

Le journal du

# GORTEC

OCTOBRE  
2012  
Semestriel

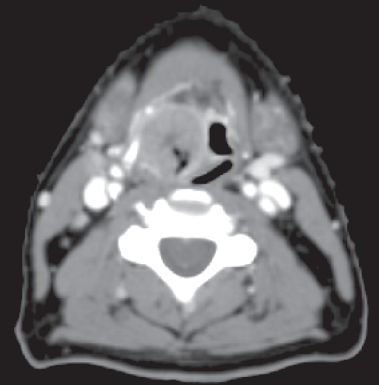
NUMERO  
5

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

É. Bardet (Nantes)  
 R.-J. Bensadoun (Poitiers)  
 J. Bourhis (Villejuif)  
 D. Cupissol (Montpellier)  
 D. De Raucourt (Caen)  
 R. De Crevoisier (Rennes)  
 F. Drouet (Nantes)  
 L. Geoffrois (Vandœuvre-les-Nancy)  
 J. Guigay (Villejuif)  
 M.-H. Girard-Calais (Tours)  
 F. Janot (Villejuif)  
 B. Laguerre (Rennes)  
 H. Le Caer (Draguignan)  
 L. Martin (Le Havre)  
 S. Morinière (Tours)  
 C. Ortholan (Monaco)  
 Y. Pointreau (Tours)  
 S. Racadot (Lyon)  
 Y. Tao (Villejuif)  
 J. Thariat (Nice)  
 I. Toledano (Clermont-Ferrand)  
 N. Vintonenko (Villejuif)

## Maquette

Célia Schwab

## Imprimeur

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

## Publié par INTERCOM Santé

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

Semestriel gratuit

ISSN : 2112-7409

Dépot légal : à parution

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

Éditorial	3	Y. POINTREAU
Programme des journées de mai 2012	4	
Essais 2007-01	5	A. CORNELY
Essai 2007-02	6	L. GEOFFROIS
Cohorte Cétuximab	6	F. DROUET E. BARDET
Essai 2010-02 – BIBW 2992 (Afinib)	7	S. RACADOT
Essai 2008-03 – TPEX	8	J. GUIGAY
Essai 2004-01 – IMRT	10	N. VINTONENKO
Essais de réirradiation	11	F. JANOT L. MARTIN
PROJETS D'INDUCTION	12	
Étude SALTO – Future étude de préservation laryngée		Y. POINTREAU J.L. LEFEBVRE F. ROLLAND
Le Programme TPA GORTEC-GETTEC		D. DE RAUCOURT
PROGRAMME PAIR VADS	13	
Projet ELAN – Futurs essais gériatriques		J. GUIGAY H. LE CAER C. ORTHOLAN
Étude ARTIX	15	R. DE CREVOISIER R. J. BENSADOUN
Étude CircuTeC – Cellules Tumorales Circulantes	17	D. CUPISSOL C. PANABIÈRES V. COSTES R. GARREL
Le GETTEC & Le REFCOR	18	D. DE RAUCOURT F. JANOT
Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)	18	M. H. GIRARD-CALAIS
Le contrôle qualité (QA)	19	Y. TAO N. VINTONENKO
Les rendez-vous à venir pour les cancers ORL	19	BRIGITTE LAGUERRE
Publications récentes	20	Y. POINTREAU J. THARIAT I. TOLEDANO
Arrêt sur image et suivi post arrêt sur image	22	Y. POINTREAU
Prochain RDV et photo du groupe	22	
Synthèse des essais en cours	23	Y. POINTREAU

## ÉDITO



Cette cinquième parution du *Journal du GORTEC* fait suite à la dernière réunion des 24 et 25 mai 2012 qui a eu lieu pour la première fois à Toulouse.

Cette réunion a permis de réunir plus de 90 participants et a été un succès grâce à l'implication de nos 3 collègues toulousains, Anne Laprie, Olivier Gallocher et Michel Rives tant sur le plan des échanges pendant les journées de réunions (nombreux sujets discutés avec des discussions riches et animées) que sur celui de la culture avec la visite de la cité de l'espace. Un remerciement également à nos collègues chirurgiens Adil Benlyazid et Sébastien Vergez.

La réunion a permis de discuter de l'élaboration d'un projet de Network de Phase 1 par l'intermédiaire d'un questionnaire et d'un programme de développement de l'induction. Ces réflexions doivent se poursuivre.

Cette réunion a été précédée de la première rencontre du conseil scientifique GORTEC-GETTEC réunissant les chirurgiens (Dominique De Raucourt, Stéphane Téman & suppléant François Janot), les oncologues médicaux (Joël Guigay, Jean Philippe Machiels & suppléant Lionel Geoffrois), les oncologues radiothérapeutes (Jean Bourhis, Yoann Pointreau & suppléant Étienne Bardet) et viendront s'y joindre les biostatisticiens puis idéalement radiologues, médecins nucléaires et anatomopathologistes. Les objectifs seront de voir et discuter en amont les propositions de projets afin de leur apporter un soutien, de réfléchir à des points de développement (tels qu'une réflexion sur l'intégration du statut HPV ou sa réalisation) et dans un premier temps de porter le projet de labellisation INCa d'un intergroupe GORTEC-GETTEC-GERCOR (ORL). Ce projet d'intergroupe a pour volonté de fédérer les groupes autour d'une expertise, d'un maillage francophone à la fois universitaire, hospitalier et libéral, d'une pluridisciplinarité et de valoriser un interlocuteur unique en cancérologie ORL vis-à-vis des instances.

Nous conserverons une véritable Une de couverture avec le concours de l'arrêt sur image comme pour le précédent numéro. Pour ce numéro, le cas d'un patient de Nantes inclus dans l'essai GORTEC 2007-01 a été retenu et l'imagerie de réévaluation de la patiente précédente est proposée.

**Le concours reste ouvert pour les prochains numéros.**

Ce journal N°5, comme les précédents, sera rapidement consultable sur le site internet du groupe ([www.gortec.org](http://www.gortec.org)) qui vous permet également de vous inscrire aux prochaines journées et de consulter les newsletters des essais en cours.

Cette nouvelle parution est l'occasion de faire un nouveau point sur les deux plus gros essais actuellement menés (Essais 2007-01 & 2007-02), de donner des nouvelles de l'essai 2010-02, d'officialiser les essais dans le cadre du PAIR VADS de l'INCa et également d'autres essais du groupe. Ce journal voit l'apparition d'une rubrique sur les « prochains rendez-vous importants en ORL » et sur les bonnes pratiques cliniques et aussi le retour d'un encart pour le REFCOR, le GETTEC et la SFCCF.

Nous reviendrons aussi sur les nouvelles publications du GORTEC puisque chaque journal est l'occasion de montrer la force de publication du groupe démontrant notre crédibilité et notre lisibilité.

À l'inverse, une décision d'arrêt de l'essai cavum NPC faute d'inclusion a été prise.

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

Nous aurons l'occasion de nous retrouver à Paris les 13 et 14 Décembre 2012 pour la réunion annuelle du GORTEC au décours de laquelle vous pourrez retrouver les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 6.

À marquer dans vos agendas le 45<sup>e</sup> congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale qui se tiendra cette année à Tours les 23 et 24 Novembre 2012.

Bonne lecture !

**Yoann Pointreau**  
Rédacteur en chef  
[pointr\\_y@yahoo.fr](mailto:pointr_y@yahoo.fr)

## PROGRAMME DES JOURNÉES DE MAI 2012

**Jeudi 24 Mai 2012**

**13h30 > 16h30**

### ESSAIS EN COURS

**Chairmen : Adil BENLYAZID et Michel RIVES**

- Résumé des publications récentes du GORTEC-GETTEC (J. Bourhis)
- Étude TPEX 1ère ligne métastatique et rechute (J. Guigay)
- Essai 2007-01 : Phase III Erbitux-RT +/- chimiothérapie (J. Bourhis)
- Essai 2007-02 : Phase III TPF + Erbitux-RT *versus* RT-CT (L. Geoffrois)
- Étude randomisée RT-CT +/- TPF induction cavum (J. Bourhis & J. Daoud)
- Carissa GORTEC 2004-02 (J. Thariat)
- Analyse de l'essai 3 bras (J. Bourhis)
- Étude randomisée de protection cutanée de l'effet de l'Erbitux par le RGTA (Y. Tao)
- Étude randomisée de réirradiation post-op (F. Janot)
- Réirradiation des tumeurs en place (L. Martin)
- Essai 2004-01 : IMRT (J. Bourhis)

**16h45 > 18h15**

### ESSAIS EN COURS (II) ET NOUVEAUX ESSAIS (I)

**Chairmen : Michel LAPEYRE et Olivier GALLOCHER**

- Essai 2010-02 : BIBW 2992 en traitement de maintenance après radiochimiothérapie post opératoire (S. Racadot)
- Observatoire de la toxicité du TPF (F. Rolland)
- Préservation laryngée : proposition nouvel essai (Y. Pointreau, F. Rolland & J.-L. Lefebvre)
- Propositions réflexion futures études
  - Programme de développement du TPA en induction (J. Bourhis)
  - Boost guidé par le PET à 40 Gy (G. Louvel)
  - Stéréo-RT des patients oligométastatiques (J. Bourhis)

**Vendredi 25 Mai 2012**

**8h30 > 12h30**

### ESSAIS EN COURS (III) ET NOUVEAUX ESSAIS (II)

**CHAIRMEN : SÉBASTIEN VERGEZ ET ANNE LAPRIE**

- Point journal du GORTEC (Y. Pointreau)
- Projets PAIR VADS :
  - Études ELAN sujets âgés (J. Guigay)
  - Étude CircuTeC (D. Cupissol)
  - ATRIX : Radiothérapie adaptée à l'imagerie avec replanification (R. de Crevoisier)
  - IMPATOX : étude de phase III, immunomodulatrice et mucite & QU@linut (P. Senesse & P. Boisselier)
- Proposition essai RCM1 hypofractionnée accélérée SMART (M. Lapeyre)
- Rappel des bonnes pratiques cliniques (MH. Calais-Girard)
- Observatoire Cétuximab (E. Bardet)
- Essai de phase II randomisée comparant deux schémas d'administration du CDDP+RTE en adjuvant postopératoire (S. Guihard)
- Présentation du QA mis en place (Y. Tao & N. Vintonenko)

**13h30**

### CLÔTURE DES JOURNÉES

# ESSAIS GORTEC 2007

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

## Étude GORTEC 2007-01

Jean BOURHIS  
bourhis@igr.fr

C'est une étude randomisée multicentrique de phase III évaluant 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 métastase et les toxicités précoces et tardives.

Le nombre de patients nécessaire est de 406 patients et les inclusions sont actives (en particulier à Lorient – Dr. C. Sire, au Havre – Dr. L. Martin et à l'Institut Gustave Roussy – Pr. J. Bourhis) avec plus de 300 patients randomisés à la fin mai 2012 (**figure 2**) dont 70 % avec une localisation oropharyngée et 19 % de lésion N2b.

Les compliances à la radiothérapie (85 % avec des interruptions de l'ordre de 1 à 3 jours principalement pour des raisons techniques ou de toxicités), à la chimiothérapie (75 % ont reçu 3 cycles et 19 % ont reçu 2 cycles) et au

## RANDOMISATION

**Bras A** : 70 Gy sur 7 semaines + Erbitux®  
+ 3 cures Carboplatine 70 mg/m<sup>2</sup>/  
j+5 Fluorouracile 600 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J-4

**Bras B** : 70 Gy sur 7 semaines  
+ Erbitux®

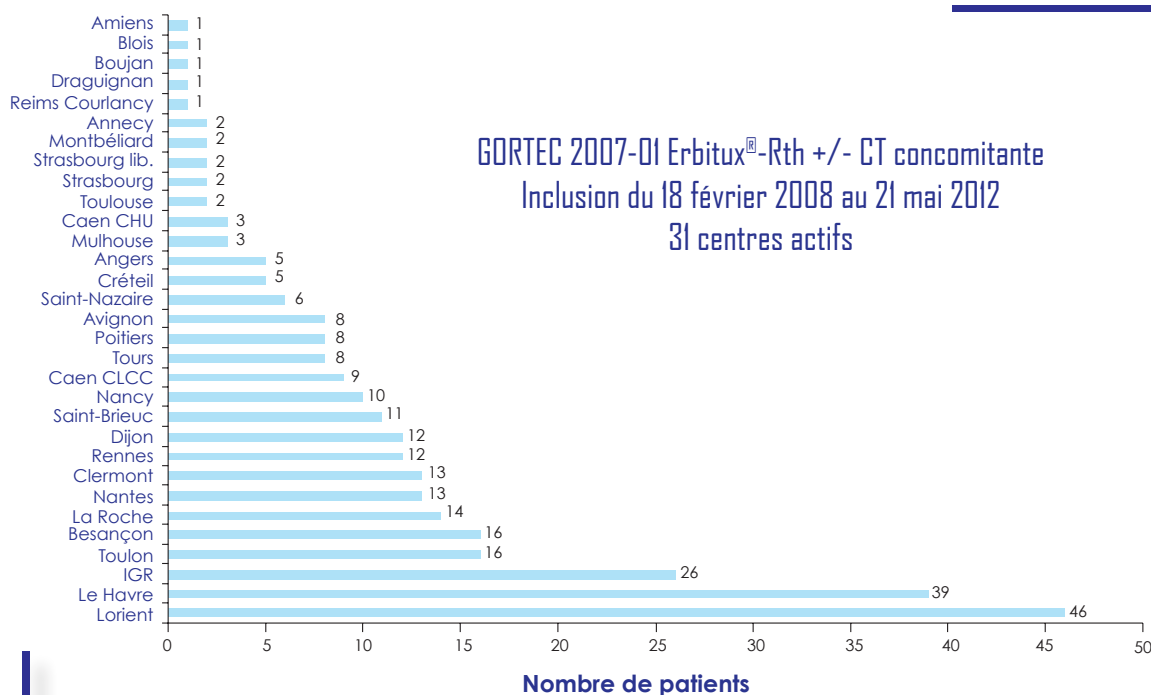
Semaines	S-1	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Jours	J-7	J0	J7	J14	J21	J28	J35	J42
Radiothérapie (Bras A et B)								
Erbitux® (Bras A et B)								
Carboplatine (Bras A)								
5-Fluorouracile (Bras A)								

cétuximab (88 % administré par rapport à la dose prévue) sont bonnes.

Environ 1/3 des patients sont traités en modulation d'intensité.

Les toxicités muqueuses de grade 3 et 4 sont d'environ 15 % plus élevées dans le bras d'association sans différence rapportée entre les bras en termes de dermoépidermite dans et en dehors du champ d'irradiation. Par contre, il y a significativement plus d'hospitalisation dans le bras avec chimiothérapie (42 %) que dans le bras Erbitux seul (20 %). Les discussions ont principalement porté sur le fait de l'importance de bien enregistrer les données au fur et à mesure et d'envoyer en temps réel les toxicités décrites car le suivi médian actuel est de 14 mois alors qu'il devrait être de 24 mois.

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



**Figure 2 :**  
Inclusions par centre dans l'essai GORTEC 2007-01 au 30 Novembre 2011



## Étude GORTEC 2007-02

Lionel GEOFFROIS

[l.geoffrois@nancy.unicancer.fr](mailto:l.geoffrois@nancy.unicancer.fr)

Il s'agit de la deuxième étude majeure menée par le groupe ; il s'agit d'un essai de phase III multicentrique randomisé, comparant une chimiothérapie d'induction par TPF (docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile) suivie d'une radiothérapie avec cétuximab versus une chimioradiothérapie concomitante d'emblée, chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolué inopérable avec une atteinte ganglionnaire évoluée  $\geq$  N2b cliniquement perceptible, ou N2c voire N3. Cet essai pose la question de l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction dans une population de patients ayant une maladie considérée non accessible à une chirurgie carcinologique. Il évalue la réponse des stades ganglionnaires avancés à la chimiothérapie d'induction en comparaison avec le bras chimioradiothérapie d'emblée considéré comme le standard, question qui n'était pas spécifiquement posée dans les autres essais TPF. L'objectif principal est la survie sans progression. Les objectifs secondaires sont le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, la survie globale, la survie sans progression locorégionale, la survie sans métastases, les toxicités aiguës et tardives.

Fin mai 2012, 252 patients ont été inclus sur les 360 prévus. Sur les 6 derniers mois le rythme moyen d'inclusions mensuelles était de 8 patients par mois. L'objectif attendu suite à la réunion du GORTEC serait d'inclure 10 patients par mois ce qui permettrait de fermer l'étude aux inclusions en avril ou mai 2013. Afin de pouvoir envisager une fin des inclusions au printemps 2013, nous invitons l'ensemble des investigateurs à poursuivre leur mobilisation. Une demande

de prolongation de la période d'inclusion jusqu'en juin 2013 a été faite aux autorités. Plus de vingt centres sont actifs dans cette étude, le top five du recrutement est composé des centres suivants : Le Havre, Caen (François Baclesse), Besançon, Caen (CHU) et Lorient. L'oropharynx représente la principale localisation tumorale avec 65 % suivi par l'hypopharynx (19 %) et la cavité buccale (12 %) et enfin le larynx (5 %). Il s'agit dans une très grande majorité de cas de tumeurs très évoluées : T4 = 49 %, T3 = 33 %, N3 = 22 %, N2c = 54 %, N2b = 27 %. Les 2 études présentées à l'ASCO posant des questions relativement similaires (DECIDE et PARADIGM) ont été fermées prématurément aux inclusions du fait d'un faible recrutement sans avoir pu atteindre leurs nombres attendus de patients. Ceci prouve le dynamisme du GORTEC et de ses investigateurs et doit nous encourager à inclure. Le monitoring est assuré par MH Calais-Girard et nous remercions tous les investigateurs de leur disponibilité pour ce monitoring. Nous tenons à rappeler l'importance des examens de suivi en particulier des évaluations cliniques ORL et des contrôles iconographiques prévus. Sans ces évaluations, nous ne pourrions répondre à la question de la survie sans progression qui est l'objectif principal. L'ensemble des examens de screening et les modalités de follow-up sont disponibles sur la plaquette de synthèse qui est disponible, n'hésitez pas à vous en procurer de nouveaux exemplaires auprès de M.-H. Calais-Girard (CHRU de Tours, fax : 02 47 47 60 12, mail : [rc.corad@chu-tours.fr](mailto:rc.corad@chu-tours.fr)).

Enfin nous rappelons qu'il est primordial de déclarer tous les SAE sur le formulaire spécifique et de l'adresser dans les 24 heures, après avoir eu connaissance de l'évènement, au centre de coordination. Comme pour l'étude GORTEC 2007-01 nous allons mettre en place une procédure de recueil du statut HPV des patients.

F. DROUET, Nantes  
E. BARDET, Nantes

**Franck DROUET**

[Franck.Drouet@ico.unicancer.fr](mailto:Franck.Drouet@ico.unicancer.fr)

**Étienne BARDET**

[etienne.Bardet@ico.unicancer.fr](mailto:etienne.Bardet@ico.unicancer.fr)

Il s'agit d'une étude de la toxicité dans et hors champs d'irradiation chez des patients porteurs de cancers de la sphère ORL localement avancés traités par l'association concomitante radiothérapie-cétuximab. Entre juin 2007 et octobre 2009, 78 patients provenant de 12 centres différents ont été inclus. Il s'agissait de patients essentiellement masculins (73/5), en bon état général (OMS 0-1 n=68/78), avec un âge médian de 69 ans [41,82]. Sur le plan carcinologique, les patients étaient porteurs de tumeurs essentiellement de l'oropharynx et de la cavité buccale (69 %, 54/78), le reste correspondant à des tumeurs du pharyngolarynx (31 %, 23/78) et à une polyadénopathie cervicale sans primitif. Ces tumeurs étaient de type localement avancées avec 70 % de stade IV (55/78), 24 % de stade III (19/78) et 6 % de stade II (4/78). L'irradiation externe de la sphère cervicofaciale a été réalisée aux photons de haute énergie (4 à 6 MV), selon une technique conformationnelle dans 65 % des cas (51/78), en modulation d'intensité dans 26 % des cas (20/78), et en technique classique 2D dans 9 % des cas (7/78). Le traitement concomitant par cétuximab a consisté en une dose de charge de 400 mg/m<sup>2</sup> réalisée

## COHORTE CÉTUXIMAB

une semaine avant le début de l'irradiation, puis des perfusions hebdomadaires de 250 mg/m<sup>2</sup> tout au long des 7 semaines de traitement. La toxicité aiguë du traitement a consisté en la survenue d'une radiodermite de grade III-IV dans 51 % des cas (39/78), d'une radiomucite de grade III-IV dans 56 % des cas (43/78), et de rash acnéiformes (hors champs d'irradiation) de grade III dans 12 % des cas (9/78). La compliance à la radiothérapie a été marquée par la survenue d'interruptions de traitement dans 68 % des cas (53/78), dont 13 % (10/78) de façon définitive avec un traitement incomplet. Les causes de ces interruptions ont été : 55 % (29/53) pour toxicités de grade III-IV, 36 % (19/53) pour des raisons techniques-logistiques, 5 % (3/53) pour poursuite évolutive ou décès non toxique, 4 % pour autres causes. À noter que la radiodermite a été impliquée dans 82 % (24/29) des interruptions pour toxicités. Toutes les toxicités de grade III-IV ont cicatrisé en 6 semaines. Lors de l'évaluation à 3 mois, 58 % des patients sont en rémission complète (45/78), 7 % sont en réponse partielle/stabilisation (5/78) et 16 % sont en poursuite évolutive (13/78). La radiodermite induite dans le champ d'irradiation par l'association concomitante radiothérapie-cétuximab est potentiellement limitante, car elle peut conduire à des interruptions fréquentes voir des arrêts de traitement. Elle nécessite donc une prise en charge spécifique afin d'améliorer la compliance au traitement.

# ESSAI GORTEC 2010-02

## BIBW 2992 (AFATINIB)

S. RACADOT, Lyon

**Séverine RACADOT**

severine.racadot@lyon.unicancer.fr

C'est un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité du BIBW 2992 (afatinib) en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. Fin mai 2012, il y avait 13 conventions signées sur 23 centres participants au protocole avec 5 centres ouverts. Les mises en place sont prévues pour les 8 centres en juin. Début mai 2012, il y avait 4 patients inclus dont 2 randomisés dans 2 centres différents. On rappelle que l'objectif principal de l'étude est de démontrer la supériorité d'un traitement de maintenance de 12 mois par BIBW 2992 par rapport à un placebo, après une radiothérapie et chimiothérapie concomitante par Cisplatine, sur l'amélioration du taux de survie sans maladie (DFS) à 2 ans.

### Les modalités de traitement sont les suivantes :

– Dans le bras expérimental : radiothérapie associée à une chimiothérapie par Cisplatine, administré par voie IV à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> 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, administré par voie IV à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> 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 3).

### 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 antiémétique 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 avec leurs fréquences sont les suivants :

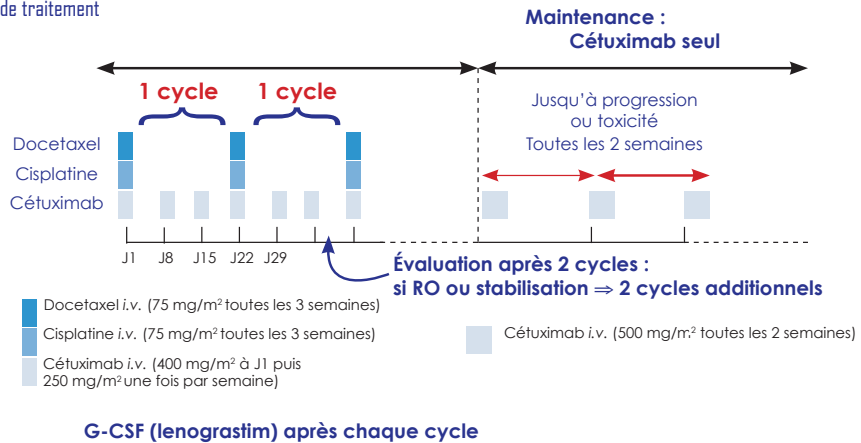
- Diarrhée : 73 % (16 % de grade 3 ou 4).
  - Rash cutané : 46 % (9 % de grade 3 ou 4).
  - Mucite : 21 % (9 % de grade 3 ou 4).
  - Déshydratation liée à la diarrhée : 13 % (8 % de grade 3 ou 4).
  - Nausées et vomissements de grade 3 ou 4 : moins de 2 %.
- Le suivi par imagerie comporte un premier 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 sera effectué par le QA GORTEC : il s'agit d'un contrôle a posteriori des dossiers via le site internet. Il reste encore à mettre en place une étude concernant la recherche de HPV pour les tumeurs de l'oropharynx.

**Figure 3 :**  
Design de l'essai  
GORTEC 2010-02



**Figure 4 :**  
Schéma de l'étude  
GORTEC 2008-03

**Essai GORTEC 2008-03 TPEX**  
Schéma de traitement



**Joël Guigay**  
joel.guigay@igr.fr

L'étude TPEX a été conçue pour réfléchir à une alternative au schéma « EXTREME » en première ligne. Cette étude a fait l'objet d'une communication orale lors du dernier congrès américain de cancérologie ( ASCO 2012) et nous ne pouvions manquer de souligner les résultats. Les seules approches qui se sont avérées positives et rapportées à ce congrès sont les modifications du traitement standard de première ligne de rechute à base de platine et cétuximab, en remplaçant notamment le 5FU par le docetaxel dans le schéma TPEX de l'essai GORTEC 2008-03, dont les conclusions ont été rapportées par le Pr. Joël Guigay lors de la session orale au nom du GORTEC. Dans cette étude de phase II, qui a impliqué 12 centres français et belges, l'idée était de tester une nouvelle combinaison avec docetaxel, cisplatine, et cétuximab en première ligne de rechute et/ou métastatique (R/M). La chimiothérapie était administrée

tous les 21 jours jusqu'à 4 cycles et suivie en cas de réponse ou de stabilisation par une injection de cétuximab à 500 mg/m<sup>2</sup> tous les 14 jours (**figure 4**).

Cinquante-quatre patients ont été inclus, de PS inférieur à 2,60 % en rechute locorégionale et métastatique, aucun n'avait reçu de cétuximab au préalable, et 40 % avaient déjà reçu du cisplatine lors du traitement à visée curative. La tolérance du traitement a été bonne avec 8 *rashs* cutanés et 3 réactions d'hypersensibilité de grade III. Sur le plan hématologique, sous administration systématique de G-CSF et sur l'ensemble des cycles, seulement 3 neutropénies fébriles ont été notées. Ont été observés 3 décès non liés au cancer : une embolie pulmonaire précoce, un sepsis après pose de gastrostomie et une pneumonie pendant la maintenance. La dose intensité de la chimiothérapie et du cétuximab en maintenance a été de plus de 97 %. Les résultats en termes de taux de réponse sont résumés dans les **figures 5 et 6**.

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 %. En ITT, le taux de meilleure réponse objective globale confirmée à 6 semaines était de 46 %. À noter qu'une réponse complète et une réponse partielle ont été constatées pendant la période de maintenance. 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 (**figures 7, 8 et 9**).

Ces résultats se comparent donc très favorablement avec les données de l'essai EXTREME qui avaient consacré la triple association sels de platine-5 FU et cétuximab.

**Figure 5 :**  
Taux de réponse  
des patients  
évaluables dans  
l'essai GORTEC  
2008-03

**Essai TPEX**  
Taux de réponse -  
patients évaluable

	Taux de réponse à 12 semaines (après 4 cycles) n=54 (%)	Taux de meilleure réponse observée (y compris maintenance) n=54 (%)	Taux de meilleure réponse globale (y compris maintenance) n=54 (%)
Réponse complète	0	1 (1,9 %)	1 (1,9 %)
Réponse partielle	24 (44,4 %)*	28 (51,9 %)	24 (44,4 %)
Stabilité	19 (35,2 %)*	21 (38,9 %)	18 (33,3 %)*
Contrôle de la maladie (CR + PR + SD)	43 (79,6 %)	0 (92,6 %)	43 (79,6 %)
Progression	5 (9,3 %)	2 (3,7 %)	5 (9,3 %)
Inévaluable pour la réponse	6 (11,1 %)	2 (3,7 %)	6 (11,1 %)



### Essai TPEX

Taux de réponse - population totale en ITT (n=54)

	Taux de réponse à 12 semaines (après 4 cycles) n=48 (%)	Taux de meilleure réponse observée (y compris maintenance) n=52 (%)
Réponse complète	0	1 (1,9%)
Réponse partielle	24 (50,0%)*	28 (53,8%)
Stabilité	19 (35,2%)*	21 (40,4%)
Contrôle de la maladie (CR + PR + SD)	43 (89,6%)	50 (96,1%)
Progression	5 (10,4%)	2 (3,8%)

### Figure 6 :

Taux de réponse en intention de traiter dans l'essai GORTEC 2008-03

Outre son efficacité, le protocole de chimiothérapie (hors cétuximab) utilisé dans le TPEX est plus court qu'un schéma EXTREME (4 mois vs 6 mois) et le nombre de jours de traitement par cycle est également moindre (3 j vs 8 j). Enfin, l'entretien par cétuximab est réalisé tous les 15 jours contre toutes les semaines dans le schéma EXTREME.

Comme l'a souligné le « discutant » après la présentation orale, ces résultats sont donc très encourageants, en termes de tolérance, de taux de réponse et de survie, laquelle dépasse enfin l'année, ce qui permet de considérer le schéma TPEX comme une alternative en première ligne de R/M, notamment en cas de contre-indication au 5-FU. L'étape suivante en première ligne de R/M devrait

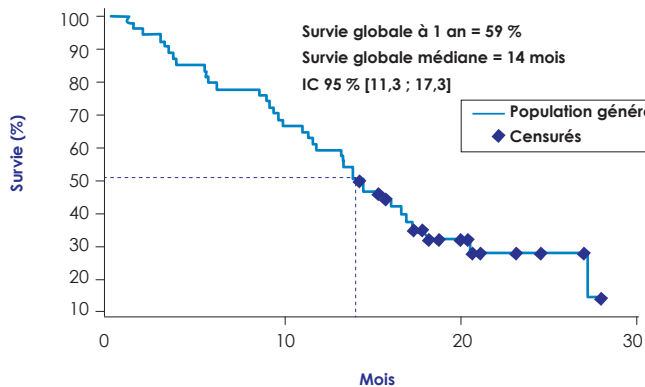
être logiquement une phase III comparant TPEX et EXTREME pour montrer la supériorité de cette nouvelle association avec taxane, en termes d'efficacité et qualité de vie. Avec un niveau de contrôle tumoral de 90 % après seulement 4 cycles de combinaison TPEX, un des enjeux est maintenant de trouver le moyen d'augmenter la durée de survie sans progression pendant la maintenance, puisqu'elle est de 4 mois en moyenne après l'arrêt de la chimiothérapie. L'ajout du cilengitide au cétuximab, une anti-intégrine, était une des pistes envisagées mais les résultats, négatifs, de l'essai ADVANTAGE rapportés à ce congrès doivent faire envisager d'autres combinaisons pour contourner les mécanismes de résistance aux anti-EGFR.

### Figure 7 :

Survie globale en intention de traiter dans l'essai GORTEC 2008-03

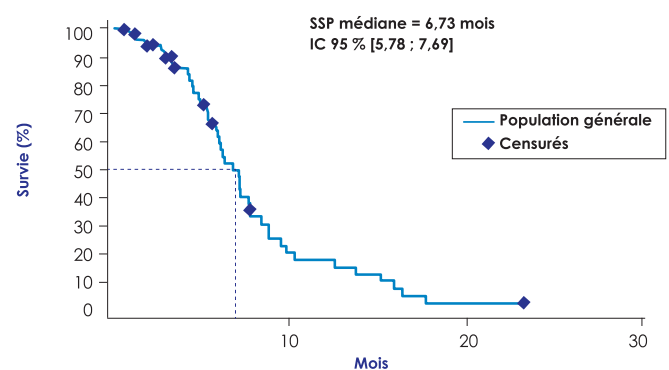
### Essai TPEX

Efficacité : survie globale - population en ITT (n=54)



### Essai TPEX

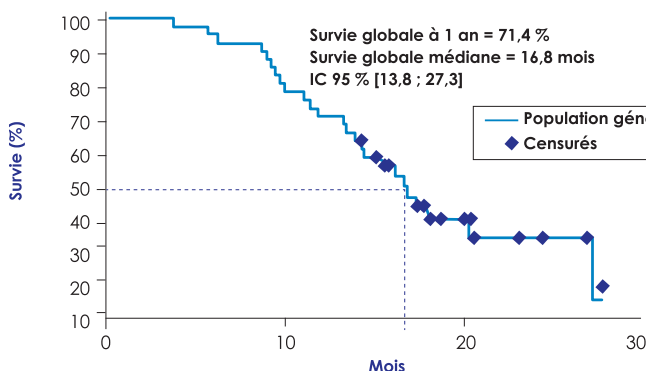
Survie sans progression - population en ITT (n=54)



### Essai TPEX

Efficacité : survie globale

Patients qui ont pu débuter la maintenance (n=42 - 77,8 % de la population en ITT)



### Figure 8 :

Survie sans progression en intention de traiter dans l'essai GORTEC 2008-03

### Figure 9 :

Efficacité en survie globale dans l'essai GORTEC 2008-03

**Nadejda VINTONENKO**  
nadejda.vintonenko@igr.fr

Il s'agit d'un essai destiné à comparer l'IMRT et cisplatine concomitant versus la radiothérapie conventionnelle et cisplatine concomitant pour les carcinomes épidermoïdes des VADS de stade III et IV.

Actuellement 109 patients sur les 310 patients prévus initialement ont été inclus. Sur les 16 centres ouverts, 6 centres sont actifs. Seul IGR a inclus des patients au cours des 6 derniers mois.

Le rythme d'inclusion dans l'essai est beaucoup plus lent que prévu.

Nous souhaitons fermer les centres inactifs et ouvrir de nouveaux centres motivés pour participer à l'essai. Mais inclure encore 200 patients d'ici la fin 2013 ne paraît pas un objectif atteignable. Il ne nous paraît donc pas possible de maintenir le « taux de contrôle locorégional » comme critère de jugement principal de l'essai. Nous proposons de le remplacer par un des critères secondaires : la toxicité salivaire à 2 ans évaluée par l'échelle RTOG.

Afin de mettre en évidence une diminution de la toxicité salivaire, de grade supérieur ou égal à 2, de 55 % à 30 % à 2 ans avec l'IMRT, avec une puissance de 90 %, il faut inclure 160 patients au total.

Avec ce nombre de sujets inclus, la puissance de l'étude pour le critère de contrôle local (HR de 0.56 avec l'IMRT) sera de l'ordre de 65 % à 70 % pour un test unilatéral à 5 %. Poursuivre l'essai jusqu'à l'inclusion de 160 patients peut donc permettre d'apporter des informations intéressantes et bien contrôlées sur l'intérêt de l'IMRT dans cette indication en termes de préservation salivaire et de contrôle local.

**Cette proposition fait l'objet du nouvel amendement qui vient d'être soumis aux instances réglementaires et qui porte sur d'autres éléments tels que :**

- La prolongation de la période d'inclusion dans l'étude jusqu'au 31 décembre 2013 ;

- La suppression de deux critères d'inclusion:

- le contournage avant randomisation des CTV1 et 2 : cette démarche introduit un retard dans la mise en route du traitement qui paraît inacceptable, la comparabilité reste tout de même possible si le contournage est fait après la randomisation ;

- et la scintigraphie salivaire en raison d'impossibilité de la réaliser dans certains centres ; la

scintigraphie reste tout de même demandée mais n'est plus bloquante pour l'inclusion des patients. Ces deux actions doivent permettre de faciliter le recrutement et permettre de terminer cette étude dans de meilleures conditions.

- Autorisation de la technique d'archthérapie, fréquemment présente dans les centres participants, comme une possible alternative de l'IMRT ;

**Les autres changements importants à signaler sont :**

- Le circuit de la déclaration des événements indésirables graves est modifié et le formulaire de la déclaration d'événements indésirables graves est remplacé par la nouvelle version ;

- Le Contrôle Qualité de Radiothérapie est assuré à présent par la cellule Assurance Qualité du GORTEC qui a été mise en place récemment ;

- L'étude de Qualité de vie ne pouvant plus être prise en charge par le Dr. Guérif du CHU de Poitiers, elle sera gérée et analysée comme le reste de l'essai dans le service de Biostatistique et d'Épidémiologie de l'Institut Gustave Roussy (responsable de l'analyse : Anne Aupérin).

- L'ARC promoteur de l'étude devient Nadejda Vintonenko à Villejuif.

- L'évaluation économique va être supprimée des objectifs de l'essai, cette étude n'étant plus pertinente actuellement.

La liste des centres et des investigateurs est mise à jour : sur 16 centres déclarés, 8 centres ont été fermés en raison de l'absence d'inclusions et de leur impossibilité à participer à l'étude.

6 nouveaux ont fait part de leur motivation pour participer à l'essai et de leur possibilité d'inclusion ; leur participation est en attente d'être validée par le CPP.

Malgré la lenteur des inclusions et les relatives difficultés à recruter des patients dans l'étude, il faut néanmoins souligner que cet essai randomisé est absolument unique sur le plan international.

En effet, aucune étude de ce type n'a été réalisée ou est actuellement en cours.

Or cette étude va générer un niveau de preuve 1 pour une nouvelle technologie de radiothérapie qu'est l'IMRT et qui est de plus en plus largement diffusée malgré le manque de preuves cliniques de niveaux 1 ou 2. Dans ce contexte, il est donc essentiel de pouvoir terminer cette étude dont les résultats seront très utiles à la communauté médico-scientifique.

# ESSAIS DE RÉIRRADIATION DEUX ÉTUDES

F. JANOT, Villejuif  
L. MARTIN, Le Havre

François JANOT

janot@igr.fr

Laurent MARTIN

laurent.martin76@yahoo.ca

Il s'agit de deux essais difficiles à conduire en termes d'inclusion mais 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 aéro-digestives 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.

On espère une meilleure efficacité carcinologique dans le bras expérimental par diminution de la durée totale du traitement, avec des séquelles tardives moins importantes du fait de l'hyperfractionnement et de l'utilisation du cétuximab. 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. Les résultats de toxicité aiguë concernant les patients de la première étape (plan de Simon) de la phase 2 randomisée seront disponibles en septembre 2012. Le nombre de patients inclus est de 28 en 2 ans ce qui est encourageant mais insuffisant.

## Étude 2008-01

Globalement 30 % des patients traités pour une tumeur épidermoïde des VADS présentent une récurrence locorégionale, proportion qui monte à 50 % pour les stades III-IV. Seuls 15 % de ces récurrences peuvent faire l'objet d'une intervention chirurgicale, traitement qui a longtemps été considéré comme le seul curateur. Pour les 85 % restants, la chimiothérapie ou la radiochimiothérapie sont proposées dans une perspective qui fut autrefois uniquement palliative et

que l'on considère aujourd'hui comme palliativo-curatrice. En effet, parmi les différents protocoles d'association de radiothérapie et de chimiothérapie étudiés, un certain nombre, notamment ceux délivrant une irradiation en *split course*, ont permis d'obtenir de longues survies, objectivées par des taux de survie supérieurs à 20 % à 2 ans. Le protocole de référence de la réirradiation reste le protocole de VOKES délivrant des doses de 12 à 15 Gy par semaine, en bifractionné, associé à une combinaison de 5 FU – Hydroxyurée, en *split course* laissant entre les semaines de traitements une semaine de repos. Ce traitement s'étale donc sur 6 à 8 semaines. Toute les tentatives de majorer l'intensité de la chimiothérapie se sont soldées par une toxicité accrue contrebalançant une meilleure efficacité. L'idée du GORTEC dans l'essai 2008-01 a été d'étudier la faisabilité d'une association de radiothérapie qui délivrerait une dose curative, 66 Gy, toujours en bifractionné, mais sans *split course* pour raccourcir l'étalement. En effet, les 66 Gy sont délivrés en 5 semaines et demie. Par ailleurs le cétuximab ayant l'AMM pour l'association à la radiothérapie des tumeurs non opérables, il remplace dans ce protocole le 5 FU Hydréa. 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. Cet essai a été ouvert en octobre 2010 et la période d'inclusion prévue était de 2 ans. Malheureusement, après 18 mois d'ouverture avec 15 centres, seuls 16 patients ont été inclus (figure 10). Le faible rythme d'inclusions est menaçant pour la poursuite de cet essai. Ce problème est rencontré dans toutes les études s'intéressant à la réirradiation menant le plus souvent à une clôture prématurée tant dans des essais du GORTEC que des essais du RTOG. Cependant, il s'agit là d'un essai de phase II, sans randomisation, ce qui devrait faciliter les inclusions. La réalisation d'études évaluant les nouvelles techniques comme la stéréotaxie dans cette indication avec un bon rythme d'inclusion montre que cet essai pourrait parfaitement être réalisable vu le nombre de centres volontaires. Trois nouveaux centres vont ouvrir (Le Mans, Poitiers et Lorient) et il suffirait que chaque centre inclue 2 patients dans les 6 mois qui viennent pour que nous atteignons le nombre de patients souhaités (61) ; DEUX patients. Pensez-y !

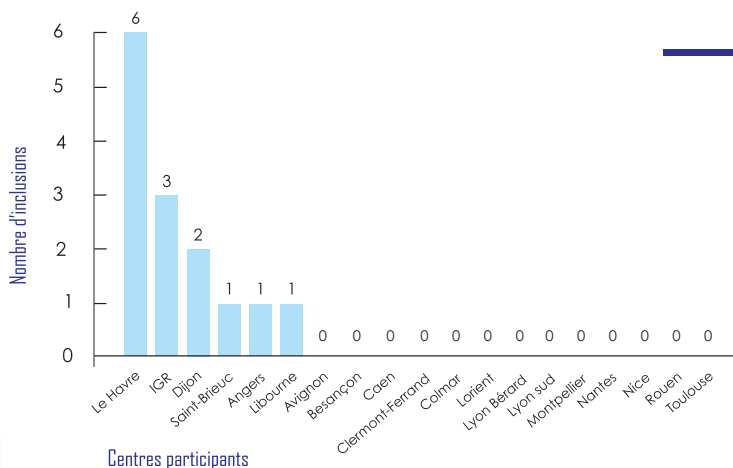


Figure 10 :  
Inclusions dans  
l'essai GORTEC  
2008-01 fin Mai 2012

Y. POINTREAU, Tours  
J.-L. LEFEBVRE, Lille  
F.ROLLAND, Nantes

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

Suite aux résultats de l'étude GORTEC 2000-01 et de l'essai TREMPIN, et sur les nouvelles données de la littérature, le GORTEC veut lancer un nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTO. De longues discussions ont eu lieu et le design semblait validé pour débiter un essai de phase III randomisé s'adressant aux patients porteurs d'un carcinome épidermoïde confirmé par biopsie du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N3 résécables, sans métastase à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une laryngectomie totale. Les patients pourront avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1. L'objectif principal serait la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-oesophagienne. Seront considérés comme événements : un décès de toute cause, une laryngectomie totale, une trachéotomie pendant plus

## ÉTUDE SALTO FUTURE ÉTUDE DE PRÉSERVATION LARYNGÉE

de 24 mois, un tube gastrique pendant plus de 24 mois ou une récurrence locale non accessible à un rattrapage. Les objectifs secondaires seront la survie globale, la survie sans récurrence, le contrôle locorégional, le taux de préservation laryngée, la faisabilité et morbidité de la chirurgie de rattrapage, la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-oesophagienne et la qualité de vie pendant et après traitement. L'idée était de comparer le bras standard validé par l'essai GORTEC 2000-01, à savoir une chimiothérapie d'induction par 3 cycles de TPF (docétaxel à 75 mg/m<sup>2</sup> à J1, cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 et 5FU à 750 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de J1 à J5) suivie, en cas de réponse objective, d'une radiothérapie exclusive (dans le cas inverse, la chirurgie initialement envisagée sera réalisée) avec un bras expérimental incluant du cétuximab durant l'induction, durant la radiothérapie et de faire une phase de maintenance. Malheureusement, le projet n'a pas été soutenu par les laboratoires Merck Serono conduisant le groupe à abandonner ce projet en l'état. Il faut maintenant conduire de nouvelles réflexions pour rebondir sur un nouveau projet de phase II ou de phase III, moins onéreux en l'absence de soutien industriel ou avec un autre partenaire. Cela fera l'objet de discussion lors de la prochaine réunion.

D. DE RAUCOURT, Caen

**Dominique DE RAUCOURT**  
d.de.raucourt@baclesse.fr

Il s'agit d'un programme de réflexion autour d'étude de préservation pour les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx utilisant une chimiothérapie d'induction associant Taxotère, sels de platine et antiEGFR. Le GORTEC et le GETTEC souhaitent depuis plusieurs années initier une étude de préservation par chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx. Le rationnel de cette étude serait 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. Aucune étude contrôlée permettant de proposer cette approche n'a été jusqu'à présent effectuée pour les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (cf. *Journal du GORTEC* N°1). Les difficultés de financement d'une telle étude n'ont pas permis sa mise en route jusqu'à présent. Par ailleurs, dans les carcinomes épidermoïdes des VADS, il existe dans plus de 95 % des cas une surexpression des récepteurs à l'EGF et des publications récentes montrent l'intérêt d'ajouter un antiEGFR à la chimiothérapie associant Docetaxel et cisplatine (étude TPEx, *J Clin Oncol* 30, 2012 suppl; abstr 5505). L'Afatinib ou BIBW 2992, inhibiteur irréversible d'HER1 (ou EGFR) et d'HER2, a déjà été testé en ORL avec une supériorité d'efficacité sur le cétuximab chez les patients réfractaires à la chimiothérapie. Le profil de tolérance semblait acceptable. 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 :  
- 1<sup>re</sup> étape : essai de phase I réalisant une chimiothérapie

## LE PROGRAMME TPA GORTEC-GETTEC

d'induction associant Docetaxel, 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.  
- 2<sup>e</sup> 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.  
- 3<sup>e</sup> 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.

L'année dernière, l'INCa a mis en oeuvre un Programme d'Actions Intégrées de Recherche (PAIR) qui a pour objectif de soutenir l'ensemble des dimensions et questions de recherche dans le cadre d'une pathologie. Après le cancer colorectal en 2007, les lymphomes en 2008, le carcinome hépatocellulaire en 2009 et le cancer de la prostate en 2010, le PAIR ciblait les cancers des VADS. Les objectifs majeurs de ce programme sont, d'une part, une meilleure compréhension des mécanismes concourant au développement des cancers des VADS et, d'autre part, le développement d'innovations diagnostiques et thérapeutiques. Dans ce cadre, plusieurs projets du GORTEC ont été acceptés et sont en train de voir le jour dont les 3 suivants acceptés.

## 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 (*ELdery heAd and Neck cancer*) qui est en phase de lancement (objectif de démarrage des inclusions pour décembre 2012), a pour objectif de proposer, un traitement personnalisé, après évaluation gériatrique, aux patients âgés de 70 ans ou plus, atteints de cancer épidermoïde inopérable de la tête et du cou. Cette étude est coordonnée par le Pr. Joël Guigay.

Le principe de l'étude ELAN est résumé dans la **figure 11** et s'articule en plusieurs études

– ELAN-ONCOVAL : évaluation de la fragilité des patients âgés de plus de 70 ans atteints de cancer ORL chez les patients susceptibles d'être éligibles pour les essais ELAN (coordinateur : Dr. Cécile Mertens, [c.mertens@bordeaux.unicancer.fr](mailto:c.mertens@bordeaux.unicancer.fr)).

– ELAN-RT : étude randomisée comparant deux schémas de radiothérapie chez les patients âgés fragiles, en situation localement avancée et avec une indication de radiothérapie. Les patients non fragiles (*fit*) ne sont pas inclus et sont

traités selon le standard du centre (investigateur principal : Dr. Cécile Ortholan, [cecile.ortholan@chpg.fr](mailto:cecile.ortholan@chpg.fr)).

– Phase II ELAN-FIT (Investigateur principal : Dr. Hervé Le Caer, [herve.lecaer@ch-draguignan.fr](mailto:herve.lecaer@ch-draguignan.fr)) et phase III ELAN-UNFIT (investigateur principal : Pr. Joël Guigay, [guigay@igr.fr](mailto:guigay@igr.fr)) : En situation de rechute et/ou métastatique, en première ligne, selon le statut de fragilité.

Le statut HPV sera déterminé chez les patients avec cancer oropharyngé inclus dans les essais.

### ELAN-ONCOVAL

Avec le groupe GERICO, représenté notamment par Cécile Mertens et Emmanuel Blot, le test de fragilité gériatrique adapté aux patients cancéreux ORL et le protocole de l'étude ELAN-ONCOVAL ont été finalisés. Le projet vient d'être déposé en étude de soins courants au CPP le 10 juillet 2012. Il s'agit d'une étude portant sur une évaluation gériatrique simplifiée réalisée par les oncologues avant traitement carcinologique par radiothérapie ou chimiothérapie chez les sujets âgés de 70 ans ou plus présentant un cancer épidermoïde inopérable de la tête et du cou.

L'objectif principal est d'étudier la faisabilité d'une évaluation gériatrique simplifiée réalisée par les oncologues et les objectifs secondaires de comparer les propositions thérapeutiques faites après les différentes évaluations

### ELAN-ONCOVAL

- 1) **Consultation Oncologique de screening – 1<sup>re</sup> proposition thérapeutique**
  - Vérification des critères d'inclusion dans ELAN-ONCOVAL
  - Note d'information ELAN-ONCOVAL et recueil de la non opposition
- 2) **Si accord, inclusion dans protocole ELAN-ONCOVAL**
  - Recueil 1<sup>re</sup> proposition thérapeutique – Réalisation questionnaire G8 et recueil 2<sup>e</sup> proposition thérapeutique
  - Réalisation Test de Fragilité Gériatrique GERICO : classement *fit* et *unfit* et recueil 3<sup>e</sup> proposition thérapeutique
  - +/- selon les centres : Consultation Gériatrique sous 15 jours et recueil 4<sup>e</sup> proposition thérapeutique
- 3) **Consultation de proposition thérapeutique oncologique définitive**  
Selon la situation curative ou palliative, et les résultats des tests :

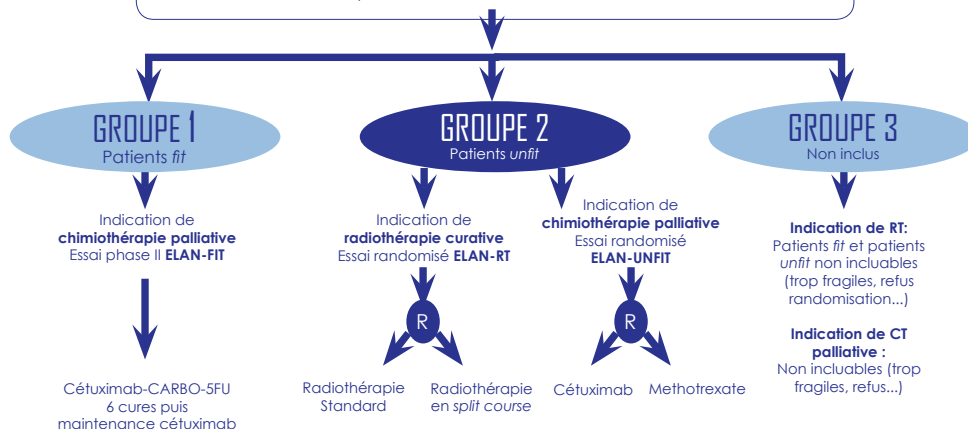


Figure 11 :  
Schéma du projet ELAN



(évaluation oncologique seule ; évaluation oncologique + test G8 ; évaluation oncologique + évaluation gériatrique faite par l'oncologue ; évaluation oncologique + évaluation gériatrique faite par l'équipe gériatrique (facultative), d'étudier les performances du G8 chez les patients ayant un carcinome des VADS pour prédire l'existence d'une fragilité gériatrique, de décrire les interventions proposées après l'évaluation des critères gériatriques (interventions d'autres spécialistes (nutritionniste, psychiatre, psychologue, neurologue, cardiologue, kinésithérapeute, algologue, assistante sociale...), modification des traitements non carcinologiques) et d'évaluer le maintien de l'autonomie, évaluée par l'ADL, en cours et après le traitement carcinologique. Les critères d'inclusion seront les suivants :

- Sujet âgé de 70 ans ou plus.
- Porteur d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé relevant d'un traitement par radiothérapie ou métastatique/en récurrence non accessible à un traitement locorégional curatif relevant d'un traitement par chimiothérapie.
- Patient susceptible d'être éligible pour les essais ELAN-RT, ELAN-FIT ou ELAN-UNFIT.

Les critères d'exclusion seront les suivants :

- Personne privée de liberté ou sous tutelle.
- Présence d'une (de) condition(s) neuropsychologique, familiale, sociale, ou géographique, pouvant gêner le bon déroulement de l'étude.
- Patient ayant exprimé son opposition à la participation à cette étude.

Les questionnaires et tests étudiés seront :

- Test de fragilités gériatriques défini par le GERICO.
- Évaluation socio-économique.
- Échelle *Activities in Daily Living* (ADL).
- Évaluation des troubles locomoteurs.
- *Mini-Mental State Examination* (MMSE).
- *Geriatric Depression Scale-4* (GDS-4).
- Indice de Charlson.
- Test de dépistage gériatrique G8.

L'inclusion de 426 patients est nécessaire au total dans les 3 essais et on estime qu'environ 800 patients devront avoir une évaluation gériatrique dans le cadre d'ELAN-ONCOVAL. La durée d'inclusion est définie sur 5 ans avec une durée maximale de suivi de 1 an soit une durée globale de l'étude de 6 ans nécessitant 30 centres inclueurs. Dans les centres où il y a une équipe gériatrique, une évaluation gériatrique approfondie (EGA) sera également réalisée. Un document papier servira de support pour les tests d'évaluation gériatrique qui seront réalisés par les médecins ou le personnel paramédical formé, et un CRF électronique sera rempli par les ARC. Une première phase test d'apprentissage va être réalisée dès à présent dans les centres des coordonnateurs.

Une réunion d'investigateurs lors de la prochaine réunion du GORTEC est prévue pour que les gériatres du GERICO expliquent les modalités de réalisation des tests et fassent part de leur expérience.

## ELAN FIT

La mise en place de l'étude GORTEC ELAN-FIT entre dans sa phase finale, le protocole étant définitivement finaliser. Il s'agit d'une étude multicentrique ouverte de phase II dans les cancers récidivants ou métastatiques Tête et Cou chez le sujet âgé de type indépendant évaluant l'association Carboplatine, 5-Fluorouracile et cétuximab après évaluation gériatrique. Le nombre de patients à inclure est de 82. Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Âge supérieur ou égal à 70 ans.
- Classés comme « fit » au test de dépistage des fragilités gériatriques.
- Espérance de vie supérieure à 12 semaines.

- Clearance de la créatinine  $\geq 45$  ml/mn calculée d'après la formule de MDRD.

- Consentement éclairé informé, écrit et signé.

- Fonction hématologique normale (nombre absolu de neutrophiles  $> 1.5 \times 10^9/l$  et/ou plaquettes  $> 100 \times 10^9/l$ , hémoglobine  $> 9,5$  g/dl).

- Fonction hépatique avec bilirubine  $< 1,25$  LNS, SGOT/SGPT  $< 5N$  et PAL  $< 5N$ .

- PS  $< 2$ .

- Métastases cérébrales autorisées si asymptomatiques.

- Carcinome épidermoïde Tête et cou prouvé cytologiquement ou histologiquement, en rechute ou métastatique (métastases viscérales ou récurrence non accessible à un traitement locorégional curatif, chirurgie de la tumeur primitive récusée en raison de l'extension locale (évidement ganglionnaire autorisé) et radiothérapie de la tumeur primitive récusée (ou déjà effectuée) en raison de l'extension métastatique et absence d'indication à une réirradiation de la tumeur primitive.

- Présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST par scanner ou IRM.

Le traitement repose sur le carboplatine administré à la dose AUC 5, le 5-Fluorouracile administré en continu de J1 à J4 à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> par jour. Pendant toute la durée de la chimiothérapie, le cétuximab sera administré une fois par semaine à la dose de 400 mg/m<sup>2</sup> à la semaine 1, puis à la dose de 250 mg/m<sup>2</sup> pour les semaines suivantes. Le traitement par cétuximab 500 mg/m<sup>2</sup> sera poursuivi après la chimiothérapie à raison d'une administration tous les 15 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

## ELAN-UNFIT

Il s'agit de l'étude randomisée comparant la survie sans échec des patients âgés fragiles (*unfit*) atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique traités par cétuximab ou par méthotrexate. L'objectif principal est de déterminer la supériorité du cétuximab sur le méthotrexate en première ligne de traitement chez des patients âgés fragiles (*unfit*) atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en récurrence ou métastatique, en termes de survie sans échec (survie sans arrêt du traitement pour progression ou toxicité ni perte d'autonomie). Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans progression, la meilleure réponse observée (RECIST), les toxicités selon l'échelle CTC-NCI V4, la qualité de vie et les critères d'évaluation gériatriques (G8). Les patients seront randomisés par IVRS/IWRS (*Interactive Voice/Web Response Service*) suivant un rapport de 1:1 et seront traités en ouvert soit par le cétuximab, soit par le méthotrexate. Un total de 164 (82/bras) patients sera randomisé.

La randomisation sera stratifiée en fonction de :

- L'âge :  $< 80$  ans vs  $\geq 80$  ans.

- PS: 0-1 vs 2.

- L'albuminémie:  $> 34$  g/L vs  $< 34$  g/L.

- Le type d'évolution: progression LR vs métastatique seule.

- Le centre : présence de consultation gériatrique vs non. Le traitement sera conduit jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou intolérable.

Les patients randomisés dans le bras A (cétuximab) recevront du cétuximab 500 mg/m<sup>2</sup> IV tous les 14 jours et les patients randomisés dans le bras B (Méthotrexate) recevront le méthotrexate par voie intraveineuse une fois par semaine. La dose de départ du Méthotrexate sera 40 mg/m<sup>2</sup>/semaine. La dose pourra être réduite jusqu'à 20 mg/m<sup>2</sup>/semaine en fonction de la présence ou non d'évènements indésirables liés au traitement.

L'évaluation se fera sur la PFS (RECIST) toutes les 6 semaines ; l'échelle ADL toutes 2 semaines; la toxicité de manière hebdomadaire et la qualité de vie toutes les 6 semaines. Contrairement à ce qui a été annoncé lors de la réunion du

## Radiothérapie standard

Semaines	1			2			3			4			5			6			7		
Jours																					
Traitement PTV1 Dose par fraction en Gy	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2			
Traitement PTV2 Dose par fraction en Gy																2	2	2	2	2	2
Dose totale PTV	PTV1 = 50 Gy, 25 fractions															PTV2 = 70 Gy, 35 fractions					

## Radiothérapie adaptée

Semaines	1			2			3			4			5			6			7		
Jours																					
Traitement PTV1 Dose par fraction en Gy	3	3	3	3	3	3	3	3	3	Repos	Repos	Repos	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5			
Traitement PTV2 Dose par fraction en Gy							Repos	Repos	Repos							2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Dose totale PTV	PTV1 = 40 Gy, 14 fractions												PTV2 = 55 Gy, 20 fractions						Stop		

groupe, Merck Serono France devrait prendre en charge la fourniture de l'Erbixutux pour les 82 patients inclus dans cette étude, ce qui est la bonne nouvelle récente (30 juin !).

### ELAN-RT

Il s'agit de l'étude multicentrique de phase III comparant une radiothérapie « adaptée » hypofractionnée en *split course* à une radiothérapie standard chez les patients âgés vulnérables avec un cancer ORL en place.

L'objectif principal est d'évaluer le bénéfice clinique en termes de survie sans maladie à 6 mois et les objectifs secondaires d'évaluer la tolérance durant le traitement par radiothérapie (absence de toxicité de grade 3, 4 ou 5), la préservation de l'autonomie (% de patients avec absence de diminution de 2 points ou plus sur l'IADL 1 mois après l'arrêt du traitement), le contrôle local, la toxicité tardive, la survie globale et le suivi de l'évolution des scores ADL et IADL.

Le nombre total de patients à inclure sera de 180 patients

(90 par bras).

Les schémas de radiothérapie sont rapportés dans la **figure 12**.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Âge supérieur ou égal à 70 ans.
- Classés comme « *unfit* » après un test de dépistage des fragilités gériatriques.
- Espérance de vie supérieure à 12 semaines.
- PS < 2.
- Carcinome épidermoïde de la tête et cou prouvé cytologiquement ou histologiquement (cavité buccale, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, larynx, sinus, adénopathie cervicale sans porte d'entrée).
- Stades II à IV.
- Tumeur primitive non opérée en raison de l'extension locorégionale et/ou de l'état général ou médical et/ou non extirpable. Le curage ganglionnaire est autorisé.
- Traitement envisagé par radiothérapie exclusive, sur la tumeur primitive et les aires ganglionnaires bilatérales.

**Figure 12 :**  
Schéma de la radiothérapie de l'étude ELAN-RT

## ÉTUDE ARTIX

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

### Renaud DE CREVOISIER

r.de-crevoisier@rennes.unicancer.fr

### René Jean BENSADOUN

rene-jean.bensadoun@chu-poitiers.fr

Il s'agit d'une étude de phase III évaluant l'apport d'une IMRT avec replanifications hebdomadaires versus une IMRT avec une seule planification dans les carcinomes de l'oropharynx localement avancés pour diminuer la

xérostomie.

L'étude, financée dans le cadre de l'appel à projets PAIR VADS 2011, est synthétisée dans le synopsis ci-dessous (**figure 13**).

Elle a obtenu l'accord de l'AFSSAPS et du CPP. Elle devrait ouvrir aux premières inclusions en octobre 2012, dans un premier temps dans 6 centres, puis sera élargie.

Le contrôle de qualité de l'étude sera assuré par le GORTEC, en particulier par le Dr. Yungan Tao.

## SYNOPSIS (ABRÉGÉ) ÉTUDE ARTIX

<b>TITRE</b>	<b>Étude de phase III évaluant l'apport d'une IMRT avec replanifications hebdomadaires versus une IMRT avec une seule planification dans les carcinomes de l'oropharynx localement avancés pour diminuer la xérostomie</b>
<b>METHODOLOGIE :</b>	<p>Essai randomisé et stratifié, multicentrique, en ouvert de phase III évaluant l'apport d'une IMRT avec replanifications hebdomadaires systématiques (bras expérimental), versus une IMRT avec une seule planification (bras standard), associées à un traitement systémique concomitant, sur l'amélioration du flux salivaire dans les carcinomes de l'oropharynx localement avancés.</p> <p><b>Randomisation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bras standard = IMRT basée sur une seule planification (préthérapeutique) + traitement systémique concomitant (cc)</li> <li>Bras expérimental = IMRT basée sur une planification hebdomadaire + traitement systémique cc</li> </ul> <p>(1 planification préthérapeutique et 5 replanifications)</p>
<b>OBJECTIF PRINCIPAL</b>	Étudier l'efficacité d'une radiothérapie adaptative dans le traitement du cancer de l'oropharynx localement avancé pour améliorer le flux salivaire de 25 %, 12 mois après la fin de la radiothérapie (test salivaire au Parafilm®) avec une non-infériorité du taux de récurrence locorégionale de 18 % entre les 2 bras
<b>OBJECTIFS SECONDAIRES</b>	Xérostomie et évaluation des symptômes fonctionnels « tête et cou » Toxicités aiguës et tardives Flux salivaire (scintigraphie) Contrôle local, survies globale et sans rechute
<b>CRITÈRES D'INCLUSION</b>	Carcinome épidermoïde de l'oropharynx prouvé histologiquement non métastatique localement avancé limité aux tumeurs T3 et T4 (quel que soit le N) et aux N2 et N3 (quel que soit le T) (AJCC stage III-IV) traités par radiothérapie et traitement systémique concomitant
<b>CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL</b>	Mesure du flux salivaire après stimulation par Parafilm® avant le début du traitement et 12 mois après la fin de la radiothérapie et taux de récurrence locorégionale entre les 2 bras de traitement
<b>SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE</b>	<p>Les patients seront randomisés en 2 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bras « standard » : IMRT basée sur une seule planification ;</li> <li>- bras expérimental « radiothérapie adaptative » : IMRT basée sur une planification hebdomadaire (scanner hebdomadaire) pour épargner les glandes salivaires.</li> </ul> <p>Les doses totales, délivrées en 35 fractions sur 7 semaines, par technique de boost intégré simultané (SIB) seront :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PTV1 (CTV1 + 5 mm): 70 Gy (2 Gy/fr/jour)</li> <li>- PTV2 (CTV2 + 5 mm): 63 Gy (1.8 Gy/fr/jour)</li> <li>- PTV3 (CTV3 + 5 mm): 56 Gy (1.6 Gy/fr/jour)</li> </ul> <p>Traitement systémique standard associé à la radiothérapie : CDDP: 100 mg/m<sup>2</sup> en I.V. aux J1-J22-J43 ou cétuximab : 400 mg/m<sup>2</sup> en I.V. au J -7 puis 250 mg/m<sup>2</sup> en I.V. une fois par semaine pendant les 7 semaines de la radiothérapie ou Carboplatine : 70 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J4 les semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie 5 FU : 600 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J4 les semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie.</p>
<b>NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES</b>	174 patients
<b>DURÉE GLOBALE DE L'ESSAI</b>	4 ans
<b>PERIODE D'INCLUSION</b>	2 ans
<b>PERIODE DE SUIVI</b>	2 ans

**Figure 13 :**  
Design de l'essai ARTIX

# ÉTUDE CIRCUTEC

## CELLULES TUMORALES CIRCULANTES

D. CUISSOL, Montpellier  
C. PANABIÈRES  
V. COSTES  
R. GARREL

### Didier CUISSOL

Didier.Cupissol@montpellier.unicancer.fr

### Catherine Panabières

### Valérie Costes

### Renaud Garrel

L'arsenal thérapeutique des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) s'est considérablement élargi grâce à l'arrivée de nouvelles chimiothérapies et l'avènement des thérapies ciblées.

La mise au point de facteurs prédictifs de réponse est donc un enjeu majeur de recherche tant sur un plan clinique que pharmaco-économique afin de pouvoir proposer un traitement anticancéreux personnalisé et optimal.

Une des pistes serait de dénombrer et de caractériser les cellules tumorales circulantes (CTC) qui pourraient permettre une évaluation précoce de l'efficacité des thérapeutiques.

Dans ce contexte, le CHRU Montpellier dispose d'une technologie innovante, l'EPISPOT (brevet déposé) qui permet de détecter des CTC vivantes dans le sang périphérique et qui a déjà été validée dans les cancers du sein et de la prostate ainsi que de la technologie CellSearch (seule technique approuvée dans ces cancers solides par la FDA-USA).

Nous proposons ainsi de réaliser une étude sur une population de patients atteints d'un cancer VADS métastatique ou en rechute locale inopérable pour confirmer la valeur prédictive de l'évolution précoce des taux de CTC sur la survie sans progression et le taux de réponse. La technique CellSearch étant utilisée comme test de référence.

L'objectif principal est d'évaluer la valeur prédictive de l'évolution précoce des CTC mesurée par EPISPOT pour la survie sans progression dans une cohorte de patients traités selon le schéma du protocole EXTREME.

### Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- (i) d'évaluer la valeur pronostique des CTC détectées par EPISPOT avant tout traitement ;
- (ii) d'évaluer la valeur prédictive de l'évolution précoce des CTC (EPISPOT) sur la survie globale et sur le taux de réponse ;
- (iii) de comparer pour la première fois ces résultats avec ceux obtenus avec le système CellSearch (plus la détection de l'expression d'EGFR par les CTC) ;
- (iv) de trier, d'analyser et de sélectionner de rares cellules bien définies selon leurs phénotypes en utilisant le nouveau cytomètre en flux, trieur/analyseur MoFlo® Astrios™ (Beckman-Coulter), puis de réaliser des expériences de biologie moléculaire au niveau de cellules uniques ;
- (v) d'étudier les facteurs prédictifs de l'apparition des CTC au sein de la tumeur primaire (avant récurrence) à partir d'une analyse transcriptomique menée par TLDA

(Taqman Low Density Array®) ainsi que la corrélation entre les gènes impliqués dans la transition épithéliale mésenchymateuse et l'apparition de CTC ;

- (vi) d'étudier les changements du profil transcriptomique au cours de la récurrence en comparant la signature moléculaire obtenue sur la tumeur primaire à celle provenant de la biopsie de la tumeur non opérable ;

- (vii) d'étudier les relations pharmacocinétique/pharmacodynamie du cétuximab, (viii) d'étudier l'impact des polymorphismes génétiques de l'EGFR, de FCGR2A et FCGR3A impliqués dans les mécanismes de cytotoxicité dépendante des anticorps (Antibody-dependent cytotoxicity) sur la réponse, la toxicité et la pharmacocinétique du cétuximab.

Pour chaque patient, la détection des CTC par les trois techniques (EPISPOT, CellSearch et Cytométrie en flux) sera réalisée avant tout traitement et ensuite à différents points durant la chimiothérapie.

Ces différentes technologies sont regroupées au sein d'une même plateforme « le Laboratoire de détection des Cellules Circulantes Rares Humaines » (LCCRH), situé à l'Institut de Recherche en Biothérapies (IRB) au CHRU de Montpellier.

### Deux biothèques seront déclarées :

- (i) une plasmathèque, pour détecter des biomarqueurs circulants ;

- (ii) une tumorotheque, pour rechercher une signature génétique de la tumeur primaire mais également celle des tumeurs secondaires à la suite de la récurrence.

Les échantillons seront disponibles via la biothèque virtuelle du canceropole GSO: [biobank@canceropole-gso.org](mailto:biobank@canceropole-gso.org).

Ce projet donne une opportunité unique de déterminer le profil phénotypique et moléculaire des CTC dans le cancer VADS et de le comparer à celui de la tumeur primaire. Aussi, des échantillons de tumeur primaire et secondaire, de tissu sain, de biopsie et de plasma seront réalisés durant les différentes phases de la chimiothérapie.

Enfin, l'implication du *Human Papilloma Virus* (HPV) dans l'oncogénèse du cancer VADS autorise à déterminer le statut viral de ces patients et envisager des sous-populations de patients en fonction de la présence ou non de ce virus au sein de la tumeur primaire et des CTC correspondantes.

Le bénéfice attendu sera, après validation, de disposer d'un nouveau biomarqueur indépendant prédictif et précoce de l'efficacité du traitement médical par chimiothérapie et thérapies ciblées dont le cétuximab, chez des patients ayant un cancer VADS localisé non opérable ou métastatique.

Cette étude pourra, à moyen terme, modifier les pratiques thérapeutiques et proposer une prise en charge optimale de ces patients, à savoir la personnalisation du traitement anticancéreux, la réduction de la démographie et du coût de thérapeutiques inutiles et délétères.

D. DE RAUCOURT, Caen  
F. JANOT, Villejuif

## LE GETTEC & LE REFCOR

**Dominique DE RAUCOURT**  
d.de.raucourt@baclesse.fr  
**François JANOT**  
janot@igr.fr

Le GETTEC poursuit son activité de groupe coopérateur en carcinologie des VADS (cf. *Journal du GORTEC* avril 2011). Cette activité se fait en partenariat étroit avec le GORTEC. Les réunions des 2 groupes seront désormais communes à raison d'une réunion semestrielle. Les 2 groupes ont d'ailleurs déposés conjointement et avec la branche ORL du GERCOR un projet de création d'un intergroupe coopérateur dans le domaine des VADS en réponse à l'appel d'offre de l'INCa pour obtenir une labellisation d'intergroupe coopérateur français reconnu par cette structure. Parallèlement un conseil scientifique commun aux 2 structures se met en place et s'est réuni pour la première fois le 24 mai 2012 lors de la réunion commune du GORTEC et du GETTEC. Ce conseil scientifique a pour mission de définir les projets stratégiques de recherche clinique dans le domaine des cancers des VADS qui pourraient être réfléchis et élaborés au sein de nos 2 groupes et de valider les projets émergents.

Le GETTEC entretient également des liens étroits avec le REFCOR (Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares) dont il est membre du conseil d'administration. Ce réseau a été organisé sous l'égide et grâce au financement de l'INCa et est organisé par la Société française d'ORL. Ce réseau doit réaliser les missions suivantes :

- Recensement (avec temps ARC rémunéré) des cancers ORL rares dans les centres experts régionaux (22 centres experts régionaux sur le territoire, qui peuvent être multisites). Tous les nouveaux cas, et les patients nécessitant une décision thérapeutique nouvelle, sont recensés sur une base de données nationale, intégrant des données épidémiologiques, cliniques et anatomocytopathologiques
- Organisation de RCP nationales virtuelles tous les premiers jeudis, et tous les troisièmes lundis du mois. Les cas cliniques

avec l'imagerie sont présentés sur un site dédié sécurisé lié à la base de données, et font l'objet d'une discussion téléphonique, après consultation d'experts si nécessaire.

- Relecture histologique (si nécessaire), qui peut se faire à plusieurs niveaux, avec au besoin transmission des lames sur le site dédié pour lecture commune par un groupe national d'expert anatomo-pathologistes

- Édition puis actualisation de référentiels de recommandations nationales sur les 4 principaux groupes de cancers ORL rares :

- tumeurs malignes des glandes salivaires ;
- tumeurs malignes des fosses nasales et des sinus ;
- tumeurs malignes de l'oreille ;
- tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures en excluant le carcinome épidermoïde commun.

- Organisation des tumorothèques / sérothèques / cellulothèques, standardisation des méthodes de recueil et du stockage systématique des prélèvements des patients inclus.

- Lancement de programmes de recherche sur les cancers ORL rares (recherche clinique et biologique).

- Diffusion de l'information et participation à des groupes de patients.

Les études en cours du GETTEC sont pour la plupart commune avec le GORTEC. De façon plus spécifique le GETTEC :

- Poursuit une étude d'enregistrement prospectif sur le rôle du TEP-FDG dans la prédiction de la réponse ganglionnaire après traitement par radiochimiothérapie concomitante.

- Met en place une étude d'enregistrement prospectif sur l'attitude vis-à-vis des adénopathies prévalentes.

- Participe à la mise en place d'une étude prospective sur la surveillance après traitement qui a fait l'objet de demande d'un PHRC.

- Soutient un sous-groupe chargé de la chirurgie des cancers des VADS assistée par robot avec mise en place d'études prospectives permettant une approche scientifique de cette technique émergente.

M. H. GIRARD-CALAIS, Tours

## LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES (BPC)

**Marie Hélène GIRARD-CALAIS**  
rc.corad@chu-tours.fr

L'investigateur doit connaître et respecter les dispositions réglementaires relatives aux recherches biomédicales. Il doit prendre connaissance du contenu du protocole, s'assurer de la faisabilité, et s'engager à le respecter, tant en ce qui concerne le traitement que le suivi protocolaire.

Il doit pouvoir disposer de temps pour conduire la recherche et fournir des données de qualité ; il doit s'assurer de la cohérence entre les données reportées dans le dossier clinique du patient et le CRF.

L'investigateur est responsable de l'information au patient et du recueil de son consentement.

L'investigateur a l'obligation de déclarer tout évènement indésirable grave dès qu'il en a connaissance et de fournir tout complément d'information dans les plus brefs délais.

L'investigateur doit pouvoir accorder du temps à l'attaché de recherche clinique lors des visites de monitoring.

L'investigateur est également responsable de l'archivage de tous les dossiers de l'étude.

Le respect des Bonnes Pratiques Cliniques concourt à la protection des droits et de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche et assure la crédibilité des résultats.



# 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. Une nouvelle attachée de recherche, le Dr. Nadejda VINTONENKO a été recrutée en février 2012 pour la récupération des données des patients inclus et la communication avec les investigateurs des centres. Elle a pu avoir une formation en dosimétrie et à la récupération des données sur les patients de l'IGR. Elle a pu contacter les centres par email et par téléphone pour la récupération des données de certains patients et co-établir le site GORTEC (Webmaster) de transfert et de dépôt des données pour les essais GORTEC 2007-01, GORTEC 2008-01, JANORL2 et GORTEC 2010-02.

Pour l'essai GORTEC 2007-01, 19 centres ont été contactés avec une réponse de 14 centres (69 patients). Un total de 41 dossiers a été analysé venant de 9 centres ; 7 dossiers n'étaient pas complets et une déviation majeure a été retrouvée dans 12 dossiers avec principalement des problèmes de l'étalement (durée totale > 56 jours).

Pour l'essai GORTEC 2008-01, 5 centres ont été contactés avec une réponse de tous les centres (9 patients). Sur les

9 dossiers analysés, un seul avait une déviation majeure portant également sur l'étalement.

Pour l'essai JANORL-2, 4 centres ont été contactés avec une réponse de tous les centres (soit 10 patients). Parmi les 4 dossiers analysés, aucun ne présentait de déviation majeure. Les questions discutées lors de notre dernière réunion portaient sur :

– La récupération des données via le site du GORTEC ou par email.

– Le site du GORTEC qui peut poser des problèmes de transfert des données à cause du souci d'anonymisation.

– Le problème de gestion des Images fixes-Jpeg, etc. ou Dicom-RT, RT-dose, RT-plan, RT-image (Aquilab-Artiview à essayer pour lire Dicom-RT, afin de soulager le travail des centres).

– Les images de vérification (Portale, CBCT, etc) pourraient être vérifiées par les centres.

– La nécessité de contourage d'un PTV.

– La principale déviation majeure portant sur la prolongation de la durée de la radiothérapie.

Les autres essais GORTEC à contrôler seront le GORTEC 2010-02 (post-op, Dr. Racadot) et le GORTEC 2004-01 (IMRT vs 3D, Pr. Bourhis) :

Les essais à venir éventuels: Essai ELAN-RT (Dr. Ortholan) ; Préservation laryngée (Pr. Lefebvre, Dr. Pointreau, Dr. Rolland) ; Essai IMRT adaptative (ARTIX) (Pr. De Crevoisier, Pr. Bensadoun).

## LES RENDEZ-VOUS À VENIR POUR LES CANCERS ORL

Cette nouvelle rubrique fait suite à la demande du Docteur Brigitte LAGUERRE<sup>®</sup> qui a également accepté de la rédiger et qui a pour objectif de lister les RDV majeurs à venir dans l'année...

### « Head and Neck Cancer » : Focus sur les congrès nationaux et internationaux 2012-2013

#### 2012

- 23 septembre : Société ORL de l'Ouest, Rennes. Thèmes : Cancer de la thyroïde, tumeurs de la base du crâne et tumeurs cutanées. (contact : Pr. Jegoux-CHU Rennes)
- 28 septembre-2 octobre : ESMO 37, Vienne, Autriche. [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- 27-29 septembre : SFRO 23, Paris. [www.sfro.org](http://www.sfro.org)
- 13-15 octobre : 119<sup>e</sup> Société Française d'ORL, Paris. [www.sforl.org](http://www.sforl.org). Thèmes : Tumeurs parapharyngées, soins de support en carcinologie cervico-faciale.
- 28-31 octobre : ASTRO *annual meeting*, Boston. [www.astro.org](http://www.astro.org)
- 24-25 novembre : Société Française de Carcinologie cervico-faciale, Tours. Thèmes : Cancers de l'hypopharynx et carcinomes épidermoïdes de la pyramide nasale. [www.45sfccf-tours.fr](http://www.45sfccf-tours.fr)
- 13-14 décembre : réunion GORTEC-GETTEC, Paris. Inscription et préprogramme [www.gortec.org](http://www.gortec.org)

#### 2013

- 7-9 février : 4<sup>th</sup> *International Conference on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology* (ICHNO), Barcelone. [www.estro-events.org](http://www.estro-events.org)
- En mai : réunion GORTEC-GETTEC, Lille. Inscription et préprogramme [www.gortec.org](http://www.gortec.org)
- 31 mai - 4 Juin : ASCO *annual meeting*, Chicago. [www.asco.org](http://www.asco.org)

#### Brigitte LAGUERRE

Oncologie Médicale  
Centre Eugène Marquis  
Rennes  
Contact : [b.laguerre@rennes.unicancer.fr](mailto:b.laguerre@rennes.unicancer.fr)

I. TOLEDANO, Clermont-Ferrand  
 J. THARIAT, Nice  
 Y. POINTREAU, Tours

## PUBLICATIONS RECENTES ET À VENIR

Ivan TOLEDANO  
 ivanpoite@yahoo.fr  
 Juliette THARIAT  
 jthariat@hotmail.com  
 Yoann POINTREAU  
 pointr\_y@yahoo.fr

Cette rubrique se pérennise puisqu'entre chaque réunion, de nouvelles publications sont faites par le groupe. Le dernier numéro du journal (n°4) avait permis de revenir sur les publications suivantes :

- 1- Janot et al. Randomized trial of postoperative réirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26(34):5518-23 ;
- 2- Pointreau et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(7):498-506 ;
- 3- Machiels et al. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1):21-8 ;
- 4- Fesneau et al. Concomitant chemoradiotherapy using carboplatin, tegafur-uracil and leucovorin for stage III and IV head-and-neck cancer: results of GORTEC Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(1):154-63 ;
- 5- Bardet et al. Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(2):127-33 ;

6- Bourhis et al. Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: Results of a GORTEC randomized trial. *Radiotherapy and Oncology,* 2011; 100 : 56-61 ;

7- Tortochaux et al. Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. *Radiotherapy and Oncology,* 2011; 100 : 70-75 ;

8- Bourhis et al. Concomitant Chemotherapy Is More Important Than Acceleration Of Radiotherapy In Locally Advanced Head And Neck Cancer: Results From The Gortec 99-02 Phase III Randomized Trial. *Lancet Oncology,* 2012 ; 13(2):145-53.

Depuis, deux autres publications ont été faites :

1- Toledano et al. (Toledano I, Graff P, Serre A et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiother Oncol.* 2012 Apr;103(1):57-62).

Il s'agit d'une étude d'enregistrement prospective multicentrique évaluant des patients traités par RCMI pour un cancer de la tête et du cou. En effet en 2003, l'HAS recommandait l'utilisation clinique de la RCMI dans le cadre d'études cliniques prospectives multicentriques incluant un système d'assurance qualité. Le GORTEC a mis en place une étude d'enregistrement prospective multicentrique des patients traités par RCMI avec irradiation bilatérale du cou. L'objectif principal de l'étude GORTEC 2004-03 était d'évaluer les résultats carcinologiques obtenus avec cette technique ainsi que les toxicités aiguës et tardives notamment salivaire.

De janvier 2002 à décembre 2008, 208 patients traités par irradiation bilatérale du cou avec modulation d'intensité ont été inclus par 8 institutions. L'âge moyen était de 54 ans (17-81). Il s'agissait de cancers de l'oropharynx pour 117 patients (56 %), du nasopharynx pour 38 (18 %), de la cavité buccale pour 24 (12 %), du pharyngolarynx pour 25 (12 %) et d'adénopathies sans primitif pour quatre (2 %). 60 cancers étaient de stade I ou II (31 %) et 143 (69 %) de stade III ou IV. 93 patients ont été opérés (46 %). 89 patients (43 %) ont reçu une chimiothérapie. 20 patients ont eu un boost par curiethérapie. L'irradiation a été réalisée en un temps pour 112 patients (54 %) et en deux temps pour 96 patients (46 %). Les doses préconisées étaient 50 Gy pour la maladie infra-clinique, 70 Gy pour la maladie macroscopique et 66 Gy pour la zone à risque postopératoire. Les toxicités aiguës et tardives étaient gradées selon la classification du RTOG. Le suivi médian était de 25,3 mois (0,4-72). Il y a eu 29 récurrences locorégionales dont 24 au sein du volume irradié à forte dose, trois marginales et une en dehors du volume cible prévisionnel. Les taux de survie globale et de survie sans progression locorégionale à deux ans étaient respectivement de 86,7 % et 86 %.

Les toxicités aiguës muqueuses, pharyngées et cutanées de grade supérieur 2 étaient respectivement de 29,4 %, 26,5 % et 16,8 %. Ces toxicités étaient significativement corrélées à l'utilisation de chimiothérapie et au stade localement avancé de la maladie.

Les taux de xérostomie de grade  $\geq 2$  à 18 mois était de 16,1 % (figure14). Une dose moyenne à la parotide

Figure 14 :  
Évolution de la Xérostomie au cours du temps selon la classification RTOG/EORTC

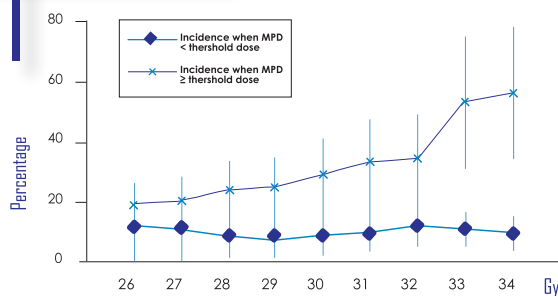
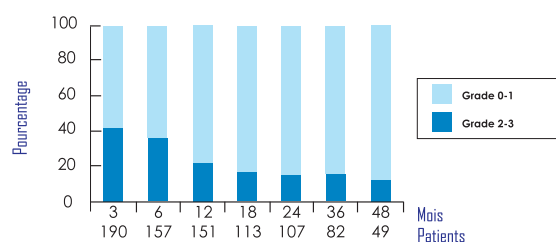


Figure 15 :  
Incidence d'une xérostomie de Grade  $\geq 2$  en fonction de la dose médiane aux parotides à 18 mois (IC 95 %). MPD : Dose Médiane à la Parotide +3 %/Gy de xérostomie de grade  $\geq 2$  entre 26 et 32 Gy +7 %/Gy de xérostomie de grade  $\geq 2$  au-delà de 33 Gy



épargnée entraînait significativement moins de xérostomie de grade  $\geq 2$  (8,5 % vs 24 %) avec un risque relatif de 1,2 [95 % CI : 1.02-1.41,  $p = 0.03$ ]. Le taux de xérostomie de grade 2 augmentait d'environ 3 % par Gray de dose moyenne à la parotide épargnée après 28 Gy puis de 7 % par Gy de dose moyenne après 33 Gy (figure 15).

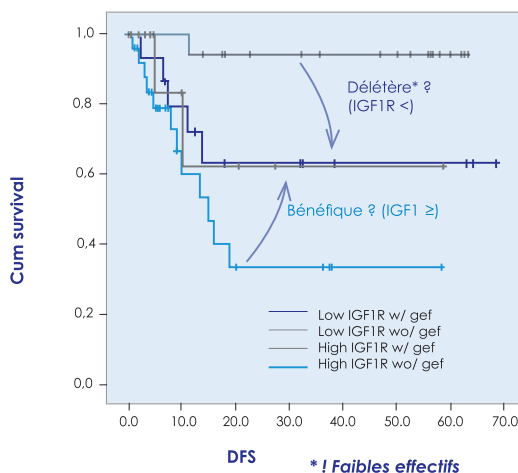
En conclusion, il s'agit de la seule étude prospective multicentrique française évaluant non seulement les résultats carcinologiques mais aussi les toxicités aiguës et tardives de la RCMI pour le traitement des cancers de la tête et du cou. Les résultats carcinologiques obtenus sont en adéquation avec ceux attendus pour cette série hétérogène avec une majorité de stades localement avancés et les toxicités semblent diminuer par rapport à celles obtenues avec des techniques classiques.

Les toxicités aiguës étaient principalement liées à l'utilisation de chimiothérapie. Pour limiter l'incidence de xérostomie grade  $\geq 2$ , la dose moyenne à la parotide épargnée doit rester si possible inférieure à 28 Gy avec un maximum de 33 Gy.

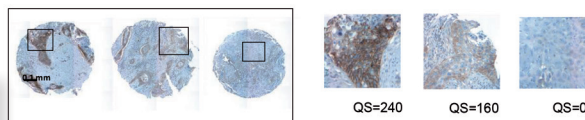
**2- Thariat et al.** (Thariat J, Etienne-Grimaldi MC, Grall D, et al. *Epidermal growth factor receptor protein detection in head and neck cancer patients: a many-faceted picture.* Clin Cancer Res. 2012 Mar 1;18(5):1313-22).

CARISSA (CARISSA GORTEC 2004-02 - NCT00169221), est un essai de radiochimiothérapie avec cisplatine, testait le bénéfice de l'addition de gefitinib - Iressa™, pour les patients opérés à risque élevé de rechute (N+R+ or > 3 N+ +/- embolies lymphatiques / vasculaires +/- engainements périnerveux +/- marges microscopiques positives +/- pT4). Cette étude multicentrique (Nice, Caen, Nancy, Lyon, Paris, Tours) de phase II randomisée en simple aveugle comparait une irradiation postopératoire avec cisplatine + gefitinib ou placebo chez des patients ayant préalablement donné leur accord pour une étude de leur biomarqueurs tumoraux sur pièce opératoire et ayant les critères de qualité biologiques requis. Les tumeurs étaient analysées pour l'expression de 28 biomarqueurs impliqués dans la voie du RGEF, des interactions stroma-tumeur, le human papilloma virus et testés en Western Blot ou immunohistochimie.

Carissa a eu une courbe d'inclusion bien inférieure aux attentes (parution de l'essai Bonner, accidents hémorragiques dans l'essai IMEX...) qui a conduit à fermer l'essai avant les 140 patients prévus, conduisant à un manque de puissance. 79 patients ont été inclus dans l'étude ancillaire biologique et 52 ont été randomisés pour recevoir du gefitinib. Les populations gefitinib- (N=54) et gefitinib+ (N=25) ne différaient pas en termes de paramètres histocliniques et de survie sans récurrence (DFS). Le stade ganglionnaire (N0-1 vs 2-3) était associé à la DFS. L'analyse multivariée des biomarqueurs montrait qu'une forte expression de PAK1 (invasivité) (HR 3.1), CD31 (angiogénèse) (HR 3.0) et de l'IGF1R (récepteur au facteur de croissance 1 à l'insuline ayant des interactions avec EGFR et agressivité tumorale) (HR 4.0) étaient significativement associées à une moins bonne DFS (résultats inchangés après ajustement sur N). Le gefitinib n'apportait aucun bénéfice dans la population globale ou randomisée de l'essai (insuffisance statistique ou mécanismes biologiques suggérant une sélection des patients sur la biologie ?). Les analyses d'interaction montraient que l'efficacité du gefitinib était associée à l'expression d'IGF1R (figure 16). La DFS était améliorée par le gefitinib en cas de fort IGF1R ( $p = 0.066$  pour gefitinib, 0.010 pour IGF1R et 0.033 pour leur interaction, après ajustement sur N). L'EGFR n'avait ni valeur pronostique ni valeur prédictive dans cette étude. L'essai Carissa suggère que l'IGF1R est un facteur pronostique fort en ORL. Le mécanisme d'action du gefitinib est inconnu. Gefitinib pourrait soit inhiber les transactivations réciproques de IGF1R et EGFR en conditions de fortes densités de ces récepteurs à la membrane ou bien gefitinib ciblerait, de façon moins



**Figure 16 :**  
Influence d'IGF1R dans l'essai CARISSA



spécifique que celle de l'EGFR, la tyrosine kinase de l'IGF1R. Le rôle délétère du gefitinib dans le sous groupe de patients à IGF1R bas pourrait être lié à d'autres voies en aval des récepteurs ou bien à la mise en jeu de voies jusqu'alors non dominantes (MET, récepteur à l'insuline ?...), et sont en cours d'investigations. Des études confirmatoires sur le rôle de ce biomarqueur sont nécessaires sur d'autres séries de patients ; le gefitinib n'étant désormais plus utilisé en ORL ; traités idéalement par afatinib ou sinon par cétuximab bien que les mécanismes d'inhibition soient très différents.

Compte tenu de l'absence de set de validation externe de la valeur de l'IGF1R, il n'est pas envisageable de considérer à ce jour ce marqueur comme suffisamment robuste pour l'utilisation clinique en routine. Cependant, cette étude suggère fortement qu'une stratégie de traitement personnalisé basé sur l'expression de profils de biomarqueurs est nécessaire sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de thérapies ciblées.

Deux autres publications détaillées dans le numéro précédent devraient avoir lieu d'ici la fin de l'année :

**1 - Lefebvre et al.** (Lefebvre JL, Pointreau Y, Roland F et al. *Sequential induction chemotherapy followed by either concurrent chemoradiotherapy or concurrent bioradiotherapy for larynx preservation: results of a randomized phase II study (TREMPIN)* dans le *Journal of Clinical Oncology* avec une soumission faite ayant conduit à des corrections. Une nouvelle soumission a été faite en espérant une acceptation ; le détail sera donné dans le prochain numéro du journal.

**2 - Bourhis et al.** (Bourhis J, Sire C, Graff P et al. *Very Accelerated Radiotherapy (RT) Versus Concomitant Chemo-Radiotherapy (CT-RT) In Locally Advanced Head And Neck Cancer: Long Term Results From 2 Phases III GORTEC Randomized Trials.* (Manuscrit en cours de rédaction pour soumission en 2012) qui reprennent les résultats de deux études : GORTEC 99-02 et 96-01 pour savoir s'il est préférable de modifier les schémas d'administration de la radiothérapie ou s'il vaut mieux adjoindre de la chimiothérapie. Les détails seront également donnés dans la publication et seront repris dans le futur journal en cas d'acceptation.

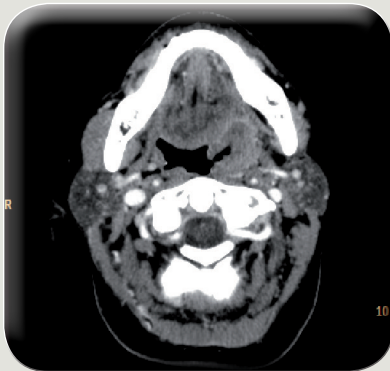
Enfin l'étude TPEX qui a fait l'objet d'une communication orale du Pr. Guigay à l'ASCO 2012 devrait faire l'objet d'une publication dans les semaines à venir.

## © ARRÊT SUR IMAGE FIGURANT SUR LA COUVERTURE

- Patiente de 63 ans, non tabagique, pas d'éthylisme patent, sans antécédents en dehors de carcinomes cutanés traités par exérèses simples.
- Devant la persistance de douleurs pharyngées latéralisées à droite sans altération de l'état général, la patiente consulte un ORL qui retrouve une tumeur de la vallécule droite dont les biopsies révéleront la présence d'un carcinome épidermoïde moyennement différencié (pas de recherche d'HPV, ni de p16). La lésion a été classée T3N0.
- Le bilan d'extension était négatif. La chirurgie n'a pas été retenue compte tenu de la topographie tumorale (infiltration base de langue, face laryngée de l'épiglotte, loge HTE)
- Proposition de participation à l'essai GORTEC 2007-01 avec randomisation dans le bras radiothérapie + cétuximab.

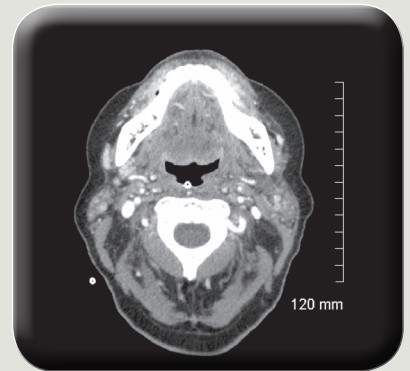


## SUIVI DU PATIENT INCLUS DANS L'ESSAI GORTEC 2007-01



Avant

- Patient de 61 ans, tabagisme sévère, sans consommation d'alcool franche.
- Apparition sur quelques mois de douleurs mises sur le compte d'une angine. Inefficacité des traitements antibiotiques l'amenant à consulter un ORL.
- Découverte d'une lésion de la loge amygdalienne gauche, localisée, de type carcinome épidermoïde moyennement différencié, à bilan d'extension négatif finalement classée en RCP T3N0.
- Proposition de participation à l'essai GORTEC 2007-01 avec randomisation dans le bras radiothérapie + cétuximab.
- Traitement réalisé en modulation d'intensité jusqu'à 70 grays et administration de 8 injections de cétuximab.
- Traitement marqué par une folliculite de grade I, une épithélite de grade II, une mucite de grade III algique avec perte de 5 Kg, raison pour laquelle une alimentation sur sonde nasogastrique a été réalisée.
- À 3 mois, aspect de rémission clinique et radiologique complète mais nécessitant encore une alimentation entérale.



Après



© Pascale Loussouam, Piu Bella Photographie

## PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **13 et 14 Décembre 2012**, au Campanile proche de l'institut Gustave Roussy à Paris. Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet ([www.gortec.org](http://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	Complication des deux essais afin de comparer les modifications du fractionnement de la radiothérapie	Pr. BOURRHIS	-
GORTEC 2000-01	Actualisation Fonctionnelle - Essai randomisé de phase III comparant TPF versus PF dans la préservation laryngée	Pr. CALAIS	220
TREMILIN	Essai randomisé de phase II comparant TPF suivi de RT-Erlitux® versus TPF suivi de RT-cisplatine dans la préservation laryngée	Pr. LEEFEBVRE	153
GORTEC 2004-02 CARSSA	Essai de radiochimiothérapie avec cisplatine testant le bénéfice de l'addition de gefitinib pour les patients opérés à risque élevé de rechute	Dr. THARIAT	140
GORTEC 2008-03 TPEx	Étude de phase II évaluant l'association céluximab, docétaxel et cisplatine en première ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métaboliques ou récidivants	Pr. GUGAY	54
GORTEC 2010-01 ou OTCHPF	Observatoire de la Toxicité Hématologique du protocole TPF	Dr. ROLLAND	130

## PROTICOLES 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. BOURRHIS	138
GORTEC NPC 2006 - Cuvum	Essai de phase III, multicentrique, randomisé, comparant une Chimiothérapie d'induction par docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracil (TPF) suivie d'une chimio-radiothérapie concomitante versus une chimio-radiothérapie concomitante seule, dans les cancers du nasopharynx classés T2b, T3, T4 et/ou avec envahissement ganglionnaire (> N1)	Pr. FRIKHA Pr. DAOUD Pr. BOURRHIS	260
GORTEC 2007-01	Remarque : Essai qui va être stoppé faute d'inclusion avec projet d'une publication Essai randomisé multicentrique de phase III évaluant l'apport d'une chimiothérapie concomitante chez les patients traités par radiothérapie - Erlitux® pour un carcinome localement évolué des VADS <= N2a.	Pr. BOURRHIS	406
GORTEC 2007-02	Étude de phase III randomisée, multicentrique comparant une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une association radiothérapie Erlitux® versus une radiochimiothérapie concomitante chez des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement évolués inopérable >=N2b	Dr. GEOFFROIS	360
GORTEC 2008-01	Phase II non randomisée de ré-irradiation, tumeur en place, Radiothérapie bifractionnée 1,2 Gy/5 sem ½ 66 Gy avec ERBITUX 400 mg/m <sup>2</sup> J1 puis 250 mg/m <sup>2</sup> 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-Erlitux®	Dr. TAO Pr. BOURRHIS	70
GORTEC 2010-02	Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité du BBW 2992 (Atrafinib) en traitement de maintenance après une radio-chimiothérapie post opératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures	Dr. RACADOT Dr. POMMIER	315
GORTEC/GORTEC 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 Céluximab concomitant (Continue)	Dr. JANOT	328
PENTOCLO	Essai de phase III testant l'intérêt d'un traitement par Pentoclo en cas d'ostéoradionécrose Epstein III	Dr. DELANIAN	À Définir
DENTALMAPS	Évaluation d'un outil de segmentation automatique des dents pour rapporter la dose reçue par dent en évaluant le risque d'ostéoradionécrose	Dr. THARIAT	40
IMPATOX	Étude de phase III évaluant l'intérêt d'une solution orale immunomodulatrice en prévention des mucites aiguës sévères lors d'une chimioradiothérapie	Dr. SENESSE M <sup>me</sup> Chloé JANISZEWSKI - Dr. Pierre BOISSELER	160
RADIOThERAPIE 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 géométrique adaptée	Recherche du traitement personnalisé des patients de plus de 70 ans porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS après évaluation géométrique	Pr. GUGAY Dr. ORTHOLAN Dr. LE CAER	426
CIRCUPEC	Étude des Cellules Tumores Circulantes comme évaluation précoce de l'efficacité des thérapeutiques	Dr. CUPISSOL Dr. PANABIÈRES Dr. COSTES Dr. GARREL	À Définir
ESSAI SAITO	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. LEEFEBVRE Dr. POINTREAU Dr. ROLLAND	380
GA - Contrôle qualifié	Mise en place d'un contrôle qualifié structuré au sein d'essais du GORTEC ESSAIS : 2007-01 / 2008-01 / 2010-02 / JANORL2 / ELAN-RT	Dr. TAO - RADIOPHYSICIENS	



En oncologie

# *L'association thérapeutique est clé*

**Merck Serono Oncologie**  
développe des approches ciblant



*La cellule tumorale*

*L'environnement tumoral*

*Le système immunitaire*

pour optimiser les résultats thérapeutiques



Merck Serono Oncologie | *Cibler l'innovation*