEWSKI - Dr Pierre BOISSELER	160
RADIODTHERAPIE ADAPTATIVE	Radiothérapie adaptative dans les carcinomes de l'oropharynx pour diminuer la xérostomie : modélisation de la dose cumulée et modèles prédictifs de toxicité	Pr De CREVOISIER - Pr BENSADOUN	128
REEDUCATION A LA DEGLUTITION	Evaluation d'une rééducation active à la déglutition sur la qualité de vie chez un patient traité par radiothérapie pour un cancer des voies oro-digestives supérieures	Dr N'GUYEN - Dr JEGOUX	360
QA - Contrôle qualité	Mise en place d'un contrôle qualité structuré au sein d'essais du GORTEC	Dr TAO - RADIOPHYSICIENS	2007-01/2008-01 2010-02/JANORL2

REMERCIEMENTS

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

En oncologie

L'association thérapeutique est clé

Merck Serono Oncologie
développe des approches ciblant



La cellule tumorale

L'environnement tumoral

Le système immunitaire

pour optimiser les résultats thérapeutiques



Merck Serono Oncologie | Cibler l'innovation