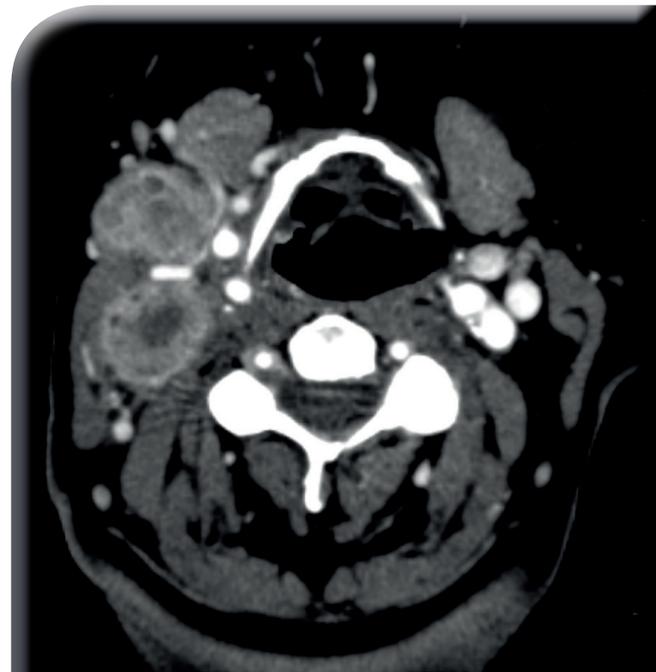


Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image

SOMMAIRE

Directeur de la publication

Pascal Raoul

Rédacteur en chef

Yoann Pointreau

Comité de rédaction

A. Auperin (Villejuif)
P. Blanchard (Villejuif)
J. Bourhis (Lausanne)
J. Castelli (Rennes)
A. Coutte (Amiens)
D. Cupissol (Montpellier)
F. Drouet (Nantes)
L. Geoffrois
(Vandœuvre-les-
Nancy)
J. Guigay (Villejuif)
H. Le Caer (Draguignan)
J.-L. Lefebvre (Lille)
L. Martin (Le Havre)
C. Mertens
C. Ortholan (Monaco)
Y. Pointreau (Le Mans)
S. Racadot (Lyon)
F. Rolland (Nantes)
Y. Tao (Villejuif)
J. Thariat (Nice)
N. Vintonenko (Villejuif)

Maquette

Célia Schwab

Imprimeur

Wagram éditions
37, avenue Gabriel Péri
95870 Bezons

Publié par INTERCOM Santé

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

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

| | | |
|---|----|--|
| Éditorial | 3 | Y. POINTREAU |
| Programme des journées de Juin 2013 | 4 | |
| Les essais en cours | 5 | |
| Étude GORTEC 2007-01 | 5 | J. BOURHIS |
| Étude GORTEC 2007-02 | 6 | L. GEOFFROIS |
| Essai 2010-02 – BIBW 2992 (afatinib) | 7 | S. RACADOT |
| Essai 2004-01 – IMRT | 8 | P. BLANCHARD A. AUPERIN N. VINTONENKO |
| Essais de réirradiation | 9 | F. JANOT L. MARTIN |
| Les essais en projet | 10 | |
| HPV – La stratégie post GORTEC 2007 autour de l'HPV | 10 | Y. POINTREAU J.-L. LEFEBVRE F. ROLLAND |
| Étude SALTO – Future étude de préservation laryngée | 11 | D. CUISSOL |
| Le Programme TPA – Étude TAPIS | 11 | D. CUISSOL |
| Essai 2008-03 – L'après TPEX | 12 | J. GUIGAY |
| STEREO-ORL | 13 | J. THARIAT J. BOURHIS |
| Projet ELAN – Futurs essais gériatriques | 13 | J. GUIGAY H. LE CAER C. ORTHOLAN |
| Le contrôle qualité (QA) | 15 | Y. TAO N. VINTONENKO |
| Les rendez-vous à venir pour les cancers ORL | 15 | Y. POINTREAU |
| Best Of ASCO 2013 et Veille Bibliographique du Young GORTEC | 16 | J. CASTELLI S. GUIHARD Y. POINTREAU |
| Arrêt sur image et suivi post arrêt sur image | 18 | Y. POINTREAU A. COUTTE |
| Prochain RDV et photo du groupe | 18 | Y. POINTREAU |
| Synthèse des essais en cours | 19 | Y. POINTREAU |

ÉDITO



Cette septième édition du *Journal du GORTEC* fait suite à la dernière réunion des 13 et 14 Juin 2013 qui a eu lieu pour la première fois en Suisse, à Lausanne sous l'égide du Pr Bourhis, président du groupe. Un grand merci pour son accueil avec un agréable dîner en bateau sur le lac Léman et un grand bravo à son assistante Sarah Jorge Lourenco pour sa gestion logistique horlogère. Malgré la grève des transports aériens et celle du réseau ferré ayant conduit à des annulations de dernière minute, nous nous sommes réunis à 80 nous permettant à nouveau d'avoir de riches échanges et de débattre autour de nombreux sujets.

Cette réunion s'est faite sous l'égide du tout jeune Intergroupe ORL labellisé INCa (GORTEC – GETTEC – GERCOR ORL) amenant d'emblée à une évolution du journal. En effet, ce dernier sera désormais *Le Journal du GORTEC et de l'Intergroupe ORL* (GETTEC – GERCOR), impliquant ainsi, à part entière, nos collègues du GETTEC et du GERCOR ORL dans la rédaction du journal dont les contours pratiques se dessineront au cours du temps. Cette disposition formalise une coopération et une mutualisation des réflexions déjà anciennes puisque le concept de réunion commune existe depuis 2004.

Autre évolution, le journal devrait être disponible plus rapidement et mis en ligne sur le site du GORTEC (rédaction de l'ensemble par Juliette Thariat et moi-même avec relecture des investigateurs) ainsi que par envoi sur nos boîtes mail dans l'objectif d'augmenter la visibilité et le dynamisme. Sur la forme, le journal aura 2 parties principales, la première consacrée aux essais en cours et la seconde sur les essais à venir. D'autres parties seront comme habituellement dédiées à des points précis. La « une » de couverture se pérennise avec le concours « arrêté sur image » (merci au Dr Alexandre Coutte) et son suivi.

Cette nouvelle parution est l'occasion de faire le point sur les deux plus gros essais actuellement menés (Essais 2007-01 & 2007-02) permettant de rappeler que ces 2 essais devraient prendre fin d'ici la fin de l'année (chose faite pour le 2007-02 au moment de la parution) motivant la réflexion sur les futurs projets en termes de réflexion stratégique. Les autres principaux essais en cours seront passés en revue et une place spécifique aux pistes de réflexions est proposée (étude préservation laryngée, projet induction, stéréotaxie...). Cette réunion a été l'occasion de laisser la parole « aux jeunes » avec la mise en place d'une veille bibliographique formalisant officiellement la création du Young GORTEC. Les principales études présentées seront succinctement résumées prenant place aux côtés du *Best Of ASCO 2013*.

Enfin, quelques jours après notre réunion, nous avons appris avec une grande tristesse le décès de notre ami Kian Ang ; un encart lui est consacré pour lui rendre hommage.

Ce journal continue 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 la prochaine fois à Paris, les 12 et 13 décembre 2013 pour la réunion de l'intergroupe au décours de laquelle vous pourrez retrouver les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 8.

Bonne lecture.

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

Hommage à Kian ANG

Nous avons perdu mercredi 19 juin 2013 un grand nom de la radiothérapie ORL internationale et un ami en la personne de Kian Kie Ang. Kian avait un charisme, une curiosité, une rigueur, des exigences scientifiques hors norme et un humour, une humilité de tous les jours. Kian a largement contribué au concept de radio-potentialisation par l'ajout de thérapies ciblées à la radiothérapie et a contribué avec Luka Milas aux développements des anti-EGFR puis au développement de stratégies basées sur le statut HPV et tabagique. On se souviendra de Kian comme d'un oncologue radiothérapeute exceptionnel, clinicien et chercheur, visionnaire et positivement critique et constructif. Il a participé à de nombreuses recommandations et articles majeurs pour la communauté.



Juliette THARIAT & Jean-Louis LEFEBVRE

PROGRAMME DES JOURNÉES DE JUIN 2013

Judi 13 Juin 2013

13h30 > 15h30 **ESSAIS EN COURS**

Modérateur : Dominique DE RAUCOURT

- Actualités 2013 en cancérologie ORL (J. Guigay).
- Phase III : Erbitux®-RT +/- chimiothérapie (A. Aupérin, Y. Tao). Point sur l'analyse de p16.
- Phase III : TPF + Erbitux®-RT versus RT-CT : (L. Geoffrois). Point sur l'analyse de p16.
- Phase III randomisée de protection cutanée de l'effet de l'Erbitux® par le RGTA (Y. Tao).
- Phase III randomisée IMRT versus RT conventionnelle (A. Aupérin, P. Blanchard).
- Phase II : Ré-irradiation post-op (F. Janot).
- Phase II : Ré-irradiation des tumeurs en place (L. Martin).
- Phase III : BIBW 29-92 (afatinib). GORTEC 2010-02 (S. Racadot).

15h45 > 18h15 **ESSAIS EN COURS (II) ET NOUVEAUX ESSAIS (I)**

Modérateur : Jean LACAU SAINT GUILLY

- Préservation laryngée : proposition de phase III (J.-L. Lefebvre, Y. Pointreau, F. Rolland).
- HPV + : proposition de traitement spécifique (vaccin thérapeutique) (J. Bourhis).
- HPV - : proposition de nouvelle drogue combinée à la radiothérapie. (collaboration Debiopharm) (J. Bourhis). Essais Debio 1143.
- Phase I avec TPA en Induction (D. Cupissol).
- Stéréo-RT des patients oligométastatiques (J. Thariat).
- Essai randomisé « *The best of Surgery* » versus « *The best of Radiotherapy in early oropharyngeal cancers* » (C. Simon) et essai Torphynx (P. Gorphe).
- Essai randomisé *Extreme* versus TPEX en 1^{re} ligne métastatique et rechute (J. Guigay).
- Étude RADAR : traitement préventif avec Cycline et corticoïdes des effets cutanés de l'association Erbitux® radiothérapie : enregistrement prospectif (R.J. Bensadoun, E. Lartigau).
- Discussion sur les outils biologiques pertinents pour les études avec composante HPV (J. Lacau Saint Guily, B. Barry).
- Étude observationnelle cas témoin (amygdalectomie et cancers des VADS/ IARC) (J. Lacau Saint Guily, J.-D. Combes- IARC).
- Point sur le Young GORTEC et le *Journal du GORTEC* (Y. Pointreau).

Vendredi 14 Juin 2013

8h30 > 11h00 **ESSAIS EN COURS (III) ET NOUVEAUX ESSAIS (II)**

MODÉRATEUR : Stéphane TEMAM

- Programme PAIR VADS soutenu par l'INCa : ELAN (*ELderly heAd and Neck cancer*, coordination par J. Guigay).
 - ELAN-Oncoval (J. Guigay).
 - ELAN-FIT : étude randomisée / RT (C. Ortholan).
 - ELAN-UNFIT (H. Le Caer).
- March (A. Auperin).
- Programme PAIR VADS (INCa) : étude CircuTec (cellules circulantes) : D. Cupissol.
- Suivi de propositions antérieures : CDDP-RT (C. Borel) et Q@Linut (P. Boisselier).
- IMPATOX : étude de phase III, immunomodulatrice et mucite (P. Boisselier/P. Sennesse). MODÉRATEUR : Béatrix BARRY.
- Campagne MAKESENSE au nom de la SFGCCF.

11h00 > 13h00 **PARTIES SPÉCIFIQUES GORTEC ET GETTEC**

- Pour le GORTEC : MODÉRATEUR : Christian SIRE – Assurance de qualité en radiothérapie QA (Y. Tao, N. Vintonenko).
- Pour le GETTEC : bilan et perspectives des études en cours.

13h30 > 16h00 **RÉUNION REFCOR**

LES ESSAIS GORTEC 2007

J. BOURHIS, Lausanne
L. GEOFFROIS, Vandœuvre-les-Nancy

Étude GORTEC 2007-01

Jean BOURHIS

jean.bourhis@chuv.ch

Cet essai randomisé multicentrique de phase III évalue l'apport d'une chimiothérapie concomitante (5-fluorouracile et carboplatine) au cétuximab (Erbitux) 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 scanographique ou bien T0 ou T1 uniquement si N2a ou N2b scanographique) des VADS (figure 1). Le critère de jugement principal est le taux de survie sans progression à 3 ans 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 toxicités précoces et tardives.

Le nombre de patients nécessaire est de 406 et les inclusions sont toujours actives (en particulier à Lorient – Dr C. Sire, au Havre – Dr L. Martin et à l'Institut Gustave Roussy – Dr Y. Tao & Pr J. Bourhis) avec 373 patients randomisés à la mi-juin 2013 (figure 2). La fin des inclusions est attendue pour fin 2013.

La majorité des patients inclus sont des hommes d'âge médian 57 ans. La plupart des localisations sont oropharyngées (67 %) et 39 % des malades sont traités en modulation d'intensité (pourcentage en augmentation au cours des inclusions). Les 35 séances d'irradiation sont réalisées pour 85 % des patients dans les deux bras avec des interruptions principalement pour des raisons techniques. Les compliances à la chimiothérapie (73 % ont reçu 3 cycles et 22 % ont reçu 2 cycles) et au cétuximab (88 % administrés

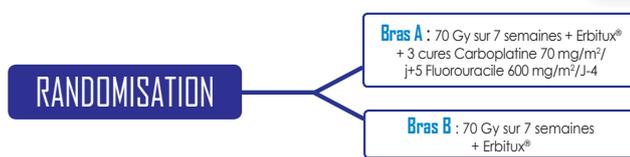
par rapport à la dose prévue) sont bonnes.

Les toxicités muqueuses sont stables par rapport au dernier point et toujours significativement plus d'hospitalisations dans le bras avec chimiothérapie (45 %) que dans le bras Erbitux seul (22 %). Davantage de toxicités hépatiques sont rapportées dans le bras chimiothérapie.

Une étude HPV est en cours pour toutes les tumeurs de l'oropharynx et centralisée à l'Institut Gustave Roussy ; au moment de la réunion, aucun bloc n'était réceptionné. Le statut tabagique et le nombre de paquets/année sont désormais également recueillis.

À noter que le suivi médian n'est que de 17 mois faute de renvoi des CRF par les investigateurs. Merci à eux de les renvoyer dès que possible.

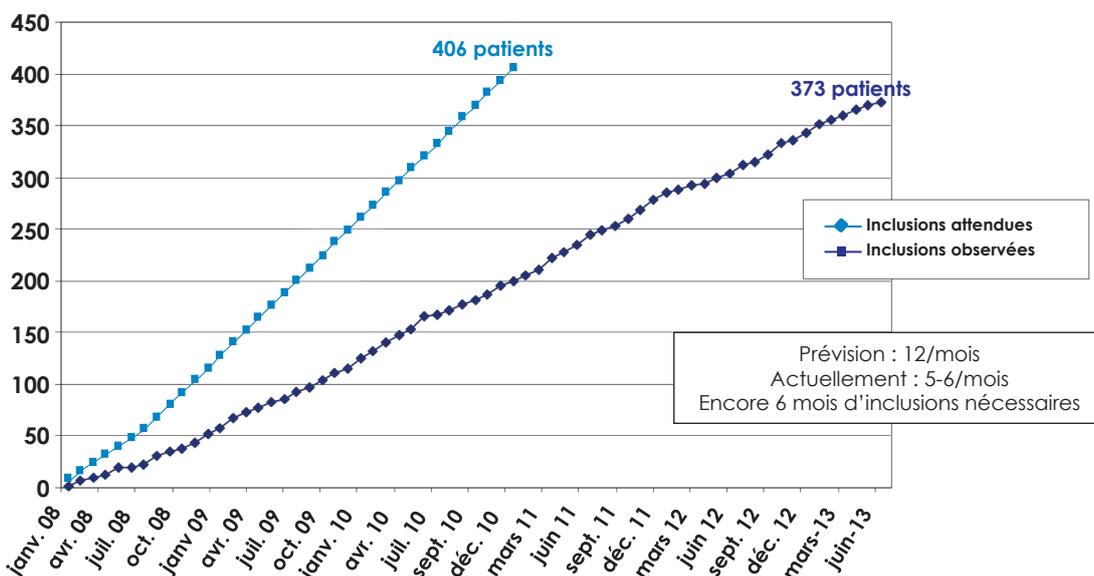
Figure 1 : Schéma de l'étude Gortec 2007-01



| Semaines | S-1 | S1 | S2 | S3 | S4 | S5 | S6 | S7 |
|-----------------------------|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Jours | J-7 | J0 | J7 | J14 | J21 | J28 | J35 | J42 |
| Radiothérapie (Bras A et B) | | | | | | | | |
| Erbtux® (Bras A et B) | | | | | | | | |
| Carboplatine (Bras A) | | | | | | | | |
| 5-Fluorouracile (Bras A) | | | | | | | | |

GORTEC 2007-01 : Erbitux-RT +/- CT concomitante
Inclusion du 18 février 2008 au 11 juin 2013

Figure 2 : Inclusions dans l'essai GORTEC 2007-01 au 11 juin 2013



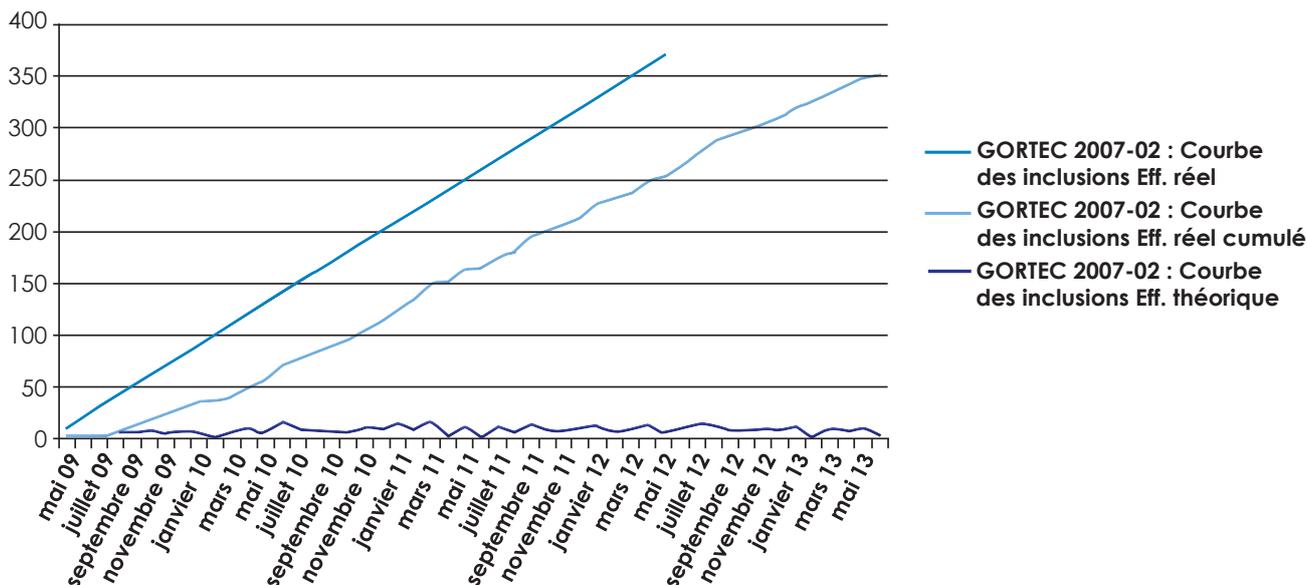


Figure 3 :
Inclusions dans
l'essai GORTEC
2007-02 au
13 juin 2013

Étude GORTEC 2007-02
Lionel GEOFFROIS
l.geoffrois@nancy.unicancer.fr

Cet essai était en cours au moment de la réunion mais est désormais clos à la parution de ce journal. Un bel effort a été fait pour finaliser cette deuxième étude majeure menée par le groupe ; il s'agit d'une étude de phase III multicentrique randomisée, comparant une chimiothérapie d'induction par TPF (docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile) suivie d'une radiothérapie plus 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.

Les bras de traitements sont :

- Bras A : radiothérapie 70 Gy, 7 semaines, 35 séances + chimiothérapie concomitante par carboplatine et 5FU pour 3 cycles les semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie.
- Bras B : chimiothérapie d'induction, TPF 3 cycles, évaluation semaine 9 ou 10, si maladie stable, réponse partielle ou réponse complète, poursuite du traitement : radiothérapie 70 Gy, 7 semaines, 35 séances + Erbitux concomitant (8 injections hebdomadaires, en débutant à J-7 de la radiothérapie).

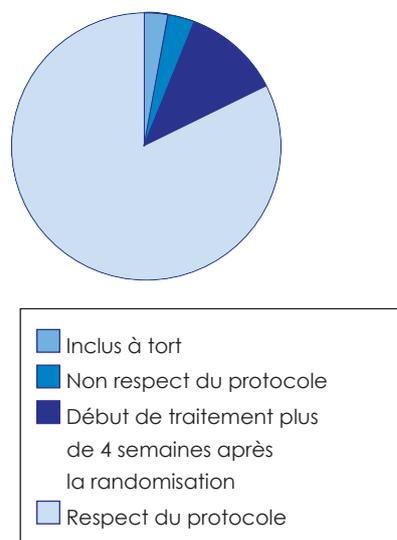
Il évalue la réponse des stades ganglionnaires avancés à la chimiothérapie d'induction en comparaison avec le bras chimioradiothérapie d'emblée considérée comme le standard, question qui n'était pas spécifiquement posée dans les autres essais TPF.

L'objectif principal est la survie sans progression à 2 ans. Les objectifs secondaires sont le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction dans le bras TPF, la survie globale, la survie sans progression locorégionale, la survie sans métastases, les toxicités aiguës et tardives.

À la mi-juin 2013, 351 patients étaient inclus sur les 360 prévus (**figure 3**). Suite à un amendement, le nombre de patients a été porté à 370 et ils sont désormais tous inclus dénotant le dynamisme du GORTEC à finaliser cet essai posant une vraie question, là où les américains n'ont pas été capables de terminer (études DECIDE et PARADIGM closes prématurément par défaut d'inclusion). Un rapport complet sur les premières données sera fait dans le prochain journal mais l'observance au protocole semble bonne (**figure 4**).

Figure 4 :
Observance
à l'essai
GORTEC 2007-02

Observance du protocole



ESSAI GORTEC 2010-02

BIBW 2992 (AFATINIB)

S. RACADOT, Lyon

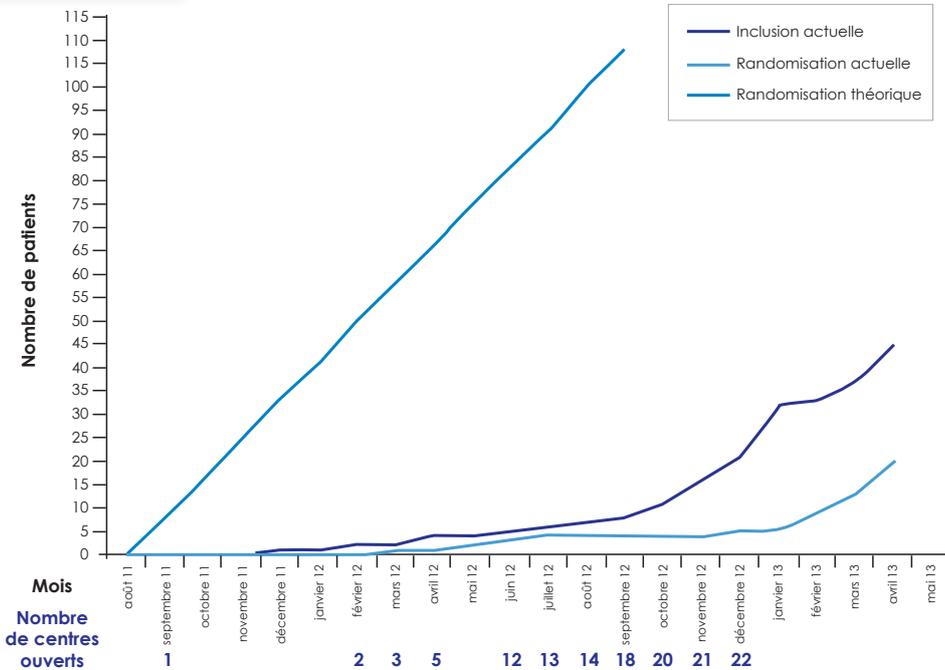


Figure 5 :
Inclusions dans l'essai GORTEC 2010-02 au 13 Juin 2013

Séverine RACADOT
severine.racadot@lyon.unicancer.fr

L'essai GORTEC 2010-02 de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évalue l'efficacité du BIBW 2992 (afatinib) en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. Début décembre 2012, 22 centres sont ouverts, 48 patients sont inclus (figure 5) dont 21 ont été randomisés (15 étant en cours de chirurgie ou radiothérapie). Afin de limiter les refus de participer à ce protocole, il est nécessaire d'informer le patient avant la chirurgie et de lui présenter l'ensemble du programme plutôt que lui proposer un traitement supplémentaire après un traitement déjà considéré comme lourd par les patients.

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

Les modalités de traitement sont les suivantes :

- dans le bras expérimental, radiothérapie associée à une chimiothérapie par cisplatine, administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, suivie d'un traitement d'entretien par BIBW 2992 pendant 1 an (à la dose de 40 mg/jour pendant un mois, puis 50 mg/jour pendant les 11 mois suivants si la tolérance est bonne) ;
- dans le bras référence, radiothérapie associée à une chimiothérapie par cisplatine, administrée par voie

intraveineuse à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines suivie d'un traitement d'entretien par placebo de BIBW 2992 pendant 1 an selon les mêmes modalités. Le design de l'étude est le suivant (figure 6).

Les principaux critères d'inclusion sont les suivants :

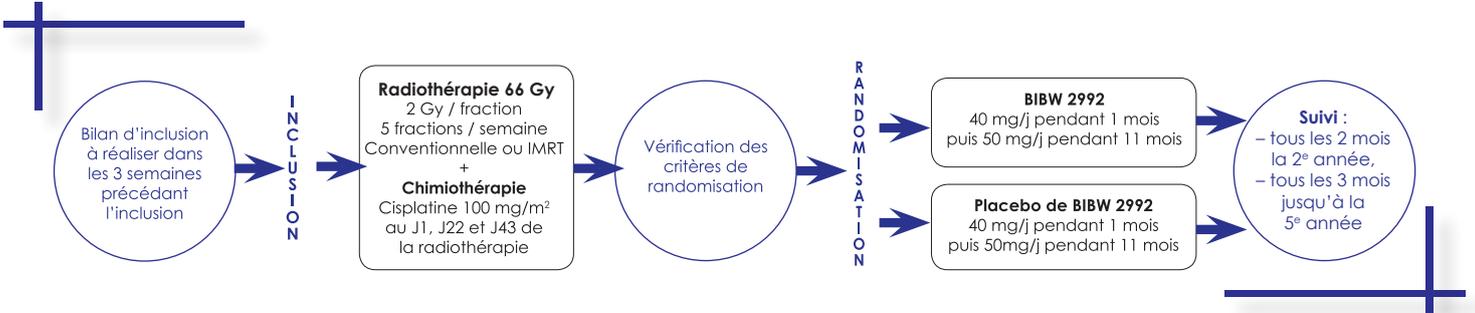
- âge ≥ 18 ans ;
- carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, non métastatique, histologiquement prouvé ;
- chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète ;
- facteurs pronostiques anatomopathologiques défavorables définis par :
 - résection tumorale microscopiquement incomplète,
 - et/ou atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire (pN+R+),
- radiochimiothérapie devant débuter au maximum 8 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 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 (~ 250 mL). Les comprimés étant pelliculés, ils ne doivent pas être mâchés ou écrasés, mais peuvent passer dans

les sondes naso-gastriques. 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. Les effets secondaires principaux attendus sont des diarrhées (avec risque de déshydratation), rash cutané, mucite, nausées et vomissements. Le suivi par imagerie comporte un premier scanner cervico-thoracique 3 mois après la fin de la radiothérapie, puis un autre scanner 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. Un contrôle de qualité de la radiothérapie est effectué par le QA GORTEC : il s'agit d'un contrôle *a posteriori* des dossiers via le site internet. Une recherche indirecte d'HPV par immunohistochimie anti-p16 est effectuée pour les tumeurs de l'oropharynx sur les blocs paraffine par l'équipe de Clermont-Ferrand.

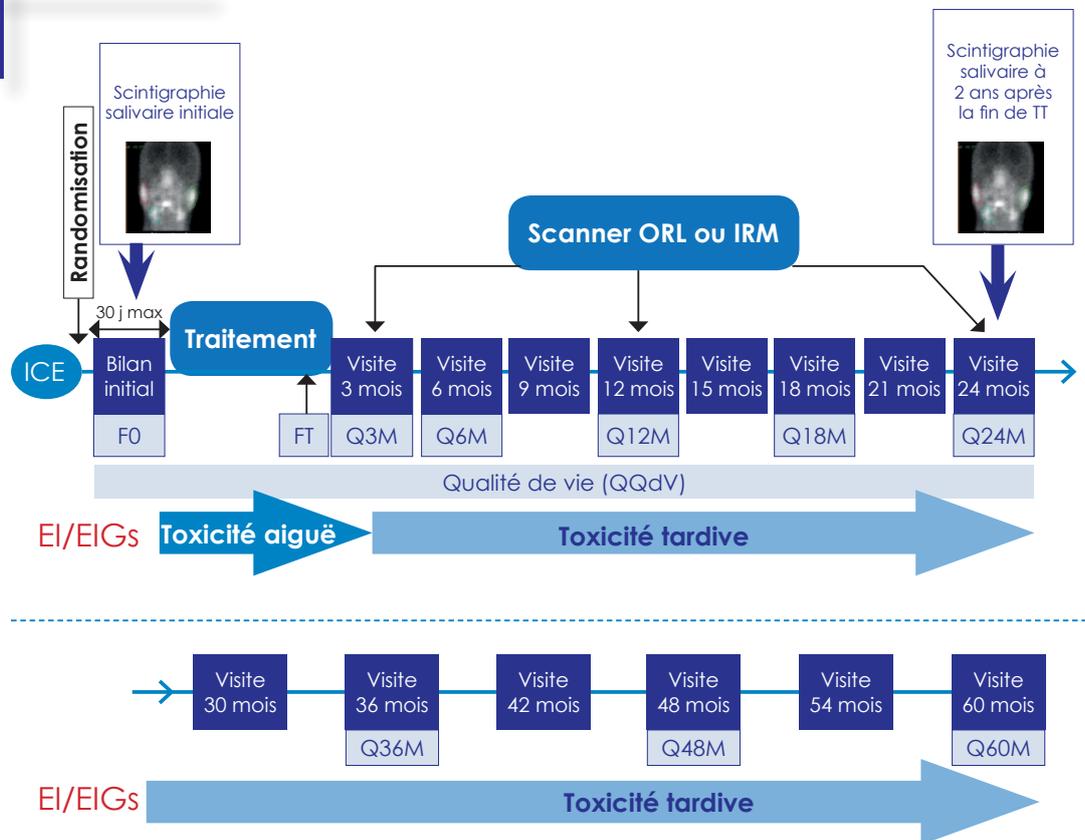
Figure 6 :
Design de l'essai
GORTEC 2010-02



P. BLANCHARD, Villejuif
A. AUPERIN, Villejuif
N. VINTONENKO, Villejuif

ESSAI 2004-01 IMRT

Figure 7 :
Design de l'essai
GORTEC 2004-01

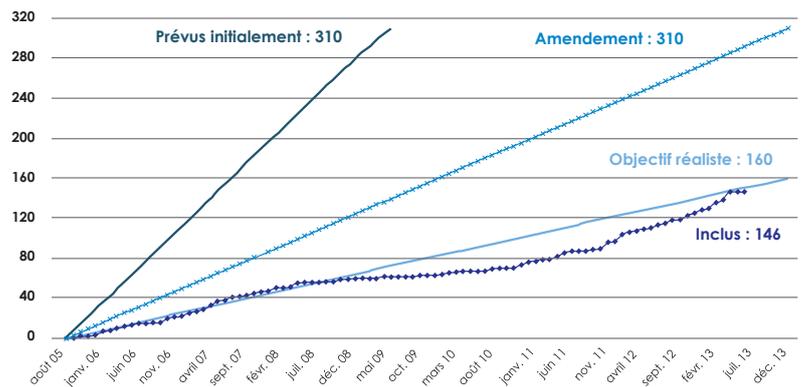


Nadejda VINTONENKO
nadejda.vintonenko@igr.fr

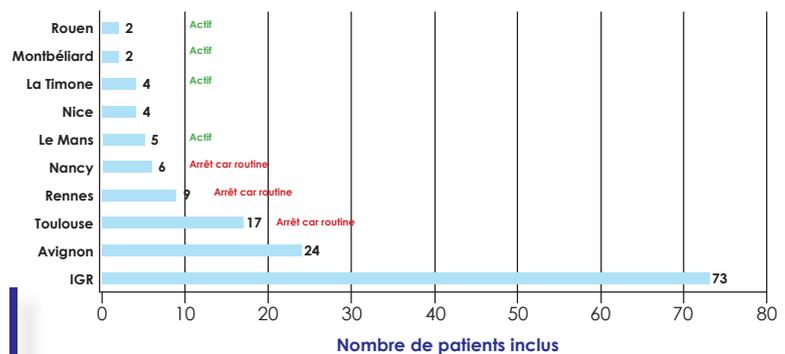
Cet essai a pour but de comparer la radiothérapie conventionnelle à la dose de 70 Gy en 7 semaines à la radiothérapie en modulation d'intensité à la dose de 75 Gy en 7 semaines, chacune accompagnée d'une chimiothérapie concomitante par cisplatine toutes les 3 semaines, dans les carcinomes épidermoïdes des VADS de stade III ou IV non opérés (Design, **figure 7**). Initialement prévu pour inclure 310 patients avec un objectif de taux de contrôle locorégional à 2 ans, le recrutement a été beaucoup plus lent que prévu, l'IMRT étant devenue le traitement de routine dans certains centres participants (Rennes, Toulouse, Nancy). L'objectif réaliste actuel est de poursuivre cet essai jusqu'à l'inclusion de 160 patients pour pouvoir arrêter l'essai de manière précoce et faire l'analyse selon les critères de jugement secondaires, notamment la toxicité salivaire. À l'heure actuelle 147 patients sont randomisés (**figure 8**). L'objectif de 160 patients devient réaliste pour la fin de l'année 2013 à condition d'un rythme d'inclusion de 3 patients/mois. De nouveaux centres ont ouvert récemment (Le Mans, Montbéliard, Marseille, Poitiers, Rouen). Le monitoring actif des patients de l'essai a débuté récemment, ce qui a permis de montrer quelques discordances. Il est essentiel de bien renseigner les données initiales, de toxicité aiguë et tardive (notamment salivaire, objectif secondaire majeur de cet essai), et de suivi des patients. L'ouverture de nouveaux centres devrait nous assurer de poursuivre la dynamique actuelle de reprise des inclusions, avec des données de bonne qualité. À nous de jouer !

Figure 8 : Inclusions totales et par centre dans l'essai GORTEC 2004-01

GORTEC 2004-01 : Inclusions du 27/09/2005 au 11/06/2013 : 146 patients



GORTEC 2004-01 : Inclusions par centre au 11 juin 2013



F. JANOT, Villejuif
L. MARTIN, Le Havre

ESSAIS DE RÉIRRADIATION

François JANOT
janot@igr.fr
Laurent MARTIN
laurent.martin76@yahoo.ca

Le GORTEC est le seul groupe coopérateur à les faire dans le monde.

Étude JANORL2

La première étude est proposée en situation de réirradiation post-opératoire (JANORL2). Il s'agit d'un essai de phase II-III randomisé, comparant deux modalités de réirradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes des voies aérodigestives supérieures :

- radiothérapie plus 5-fluorouracile et Hydroxyurée concomitants (1 semaine sur 2) = schéma Vokes, bras de référence, durée 11 semaines ;
- radiothérapie bifractionnée (1,2 Gy x 2/jour) avec cétuximab concomitant, bras expérimental, durée 5 semaines.

L'objectif principal de la phase II est de comparer la toxicité aiguë imposant une interruption de réirradiation de plus de 2 semaines et celui de la phase III est la survie sans récurrence à 3 ans. Actuellement, 16 centres sont ouverts et 31 patients ont été inclus sur les 56 attendus dont 18 à l'IGR.

Ils s'agit principalement d'hommes avec des localisations buccales ou pharyngées. Des toxicités ont été observées chez 78 % des patients dans le bras monofractionné et seulement

22 % dans le bras bifractionné, ce qui est encourageant en termes de tolérance et en faveur du bras le plus court en terme d'étalement. Même si la phase II est bien enclenchée, la faisabilité d'une phase III selon les mêmes modalités semble compromise. En effet, les principales difficultés aux inclusions semblent résider dans le bifractionnement qui impose une organisation complexe pour les services de radiothérapie. Il est décidé d'un amendement où la phase III permettrait dans le bras expérimental une irradiation monofractionnée avec cétuximab, en laissant la possibilité de bifractionnement pour les centres qui peuvent le réaliser ; le bras standard restant le schéma Vokes. Les modalités d'irradiation sont libres (2D, 3D ou IMRT et dérivées).

Étude 2008-01

L'essai 2008-01 étudie la faisabilité d'une association de radiothérapie à dose curative, 66 Gy (en bifractionné sans split course) associée au cétuximab. Il concerne les récurrences dont 75 % du volume est dans un territoire ayant déjà reçu au moins 50 Gy et avec un délai d'au moins un an avec l'irradiation antérieure. L'objectif principal est d'obtenir un taux de réponse complète identique à celui de l'étude de l'IGR de De Crevoisier *et al.*, soit 41 %. Le nombre de patients nécessaire est de 66. Le rapport de toxicité intermédiaire à 21 patients permettait de continuer l'étude (une seule toxicité grade 4, attendue). Il reste donc 12 mois pour inclure les derniers patients.

Cette partie permet de faire un point sur les futurs essais en cours de confection afin de préparer l'avenir et le relai des essais en place. Certains d'entre eux sont en phase de lancement alors que d'autres sont encore en phase de réflexion ou de construction.

HPV LA STRATÉGIE POST GORTEC 2007 AUTOUR DE L'HPV

L'implication du virus HPV dans l'oncogenèse des carcinomes ORL et le meilleur pronostic relatif des cancers liés au HPV suggèrent des stratégies adaptées. La recherche du HPV est systématique au moins pour les tumeurs de l'oropharynx pour l'analyse en immunohistochimie des lames (si analyse non faite sur centre) ou avec une interprétation centralisée des données afin d'élaborer de nouvelles stratégies de prise en charge. Pour les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx, 4 lames blanches par patient seront envoyées à l'IGR (Philippe Vielh – Laboratoire de Recherche Translationnelle de l'IGR) pour une analyse p16 par immunohistochimie (le type de fixateur utilisé devra être précisé). L'ARC contact est le Dr Nadejda Vintonenko.

Les principaux essais du groupe vont se terminer en 2013. Les futurs essais doivent intégrer le statut HPV dans la classification pronostique comme le montre la publication de K. Ang dans le *NEJM* 2010 (**figure 9**).

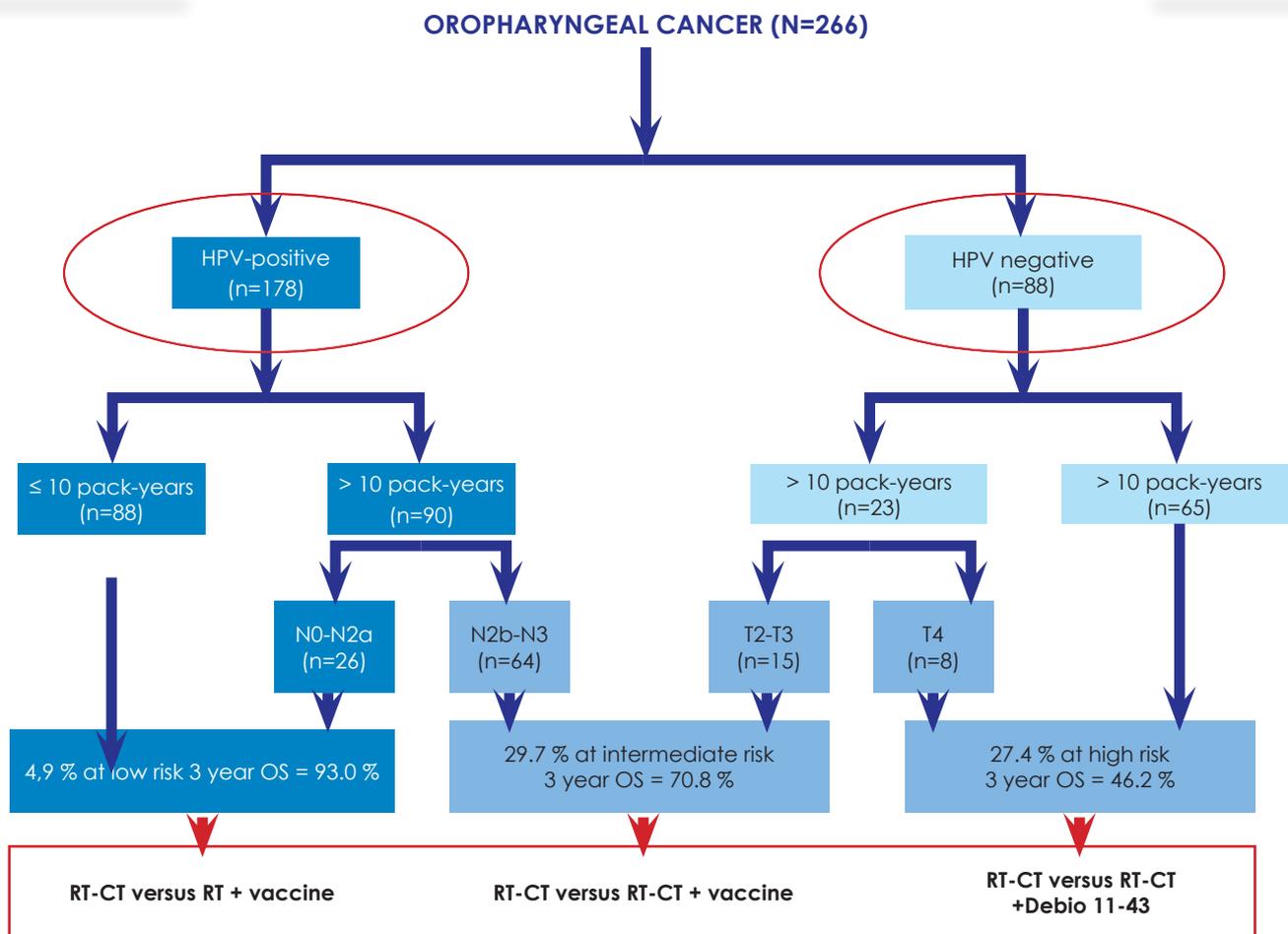
Le programme GORTEC HPV a pour objectif de tester une stratégie adaptée au HPV pour chaque niveau de risque en fonction du HPV et du tabagisme en plus des autres facteurs pronostiques. La question sous-jacente étant de savoir s'il faut intensifier le traitement des HPV négatifs et « dé-escalader » celui des HPV positifs.

Chez les patients à haut risque, une piste pourrait être l'adjonction de molécules pro-apoptotique à la chimio-radiothérapie concomitante ; l'exemple du Debio 11-43 a été évoqué.

Chez les patients à bas risque, une piste pourrait être de comparer la chimioradiothérapie à une radiothérapie seule à laquelle s'ajouterait une stimulation vaccinale ; l'exemple du TG4001 a été évoqué.

Chez les patients à risque intermédiaire, la chimioradiothérapie serait le standard et pourrait se comparer au même schéma associé à une stimulation vaccinale ; l'exemple du TG4001 a de nouveau été évoqué.

Figure 9 :
Pronostic des cancers de l'oropharynx selon les statuts HPV et tabagisme.
D'après Ang et al., *NEJM* 2010



ÉTUDE SALTO FUTURE ÉTUDE DE PRÉSERVATION LARYNGÉE

Yoann POINTREAU

pointr_y@yahoo.fr

Jean-Louis LEFEBVRE

jl-lefevre@o-lambret.fr

Frédéric ROLLAND

Frederic.Rolland@ico.unicancer.fr

Suite aux résultats des essais GORTEC 2000-01 et TREMLIN, et sur la base des données du RTOG 91-11, le GORTEC lance son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTO. Il s'agira d'un essai de phase III randomisé pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résecables, sans métastase à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité

antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une (pharyngo)laryngectomie totale. Les patients pourront avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1.

L'objectif principal serait la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne. L'idée est de comparer les bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 (3 cycles de TPF suivis en cas de réponse objective, d'une radiothérapie exclusive – dans le cas inverse, la chirurgie initialement envisagée sera réalisée) et celui du RTOG 91-11 (chimioradiothérapie concomitante).

Il inclura 440 patients. Les centres candidats sont connus. Le protocole est finalisé et le CRF en cours. Les étapes administratives doivent débuter.

Y. POINTREAU, Le Mans

J.-L. LEFEBVRE, Lille

F. ROLLAND, Nantes

LE PROGRAMME TPA ÉTUDE TAPIS

Didier CUPISSOL

Didier.Cupissol@icm.unicancer.fr

Il s'agit d'un programme complet d'études de préservation pour les carcinomes épidermoïdes, cette fois pour les cancers de l'oropharynx utilisant une chimiothérapie d'induction associant Taxotère, sels de platine et anti-EGFR. Le rationnel de cette étude étant de proposer une approche similaire à celle des carcinomes laryngés ou hypopharyngés : une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction permettant de traiter le patient par radiothérapie en évitant un acte chirurgical source de séquelles.

L'idée pour la mise en place d'une étude de préservation dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx serait donc de procéder par étape :

– première étape : essai de phase I réalisant une chimiothérapie d'induction associant docétaxel, cisplatine et afatinib (TPA) de façon à déterminer la dose d'administration optimale de l'afatinib, le traitement étant ensuite effectué selon les propositions de la RCP initiale ;

– deuxième étape : essai de phase II comparant en induction le protocole TPF classique (bras standard de chimiothérapie d'induction dans les carcinomes des VADS) et de TPA. L'objectif principal de cette étude sera le taux de réponse à la chimiothérapie. Le reste du traitement (chirurgie ou radiothérapie) sera effectué selon les propositions de la RCP initiale.

– troisième étape : mise en place de l'essai de préservation des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx sous forme d'une phase II / III combinée. Ce protocole s'adressera aux patients pour lesquels une chirurgie est proposée en RCP. Une randomisation se fera entre la chirurgie d'emblée ou une chimiothérapie d'induction (bras expérimental). La chimiothérapie sera le meilleur bras de l'essai de la deuxième étape (TPA ou TPF). Pour les patients traités dans ce bras expérimental une réévaluation sera effectuée après 3 cures de chimiothérapie : les bons réponders seront orientés vers la radiothérapie et pour les mauvais

répondeurs l'indication de la chirurgie sera maintenue selon les modalités prévues au départ. Pour la phase II combinée, l'objectif principal sera le taux de poursuite évolutive à 6 mois dans le bras expérimental. Si le taux de poursuite évolutive à 6 mois dans le bras expérimental est inférieur à 10 %, l'étude sera poursuivie par la phase III dont l'objectif principal sera le taux de survie sans récurrence à 3 ans (qui ne doit pas être inférieur de 15 % à celle du bras de référence). La préservation sera définie comme l'absence de geste chirurgical, de trachéotomie, de gastrostomie ou de sonde nasogastrique prolongée.

Les centres candidats pour la phase I sont trouvés et cette étude doit prochainement commencer. Il s'agit donc d'une étude évaluant l'association de l'afatinib (ou BIBW2992 – inhibiteur irréversible d'EGFR et de HER2) avec le docétaxel et le cisplatine.

La justification de cette étude repose sur les éléments suivants.

Le cisplatine et le docétaxel d'une part et l'afatinib d'autre part ont une efficacité démontrée dans les cancers ORL. La tolérance de leur association n'est pas connue.

L'objectif principal est de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de l'afatinib administré en association avec le docétaxel (Taxotère) et le cisplatine en chimiothérapie d'induction TPA dans les carcinomes des VADS localement avancées afin de pouvoir passer à la phase II permettant la comparaison avec une chimiothérapie d'induction « de référence » TPF (Taxotère, cisplatine et 5-fluorouracile).

Les objectifs secondaires seront :

– évaluer la toxicité de l'afatinib en combinaison TPA ;

– évaluer l'efficacité de l'afatinib en combinaison TPA.

Il s'agira d'un schéma standard d'escalade de doses 3+3, multicentrique, en ouvert.

Les cycles de chimiothérapie d'induction TPA seront :

– docétaxel : 75 mg/m² J1 ;

D. CUPISSOL, Montpellier

- cisplatine : 75 mg/m² J1 ;
- afatinib : x mg de J2 à J21 selon le palier.

Le plan de l'étude sera le suivant :

1 cycle = 3 semaines, 3 cycles de traitement au total (soit 9 semaines) avec des paliers d'afatinib avec dose N° 1 de 20 mg, N°2 de 30 et N° 3 de 40 mg. Dans le but d'escalade de dose, la surveillance de DLT (Toxicité Dose-Limitant) au cours de toute la période de traitement (3 cycles = 9 semaines) et suivie (3 semaines) doit être assurée.

À l'issue de la chimiothérapie d'induction, suite de traitement (chirurgie, radiothérapie ou chimio-radiothérapie) est laissée au libre choix de l'investigateur.

Le nombre de patients dans l'étude sera au maximum de 22 : 6 maximum par palier de dose (3 paliers) + 4 supplémentaires pour confirmer la MTD.

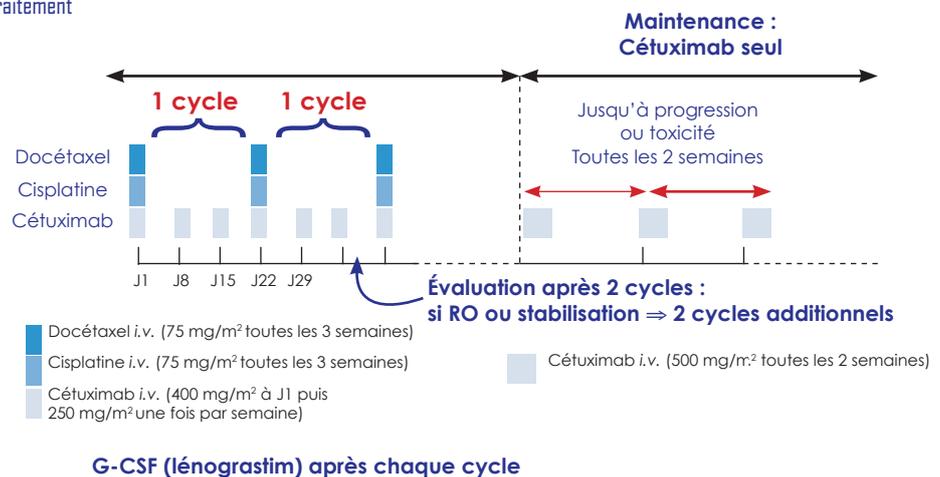
Deux nouveautés ont été évoquées. D'une part une attention particulière sur la nutrition des patients car l'afatinib est source de diarrhées. D'autre part la mise en place d'une étude ancillaire sur les cellules circulantes grâce au budget du PAIR VADS.

J. GUIGAY, Villejuif

ESSAIS 2008-03 L'APRÈS TPEX

Figure 10 :
Schéma de l'étude
GORTEC 2008-03

Essai GORTEC 2008-03 TPEX
Schéma de traitement



Joël Guigay
joel.guigay@igr.fr

L'étude de phase II TPEX a été conçue pour réfléchir à une alternative au schéma « EXTREME » en première ligne, où le 5FU est remplacé par le docétaxel. Les patients recevaient jusqu'à 4 cycles, puis, en cas de réponse ou de stabilisation, ils recevaient une injection de cétuximab à 500 mg/m² tous les 14 jours jusqu'à progression ou toxicités limitantes (figure 10). Cinquante-quatre patients ont été inclus avec une bonne tolérance du traitement. Le taux de contrôle de la maladie était de 89,6 % à l'issue des 4 cycles de chimiothérapie.

Chez les patients évaluables, les taux de réponses objectives confirmées (objectif principal) et de contrôle tumoral à 12 semaines ont été respectivement de 50 % et 90 %. Le taux de meilleure réponse observée quelle que soit la période de l'étude (maintenance incluse) était de 55 %. Avec un suivi médian de 14 mois, la survie globale en intention de traiter était de 59 % à un an (survie globale médiane 14 mois IC 95 % [11,3 ; 17,3] ; la survie sans progression médiane était de 6,7 mois (IC 95 % [5,78 ; 7,69]), et la durée médiane de maintenance de 4 mois. Pour les patients ayant commencé le traitement de maintenance (n = 42), la survie globale à

un an était de 71 % et la survie globale médiane proche de 17 mois.

Ces résultats se comparent donc très favorablement avec les données de l'essai EXTREME et il était donc logique d'enclencher l'étape suivante en première ligne avec un essai comparant TPEX et EXTREME.

La bonne nouvelle est arrivée cet été avec l'obtention du sponsoring de Merck Serono pour conduire cette étude randomisée. Il s'agira d'une large étude de phase II et non de phase III, avec comme objectif principal la réponse objective. Cependant, l'effectif de 540 patients est envisagé afin d'avoir des résultats en terme de survies (globale et sans progression) comme objectifs secondaires, et également les toxicités, la qualité de vie et une évaluation médico-économique. Compte tenu de la belle vitesse d'inclusion dans l'essai TPEX puis dans l'observatoire DIRECT, et en comptant sur la participation de 6 pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Suisse), on devrait atteindre les objectifs de recrutement.

La rédaction du protocole est en finalisation et les démarches administratives à suivre pour obtenir les autorisations de lancer l'étude si possible au cours du deuxième trimestre 2014.

STEREO-ORL

J. THARIAT, Nice
J. BOURHIS, Lausanne

Jean BOURHIS

jean.bourhis@chuv.ch

Juliette THARIAT

jthariat@hotmail.com

L'essai OMET de phase III d'irradiation ablative dans les cancers ORL oligométastatiques (OMET – **figure 11**) se met en place pour répondre à la question de plus en plus fréquente du bénéfice en survie d'un traitement local de métastases de cancers épidermoïdes. En effet, les profils de rechute évoluent progressivement vers plus de rechutes métastatiques. Les traitements systémiques ne permettent le plus souvent qu'un contrôle transitoire de la maladie métastatique, dont la survie médiane est alors de l'ordre de 10-14 mois.

Les effets secondaires des traitements systémiques altèrent potentiellement la qualité de vie de ces patients métastatiques. Or, des données rétrospectives ou de phase I voire II suggèrent qu'un traitement local ablatif chirurgical ou par radiothérapie (dont la stéréotaxie) dans un contexte d'oligométastases pourrait augmenter la survie voire obtenir une guérison chez des patients sélectionnés.

Ces irradiations se font sur un mode hypofractionné en ambulatoire avec une faible morbidité et une bonne tolérance.

Nous proposons de débiter un essai thérapeutique de phase III testant l'intérêt d'une irradiation ablative hypofractionnée pour des patients ayant des oligométastases de leur cancer ORL avec un primitif non progressif. Nous avons retenu comme critères d'inclusion jusqu'à 5 métastases synchrones de cancers épidermoïdes ORL

indiquant un traitement systémique. Une TEP sera réalisée en cas de diagnostic d'oligométastases. Le plateau technique français permet une couverture du territoire suffisante pour pouvoir proposer ces techniques à haut index thérapeutique à ces patients oligométastatiques. Les modalités d'irradiation ablative seront laissées au choix de l'établissement de soins mais le type de fractionnement et la dose totale restreints en 2 modalités : un groupe de travail d'oncologues radiothérapeutes est constitué pour établir le protocole d'irradiation d'ici septembre 2013. Un partenariat sera favorisé entre les établissements disposant et ne disposant pas de technique d'irradiation ablative.

Design : phase II

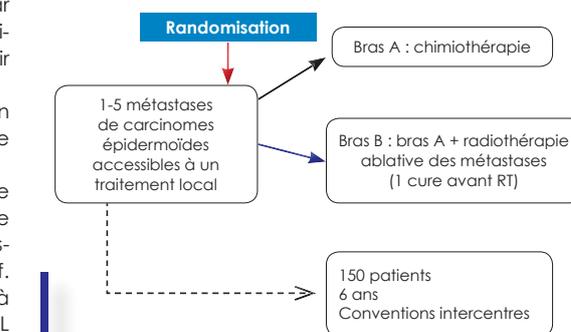


Figure 11 :
Design de
l'essai OMET

PROJET ELAN FUTURS ESSAIS GÉRIATRIQUES

J. GUIGAY, Villejuif
H. LE CAER, Draguignan
C. ORTHOLAN, Monaco

Joël GUIGAY

joel.guigay@igr.fr

Hervé LE CAER

herve.lecaer@ch-draguignan.fr

Cécile ORTHOLAN

cecile.ortholan@chpg.fr

L'étude ELAN (*EL*derly *heAd* and *Neck* cancer study), coordonnée par le Pr Joël GUIGAY est soutenue par le PAIR VADS 2011. Elle sera multicentrique, nationale, fruit d'une collaboration entre les groupes GORTEC, GERICO, et l'Institut Gustave Roussy de Villejuif. L'objectif est d'adapter le traitement des patients âgés de 70 ans ou plus atteints de cancers épidermoïdes inopérables de la tête et du cou, selon leur état de fragilité, défini par une évaluation gériatrique initiale.

L'étude ELAN comporte plusieurs essais :

– ELAN-ONCOVAL, étude en soins courants d'évaluation gériatrique, dont le but est d'évaluer la faisabilité d'une évaluation gériatrique simplifiée réalisée par les oncologues avant traitement par radiothérapie ou chimiothérapie, chez des patients âgés de 70 ans ou plus et atteints d'un carcinome ORL ;

– ELAN-FIT (phase II) ;

– ELAN-UNFIT (phase III) ;

– ELAN-RT (phase III).

L'étude ELAN est multicentrique (38 centres investigateurs prévus) et regroupe plusieurs spécialités médicales (oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, gériatres). Le lancement de l'étude ELAN a eu lieu en 2012 avec l'obtention des financements, le recrutement des centres, l'évaluation de la faisabilité et la rédaction des protocoles. Les autorisations réglementaires ont été obtenues en 2013 (CPP, ANSM, CNIL pour ONCOVAL,

Comité d'éthique et CCIN pour Monaco) et le 1^{er} centre (IGR) a pu ouvrir en juin 2013. Le 2^e centre (Draguignan) a ouvert en juillet. L'ouverture des autres centres est en attente de signature de convention ou de planification de mise en place. Parmi les 38 centres référencés, seuls 25 participeront à ELAN-UNFIT, les autres centres pouvant participer uniquement à RT et/ou FIT.

L'inclusion des 1^{ers} patients a eu lieu en juin 2013 : 3 patients inclus par l'IGR dans ONCOVAL, sans poursuite dans les essais car ils habitaient trop loin et recevront leurs traitements hors IGR près de chez eux.

Les prochaines étapes de l'étude ELAN sont l'ouverture des autres centres, l'inclusion des patients éligibles dans les 3 essais ; le recueil et le monitoring des données.

Protocole ELAN ONCOVAL : investigateur coordonnateur (Dr Cécile MERTENS), promoteur (IGR)

Cette partie est basée sur un questionnaire avec plusieurs rubriques nécessitant une durée estimée de 30 à 40 minutes. Il est utile de recueillir des informations sur le suivi du patient : médecin traitant, médecin de référence, la gestion médicamenteuse. Il est important d'évaluer : le niveau socioculturel, lieu de vie, métier, composition de la famille, personne de confiance, aidant principal. Il faut rechercher les grands syndromes gériatriques : chutes, incontinence, démence ou dépression, perte de poids...

Il contient un questionnaire G8, une évaluation situationnelle, un test d'autonomie ADL, la recherche de la stabilité posturale ou de chutes récentes, le test cognitif MMSE, une évaluation thymique et la recherche des comorbidités selon l'échelle de CHARLSON.

PROTOCOLE ELAN FIT : investigateur coordonnateur (Dr Hervé LE CAER), promoteur (GORTEC)

C'est un essai multicentrique de phase II évaluant l'association carboplatine, 5-fluorouracile et cétuximab dans les carcinomes épidermoïdes récidivants ou métastatiques de la tête et du cou chez les sujets âgés de 70 ans ou plus, classés « fit » (sans fragilité) par une évaluation gériatrique.

Après avoir inclus le patient dans l'étude ONCOVAL, si le patient est considéré comme « fit », il peut être inclus dans ELAN FIT. Il est prévu d'inclure 82 patients. L'objectif principal est d'évaluer le bénéfice clinique en termes de taux de réponses tumorales objectives selon les critères RECIST et la morbidité (toxicité de grade ≥ 3 ou diminution de 2 points ou plus sur l'échelle ADL). Il est prévu d'administrer 6 cycles de chimiothérapie associant carboplatine AUC 5 J1, 5FU 1 000 mg/m² de J1 à J4 et cétuximab J1, J8, J15. Après chaque cycle, les facteurs de croissances hématopoïétiques (G-CSF) seront systématiquement administrés de façon prophylactique. En cas d'anémie chimio-induite (Hg < 11 g/dL), un ASE sera administré sans dépasser 12g/dL. En cas de toxicité de la chimiothérapie ne permettant pas de la poursuivre, le début d'une maintenance par cétuximab est autorisé après 2 cures ou 4 cures en cas de maladie contrôlée (réponse partielle ou stabilité). Un bilan d'évaluation est réalisé tous les 2 cycles.

PROTOCOLE ELAN UNFIT : investigateur coordonnateur (Pr Joël GUIGAY), promoteur (IGR)

C'est un essai randomisé multicentrique de phase III comparant le méthotrexate au cétuximab en

traitement de 1^{re} ligne des cancers épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou en récidive chez des patients âgés classés fragiles après évaluation gériatrique. 164 patients sont prévus (82 par bras). L'essai concerne uniquement les patients considérés comme fragiles « unfit » après l'évaluation faite dans ELAN ONCOVAL. Si une chimiothérapie systémique a été déjà délivrée pour le cancer ORL au stade localement avancé (induction et/ou chimioradiothérapie), elle doit être terminée plus de 6 mois avant l'inclusion dans l'essai. Les traitements antérieurs par anti-EGFR ne sont pas autorisés. Le cétuximab (Erbiximab) est fourni par les laboratoires Merck Serono, le méthotrexate ne l'est pas. Les traitements sont administrés par voie veineuse, toutes les deux semaines pour l'Erbiximab (500 mg/m²), toutes les semaines pour le méthotrexate (40 mg/m²). Le critère principal est un critère composite d'efficacité et de tolérance : la survie sans échec (SSE) définie comme le temps entre la randomisation et le premier événement parmi la progression, l'arrêt du traitement (quelle que soit sa cause), la perte de 2 points ou plus sur l'échelle ADL, le décès (quelle que soit sa cause). Il est donc important de respecter le suivi programmé et ne pas oublier l'ADL. Le suivi clinique est toutes les deux semaines, mais doit être hebdomadaire avant chaque injection si le patient est sous acide acétylsalicylique et sous méthotrexate.

PROTOCOLE ELAN RT : investigateur coordonnateur (Dr Cécile ORTHOLAN), promoteur (GORTEC)

L'essai ELAN RT compare, chez les patients unfit, un fractionnement standard à une radiothérapie hypofractionnée en *split course*. Les patients éligibles doivent avoir un carcinome épidermoïde des VADS (hors stades I, cancers des glandes salivaires, des sinus et de la peau). La technique de traitement (IMRT ou RC3D) doit être choisie AVANT de randomiser le patient, car il s'agit d'un critère de stratification. Pour l'IMRT, seul le boost intégré est autorisé, selon le fractionnement décrit dans l'essai. Il est important de se conformer aux recommandations de contourage, et de contourer les OAR demandés, même pour les patients inclus dans le bras RC3D.

Cependant, si la mucite n'est pas cicatrisée, il est possible de prolonger l'arrêt jusqu'à ce que l'état local permette la reprise du traitement. Si besoin, il est possible de refaire un scanner de simulation pour replanifier la deuxième partie de traitement. Les soins de support (gastrostomie, sonde naso-gastrique...) ne sont pas obligatoires mais fortement recommandés.

Le critère d'évaluation est le taux de patients vivants en réponse complète à 6 mois. La réponse complète doit être évaluée cliniquement et en imagerie, avec un scanner. Un PET scanner et/ou une IRM et/ou une biopsie complémentaires peuvent être réalisés.

Pour une bonne réussite de ce projet ambitieux, l'idée est d'inclure 1 patient tous les 2 mois par centre... Incluons tous les patients potentiels !

LE CONTROLE QUALITE (QA)

Y. TAO, Villejuif
N. VINTONENKO, Villejuif

Yungan Tao

tao@igr.fr

Nadejda VINTONENKO

nadejda.vintonenko@igr.fr

Il s'agit d'un programme d'assurance qualité proposé sur un mode rétrospectif pour un QA applicable à tous les types de centres incluant dans le GORTEC sans ralentir la dynamique d'inclusion. Le transfert des données (en format DICOM pour la plupart) se passe via le site AQ du GORTEC <http://gortec.fr/index.php/reposit>.

Au total, 137 dossiers ont été analysés pour 5 essais : GORTEC 2007-01, GORTEC 2008-01, JANORL2, GORTEC 2010-02, et GORTEC 2004-01 (**tableau 1**).

Pour l'essai GORTEC 2007-01, sur 79 dossiers analysés pour 15 centres, seuls 3 centres (IGR, George François Leclerc à Dijon, CHBM) n'avaient pas de déviation majeure pour les 6 dossiers analysés. 34 dossiers (43 %) ont été trouvés en déviation majeure (DM). Les problèmes les plus courants reviennent à la dose au PTV

(11 dossiers en DM), dose totale délivrée (10 dossiers), durée de l'étalement (18 dossiers). Les séances complémentaires faites dans certains centres pour compenser la durée d'arrêt sont à éviter pour les futurs patients.

Pour l'essai GORTEC 2008-01, 10 dossiers de 5 centres ont été analysés avec 1 DM (étalement de la RT).

Pour l'essai GORTEC 2004-01, 13 dossiers de 5 centres ont été analysés avec 7 DM (54 %), les mêmes que pour 2007-01.

Pour l'essai JANORL-2, sur 12 dossiers analysés pour 4 centres, les DM ont été trouvés pour 4 dossiers.

Pour l'essai 2010-02, 13 dossiers de 4 centres ont été analysés avec 1 DM (étalement de la RT).

La distribution des déviations majeures pour différents essais est représentée dans le tableau ci-dessous.

D'autres essais comme ELAN-RT et GORTEC 2007-02 sont à contrôler ultérieurement.

Il est important de rediscuter les dossiers en DM avec les autres experts du GORTEC pour avancer et améliorer le QA.

| CRITÈRES | 2007-01 SUR 79 DOSSIERS | 2008-01 SUR 10 DOSSIERS | 2004-01 SUR 13 DOSSIERS | JANORL2 SUR 12 DOSSIERS | 2010-02 SUR 13 DOSSIERS |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| V 95 % D prescrite sur PTV2 | 11 | 0 | 2 | 4 | 0 |
| Dose moelle | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Fractionnement | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Étalement | 18 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| Dose totale délivrée | 10 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| Fréquence portales | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tableau 1 :

Déviation dans les essais soumis au QA

LES RENDEZ-VOUS À VENIR POUR LES CANCERS ORL

À vos agendas !

À L'INTERNATIONAL

- 22 au 25 septembre : ASTRO *annual meeting*, Atlanta.
- 27 septembre au 10 octobre : 17th ECCO, 38th ESMO, 32nd ESTRO *European Cancer Congress*, Amsterdam.
- 21 au 22 novembre : 46^e Société Française de Carcinologie cervico-faciale, Liège.
- 29 janvier au 1 février : Biennale Monégasque (cours ORL), Monaco.
- 24 au 26 avril : ECHNO (*European Congress on Head and Neck Cancer*), Liverpool.
- 30 mai au 3 juin : ASCO, Chicago.
- 26 au 30 juin : IFHNOS (*International Federation of Head and Neck Oncologic Societies*), New York.

EN FRANCE

- 25 septembre : journée portes ouvertes sur le diagnostic précoce dans le cadre du Makesensecampaign.
- 3 au 5 octobre : 24^e SFRO, CNIT, Paris-La Défense.
- 12 au 14 octobre : 120^e Société Française d'ORL, Paris.
- 23 au 25 octobre : femme & cancer (session dédiée ORL), Biarritz.
- 28 au 29 novembre : rencontres Merck ORL, Paris.
- 12 au 13 décembre : journées Intergroupe, Paris.
- 20 au 21 juin : cours nationaux d'ORL pour les jeunes oncologues radiothérapeutes (SFjRO), Le Mans.

Yoann POINTREAU

Oncologie Radiothérapie
Coordonnateur journal GORTEC
Centre Jean Bernard/Clinique Victor Hugo Le Mans
Contact : pointr_y@yahoo.fr

Joël CASTELLI

j.castelli@rennes.unicancer.fr

Sébastien GUIHARD

sguihard@strasbourg.unicancer.fr

Yoann POINTREAU

pointr_y@yahoo.fr

Cette dernière réunion a été d'une part l'occasion de revenir sur les communications de l'ASCO mais aussi de lancer la première veille bibliographique du Young GORTEC. Le but de cette veille étant de reprendre des articles récemment publiés enclenchant une réflexion sur les prises en charges voire un changement des pratiques.

ASCO 2013

Peu de vraies nouveautés en ORL cette année à l'ASCO 2013. L'étude italienne (Ghi, ASCO 2013, A. 6003) comparant une chimioradiothérapie concomitante par cétuximab ou CDDP chez des patients non résecables était très attendue. Il s'agissait d'une phase II/III randomisée, à 4 bras (randomisation entre CT d'induction par TPF ou non, puis 2 bras entre RT-CT par cétuximab ou CDDP). Les objectifs principaux étaient la toxicité dans les champs d'irradiation et la survie globale à 3 ans. Quatre cent vingt et un patients (stade III-IV) ont été inclus, avec un suivi médian de 32,9 mois. La toxicité, notamment cutanée était légèrement supérieure dans le bras cétuximab. La survie était équivalente dans les 2 bras. Cependant le manque de recul et les limites méthodologiques (notamment la randomisation portant sur la CT d'induction et non pas sur le type de RT-CT, sans analyse de son impact) ne permettent pas de conclure pour le moment.

Toujours à propos de la chimioradiothérapie, l'équipe de Lyon a présenté une étude rétrospective sur la comparaison RT-CDDP standard toutes les 3 semaines versus hebdomadaire. La toxicité est moindre dans le bras hebdomadaire avec cependant une diminution significative de la survie et une majoration du risque de récidive. Le standard reste donc le cisplatine 100 mg/m² toutes les trois semaines.

L'HPV occupe une place centrale dans les interrogations avec une phase II non randomisée de désescalade chez des patients ayant un cancer de l'oropharynx HPVp16+ résecables de stades III ou IV après une chimiothérapie d'induction (Marur *et al.*, ASCO 2013, A. 6 005). Les patients bons répondeurs étaient traités avec une dose moindre de radiothérapie. Les résultats sont bons dans le groupe de désescalade mais avec un recul de seulement 12 mois. Une phase II multicentrique est prévue (B. S. Chera *et al.*, A. 6 097) pour des tumeurs de l'oropharynx HPV+, T0-T3, N0-N2c, < 10 P.A. La radiothérapie sera diminuée à 60 Gy, associée à du CDDP hebdomadaire 30 mg/m².

Dans les cancers de la thyroïde, de nouvelles thérapeutiques apparaissent : l'étude de phase III DECISION (Brose, ASCO 2013, A. 4), incluant des cancers différenciés de la thyroïde résistants à l'iode retrouve un intérêt du sorafénib (inhibiteur multikinase) avec une amélioration de la survie sans progression mais non de la survie globale. Pour les cancers médullaires, l'étude EXAM (Sherman, ASCO 2013, A. 6 000) a été réactualisée pour évaluer l'impact des mutations RET et RAS sur l'efficacité du cabozantinib pour 330 patients. La présence d'une mutation RET est associée à une meilleure survie sans progression. Il n'a pas été noté d'impact des mutations RAS.

Veille bibliographique

Pour cette première édition, trois articles ont été retenus (2 sur l'induction et 1 sur la préservation laryngée) et un point sur la littérature autour d'HPV a été fait.

Le premier essai (Haddad R, *et al.*, *Lancet Oncol* 2013), PARADIGM, est une phase III randomisée américaine comparant chimioradiothérapie d'emblée (groupe B) ou précédée d'une induction (groupe A) pour des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes de l'ensemble de la sphère ORL, de stades III ou IV, inopérables ou à faible taux de curabilité par la chirurgie. Dans le bras induction, ils recevaient trois cycles par docétaxel (75 mg/m²), cisplatine (100 mg/m²) et 5-FU (1 000 mg/m²/j pendant 4 jours) toutes les 3 semaines. À la réévaluation, les patients recevaient une chimioradiothérapie concomitante dont le design dépendait de la réponse. Les « mauvais » répondeurs (groupe A1) recevaient une radiothérapie potentialisée par du docétaxel à 20 mg/m²/semaine pour 4 semaines ; les « bons » répondeurs (groupe A2) recevaient une radiothérapie potentialisée par du carboplatine AUC 1,5/semaine pour 7 semaines. Les patients du groupe B recevaient une radiothérapie d'emblée avec 2 cycles de cisplatine 100 mg/m² à J1 et J22. Pour les patients des groupes A1 et B, la radiothérapie était de type accélérée avec boost intégré sur 6 semaines (dose totale de 72 Gy à raison de 1,5/1,8 Gy par fraction) ; pour ceux du groupe A2, la radiothérapie était standard jusqu'à 70 Gy. L'objectif principal était la survie globale et les auteurs avaient prévu d'inclure un total de 330 patients... Finalement, seulement 145 patients ont été inclus ! L'essai a été stoppé faute d'inclusion et ce, malgré la participation de 16 centres... Soixante-dix patients étaient dans le groupe induction et 75 dans le bras chimioradiothérapie d'emblée. Les deux bras étaient bien équilibrés. L'âge médian était de 54 ans. Le suivi médian était de 49 mois. Parmi les patients inclus, 17 ont rechuté dans le bras induction et 19 dans le bras chimioradiothérapie. Il n'y avait pas de différence à 3 ans en termes survie globale et de survie sans progression. Au sein du groupe induction, la survie globale et la survie sans progression étaient meilleures dans le groupe avec carboplatine (mais il s'agit des bons répondeurs à l'induction...).

Il y avait davantage de neutropénies fébriles et d'effets indésirables sévères dans le groupe induction. Finalement, aucune différence entre les 2 bras... mais cette conclusion ne peut être prise en compte sans avoir en tête que l'essai s'est arrêté prématurément avec par définition un réel manque de puissance.

Le deuxième article (Zhong L, *et al.*, *JCO* 2012), était un essai de phase III randomisé incluant des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes de stades III ou IVA, d'emblée résecables de la cavité buccale. Dans le bras induction, ils recevaient deux cycles associant docétaxel, cisplatine et 5-FU. La tumeur était repérée avant le premier cycle par 4 points en bouche afin d'évaluer la réponse et guider la chirurgie pour avoir une pièce d'exérèse semblable à celle qui aurait été faite en cas de chirurgie première. Ils étaient ensuite opérés selon la chirurgie initialement prévue suivie d'une irradiation parfois avec chimiothérapie concomitante. L'objectif principal était la survie globale.

Un total de 256 patients a été inclus dont 222 ayant reçu l'ensemble du protocole. Il n'y avait pas de différence démographique entre les deux bras. L'âge médian était de 55 ans. La chirurgie a été réalisée dans les 4 semaines après la chimiothérapie pour 91,6 % des malades et la radiothérapie dans les 6 semaines postopératoire pour 96,4 % des patients. Le taux de réponse à l'induction était de 80,7 % dont 8,1 % de réponse complète (en RECIST) sans toxicités inattendues et sans modifier la morbidité péri-opératoire. Sur la pièce opératoire, 12,4 % des patients du bras induction étaient sans résidu tumoral ; il y avait davantage de pT3 et de pT4 dans le bras chirurgie d'emblée avec respectivement 50,4 et 21,3 % des patients versus 20,5 et 8,3 % dans

le bras induction. Il n'y avait aucune résection R1 et l'absence de différence en termes de pN entre les deux bras.

Avec un suivi médian de 30 mois, il n'y avait aucune différence significative entre les deux bras en termes de survie globale (68,2 % versus 68,8 %) et de survie sans maladie (63,6 versus 62,2 %). Il y avait une petite tendance à la réduction du taux de métastases dans le bras induction (5,5 versus 8,7 %) mais de manière non significative. Seuls les patients en très bonne réponse (absence de résidu ou moins de 10 % de cellules viables) semblaient avoir un gain en termes de survie globale et de contrôle à la fois local et métastatique.

Il ne semble donc pas y avoir d'intérêt à faire une chimiothérapie d'induction avant chirurgie chez les malades opérables d'emblée pour un cancer de la cavité buccale.

Le troisième article choisi est une actualisation de l'essai du RTOG 91-11 (Forastiere A, *et al.*, JCO 2012). Cet essai déjà publié en 2003, incluait 547 malades et retrouvait un bénéfice pour l'association chimioradiothérapie en termes de préservation du larynx et de contrôle locorégional. Les patients porteurs de cancers épidermoïdes de stades III ou IV des plans glottique ou supraglottique (tous opérables d'emblée) étaient randomisés dans trois bras : le bras de référence était celui induction avec 3 cycles (cisplatine et 5-FU) suivi d'une irradiation seule en cas de réponse versus une chimioradiothérapie concomitante versus une radiothérapie seule.

L'objectif principal était un critère composite appelé survie sans laryngectomie (LFS). Un total de 520 patients a été analysé. Le suivi médian des patients vivants était de 10,8 ans. Seuls 11,7 % des patients étaient vivants avec un recul d'au moins 10 ans. Les deux bras comportant de la chimiothérapie augmentaient significativement la LFS par rapport à la radiothérapie seule avec respectivement pour l'induction et pour la RCC des *hazard ratio* à 0,75 (IC 95 % 0,59 – 0,95) et 0,78 (IC 95 % 0,61 – 0,98). La survie globale ne différait pas de manière significative, même s'il existait une tendance délétère dans le bras RCC comparé à l'induction (27,5 % versus 38,8 % ; HR = 1,25 ; IC 95 % 0,98 – 1,61) alors que le chiffre était de 31,8 % pour l'irradiation seule ! Le bras RCC augmentait significativement le taux de préservation du larynx par rapport à l'induction (HR = 0,58 ; IC 95 % 0,37 – 0,89) ou à l'irradiation seule ($p < 0,001$) ; alors qu'induction et irradiation seule ne différaient pas (HR = 1,26 ; IC 95 % 0,88 – 1,82). Aucune différence en termes de toxicité tardive n'était rapportée (avec respectivement 30,6, 33,3 et 38 % de grade 3 à 5 dans les bras induction, RCC et radiothérapie) mais le nombre de décès non attribuables aux traitements ou aux cancers du larynx était nettement plus important dans le bras RCC avec 30,8 % versus 20,8 % pour l'induction et seulement 16,9 % pour l'irradiation seule.

Cette actualisation à 10 ans montre l'absence de différence entre chimiothérapie d'induction (sans docétaxel !) suivie de radiothérapie versus RCC en termes de survie sans laryngectomie. Le taux de contrôle locorégional et de préservation du larynx semble meilleur dans le bras RCC mais le nombre de décès dans ce bras est conséquent et interroge. L'ajout des taxanes à la chimiothérapie d'induction améliorant les taux de réponse et de contrôle laisse présager une meilleure préservation avec le schéma TPF.

Le futur essai SALTO éclairera le débat...

Un point complet sur HPV a été fait.

La recherche de l'ARNm des HPV à haut risque oncogéniques est la méthode de référence. C'est une méthode lourde et coûteuse. Les études publiées avec cette technique montrent une amélioration significative du pronostic mais n'ont porté que sur des séries rétrospectives avec des effectifs réduits. La plupart des essais ont étudié soit la recherche de p16 soit la présence de l'ADN des HPV à haut risque oncogénique. Individuellement chacun de ces tests présente une bonne sensibilité mais une spécificité médiocre et la combinaison de ces deux méthodes semble s'imposer pour affirmer le statut HPV + d'une tumeur. Au niveau mondial, et avec cette combinaison ADN-HPV/p16, 25 % des carcinomes oropharyngés sont HPV + soit 22 000 cas/an. La répartition dépend des régions étudiées. Le pronostic de ce groupe de patients reste à déterminer mais il est probablement meilleur que celui rapporté dans les études utilisant une seule de ces techniques. En France, citons deux études en cours : HPV ORO recherchant la surexpression de p16

en IHC et l'ADN d'HPV en HIS (les inclusions sont closes et les analyses en cours) et PAPILLOPHARE qui recherche HPV sous plusieurs formes : ADN, ARNm intégré ou non.

Ang et al., dans une étude rétrospective portant sur 266 patients traités pour un carcinome épidermoïde oropharyngé ont proposé une modélisation du niveau de risque des patients en fonction de leur statut HPV, de leur TNM et de leur niveau d'intoxication tabagique (seuil défini à 10 paquets/années). La définition d'une tumeur HPV + était déterminée par HIS. Le bénéfice pour les patients p16+ est également rapporté mais le pronostic des patients selon la combinaison des statuts ADN-HPV/p16 n'a pas été rapportée. O'Sullivan et al., ont également proposé un algorithme permettant d'identifier les patients de bon pronostic en fonction leur statut HPV et de leur TNM (sans intégrer la consommation de tabac). La définition d'une tumeur HPV + était la surexpression de p16 en IHC. Dans la série de Ang et al. les patients à bas risque de récurrence étaient HPV +/- non tabagiques (quel que soit le TNM) et/ou tabagiques/N0-2a. Dans la série de O'Sullivan et al. les patients à bas risque étaient HPV+/T1-3 et N0-2c. Les patients HPV+/T4 et/ou N3 étaient considérés à haut risque de récurrence. Toujours dans cette série, dans le sous-groupe des patients à faible risque N2b est observée une diminution de la survie sans métastase chez les patients traités par radiothérapie seule en comparaison des patients traités par radiochimiothérapie (respectivement 89 % vs 98 %, $p = 0,03$). Cette diminution est également observée dans le sous-groupe des patients N2c (73 % vs 92 %, $p = 0,02$). Ces différences significatives reposent la question de la place de la chimiothérapie qui permettrait de diminuer le risque d'évolution métastatique chez les patients HPV+/N2b-c.

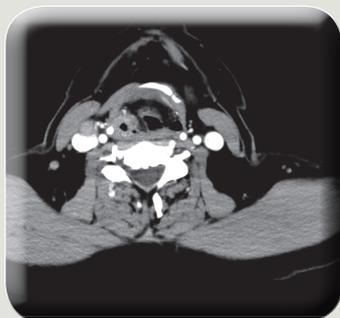
Concernant la thérapeutique, l'étude EXTREME (phase III pour les patients en rechute et/ou métastatique en première ligne avec cisplatine ou carboplatine, 5-FU, cétuximab puis cétuximab en maintenance) aborde des pistes. La surexpression de p16 a été recherchée dans respectivement 84 % et 88 % des patients des deux bras. Les patients p16+ avaient une meilleure survie (bien que non significative du fait des petits effectifs) quel que soit le traitement reçu, mais le bénéfice apporté par l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie était retrouvé quel que soit le statut p16. L'étude d'interaction entre le traitement et le statut HPV p16 pour la SG et la SSR montre que l'effet du traitement est indépendant du statut HPV p16 (ICHNO 2013 abstract SP-006). D'autres essais devraient faire avancer la réflexion ; l'essai de phase II E-1308 compare chez les patients atteints d'une tumeur oropharyngée liée à HPV deux traitements. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie d'induction comprenant du docétaxel, du cisplatine et du cétuximab. Les patients en réponse complète étaient irradiés en RCMI à la dose de 54 Gy avec du cétuximab. Les autres patients étaient irradiés à la dose de 69,3 Gy. L'objectif principal est la survie sans progression à 2 ans. Les objectifs secondaires sont la toxicité, la survie globale, la réponse objective et la qualité de vie. La définition d'une tumeur liée à HPV est la présence d'ADN viral par une technique d'hybridation *in situ* et/ou la surexpression de p16 en IHC. Les inclusions sont closes. L'essai de phase III de non-infériorité RTOG 1016 compare, pour des patients atteints d'une tumeur oropharyngée liée à HPV, un bras de référence comprenant une irradiation accélérée (70 Gy en 6 semaines) associée à deux cycles de cisplatine à un bras comprenant la même irradiation associée à 8 cycles de cétuximab. L'objectif principal est la survie à 5 ans. Les objectifs secondaires sont la survie sans progression, la toxicité, la qualité de vie et le coût du traitement. La définition d'une tumeur liée à HPV est la surexpression de p16. Les inclusions sont achevées. L'essai de phase II non randomisé mené par l'université de Californie compare pour des patients atteints d'une tumeur des VADS liée à HPV deux traitements. Tous les patients reçoivent une chimiothérapie d'induction par paclitaxel et carboplatine. Les patients avec une réponse tumorale jugée suffisante sont irradiés pendant 5 semaines en concomitant avec du paclitaxel. Les patients avec une réponse tumorale jugée insuffisante sont irradiés pendant 6 semaines avec du paclitaxel. La définition d'une tumeur liée à HPV est la surexpression de p16. L'EORTC a annoncé un essai de phase II testant un vaccin thérapeutique, le TG4001, chez les patients atteints d'un carcinome oropharyngé en association avec la radiochimiothérapie. Le détail et la définition d'une tumeur HPV + dans cet essai n'est pas encore disponible.

© ARRÊT SUR IMAGE FIGURANT SUR LA COUVERTURE (ALEXANDRE COUTTE)

- Patiente incluse dans l'essai GORTEC 2007-02 randomisée dans le bras ARCORO.
- Patiente de 56 ans avec tabagisme sévère avant la première consultation (estimé à 50 paquets/année) et une exogénose chronique non sévère.
- Elle se plaint depuis 5 mois de troubles de déglutition et depuis un mois elle constate l'apparition d'une masse cervicale avec otalgie droite.
- Mise en évidence par l'ORL d'une lésion tumorale envahissant l'ensemble du voile du palais, la loge amygdalienne droite, le pôle supérieur de l'amygdale gauche et s'étendant vers le sillon glosso-amygdalien droit et en arrière la paroi pharyngée latérale ; s'y associait, cliniquement, 2 adénopathies du groupe II droit. La biopsie concluait à un carcinome épidermoïde bien différencié.
- Le scanner retrouvait 2 volumineux ganglions nécrotiques de près de 3 cm de diamètre, chacun siégeant en zone II droite, associés à une tumeur oropharyngée bilatérale de près de 4 cm de grand axe transversal, 5 cm longitudinal ; sans métastases.
- La lésion a été classée T4 N2b M0 et la patiente incluse dans l'essai GORTEC 2007-02.
- Traitement par chimioradiothérapie jusqu'au 8 septembre 2011 à la dose de 70 Gy associé à seulement 2 cycles de carboplatine – 5FU (neutropénie non fébrile rendant impossible le 3^e cycle protocolaire).

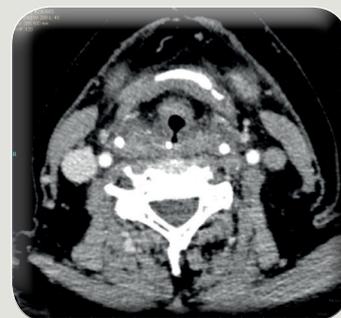


SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE (YOANN POINTREAU)



Avant traitement

- Il s'agissait d'un patient inclus dans l'essai GORTEC 2007-02 randomisé dans le bras ARCORO.
- Il était porteur d'un carcinome épidermoïde peu différencié du sinus piriforme droit, dans sa portion antérieure, mesurée à 34 mm de grand axe et des ganglions homolatéraux, des aires IIB et IIA, au moins au nombre de trois, reclassé N2c suite au TEP-Scanner révélant une adénomégalie de l'air IV controlatérale.
- Le traitement a été marqué par des toxicités muqueuses de grade III avec recours à la pose d'une sonde nasogastrique. À 3 mois, l'alimentation était mixée et la sonde toujours utilisée.
- Au scanner d'évaluation et à la TEP à 3 mois post traitement, constatation d'une rémission quasi complète morphologique et complète métabolique.



Après traitement



PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **12 et 13 décembre 2013**, à Paris.
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 | Compilation 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 |
| GORTEC 2008-03 TPEX | Étude de phase II évaluant l'association cétuximab, docétaxel et cisplatine en première ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants | Pr GUIGAY | 54 |
| GORTEC 2010-01 ou OTOHITP | 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 II et IV. | Pr BOURHIS | 138 |
| GORTEC NPC 2006 - Cavum | Essai de phase III, multicentrique, randomisé, comparant une chimiothérapie d'induction par docétaxel, displatine et 5-fluorouracil (PF) 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) Remarque : Essai stoppé | 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 - 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 Remarque : Essai clos | Dr GEOFFROIS | 360 |
| GORTEC 2008-01 | Phase II non randomisée de ré-irradiation, tumeur en place, radiothérapie bifractionnée 1.2 Gy/5 sem 1/2 66 Gy avec EBBITUX 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'OTD70DERM® sur les dermatites induites par l'association radiothérapie-Ebitux® | Dr TAO Pr BOURHIS | 70 |
| GORTEC 2010-02 | Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité du BIBW 2992 (afatinib) en traitement de maintenance après une radio-chimiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures | Dr RACADOT Dr POMMIER | 315 |
| 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 Hydratoxycarbamide concomitants (1 semaine sur 2) ou radiothérapie bifractionnée avec cétuximab concomitant (Continue) | Dr JANOT | 328 |
| IMPATOX | Étude de phase III évaluant l'intérêt d'une solution orale immunomodulatrice en prévention des mucites aiguës sévères lors d'une chimioradiothérapie | Dr SENESE M ^{me} Chloé JANISZEWSKI - Dr BOISSELIER | 180 |
| RADIOTHÉRAPIE ADAPTATIVE | Radiothérapie adaptative dans les carcinomes de l'oropharynx pour diminuer la xérostomie : modélisation de la dose cumulée et modèles prédictifs de toxicité | Pr De CREVOISIER Pr BENSADOUN | 128 |
| ÉTUDES ELAN - Regroupe 3 études et une évaluation gériatrique adaptée | Recherche du traitement personnalisé des patients de plus de 70 ans porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS après évaluation gériatrique | Pr GUIGAY Dr ORTHOLAN Dr LE CAER | 426 |
| CIRCUPEC | Étude des Cellules Tumorales Circulantes comme évaluation précoce de l'efficacité des thérapeutiques | Dr CUISSOL Dr PANABIÈRES Dr COSTES Dr GARREL | 110 |
| 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 résécable | Pr LEFEBVRE Dr POINTREAU Dr ROLLAND | 380 |
| PROGRAMME TPA - ÉTUDE TAPIS | Étude TAPIS | Dr CUISSOL | 22 |
| Étude RADAR | Étude observationnelle : traitement préventif des RADIdermatites Associées à la Radiothérapie + cétuximab | Pr LARTIGAU | 70 |
| 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 / ELANRT | Dr TAO - RADIOPHYSIENS | |

Merck Serono renforce son engagement dans la Médecine Individualisée
en vous proposant :

unic

PARCE QUE CHAQUE PATIENT EST DIFFÉRENT
Programme d'Engagement pour le Traitement Individualisé du Cancer

Il sera inauguré

le 25 juin 2013

par la 1^{ère} Webconférence :

« **Médecine individualisée
en cancérologie : une vision
pluridisciplinaire** »

Présentée par :

Pr Frédérique Penault-Llorca

Pathologiste

Centre Jean Perrin / Clermont-Ferrand

Pr Stéphane Benoist

Chirurgien digestif

CHU de Bicêtre / Le Kremlin-Bicêtre

Pr Jean-Philippe Spano

Oncologue

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière / Paris

Dr Gérard Milano

Pharmacologue et Biologiste

Centre Antoine Lacassagne / Nice

Ce programme de haute
qualité, élaboré par un comité
d'experts, se déclinera
notamment sous formes de :

- **Webconférences**
- **Vidéos d'experts**
- **Brochures scientifiques**



Comité Scientifique : Pr Frédérique Penault-Llorca Pathologiste / Pr Jean-Philippe Spano Oncologue / Dr Astrid Lièvre Oncologue / Pr Stéphane Benoist Chirurgien digestif
Dr Gérard Milano Pharmacologue et Biologiste / Dr Romain Coriat Oncologue

Merck Serono votre partenaire en Oncologie depuis de nombreuses années

Un événement
organisé par



convergence
Edition

Avec le soutien
institutionnel de

MERCK

Merck Serono