

Le journal du

GORTEC

Mars
2012
Semestriel

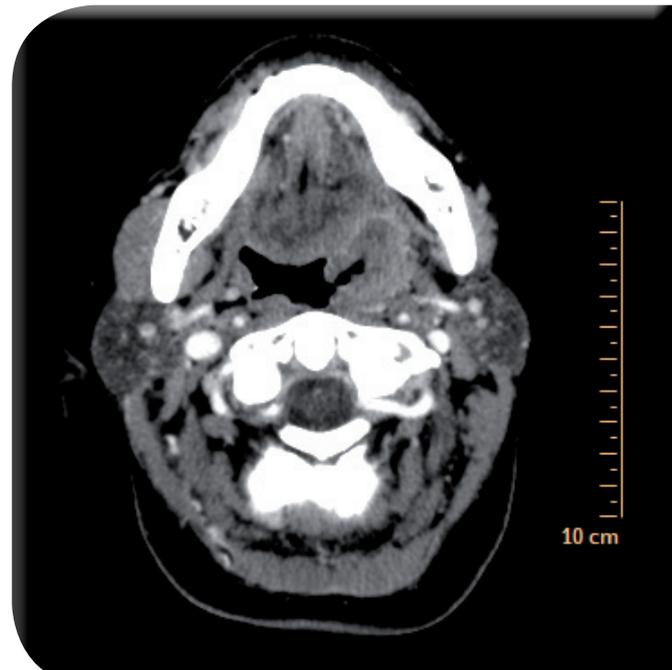
NUMERO
4

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

Comité de rédaction :

P. Blanchard (Villejuif),
J. Bourhis (Villejuif)
A. Cornely (Villejuif),
L. Geoffrois (Vandoeuvre
les Nancy),
J. Guigay (Villejuif),
C. Janiszewski (Montpellier)
G. Louvel (Rennes),
Y. Pointreau (Tours),
P. Pommier, (Lyon)
S. Racadot (Lyon),
F. Rolland (Nantes),
P. Senesse (Montpellier),
J. Thariat (Nice),
Y. Tao (Villejuif),
G. Vogin (Nancy)

Maquette :

Célia Schwab

Imprimeur :

Imprimerie Typo Offset
Brochage (ITOB)
63, chemin de la
Chapelle St-Antoine
95300 ENNERY

Publié par INTERCOM Santé

64, rue Anatole France
92300 Levallois Perret
Tél : 01 56 76 63 74
intercom@intercomsante.fr

Semestriel gratuit

ISSN : 2112-7409

Dépot légal : à parution

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

Éditorial	3
	Y. POINTREAU
Programme réunion Déc. 2011	4
Essai GORTEC 2007 - 01	5
	A. CORNELY
Essai GORTEC 2007 - 02	6
	L.GEOFFROIS
Essai 2010-02 - BIBW 2992	7
	S. RACADOT
Essai 2009-01 - RGTA	8
	Y. TAO
Essai 2004-01 - IMRT	8
	J. BOURHIS A. CORNELY
Essai 2010-01 - OTOHTPF	9
	F.ROLLAND
Étude SALTO	10
	J.L. LEFEBVRE Y. POINTREAU
Étude ELAN	11
	J. GUIGAY
Futurs essais- Discussions	12
	J. BOURHIS G. LOUVEL Y. POINTREAU
IMPATOX & QUALINET	14
	P. SENESSE C. JANISZEWSKI P. BOISSELIER
Le contrôle qualité	16
	Y. TAO
Projet PREDITOX	16
	G.VOGIN
Projet ETOILE	17
	P.POMMIER
Publications à venir	18
	P. BLANCHARD Y.TAO Y.POINTREAU
Prochain RDV	22
Synthèse essais en cours	23

ÉDITO



Cette quatrième parution du *Journal du GORTEC* fait suite à la dernière réunion des 8 et 9 décembre 2011 à Paris et succède aux trois premiers numéros.

Pour ce numéro 4, le journal évolue avec une nouvelle présentation et notamment une véritable UNE. Elle est l'occasion de vous proposer un "arrêt sur image" avec la publication d'une imagerie relative à un patient inclus dans un essai du groupe. Nous vous invitons donc à concourir en soumettant vos plus belles illustrations dont une sera sélectionnée par notre comité de rédaction. C'est une belle occasion de mettre en avant votre centre et sa capacité à inclure (voir modalités en page 22).

Le bon accueil des numéros précédents a incité la pérennité du *Journal du GORTEC* dans le but de diffuser les principaux thèmes discutés et faire le point sur les projets en cours et futurs.

Vous pourrez également consulter rapidement ce journal sur le site internet du groupe (www.gortec.org) qui vous permet aussi de vous inscrire aux prochaines journées et de consulter les newsletters des essais en cours.

Dans cette quatrième parution, un nouveau point sera fait sur les deux plus gros essais actuellement menés (Essais 2007-01 & 2007-02), d'officialiser le lancement de l'essai 2010-02, de mettre à jour les projets d'essais sur la préservation laryngée et chez les patients âgés mais également d'aborder de nouvelles thématiques. Elle sera aussi l'occasion d'évoquer les nouvelles publications récentes et les futures démontrant les grandes forces du groupe en termes de rassemblement, d'inclusion et de dynamisme.

Après une discussion entre les bureaux du GETTEC et du GORTEC, un projet de création d'un conseil scientifique a vu le jour dans le but de discuter en amont des projets afin d'apporter le soutien nécessaire à la création de futures études. Son officialisation en termes de composition devrait intervenir dans les semaines à venir.

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

Nous aurons l'occasion de nous retrouver à Toulouse les 24 et 25 mai 2012 pour la première réunion annuelle du GORTEC au décours de laquelle vous pourrez retrouver les principaux éléments discutés sur le site internet et dans le numéro 5 de notre journal.

À noter également les dates du 45^e congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale qui se tiendra cette année à Tours les 23 et 24 novembre 2012.

Bonne lecture !

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

ERRATUM : Le précédent numéro a été l'occasion de présenter officiellement le nouveau bureau du GORTEC, mais un oubli s'y était invité : le docteur Lionel Geoffrois en est également membre et particulièrement actif (mille excuses).

PROGRAMME DES JOURNÉES DE DÉCEMBRE 2011

Jeudi 6 Décembre 2011

13h30 > 16h30 **ESSAIS EN COURS**

Chairmen : G. Calais & D. De Raucourt

- IMPATOX : étude de phase III, immunomodulatrice et mucite & QU@linut (P. Senesse & P. Boisselier)
- RT accélérée *versus* RT-CT : analyse combinée des essais 96-01 et 99-02 : résultats définitifs (J. Bourhis & A. Aupérin)
- Étude TPEx 1^{re} ligne métastatique et rechute (J. Guigay)
- Essai 2007-01 : Phase III Erbitux[®]-RT +/- chimiothérapie (A. Aupérin)
- Essai 2007-02 : Phase III TPF + Erbitux[®]-RT *versus* RT-CT (L. Geoffrois)
- Étude randomisée RT-CT +/- TPF induction cavum (J. Daoud)
- Étude randomisée de protection cutanée de l'effet de l'Erbitux[®] par le RGTA (Y. Tao)
- Ré-irradiation des tumeurs en place (L. Martin)
- Essai 2004-01 : IMRT (J. Bourhis)

16h45 > 18h15 **ESSAIS EN COURS ET NOUVEAUX ESSAIS**

Chairman : M. Lapeyre

- Essai 2010-02 : BIBW 2992 en traitement de maintenance après radiochimiothérapie post opératoire (S. Racadot)
- BIBW 2992 en métastatique en association avec le Taxol[®] (J. Fayette)
- Observatoire de la toxicité du TPF (F. Rolland)
- Préservation laryngée : proposition nouvel essai (J.L. Lefebvre)
- Pharmacogénétique (G. Milano)
- Propositions réflexion futures études (J. Bourhis)
 - Étude randomisée TPF *versus* TPA en induction ?
 - Boost guidé par le PET à 40 Gy ?
 - Stéréo-RT des patients oligométastatiques ?
 - Projet de désescalade thérapeutique pour les patients HPV + ?
- PREDITOX (G. Vogin)

Vendredi 9 Décembre 2011

8h30 > 10h30 **ESSAIS EN COURS ET NOUVEAUX ESSAIS (SUITE)**

Chairman : E. Bardet

- Point journal du GORTEC (Y. Pointreau)
- Proposition : phase II de préservation dans l'oropharynx (D. De Raucourt)
- Étude randomisée Ré-irradiation post-op (F. Janot)
- RT-CT +/- Nimorazole: phase III? (L. Digue)
- Projet DATECAN (A. Aupérin)
- Pharmacovigilance (C. Teszler)
- Projets INCA et protocoles pour les sujets âgés et > 80 ans (J. Guigay)
- Projet Dentalmaps (J. Thariat)

11h00 > 11h30 **PRÉSENTATION DU QA MIS EN PLACE (Y. TAD)**

11h30 > 12h30

- Projet REFCOR (F. Janot)
- Projet ETOILE (P. Pommier)

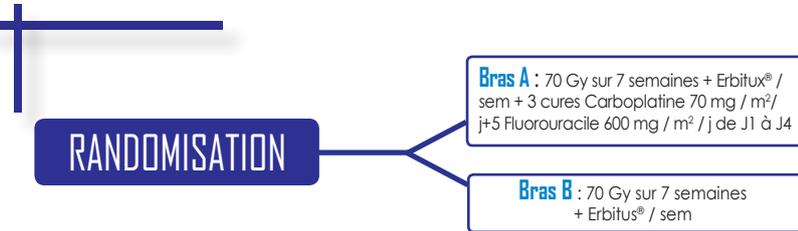
LES ESSAIS GORTEC 2007

A. CORNELY, Villejuif
L. GEOFFROIS, Vandœuvre les Nancy

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

C'est actuellement un des deux plus importants essais stratégiques menés par le GORTEC : il s'agit d'une étude randomisée multicentrique de phase III évaluant l'apport d'une chimiothérapie concomitante (5-fluorouracile et carboplatine) au cétuximab (Erbix®) chez les patients traités par radiothérapie (70 Gy sur 7 semaines dans les 2 bras) pour un carcinome épidermoïde localement évolué de 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 locoré-



Semaines	S-1	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Radiothérapie (Bras A et B)								
Erbix® (Bras A et B)								
Carboplatine (Bras A)								
5-Fluorouracile (Bras A)								

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

gional, le taux de métastase et les toxicités précoces et tardives.

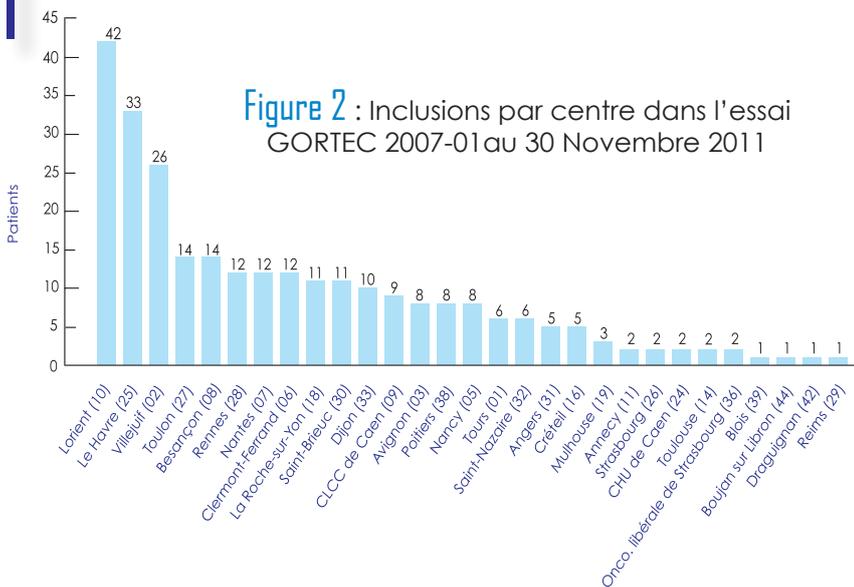
Le nombre de patients nécessaire est de 406 patients et les inclusions sont actives (en particulier à Lorient – Dr C. Sire – et au Havre – Dr L. Martin) avec déjà 269 patients rando-

misés au 30 Novembre 2011 dont 70 % avec une localisation oropharyngée (figure 2).

L'observance à la chimiothérapie est acceptable et environ 10 % d'hypersensibilité au cétuximab a été rapportée.

Les discussions ont principalement porté sur le fait de l'importance de bien enregistrer les données au fur et à mesure et d'envoyer en temps réel les toxicités décrites.

Elles ont aussi été l'occasion d'annoncer l'ouverture de 3 nouveaux centres (Polyclinique de Bordeaux Nord – Dr Guichard ; CHU d'Amiens – Dr Coutte ; Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard – Dr Sun) et de faire part d'un nouvel amendement sur la recherche du statut HPV en cas de tumeur de l'oropharynx par une recherche de p16 sur lames blanches mais aussi sur la recherche de consommation de tabac (actif et en nombre de paquet-année).



Étude GORTEC 2007-02

Lionel GEOFFROIS

l.geoffrois@nancy.unicancer.fr

Il s'agit de la deuxième étude majeure menée par le groupe : il s'agit d'un essai de phase III multicentrique randomisée, comparant une chimiothérapie d'induction par TPF (docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile) suivie d'une radiothérapie avec cétuximab versus une chimioradiothérapie concomitante d'emblée, chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolué inopérable avec une atteinte ganglionnaire évoluée \geq N2b cliniquement perceptible, ou N2c voire N3.

Cet essai pose la question de l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction dans une population de patients ayant une maladie 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 chimioradiothérapie d'emblée considérée 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 est encore en progression avec un parallélisme à la prévision initiale et promet à cet essai une fin de recrutement rapide, ce dont les investigateurs doivent être remerciés et fiers.

Déjà 211 patients ont été inclus au 6 décembre 2011 (figure 3) avec plus de 10 patients inclus au Havre, au CAC de Caen, au CHU Besançon, au Mans, à Lorient, à Nancy, à Angers et au CHU de Caen (figure 4).

L'oropharynx représente la principale localisation tumorale avec 67 % suivi par l'hypopharynx (16 %) et la cavité buccale (12 %) et enfin le larynx (6 %). Il s'agit dans une très grande majorité de cas de tumeurs

très évoluées : T4 = 53 %, T3 = 32 %, N3 = 24 %, N2c = 54 %, N2b = 21 %. Le monitoring des centres est en cours et l'investigateur a rappelé l'importance de l'exhaustivité du bilan d'extension (et notamment l'imagerie thoracique – qui ne doit pas être un frein et qui peut être faite lors du scanner dosimétrique) car cet essai évalue la survie sans progression ! Pour les mêmes raisons, l'évaluation complète à l'issue des 3

cycles d'induction est fondamentale ainsi que le respect du rythme de suivi et les examens nécessaires. Là aussi, la cotation des toxicités et leur transmission rapide est indispensable. Un total de 25 décès a été déclaré dont 13 en rapport avec les traitements de l'étude. Un total de 360 patients doit être inclus dans cette étude, étude dont les résultats sont attendus par la communauté médicale.

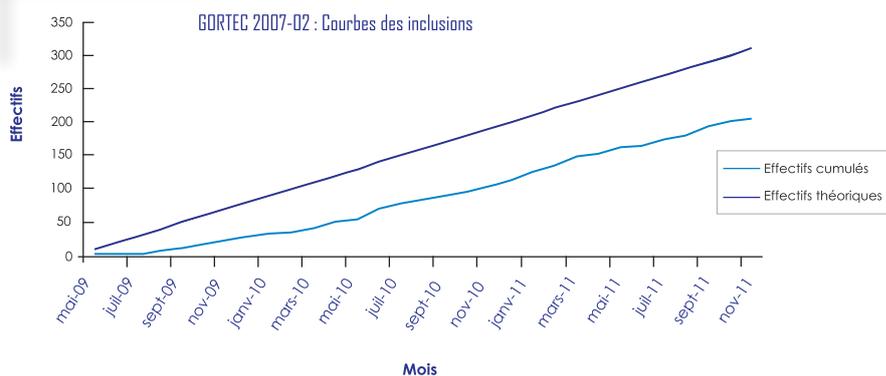


Figure 3 : Bilan des inclusions au 6 décembre 2011 dans l'essai GORTEC 2007-02

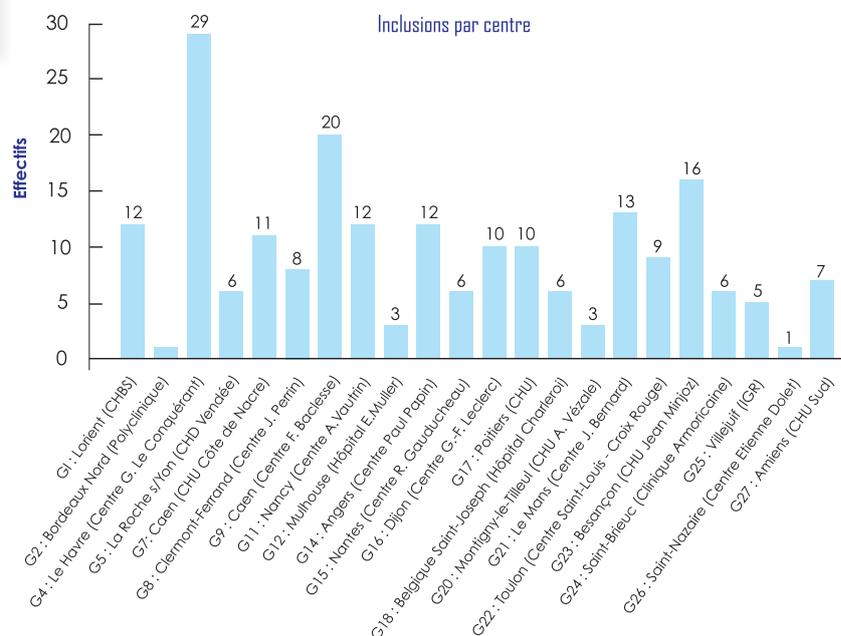


Figure 4 : Inclusions par centre dans l'essai GORTEC 2007-02 au 6 décembre 2011

Une plaquette (format poche) est disponible auprès de Marie Hélène Calais-Girard (CHRU 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.

BIBW 2992

ESSAI GORTEC 2010-02 (AFATINIB)

S. RACADOT, Lyon
(P. POMMIER)

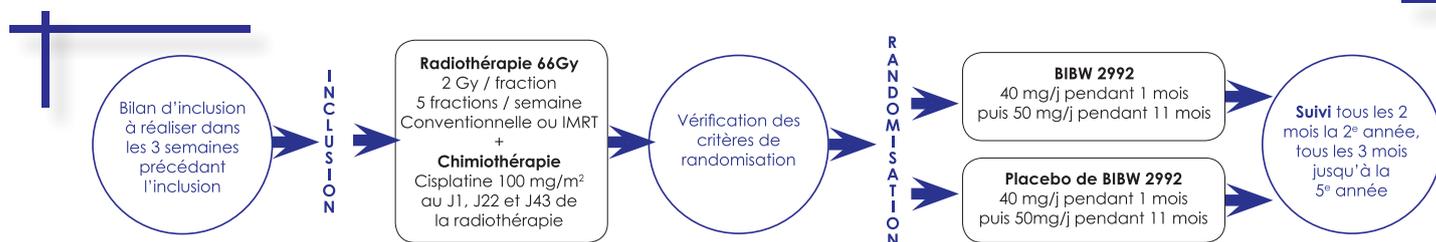


Figure 5 : Design de l'essai GORTEC 2010-02

Séverine RACADOT
racadot@lyon.fnclcc.fr

Ce nouvel essai du GORTEC est enfin ouvert avec la première inclusion réalisée le 7 décembre 2011 au Centre Léon Bérard de Lyon. C'est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité du BIBW 2992 (Afatinib) en traitement de maintenance après une chimio-radiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. L'afatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase irréversible ciblant HER1 (EGFR) et HER2. Un total de 25 centres sera ouvert et les mises en place devraient se faire début 2012.

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, administrée par voie IV à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines suivie 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, administrée 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 5**.

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 débuter 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 débuter 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 CTCAE-V4.02)

cette dose sera augmentée à 50 mg par jour pendant toute la durée du traitement (11 mois suivants).

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 heure fixe 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 patient 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.

ESSAI GORTEC 2009-01-RGTA

Y.TAO, Villejuif

Yungan TAO
tao@igr.fr

Cet essai randomisé multicentrique se poursuit activement depuis 6 mois. Il évalue l'effet du RGTA (Re-GeneraTing Agents)–l'OTD70DERM, sur les dermites induites par l'association radiothérapie-Erbitux®, qui est un analogue structural et fonctionnel des glycosaminoglycanes (GAG) – Heparane mimétiques. Il peut protéger la matrice extracellulaire et stimuler la régénération tissulaire. 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 radio-dermites de grade ≥ 2 entre deux groupes randomisés OTD70DERM® et Placebo (avec du sérum physiologique).

Tous les patients sont traités par radiothérapie sans modulation d'intensité (70 Gy en 35 fractions) et Erbitux hebdomadaire.

Depuis le mois de mai dernier et en date de mi-décembre, le nombre de patients inclus est passé de 17 à 34

patients parmi les 70 prévus grâce notamment à l'efficacité des 6 centres actifs (figure 6).

GORTEC 2009-01 : RT-Erbitux + RGTA ou Placebo
Inclusion du 8 juillet 2010 au 6 décembre 2011
6 centres actifs

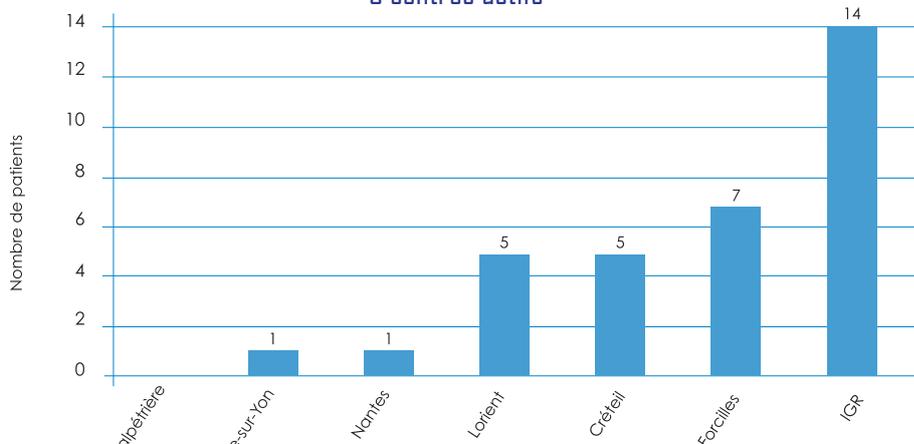


Figure 6 : Bilan des inclusions de l'étude GORTEC 2009-01 (Point au 6 décembre 2011)

ESSAI GORTEC 2004-01-IMRT

J. BOURHIS, Villejuif

A.CORNELY, Villejuif

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

Cet essai continue à rencontrer des difficultés d'inclusion mais reste majeur pour le groupe car c'est le seul essai de ce type qui pose la question du taux de contrôle locorégional à 2 ans et il donnera des informations complémentaires par rapport à celles apportées par Nutting (*Lancet Oncol* 2011). Son objectif principal initialement planifié était le taux de contrôle

locorégional à 2 ans avec un bénéfice attendu de 15 % (75 vs 60 %). Il s'agit d'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/m² à J1, J22 et J43. 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. Faute de recrutement, son objectif principal est désormais le taux de patients avec toxicité salivaire à 2 ans de grade RTOG ≥ 2 . Cette toxicité ne sera probablement pas évaluée par scintigraphie salivaire mais au moins par questionnaire (échelle RTOG), compte tenu de la difficulté de certains centres à réaliser une scintigraphie. Le nombre de patients inclus au 8/12/2011 était de 98 sur les 138 prévus avec ce nouvel objectif.

Frédéric ROLLAND
f-rolland@nantes.fnclcc.fr

L'observatoire de la toxicité hématologique du protocole TPF, est une étude de cohorte, prospective et multicentrique qui étudie la toxicité hématologique du protocole TPF utilisé en routine dans le traitement d'un cancer de la sphère ORL.

Ce projet a vu le jour début 2010 et a été conçu en partenariat avec les Laboratoires AMGEN.

L'objectif principal est la description de l'incidence de survenue de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie par un schéma TPF pour un cancer de la sphère ORL.

Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques de la population, les habitudes des équipes médicales en termes de

prescription de G-CSF ou d'anti-bioprophylaxie, 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, 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 est le suivant :

- Docétaxel : 75 mg/m² en perfusion d'1h, J1.
- Cisplatine : 75 mg/m² en perfusion d'1 à 2 h, J1.

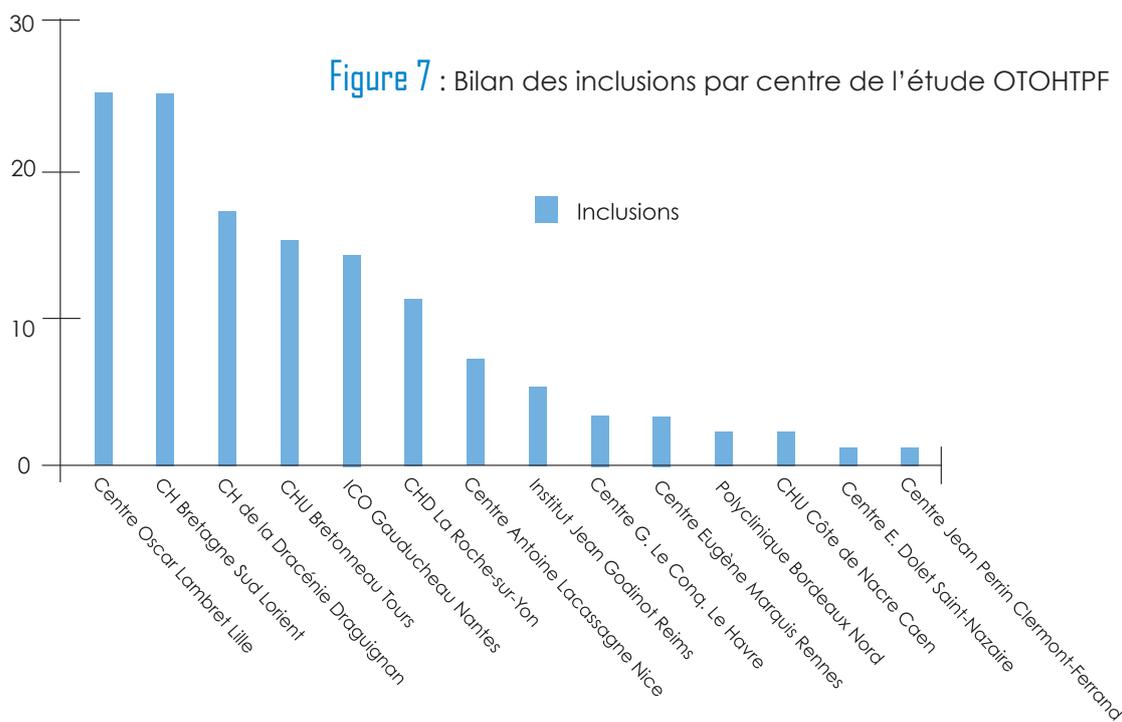
- 5FU : 750 mg/m²/j en perfusion continue de 120h (de J1 à J5). Les cycles étant répétés toutes les 3 semaines (J1 - J22) pour un maximum de 4 cycles de traitement, en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.

L'étude est désormais close aux inclusions : 130 patients ont été inclus entre le 02/08/2010 et le 22/11/2011 (soit un peu moins de 16 mois).

Merci aux 14 centres participants et notamment à nos collègues de Lille et Lorient qui ont inclus chacun 25 patients (figure 7).

Les dernières fiches devraient être collectées en mars 2012, et les données seront analysées au 2^e trimestre de cette année, avec, peut-être des premiers résultats exposés lors de la réunion du groupe à Toulouse, en mai prochain.

Figure 7 : Bilan des inclusions par centre de l'étude OTOHTPF



ÉTUDE SALTO – FUTURE ÉTUDE DE PRÉSERVATION LARYNGÉE

J.L. LEFEBVRE, Lille
Y. POINTREAU, Tours

Jean-Louis LEFEBVRE
jl-lefebvre@o-lambret.fr
Yoann POINTREAU
pointre_y@yahoo.fr

Suite aux résultats de l'étude GORTEC 2000-01 et du TREMPIN, et sur les nouvelles données de la littérature, le GORTEC va lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTO. L'ensemble des démarches n'est pas encore finalisé mais le design semble désormais acté.

Il s'agira d'un essai de phase III randomisé s'adressant aux patients porteurs d'un carcinome épidermoïde confirmé par biopsie du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N3 résécables,

sans métastase à distance, sans autre cancer associé ou traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une laryngectomie totale. Les patients pourront avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1.

L'objectif principal sera la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne. Seront considérés comme événements : un décès de toute cause, une laryngectomie totale, une trachéotomie pendant plus de 24 mois, un tube gastrique pendant plus de 24 mois ou une récurrence locale non accessible à un rattrapage.

Les objectifs secondaires seront la

survie globale, la survie sans récurrence, le contrôle locorégional, le taux de préservation laryngée, la faisabilité et morbidité de la chirurgie de rattrapage, la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne et la qualité de vie pendant et après traitement.

Le bras standard sera celui validé par l'essai GORTEC 2000-01, à savoir une chimiothérapie d'induction par 3 cycles de TPF (docétaxel à 75 mg/m² à J1, cisplatine à 75 mg/m² à J1 et 5FU à 750 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J5). En cas de réponse objective, une radiothérapie exclusive sera proposée, dans le cas inverse, la chirurgie initialement envisagée sera réalisée.

Le bras expérimental sera débuté par 3 cycles de TPE (docétaxel à 75 mg/m² à J1, cisplatine à 75 mg/m² à J1 et cétuximab 400 mg/m² en dose de charge puis 250 mg/m²/semaine). En l'absence de réponse objective, la chirurgie sera planifiée.

En cas de réponse, une radiothérapie combinée à la perfusion hebdomadaire de cétuximab sera faite. Ensuite un traitement d'entretien par cétuximab sera mis en place (intervalle, posologie et durée sont encore en discussion) (figure 8).

Du point de vue statistique, un bénéfice de 13 % (de 52 à 65 %) sur la *laryngoesophageal dysfunction-free survival* à 2 ans est attendu ; avec une hypothèse d'un hasard ratio de 0.66 et une puissance de 80 %, il faudrait inclure 380 patients au total (190 par bras).

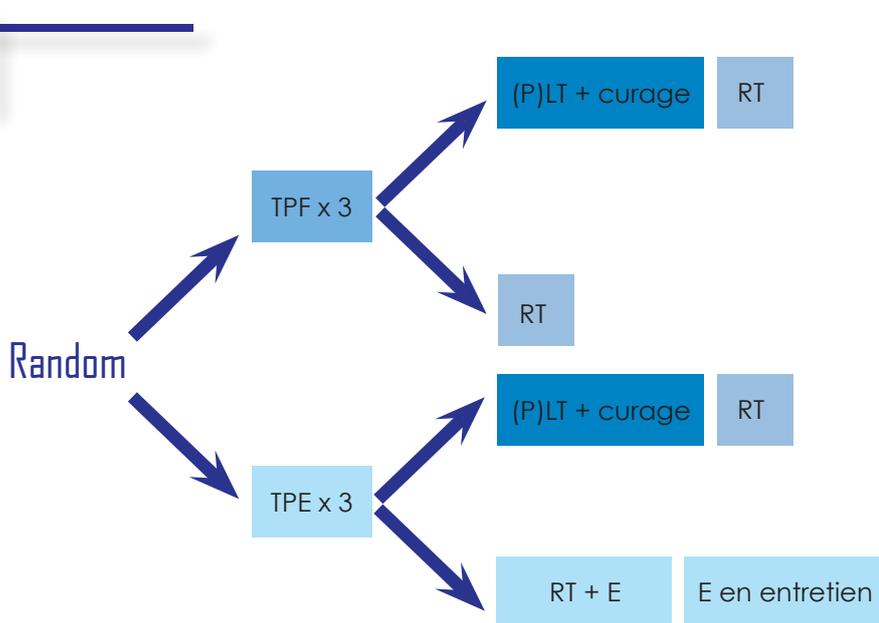


Figure 8 : Design essai SALTO

ÉTUDE ELAN – FUTURS ESSAIS GÉRIATRIQUES

J. GUIGAY, Villejuif

Joël GUIGAY

Joel.guigay@igr.fr

L'étude ELAN (*ELderly heAd and Neck cancer*) a pour objectif de proposer, un traitement personnalisé, après évaluation gériatrique, aux patients âgés de 70 ans ou plus, atteints de cancer épidermoïde inopérable de la tête et du cou.

Ce projet est porté par les médecins suivants : Joël Guigay, Hervé Le Caer, Cécile Ortholan, Cécile Mertens, Emmanuel Blot, Etienne Brain, Anne Aupérin et Stéphane Téمام. Cette vaste étude prospective originale multi-disciplinaire et multicentrique, élaborée au sein des groupes GORTEC et GERICO, porte sur les patients âgés de 70 ans ou plus atteints de cancer inopérable des VADS. Elle a été baptisée ELAN suite à la dernière réunion du GORTEC.

Elle bénéficie du support financier de l'INCa, de la Ligue Nationale contre le Cancer et l'ARC dans le cadre du PAIR VADS. Le budget demandé lors du dépôt de dossier a été finalement accepté mis à part le coût du cétuximab pour la phase III, dont la fourniture par les Laboratoires MERCK SERONO est en cours de discussion.

La coordination du projet est assurée par Joël Guigay, l'étude biostatistique par Anne Aupérin de l'Institut de cancérologie Gustave Roussy.

Le projet ELAN va englober plusieurs études :

1. Évaluation gériatrique :

ELAN-ONCOVAL (Coordonateur : J Guigay, PI : C Mertens, Bordeaux,

pour le Gerico, promotion IGR).

Cette évaluation comportera notamment un test de dépistage des fragilités gériatriques adapté aux patients atteints de cancer des VADS, à l'issue duquel les patients seront classés *Fit* (vieillesse harmonieuse) et *Unfit* (fragiles).

2. Trois essais thérapeutiques (426 patients)

- En situation curative : 180 patients *Unfit* : ELAN-RT : Étude randomisée de non infériorité comparant le taux de contrôle locorégional à 6 mois de 2 schémas de radiothérapie seule, *standard versus split course* (PI : C. Ortholan, Monaco, promotion GORTEC),

- En 1^{re} ligne palliative en situation de Rechute et/ou Métastatique :

- 82 patients *Fit* : ELAN-FIT : Phase II évaluant le bénéfice clinique (efficacité, tolérance, préservation de l'autonomie) de l'association cétuximab-5FU-carboplatine (PI: H. Le Caer, Draguignan, promotion GORTEC),

- 164 patients *Unfit* : ELAN-UNFIT : Phase III comparant la survie sans échec (survie sans arrêt du traitement pour progression ou toxicité et/ou perte d'autonomie) des patients traités par cétuximab ou méthotrexate (PI: J Guigay, Villejuif, promotion IGR).

3. Étude ancillaire : Statut HPV et sa valeur pronostique (S. Teman, Villejuif)

L'objectif principal de l'étude ELAN est d'étudier de façon prospective la population des patients âgés de 70 ans et plus, atteints de cancer épidermoïde inopérable des

VADS, afin d'améliorer leur prise en charge.

Les objectifs gériatriques sont les suivants :

- Définir une évaluation gériatrique simple, reproductible, adaptée aux patients âgés présentant un cancer des VADS permettant d'identifier les sujets *fit* et les sujets *unfits*,
- Comparer cette nouvelle évaluation simple aux outils validés (G8) concernant leur qualité de dépistage ainsi qu'à l'évaluation gériatrique approfondie (EGA),
- Comparer la décision thérapeutique avant et après les évaluations gériatriques.

Les objectifs oncologiques :

- Établir un traitement curatif standard de radiothérapie pour la population de sujets âgés, préalablement définis *unfit*,
- Établir un traitement palliatif standard de chimiothérapie pour les deux populations de sujets âgés, préalablement définis *fit* ou *unfit*,
- Comparer l'efficacité et la tolérance des schémas adaptés de traitement chez le sujet âgé et celles des schémas standards,
- Étudier la fréquence de l'HPV dans cette population et les relations entre le statut HPV et les résultats du traitement.

En ce qui concerne l'échéancier, l'objectif est tout d'abord de finaliser la méthodologie du protocole ELAN-ONCOVAL (1^{er} trimestre 2012) qui sera le premier protocole soumis au CPP, suivi de la rédaction et du dépôt des protocoles ELAN-RT, ELAN-FIT et ELAN-UNFIT. Les premières inclusions sont attendues pour le dernier trimestre 2012. La durée prévue de l'étude ELAN est de 5 ans.

DISCUSSION FUTURS ESSAIS

J. BOURHIS, Villejuif

G. LOUVEL, Rennes

Y. POINTREAU, Tours

Jean BOURHIS

bourhis@igr.fr

Guillaume LOUVEL

guillaumelouvel@yahoo.fr

Yoann POINTREAU

pointr_y@yahoo.fr

La dernière réunion a été l'occasion d'évoquer brièvement les futures pistes de recherche au sein du groupe dont 3 sont brièvement décrites ci-après, bien que non certaines d'arriver à terme :

1/ Réflexion sur le TPA

L'afatinib, inhibiteur irréversible d'HER1 et HER2, a déjà été testé en ORL avec une supériorité d'efficacité sur le cétuximab chez les patients au stade métastatique en 2^e ligne réfractaires à la chimiothérapie. Le profil de tolérance semble acceptable.

L'idée serait de le tester en association au Taxotère® et au cisplatine (Schéma TPA) dans un essai de phase I. Il pourrait être réalisé en induction pour avoir une alternative au classique TPF.

L'étape suivante serait alors de comparer le TPA et le TPF dans un essai de phase III en analysant l'efficacité en termes de réponse tumorale.

2/ Intérêt prédictif de la TEP au 18-FDG en cours de chimioradiothérapie

Peu d'études se sont intéressées à la TEP au 18-FDG en cours de radiothérapie des cancers de la tête et du cou. Les recommandations étaient alors d'observer une période de latence de plusieurs mois entre la fin de l'irradiation et la réalisation d'une TEP.

Ceci pour éviter des phénomènes inflammatoires survenant en cours de traitement et pouvant perturber l'analyse des images. Cependant deux axes pourraient être développés par l'utilisation de la TEP en

cours de radiothérapie ORL :

- Déterminer des facteurs prédictifs corrélés à la survie en cours de traitement,
- Guider un boost localisé au niveau d'un résidu tumoral en cours de traitement (nouveau concept de *dose painting*).

Quelques études ont investiguées la place de la TEP en cours de radiothérapie ORL afin de guider la décision thérapeutique.

Une première étude de faisabilité sur 6 patients, en 1994, par Berlangieri et al.⁽¹⁾ a montré la faisabilité d'une TEP en cours d'irradiation ainsi qu'une importante décroissance du SUV dès la TEP en cours de traitement.

Une 2^e étude selon le même design a été publiée en 2002 et al.⁽²⁾.

Quarante sept patients, tous atteints de cancers localement avancés traités par chimioradiothérapie concomitante (dont 10 patients avec chimiothérapie néoadjuvante associée) ont bénéficié d'une TEP avant traitement, puis d'une seconde TEP pendant le traitement (TEP 2) à une dose médiane de 24 Gy. L'analyse portait sur l'étude du *metabolic rate* calculé à partir des mesures des concentrations plasmatiques du traceur sur des prises de sang.

Les résultats lors de la TEP 2 mettaient en évidence que le *metabolic rate* était corrélé à la rémission complète ($p=0,01$), au contrôle locorégional ($p=0,002$) et à la survie. La survie globale à 5 ans des patients ayant un *metabolic rate* inférieur à 16 était de 72 % contre 35 % pour ceux ayant un *metabolic rate* supérieur à 16 (valeur médiane).

Les résultats portant sur les valeurs de SUVmax lors de la TEP 2 étaient similaires bien que le niveau de significativité soit plus faible.

Une 3^e étude menée sur 37 patients

a étudié la variation du SUVmax, du SUVmoyen et du GTV métabolique entre la TEP pré-thérapeutique, une TEP à 10 Gy et une TEP à 20 Gy⁽³⁾. La décroissance très précoce du SUVmax sur la TEP à 10 Gy et la TEP à 20 Gy était corrélée à la survie.

Une 4^e étude sur 40 patients a cependant démontré à l'opposé que l'analyse visuelle de la réponse au traitement sur une TEP réalisée en moyenne à 47 Gy n'était pas prédictive de la survie⁽⁴⁾. Mais dans cette étude, les paramètres qualitatifs n'étaient pas analysés.

Aux vues de ces résultats, nous avons donc mené une étude préliminaire en partenariat entre le département de radiothérapie de la clinique Claude Bernard de Metz, le service de médecine nucléaire du CHU de Nancy et le centre Eugène Marquis de Rennes.

L'étude avait pour objectif principal de déterminer si les paramètres mesurés sur la TEP/TDM réalisée en cours de radiothérapie à 40 Gy (analyse visuelle de la réponse métabolique, SUV max, et volume tumoral métabolique - MTV) étaient prédictifs de la survie. Vingt deux patients, porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, ont été inclus de manière prospective dans l'étude : 5 stades précoces et 17 stades localement avancés non métastatiques.

Tous ont été traités par radiothérapie externe délivrant 70 Gy en fractionnement et étalement standard associée à du cétuximab hebdomadaire (schéma standard).

L'ensemble des patients a bénéficié d'une TEP pré-thérapeutique, d'une TEP à 40 Gy (TEP 2) et d'une TEP 3 mois après la fin du traitement (TEP3).

Les résultats ont été présentés oralement cette année au congrès de l'ESTRO/ESMO/ECCO.

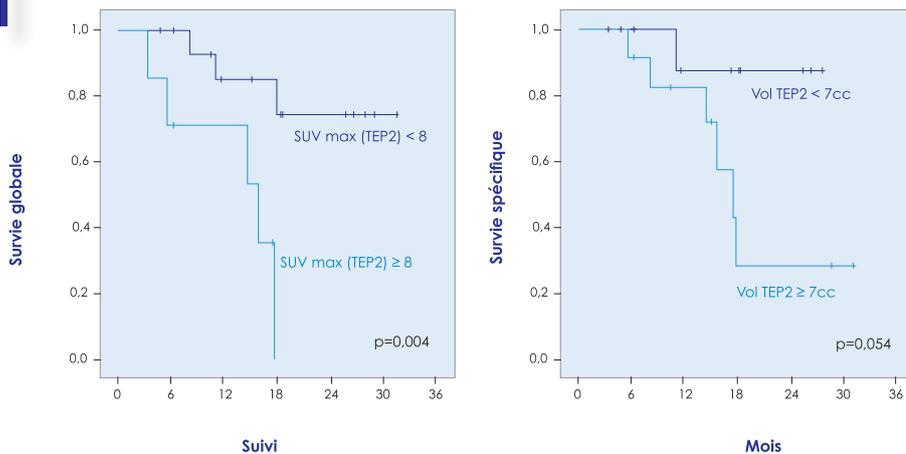


Figure 9 : Survie globale selon le SUVmax à TEP 2 (seuil fixé à 8) à gauche, et survie spécifique selon le MTV à TEP 2 (valeur médiane de 7)

À 40 Gy, le SUVmax médian diminuait de manière significative de 11,3 à 6,7 ($p=0,0001$) et le MTV médian passait de 23 cc à 7 cc ($p=0,0004$). L'analyse visuelle de la réponse métabolique sur la TEP 2 n'était pas corrélée à la survie. Cependant à 40 Gy, le SUVmax était corrélé à la survie globale ($p=0,004$) et le MTV semblait corrélé à la survie spécifique (tendance, $p=0,054$), (**figure 9**).

Aux vues de nos données et de celles de la littérature, il nous semble licite de confirmer ces résultats sur la valeur prédictive

des paramètres métaboliques en cours de radiothérapie par une série plus importante de patients ($n = 50-70$). Une étude multivariée n'est en effet pas envisageable sur notre petite série et il est difficile de déterminer si le SUVmax en cours de traitement est corrélé avec les paramètres initiaux de la lésion (taille tumorale...).

Il serait par ailleurs intéressant de réaliser deux TEP en cours de radiothérapie : une à 20 Gy et l'autre à 40 Gy, afin de déterminer le timing optimal de la TEP dans la prédiction de la réponse au traitement.

La confirmation de ces résultats permettrait dans un second temps d'envisager des essais d'escalade de dose focalisée au niveau des zones d'hyperfixation (dose painting) chez les patients mauvais répondeurs.

3/ Concept de Stéréo-RT en ORL

En cas de métastase unique ou d'oligométastases, la place du traitement local se discute et notamment par radiothérapie stéréotaxique.

Cette pratique est courante dans la prise en charge des tumeurs colorectales (métastases hépatiques ou pulmonaires) ou en cas de métastases cérébrales (moins de 3 en général) quel que soit le primitif. En cancérologie ORL, ce concept n'est pas fréquemment appliqué mais pourrait l'être dans le cadre d'un essai avec un potentiel curateur sur certaines lésions ou de majorer la chronicité de la maladie ; voire la survie globale en comparant un traitement par chimiothérapie versus chimiothérapie plus irradiation stéréotaxique.

Les questions de fractionnement, étalement et de dose intégrale devront faire l'objet de discussions. Un cas clinique illustrant ce concept de chronicité est en cours de publication dans *Annals of Oncology* (Pr Bourhis).

1. Berlangieri SU, Brizel DM, Scher RL, Schiffer T, Hawk TC, Hamblen S, et al. Pilot study of positron emission tomography in patients with advanced head and neck cancer receiving radiotherapy and chemotherapy. *Head Neck*. 1994 Jul-Aug;16(4):340-6.

2. Brun E, Kjellen E, Tennvall J, Ohlsson T, Sandell A, Perfekt R, et al. FDG PET studies during treatment: prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2002 Feb;24(2):127-35.

3. Hentschel M, Appold S, Schreiber A, Abolmaali N, Abramyuk A, Dorr W, et al. Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jul;38(7):1203-11.

4. Ceulemans G, Voordeckers M, Farrag A, Verdries D, Storme G, Everaert H. Can 18-FDG-PET during radiotherapy replace post-therapy scanning for detection/demonstration of tumor response in head-and-neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):938-42.

5. Madani I, Duprez F, Boterberg T, Van de Wiele C, Bonte K, Deron P, et al. Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2010 Dec;101(3):351-5.

6. Madani I, Duthoy W, Derie C, De Gerssem W, Boterberg T, Saeuens M, et al. Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 May 1;68(1):126-35.

IMPATOX & QUALINET

Pierre SENESSE, Val d'Aurelle, Montpellier

Pierre.Senesse@montpellier.unicancer.fr

Chloé JANISZEWSKI, Val d'Aurelle, Montpellier

Chloe.Janiszewski@montpellier.unicancer.fr

Pierre BOISSELIER, Val d'Aurelle, Montpellier

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) bénéficient 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 anti-oxydants, 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 α bilatéral de 5% et un risque β de 10%), nécessite la randomisation de 140 patients évaluable.

Pour pallier 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 concomi-

P. SENESSE, Montpellier
C. JANISZEWSKI, Montpellier
P. BOISSELIER, Montpellier

tante 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
- 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. Patiente 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 ainsi que 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

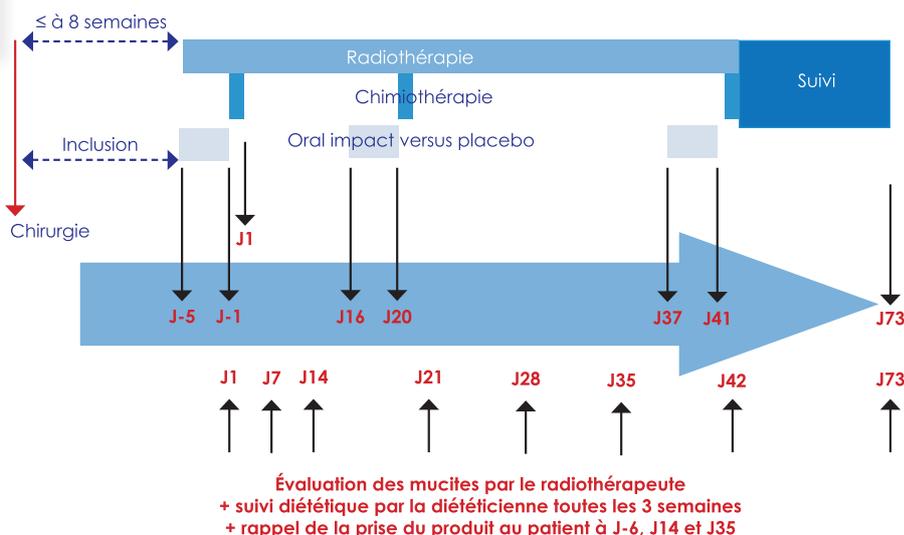


Figure 10 : Design de l'essai IMPATOX

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, Avi-

gnon, 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 (Étude Qualinet).

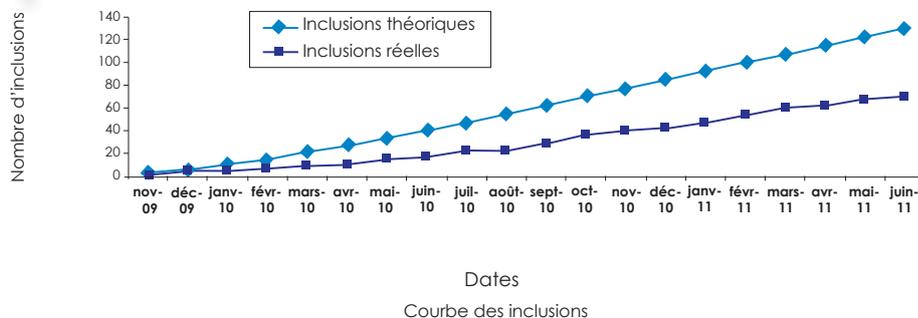


Figure 11 : Bilan des inclusions de l'essai IMPATOX

LE CONTRÔLE QUALITÉ (QA)

Y.TAO, Villejuif

Yugan TAO

Tao@igr.fr

Le projet est désormais en place sous le contrôle de Yungan 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 essais concernés seront :

- GORTEC 2007-01 (Pr Bourhis),
- GORTEC Ré-irradiation Erbitux® (Dr Martin),
- JanORL2 (Dr Janot),
- GORTEC 2010-02 postop (Dr Racadot),
- Essai ELAN-RT (Dr Ortholan).

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.

En pratique, les 3 premiers dossiers de chaque centre seront analysés. Le premier contrôle sur site sera réalisé dès que 3 patients auront été inclus dans chaque bras de l'essai puis le contrôle sera fonction du rythme d'inclusion des patients.

Les résultats seront jugés :

- Satisfaisants, 3 patients supplémentaires au hasard seront analysés,
 - Avec déviation, 2 patients supplémentaires seront alors analysés ; en cas de contrôles satisfaisants, 3 autres patients supplémentaires seront analysés au hasard,
 - Dans le cas où les contrôles seraient non satisfaisants, la poursuite des inclusions dans le centre pourra être discutée ,
- Un ARC aidera le Dr Tao au QA sur site avec une check-list. Suite aux premiers contrôles, des difficultés ont été soulevées en termes de récupération des données et de relecture (qualité parfois limite des documents fournis).

PROJET PREDITOX

G.VOGIN, Nancy

Guillaume VOGIN

guillaumevogin@gmail.com

Chaque année en France, 200 000 patients sont traités par radiothérapie dont 10 à 15 % développent une toxicité aiguë inhabituelle et 3 à 5 % une toxicité tardive pouvant entraîner des séquelles parfois fatales. La toxicité cutanée émaillant le traitement des volumes superficiels est fréquente et aisée à documenter.

Ces complications surviennent en l'absence d'erreur dosimétrique et sont imputables en grande partie à des variations interindividuelles de réponse cellulaire aux radiolésions de l'ADN. L'isolement des sujets radiosensibles pourrait

permettre de poser une indication éclairée et biologiquement adaptée.

Le test IFI3 fut développé à partir d'une centaine de lignées, couvrant le plus grand spectre de radiosensibilité humaine. Il est basé sur l'estimation de la fonctionnalité de la réparation des cassures double-brin de l'ADN. Il a permis d'établir une corrélation entre la sévérité des réactions et la radiosensibilité chez une quarantaine de patients ayant présenté une toxicité inhabituelle.

PREDITOX est une étude prospective multicentrique visant à valider le test IFI3 en situation prédictive dans trois indications : sein, sar-

comes des tissus mous et VADS. 300 individus seront inclus dans 5 centres sur 2 ans. Le test IFI3 sera réalisé à la fois sur sang et sur fibroblastes primaires issus d'une biopsie de peau pré-thérapeutique. Les toxicités cutanées aiguës (objectif principal), tardives et extra cutanées (objectifs secondaires) seront recueillies sur 2 ans après la fin de la radiothérapie et rapportées selon l'échelle clinique de référence CTCAE v4.0. Il s'agit d'étudier les valeurs intrinsèques et extrinsèques (Se, Sp, VPP, VPN) ainsi que faisabilité du test IFI3.

Il a été recommandé au Dr Vogin de focaliser son étude dans un premier temps sur les tumeurs mammaires.

Pascal POMMIER
pascal.pommier@unicancer.fr

« Évaluation médicale et économique prospective randomisée de la radiothérapie par ions carbone (carbonothérapie) pour les sarcomes et les carcinomes adénoïdes kystiques inopérables ou en résection R2 ». Il s'agit d'une étude multicentrique financée par le PHRC et randomisant une « stratégie ions carbone » à une stratégie « photons +/- protons » pour des patients pris en charge pour un sarcome, un chordome (chordome et chondrosarcome de la base du crâne exclus) ou un carcinome adénoïde kystique (CAK) « ORL » (larynx exclus) avec une tumeur non opérable ou en résection macroscopiquement incomplète, et pour lesquels une indication de radiothérapie externe (RTE) a été validée par une RCP, soit en première intention soit en situation de récurrence.

Cette étude implique l'ensemble des investigateurs français oncologues radiothérapeutes ou médicaux ainsi que les spécialistes d'organes (ORL). Elle sera réalisée en partenariat avec le service universitaire de radiothérapie d'Heidelberg (HIT : Heidelberg Ion Therapy centre) pour la réalisation de la radiothérapie par ions carbone, la CNAMTS (financement de la radiothérapie par ions carbone, incluant les voyages et l'hébergement et collection des données économiques) et les réseaux de cancer rares (REFCOR et NetSarc) qui joueront un rôle clé via les RCP régionales (voir la RCP nationale ?) pour valider les indications de RTE et promouvoir cette étude auprès des professionnels.

L'objectif principal est de démontrer un gain de 20 % (70 vs 50 %) en survie sans récurrence à 5 ans de la stratégie ions carbone. L'étude clinique est associée à une évaluation médico-économique afin

d'évaluer à 5 ans le rapport coût-bénéfice de cette stratégie en prenant en compte le surcoût initial de la RTE par ions carbone et les « coûts évités » via la réduction des récurrences (et potentiellement des toxicités) selon le point de vue de l'assurance maladie.

Le rationnel (CAK) repose sur les données de la littérature avec notamment l'expérience du NIRS (Chiba, Japon) montrant un taux de contrôle local de 74 % à 5 ans (série de 151 CAK) et l'expérience allemande initiale qui a comparé de façon prospective non randomisée une RTE par photon exclusive à une association photons (50 Gy) et boost par ions carbone (le facteur de choix étant la disponibilité ou non du faisceau d'ions carbone au GSI, Darmstadt, alors limité à 3 périodes de 20 jours par an) et qui montrait à 4 ans un contrôle locorégional de 77,5 vs. 24,6 % respectivement pour les photons seuls et l'association photons + ions carbone. Les autorités médicales et/ou les systèmes d'assurance maladie du Japon et des pays européens impliqués dans cette thérapeutique (Allemagne ; Italie [début de la RTE ions carbone en 2012 à Pavie] ; Autriche [construction en cours à côté de Vienne]) ont accepté de financer cette RTE notamment pour les CAK inopérables ou R2.

En France, le rapport intermédiaire de l'évaluation menée par la HAS (février 2010) n'a pas conduit à cette recommandation du fait de l'absence d'études comparatives randomisées. Par contre le ministère de la santé a confié fin 2010 au GCS ETOILE la responsabilité de mettre en place le suivi d'une cohorte de patients français qui seraient traités par ions carbone à l'étranger, avec la réalisation d'une évaluation prospective médico-économique, d'où la soumission de cette étude au PHRC 2011, puis son acceptation après une évaluation indépendante internationale.

Sur le plan pratique, la première phase de « sélection » des patients sera conduite en collaboration avec le REFCOR (cf. supra). Avec l'accord du patient, chaque investigateur (oncologue radiothérapeute ou médical, spécialiste d'organe) adressera le dossier à la cellule de coordination du GCS-ETOILE qui organisera une web-conférence, une réunion médico-technique hebdomadaire (possiblement commune avec celle de protonthérapie organisée par l'institut Curie - Centre de Protonthérapie d'Orsay) et sous réserve de son acceptation à cette 1^{ère} étape adressera le dossier au HIT pour validation de l'indication et de la possibilité de traiter le patient dans les délais impartis. La randomisation définira alors la stratégie thérapeutique : « ions carbone » ou « photons +/- protons » (pour des indications sélectionnées). Pour les CAK, la stratégie carbone associe une association de photons (50 Gy, réalisée en France par un investigateur radiothérapeute) et un boost par ions carbone (6 à 8 séances en 2 semaines) réalisés au HIT (NB : radiothérapie par ions carbone exclusive pour les sarcomes). Un contrôle de qualité de la radiothérapie sera réalisé *a priori* (dummy runs et contrôle des volumes cibles et de la dosimétrie avant la 1^{re} séance) et *a posteriori* (conservation des données sources de radiothérapie et d'imagerie) via des experts français et du HIT et à l'aide d'une « plateforme d'échange informatique de données ».

Cette étude médico-économique devrait être associée à une étude radiobiologique visant à identifier des marqueurs prédictifs de sensibilité aux photons et/ou aux ions carbone (écriture en cours du projet). À ce jour, une trentaine d'équipes (CAC ; CHU ; CHG et centres privés) ont donné leur accord de participation. La discussion lors de la réunion a permis d'aboutir à un accord du GORTEC et du REFCOR pour soutenir ce PHRC.

PUBLICATIONS RÉCENTES ET À VENIR

P. BLANCHARD, Villejuif
Y. TAO, Villejuif
Y. POINTREAU, Tours

Pierre BLANCHARD
blanchard.pierre@gmail.com
Yungan TAO
tao@igr.fr
Yoann POINTREAU
pointr_y@yahoo.fr

Une rubrique de ce type a déjà été proposée dans le journal du GORTEC N°2 et avait permis de mettre en avant 5 articles publiés par le groupe dans des revues d'envergure internationale dans les 3 dernières années.

Un bref rappel est fait ci-après :

1- Janot et al. (Janot F et al. *Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma.* *J Clin Oncol.* 2008; 26(34):5518-23) avec la publication d'un essai de réirradiation à pleine dose avec chimiothérapie concomitante après chirurgie de rattrapage macroscopiquement complète en territoire irradié (récidive ou second cancer).

Un total de 130 patients a été inclus suivi d'une randomisation entre surveillance ou chimio-réirradiation (radiothérapie à 60 Gy en 11 semaines avec du 5-fluorouracile et de l'hydroxyurée) permettant une amélioration de la survie sans maladie (HR = 1,68 - IC95 = 1,10-2,50) mais pas la survie globale au prix de la majoration des toxicités aiguës et tardives.

2- Pointreau et al. (Pointreau Y et al. *Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation.* *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(7):498-506) avec la publication des résultats

de l'essai randomisé de phase III GORTEC 2000-01 comparant la chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5-fluorouracile avec (TPF) ou sans (PF) docétaxel dans le but de préserver le larynx.

Les patients porteurs de cancers ORL relevant d'une laryngectomie totale ont été randomisés pour recevoir trois cycles de chimiothérapie d'induction par TPF ou PF. Les patients bons répondeurs à la chimiothérapie recevaient une radiothérapie à 70 Gy.

Les autres étaient traités par laryngectomie totale suivie de radiothérapie. Un total de 213 malades a été inclus avec un suivi médian de 36 mois. Les taux de préservation laryngée étaient de 70,3 % dans le bras TPF et de 57,5% dans le bras PF (p = 0,03). Le taux de réponse globale était de 80,0 % dans le bras TPF versus 59,2 % dans le bras PF (p = 0,002). Le profil de toxicité était acceptable suggérant une préservation laryngée pour une plus grande proportion de patients avec le TPF.

3- Machiels et al. (Machiels JP et al. *Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01.* *J Clin Oncol.* 2010; 28(1):21-8) avec la publication de l'essai GORTEC 2006-01 qui était un essai de phase II testant le sunitinib en cas de récurrence ou de métastases pour évaluer la toxicité et l'efficacité.

Un total de 38 patients a été inclus pour recevoir du sunitinib à la dose de 37,5 mg/jour en continu jusqu'à progression ou toxicité limitante.

Le taux de contrôle de la mala-

die à 6-8 semaines était de 50 % avec 1 réponse partielle et 18 stabilisations. Des toxicités de grade 5 étaient rapportées pour 4 patients. Des complications locales (notamment fistule et ulcérations) existaient pour 5 malades.

L'activité de ce traitement semble donc modeste avec un profil de toxicité non acceptable en routine.

4- Fesneau et al. (Fesneau M et al. *Concomitant chemoradiotherapy using carboplatin, tegafururacil and leucovorin for stage III and IV head-and-neck cancer: results of GORTEC Phase II study.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(1):154-63) avec la publication des résultats de l'essai de phase II GORTEC 2006-01.

L'objectif était d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un nouveau schéma de chimiothérapie par UFT associé au carboplatine et à une radiothérapie conventionnelle à 70 Gy.

Avec un recul médian de 22,8 mois, le contrôle locoregional à 3 ans, la survie globale et la survie sans maladie étaient respectivement de 33,1 %, 41,9 % et 27,2 %. La toxicité aiguë principale était la mucite avec un taux de 62 % pour les grades 3-4 et 4,2 % de décès toxique.

Ce protocole est faisable avec une observance correcte et des toxicités acceptables mais ne semble pas apporter de bénéfice par rapport aux schémas plus classiques.

5- Bardet et al. (Bardet E et al. *Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine*

in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(2):127-33) avec la publication des résultats d'une étude de phase III comparant deux modalités d'administration de l'amifostine chez les patients recevant une radiothérapie normofractionnée, standard (2D), exclusive ou postopératoire, seule (sans chimiothérapie) pour un cancer ORL. Un total de 291 patients évaluable a été inclus avec une bonne compliance dans les 2 bras.

En aigu, le mode IV était associé à un risque plus important d'hypotension ($p=0,007$) alors que l'administration SC donnait plus de réactions cutanées ($p=0,012$) et de douleurs au point d'injection ($p=0,001$).

Le taux de xérostomie était, à un an, plus élevé dans le bras SC (62 % vs 37 %; $p=0,005$), mais cette différence n'était plus significative après 1 an et ne concernait que les xérostomies de grade 1 et 2.

Avec un suivi médian de 2 ans, il n'y avait pas de différence significative en termes de contrôle locorégional, survie sans récurrence et survie globale.

Le recours à la voie SC n'est finalement pas à la hauteur des attentes et le mode IV semble plus facile à mettre en place en pratique quotidienne.

Depuis, 3 nouvelles publications ont été faites dans 2 très belles revues :

1- Bourhis et al. (Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J et al. *Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: Results of a GORTEC randomized trial. Radiotherapy and Oncology, 2011; 100 : 56-61*) avec la publication d'une étude sur la radiothérapie accélérée (RTA) et la chimiothérapie concomitante à haute dose dans les cancers ORL localement avancés de stade IV. L'objectif est d'évaluer l'efficacité

d'une augmentation importante de la dose intensité de chimiothérapie concomitante (RTCT) chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde localement très avancé des VADS (HNSCC). Les patients éligibles avaient une maladie classée N3 (UICC 1997).

La tumeur primitive et/ou les adénopathies devaient être strictement non résécables. Les patients avec une maladie classée cliniquement N2b ou N2c étaient éligibles en cas d'envahissement ganglionnaire massif.

Dans le bras RTCT, la radiothérapie consistait en 64 Gy délivrés en 5 semaines associée à de la chimiothérapie concomitante par CDDP (100 mg/m² les jours 2, 16, et 30) et du 5FU (1000 mg/m² les jours 1-5 et 29-33 de la RT), suivi de 2 cycles de chimiothérapie adjuvante par 5FU-CDDP en cas de bonne réponse. Dans le bras RTA (bras contrôle), une radiothérapie très accélérée délivrait 64 Gy en 3 semaines (1,8 Gy matin et soir).

Un total de 109 patients a été inclus avec 53 randomisés dans le bras RTCT et 56 dans le bras RTA. Les tumeurs étaient principalement localisées à l'oropharynx et à l'hypopharynx.

La plupart des patients avaient une maladie classée T4 (70 %) et tous avaient un envahissement ganglionnaire massif (principalement N3, taille ganglionnaire moyenne > 7cm dans les 2 bras). Une différence significative a été observée en faveur du bras RTCT en termes de rechute locorégionale et de survie sans métastases ($p = 0,005$).

Il n'a pas été observé de différence significative concernant la survie globale ou la survie sans événement ($p = 0,70$ et $0,16$ respectivement).

L'absence de bénéfice en survie est en partie liée à un excès de décès précoces dans le bras RTCT. Le régime de RTCT très intense de cet essai améliore le contrôle tu-

moral, mais présente une toxicité supérieure.

Il n'améliore donc pas l'index thérapeutique et pointe les limites de l'intensification thérapeutique dans les cancers ORL localement avancés.

2- Tortochaux et al. (Tortochaux J, Tao Y, Tournay E et al. *Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. Radiotherapy and Oncology, 2011; 100 : 70-75*) avec la publication d'une étude de phase III randomisée (GORTEC 98-03) comparant une réirradiation avec chimiothérapie versus méthotrexate chez des patients ayant une récurrence ou un second cancer ORL dans un but palliatif. Cette étude avait pour objectif d'étudier les avantages potentiels d'une réirradiation normofractionnée concomitante avec du 5-fluorouracile (800 mg/m²/j) et de l'hydroxyurée (1,5 g/j) versus du méthotrexate seul (40 mg/m²/semaine) en zone précédemment irradiée.

Les patients non accessibles à un traitement curatif ont été randomisés entre ces deux bras avec comme critère principal de jugement, la survie globale. En raison d'un recrutement très lent, l'étude a été fermée après l'inclusion de 57 patients.

Tous les patients inclus, quel que soit le bras, étaient décédés avec une survie maximale de 5 ans. Bien que quatre réponses complètes aient été obtenues dans le bras réirradiation (aucune dans le bras chimiothérapie seule), la réirradiation n'a pas amélioré la survie globale par rapport au méthotrexate (23 % contre 22 % à 1 an, NS). Seize patients ont eu des toxicités cliniques tardives de grade III (> 6 mois), onze dans le bras réirradiation et cinq dans le bras

méthotrexate. L'arrêt prématuré de cet essai ne permet pas de tirer de conclusions fermes.

Toutefois, il n'y a aucune tendance pour supposer qu'une réirradiation concomitante dans ce contexte permette d'améliorer la survie globale par rapport au méthotrexate seul chez les patients traités en intention palliative pour une récurrence ou un second cancer en territoire irradié.

3- Bourhis et al. (Bourhis J, Sire C, Graff P et al. *Concomitant Chemotherapy Is More Important Than Acceleration of Radiotherapy In Locally Advanced Head And Neck Cancer: Results From The Gortec 99-02 Phase III Randomized Trial. Lancet Oncology* (accepté – publication en 2012) avec la publication de l'essai randomisé de phase III GORTEC 99-02 démontrant que la chimiothérapie concomitante est plus importante que l'accélération dans les cancers ORL localement avancés. Accélération de la radiothérapie et ajout de chimiothérapie concomitante ont montré leur bénéfice dans les carcinomes ORL.

Cet essai avait pour but d'évaluer les bénéfices respectifs de la radiothérapie très accélérée (sans chimiothérapie concomitante) et de la chimioradiothérapie accélérée par rapport à la chimioradiothérapie à fractionnement standard. Un total de 840 patients a été randomisés en trois bras :

– 70 Gy en 7 semaines + 3 cycles de 4 jours de chimiothérapie par carboplatine-5FU (Conv-RT-CT, bras A),

– 70 Gy en 6 semaines + 2 cycles de 4 jours de chimiothérapie par carboplatine-5FU (Acc-RT-CT, bras B),

– 64,8 Gy en 3,5 semaines (1,8 Gy 2 fois par jour) sans chimiothérapie associée (radiothérapie très accélérée, RTA, bras C).

L'objectif principal était la survie sans progression (PFS).

Les bras étaient équilibrés en ce qui concerne le sexe, l'âge, le

stade tumoral (91 % T3-T4; 79 % N1-N3) et le site tumoral (66 % de tumeurs de l'oropharynx). La compliance à la chimiothérapie était globalement bonne (3 cycles pour 71 % dans le bras A et 2 cycles pour 92 % dans le bras B). Il n'y avait pas de déviation majeure concernant la radiothérapie dans 91 %, 91 % et 87 % des cas respectivement pour les A, B et C.

La toxicité muqueuse aiguë de grade 3-4 était plus prononcée dans le bras RTA (84 %) par rapport au bras Acc-RT-CT (76 %) et au bras conv-CT-RT (69 %, $p=0.0001$). Avec un suivi médian de 5,2 ans, il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression, survie globale, rechute locorégionale ou métastatique entre les bras Acc-CT-RT et Conv-RT-CT.

Ces deux bras (Conv-RT-CT et Acc-RT-CT) ont un taux de contrôle locorégional significativement supérieur au bras sans chimiothérapie (RTA). Par ailleurs Conv-RT-CT entraîne également des résultats supérieurs concernant la survie sans progression et la survie globale que RTA.

Le port de gastrostomie ou de sonde nasogastrique à long terme est plus fréquent dans le bras RTA que dans le bras Conv-RT-CT.

La chimioradiothérapie à fractionnement conventionnel avec 3 cycles de chimiothérapie concomitante a le meilleur index thérapeutique. Les résultats suggèrent fortement que la dose de chimiothérapie donnée en concomitant avec la radiothérapie a un impact significatif sur le devenir des patients et que l'accélération de la radiothérapie ne compense pas l'absence de chimiothérapie.

Enfin, deux autres publications devraient avoir lieu cette année :

1- Lefebvre et al. (Lefebvre JL, Pointreau Y, Roland F et al. *Sequential induction chemotherapy followed by either concurrent chemoradiotherapy or concurrent bioradiotherapy for larynx*

preservation: results of a randomized phase II study (TREMLIN). J Clin Oncol (soumission en cours pour 2012) avec la publication de l'essai TREMLIN qui fait suite aux résultats obtenus dans l'essai GORTEC 2000-01 démontrant que le schéma d'induction par TPF peut être considéré comme le meilleur dans un objectif de préservation laryngée.

La question qui restait en suspens est celle de la meilleure stratégie post chimiothérapie et jusqu'alors, seule la radiothérapie exclusive était 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 Cétuximab à la radiothérapie.

En effet, les résultats ont motivé la comparaison du cétuximab et du cisplatine associé à la radiothérapie externe au décours de la chimiothérapie par TPF chez les patients bons répondeurs dans le but d'augmenter le taux de préservation laryngée par rapport au schéma TPF suivi d'une irradiation seule.

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 16 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.

Cependant, 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 altérations résiduelles de la fonction rénale.

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.

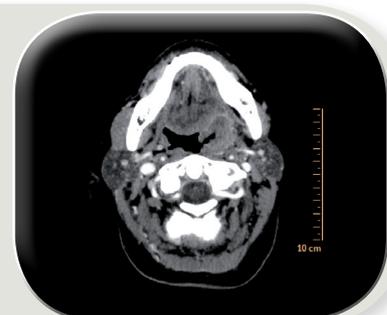
2- Bourhis et al. (Bourhis J, Sire C, Graff P et al. *Very Accelerated Radiotherapy (RT) Versus Concomitant Chemo-Radiotherapy (CT-RT) In Locally Advanced Head And Neck Cancer: Long Term Results From 2 Phases III GORTEC Randomized Trials.* (Manuscrit en cours

de rédaction pour soumission en 2012) qui reprennent les résultats de deux études : GORTEC 99-02 et 96-01 pour savoir s'il est préférable de modifier les schémas d'administration de la radiothérapie ou s'il vaut mieux adjoindre de la chimiothérapie.

Les détails seront donnés dans la publication mais les conclusions semblent donner gagnante la combinaison radiothérapie plus chimiothérapie par rapport à une radiothérapie seule très accélérée en termes de contrôle locorégional et de survie sans progression avec un index thérapeutique maximal (sur le rapport bénéfice/toxicité) pour le schéma de radiothérapie conventionnelle à 70 Gy de dose totale à raison de 2 Gy par fraction et 5 fractions par semaine concomitante à de la chimiothérapie par carboplatine et 5-Fluorouracile (Schéma ARCORO).

©ARRÊT SUR IMAGE FIGURANT SUR LA COUVERTURE

Patiente incluse dans l'essai GORTEC 2007-01 randomisé dans le bras radiothérapie + cétuximab. CHRU de Tours, service d'oncologie radiothérapie. Dr Yoann Pointreau



ARRÊT SUR IMAGE

Nous vous invitons à concourir en soumettant vos plus belles illustrations. Notre comité de rédaction sera mis à contribution pour sélectionner la prochaine image en UNE.

C'est une belle occasion de mettre en avant votre centre et sa capacité à inclure.

Pour participer à l'"arrêt sur image", merci de nous envoyer dès à présent vos plus belles images en haute définition à l'adresse suivante :

pointr_y@yahoo.fr

N'hésitez pas !



© Pascale Loussouam, Piu Bella Photographie

PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **24 et 25 mai 2012** à Toulouse. Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet (www.gortec.org).

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.

ESSAIS EN COURS DE PUBLICATION

Noms	Titre	Coordination	Nb Patients
GORTEC 96-01 & GORTEC 99-02	Complation des deux essais afin de comparer les modifications du fractionnement à l'adjonction de la chimiothérapie	Pr BOURHIS	-
GORTEC 2000-01	Actualisation Fonctionnelle - Essai randomisé de phase III comparant TPF versus PF dans la préservation laryngée	Pr CALAIS	220
TREMPUN	Essai randomisé de phase II comparant TPF suivi de RT-Ebitux® versus TPF suivi de RT-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 LAPÈRE	-
GORTEC 2008-03 TPEx	Étude de phase II évaluant l'association cetuximab, docétaxel et cisplatine en première ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants	Pr GUGAY	54
GORTEC 2010-01 ou OTOHPF	Observatoire de la Toxicité Hématologique du protocole TPF	Dr ROLLAND	130

PROTOCOLES EN COURS

Noms	Titre	Coordination	Nb Patients
GORTEC 2004-01	Étude randomisée de phase III comparant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) à la radiothérapie conventionnelle pour les carcinomes des VADS de stade III et IV.	Pr BOURHIS	138
GORTEC NPC 2006 - Cavum	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 DAOUN - 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 - Ebitux® pour un carcinome localement évolué des VADS <= N2a.	Pr BOURHIS	406
GORTEC 2007-02	Étude de phase III randomisée, multicentrique comparant une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une association radiothérapie Ebitux® versus une radiochimiothérapie concomitante chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolué inopérable => N2b	Dr GEOFFROIS	360
GORTEC 2008-01	Phase II non randomisée de ré-irradiation, tumeur en place. Radiothérapie bifractionnée 1.2 Gy/s 5 sem ½ 66 Gy avec ERBITUX 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/ZODERM® sur les dermatites induites par l'association radiothérapie-Ebitux®	Dr TAO / Pr BOURHIS	70
GORTEC 2010-02	Essai de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité du BIBW 2992 (Afatrib) en traitement de maintenance après une radio-chimiothérapie post opératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-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 aéro-digestives supérieures : Radiothérapie 5 FU et Hydroxycarbamide concomitants (1 semaine sur 2) ou Radiothérapie bifractionnée avec Cetuximab concomitant (Continue)	Dr JANOT	328
PENTOCLO	Essai de phase III testant l'intérêt d'un traitement par Pentoclo en cas d'ostéoradionécrose Epstein III	Dr DELANIAN	À Définir
DENTALMAPS	Évaluation 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	Étude de phase III évaluant l'intérêt d'une solution orale immunomodulatrice en prévention des muccies aigüés sévères lors d'une chimioradiothérapie	Dr SENESSE - Mlle Chloé JANISZEWSKI - Dr Pierre BOISSELER	160
RADIODHÉRAPIE 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
ETUDES ELAN - Regroupe 3 études	Recherche du traitement personnalisé des patients de plus de 70 ans porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS après évaluation génétique	Pr GUGAY - Dr ORHOLAN - Dr LE CAER	426
ESSAI SALTO	Évaluation de la survie sans dysfonction laryngo-oesophagienne à 2 ans chez les patients atteints d'un carcinome du larynx ou de l'hypopharynx résecable	Pr LEBEVRE - Dr POINTREAU - Dr ROLLAND	380
QA - Contrôle qualité	Mise en place d'un contrôle qualité structuré au sein d'essais du GORTEC ESSAIS : 2007-01 / 2008-01 / 2010-02 / JANORL2 / ELAN-RT	Dr TAO - RADIOPHYSICIENS	

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*