

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

MARS
2014
Semestriel

NUMERO
8

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

A. Auperin (Villejuif)
R.-J. Bensadoun (Nice)
P. Blanchard (Villejuif)
J. Bourhis (Lausanne)
J. Castelli (Rennes)
A. Coutte (Amiens)
D. Cupissol (Montpellier)
L. Geoffrois
(Vandœuvre-les-
Nancy)
P. Gorphe (Villejuif)
J. Guigay (Nice)
H. Le Caer (Draguignan)
J.-L. Lefebvre (Lille)
L. Martin (Le Havre)
C. Mertens (Bordeaux)
C. Ortholan (Monaco)
Y. Pointreau (Le Mans)
S. Racadot (Lyon)
F. Rolland (Nantes)
X.S. Sun (Montbéliard)
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
Le mot du Président	3	J. BOURHIS
Programme des journées de décembre 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
Essai GORTEC 2009-01 – RGTA	9	Y. TAO
Essais de réirradiation	11	F. JANOT, L. MARTIN
Étude CIRCUTEK	11	D. CUPISSOL, C. ALIX-PANABIÈRES, R. GARREL
Essais ELAN – Futurs essais gériatriques	13	J. GUIGAY, H. LE CAER, C. ORTHOLAN, C. MERTENS
Les essais en projet	14	
L'après essais 2007	14	
Le Programme TPA – Étude TAPIS	14	D. CUPISSOL
Essai RADAR	15	R.-J. BENSADOUN
DMET	16	J. THARIAT, J. BOURHIS
Essai TPEXTREME	17	J. GUIGAY
Étude SALTO – Future étude de préservation laryngée	18	Y. POINTREAU, J.-L. LEFEBVRE, F. ROLLAND, G. CALAIS
GETTEC – SURVEILL'ORL	18	S. TEMAM
GERCOR	19	
Le contrôle qualité (QA)	19	Y. TAO, N. VINTONENKO
Veille bibliographique du Young GORTEC	20	J. CASTELLI, P. GORPHE, Y. POINTREAU
Les rendez-vous à venir pour les cancers ORL	21	Y. POINTREAU
Arrêt sur image et suivi post arrêt sur image	22	X.S. SUN, A. COUTTE
Prochain RDV et photo du groupe	22	Y. POINTREAU
Synthèse des essais en cours	23	Y. POINTREAU

ÉDITO



Ce huitième numéro du *Journal du GORTEC et de l'intergroupe ORL* fait suite à la dernière réunion des 13 et 14 décembre 2013 qui a eu lieu à Gustave Roussy de Villejuif.

Pour la deuxième fois de suite, notre réunion a été frappée par une grève de la SNCF mais les participants étaient au rendez-vous avec environ 80 participants. Comme habituellement, les échanges ont été riches, nombreux et bien menés par

l'ensemble des modérateurs et nous avons pu discuter sur de nombreux thèmes.

Cette réunion a été l'occasion de rappeler la création de l'Intergroupe ORL (GORTEC – GETTEC – GERCOR ORL) formalisant des collaborations déjà anciennes puisque remontant à 2004 ; de rappeler aussi que le GORTEC existe depuis 1999 et fête donc son quinzième anniversaire avec une grande productivité scientifique le plaçant parmi les principaux groupes coopérateurs en ORL sur le plan international.

Sur le format du précédent numéro, le journal aura 2 parties principales, la première consacrée aux essais en cours ou récemment terminés et la seconde sur les essais à venir. La « une » de couverture se poursuit avec le concours « arrêt sur image » et son suivi.

Dans le cadre de la collaboration des différents groupes, un encart sera dédié au GETTEC et au GERCOR ORL.

Par ailleurs, la veille bibliographique se pérennise sous l'égide du Young GORTEC.

Les essais 2007-01 & 2007-02 sont terminés ainsi que l'essai RGTA ; le 2004-01 va se poursuivre au moins jusqu'en juin 2014 et c'est donc l'occasion d'envisager l'avenir des futurs essais.

Avec la formalisation du conseil scientifique, les essais devraient être présélectionnés avant présentation. D'ailleurs, le bureau a proposé de mener une réflexion sur un essai pur de radiothérapie comparant des schémas d'irradiation.

Enfin, une plateforme, mycancerologie.com a été présentée et pourrait faire l'objet d'une adhésion des groupes afin de faciliter les échanges.

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

Nous aurons l'occasion de nous retrouver la prochaine fois et pour la première fois à Besançon, les 12 et 13 juin 2014 (Dr Sun) 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 9.

Bonne lecture.

Yoann Pointreau
Rédacteur en chef
pointr_y@yahoo.fr

LE MOT DU PRÉSIDENT



Chers membres du GORTEC,
chers collègues, chers amis,

En ce début d'année, je souhaite vous présenter mes meilleurs vœux et adresser à chacun d'entre vous de chaleureux remerciements pour votre précieuse contribution au GORTEC.

Grâce à vous tous, le GORTEC est devenu un groupe coopérateur à la pointe de la cancérologie ORL, qui joue un rôle de premier plan sur le plan international avec plusieurs milliers de patients porteurs de

cancer des VADS inclus...

La recherche clinique est de plus en plus contrainte et coûteuse et, dans ce contexte, le succès du GORTEC tout au long de ces années a été essentiellement porté par l'enthousiasme, la ténacité et l'abnégation de ses investigateurs. Axé au départ sur la radio-oncologie, le GORTEC est devenu résolument multidisciplinaire et avec nos amis du GETTEC nous avons lancé parfois des

études randomisées difficiles, qu'aucun autre groupe coopérateur n'a pu mener à bien. Plus récemment grâce à la collaboration étroite avec nos collègues du GETTEC et du GERCOR, nous formons maintenant un intergroupe multidisciplinaire tout à fait prometteur. Dans les années qui viennent, nous allons ensemble tenter de valoriser ce qu'est devenu ce groupe, un outil formidable d'évaluation médico-scientifique en cancérologie des VADS. Nous avons aussi le plaisir d'accueillir une nouvelle génération de chirurgiens, radio-oncologues et oncologues qui rejoignent de plus en plus nombreux le groupe et à qui nous pourrions très bientôt transmettre le flambeau pour qu'ils mettent en œuvre les progrès de demain.

Encore merci, avec toute mon amitié.

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

PROGRAMME DES JOURNÉES DE DÉCEMBRE 2013

Jeudi 12 décembre 2013

13h30 > 15h30 ESSAIS TERMINÉS OU QUI SE TERMINENT (I)

Modérateur : Dominique DE RAUCOURT

- Phase III GORTEC 2007-02 TPF + Erbitux®-RT *versus* RT-CT : (L. Geoffrois, P. Graff). Point sur l'analyse de p16.
- Phase III GORTEC 2007-01 Erbitux®-RT +/- chimiothérapie (A. Aupérin).
- Point sur l'analyse de p16.
- Phase III GORTEC 2009-01 randomisée de protection cutanée et RT-Erbitux® (Y. Tao).
- Phase III GORTEC 2004-01 randomisée IMRT *versus* RT conventionnelle (A. Aupérin).
- Discussion : Remplacement des essais GORTEC 2007-01 et 02 et 2004-01 ?
- Propositions :
 - phase II randomisée RT cisplatine 100 *versus* fractionné (C. Borel),
 - HPV + : immunostimulation ? (J. Bourhis),
 - HPV - : Debio II 43 combiné à la radiothérapie (J. Bourhis).
- Essais en cours (II) et nouveaux essais (I). Modérateur : Laurent Martin.
- ELAN (*Elderly heAd and Neck cancer*, coordination J. Guigay). ELAN-Oncoval (C. Mertens), ELAN-FIT (J. Guigay), ELAN-RT (C. Ortholan), ELAN-UNFIT (H. Le Caer).
- Phase II de ré-irradiation post-op (F. Janot).
- Phase II ré-irradiation des tumeurs en place (L. Martin).
- Phase III GORTEC 2010-02 : BIBW 29-92 (afatinib). Maintenance après RT-CT post opératoire (S. Racadot).
- Programme PAIR VADS (INCa) : étude CircuTec (D. Cupissol).

16h00 > 18h00 NOUVEAUX ESSAIS (II)

Modérateur : Jean LACAU SAINT GUILLY

- Étude TAPIS (phase I). Induction par Taxotère cisplatine afatinib (D. Cupissol).
- Étude SALTO (préservation laryngée, phase III) : induction *versus* concomitant (J.-L. Lefebvre, G. Calais, Y. Pointreau, F. Rolland, O. Malard).
- Étude TPEXTREME (phase III) Extreme *versus* TPE en 1^{re} ligne métastatique et rechute (J. Guigay, A. Auperin, J. Bourhis).
- Étude RADAR Traitement préventif avec Cycline et corticoïdes des effets cutanés de l'association Erbitux®-radiothérapie (E. Lartigau, R.J. Bensadoun)

Vendredi 13 décembre 2013

8h30 > 10h30 NOUVEAUX ESSAIS (III)

MODÉRATEUR : Marc ALFONSI

- Point *Journal du GORTEC* (Y. Pointreau) et Y.GORTEC-Veille Bibliographique (Y. Pointreau, P. Blanchard, J. Castelli, P. Gorphe).
- Stéréo-RT des patients oligométastatiques (J. Thariat, X.S. Sun, J. Bourhis).
- Oropharynx T1-2, NO « Chirurgie » *versus* « Radiothérapie » (C. Simon, P. Gorphe).
- Discussion / proposition pour les « patients N3 » (Y. Tao).
- Surveil'ORL (S. Temam).
- Conditions pour modifier le traitement des K Oropharynx HPV+ (J. Lacau St Guily).
- Essai TEMPORAL-TEP (J. Castelli).
- Suivi de propositions antérieures : Impatox et Nutrimouv (P. Boisselier).
- Suivi de l'étude ARTIX (R. De Crevoisier).

10h45 > 13h00 PARTIES SPÉCIFIQUES GORTEC ET GETTEC

- Pour le GORTEC : MODÉRATEUR : Christian SIRE
Assurance de qualité de la radiothérapie dans les essais en cours (Y. Tao, N. Vintonenko).
- Expérience de RT-QA en Neuro-oncologie et pédiatrie (A Laprie).
- Pour le GETTEC : bilan et perspectives des études en cours.

Dans cette rubrique, seront repris les principaux essais en cours du groupe.

ESSAIS GORTEC 2007

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

Étude GORTEC 2007-01

Jean BOURHIS

jean.bourhis@chuv.ch

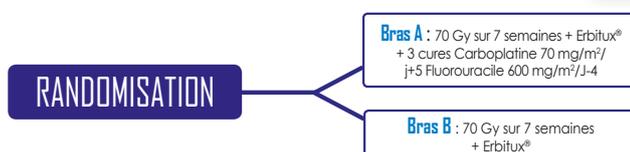
Cet essai randomisé multicentrique de phase III évalue l'apport d'une chimiothérapie concomitante (5-fluorouracile et carboplatine) au cétuximab (Erbitux) chez les patients traités par radiothérapie (70 Gy sur 7 semaines dans les 2 bras) pour un carcinome épidermoïde localement évolué de stade III ou 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, au moment de la réunion, les inclusions étaient de 397 et devaient être théoriquement terminées fin décembre sous peine d'un amendement. Les principaux centres inclueurs restent Lorient (Dr C. Sire), Le Havre (Dr L. Martin), Gustave Roussy (Dr Y. Tao & Pr J. Bourhis), le regroupement Montbelliard-Besançon (Dr X.S. Sun) et Dijon (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 (66 %) et 41 % des malades sont traités en modulation d'intensité ; il est à noter que ce pourcentage est en constante augmentation depuis le début des inclusions, ce qui signifie la généralisation de cette technique dans les plateaux de radiothérapie français. Les 35 séances d'irradiation sont réalisées pour 86 % des patients sans différence significative entre 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 % administré par rapport à la dose prévue) sont bonnes. À noter qu'il y a un peu moins d'administration des 8 cycles prévus de cétuximab dans le bras avec chimiothérapie mais sans différence significative (58 versus 63 %), principalement par toxicité.

Les toxicités muqueuses sont stables par rapport au dernier point mais toujours significativement plus d'hospitalisations dans le bras avec chimiothérapie (42 %) que dans le bras Erbitux seul (24 %). Davantage de toxicité hépatique sont rapportées dans le bras chimiothérapie. Le suivi médian est de 21 mois alors qu'il devrait être de 34 mois, **il est donc nécessaire que les investigateurs adressent leur fiches de CRF+++.**

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)								
Erbitux® (Bras A et B)								
Carboplatine (Bras A)								
5-Fluorouracile (Bras A)								

GORTEC 2007-01 : Erbitux-RT +/- CT concomitante Inclusion du 18 février 2008 au 12 décembre 2013

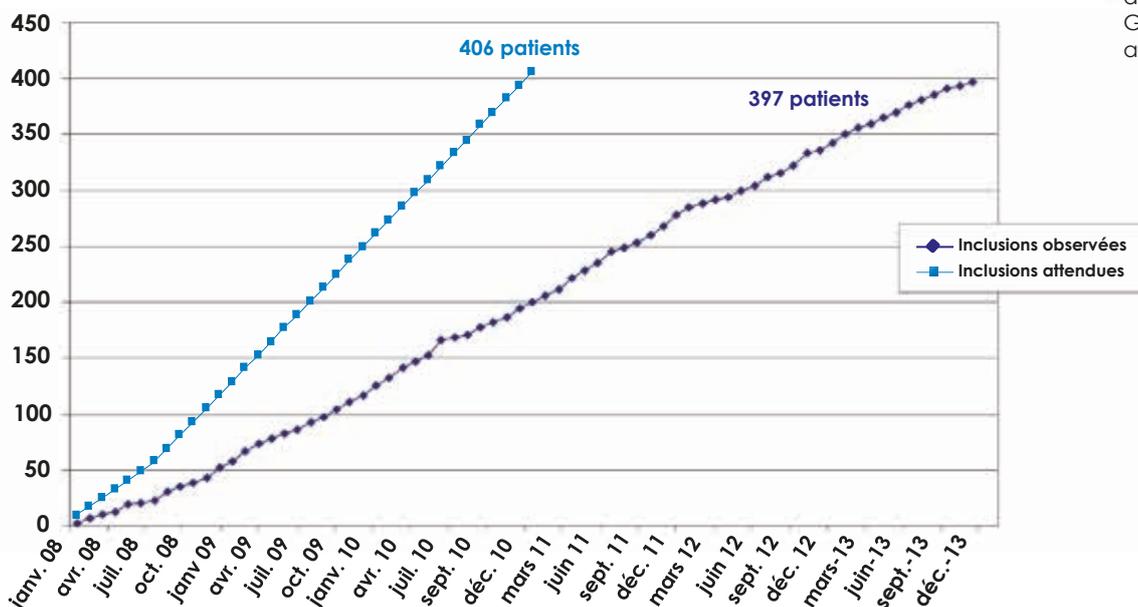


Figure 2 : Inclusions dans l'essai GORTEC 2007-01 au 12 décembre 2013

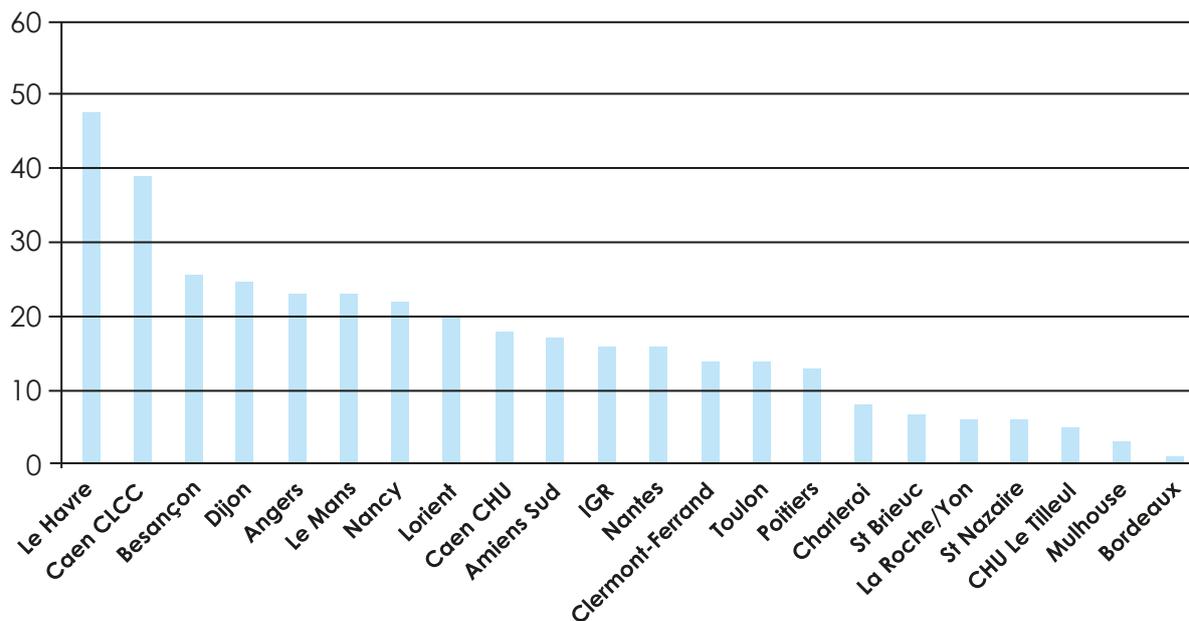


Figure 3 :
Inclusions dans l'essai GORTEC 2007-02 par centre

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

Les inclusions de cet essai étaient terminées au moment de la réunion avec un bel effort pour le finaliser. 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.

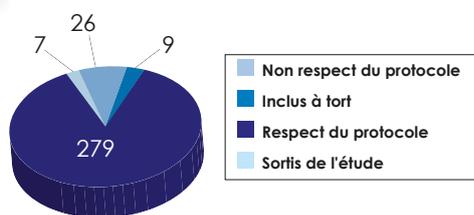
Tous les patients sont inclus avec une participation majeure des centres du Havre, de Caen, de Besançon, de Dijon, d'Angers, du Mans et de Nancy (figure 3). Suite à un amendement, le nombre de patients a été porté à 370 et ils sont désormais tous inclus dénotant le dynamisme du GORTEC à finaliser cet 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).

Les analyses vont débuter et seront présentées lors de la prochaine réunion.

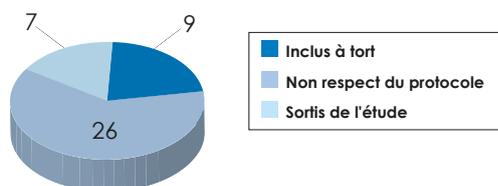
Il est important d'avoir un bon suivi des patients et notamment par imagerie afin de répondre à cette très belle question, là où les autres essais ont échoué à inclure ; il faut être vigilant aux déviations de protocole comme le montre l'analyse des 321 dossiers monitorés (figure 4).

Figure 4 :
Monitoring de 321 dossiers de l'essai GORTEC 2007-02

Sur 321 dossiers contrôlés



42 patients hors protocole



ESSAI GORTEC 2010-02

BIBW 2992 (AFATINIB)

S. RACADOT, Lyon



Séverine RACADOT
severine.racadot@lyon.unicancer.fr

L'essai GORTEC 2010-02 de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évalue l'efficacité du BIBW 2992 (afatinib) en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (figure 5).

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, administrée 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 5).

Début décembre 2013, 22 centres étaient ouverts, et deux nouveaux centres vont participer (Nancy et Lille).

Le rythme des inclusions s'est bien accéléré en 2013. Au total, 69 patients sont inclus : félicitations au Centre Henri Becquerel premier inclueur (17 inclusions), puis le Centre Léon Bérard (11 inclusions) et le centre François Baclesse (8 inclusions) (figure 6).

Néanmoins le nombre de patients randomisés est de 40. L'objectif initial est de 300 patients randomisés. Les raisons de la non-randomisation sont les suivantes : beaucoup de refus de patients, insuffisances rénales, toxicités non résolues...

Un prochain amendement est prévu avec :

- l'allongement du délai entre la fin de la radiothérapie et le début du traitement par afatinib ou son placebo : de 6 à 8 semaines ;
- la réalisation de l'inclusion des patients après la radiothérapie (une seule étape et les critères d'inclusion correspondront aux critères d'inclusion initiaux et également aux critères de randomisation ;
- simplifier le rythme du suivi des patients.

Au total, 12 événements indésirables graves ont été rapportés : 4 avant le traitement par afatinib ou son placebo, 4 sans relation et 4 avec relation. Les événements indésirables les plus graves sont la diarrhée, une toxicité cutanée (prurit...).

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

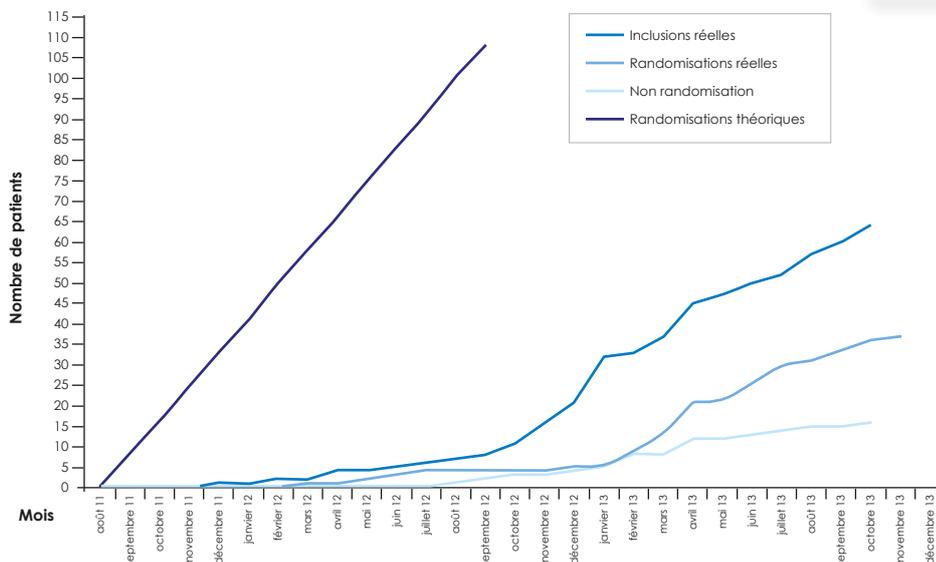
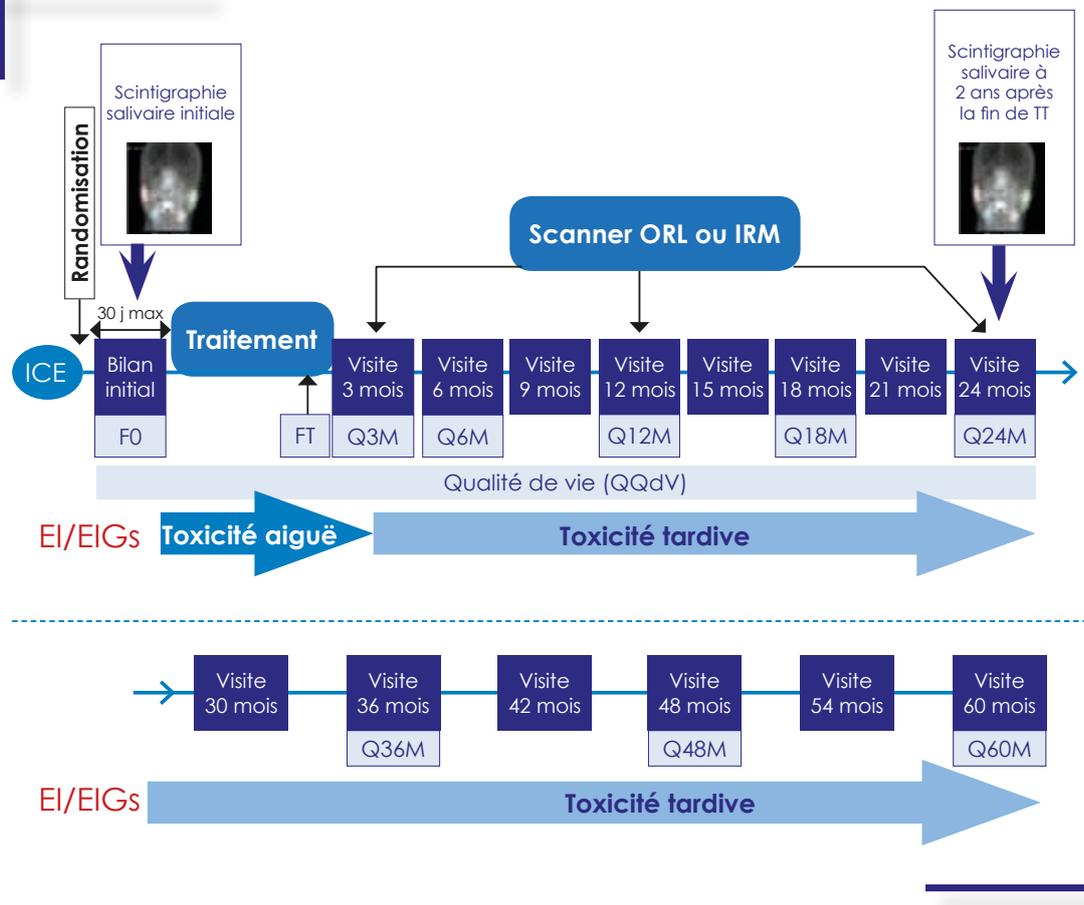


Figure 6 :
Inclusions dans l'essai GORTEC 2010-02 au 13 Décembre 2013

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 3D 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. Au moment de la réunion, 161 patients étaient randomisés (**figure 8**).

Malheureusement, la demande de modification de l'objectif principal (remplacer le taux de contrôle

locorégional à 2 ans par la survie sans xérostomie permettant de réduire le nombre de sujets nécessaires) a été refusée par le CPP sous peine de mise en péril de la question posée par l'essai.

Malgré la participation de nouveaux centres récemment ouverts (Le Mans, Montbéliard, Marseille, Poitiers, Rouen) et le projet d'en ouvrir de nouveaux, le nombre de 310 ne semble pas réaliste.

Il a donc été décidé de poursuivre les inclusions dans l'essai au moins jusqu'en juin 2014 et de refaire un point; le maintien de l'essai dépendra du démarrage de nouveaux essais. L'autre proposition est de proposer un amendement visant à exiger l'IMRT dans les deux bras. Cela permettrait de conserver l'objectif principal de contrôle tumoral, en n'analysant pour le contrôle salivaire que les patients inclus dans la 1^{re} phase de l'essai. Une proposition sera faite au CPP avant la prochaine réunion du GORTEC pour pouvoir statuer.

Par ailleurs, le monitoring des patients de l'essai est en cours. 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.

GORTEC 2004-01 : Inclusions du 27/09/2005 au 11/12/2013 : 161 patients

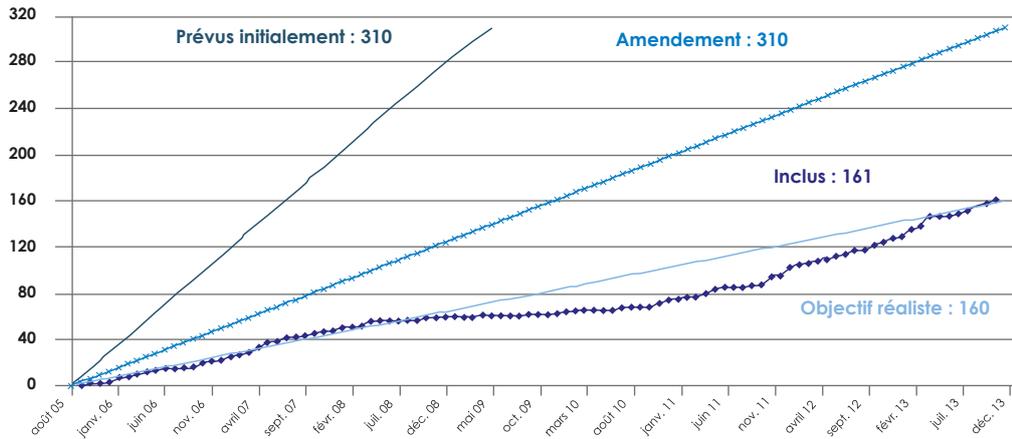
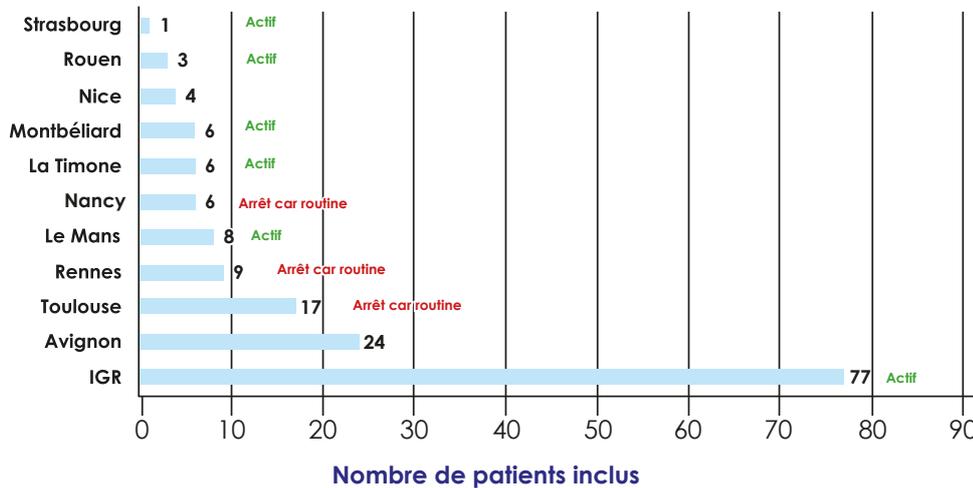


Figure 8 :
Inclusions totales
et par centre
dans l'essai
GORTEC 2004-01

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



ESSAI GORTEC 2009-01 RGTA

Y. TAO, Villejuif

Yungun Tao
tao@igr.fr

Ce journal est l'occasion de refaire un point sur cet essai randomisé multicentrique évaluant l'effet du RGTA (ReGeneraTing Agents) – l'OTD70DERM sur les dermites induites par l'association radiothérapie-Erbitux® car il n'avait pas été évoqué depuis 4 parutions. Le RGTA est un analogue structurel et fonctionnel des glycosaminoglycannes (GAG) – Heparane mimétiques. Il peut protéger la matrice extracellulaire et stimuler la régénération tissulaire (figure 9). Il est appliqué 1 à 4 heures après la séance pendant une

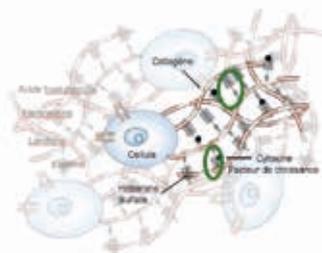
durée de 5 à 10 minutes, une fois par jour, pendant toute la durée de radiothérapie.

L'objectif principal est de comparer le taux de survenue des radiodermes de grade ≥ 2 entre deux groupes randomisés OTD70DERM® et placebo (avec du sérum physiologique).

Tous les patients sont traités par radiothérapie (70 Gy en 35 fractions) et Erbitux hebdomadaire.

Après un démarrage difficile, les inclusions sont finalement terminées en date du 30 octobre 2013 (3 ans d'inclusions) et la participation de plusieurs centres (figure 10) ; il manque encore 20 % des CRF.

Figure 9 : Mode d'action de l'OTD70DERM



Lésion



OTD70DERM = analogues des glycosaminoglycannes, GAG.

Ils fixent et protègent les protéines de la matrice extracellulaire

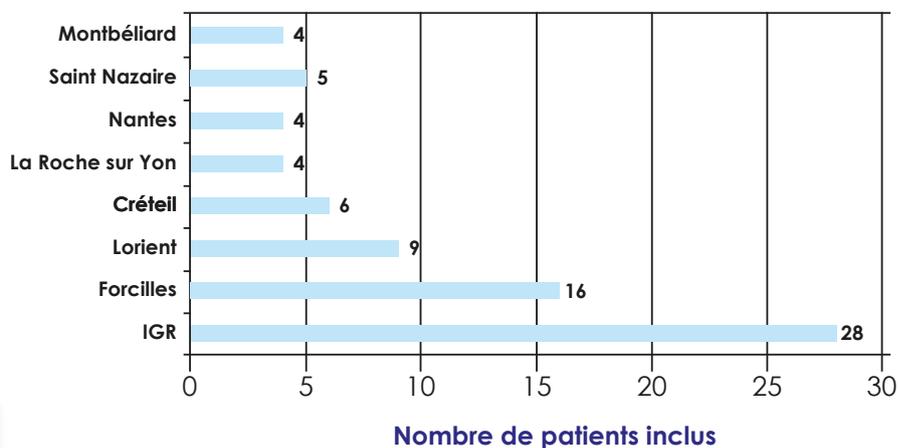
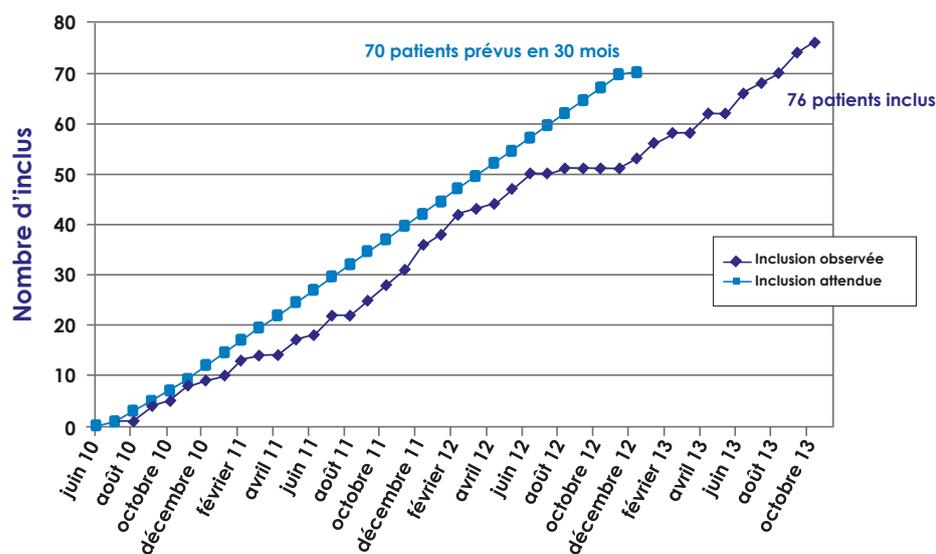
Lésion + OTD70DERM



Restructuration et positionnement des P de structure et des facteurs de croissance

Figure 10 : Inclusion totale et par centre de l'essai GORTEC 2009-01

GORTEC 2009-01 : RT+Erbitux + RGTA ou placebo
Inclusion du 8 juillet 2010 au 3 octobre 2013 -76 patients



ESSAIS DE RÉIRRADIATION

F. JANOT, Villejuif
L. MARTIN, Le Havre

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 56 patients ont été inclus ; l'essai de phase II devrait donc se terminer.

Il s'agit principalement d'hommes avec des localisations buccales ou pharyngées.

La phase II est en voie de se terminer avec 4 patients restant à

inclure en décembre 2013. La suite à donner à cette phase II est discutée car le schéma de Vokes est controversé comme standard et le schéma hyperfractionné est difficilement réalisable dans certains centres.

Un groupe de travail est constitué pour réflexion sur les bras à comparer.

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 permettant de continuer l'étude (une seule toxicité grade 4, attendue). Le bifractionnement dans cette phase II non randomisée retardait aussi probablement les inclusions.

Avec 27 centres ouverts et 37 patients inclus, il n'en reste que 27 pour finaliser l'essai.

La période d'inclusion a été étendue de 12 mois pour inclure les derniers patients.

ÉTUDE CIRCUTEK

D. CUISSOL, Montpellier
C. ALIX-PANABIÈRES
R. GARREL

Didier CUISSOL

didier.cuissol@icm.unicancer.fr

Il s'agit d'évaluer des cellules tumorales circulantes comme facteur prédictif précoce de réponse d'une première ligne de traitement basé sur un *anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER) type cétuximab dans les cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (K VADS) récidivant inopérable et/ou métastatique. En s'appuyant sur les progrès réalisés dans d'autres types de cancer, il semble que la détection de cellules tumorales circulantes dans le sang (CTC) ait une valeur pronostique et soit un critère indépendant permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie au bout de quelques cures.

Grâce à des développements techniques récents, les CTC peuvent être isolées, comptées et caractérisées par des technologies spécifiques et sensibles. Dans le cancer du sein métastatique, la technologie CellSearch (Veridex LLC, New Jersey), seule technique approuvée par la FDA États-Unis, a établi le nombre de CTC comme un facteur pronostique (médiane de survie globale de 10,1 mois pour les patients avec un taux de CTC ≥ 5 vs 18 mois pour les patients avec un taux de CTC < 5 , $p < 0,001$) et la variation du taux de CTC entre le diagnostic

et après un seul cycle de chimiothérapie pouvait prédire la réponse à la chimiothérapie (*progression free survival* ; PFS : 2,1 mois vs 7 mois, $p < 0,001$).

Le critère CTC est plus précoce que l'évaluation radiologique RECIST, faite après 3 ou 4 cures. Des approches semblables ont conduit à des résultats similaires dans le cancer de la prostate et le cancer colorectal. Aucune étude n'a été réalisée, ni validée dans le K VADS avec le système CellSearch. Seules quelques études ont montré des résultats préliminaires dans ce domaine. Winter *et al.* ont montré que 69 % des patients ($n = 16$) qui avaient un K VADS de stade avancé avaient des CTC au moment de la chirurgie (détection par RT-PCR pour les marqueurs ELF3, CK19, EGFR et EphB4). Jatana *et al.* ont montré que les patients sans CTC (tri par la déplétion des cellules hématopoïétiques et la détection de la CTC par immunocytochimie) au moment de la chirurgie ont une survie sans rechute significativement plus longue ($p = 0,01$) que ceux qui avaient des CTC ($n = 48$).

Par ailleurs, d'autres équipes ont développé d'autres méthodes pour détecter les CTC dans le K VADS : la déplétion des cellules hématopoïétiques et RT-PCR pour EGFR12, une technologie très récente qui utilise des nanoparticules enrobées avec des ligands peptidiques pour l'EGF pour capturer les CTC EGFR +

et qui peuvent détecter de 1 à 720 CTC/ml de sang (n = 19). L'avantage de ces techniques, par rapport au CellSearch est d'enrichir la CTC par déplétion de toutes les cellules hématopoïétiques CD45 + sans induire un biais de sélection. Toutefois, ils peuvent détecter les cellules en apoptose, donc sans valeur pronostique, en particulier pendant la période d'efficacité de la chimiothérapie.

Pour éviter ces écueils, nous proposons une caractérisation fonctionnelle des CTC en utilisant la technologie EPISPOT (immunospotEPithelial, Brevet : <http://www.freepatentsonline.com/y2005/0079557.html?query=panabieres&stemming=on>), déjà validée dans le cancer du sein et de la prostate.

Il s'agit donc d'une étude prospective multicentrique non randomisée ouverte sur une cohorte de patients atteints de K VADS récidivants inopérables et/ou métastatiques prévus pour être traités par une première ligne reposant sur une combinaison de 5-FU, sel de platine et cétuximab. Le système CellSearch est utilisé comme test de référence.

Par ailleurs, nous allons trier, analyser et sélectionner des cellules rares définies en utilisant le cytomètre en flux trieur/analyseur MoFlo® AstriosTM (Beckman-Coulter). En effet, alors que le système CellSearch est basé sur la recherche de marqueurs épithéliaux pour détecter les CTC, la technologie EPISPOT et le cytomètre de flux sont des technologies ouvertes permettant l'étude de la transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM) qui est l'une des caractéristiques les plus importantes impliquées dans la diffusion des cellules tumorales.

L'objectif principal est d'évaluer la valeur prédictive de l'évolution précoce des CTC mesurée par EPISPOT sur la survie sans progression dans une cohorte de patients ayant un K VADS en rechute locale inopérable et/ou métastatique, traités selon le

schéma du protocole EXTREME.

Les objectifs secondaires de l'étude sont d'évaluer la valeur pronostique du taux de CTC détecté par la technologie EPISPOT, d'évaluer la valeur prédictive de l'évolution précoce des CTC (EPISPOT) sur la survie globale, de comparer les résultats obtenus avec la technologie EPISPOT à ceux obtenus avec le CellSearch®, d'évaluer l'expression de EGFR par les CTC avant et après administration du cétuximab (Erbix®) avec les deux technologies EPISPOT et CellSearch®, d'évaluer l'impact de la présence de marqueurs de TEM sur le pronostic, d'étudier les relations pharmacocinétiques/pharmacodynamie du cétuximab

Il y a un retard à l'inclusion par rapport à la courbe initialement prévue, cependant les inclusions sont régulières. En effet, si les inclusions se poursuivent au rythme actuel jusqu'à l'ouverture de la phase III comparant Extreme versus Tpex, il ne devrait pas se poser de problème statistiques en regard des observations actuelles, les résultats s'annonçant très prometteurs.

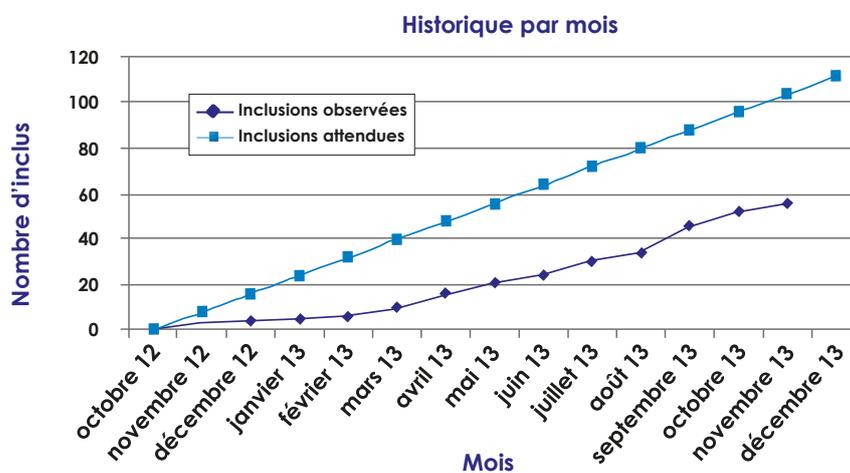
La détection en cytométrie de flux est supérieure à celle par Cellsearch. Une baisse des CTC est observée dans une majorité de cas en parallèle avec le traitement (figure 11). Une augmentation des CTC est souvent synchrone d'une nouvelle évolution.

La nouveauté dans cette fin d'année réside dans la mise au point du test EPISPOT CK19-EGFR pour la détection des CTCs vivantes ce qui est en fait l'objectif principal de cette étude. Le Dr C. Panabieres espère pouvoir donner des résultats comparatifs avec cette technique pour notre prochaine réunion, ce qui pourrait faire l'objet d'un abstract.

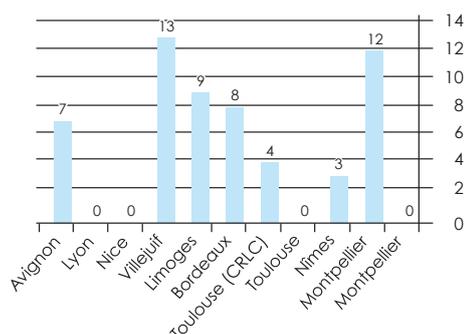
Merci aux investigateurs pour la participation à une étude innovante et très prometteuse.

Figure 11 : Exemple d'observations sur quelques patients

Bilan des inclusions réalisées par centre



CTC-PAIR INCA VADS - Inclusions par centre



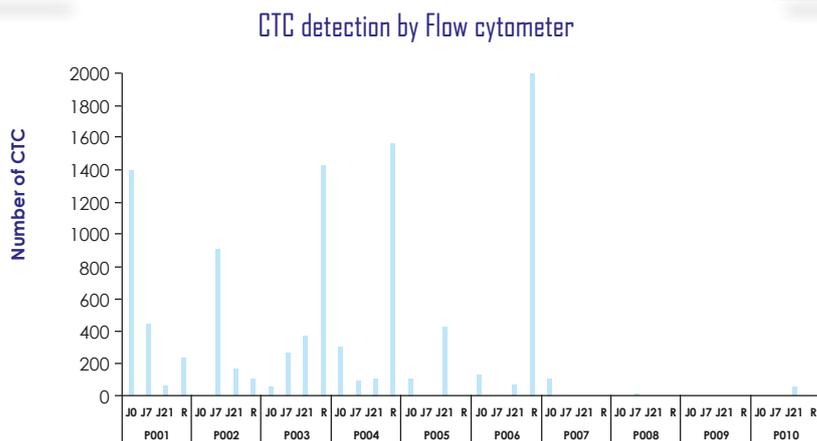
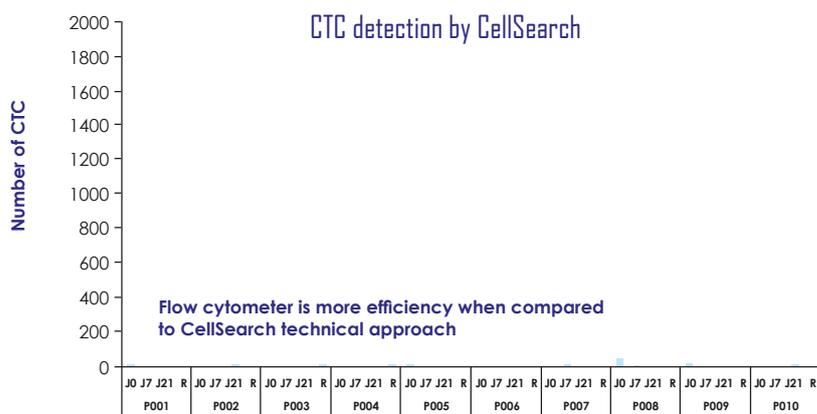


Figure 11 (suite) :
Exemple
d'observations sur
quelques patients



ESSAIS ELAN FUTURS ESSAIS GÉRIATRIQUES

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

Joël GUIGAY
joel.guigay@igr.fr
Hervé LE CAER
herve.lecaer@ch-draguignan.fr
Cécile ORTHOLAN
cecile.ortholan@chpg.fr

L'étude ELAN (*ELdery 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. Un point sera fait lors d'un prochain numéro lorsque plusieurs patients seront inclus. Pour une bonne réussite de ce projet ambitieux, l'idée est d'inclure 1 patient tous les 2 mois par centre... Inclurons tous les patients potentiels !

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.

L'APRÈS ESSAIS 2007

Avec la fin des essais 2007-01, 2007-02, 2009-01 et probablement l'arrêt de l'essai 2004-01, se pose la question de l'avenir des essais au sein du groupe. Deux options sont possibles ; ou bien, on attend les résultats des essais suscités pour lancer de nouvelles phases III stratégiques, ou bien on met en place des essais de phase II en jonction pour poser de nouvelles questions. Après discussion, cette dernière option semble la plus adaptée au contexte actuel.

Vont donc être proposées les études suivantes :

– essai de phase II randomisé posant la question du fractionnement du cisplatine. En effet, il est maintenant reconnu l'importance de la dose de cisplatine cumulée sur l'index thérapeutique mais au prix d'une toxicité non négligeable. L'idée est donc de comparer le bras standard à 100 mg/m² toutes les 3 semaines versus une dose de 25 mg/m² pendant 4 jours consécutifs ; l'objectif sera de comparer la dose de cisplatine administrée avec un effectif de 46 patients par bras. Une étude pharmacocinétique facultative sera également réalisée dosant le cisplatine libre car il existe un manque de données solides ;

– essai de phase II randomisé testant le Debio 11-43 qui est une drogue orale bloquant les protéines inhibitrices de l'apoptose. Cet essai inclurait les patients HPV négatifs porteurs de

carcinomes stades III-IV en les randomisant entre une chimio-radiothérapie classique avec le cisplatine versus le même traitement avec le Debio ajouté. Il est en effet décrit un effet synergique qui semble intéressant ;

– un développement sur l'induction avec l'adjonction de l'afatinib en 3 étapes avec une phase I (essai TAPIS – cf. infra), puis une phase II comparant TPA et TPF puis, après sélection du meilleur des 2 bras, un essai de phase III en induction dans l'oropharynx dans une stratégie de préservation d'organe ;

– enfin, un programme GORTEC HPV. Avec pour objectif de tester une stratégie adaptée à 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 chimioradiothérapie 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.

D. CUISSOL, Montpellier

LE PROGRAMME TPA ÉTUDE TAPIS

Didier CUISSOL

Didier.Cuissol@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 répondeurs 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 Ib 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 avancés 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 ;
- 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 (*Maximal Tolerated Dose*). Une étude ancillaire sur la sarcopénie viscérale va être ajoutée avec comme hypothèse que les masses maigre et grasse seront corrélées aux toxicités. Elle sera basée sur la lecture de coupes scanographiques.

ESSAI RADAR

R.-J. BENSADOUN, Nice

René Jean BENSADOUN

rjbensad@gmail.com

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique internationale, non randomisée, non comparative, ouverte avec 10 centres dans 3 pays (France, Belgique, Suisse). L'investigateur principal sera le Pr Éric Lartigau et la coordination GORTEC assurée par les Pr Bensadoun & Bourhis.

L'objectif principal sera de décrire le taux de radiodermites de grade sévère selon la classification NCI-CTCAE v4.3 observées en pratique clinique chez les patients traités par RT + cétuximab + traitement préventif par tétracyclines *per os* et crème dermocorticoïde, dans des centres habitués à prendre en charge ce type de traitement.

Les objectifs secondaires seront :

- décrire l'incidence et le grade des radiodermites (toxicité dans le champ d'irradiation) selon la classification Bernier 2011 (*Annals of Oncol*) ;
- comparer l'incidence et le grade des radiodermites selon les deux classifications NCI-CTC v 4.3 et Bernier 2011 ;
- décrire le temps du retour au grade 1 de radiodermite (cicatrisation partielle) ;
- décrire le taux de surinfections des radiodermites ;
- décrire toute modification de traitement en raison d'une toxicité cutanée, dans et en dehors du champ d'irradiation ;
- décrire l'association entre le niveau de la douleur et le *grading* de la radiodermite, pour chaque classification ;
- décrire l'incidence et le grade du rash acnéiforme (toxicité cutanée en dehors du champ d'irradiation), selon les

deux classifications, NCI-CTC v 4.3 et Lynch 2007 ;

- comparer l'incidence et le grade de toxicité cutanée en dehors du champ d'irradiation (rash acnéiforme) selon les deux classifications ;
- décrire la qualité de vie évaluée par l'autoquestionnaire *Dermatology Life Quality Index* ;
- décrire l'association entre le score de qualité de vie et le *grading* de la radiodermite, pour chaque classification.

Le nombre de patients prévu est de 70.

Les critères d'inclusion sont :

- carcinome épidermoïde de la tête et du cou de stade localement avancé non opéré traité par RT + cétuximab et traitement préventif pour la toxicité cutanée par tétracyclines par voie orale (100 mg BID pendant 6 à 8 semaines) et crème à base d'hydrocortisone à 1 % en application locale ;
- 1^{re} injection de cétuximab faite et n'ayant pas entraîné de réaction contre-indiquant la poursuite du traitement par cetuximab ;
- âge ≥ 18 ans ;
- Karnofsky ≥ 70 ;
- soins stomatologiques adaptés ;
- consentement écrit de non-opposition (avant la mise en place des procédures spécifiques du protocole) pour la prise de photos anonymes qui seront collectées dans une base de données et analysées à la fin du traitement avec comme objectif la comparaison des toxicités cutanées (radiodermites et rash) selon deux classifications.

L'étude, mise en place avec l'aide des laboratoires Merck-Serono, devait démarrer en mars 2014.

J. THARIAT, Nice
J. BOURHIS, Lausanne

OMET

Jean BOURHIS

jean.bourhis@chuv.ch

Juliette THARIAT

jthariat@hotmail.com

Un essai de phase II randomisée sur la prise en charge par radiothérapie stéréotaxique ablative des métastases de cancers ORL débute en 2014. L'investigateur principal est le Dr X.S. Sun et la coordinatrice intergroupe ORL le Dr J. Thariat avec un lien GORTEC via le Pr J. Bourhis. L'ARC en charge est A. Cornely. La définition de la maladie oligométastatique varie classiquement entre 1 et 3, voire 5 métastases. Cette définition est en évolution rapide et semble évoluer en parallèle de l'amélioration des techniques ablatives (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence, etc.) qui deviennent de plus en plus minimales invasives et pauci-morbides ; ce qui les rend d'autant plus adaptées à une maladie métastatique. Nombreuses séries rétrospectives rapportent des survies prolongées chez des patients oligométastatiques traités de façon «maximaliste» alors qu'un traitement systémique seul est fait en intention palliative. La survie médiane sans traitement local des métastases est de 4 % alors qu'elle atteint 50-59 % (19 mois en médiane) après métastasectomie dans une série du *Memorial Sloan Kettering* de New-York. Ces chiffres contrastent avec les données de survie obtenues en contexte polymétastatique. Elles justifient potentiellement de personnaliser le traitement de la maladie métastatique sur des critères incluant, entre autres, le nombre de métastases synchrones, les sites atteints, etc. Bien que certains critères aient été identifiés comme prédictifs d'une évolution métastatique lente, les critères de sélection et de jugement pour identifier les patients qui bénéficieraient d'un traitement local métastatique maximaliste à visée ablative sont encore mal définis et l'impact sur la qualité de vie peu rapporté. L'objectif principal sera la survie sans dégradation de la qualité de vie à 1 an. Il faudra 83 patients, que l'on prévoit d'inclure en 3 ans.

Les critères d'inclusion sont :

- âge \geq 18 ans ;
- indice de performance selon les critères de l'Organisation Mondiale pour la Santé de 0 à 2 ;
- espérance de vie estimée supérieure ou égale à 3 mois ;
- carcinome épidermoïde ;
- oligométastases limitées à 1 à 3 métastases synchrones sans restriction de site anatomique (métastases distantes de \leq 2cm pouvant être incluses comme une métastase si taille cumulée entre les bords distaux \leq 6cm) ;
- réalisation d'une TEP/CT au FDG dans les 5 semaines qui précèdent l'inclusion ;
- au moins une cible métastatique traitée de façon exclusive en radiothérapie stéréotaxique ablative ;
- cible mesurable scannographiquement ou si site osseux, métastase individualisable par TEP/CT ;
- réponse évaluable radiologiquement selon les critères RECIST pour les sites extra-osseux, et d'autres critères (CHOI ou PERCIST... devant être identiques avant et après traitement) pour les sites osseux ;
- absence de toute chimiothérapie ou traitement local sur la ou les métastases dans les 2 mois précédents. Primitif synchrone possible si maladie locorégionale traitée et non progressive ;
- patient ayant signé son consentement écrit avant toute procédure spécifique du protocole.

Les critères d'exclusion sont :

- performance status \geq 3 ;
- métastases synchrones $>$ 3 ;
- \geq 1 métastase $>$ 6 cm de grand diamètre ;
- autre traitement ablatif préalable de la ou des métastases cibles (chirurgie, radiofréquence) dans les 2 mois précédents ;
- aucune cible métastatique traitée de façon exclusive en radiothérapie stéréotaxique ;
- absence de tumeur primitive synchrone loco-régionalement traitée et progressive ;
- syndrome génétique d'hypersensibilité aux rayonnements ionisants ;
- contre-indication à tout traitement systémique (chimiothérapie et/ou thérapie ciblée) ;
- autre cancer antérieur ou concomitant, à l'exception d'un cancer *in situ* du col de l'utérus, d'un carcinome cutané (sauf mélanome) ou cancer de la prostate contrôlé depuis plus de 3 ans ;
- femme enceinte, allaitant ou sans moyen de contraception, patient (homme ou femme) en âge de procréer ne prenant pas de mesures contraceptives adéquates ;
- personnes privées de liberté, sous tutelle ou sous curatelle, impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

Le plan de traitement comporte 2 bras.

1/ Bras chimiothérapie et radiothérapie stéréotaxique :

Le choix de la chimiothérapie sera laissé libre à l'investigateur (Schéma EXTREME ou meilleure chimiothérapie possible). Un cycle de chimiothérapie sera administré avant la mise en place de la radiothérapie stéréotaxique puis reprise des cycles suivants en laissant au minimum 15 jours entre le 1^{er} ou dernier jour de chimiothérapie et d'irradiation.

2/ Bras de radiothérapie stéréotaxique seule

La radiothérapie sera débutée au plus tard 5 semaines après le bilan d'extension comprenant la FDG-TEP/CT. En cas de métastases multiples (\leq 3), les irradiations doivent s'échelonner sur \leq 6 semaines. La technique sera laissée libre en fonction de l'équipement des institutions de soins participantes (cf. conventions si accords inter-établissements lorsque des patients doivent être référés vers une autre institution s'ils ne disposent pas de ladite technique).

Le fractionnement est fonction du diamètre tumoral, et de la proximité aux organes à risque constituant des toxicités limitantes éventuelles. Il sera de 3 ou 6 fractions.

Les traitements de rattrapage après randomisation dans un des 2 bras : tous les traitements jugés nécessaires sont possibles et les résultats de survie, qualité de vie et toxicité feront l'objet d'une analyse en intention de traiter.

Conventions inter-centres

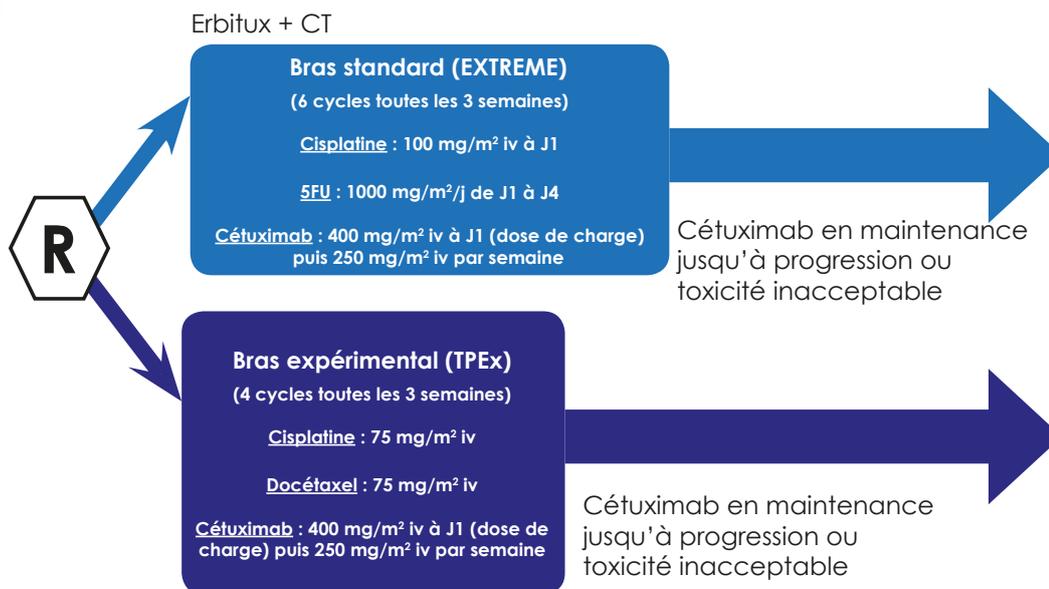
L'accès à la radiothérapie stéréotaxique n'étant pas encore ubiquitaire dans les établissements de soins du parc Français, des conventions intercentres seront établies pour faciliter le traitement des patients justifiant de la technique dans le cadre de l'essai. Un contrôle qualité, conçu de niveau 2, avec un *dummy run* sur un cas classique de métastase pulmonaire et un contrôle *a posteriori* de tous les dossiers, sera assuré par J. Thariat, F. Huguet et S. Racadot avec transmission des données via le site du GORTEC.

ESSAI TPEXTREME

J. GUIGAY, Villejuif

Figure 12 :

Schéma de l'étude TPExtreme GORTEC 2014-01



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.

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 évaluable, 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 (figure 12). Cette étude nommée TPExtreme, dont le promoteur sera le GORTEC, sera sponsorisée par les laboratoires Merck Serono et sera européenne (France, Espagne, Allemagne).

Il s'agira d'une large étude randomisée de phase II et non de phase III, incluant 416 patients en 22 mois, avec finalement comme objectif principal la survie globale. Les objectifs secondaires seront la survie sans progression, le délai avant progression, les taux de réponse à 12 semaines et globale, et également les toxicités, la qualité de vie et une évaluation médico-économique.

Le statut HPV sera recueilli pour les cancers de l'oropharynx.

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 semestre 2014.

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

ÉTUDE SALTO FUTURE ÉTUDE DE PRÉSERVATION LARYNGÉE

Yoann POINTREAU
 pointr_y@yahoo.fr
Jean-Louis LEFEBVRE
 jl-lefebvre@o-lambret.fr
Frédéric ROLLAND
 Frederic.Rolland@ico.unicancer.fr

Suite aux résultats des essais GORTEC 2000-01 et TREMPIN, et sur la base des données du RTOG 91-11, le GORTEC va lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTO. Il s'agira d'une étude de phase III randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résecables, sans métastases à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une (pharyngo)laryngectomie totale. Les patients 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.

L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF suivis en cas de réponse objective, d'une radiothérapie exclusive versus celui du RTOG 91-11 avec chimioradiothérapie concomitante associant le cisplatine à 100 mg/m² toutes les 3 semaines pour 3 cycles. Il inclura 440 patients. Les centres candidats sont connus. Le protocole est finalisé et le CRF en cours.

Les étapes administratives vont débuter avec notamment une nouvelle répartition des rôles de chacun ; notamment l'implication du Pr Calais.

Des propositions d'études ancillaires seront à l'étude notamment une partie sur l'imagerie, sur la sarcopénie, les cellules circulantes ou encore un volet médico-économique.

GETTEC – SURVEILL'ORL

S. TEMAM, VILLEJUIF

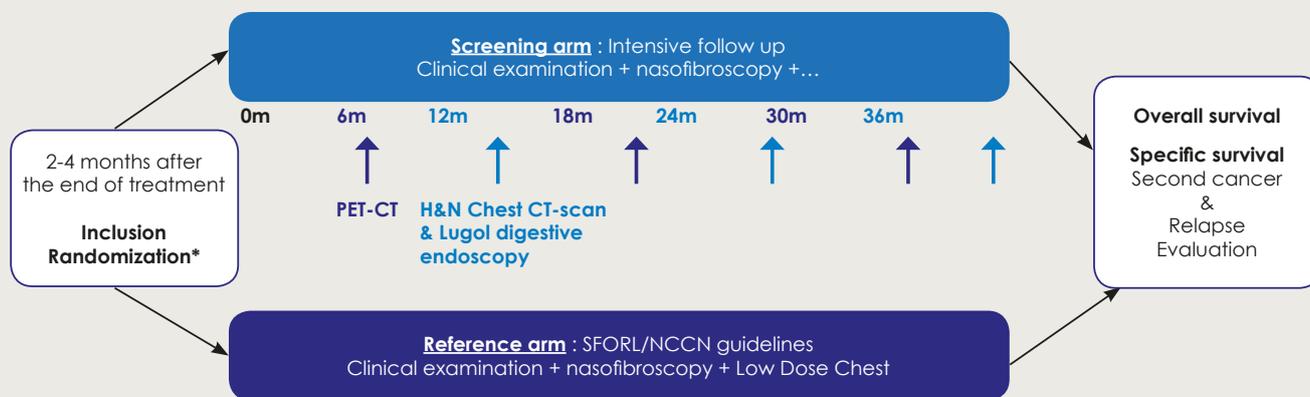
Stéphane TEMAM
 stephane.temam@gustaveroussy.fr

L'étude SURVEILL'ORL a obtenu un financement PHRC fin 2013 et devrait ouvrir en 2014 dans une vingtaine de centre français. Etude multicentrique randomisée comparant un schéma de surveillance carcinologique conventionnel à un schéma intensif 2 mois après traitement jugé efficace d'un carcinome épidermoïde de la tête et cou chez des patients fumeurs et/ou alcooliques. L'objectif principal est de montrer une amélioration significative de la survie globale. Les objectifs secondaires sont de comparer les 2 stratégies

(figure 13) en termes de coût-efficacité, de mortalité spécifique par cancers ORL et non ORL, de décrire l'incidence des seconds cancers et les stades des seconds cancers, d'enregistrer l'observance du calendrier de surveillance.

Il devrait permettre d'estimer les taux de faux positifs, de vrais positifs et chercher à déterminer le calendrier optimal de réalisation des examens et d'étudier l'évolution de la consommation de tabac et d'alcool dans les 2 groupes.

Une première phase de faisabilité permettra sur 2 ans de vérifier les capacités d'inclusion de chaque centre. Le promoteur est l'Institut Gustave Roussy. Cette étude a le soutien du GETTEC.



* To be randomized, patient must be free of cancer at the post-treatment clinical and radiological examination (including PET-CT for patients with N≥2)

Figure 13 : Schéma de l'étude SURVEILL'ORL

GERCOR

Créé il y a 15 ans, le GERCOR, Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie, est une entité à but non lucratif dont la mission est d'améliorer les traitements pour les patients atteints d'un cancer (tumeurs solides) par une recherche clinique innovante et pluridisciplinaire. Les protocoles sont générés au sein de Groupes Spécialisés (Digestifs, ORL, Phases Précoces) et de Clubs (Oncogériatrie, Ovaire...)

Le GERCOR est promoteur d'études cliniques (Ph I à III) et s'attache à les mener en toute indépendance avec une équipe

opérationnelle de 12 salariés dont 7 ARCs. Pour le recrutement annuel de 700 à 1000 patients, il s'appuie sur un réseau national de 300 centres ainsi que sur des collaborations à l'international avec d'autres groupes académiques.

Le GERCOR est labellisé par l'INCa depuis 2007 en tant que Centre de Traitement de Données, et depuis 2012 il est également labellisé en tant qu'intergroupe de dimension internationale dans les cancers digestifs et labellisé en intergroupe dans les cancers ORL. Site Internet : www.canceronet.com.

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, 159 dossiers ont été analysés pour 5 essais : GORTEC 2007-01, GORTEC 2008-01, JANORL2, GORTEC 2010-02, et GORTEC 2004-01.

Pour l'essai GORTEC 2007-01, sur 87 dossiers analysés pour 17 centres, seuls 3 centres (IGR, George François Leclerc à Dijon, CHBM) n'avaient pas de déviation majeure pour les 6 dossiers analysés. Suite à la modification du critère sur l'étalement (prolongement d'une semaine, i.e. 56j à 63j pour déviation mineure et > 63j pour déviation majeure), 26 dossiers (30 %) ont été trouvés en déviation majeure (DM) versus 34 repérés en prenant en compte l'ancien critère. Les problèmes les

plus courants reviennent à la dose au PTV (12 dossiers en DM), dose totale délivrée (11 dossiers), durée de l'étalement (9 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, 16 dossiers de 5 centres ont été analysés avec 3 DM (2 pour l'étalement de la RT et 1 pour la dose totale délivrée).

Pour l'essai GORTEC 2004-01, 26 dossiers de 7 centres ont été analysés avec 6 DM (23 %), les mêmes que pour 2007-01.

Pour l'essai JANORL-2, sur 14 dossiers analysés pour 4 centres, les DM ont été trouvés pour 5 dossiers.

Pour l'essai 2010-02, 16 dossiers de 5 centres ont été analysés avec 2 DM (étalement de la RT et la dose totale délivrée).

La distribution des déviations majeures pour différents essais est représentée dans le **tableau 1** ci-dessous.

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

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

CRITÈRES	2007-01 SUR 87 DOSSIERS	2008-01 SUR 16 DOSSIERS	2004-01 SUR 26 DOSSIERS	JANORL2 SUR 14 DOSSIERS	2010-02 SUR 16 DOSSIERS
V 95 % D prescrite sur PTV2	12	0	3	4	0
Dose moelle	1	0	0	2	0
Fractionnement	2	0	2	0	0
Étalement	9	2	1	1	2
Dose totale délivrée	11	1	3	1	1
Fréquence portales	1	0	0	0	0

Tableau 1 :
Déviation dans
les essais soumis
au QA

Joël CASTELLI

j.castelli@rennes.unicancer.fr

Philippe GORPHE

philippe.gorphe@gustaveroussy.fr

Yoann POINTREAU

pointr_y@yahoo.fr

Avant d'aborder la veille bibliographique, annonce est faite qu'un numéro spécial ORL du *Bulletin du Cancer* va paraître en avril-mai 2014. Sur la demande du comité éditorial du *Bulletin du Cancer*, le sommaire développé grâce aux membres du GORTEC et de l'Intergroupe ORL traitera des points suivants :

Généralités : épidémiologie et anatomie ; tumeurs rares / refcor.

Prise en charge par localisation : cavité buccale ; oropharynx ; hypopharynx – larynx ; cavum ; adénopathies sans porte d'entrée.

Avancées diagnostiques et pronostiques, critères de qualité : anatomopathologie et théranostique en ORL ; méthodes d'imagerie anatomique et fonctionnelle en ORL ; critères de qualité des traitements ; critères de qualité en radiothérapie ; critères de qualité des traitements systémiques ; critères de qualité en chirurgie ; soins de support et qualité de vie.

Traitements de la récurrence : chirurgie de rattrapage, réirradiation, traitements systémiques

À noter qu'un article, disponible en accès libre gratuit via Pubmed, sur les avancées en ORL a été publié en décembre 2013 dans le cadre du numéro 100 du *Bulletin du Cancer*.

Pour cette deuxième édition de la veille bibliographique, trois articles ont été retenus sur les 4 présentations, la dernière faite par Pierre Blanchard sur la méta-analyse cavum, n'étant pas encore publiée, ne peut faire l'objet d'une analyse.

1/ Le premier essai (Vermorken JB et al. *Lancet Oncol* 2013) est l'essai SPECTRUM.

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR (cétuximab) ont démontré l'intérêt en termes d'amélioration de la survie chez les patients atteints de cancers ORL récidivants ou métastatiques. L'étude rapportée (SPECTRUM) a regardé l'efficacité et la tolérance du panitumumab, qui est un anticorps monoclonal entièrement humanisé (déjà utilisé dans les cancers colorectaux métastatiques) en association au cisplatine et au 5-FU en première ligne dans cette population de patients.

Cet essai randomisé de phase III a été conduit dans 26 pays majoritairement situés en Europe. Les patients étaient porteurs de cancers ORL récidivants en locorégional et/ou à distance considérés comme non curables par chirurgie ou irradiation. Ils devaient être en bon état général, sans dysfonctions clinico-biologiques majeures. La randomisation était 1:1 avec une stratification sur les précédents traitements, le site primitif et le score OMS. Tous les patients devaient recevoir 6 cycles de cisplatine (100 mg/m² à J1) ou de carboplatine AUC 5 (si clairance de la créatinine < 50 mL/min) associés au 5-FU (1000 mg/m² de J1 à J4), avec des intercycles de 3 semaines. Ceux du groupe expérimental recevaient à J1 de chaque cycle une injection de panitumumab à la dose de 9 mg/Kg, éventuellement gardé en

maintenance à l'issue de la chimiothérapie (choix du patient).

L'objectif principal était la survie globale. Une analyse rétrospective des données en fonction du statut HPV par l'analyse de p16-INK4A était prévue.

Parmi les 657 patients inclus 80 % étaient âgés de moins de 65 ans. La survie globale médiane était de 11,1 mois dans le bras panitumumab versus 9 mois dans le bras contrôle, sans différence significative (HR = 0,873 ; IC 95 % 0,729-1,046 ; p = 0,14).

La survie médiane sans progression était significativement différente avec une survie de 5,8 mois dans le bras expérimental versus 4,6 mois dans le bras PF (HR = 0,780 ; IC 95 % 0,659-0,922 ; p = 0,0036). Les taux de réponses objectives étaient significativement meilleurs dans le bras panitumumab (36 versus 25 % ; p = 0,0065). Les effets secondaires de grade 3 et 4 étaient plus fréquents dans le bras expérimental notamment en termes cutané-oculaires, de diarrhées, d'hypomagnésémie, d'hypokaliémie et de déshydratation. Les décès relatifs au traitement étaient plus fréquents (4 versus 2 %) dont 5 décès sur les 14 en lien direct avec le panitumumab.

Les données sur le statut p16 étaient disponibles pour 443 patients (67 %) dont 99 (22 %) étaient positifs. La survie globale médiane était significativement meilleure dans le groupe panitumumab en cas de négativité de p16 (11,7 mois versus 8,6 mois avec HR = 0,73 ; IC 95 % 0,58-0,93 ; p = 0,0115). Différence non retrouvée dans l'effectif p16 positif (11 versus 12,3 mois).

L'ajout du panitumumab au PF dans cette population ne modifie pas significativement la survie globale. À noter que la survie globale du groupe PF est meilleure que dans les précédents essais pouvant éventuellement biaisé les conclusions. Le fait d'ajouter l'anticorps semble améliorer significativement la survie sans progression et le taux de réponses objectives avec un profil de toxicité considéré comme acceptable par les auteurs.

L'impact du statut p16 pourrait se discuter dans une population sélectionnée mais reste à démontrer.

Cette association n'est actuellement pas proposable en routine clinique. Seule l'association au cétuximab et à l'AMM dans les CETEC a obtenu un impact en survie globale (schéma EXTREME) .

2/ Le deuxième article (Kreimer AR et al. *JCO* 2013), porté sur une étude descriptive épidémiologique des sérologies anti HPV16 E6/E7 chez les patients atteints de cancers des VADS.

L'étude utilisait le programme EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), programme européen multicentrique de suivi prospectif d'une cohorte de 520 000 patients dans 23 centres après questionnaires et prélèvements sanguins congelés à l'inclusion entre 1992 et 2000 puis suivis réguliers. L'intérêt était la disponibilité des prélèvements plasmatiques pour les sérologies plusieurs années avant le diagnostic de cancer. Deux participants contrôles étaient assignés à chaque patient avec pour critères de correspondances le pays d'origine, le sexe, la date de prélèvement sanguin, et la date de naissance. Pour chaque patient atteint d'un cancer des VADS et chaque participant contrôle, ont été recherchés les anticorps dirigés contre la *major capsid protein* L1, les oncoprotéines précoces E6 et E7, et les protéines E1, E2 et E4, pour les types muqueux à potentiel carcinogène élevé HPV16 et HPV 18 (L1, E1, E2, E4, E6, E7), HPV31, HPV33, HPV45, et HPV52 (L1, E6 et E7), et pour les types muqueux non carcinogènes HPV6 et HPV11 (L1, E6, E7).

Six cent trente-huit patients ont présenté un cancer des VADS (cavité buccale 180, oropharynx 135, larynx et hypopharynx 247, nasopharynx

26, sinus 17, autres 33) avec un âge moyen au diagnostic de 62,8 ans, et un délai médian entre le prélèvement à l'inclusion et le diagnostic de 6,3 ans. Les anticorps anti HPV16-E6 étaient présents dans le plasma de 34,8 % des patients présentant un cancer de l'oropharynx (n = 47), et chez 0,6 % des participants contrôles (n = 9, OR 274).

Parmi ces 47 patients, 42,6 % (n = 20) étaient aussi séropositifs pour HPV16-E7. Les anticorps anti-HPV16-E7 étaient cependant présents chez 11 % (n = 178) des patients contrôles.

Le risque de cancers de l'oropharynx selon la présence des autres anticorps était élevé pour HPV16-L1 (OR 3,1), HPV16-E1 (OR 5,7), HPV16-E2 (OR 9,5). Le risque de cancer du larynx ou de la cavité buccale était plus élevé pour HPV16-E1 (OR 2), et le risque de cancer du nasopharynx plus élevé pour HPV16-E6 (OR 20,9).

La seule relation retrouvée pour un autre type d'HPV était l'augmentation du risque de cancer du larynx pour HPV33-E6 (OR 3,5). En particulier, les sérologies pour HPV18 n'étaient pas associées à une augmentation du risque de cancer de l'oropharynx (E6+ : n = 3, OR 1,3 ; E7+ : n = 0 ; L1+ : n = 12, OR 1,2).

L'analyse stratifiée par délais entre le prélèvement sanguin à l'inclusion et le diagnostic de cancer de l'oropharynx a montré un taux équivalent de séropositivité HPV16-E6 moins de 2 ans, entre 2 et 5 ans, entre 5 et 10 ans, et plus de 10 ans avant le diagnostic (p = 0,89). Le délai maximal disponible était de 13,7 ans. Le taux de survie à 5 ans de ces patients atteints d'un cancer de l'oropharynx était de 58 % pour les HPV16-E6 séronégatifs, et 84 % pour les séropositifs (HR 0,30, ajustement par le tabagisme sans modification avec HR 0,32).

La séropositivité HPV16-E6 semblait donc fortement associée au risque de développer un cancer de l'oropharynx. Cependant la présence ou non d'ADN d'HPV16 au sein du tissu tumoral des patients était inconnue, on ne pouvait donc pas connaître le taux de séropositifs HPV16-E6 parmi les HPV16-DNA+ (ni par conséquent la corrélation entre Ac plasmatique anti-HPV16-E6 et rT-PCR d'ARNm d'HPV16-E6 sur tissu tumoral).

D'autre part, le dosage sérologique était unique à l'inclusion sans nouveau prélèvement pendant le suivi de cohorte et/ou pendant le diagnostic et le traitement du cancer de l'oropharynx.

Des études ultérieures prospectives de suivi sont donc nécessaires pour faire un parallèle éventuel avec les connaissances actuelles de l'histoire naturelle de l'infection HPV dans les cancers du col. La place de ces sérologies dans le dépistage, le bilan diagnostique et/ou le suivi

post-thérapeutique semblent cependant des questions importantes à définir.

3/ Le troisième article (Grégoire V, et al. Radiotherapy and Oncology 2013) propose une mise à jour des précédentes recommandations de délimitation des aires ganglionnaires publiées en 2003 et 2006 par l'intergroupe DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG.

Nous ne reprendrons ici que les nouveautés apportées par cette mise à jour.

Cette version 2013 s'applique désormais quel que soit le statut ganglionnaire (N0 ou N+), ainsi qu'en post opératoire (avec des adaptations compte tenu des modifications liées à la chirurgie). Pour les ganglions en rupture capsulaire (20 à 40 % de risque si N < 1cm, 75 % si > 3cm) ou N2, deux études (Apisarnthanarax et al. IJROBP 2006 et Ghadjari P et al. IJROBP 2010) ont montré que l'envahissement périganglionnaire ne dépasse pas les 8 mm dans 96 % des cas. Il n'est donc plus recommandé de prendre la totalité du muscle adjacent mais seulement une expansion isotropique de 10 à 20 mm.

L'aire IV est désormais divisée en IVa (groupe jugulaire moyen) et IVb (groupe supraclaviculaire médial). La limite de l'aire IVa se trouve 2 cm au-dessus de l'articulation sternoclaviculaire, suivie par l'aire IVb qui se termine au niveau de la partie supérieure du manubrium sternal.

Une aire Vc (sus-claviculaire latéral) a été définie, située en continuité des aires Va et Vb. Elle est décrite comme pouvant être atteinte lors de tumeurs nasopharyngées.

Enfin trois nouvelles aires ont été définies. Il s'agit des aires VIII (aire parotidienne), IX (bucco-faciale) et X (rétro-auriculaire et occipitale). Ces recommandations ont pour mérite de permettre une nouvelle standardisation partagée par la plupart des groupes et donc une meilleure uniformisation des pratiques, aussi bien lors d'essais cliniques qu'en routine. Les auteurs insistent sur le fait que ces recommandations ne constituent pas un thésaurus pour les indications de traitement (aires à traiter, doses...).

Il se pose d'ailleurs la question de l'intégration au quotidien de ces nouvelles aires, notamment l'aire IX, qui risque d'entraîner une augmentation importante des volumes de traitement. L'autre remarque étant le choix d'une approche radio-anatomique au lieu de l'approche clinico-chirurgicale (peut-être plus proche de la réalité des récidives ?) qui prédominait dans les recommandations précédentes.

LES RENDEZ-VOUS À VENIR POUR LES CANCERS ORL

À vos agendas !

À L'INTERNATIONAL, EN 2014...

- 29 janvier au 1^{er} février : Biennale Monégasque (cours ORL), Monaco.
- 20 au 22 février : *Multidisciplinary Head And Neck Symposium*, Scottsdale, Arizona.
- 4 au 8 avril : *European Society for Radiotherapy and Oncology*, Vienne.
- 24 au 26 avril : *ECHNO (European Congress on Head and Neck Cancer)*, Liverpool.
- 30 mai au 3 juin : ASCO, Chicago.
- 26 au 30 juillet : 5th *IFHNOS (International Federation of Head and Neck Oncologic Societies)*, New York.
- 22 au 25 septembre : 55th *ASTRO*, San Francisco.
- 26 au 30 septembre : *European Society for Medical Oncology*, Madrid.

EN FRANCE

- 12 au 13 Juin : journées Intergroupe, Besançon.
- 27 au 28 juin : cours nationaux d'ORL pour les jeunes oncologues radiothérapeutes (SFJRO), Le Mans.

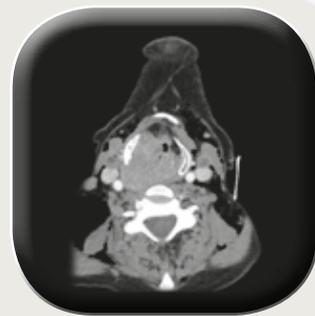
Yoann POINTREAU

Oncologie Radiothérapie
Coordonnateur journal GORTEC
Centre Jean Bernard/Clinique Victor Hugo Le Mans
Service de radiothérapie,
Centre de Cancérologie Henry S. Kaplan
CHU de Tours, 37000 Tours

Contact : pointr_y@yahoo.fr

© ARRÊT SUR IMAGE FIGURANT SUR LA COUVERTURE (XU SHAN SUN)

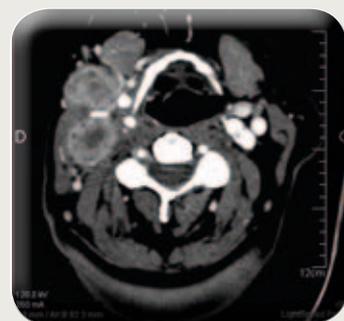
- Patient de 67 ans ayant pour antécédents un diabète non insulinodépendant, une BPCO sur un terrain de tabagisme estimé à 50 PA. Patient OMS = 1.
- En avril 2013, apparition d'une dyspnée sur 1 mois ayant nécessité une trachéotomie en urgence le 8 mai 2013 permettant de porter le diagnostic de carcinome épidermoïde du sinus piriforme avec atteinte de la vallécule droite s'étendant jusqu'au niveau de la portion supérieure de la trachée, et envahissement du cartilage thyroïdien droit (atteignant la bouche œsophagienne en endoscopie) ; description de plusieurs ganglions arrondis niveau II et III bilatéraux. La lésion a été classée T4b N2c M0. Proposition d'une chimiothérapie première par TPF puis radiothérapie associée à l'Erbitux dans le cadre du protocole GORTEC 2009-01 – étude épidermite avec le RGTA.
- Du 12/8/2013 au 1/10/2013, le patient reçoit une radiothérapie effectuée selon le protocole défini ci-dessus à la dose de 70 Gy en 35 fractions et 7 semaines ; il a reçu ses 8 injections d'Erbitux.
- Le 8 octobre 2013, l'ablation de canule avec fermeture de trachéotomie est réalisée.



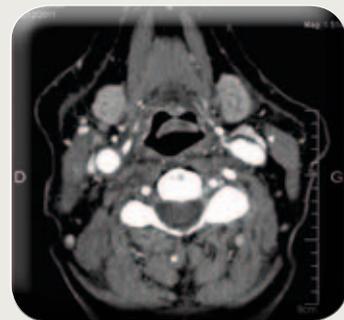
SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE (ALEXANDRE COUTTE)

- Patiente de 56 ans, aux antécédents de ménisectomie droite, tabagisme sevré avant la première consultation et estimé à environ 50 paquets/année, exogénose chronique non sevrée. La patiente 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 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. Il s'y associait, cliniquement, 2 adénopathies du groupe II droit. La biopsie retrouve un carcinome épidermoïde bien différencié.
- Les scanners thoracique et abdominal ne mettaient pas en évidence de lésion secondaire. À l'étage cervical, il y avait 2 volumineux ganglions nécrotiques de près de 3 cm de diamètre chacun, siégeant en zone II droit associés à une tumeur oropharyngée bilatérale de près de 4 cm de grand axe transversal et 5 cm longitudinal. La panendoscopie ne retrouvait pas de lésion synchrone mais la tumeur oropharyngée du voile étendue en pont vers les 2 loges amygdaliennes et prédominant à droite, mesurant 5 cm de grand axe, d'aspect bourgeonnant.
- La lésion a été classée T4 N2b M0 et la patiente incluse dans l'essai GORTEC 2007-02 avec randomisation dans le bras chimioradiothérapie concomitante d'emblée.

- La patiente a reçu 2 cures de chimiothérapie (Carboplatine 5FU pleine dose sur les 3 prévues, la dernière n'ayant pu être effectuée du fait d'une neutropénie non fébrile) associées à une radiothérapie conformationnelle du 18 juillet au 5 septembre 2011 délivrant 50 Gy dans la tumeur + marges, les relais ganglionnaires II à IV gauche, I à V droite, rétropharyngé droit, 70 Gy dans la tumeur et ganglions de la zone II droite + marges.
- Le bilan scanographique puis TEP-scanner (non réalisé initialement) réalisé 2 mois et demi après la fin de l'association chimioradiothérapie confirmait un résidu ganglionnaire cervical droit de la zone II isolé. Elle a donc eu un curage de rattrapage 3 mois et demi après la fin de la chimioradiothérapie et il a été décelé sur l'examen anatomopathologique des amas de cellules tumorales résiduelles, l'exérèse était jugée complète en marges saines.
- Avec 2 ans et 3 mois de recul par rapport à la fin de la chimioradiothérapie, le scanner montre les stigmates de la radiothérapie sous la forme de remaniements fibreux sous-cutanés et de plages œdémateuses du pharyngolarynx, sans syndrome de masse pouvant faire évoquer une récurrence locorégionale ou à distance.
- Les principales séquelles tardives sont la xérostomie de grade II et une fibrose cervicale droite de grade II. Le poids est de 61 kg contre 86 kg au début de la maladie, stabilisé depuis maintenant 1 an.



Avant traitement



Après traitement



PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **12 et 13 juin 2014**, à Besançon.
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 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 III et IV.	Pr BOURHIS	138
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 – Inclusions closes
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 – Inclusions closes
GORTEC 2008-01	Phase II non randomisée de ré-irradiation, tumeur en place, radiothérapie bifractionnée 1,2 Gy/s 5 sem 1/2 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/70DERM® sur les dermatites induites par l'association radiothérapie-Ebitux®	Dr TAO Pr BOURHIS	70 – Inclusions closes
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/GÉTIC- 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 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 ^{lle} 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
CIRCUITEC	Étude des Cellules Tumorales Circulantes comme évaluation précoce de l'efficacité des thérapeutiques	Dr CUISSOL Dr PANABIÈRES Dr COSTES Dr GARREL	110
ESSAI SÁLTO	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 RADiodermites 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 / ELAN-RT	Dr TAO - RADIOPHYSICIENS	
TEMPORAL	Boost guidé par la TEP en cours de radiothérapie	Dr CASTELLI Pr De CREVOISIER	

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



Rejoignez www.mycancerologie.com

Communauté en ligne exclusivement réservée aux cliniciens, pathologistes et biologistes

1256 - février 2014

Merck Serono Oncologie | Cibler l'innovation

Merck Serono

Merck Serono est
une division de Merck

MERCK