

Protocole ELAN RT

Titre	Etude multicentrique randomisée de non infériorité comparant une radiothérapie "adaptée" hypofractionnée en split course à une radiothérapie standard chez les patients âgés vulnérables avec un cancer ORL
Date / Version	20/06/2016 / version 3.1
Acronyme	ELAN RT (ELAN : ELderly heAd and Neck cancer RadioTherapy)
ID RCB	2012-A01423-40
Phase de l'étude	Essai randomisé de non infériorité
Promoteur	GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé, 37044 Tours Président : Professeur Jean BOURHIS Tél. + 41 79 55 65 010 ; Fax. 02 47 72 89 51 E-mail. : jean.bourhis@chuv.ch Pr Joel GUIGAY
Investigateur	Directeur Général
Coordonnateur	Centre Antoine-Lacassagne 33 avenue de Valombrese, 06189 Nice cedex 2, France Tél. : 04 92 03 15 01 ; Fax : 04 92 03 10 10 E-mail. : Joel.guigay@nice.unicancer.fr
Coordonnateur GORTEC	Docteur Cécile ORTHOLAN Centre Hospitalier Princesse Grace, Avenue Pasteur, 98 000 MONACO. Tel: 00 3 77 97 98 84 19 E-mail : cecile.ortholan@chpg.mc
Responsable Contrôle de qualité pour la radiothérapie	Dr Yun Gan TAO Gustave Roussy, VILLEJUIF Tél. : 01 42 11 41 25 ; Fax : 01 42 11 52 99 E-mail. : Yungan.TAO@gustaveroussy.fr
ARC coordonnateur	CHU Bretonneau - CORAD 2 Bd Tonnellé, 37044 Tours cedex 9 Tél. : 09 67 27 89 51 ; Fax : 02 47 72 89 51 E-mail. : laura.sinigaglia@gortec.fr

Confidentiel

Ce document est la propriété exclusive du promoteur. Sa teneur ne peut être publiée, ni communiquée à des tiers, même partiellement, sans autorisation écrite du promoteur.

FORMULAIRE D'ACCEPTATION DU PROTOCOLE

Etude multicentrique randomisée de non infériorité comparant une radiothérapie "adaptée" hypofractionnée en split course à une radiothérapie standard chez les patients âgés vulnérables avec un cancer ORL

Version 3.1 du 20 Juin 2016

ID RCB N° : 2012-A01423-40

Cette version du protocole est approuvée par:

Le Promoteur : GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou)
Hôpital Bretonneau,
2 Boulevard Tonnelé
37044 Tours

Date:

Signature:

Président : Professeur Jean BOURHIS

Investigateur Coordonnateur: Pr Joel GUIGAY

Coordonnateur GORTEC: Dr Cécile ORTHOLAN



Je soussigné, Dr.

après lecture du présent protocole, certifie que je mènerai la présente étude selon les règles européennes, conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux principes de Bonnes Pratiques Cliniques.

Je m'engage :

- à obtenir de chaque patient un consentement éclairé écrit, donné de son plein gré, après lui avoir fait prendre connaissance de la fiche d'information destinée au patient ;
- à procéder à la déclaration de tous les événements indésirables graves tel qu'elle est prévue dans le protocole ;
- à respecter les critères d'inclusion et de non-inclusion ainsi que les dates de début et de fin de l'étude ;
- à remplir intégralement toutes les rubriques du cahier d'observation ;
- à répondre aux demandes de rectifications ou d'éclaircissements en rapport avec le cahier d'observation ;
- à accepter des visites de contrôle régulières ;
- à archiver et conserver les documents de l'essai pendant 15 ans.

L'accord de l'investigateur :

Date :

Signature :

CONTACTS DE L'ETUDE

	Nom et Adresse	Numéro Téléphone / Numéro Fax / adresse mail
Promoteur	GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 Tours Président : Pr Jean BOURHIS	Tél. + 41 79 55 65 010 E-mail : jean.bourhis@chuv.ch
Investigateur coordonnateur	Pr Joel GUIGAY Centre Antoine-Lacassagne 33 avenue de Valombrese, 06189 Nice cedex 2	Tél. : 04 92 03 15 01 Mail : Joel.guigay@nice.unicancer.fr
Coordonnateur GORTEC	Dr Cécile ORTHOLAN Centre Hospitalier Princesse Grace, Avenue Pasteur, 98 000 Monaco	Tel : 00 3 77 97 98 84 19 Mail : cecile.ortholan@chpg.mc
Statisticien	Dr Anne AUPERIN Service de Biostatistique et épidémiologie Gustave Roussy 94 805 Villejuif	Tel 01 42 11 54 99 Fax 01 42 11 52 51 Mail : Anne.AUPERIN@gustaveroussy.fr
ARC promoteur	Laura SINIGAGLIA CHU de Tours CORAD, GORTEC 37044 Tours Cedex 9	Tél. : 09 67 27 89 51 Fax. : 02 47 72 89 51 Mail : laura.sinigaglia@gortec.fr
Chef de projet (Programme ELAN Global)	Dominique SCHWOB Service de Biostatistique et épidémiologie Gustave Roussy 94 805 Villejuif	Tel : 01 42 11 41 38 Fax : 01 42 11 63 68 Mail : dominique.schwob@gustaveroussy.fr
Chef de Projet ELAN RT	Cécile MICHEL Antenne GORTEC Nice Centre Antoine Lacassagne 06189 Nice Cedex 02	Tel : 04 92 03 15 95 Mail : cecile.michel@nice.unicancer.fr
Data manager	Nadir CHEURFA Service de Biostatistique et épidémiologie Gustave Roussy 94 805 Villejuif	Tel : 01 42 11 53 87 Fax : 01 42 11 52 51 Mail : nadir.cheurfa@gustaveroussy.fr
Pharmacovigilance	Dr Salim LAGHOUATI Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance Gustave Roussy 94 805 Villejuif	Tel : 01 42 11 61 00 Fax : 01 42 11 61 50 Mail : salim.laghouati@gustaveroussy.fr phv@gustaveroussy.fr

SOMMAIRE

SOMMAIRE	4
SYNOPSIS	7
GLOSSAIRE.....	11
1. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	13
1.1 Cancers des voies aériennes et digestives supérieures	13
1.2 Radiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.....	13
1.3 Les difficultés spécifiques de la radiothérapie chez les patients âgés avec un cancer des VADS : notion de radiothérapie "adaptée"	14
1.4 Adaptation du fractionnement chez les sujets âgés.....	14
1.5 Justification de l'étude.....	15
1.6 Rapport bénéfice-risque	15
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	16
2.1 Objectif principal	16
2.2 Objectifs secondaires	16
3. METHODOLOGIE	16
4. SELECTION DES PATIENTS.....	17
4.1 Critères d'inclusion.....	17
4.2 Critères de non inclusion.....	19
4.3 Sortie, arrêt et fin d'étude	19
4.3.1 Arrêt de traitement et sortie d'étude des patients.....	19
4.3.2 Arrêt de l'étude.....	20
4.3.3 Fin de l'étude	20
5. ENREGISTREMENT ET RANDOMISATION DES PATIENTS.....	20
6. MODALITES DE TRAITEMENTS	21
6.1 Description des modalités de radiothérapie à l'essai	21
6.1.1 Radiothérapie standard	21
6.1.2 Radiothérapie adaptée	21
6.2 Vue générale du traitement.....	21
6.3 Description technique de la radiothérapie.....	23
6.3.1 Préparation – simulation (étape commune à la RC3D et à le RCMI)	23
6.3.2 Contourage et définition des volumes.....	23
6.3.3 Radiothérapie conformationnelle en 3D.....	27
6.3.4 Radiothérapie en RCMI (ou IMRT, « Intensity Modulated Radiotherapy »)	29
6.3.5 Contrôle qualité de la radiothérapie.....	32
6.4 Gestion de la toxicité aigüe radio-induite	33
6.4.1 Conditionnement du patient avant radiothérapie.....	33
6.4.2 Gestion de la toxicité en cours de traitement	34
6.4.3 Reprise de la radiothérapie après la période de repos.....	34

6.5	Description des périodes de l'étude	34
6.5.1	Bilan d'inclusion.....	36
6.5.2	Bilan en cours de traitement	36
6.5.3	Bilan à la fin de la radiothérapie.....	37
6.5.4	Suivi des patients : bilan tous les trois mois après la fin de la radiothérapie	37
7.	ANALYSE DU STATUT HPV	38
8.	METHODOLOGIE	38
8.1	Évaluation de l'efficacité	38
8.1.1	Méthode d'évaluation	39
8.1.2	Définition du critère « contrôle locorégional à 6 mois »	39
8.1.3	Critères de réponses	40
8.2	Évaluation de la toxicité / tolérance.....	40
8.3	Evaluation de l'autonomie par les échelles ADL et IADL.....	40
8.4	Évaluation de la qualité de vie	41
9.	CONSIDERATIONS STATISTIQUES.....	41
9.1	Critères de jugement principal et nombre de sujets nécessaires	41
9.2	Critères de jugement secondaires	42
9.3	Analyse statistique	43
10.	EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	46
10.1	DEFINITIONS	46
10.1.1	Événement indésirable (EI) :.....	46
10.1.2	Effet indésirable :	46
10.1.3	Effet indésirable grave (EIG) :.....	46
10.1.4	Effet indésirable grave attendu (EIG-A).....	47
10.1.5	Intensité des événements indésirables	48
10.2	Méthodes de recueil et d'évaluation des événements indésirables	48
10.3	Procédure de déclaration des Evénements Indésirables Graves	49
10.4	Suivi des EIG et envoi des follow-up	51
10.5	Information des investigateurs, du CPP et de l'ANSM	51
11.	COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE DE L'ESSAI	51
12.	RECUEIL DES DONNEES – CAHIER D'OBSERVATION.....	52
13.	STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L'ETUDE.....	52
13.1	Promoteur.....	52
13.2	Investigateur principal	52
13.3	Centres participants.....	53
14.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	53
14.1	Responsabilités des investigateurs.....	53
14.2	Information des patients.....	54
14.3	Consentement des patients	54
14.4	Assurance des patients.....	54

14.5	Comité d'éthique et autorités compétentes	55
15.	ADMINISTRATION ET GESTION DE L'ETUDE	55
15.1	Données des patients	55
15.2	Dossier de l'étude de l'investigateur et archivage	55
15.3	Monitoring, assurance qualité et inspections par les autorités.....	55
15.4	Amendements au protocole de l'étude	56
15.4.1	Modifications substantielles	56
15.4.2	A Autres modifications	56
15.5	Règles de publication	57
16.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	58
17.	ANNEXES.....	60
17.1	Schéma du programme ELAN	61
17.2	1 Indice de performance OMS.....	62
17.3	Echelles d'autonomie ADL et IADL.....	63
17.4	Echelle de Qualité De Vie : QLQ-C30.....	67
17.5	Echelle de Qualité De Vie : QLQ-H&N35	69
17.6	Critères d'évaluation de la réponse tumorale (RECIST V1.1)	70
17.7	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events.....	74
17.8	Echelle du RTOG de toxicité tardive de la radiothérapie	75
17.9	Modalités d'envoi des lames à Gustave Roussy pour l'étude HPV	76
17.10	Formulaire de Déclaration d'Événement Indésirable Grave.....	77

SYNOPSIS

ID RCB N°	2012-A01423-40
Titre de l'étude	Etude multicentrique randomisée de non infériorité comparant une radiothérapie "adaptée" hypofractionnée en split course à une radiothérapie standard chez les patients âgés vulnérables avec un cancer ORL
Promoteur	GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 Tours
Investigateur Coordonnateur	Pr Joel GUIGAY Centre Antoine-Lacassagne 33 avenue de Valombrese, 06189 Nice cedex 2
Coordonnateur GORTEC	Dr Cécile ORTHOLAN Centre hospitalier Princesse Grace 98000 MONACO
Phase d'étude	Essai randomisé de non infériorité
Centre(s) d'étude / pays	20-30 centres français et 1 centre Monégasque
Objectifs	<p>Principal : Evaluer si le taux de patients vivants en contrôle locorégional (réponse complète T et N) à 6 mois n'est pas inférieur avec la radiothérapie modifiée en comparaison à la radiothérapie standard.</p> <p>Secondaires : comparer les 2 types de radiothérapie en termes de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité / tolérance durant le traitement radiothérapie • Toxicité tardive • Impact du traitement sur l'autonomie des patients durant le traitement et après le traitement • Qualité de vie évaluée par les questionnaires de l'EORTC QLQ-C30 et QLQ-N&H35 en fin de traitement et après le traitement • Taux de survie globale • Taux de survie sans progression • Taux d'échecs locorégionaux et de métastases • Etude du rôle pronostique du statut HPV et p16 chez les patients ayant un cancer de l'oropharynx
Méthodologie	Essai randomisée, multicentrique, de non infériorité
Nombre prévu de patients	Nombre total de patients : 202 patients (101 par bras)

Critères d'inclusion	<p>L'inclusion dans l'étude nécessite que soient remplis tous les critères d'inclusion énumérés ci-dessous :</p> <p><u>Les patients:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age supérieur ou égal à 70 ans • Classés comme <<un-fit>> (fragiles) après un test de dépistage des fragilités gériatriques* • Espérance de vie supérieure à 12 semaines • $PS \leq 2$ <p><u>La maladie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome Epidermoïde de la tête et cou prouvé cytologiquement ou histologiquement : cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, nasopharynx, adénopathie cervicale sans porte d'entrée • Maladie nouvellement diagnostiquée, sans chimiothérapie antérieure • Au moins une cible RECIST mesurable • Stades II à IV • Tumeur primitive non opérée en raison de l'extension loco-régionale 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 sur au moins un niveau ganglionnaire • Les patients métastatiques peuvent être inclus si aucune chimiothérapie n'a été délivrée avant la radiothérapie, et si, au moment de l'inclusion, aucune chimiothérapie n'est envisagée pendant la radiothérapie et dans les 6 mois qui suivent • Soins stomatologiques adaptés <p><u>Généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consentement éclairé informé écrit et signé. • Affiliation à un régime de Sécurité Sociale (ou être bénéficiaire d'un tel régime) selon les termes de la loi du 9 août 2004.
-----------------------------	---

Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients considérés comme <<fit> (en vieillissement harmonieux) • Carcinomes épidermoïdes des sinus de la face, de la peau, des glandes salivaires. • Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou de stade I (T1N0) • Histologies autres que carcinome épidermoïde • Radiothérapie envisagée uniquement sur la tumeur primitive ou uniquement sur les aires ganglionnaires (dans le cas des adénopathies sans porte d'entrée, exclusion si pas d'irradiation prophylactique des VADS envisagée) • Antécédent d'irradiation au niveau de la tête et du cou • Traitement concomitant par chimiothérapie, par immunothérapie, par hormonothérapie à visée antitumorale. • Traitement du cancer de la tête et du cou par chimiothérapie d'induction • Présence d'une infection (infection nécessitant le recours aux antibiotiques par voie intraveineuse), incluant tuberculose et infection par VIH (virus d'immunodéficience humain). • Traitement par un médicament à l'essai dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude. • Autre cancer antérieur ou concomitant, à l'exception d'un cancer in situ du col de l'utérus, ou d'un carcinome cutané baso-cellulaire dans les 5 ans précédant l'entrée dans l'étude. • Présence de facteurs d'ordre médical, psychologique, social ou géographique susceptibles de modifier l'observance du patient avec le protocole à l'étude et le suivi ou la signature du consentement. • Personnes privées de liberté, sous tutelle ou curatelle
Traitement à l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients du bras standard seront traités par radiothérapie sur la tumeur et les aires ganglionnaires à la dose de 2 Gy par fraction, pour totaliser 50 Gy sur les volumes traités à visée prophylactique et 70 Gy sur la tumeur et les aires ganglionnaires envahies. En l'absence de toxicité, aucun arrêt n'est programmé. • Les patients du bras adapté seront traités en deux temps: le premier temps de radiothérapie délivrera 30 Gy, 3 Gy par fraction sur l'ensemble des volumes de traitement. A l'issue de ce temps de traitement, un arrêt de deux semaines sera réalisé afin de permettre la cicatrisation de la muqueuse. Le traitement sera repris à la dose de 2,5 Gy par fraction, pour totaliser 55 Gy sur la tumeur et 40 Gy sur les volumes traités à visée prophylactique. • Définition des volumes (pour les deux bras) : la tolérance de la radiothérapie chez le sujet âgé est largement liée au volume de muqueuse saine qui est incluse dans les champs d'irradiation. Il est donc recommandé dans les deux bras de traitement de limiter au strict minimum les volumes de muqueuse qui sont irradiés à visée prophylactique.
Durée de traitement	La radiothérapie sera étalée sur 7 semaines dans le bras standard et sur 6 semaines dans le bras adapté
Critère d'évaluation principal	L'efficacité de la radiothérapie sera évaluée sur le taux de patients vivants avec contrôle loco-régional à 6 mois.

Calcul et justification de l'échantillon	Hypothèses : taux attendu de patients vivants en contrôle locorégional à 6 mois après la fin de la radiothérapie standard = 70% ; diminution maximale acceptable de ce taux avec la radiothérapie adaptée = 16% (marge de non-infériorité). Avec un risque alpha unilatéral de 5%, le nombre total de patients nécessaires est de 202 (101 par bras) pour avoir une puissance de 80% selon la méthode de Farrington et Manning.	
Durée de l'essai	Durée d'inclusion	3 ans
	Durée maximale de suivi	18 mois après l'arrêt du traitement
	Durée globale de l'essai	54 mois

GLOSSAIRE

ADL :	Activity In Daily Living
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM:	Agence Nationale de Sécurité du médicament
ARC:	Assistant de Recherche Clinique
BPC:	Bonnes Pratiques Cliniques
CE:	Comité d'Etique
CO:	Cahier d'Observation
CPP:	Comité de Protection des Personnes
CRF:	Case report Form
CSP :	Code de Santé Publique
CTV :	Clinical Target Volume
DRR:	Digitally reconstructed Radiograph
DSA :	Distance Source Axe
EGA:	Evaluation Gériatrique Approfondie
EI:	Evènement Indésirable
EIG:	Evènement Indésirable Grave
EIG-A :	Evènements Indésirables Graves Attendus
EORTC :	European Organisation for Research and Treatment of Cancer"
GERICO :	GERIatrie et oncologie
GORTEC	Groupe Oncologie radiothérapie Tête et Cou
GTV:	Gross tumor Volume
Gy:	Gray
HDV :	Histogramme Dose Volume
IADL :	Instrumental Activity In Daily Living
ICH:	« International Conference on Harmonization »
ICRU :	« International Commission on Radiation Units and Measurements »
IDMC :	Independant Data Monitoring Committee

IRM:	Imagerie par Résonnance Magnétique
MeV :	Mega Electro Volt
MMSE:	"Mini Mental State Evaluation"
MV :	Mega Volt
NCI-CTCAE :	National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events
OAR :	Organe A Risque
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ORL :	Oto-Rhino Laryngologie
PD :	Progression Tumorale
PTV:	Planning Target Volume
RC3D:	Radiothérapie Conformationnelle en 3 Dimensions
RCMI/IMRT:	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RECIST :	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RC :	Réponse complète
RP :	Réponse Partielle
RT:	RadioThérapie
RTOG.:	Radiation Therapy Oncology Group
SD :	Stabilité Tumorale
SIB :	Simultaned Integrated Boost
TDM :	Tomodensitométrie
TEP Scanner:	Tomographie par Emission de Positrons
UFPV:	Unité Fonctionnelle de PharmacoVigilance
VADS:	Voies Aero Digestives Supérieures
VIH :	Virus d'Immunodéficience Humain

1. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

1.1 Cancers des voies aériennes et digestives supérieures

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) correspondent dans les pays occidentaux à environ 5 % des cancers, mais cette proportion peut aller jusqu'à 40 % dans certains pays d'Asie. En France on diagnostique au minimum 15000 nouveaux cas par an (la France fait partie des pays ayant les incidences les plus élevées au monde pour ces cancers), nettement plus fréquemment chez l'homme que chez la femme, avec un rapport d'environ 6 pour 1. A noter cependant que la fréquence chez la femme est en constante augmentation depuis 30 ans.

Chez l'homme, ce sont les quatrièmes cancers en fréquence après ceux de la prostate, des bronches, du colon et du rectum. Deux tiers de ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé, avec une survie à 5 ans de 30 à 50 %. Ils sont traités par chirurgie, radiothérapie, et chimiothérapie.

Les progrès en radio-chimiothérapie réalisés dans la dernière décennie, ont permis de diminuer la mortalité et d'augmenter les taux de préservation d'organe chez les patients ayant des cancers des VADS localement avancés (Bernier 2004, Garden 2004,). Malgré ces progrès, 50 % des cas présentent une récurrence locorégionale. Les traitements de rattrapage sont généralement inefficaces, avec une survie médiane de 6 à 9 mois et une survie à 1 an de 20 %. Ces données soulignent la nécessité de poursuivre les efforts pour valider d'autres schémas thérapeutiques.

1.2 Radiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

Le traitement des carcinomes des VADS localement évolués et non opérés, repose sur la radiothérapie (RT). Les habitudes cliniques ont consacré une RT dite "fractionnée classique" délivrant 2 Gy par fraction, 5 fois par semaine jusqu'à une dose totale de 70 Gy. Chez les patients âgés, le bénéfice d'un traitement concomitant à la radiothérapie soit par chimiothérapie ou par le cetuximab n'a pas été pas démontré (Pignon 2009, Bonner 2006). En effet le bénéfice lié à l'addition d'une chimiothérapie concomitante ne devient plus détectable au-delà de 70 ans comme cela est montré dans la méta-analyse MACH-NC (Pignon 2009). De la même façon l'actualisation en 2010 de l'essai randomisé de Bonner et coll. comparant RT + cetuximab versus RT seule a montré l'absence de bénéfice détectable de l'addition de cetuximab au-delà de 65 ans (Bonner, 2010). Enfin la méta-analyse MARCH comparant radiothérapie classique (fractionnement classique) à une radiothérapie hyperfractionnée ou accélérée a montré que le bénéfice lié aux modifications du fractionnement disparaissait au-delà de 70 ans (Bourhis 2006). L'ensemble de ces données suggère très fortement qu'au-delà de 70 ans, le traitement de référence des patients non opérés est la radiothérapie à fractionnement classique qui est donc considéré comme bras de référence dans notre étude.

1.3 Les difficultés spécifiques de la radiothérapie chez les patients âgés avec un cancer des VADS : notion de radiothérapie "adaptée"

Environ 30% des patients présentant un cancer ORL sont âgés de 70 ans et plus, et 10% ont plus de 80 ans (Huang SH et al. 2011). Cette population présente certaines spécificités comparée à la population jeune: proportion de femmes augmentée, moins d'antécédents d'intoxication alcoolique, faible proportion des cancers du larynx/hypopharynx, prédominance des cancers de la cavité buccale (Ortholan 2009, Italiano 2008).

La prise en charge thérapeutique des cancers ORL chez les patients âgés vulnérables est complexe, en raison des symptômes reliés à la tumeur et de la toxicité importante des traitements loco-régionaux « standards ».

L'abstention thérapeutique, ou des traitements allégés palliatifs, sont difficilement envisageables dans cette population en raison du caractère hautement symptomatique de l'évolution ou de la récurrence tumorale (douleur, dysphagie, dyspnée), qui entraîne une altération majeure de la qualité de vie.

Cependant, la radiothérapie induit des toxicités aiguës importantes telles que mucites, épithélites, dysphagie, perte de poids, douleurs. Le risque de mucite sévère augmente significativement avec l'âge des patients: Pignon et coll. ont rapporté la tolérance de la radiothérapie chez 1589 patients inclus dans les essais de l'EORTC entre 1980 et 1995. Le taux de mucite grade 4 était de 8% chez les patients de moins de 50 ans et de 31% chez les patients de plus de 70 ans (Pignon 1996). Outre la toxicité aiguë, le nombre total de déplacements nécessaires vers le service de radiothérapie peut être problématique dans la population âgée, et les interruptions non programmées de traitement pour fatigue sont fréquentes (Junor 1992, Wasil 000).

Il est donc nécessaire de proposer, chez les patients âgés vulnérables, un traitement local suffisamment optimisé afin de contrôler la tumeur, mais moins toxique que le « traitement standard ». On parle alors de « traitement adapté ».

1.4 Adaptation du fractionnement chez les sujets âgés

Afin de diminuer la toxicité aiguë de la radiothérapie ORL chez les patients âgés, en pratique, les praticiens adaptent le fractionnement chez la moitié des patients (Lusinchi 1990, Italiano 2008, Ortholan 2009).

Les adaptations consistent principalement à hypofractionner le traitement, c'est à dire à diminuer le nombre total de séances, en augmentant la dose par séance. Cependant, si un traitement de radiothérapie est délivré dans un temps total plus court qu'une radiothérapie standard (radiothérapie dite « accélérée »), la toxicité aiguë est augmentée (Fu 2000). Afin de minimiser la toxicité des traitements accélérés, certains protocoles de radiothérapie, appelés « *split course* » comprennent une interruption programmée de la radiothérapie en milieu de traitement. Cette interruption permet la cicatrisation de la mucite et améliore ainsi la tolérance de traitement. Un essai thérapeutique de phase III mené par le Danish Head and Neck group a montré que la radiothérapie accélérée délivrée en « *split course* » amenait au même taux de contrôle local qu'une radiothérapie standard (Hansen 1997).

Les traitements hypofractionnés ne sont habituellement pas proposés aux sujets jeunes, car l'augmentation de la dose par fraction dans un grand volume d'irradiation

augmente le taux de toxicités tardives telles que les fibroses (Glatstein 2008). Cependant, la survie globale des patients âgés présentant un cancer ORL est réduite, comparée à une population plus jeune. En effet, la survie globale après une radiothérapie d'un cancer ORL diminue de 3% pour chaque année d'âge au-delà de 75 ans (Huang 2011). Le problème de la toxicité tardive chez les patients âgés vulnérables peut donc être considéré comme moins limitante, dans cette population où l'espérance de vie est faible. L'objectif premier d'une radiothérapie ORL dans cette population doit donc être d'assurer le contrôle local sans détériorer la qualité de vie.

1.5 Justification de l'étude

La population de patients âgés vulnérables est très souvent exclue des essais cliniques, et il n'existe actuellement aucune étude prospective évaluant le bénéfice d'une radiothérapie « adaptée » par rapport à une radiothérapie « standard ».

Cette étude fait partie du programme ELAN (ELderly heAd and Neck cancer RadioTherapy) qui comporte une étude de soins courants pour l'évaluation gériatrique des patients, suivie de trois essais thérapeutiques dans lesquels les patients sont inclus en fonction de leur bilans oncologique et gériatrique : ELAN-RT pour les patients fragiles ayant une maladie relevant d'un traitement par radiothérapie, ELAN-FIT pour les patients en vieillissement harmonieux ayant une maladie en récurrence ou métastatique relevant d'un traitement par chimiothérapie ou ELAN-UNFIT pour les patients fragiles ayant une maladie en récurrence ou métastatique relevant d'un traitement par chimiothérapie (voir annexe 17.1). L'essai ELAN-RT propose de comparer, chez les patients âgés vulnérables, une radiothérapie standard à une radiothérapie adaptée (radiothérapie hypofractionnée en « *split course* »), sur des critères d'efficacité carcinologique, de toxicité, de qualité de vie et d'autonomie.

Au sein du GORTEC, le groupe de réflexion sur la radiothérapie des patients âgés a proposé d'évaluer le schéma suivant : 30 Gy en 10 séances, 2 semaines de repos, 25 Gy en 10 séances.

1.6 Rapport bénéfice-risque

La radiothérapie hypofractionnée en « *split course* » présente théoriquement de nombreux avantages chez les patients âgés vulnérables, comparé au traitement standard:

- Diminution du nombre de fractions et donc de déplacements dans le centre de radiothérapie (20 au lieu de 35)
- Toxicité aiguë moindre grâce à l'interruption programmée du traitement
- Dose biologique équivalente permettant d'assurer le contrôle local de la lésion.

L'objectif de ce protocole est d'évaluer si la radiothérapie adaptée proposée permet d'assurer un taux de patients vivants en contrôle local non inférieur au traitement standard, tout en diminuant les toxicités, en améliorant la compliance au traitement, la préservation de l'autonomie, la qualité de vie et la prévention de la dénutrition.

Cette étude est conçue pour garantir la meilleure prise en charge pour les patients âgés vulnérables et les risques potentiels du traitement seront reconnus immédiatement permettant la mise en œuvre de mesures appropriées.

Le rapport bénéfice-risque a été précautionneusement considéré lors de la préparation de cette étude. L'étude sera arrêtée en cas de nouvelles données indiquant qu'un impact négatif sur ce rapport bénéfice risque est probable.

Cette étude sera conduite en accord avec les Bonnes Pratiques Clinique (BPC) et les lois en vigueur.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but de l'étude est de comparer l'efficacité et la tolérance d'une "radiothérapie adaptée" hypofractionnée en "split course" par rapport à une radiothérapie "standard" chez les patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou âgés de 70 ans ou plus considérés comme vulnérables (« unfit », fragiles) sur le plan gériatrique.

2.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer si le taux de patients vivants en contrôle loco-régional à 6 mois (absence de signes de maladie locorégionale), n'est pas inférieur avec la radiothérapie modifiée en comparaison à la radiothérapie standard.

2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de comparer les 2 types de radiothérapie en termes de :

- Toxicité / tolérance durant le traitement par radiothérapie
- Toxicité tardive
- Impact du traitement sur l'autonomie des patients durant le traitement et après le traitement
- Qualité de vie évaluée par les questionnaires de l'EORTC QLQ-C30 et QLQ-N&H35 en fin de traitement et après le traitement
- Taux de survie globale
- Taux de survie sans progression
- Taux d'échecs locorégionaux et de métastases
- Etude du rôle pronostique du statut HPV et p16 chez les patients ayant un cancer de l'oropharynx

3. METHODOLOGIE

Il s'agit d'un essai ouvert, randomisé, multicentrique de non infériorité comparant la radiothérapie standard à la radiothérapie adaptée chez les patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou stade II à IV âgés de 70 ans ou plus considérés comme vulnérables ("*unfit*") sur le plan gériatrique.

Les patients du bras standard seront traités par radiothérapie sur la tumeur et les aires ganglionnaires à la dose de 2 Gy par fraction, pour totaliser 50 Gy sur les volumes traités à visée prophylactique et 70 Gy sur la tumeur et les aires ganglionnaires envahies. En l'absence de toxicité, aucun arrêt n'est programmé.

Les patients du bras adapté seront traités en deux temps: le premier temps de radiothérapie délivrera 30 Gy, 3 Gy par fraction sur l'ensemble des volumes de traitement. A l'issue de ce temps de traitement, un arrêt de deux semaines sera réalisé afin de permettre la cicatrisation de la mucite. Le traitement sera repris à la dose de 2,5 Gy par fraction, pour totaliser 55 Gy sur la tumeur et 40 Gy sur les volumes traités à visée prophylactique.

L'efficacité de la radiothérapie sera évaluée sur le contrôle loco-régional à 6 mois (absence de signe de maladie locorégionale). Les évaluations de la toxicité, de l'autonomie (ADL, IADL) et de la qualité de vie seront également faites.

Il est prévu d'inclure 202 patients sur une période de 36 mois (3 ans) dans 25 centres français et un centre monégasque.

4. SELECTION DES PATIENTS

4.1 Critères d'inclusion

L'inclusion dans l'étude nécessite que soient remplis tous les critères d'inclusion énumérés ci-dessous :

Les patients:

- Age supérieur ou égal à 70 ans
- Classés comme vulnérables ("*unfit*", c'est-à-dire au moins une fragilité) après un test de dépistage des fragilités gériatriques* réalisé dans le cadre de l'étude ELAN-Oncoval
- Espérance de vie supérieure à 12 semaines
- PS \leq 2

La maladie:

- Carcinome Epidermoïde de la tête et cou prouvé cytologiquement ou histologiquement : cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, nasopharynx, adénopathie cervicale sans porte d'entrée
- Maladie nouvellement diagnostiquée, sans chimiothérapie antérieure
- Au moins une cible RECIST mesurable
- Stades II à IV
- Tumeur primitive non opérée en raison de l'extension loco-régionale 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 sur au moins un niveau ganglionnaire

- Les patients métastatiques peuvent être inclus si aucune chimiothérapie n'a été délivrée avant la radiothérapie, et si, au moment de l'inclusion, aucune chimiothérapie n'est envisagée pendant la radiothérapie et dans les 6 mois qui suivent
- Soins stomatologiques adaptés

Généraux

- Consentement éclairé écrit signé.
- Affiliation à un régime de Sécurité Sociale (ou être bénéficiaire d'un tel régime) selon les termes de la loi du 9 août 2004.

* Critères d'évaluation du test de dépistage des fragilités gériatriques GERICO : ils permettront de définir deux groupes de patients (les patients « Fit » (sans fragilité) et les patients « Unfit » (avec fragilité)). Seuls les patients « unfit » seront éligibles.

Ce test de dépistage comporte les évaluations suivantes : évaluation socio-économique par 3 questions du questionnaire RACCOSA, autonomie par l'échelle ADL, évaluation des troubles locomoteurs, fonctions cognitives par le MMSE, thymie par la GDS-4 et co-morbidités par l'Index de Charlson.

On considèrera qu'un patient est « fragile » (Unfit) si l'on observe au moins l'une des conditions suivantes :

- Evaluation sociale : score total > 0
- L'échelle ADL : un score < 6
- La motricité et l'équilibre : chute faite dans l'année écoulée ou station monopodale < 4 sec
- Le MMSE : un score inférieur ou égal à 23
- La GDS-4 : un score supérieur ou égal à 1
- L'Indice de Charlson : > 2 (en excluant le cancer ORL) pour les 80 ans et plus
> 3 (en excluant le cancer ORL) pour les 70 à 79 ans

L'évaluation nutritionnelle n'est pas discriminante pour déterminer la fragilité mais seront enregistrés l'IMC, la perte de poids (pendant les 6 derniers mois) et le dosage de l'albumine. L'existence d'une dénutrition modérée ou sévère nécessitera impérativement qu'elle soit prise en charge avant la mise en route du traitement carcinologique.

L'identification de critères de fragilité impliquera nécessairement que chaque fragilité diagnostiquée soit prise en charge avant de débiter le traitement spécifique de la tumeur ORL.

L'évaluation des critères gériatriques doit être faite avant la demande d'inclusion du patient dans l'essai car son résultat est nécessaire pour vérifier l'éligibilité du patient dans l'essai. La randomisation pourra être différée après l'évaluation gériatrique approfondie (EGA) réalisée par une équipe de gériatrie pour les centres pouvant la réaliser.

4.2 Critères de non inclusion

Les patients présentant les critères suivants ne peuvent pas être inclus dans cette étude :

- Patients considérés comme <<fit> (en vieillissement harmonieux) selon l'évaluation gériatrique faite dans ELAN-Oncoval
- Carcinome épidermoïde des sinus de la face, de la peau, des glandes salivaires.
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou de stade I (T1N0)
- Histologies autres que carcinome épidermoïde
- Radiothérapie envisagée uniquement sur la tumeur primitive ou uniquement sur les aires ganglionnaires (dans le cas des adénopathies sans porte d'entrée, exclusion si pas d'irradiation prophylactique des VADS envisagée)
- Antécédent d'irradiation au niveau de la tête et du cou
- Traitement concomitant par chimiothérapie, par immunothérapie, par hormonothérapie à visée anti-tumorale.
- Traitement du cancer de la tête et du cou par chimiothérapie d'induction
- Présence d'une infection (infection nécessitant le recours aux antibiotiques par voie intraveineuse), incluant tuberculose et infection par VIH (virus d'immunodéficience humain).
- Traitement par un médicament à l'essai dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude.
- Autre cancer antérieur ou concomitant, à l'exception d'un cancer in situ du col de l'utérus, ou d'un carcinome cutané baso-cellulaire dans les 5 ans précédant l'entrée dans l'étude.
- Présence de facteurs d'ordre médical, psychologique, social ou géographique susceptibles de modifier l'observance du patient avec le protocole à l'étude ou le suivi ou la signature du consentement.
- Personnes privées de liberté, sous tutelle ou curatelle

4.3 Sortie, arrêt et fin d'étude

4.3.1 Arrêt de traitement et sortie d'étude des patients

Les sujets sont libres d'abandonner l'étude à tout moment sans avoir à fournir de motif pour cet abandon.

L'arrêt du traitement à l'essai s'impose dans les circonstances suivantes :

- Décision du patient.
- Décision de l'investigateur.
- Évènement grave ou imprévu.
- Toxicité majeure.
- Progression de la maladie.

Le motif et la date doivent être documentés. Sauf refus du patient, le suivi après arrêt du traitement doit être réalisé comme prévu dans le protocole. Dans l'hypothèse d'une récurrence ou progression survenant au cours de la période de traitement ou de suivi, ou de l'arrêt du traitement à l'étude pour d'autres motifs, le traitement de la maladie est alors laissé à la discrétion de l'investigateur.

4.3.2 Arrêt de l'étude

L'arrêt de l'étude est à la discrétion du promoteur dans l'un ou l'autre de ces cas :

- raisons d'ordre médical ou éthique ayant des conséquences sur la poursuite de l'étude,
- difficultés de recrutement des patients.

En outre, l'étude pourra être arrêtée à la discrétion du promoteur s'il se produit des réactions indésirables aux médicaments d'un caractère inacceptable (quant à leur nature, à leur sévérité et/ou à leur durée) et dont on n'avait pas connaissance précédemment, ou bien face à une incidence inattendue de réactions indésirables aux médicaments qui, quoique connues, n'en seraient pas moins inacceptables.

4.3.3 Fin de l'étude

La fin de la période de traitement de l'étude est définie comme 30 jours après que le dernier patient aura reçu la dernière séance de radiothérapie. Tous les patients doivent être suivis pendant 18 mois après la fin du traitement ou jusqu'au décès s'il survient avant. La fin de l'étude est définie par la date du dernier suivi du dernier patient.

5. ENREGISTREMENT ET RANDOMISATION DES PATIENTS

L'enregistrement et la randomisation des patients sont réalisés en utilisant le logiciel TENAlea. Les données concernant l'identification de l'investigateur responsable, les critères d'inclusion et de non inclusion et les critères de stratification du patient seront saisis. Si le patient est éligible, le patient est enregistré dans l'essai et la randomisation est réalisée. Un numéro d'enregistrement lui est attribué et le bras de traitement est alloué. L'investigateur reçoit une confirmation de la randomisation du patient avec son numéro et le bras de traitement alloué.

La randomisation sera réalisée par minimisation sur les facteurs suivants :

- La réalisation ou non d'une consultation gériatrique avant l'inclusion
- Le stade (stade II vs III-IV)
- La localisation de la tumeur (cavité buccale vs autre)
- La technique de traitement (RC3D vs RCMI)
- Le centre d'inclusion

Le traitement qui minimise le déséquilibre sera assigné avec une probabilité de 0,80.

6. MODALITES DE TRAITEMENTS

6.1 Description des modalités de radiothérapie à l'essai

6.1.1 Radiothérapie standard

Radiothérapie sur la tumeur et les aires ganglionnaire en fractionnement standard :

- 2 Gy par fraction, 5 séances par semaines, jusqu'à la dose de 50 Gy sur le PTV1 (volumes traités à visée prophylactique plus une marge, cf ci-dessous) et 70 Gy sur le PTV2 (tumeur primitive et aires ganglionnaires envahies plus une marge, cf ci-dessous)
- Pas d'arrêt planifié en cours de traitement.
- En cas de RCMI (IMRT), le boost sera intégré, et la dose délivrée sera de 56 Gy / 35 fractions, 1,6 Gy par fraction sur le PTV1 et de 70 Gy / 35 fractions, 2 Gy par fraction sur le PTV2

6.1.2 Radiothérapie adaptée

Radiothérapie sur la tumeur et les aires ganglionnaire en fractionnement adapté:

- Premier temps de traitement: 3 Gy par fraction, 5 séances par semaines, en 10 séances, jusqu'à la dose de 30 Gy sur le PTV1 (volumes traités à visée prophylactique plus une marge, cf ci-dessous).
- Repos programmé de 2 semaines
- Deuxième temps de traitement:
 - 2,5 Gy par fraction, 5 séances par semaines, jusqu'à la dose de 10 Gy en 4 séances sur le PTV1: dose totale avec les deux temps de traitement sur le PTV1 de 40 Gy
 - Puis 2,5 Gy par fraction, 5 séances par semaines, en 6 séances jusqu'à la dose de 15 Gy sur le PTV2 (tumeur primitive et aires ganglionnaires envahies plus une marge, cf ci-dessous): dose totale avec les deux temps de traitement sur le PTV2 de 55 Gy (30 Gy+10Gy+15 Gy)
- En cas de RCMI (IMRT), le boost sera intégré, et la dose délivrée sera de 44 Gy / 20 fractions, 2,2 Gy par fraction sur le PTV1 et de 55 Gy / 20 fractions, 2,75 Gy par fraction sur le PTV2

6.2 Vue générale du traitement

Les tableaux ci-dessous (tableau 1a et 1b) décrivent la dose et le fractionnement délivrés pour chaque PTV dans les groupes radiothérapie standard et adaptés, en RC3D et en RCMI.

Tableau 1a: dose et fractionnement dans le bras standard, en RC3D et en RCMI

Radiothérapie standard																																																
Semaines		1					2					3					4					5					6					7																
Jours		1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	15	16	17	18	19	22	23	24	25	26	29	30	31	32	33	36	37	38	39	40	43	44	45	46	47												
RC3D	PTV1 Dose par fraction en Gy																																															
	PTV2 Dose par fraction en Gy	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2																							
	Dose totale PTV1 et 2	PTV1 =50 Gy, 25 fractions																									PTV2 = 70 Gy, 35 fractions																					
RCMI/IMRT	PTV1 Dose par fraction en Gy	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6													
	PTV2 Dose par fraction en Gy	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2													
	Dose totale PTV1 et 2	PTV1 =56 Gy, 35 fractions, PTV2 70 Gy, 35 fractions																																														

Tableau 1b: dose et fractionnement dans le bras adapté, en RC3D et en RCMI

Radiothérapie adaptée																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Semaines	1					2					3					4					5					6					7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Jours	1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	15	16	17	18	19	22	23	24	25	26	29	30	31	32	33	36	37	38	39	40	43	44	45	46	47																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
RC3D	PTV1 Dose par fraction en Gy																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											</

6.3 Description technique de la radiothérapie

Il est possible d'utiliser une technique de radiothérapie conformationnelle en 3D (RC3D) avec ou sans modulation d'intensité (RCMI / IMRT, arthrothérapie, tomothérapie...). Le choix de la technique de traitement est laissé à l'appréciation du radiothérapeute pour chaque patient, mais doit être précisé AVANT la randomisation dans la mesure où les patients seront stratifiés sur la technique de traitement.

6.3.1 Préparation – simulation (étape commune à la RC3D et à le RCMI)

- **Contention**

Masque thermoformé à 3 ou 5 points de fixation (5 points si RCMI)

- **Simulation**

- Seules les techniques avec contournage et définition des volumes et des dose-volume histogrammes sont acceptées.
- La simulation classique, avec champs simulés au simulateur sur une projection latérale de la tumeur et de ses extensions, sans contournage de la tumeur et des organes à risque n'est pas acceptée.
- L'acquisition des volumes sera réalisée sur un scanner, en position de traitement, avec sa contention, avec des coupes tous les 3 mm (maximum) depuis la région sous claviculaire jusqu'au-dessus des orbites (minimum).

- Nouveau scanner de simulation en cours de radiothérapie

Un nouveau scanner de simulation en milieu de traitement est autorisé dans les deux bras afin d'adapter la planification aux changements morphologiques éventuels du patient. Cependant, les volumes d'irradiations prévus lors de la première planification ne doivent pas être réduits en milieu de traitement (exemple : il n'est pas autorisé de diminuer le GTV en fonction de la réponse tumorale)

6.3.2 Contournage et définition des volumes

Remarque très importante : la tolérance de la radiothérapie chez le sujet âgé est largement liée au volume de muqueuse saine qui est incluse dans les champs d'irradiation. Il est donc recommandé dans les deux bras de traitement de limiter au strict minimum les volumes de muqueuse qui sont irradiés à visée prophylactique.

L'ensemble des recommandations ci-dessous ont pour but d'harmoniser les volumes traités entre les centres. Cependant, il est possible de réduire les volumes irradiés (en particulier les volumes irradiés à visées prophylactique) afin de réduire le volume de muqueuse saine irradié. Le choix final des volumes irradiés est laissé à la l'appréciation du radiothérapeute en fonction de chaque situation clinique.

6.3.2.1 Définitions des volumes cibles : le GTV

- Les volumes sont définis par le radiothérapeute, à partir des données cliniques et des données d'imagerie (scanner, PET scanner, et/ou IRM)
- Le GTV (Gross Tumor Volume) = Volume tumoral macroscopique : tumeur palpable, visible, avec ses extensions macroscopiques et adénopathies macroscopiquement envahies (ICRU N°62)

6.3.2.2 Définitions des volumes cibles : le CTV

- Les volumes sont définis par le radiothérapeute, à partir des données cliniques et des données d'imagerie (scanner, PET scanner, et/ou IRM)
- Le CTV (Clinical Target Volume) est la région d'intérêt considérée comme à risque d'envahissement occulte ou microscopique péri-tumoral et péri-ganglionnaire. Le CTV comprend:
 - Le GTV de la tumeur primaire + le GTV ganglionnaire
 - Les extensions infra cliniques ou microscopiques de la maladie
- Le CTV est divisé en CTV1 (bas risque) et en CTV2 (haut risque afin de stratifier la dose délivrée en fonction du risque d'envahissement tumoral) :
 - Le CTV1 = CTV prophylactique (bas risque) : tumeur primitive avec une marge ajustée en fonction du site tumoral et des extensions microscopique (en général 1 cm). Le CTV1 comprend également les régions ganglionnaires qui doivent recevoir une irradiation prophylactique (maladie infra clinique). En résumé, CTV1:
 - Tumeur primitive et adénopathies envahies + 1 cm (cette marge peut être modulée en fonction de la situation clinique)
 - Irradiation cervicale prophylactique (voir recommandations ci-dessous)
 - Dose délivrée au CTV1 = 50 Gy en 25 fractions dans le bras standard et 40 Gy en 14 fractions dans le bras adapté.

- Le CTV 2 = CTV thérapeutique (haut risque) : maladie macroscopique (GTV) et la maladie infra-clinique autour du GTV tumoral et ganglionnaire à haut risque d'envahissement infra clinique. Une marge de 5 mm autour du GTV est définie pour le CTV2, à moduler cependant en fonction de la proximité des barrières anatomiques. En résumé, CTV2:
 - GTV tumoral et ganglionnaire + 5 mm (cette marge peut être modulée en fonction de la situation clinique)
 - Dose délivrée au CTV2 = 70 Gy en 35 fractions dans le bras standard et 55 Gy en 20 fractions dans le bras adapté

- **Définition du CTV ganglionnaire**

Les recommandations citées ci-dessous sont indicatives et peuvent être modulées en fonction de chaque situation clinique (les volumes peuvent être réduits pour limiter le volume de muqueuse saine irradiée). Il est cependant impératif d'irradier au moins un niveau ganglionnaire adjacent à la tumeur

- **Patients N+** (*Les recommandations sont basées sur les guidelines publiées par Gregoire et al. (Gregoire 2006.)*)
 - Le traitement de volumes ganglionnaires limités (par exemple les niveaux I-III ou II-IV) peut être justifié pour les patients avec un seul petit ganglion envahi (c.a.d. N1)
 - Pour tous les autres stades ganglionnaires (c.a.d. N2), le traitement de tous les niveaux, avec ou sans irradiation des ganglions rétropharyngés, est recommandé.
 - Dans le cas d'un envahissement de la partie haute du niveau II (IIa ou IIb), il est recommandé d'étendre la limite supérieure pour inclure l'espace rétrostyloïdien jusqu'à la base du crâne.
 - Il est recommandé d'inclure les muscles adjacents dans le CTV quand un envahissement ganglionnaire est proche des muscles et/ou quand il existe une infiltration musculaire évidente sur l'imagerie, en irradiant le muscle au moins sur le niveau entier et avec au moins une marge de 1 cm dans toutes les directions.
 - Quand un ganglion envahi est situé à la limite d'un autre niveau qui ne doit pas être inclus dans le CTV, il est recommandé d'étendre le CTV pour inclure ce niveau adjacent. Cette recommandation ne s'applique qu'aux patients avec un seul ganglion envahi (N1), et pour qui un traitement limité peut être justifié (par exemple oropharynx avec un N1 dans le niveau II à la limite du niveau Ib, tumeur de la cavité buccale avec un N dans le niveau III à la limite du niveau IV)

- **Patients N0** (*Les recommandations sont basées sur les guidelines proposées par DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, and RTOG (Gregoire 2003).*)

- Au moins deux niveaux ganglionnaires doivent être traités
- Un atlas complet basé sur des coupes scanner, décrivant les guidelines pour le CTV allant de la base du crâne jusqu'au niveau claviculaire peut être consulté sur les sites internet suivants :

- DAHANCA (<http://www.dshho.suite.dk/dahanca/guidelines.html>)
- EORTC (<http://groups.eortc.be/radio/EDUCATION.htm>)
- RTOG (<http://www.rtog.org/hnatlas/main.htm>)

6.3.2.3 Définitions des volumes cibles : le PTV

- Le PTV est généré en tenant compte des incertitudes de re-positionnement et du mouvement potentiel des organes doit être proposée autour des CTVs **selon les habitudes du centre**.
 - Le PTV1 correspond au CTV1 avec une marge généralement de 3- 5 mm
 - Le PTV2 correspond au CTV2 avec une marge généralement de 3-5 mm.
- Le PTV et le CTV peuvent parfois avoir des marges plus réduites en fonction des recoupes possibles ou de leur proximité avec un organe à risque (moelle / tronc cérébral). Le choix se fait par le médecin prenant en charge le patient en fonction des risques estimés de complications et de récurrence.

6.3.2.4 Définitions des organes à risque

Le contournage concerne au minimum les organes suivants :

- La moelle
- La moelle+5mm : contours de la moelle auquel on ajoute une marge automatique de 5 mm dans toutes les directions
- Le tronc cérébral
- Le tronc cérébral+5mm : contours du tronc cérébral auquel on ajoute une marge automatique de 5 mm dans toutes les directions
- Le plexus brachial
- Le contour externe
- La muqueuse saine, définie de la façon suivante
 - Limite antérieure = face interne des lèvres
 - Limite supérieure : palais
 - Limites latérales : face interne de joue / paroi pharyngée latérale
 - Limite postérieure : paroi pharyngée postérieure
 - Limite inférieure : os hyoïde
 - La muqueuse saine comprend la langue et les muscles de la langue
 - Les PTV1 et 2 doivent être soustraits de la muqueuse saine

Il est également préférable de contourer les OARs ci-dessous :

- La parotide homolatérale
- La parotide controlatérale
- Le larynx sain

6.3.3 Radiothérapie conformationnelle en 3D

6.3.3.1 Recommandation de mise en place des champs

- L'irradiation débute par 2 champs latéraux parallèles opposés couvrant le PTV1 avec une marge minimale de 5 mm. La limite inférieure du champ doit se situer 5 mm en dessous du PTV1 pour les tumeurs sus hyoïdiennes, et à la limite inférieure du cou pour les tumeurs sous hyoïdiennes. Ces champs sont réalisés en photons X de 4 à 6 MV (DSA 100). Une rotation de bras et/ou de la table de 5 à 10° est possible si nécessaire afin d'éviter les épaules.
- La réduction à la moelle est réalisée lorsque la dose suivante est atteinte :
 - 40 Gy pour le bras standard (après 20 séances)
 - 30 Gy pour le bras adapté (après 10 séances) : la réduction médullaire est débutée lors de la première séance qui suit les 2 semaines de repos
 - La réduction se fait sur les champs latéraux avec irradiation des chaînes cervicales spinales par 2 champs latéraux utilisant si possible des électrons d'énergie appropriée (9 à 11 MeV, généralement). Une rotation de bras et/ou de la table de 5 à 10° est possible si nécessaire. La jonction entre les champs latéraux et les champs spinaux est laissée à l'appréciation de l'investigateur.
- Un champ antérieur permettant d'irradier les aires ganglionnaires cervicales inférieures et susclaviculaires. Ce faisceau antérieur est calculée à - 3 cm ou sur l'isodose correspondant à la profondeur traitée. L'irradiation du larynx sain doit être évitée par mise en place d'une brique médiane pour les tumeurs sus-hyoïdiennes. La jonction entre les champs latéraux et le champ antérieur cervical inférieur est laissée à l'appréciation de l'investigateur.
- Le complément de dose sur le PTV2 (pour totaliser 70 Gy dans le bras standard et 55 Gy dans le bras adapté) est irradié par des compléments en photons ou en électrons, au libre choix de l'investigateur.

6.3.3.2 Spécification de la dose

- Pour les champs photons : la dose sera spécifiée sur l'axe médian au centre du champ latéral réduit selon les recommandations du rapport ICRU N°62. Les variations de -5

% à + 7 % sur la distribution de dose seront tolérées mais au-delà, il est nécessaire de corriger l'hétérogénéité dans le volume traité.

- Pour les électrons : la dose sera prescrite à la profondeur nécessaire (généralement énergie 9 à 11 MeV)

6.3.3.3 Dose prescrite aux PTVs en radiothérapie conformationnelle en 3D

- La prescription des doses suit le rapport ICRU N°62.
 - Bras standard : PTV1 = 50 Gy (2 Gy par fraction), PTV2=70 Gy (2 Gy par fraction)
 - Bras adapté : PTV1 = 40 Gy (30 Gy à 3 Gy par fraction et 10 Gy à 2,5 Gy par fraction), PTV2=55 Gy (30 Gy à 3 Gy par fraction et 25 Gy à 2,5 Gy par fraction)
- Pour les patients traités avec des champs électrons, la dose devra être spécifiée sur le pic de dose (Dmax) avec une énergie sélectionnée pour traiter au moins 90% de la zone à risque de récurrence.

6.3.3.4 Contraintes de dose aux organes à risque

Seules les contraintes de doses sur la moelle et le tronc cérébral doivent être impérativement respectées éventuellement au dépend de la couverture du PTV. Les contraintes proposées pour la moelle et le tronc cérébral devront également être appliquées à la moelle+5mm et au tronc cérébral+5 mm.

Concernant les autres organes à risque, la dose reçue doit être documentée, mais aucune optimisation n'est requise en radiothérapie conformationnelle en 3D.

- **Bras standard**
 - Moelle et moelle+5mm : $D_{2\%} \leq 45$ Gy. Cependant, une dose comprise entre 45 et 48 Gy est acceptée sur moins de 2% de la moelle+5mm en cas de proximité tumorale. En aucun point de la moelle+5mm, la dose ne devra dépasser 50 Gy.
 - Tronc cérébral et tronc cérébral+5mm : $D_{2\%} \leq 50$ Gy. Cependant, une dose comprise entre 50 et 54 Gy est acceptée sur moins de 2% du tronc cérébral+5mm en cas de proximité tumorale. En aucun point du tronc+5mm, la dose ne devra dépasser 60 Gy.

- La dose totale au plexus brachial ne devra pas dépasser 60 Gy, sauf justification particulière liée à une extension tumorale ou ganglionnaire à proximité immédiate du plexus brachial.
- **Bras adapté**
 - Moelle et moelle+5mm : $D_{2\%} \leq 35$ Gy. Cependant, une dose comprise entre 35 et 39 Gy est acceptée sur moins de 2% de la moelle+5mm. En aucun point de la moelle+5mm, la dose ne devra dépasser 41 Gy.
 - Tronc cérébral et tronc cérébral+5mm : $D_{2\%} \leq 42$ Gy. Cependant, une dose comprise entre 42 et 45 Gy est acceptée sur moins de 2% du tronc cérébral+5mm. En aucun point du tronc+5mm, la dose ne devra dépasser 50 Gy.
 - La dose totale au plexus brachial ne devra pas dépasser 50 Gy, sauf justification particulière liée à une extension tumorale ou ganglionnaire à proximité immédiate du plexus brachial.

6.3.3.5 Contrôle d'imagerie :

- Des contrôles d'imagerie (imagerie portale ou films) seront réalisés :
 - Avant la première séance sur chaque champ par photons
 - Au minimum une fois par semaine (pour les patients traités avec des champs strictement opposés et de même forme géométrique, il est autorisé de ne contrôler qu'un seul des deux champs).
 - Lors de chaque modification de champs
- Il est important de comptabiliser la contribution d'irradiation liée à ces contrôles par imagerie et d'ajuster le cas échéant la dose totale de radiothérapie en fonction de la dose cumulée liée à ces contrôles

6.3.4 Radiothérapie en RCMI (ou IMRT, « Intensity Modulated Radiotherapy »)

La technique de "boost intégré" (SIB) est obligatoire. L'IMRT conventionnelle ainsi que les autres techniques d'IMRT rotationnelle ou hélicoidale telles que RapidArc, VMAT ou Tomothérapie sont autorisées. La dose délivrée aux volumes traités devra suivre les recommandations données ci-après.

6.3.4.1 Recommandation de mise en place des champs en RCMI/IMRT

- Le plan de traitement comporte 5 à 7 champs répartis en "étoile" autour du patient pour permettre une couverture optimale des volumes à traiter. Un ajustement peut être nécessaire pour éviter le passage par des organes à risques. Il est possible d'ajouter des champs supplémentaires si la situation l'impose.

- Une rotation de table de 5 à 10° est autorisée si nécessaire sur certains champs afin d'éviter les épaules.
- Concernant les autres techniques telles que RapidArc, VMAT ou Tomothérapie, les modalités d'irradiation doivent suivre les habitudes de chaque centre.

6.3.4.2 Dose prescrite aux PTVs en RCMI

La prescription des doses suit le rapport ICRU N°62. Les PTV doivent recevoir au minimum 95% de la dose prescrite sur 95% du volume. Des points chauds jusqu'à 110% sont autorisés.

- Bras standard :
 - PTV 1: 56 Gy / 35 fractions, 1,6 Gy par fraction
 - PTV2: 70 Gy / 35 fractions, 2 Gy par fraction
- Bras adapté :
 - PTV1 : 44 Gy / 20 fractions, 2,2 Gy par fraction dans le PTV 1
 - PTV2 : 55 Gy / 20 fractions, 2,75 Gy par fraction dans le PTV2
- Homogénéité de la dose
 - L'isodose 95% de la dose prescrite doit inclure au moins 95% du PTV
 - L'homogénéité de la dose doit être comprise entre -5% et +7% (en accord avec les guidelines ICRU)
 - Les points chauds maximum acceptables sont de +10%

6.3.4.3 Contraintes de dose recommandées pour l'optimisation

Les contraintes de doses sur la moelle et le tronc cérébral doivent impérativement être respectées. Les contraintes proposées pour la moelle et le tronc cérébral devront également être appliquées à la moelle+5mm et au tronc cérébral+5 mm. Concernant les autres organes à risque, les contraintes de doses sont indicatives. Leur respect est fonction des possibilités d'optimisation. Les priorités de respect des contraintes de dose sont laissées à l'appréciation de l'investigateur.

- **Bras standard**
 - Moelle et moelle+5mm : $D_{2\%} \leq 45$ Gy. Cependant, une dose comprise entre 45 et 48 Gy est acceptée sur moins de 2% de la moelle+5mm en cas de proximité tumorale. En aucun point de la moelle+5mm, la dose ne devra dépasser 50 Gy.

- Tronc cérébral et tronc cérébral+5mm : $D_{2\%} \leq 50$ Gy. Cependant, une dose comprise entre 50 et 54 Gy est acceptée sur moins de 2% du tronc cérébral+5mm en cas de proximité tumorale. En aucun point du tronc+5mm, la dose ne devra dépasser 60 Gy.
 - Parotide controlatérale : Dose moyenne la plus basse possible (< 26 Gy si possible). Parotide homolatérale : Dose moyenne inférieure à 30 Gy si possible. Les contraintes sur les glandes parotides peuvent éventuellement être modifiées en fonction de la localisation et de l'extension tumorale.
 - Cavité buccale saine : Dose moyenne < 35 Gy si possible. Dans le cas d'une tumeur de la cavité buccale ou de l'oropharynx, l'optimisation sera réalisée sur la cavité buccale saine, c'est à dire la cavité buccale à laquelle on aura soustrait le PTV.
 - Larynx sain : Dose moyenne <30 Gy si l'extension tumorale est compatible avec une protection laryngée.
 - La dose totale au plexus brachial ne devra pas dépasser 60 Gy, sauf justification particulière liée à une extension tumorale ou ganglionnaire à proximité immédiate du plexus brachial.
-
- **Bras adapté**
 - Moelle et moelle+5mm : $D_{2\%} \leq 35$ Gy. Cependant, une dose comprise entre 35 et 39 Gy est acceptée sur moins de 2% de la moelle+5mm. En aucun point de la moelle+5mm, la dose ne devra dépasser 41 Gy.
 - Tronc cérébral et tronc cérébral+5mm : $D_{2\%} \leq 42$ Gy. Cependant, une dose comprise entre 42 et 45 Gy est acceptée sur moins de 2% du tronc cérébral+5mm. En aucun point du tronc+5mm, la dose ne devra dépasser 50 Gy.
 - Parotide controlatérale : Dose moyenne la plus basse possible (< 20 Gy si possible). Parotide homolatérale : Dose moyenne inférieure à 25 Gy si possible. Les contraintes sur les glandes parotides peuvent éventuellement être modifiées en fonction de la localisation et de l'extension tumorale.
 - Cavité buccale : Dose moyenne < 30 Gy si possible. Dans le cas d'une tumeur de la cavité buccale ou de l'oropharynx, l'optimisation sera réalisée sur la cavité buccale saine, c'est à dire la cavité buccale à laquelle on aura soustrait le PTV.

- La dose totale au plexus brachial ne devra pas dépasser 50 Gy, sauf justification particulière liée à une extension tumorale ou ganglionnaire à proximité immédiate du plexus brachial.
- Larynx sain : Dose moyenne <25 Gy si l'extension tumorale est compatible avec une protection laryngée.

6.3.4.4 Contrôle d'imagerie

- Tous les patients doivent avoir une imagerie quotidienne par image portale ou cone beam CT (CBCT) avant l'irradiation
- Il est important de comptabiliser la contribution d'irradiation liée à ces contrôles par imagerie et d'ajuster la dose totale de radiothérapie en fonction de la dose cumulée liée à ces contrôles.

6.3.5 Contrôle qualité de la radiothérapie

- Avant de débiter les inclusions dans l'étude : vérification de l'étalonnage de la dose (par audit externe ; test EQUAL-ESTRO ou équivalent).
- **L'évaluation de la qualité** du plan de traitement sera effectuée par l'équipe de contrôle qualité du GORTEC, coordonnée par le Dr Tao et le Dr Vintonenko.
- Pour chaque centre, il sera demandé d'envoyer à l'organisme de contrôle qualité la dosimétrie du premier patient inclus dans chaque bras (soit 2 patients) sous format soit images fixes (jpeg, PowerPoint, etc.) soit en Dicom-RT (sur un CD ou une clé USB). Il est cependant recommandé de transférer les données par email ou par transfert électronique via le site du GORTEC <http://www.gortec.fr/index.php/reposit> qui est dédié et sécurisé pour le contrôle de qualité. Les données envoyées doivent comprendre :
 - Les données cliniques : pan endoscopie, rapport d'imagerie (scanne +/- PET +/-IRM)
 - Le scanner de radiothérapie avec le contourage des GTV, CTV, PTV et OAR
 - La distribution de dose avec les isodoses sur au moins 10 coupes scanner comprenant des coupes :
 - Dans l'axe des faisceaux de traitement pour le PTV
 - Dans l'axe de la plus grande dimension de la tumeur
 - Dans le plan cranial et caudal de tous les volumes cibles
 - Une coupe sagittale et coronale montrant les isodoses 107%, 100%, 95%, 90%, 75%, 50% et 25%
 - Une imagerie portale (copie d'une imagerie portale du traitement) doit être envoyée pour l'audit du QA

- Un tableau complet de la chronologie des séances de traitement (planifié vs réalisé) avec mention des arrêts de traitement
- Les principaux critères vérifiés seront :
 - Le positionnement du PTV2, incluant correctement le GTV
 - La dose totale reçue par le PTV2 (isodose et HDVs)
 - Le fractionnement (dose par fraction)
 - L'étalement (durée totale de radiothérapie)
- Deux patients par centre seront étudiés ; si l'évaluation est satisfaisante, aucune autre vérification systématique ne sera effectuée
- En cas déviation, 2 patients supplémentaires seront évalués. Si l'évaluation n'est pas satisfaisante, la poursuite des inclusions par ce centre pourra être discutée.

Critères de déviation majeure :

- PTV2 : moins de 90% de volume reçoit 95% de dose prescrite (66.5 Gy pour le bras standard et 52.25 Gy pour le bras adapté)
- Moelle+5mm : $D2\% \geq 48$ Gy pour le bras standard et $D2\% \geq 39$ Gy pour le bras adapté
- Tronc+5mm : $D2\% \geq 54$ Gy pour le bras standard et $D2\% \geq 45$ Gy pour le bras adapté

Etalement (enregistrée, mais pas considérée comme déviation majeure): > 10 jours de plus que la durée totale programmée, en dehors des situations suivantes

- Arrêt pour toxicité
- Extension de la période de pause dans le bras adapté pour non récupération de la toxicité
- Refus du patient de poursuivre le traitement

6.4 Gestion de la toxicité aigüe radio-induite

6.4.1 Conditionnement du patient avant radiothérapie

6.4.1.1 Evaluation de la dénutrition

- La mise en place d'une sonde nasogastrique ou d'une sonde de gastrostomie médicale (par endoscopique ou en radiologie interventionnelle) fait partie du traitement (≥ 2000 cal/j). Elle sera mise en place avant le début du traitement si le patient est dénutri, et dès J10-15 de façon assez systématique en cas de radiomucite intense (grade 3 ou 4).

- Le patient et son entourage devront recevoir des recommandations et des prescriptions adaptées afin de lutter contre la dénutrition : conseils diététiques, prescription de compléments alimentaires...

6.4.1.2 Bilan dentaire

Avant le début de la radiothérapie, une prise en charge bucco dentaire doit être systématiquement réalisée, en conformité avec les recommandations en vigueur.

6.4.2 Gestion de la toxicité en cours de traitement

Chaque centre peut prescrire l'ensemble des traitements qui lui semblent adéquats, selon les habitudes locales, afin de diminuer la toxicité aiguë du traitement. La liste suivante est non restrictive.

- Mucite : bains de bouche, corticoïdes, antalgiques locaux, soft laser, pose de sonde naso gastrique ou de gastrosotomie...
- Epithélite: crèmes, pansements occlusifs...
- Douleur: antalgiques de paliers adaptés

6.4.3 Reprise de la radiothérapie après la période de repos

- Après la période de deux semaines de repos, la toxicité locale doit être évaluée avant la reprise du traitement.
- La reprise du traitement n'est autorisée qu'en cas de toxicité locale ≤ 2 (NCI-CTC)

En cas de toxicité locale ne permettant pas la reprise de la radiothérapie, la période de repos doit être étendue jusqu'à ce que la radiothérapie puisse être reprise.

6.5 Description des périodes de l'étude

Les investigations réalisées au cours de l'étude sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Tableau récapitulatif des investigations

	Inclusion		Pendant le traitement		Bilan de suivi				Fin d'étude 18 mois (ou à la sortie d'étude si elle survient avant)
Semaine de l'étude	S-4 à S0	S-2 à S0	S4	S7	3 mois après la fin du traitement	6 mois après la fin du traitement EVALUATION	9 mois après la fin du traitement	12 mois après la fin du traitement	
Consentement éclairé signé	X								
Critères inclusion/exclusion		X							
Démographie, anamnèse médicale		X							
QUESTIONNAIRES									
<u>G8 + Tests d'évaluation gériatrique (ELAN-Oncoval)</u>		X*							
<u>ADL - IADL</u>		IADL	X	X	X	X	X	X	X
Questionnaires QLQ C30 et QLQ H&N 35		X*		X	X	X		X	X
EXAMEN CLINIQUE									
Taille, poids, indice performance		X	X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique général		X	X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique ORL		X	X	X	X	X	X	X	X
Panendoscopie	X								
Toxicité			X	X	X	X	X	X	X
IMAGERIE ET EXAMENS PARACLINIQUES									
TDM ORL	X				X	X		X	X
TDM thorax-abdomen	X					X		X	X
IRM (optionnel)	X					X		X	X
TEP Scanner (optionnel)	X					X (nécessaire si incertitude à imagerie/exam en clinique)		X	X

*Tests déjà réalisés dans l'étude ELAN-ONCOVAL

Les patients éligibles pour l'essai et ayant signé leur consentement de participation devront subir un bilan initial d'inclusion dans les 2 semaines avant l'entrée dans l'étude pour les examens cliniques, et dans les 4 semaines pour les examens radiologiques.

6.5.1 Bilan d'inclusion

Le bilan d'inclusion comprend :

- Démographie.
- Histoire médicale : antécédents médicaux et chirurgicaux, histoire de la maladie, pathologies associées, traitements antérieurs et concomitants.
- Un examen physique et clinique complet :
- Description des sites envahis par la tumeur
 - . Examen clinique complet avec schéma daté des lésions et stades TNM.
 - . Panendoscopie ORL
 - . Cotation de l'indice de performance OMS (annexe 17.2).
 - . Évaluation du poids, de la taille, de la surface corporelle et des habitudes (tabac, alcool).
 - . Test de dépistage des fragilités gériatriques et G8 : ces tests sont faits dans l'étude ELAN-ONCOVAL et ne sont pas à refaire
 - . Questionnaire IADL (ne pas le refaire s'il a déjà été fait dans ELAN-Oncoval par l'équipe de gériatrie)
 - . Questionnaires de qualité de vie de l'EORTC : QLQ-C30 et QLQ-H&N 35
- Imagerie
 - . Scanner ORL (TDM) avec injection, avec mesure des lésions cibles.
 - . Scanner thoracique et abdominal.
 - . Échographie hépatique en cas de doute sur le scanner abdominal.
 - . Tomographie par émission de positons (TEP) scanner et/ou Imagerie par résonance magnétique (IRM) ORL (optionnels).
- Le consentement éclairé daté signé.

6.5.2 Bilan en cours de traitement

- Chaque semaine de radiothérapie
 - La cotation de l'indice de performance OMS
 - Poids.
 - Un examen clinique ORL et général.
 - La notification des différents effets indésirables et toxicités.
- Semaine 4 (correspond à la fin de la "pause " dans le bras "adapté")
 - Indice de performance OMS.
 - Poids.
 - Examen clinique général et ORL avec évaluation des différentes toxicités
 - La notification des différents effets indésirables et toxicités.

- Evaluation ADL et IADL

6.5.3 Bilan à la fin de la radiothérapie

- La cotation de l'indice de performance OMS
- Poids.
- Un examen clinique ORL et général.
- La notification des différents effets indésirables et toxicités.
- Evaluation ADL et IADL
- Questionnaires de qualité de vie de l'EORTC : QLQ-C30 et QLQ-H&N 35

6.5.4 Suivi des patients : bilan tous les trois mois après la fin de la radiothérapie

- Bilan clinique :
 - Indice de performance OMS.
 - Poids
 - Examen clinique général et ORL, avec naso fibroscopie
 - La notification des différents effets indésirables et toxicités. La notification du contrôle local clinique
- Bilan d'imagerie à 3 mois
 - TDM ORL avec comparatif à l'examen initial.
- Bilan d'imagerie à 6, 12 et 18 mois
 - TDM ORL avec comparatif à l'examen initial.
 - TDM Thorax/Abdomen
 - IRM (optionnel) avec comparatif à l'examen initial.
 - TEP scan (nécessaire si doute à l'imagerie et/ou examen clinique (voir chapitre 8.1.2) sinon optionnel avec comparatif à l'examen initial).
- Questionnaires
 - ADL et IADL : à 3, 6, 9, 12 et 18 mois après la fin de la radiothérapie
 - Questionnaires QLQ-C30 et QLQ-H&N 35 : à 3, 6, 12 et 18 mois après la fin de la radiothérapie

Le bilan à 6 mois après la fin de la radiothérapie est le bilan d'évaluation du critère de jugement principal. Les examens doivent permettre d'évaluer précisément le contrôle loco-régional. L'absence de maladie locorégionale à 6 mois est évaluée par examen clinique, imagerie +/- TEP +/- biopsie si nécessaire (voir chapitre 8.1.2). L'imagerie doit être analysée par le radiologue référent de la RCP ORL.

7. ANALYSE DU STATUT HPV

Le statut HPV des patients sera analysé sur la biopsie initiale fixée sur paraffine ou sur la pièce du curage ganglionnaire si celui-ci est réalisé. Une évaluation anatomopathologique du tissu tumoral sera réalisée pour confirmer l'histologie (type et grade), et pour analyser la proportion de cellules tumorales dans l'échantillon utilisé pour l'extraction d'acide nucléique.

La méthode d'hybridation in situ CISH sera utilisée pour détecter l'ADN d'HPV 16, 18 et 33 dans des coupes de tissus. L'expression de la protéine p16 sera détectée par coloration immuno-histo-chimique (IHC).

Cette étude ne concerne que les patients ayant un carcinome de l'oropharynx.

Les centres qui ne font pas ces techniques localement devront envoyer 5 lames blanches réalisées à partir des blocs de la tumeur initiale au module d'Histo-Cyto-Pathologie (HCP) de Gustave Roussy (voir annexe 17.9 pour les modalités pratiques d'envoi).

8. METHODOLOGIE

8.1 Évaluation de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité est le taux de patients vivants en contrôle locorégional à 6 mois défini comme le taux de patients vivants sans signe de maladie locorégionale (voir chapitre 8.1.2) 6 mois après la fin de la radiothérapie.

Les critères secondaires d'efficacité sont :

- Le taux de survie sans progression

Il est défini en intégrant la durée minimale entre la date de randomisation et la date du premier événement parmi progression (locorégionale ou distante), rechute (dans le cas où une réponse complète a été observée), décès (quelle qu'en soit la cause). Pour les patients perdus de vue avant ces événements, le critère sera censuré à la date du dernier statut connu de la maladie.

- Le taux d'échec locorégional au cours du temps

L'échec locorégional est défini par la progression locale ou régionale pour les patients n'ayant pas été mis en rémission complète ou par la rechute locale ou régionale pour les patients qui ont été mis en rémission complète.

- Le taux de métastase à distance

- Le taux de survie globale

Il est défini en intégrant la durée entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause ou la date de dernières nouvelles pour les patients vivants.

L'évaluation de la maladie tumorale réalisée 6 mois après la fin de la radiothérapie et est basée sur les examens suivants :

- L'examen clinique.
- Imageries TDM
- Eventuellement le PET scanner et l'IRM

8.1.1 Méthode d'évaluation

L'évaluation de la maladie tumorale réalisée 6 mois après la fin de la radiothérapie et est basée sur les examens suivants :

- L'examen clinique.
- Imageries TDM
- Eventuellement le PET scanner et l'IRM

8.1.2 Définition du critère « contrôle locorégional à 6 mois »

La définition du « contrôle locorégional à 6 mois » est la suivante :

- Pas de signe de maladie résiduelle à l'examen clinique et l'imagerie (TDM +/- IRM) effectués à 24 semaines après la fin de la radiothérapie.
- En cas d'incertitude sur l'existence d'une poursuite évolutive à l'examen clinique et/ou sur l'imagerie, un PET scan sera réalisé :
 - Si le PET SCAN est négatif, le patient est considéré en succès.
 - Si le PET SCAN est positif ou douteux sur le T ou le N: biopsie si réalisable (muqueuse ou ganglion), et si non réalisable le patient est considéré en échec.
 - Si le PET SCAN est positif à distance, mais négatif au niveau locorégional, le patient peut être considéré en succès locorégional

L'évaluation de l'imagerie participant à la détermination du contrôle local à 6 mois doit être validée par le médecin radiologue référent de la RCP ORL du centre.

- En cas de doute sur un échec ganglionnaire à la fin de la radiothérapie, il est possible de réaliser un curage ganglionnaire de rattrapage. Le délai et les modalités de ce curage devront être conformes aux pratiques de chaque centre. Les patients ayant bénéficié d'un curage de rattrapage montrant une maladie résiduelle entre la fin du traitement et l'évaluation à 6 mois seront considérés en échec à 6 mois, et ce, même si le bilan d'évaluation clinique et d'imagerie à 6 mois est négatif.

8.1.3 Critères de réponses

Critères utilisés pour déterminer objectivement la réponse tumorale sur les lésions cibles (RECIST V1.1) :

- Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions cibles ;
- Réponse partielle (RP) : diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres ;
- Progression tumorale (PD) : augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions;
- Stabilité tumorale (SD) : diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

8.2 Évaluation de la toxicité / tolérance

La toxicité est évaluée selon l'échelle de toxicité du National Cancer Institute (NCI-CTCAE version 4) (annexe 17.7) pour la toxicité aigüe et par l'échelle du RTOG pour la toxicité tardive de la radiothérapie (annexe 17.8). L'utilisation d'une sonde alimentaire sera également recueillie.

Le suivi de la tolérance commence dès la 1^{ère} séance de radiothérapie et devra se poursuivre jusqu'à la résolution des événements indésirables observés.

8.3 Evaluation de l'autonomie par les échelles ADL et IADL

L'autonomie est évaluée par l'échelle Activities in Daily Living (ADL) (Katz 1963, annexe 17.3). Cette échelle permet d'apprécier l'autonomie d'un sujet dans les activités de base de la vie quotidienne : soins corporels, habillement, aller aux toilettes, continence, transfert, alimentation. A chaque item correspond un score (notation de zéro, un demi ou un) : le chiffre 1 reflétant une parfaite autonomie et 0,5 ou 0 une dépendance certaine. Le score peut ainsi varier de 0 à 6. L'ADL est considéré altéré en cas de score total inférieur à 6.

L'échelle Instrumental Activities in Daily Living (IADL) (Lawton 1969, annexe 17.3) permet d'apprécier l'autonomie d'un sujet dans les activités instrumentales de la vie quotidienne : utilisation du téléphone, faire les courses, préparation des repas, faire le ménage, nettoyer le linge, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion de l'argent. Pour chaque item, la notation est de zéro ou un : le chiffre 1 reflétant une parfaite autonomie et 0 une dépendance certaine. Le score peut ainsi varier de 0 à 8.

L'autonomie gériatrique sera évaluée par ces scores ADL et IADL aux temps suivants :

- Avant le début de la radiothérapie
- A la semaine 4 après le début de la radiothérapie

- A la dernière semaine de la radiothérapie
- Puis tous les 3 mois pendant un an (3, 6, 9, 12 mois après la fin de la radiothérapie)
- et à 18 mois après la fin de la radiothérapie

Une baisse de 2 points ou plus de l'ADL ou de l'IADL, persistante 3 mois après la fin du traitement par radiothérapie sera considérée comme un échec de tolérance.

8.4 Évaluation de la qualité de vie

La qualité de vie est évaluée par les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-H&N35 de l'EORTC, version française.

Le questionnaire QLQ-C30 (annexe 17.4) est un questionnaire spécifique du cancer qui comprend 30 questions. Vingt-quatre questions participent à 9 échelles multi-items : 5 échelles fonctionnelles (physique, rôle/position, cognitive, émotionnelle, sociale), 3 échelles de symptômes (fatigue, nausées/vomissements, douleur) et une de condition globale. Les six questions restantes sont des échelles uni-item évaluant des symptômes (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée) et les difficultés financières.

Le questionnaire QLQ-H&N35 (annexe 17.5) est un questionnaire spécifique pour les patients qui ont un cancer ORL qui comprend 35 questions. Vingt-quatre questions participent à 7 échelles multi-items qui permettent d'évaluer la douleur de la sphère ORL, la déglutition, les sens (goût et odorat), la parole, l'alimentation en société, les contacts sociaux et la sexualité. Les 11 questions restantes sont des échelles uni-item décrivant des préoccupations spécifiques des patients avec un cancer ORL (dentition, ouverture bouche, bouche sèche, salive collante, toux, se sentir mal, prise d'antalgiques, de suppléments nutritionnels, sonde d'alimentation, perte ou gain de poids).

Six moments de recueil des questionnaires de qualité de vie sont prévus :

- Avant le début de la radiothérapie
- A la fin de la radiothérapie
- 3 mois après la fin de la radiothérapie
- 6 mois après la fin de la radiothérapie
- 12 mois après la fin de la radiothérapie
- 18 mois après la fin de la radiothérapie

9. CONSIDERATIONS STATISTIQUES

9.1 Critères de jugement principal et nombre de sujets nécessaires

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, de non infériorité comparant deux modalités de radiothérapie (radiothérapie standard et radiothérapie adaptée) chez des patients âgés (≥ 70 ans) vulnérables. L'hypothèse est que la toxicité aigüe de la radiothérapie adaptée est moindre que celle de la radiothérapie standard, entraînant une meilleure tolérance et une meilleure observance, permettant ainsi d'avoir une efficacité carcinologique non inférieure.

Le critère de jugement principal est le contrôle locorégional 6 mois après la fin de la radiothérapie, défini comme l'absence de signe de maladie locorégionale (voir chapitre 8.1.2) 6 mois après la fin de la radiothérapie. Une récurrence ou la persistance d'une tumeur (en T ou en N) est considérée comme un échec de contrôle locorégional. Une masse résiduelle (en T ou en N) nécessitant un traitement de rattrapage par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie est considérée comme un échec. Par contre, en cas de chirurgie, si l'exérèse est complète et que l'examen anatomo-pathologique est négatif, cela n'est pas considéré comme un échec. Les deuxièmes localisations ne sont pas considérées comme des échecs locorégionaux. Une tumeur des VADS ou de l'œsophage ne pourra être considérée comme une deuxième localisation que si elle survient à plus de 3 cm de la tumeur initialement traitée. Les patients décédés, quelle que soit la cause du décès seront considérés en échec pour ce critère.

Nombre de sujets nécessaires

Deux grands essais ont comparé la radiothérapie standard (sans chimiothérapie concomitante) avec des schémas de radiothérapie à fractionnement modifié : l'essai du GORTEC a étudié une radiothérapie accélérée (Bourhis 2006) et l'essai du DAHANCA a étudié une radiothérapie avec 6 fractions par semaine (Overgaard 2003). Dans ces deux essais, le taux de contrôle locorégional à 6 mois après la fin de la radiothérapie était d'environ 70-75% dans le bras de radiothérapie standard. Dans notre essai, nous prenons comme hypothèse du taux attendu de patients vivants en contrôle locorégional 6 mois après la fin de la radiothérapie standard un taux de 70%. Avec la radiothérapie adaptée (hypofractionnée et split course) qu'on attend être moins toxique et mieux tolérée, la diminution maximale du taux de patients vivants en contrôle locorégional qu'on considère cliniquement acceptable chez ces sujets âgés vulnérables est de 16% (marge de non-infériorité), c'est-à-dire correspondant à un taux minimal acceptable de patients vivants en contrôle locorégional de 54% avec la radiothérapie adaptée.

- H_0 : diminution du taux de patients vivants en contrôle locoregional $\geq 16\%$ avec la radiothérapie adaptée en comparaison à la radiothérapie standard (c'est-à-dire, le contrôle locorégional avec la radiothérapie adaptée est inférieur au taux avec la radiothérapie standard de façon trop importante et n'est pas acceptable)
- H_1 : les taux de patients vivants en contrôle locorégional des deux groupes de traitement sont égaux (taux de contrôle locorégional = 70%).

Avec un risque alpha unilatéral de 5% et les hypothèses précédentes dont une limite acceptable d'infériorité de 16%, **le nombre total de patients nécessaires est de 202 (101 par bras)** pour avoir une puissance de 80% selon la méthode de Farrington et Manning (1990).

9.2 Critères de jugement secondaires

- **Efficacité carcinologique :**

La survie sans progression est définie comme la durée minimale entre la date de randomisation et la date du premier événement parmi progression (locorégionale ou distante), rechute (dans le cas où une réponse complète a été observée), décès (quelle qu'en soit la cause). Pour les patients perdus de vue avant ces événements, le critère sera censuré à la date du dernier statut connu de la maladie.

L'échec locorégional est défini par la progression locale ou régionale pour les patients n'ayant pas été mis en rémission complète ou par la rechute locale ou régionale pour les patients qui ont été mis en rémission complète. Les patients sans échec locorégional aux dernières nouvelles ou décédés avant la survenue d'un échec locorégional seront censurés à la date de dernières nouvelles ou de décès.

La survenue de métastase. Les patients sans métastase aux dernières nouvelles ou décédés avant la survenue d'une métastase seront censurés à la date de dernières nouvelles ou de décès.

La survie globale est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause ou la date de dernières nouvelles pour les patients vivants.

- **Toxicité / tolérance :**

La toxicité aiguë par radiothérapie (durant le traitement et les 3 mois suivant l'arrêt) sera recueillie selon la classification NCI-CTCAE V4. La tolérance est définie comme l'absence de toxicité aiguë de grades 3, 4 ou 5. La cotation de la mucite sera également faite selon le grading RTOG. La nécessité de l'utilisation d'une sonde alimentaire sera recueillie.

La toxicité tardive (plus de 3 mois après l'arrêt de la radiothérapie) sera recueillie selon les critères RTOG-EORTC.

Le taux de patients qui auront reçu au moins 70% de la dose totale prévue d'irradiation sera estimé.

- **Autonomie :**

L'autonomie sera évaluée selon les scores ADL et IADL. La préservation de l'autonomie sera définie comme l'absence de diminution de 2 ou plus de points sur l'ADL au-delà de trois mois après l'arrêt de la radiothérapie.

- **Qualité de vie :**

La qualité de vie sera évaluée par les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-H&N35. Le critère de jugement principal de l'analyse de la qualité de vie sera le score de condition globale du QLQ-C30.

9.3 Analyse statistique

L'analyse sera réalisée en intention de traiter : tous les sujets seront pris en compte dans l'analyse selon leur groupe de randomisation y compris ceux inclus à tort ou qui n'auront pas respecté le protocole. Afin de tester la robustesse de ces résultats, une analyse de sensibilité sera réalisée sur la sous-population de patients traités selon le protocole (analyse per protocole d'un essai de non-infériorité).

La description des caractéristiques des patients inclus et de la toxicité sera réalisée tous les ans pour la réunion du comité indépendant de surveillance. L'analyse du critère principal d'efficacité aura lieu lorsque tous les patients auront été suivis au moins 6 mois après la fin de la radiothérapie.

Analyse principale :

L'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la différence entre les taux de patients vivants en contrôle locorégional à 6 mois de la radiothérapie adaptée moins la radiothérapie standard sera estimé. Si la borne inférieure de cet intervalle est inférieure à -16%, la radiothérapie adaptée sera déclarée non acceptable. Si la borne inférieure de cet intervalle est supérieure à -16%, la radiothérapie adaptée sera déclarée acceptable en termes de contrôle locorégional.

Autres analyses de l'efficacité :

Les courbes de survie sans progression et de survie globale seront estimées par la méthode de Kaplan Meier. Les taux de survie sans progression et de survie globale seront présentés avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Rothman. Pour l'analyse des échecs locorégionaux et des métastases au cours du temps, les taux seront calculés par la méthode 1-Kaplan-Meier (on étudiera tous les événements, pas seulement ceux survenant en premier) ; la date d'origine sera la date de randomisation et les patients sans l'événement d'intérêt (échec locorégional ou métastase) aux dernières nouvelles ou décédés avant la survenue de l'événement d'intérêt seront censurés à la date de dernières nouvelles ou de décès. Les hazard ratios (HR) de survie sans progression, de survie globale, d'échec locorégional et de métastase entre la radiothérapie adaptée et la radiothérapie standard seront estimés par modèles de Cox prenant en compte les facteurs de minimisation.

Analyse de la toxicité / tolérance :

Les taux de toxicité aiguë (tous grades ≥ 3 , et grades 3 et 4 séparément) et l'utilisation d'une sonde d'alimentation pendant la radiothérapie seront comparés entre les 2 bras de traitement. Les taux de toxicité de grade ≥ 3 pour la mucite, la toxicité cutanée, hématologique, infectieuse et rénale seront comparés entre les 2 bras de traitement (test du χ^2 ou par test de Fisher selon les effectifs). L'association entre le volume de muqueuse orale irradiée (connu à partir des HDV) et de la toxicité muqueuse sera étudiée.

Le taux de patients qui auront reçu au moins 70% de la dose totale prévue d'irradiation sera comparé entre les 2 bras de traitement (test du χ^2 ou par test de Fisher selon les effectifs).

La toxicité tardive (critères RTOG-EORTC) sera recueillie au cours du temps après la fin de la radiothérapie. La xérostomie, la toxicité muqueuse, sous-cutanée, laryngée et osseuse seront étudiées séparément. Trois catégories de toxicité seront faites : pas de toxicité, grade 1-2, grade 3-4. La nécessité de l'utilisation d'une sonde d'alimentation sera également recueillie. Les taux à 6 mois après la fin de la radiothérapie seront comparés entre les 2 bras de traitement (test du χ^2 ou par test de Fisher selon les effectifs). L'analyse comparative entre les 2 bras de traitement prenant en compte la toxicité tardive recueillie de façon répétée à 3, 6, 9, 12 et 18 mois après la fin de la

radiothérapie sera faite par modèle linéaire généralisé utilisant un lien logit cumulé pour variable multinomiale.

Analyse de l'autonomie :

Les scores ADL et IADL seront présentés aux différents temps de leur recueil dans chaque groupe de traitement (moyenne, médiane, écart type et représentation graphique en boxplot). Les analyses longitudinales des scores seront faites en utilisant des modèles mixtes permettant de prendre en compte le fait que les évaluations sont répétées au cours du temps. Les analyses seront ajustées sur le score initial avant radiothérapie. Les effets du type de radiothérapie et du temps seront testés.

De plus, les taux de patients ayant une diminution de plus de 2 points par rapport à l'état initial au cours du suivi après la fin de la radiothérapie seront estimés et comparés entre les deux bras de traitement.

Analyse de la qualité de vie :

Les scores des différentes échelles de qualité de vie seront estimés avant radiothérapie, en fin de radiothérapie et à distance de la chimiothérapie (3, 6, 12 et 18 mois après la fin de la radiothérapie). Quand plus de la moitié des items d'une échelle seront manquants, le score de l'échelle ne sera pas calculé et sera manquant. Les scores standardisés (range 0 à 100) selon les recommandations du manuel de scoring de l'EORTC (Fayers 2001) seront calculés et présentés sous forme de moyenne, médiane, écart type et représentés graphiquement en boxplot. Pour les échelles uni-item (QLQ-C30 : dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée, difficultés financières ; QLQ-H&N35 : dentition, ouverture bouche, bouche sèche, salive collante, toux, se sentir mal, prise d'antalgiques, de suppléments nutritionnels, sonde d'alimentation, perte ou gain de poids) les scores bruts en 4 ou en 2 catégories, permettant une interprétation clinique plus directe, seront aussi présentés. Les analyses longitudinales des scores de chaque échelle multi-items seront faites en utilisant des modèles mixtes permettant de prendre en compte le fait que les évaluations sont répétées au cours du temps. Les analyses seront ajustées sur le score initial avant radiothérapie. Afin de prendre en compte le fait que les données de qualité de vie peuvent être manquantes principalement en raison d'une progression de la maladie, une "dummy variable" indiquant à chaque mesure s'il s'agit ou non de la dernière mesure sera incluse dans les modèles. Les effets du type de radiothérapie et du temps seront testés. La conclusion de l'analyse de qualité de vie sera basée sur l'analyse du score de condition globale du QLQ-C30 (critère principal). En cas d'effet plancher ou plafond des scores (c'est-à-dire absence de normalité), une distribution multinomiale en 4 catégories sera utilisée pour chaque score et les analyses seront faites par modèle gee (generalized estimating equation) pour données multinomiales.

10. EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

10.1 DEFINITIONS

10.1.1 Événement indésirable (EI) :

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au traitement sur lequel porte cette recherche.

Un événement indésirable peut ainsi être tout signe défavorable et non voulu (ce qui inclut par exemple, une valeur anormale d'examen biologique), tout symptôme ou toute maladie temporairement associée à l'usage d'un traitement, qu'il(elle) soit ou non considéré(e) en relation avec ce traitement et/ou les procédures de la recherche..

Selon les réglementations en vigueur, les événements survenant au cours des périodes pré- ou post-thérapeutique seront également considérés comme des EIs. Par conséquent, le suivi de la tolérance (notification des EIs) commence lorsque le sujet est inclus dans l'étude (date de signature du consentement éclairé) jusqu'à la réalisation de la visite de fin d'étude. Les EIs survenant entre la signature du consentement éclairé et le début du traitement sont considérés comme des EIs. Cette procédure est en accord avec les exigences des autorités réglementaires.

10.1.2 Effet indésirable :

Tout effet nocif et non désiré d'un traitement sur lequel porte la recherche et/ou de la recherche ((ex: investigation diagnostique faite dans le cadre de la recherche, période de wash-out imposée par le protocole..) doit être considéré comme un effet indésirable.

L'expression « effet (nocif et non désiré) d'un traitement et/ou de la recherche » signifie que la possibilité d'une relation de cause à effet entre un traitement et/ou une procédure de la recherche et un événement indésirable peut raisonnablement être envisagée, c'est-à-dire ne pas être écartée.

10.1.3 Effet indésirable grave (EIG) :

Est considéré comme un événement indésirable grave tout événement qui

- Entraîne le décès du participant.
- Met en jeu le pronostic vital.

NOTE: l'expression « mise en jeu du pronostic vital » fait référence à un événement qui met le patient en danger de mort au moment de l'événement ; il ne fait pas référence à un événement qui aurait pu de façon hypothétique, entraîner la mort s'il avait été plus sévère.

- Nécessite une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation existante.
- Entraîne une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave.
- Provoque une anomalie congénitale, une malformation fœtale ou un avortement
- Est un événement médical significatif

Est considéré comme *médicalement significatif* tout événement clinique ou résultat de laboratoire considéré comme grave par l'investigateur et ne correspondant pas aux critères de gravité définis ci-dessus. Ils peuvent faire courir un risque au patient et nécessitent une intervention médicale pour prévenir une issue correspondant à l'un des critères de gravité mentionné précédemment.

Des exemples de tels événement sont : traitement intensif réalisé aux urgences ou à domicile pour un bronchospasme allergique ; une dyscrasie sanguine ou des convulsions n'entraînant pas une hospitalisation ; ou développement d'une dépendance médicamenteuse ou d'une surconsommation médicamenteuse ; ou tumeur maligne différente histologiquement du site de la tumeur primaire.

Événements à ne pas considérer comme graves

La progression de la maladie ne doit pas être considérée comme un EIG.

Du fait de la gravité de la maladie dans cette étude, certaines conditions définies comme EIGs seront exclues de la procédure de déclaration d'un EIG, soit :

- Hospitalisation ou chirurgie liées spécifiquement au traitement de la maladie.
- Une hospitalisation programmée préalablement au début de l'essai et/ou prévue par le protocole
- Une hospitalisation < à 24 heures (sauf si événement considéré comme 'médicalement significatif')
- Hospitalisation réalisée pour simplifier les traitements ou les procédures de l'étude

10.1.4 Effet indésirable grave attendu (EIG-A)

Les principaux effets indésirables graves attendus avec la radiothérapie sont :

- Mucite y compris sévère, dysphagie essentiellement liés à la radiothérapie
- Epithélite, dermo-épidermite y compris sévère surtout liés à la radiothérapie

Les principaux événements indésirables attendus 3 mois après la fin du traitement sont les suivants :

- Fibrose cervicale
- Hypoacousie, otite
- Hyposialie ou asialie
- Dysphagie
- Perte de goût

- Troubles dentaires y compris sévères
- Toxicité laryngée y compris sévère
- Nécrose osseuse ou muqueuse

10.1.5 Intensité des événements indésirables

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

L'intensité des événements sera estimée selon l'extrait de la classification CTC-AE version 4.0 (cf. Annexe 17.7) pour la toxicité aigüe et avec la classification RTOG pour les toxicités tardives de la radiothérapie (cf Annexe 17.8).

L'intensité des événements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

- **Légère (grade 1)** : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient
- **Modérée (grade 2)** : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient
- **Sévère (grade 3)** : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient
- **Très Sévère (grade 4)** : impose des mesures de réanimation/ menace le pronostic vital
- **Décès (grade 5)**

10.2 Méthodes de recueil et d'évaluation des événements indésirables

Tout événement indésirable survenu au cours de l'étude doit être surveillé et suivi jusqu'à la Visite de Fin d'Étude. Tous les EIs doivent être noté dans le cahier d'observation (CO) aux pages prévues à cet effet.

Pour les EIGs, un formulaire de déclaration d'événement indésirable grave (initial ou suivi) doit également être complété (voir annexe 17.10).

Les critères suivants doivent être enregistrés pour chaque événement dans le CO :

- Une description de l'EI selon la terminologie médicale standard, et non comme reportée par le patient.
- La date de survenue de l'événement (date de début).
- La date de récupération (date de fin).
- Le grade évalué par l'investigateur selon les définitions du NCI-CTCAE, Version 4.0 ou RTOG pour les toxicités tardives:
 - Grade 1=léger
 - Grade 2=modéré
 - Grade 3=sévère
 - Grade 4=mise en jeu du pronostic vital
 - Grade 5=décès lié à l'EI

- La relation de causalité entre l'événement et la radiothérapie, évaluée par l'investigateur ; les facteurs décisifs sont les critères chronologiques entre l'EI et le produit à l'essai. Les jugements suivants de causalité du produit à l'étude ou des procédures de l'étude sont utilisés :
 - Non relié = Il n'y a pas de relation chronologique avec la radiothérapie (trop tôt, trop tard, ou radiothérapie non administrée), ou il y a une relation causale tangible entre un autre produit, une maladie concomitante, ou une circonstance et l'EI.
 - Douteux = Il y a une relation chronologique avec la radiothérapie, mais il n'y a pas de relation causale tangible entre la radiothérapie et l'EI.
 - Plausible = Il y a une relation causale tangible entre la radiothérapie et l'EI. L'information concernant l'évolution de l'événement en cas d'interruption de traitement (« dechallenge ») est absente ou non claire.
 - Vraisemblable = Il y a une relation causale tangible entre la radiothérapie et l'EI. L'événement disparaît à l'arrêt du traitement (« dechallenge »).
 - Certain/Défini = Il y a une relation causale tangible entre la radiothérapie et l'EI. L'événement répond au « dechallenge », et se reproduit en cas de reprise du traitement (« rechallenge »).
- Mesure entreprise concernant la radiothérapie (aucune, arrêt du traitement, réduction de dose, délai de traitement).
- Autre action (aucune, administration de traitement concomitant, hospitalisation ou ré-hospitalisation, chirurgie).
- Évolution en fonction des définitions suivantes :
 - Récupération avec séquelle.
 - Récupération sans séquelle.
 - En cours, sans traitement.
 - En cours, avec traitement.
 - Décès.
 - Modification de la sévérité/grade de la toxicité.
- Grave : oui ou non.

En cas d'EIG, il doit être indiqué si l'EIG est un événement primordial (c'est à dire la raison médicale principale de la déclaration d'EIG).

Si un patient expérimente le même EI plusieurs fois, l'EI en question doit être documenté et vérifié à chaque fois.

Un suivi de l'évolution de toutes les réactions cutanées persistant au moment de la visite de fin de l'étude doit avoir lieu toutes les 12 semaines.

10.3 Procédure de déclaration des Événements Indésirables Graves

L'investigateur informe l'Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance(UFPV) de Gustave Roussy (en charge de la PV de l'étude par délégation du promoteur) de tout Evènement Indésirable Grave, qui survient chez un patient, depuis la signature du consentement (même

avant toute administration de radiothérapie) et jusqu'à dans les 30 jours suivant la dernière administration du traitement protocolaire, quelle que soit sa relation de causalité connue ou suspectée avec la radiothérapie et/ou à la recherche, dans les **24h** après en avoir pris connaissance.

Tous les Événements Indésirables Graves retardés (survenant après cette période de 30 jours) considérés comme raisonnablement liés à la radiothérapie ou à la recherche doivent être déclarés sans limitation de délai.

La déclaration des EIG se fait en envoyant le formulaire dûment complété et signé par l'investigateur/co-investigateur, par fax au **01 42 11 61 50**

Coordonnées de l'Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance :

Adresse : Gustave Roussy, Direction de la Recherche Clinique, Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance, 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif Cedex

Tél : 01 42 11 61 00 (09H00 – 18h00 du lundi au vendredi, sauf jours fériés)

Fax : 01 42 11 61 50

E-mail : phv@gustaveroussy.fr

L'investigateur notera pour chaque évènement :

- Sa description aussi clairement que possible selon la terminologie médicale,
- L'intensité (selon la classification NCI-CTCAE v4 ou RTOG pour les toxicités tardives liées à la radiothérapie)
- La date de début et de fin de l'évènement,
- Les mesures entreprises et la nécessité ou non d'un traitement correcteur,
- Si la radiothérapie a été interrompue, retardé, si la dose a été réduite...ect
- Son évolution. En cas d'évènement non fatal, l'évolution devra être suivie jusqu'à la guérison ou le retour à l'état antérieur ou à la stabilisation d'éventuelles séquelles,
- La relation de causalité avec la radiothérapie, une procédure de l'essai, la pathologie traitée, une autre pathologie ou un traitement concomitant. L'investigateur doit également joindre au rapport d'évènement indésirable grave, à chaque fois que possible :
 - ✓ Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation,
 - ✓ Une copie du rapport d'autopsie (si applicable)
 - ✓ Une copie de tous les résultats d'examens complémentaires pertinents réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire,
 - ✓ Tout autre document qu'il juge utile et pertinent.

Tous ces documents doivent être anonymisés.

Des compléments d'informations pourront être demandés (par fax, par téléphone ou lors d'une visite) par le moniteur et/ou l'UFPV.

10.4 Suivi des EIG et envoi des follow-up

L'investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'effet ou jusqu'au décès du patient. **Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie du patient de l'essai.**

Il transmet les informations complémentaires à l'UFPV à l'aide d'un formulaire de déclaration des EIG (en cochant la case Suivi n° X pour préciser qu'il s'agit d'un follow-up et non d'un rapport initial) dans les 24 heures suivant leur obtention. Il transmet également le dernier suivi à la résolution ou à la stabilisation de l'EIG.

Il conserve les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité de compléter les informations précédemment transmises.

Il répond aux demandes d'informations complémentaires de l'UFPV afin de documenter l'observation initiale et met en œuvre les décisions du promoteur en rapport avec les EIG.

10.5 Information des investigateurs, du CPP et de l'ANSM

L'UFPV adressera à tous les investigateurs de l'étude une copie de tout effet indésirable grave et inattendu relié à la radiothérapie.

L'UFPV avisera également les investigateurs, le CPP et l'ANSM de toutes les informations à sa disposition jugées pertinentes quant à la sécurité des patients et pouvant conduire à une réévaluation, dans le sens défavorable, du rapport bénéfice/risque de la recherche, provenant d'autres études menées sur le même produit ou selon la même méthodologie ou provenant de publication, de notification spontanée ou d'une autre autorité réglementaire.

L'UFPV adressera également au CPP et l'ANSM un rapport annuel de sécurité conformément aux exigences de la loi de santé publique.

11. COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE DE L'ESSAI

Le comité indépendant de surveillance de l'essai (IDMC = Independent Data Monitoring Committee) sera constitué de quatre personnes : un oncologue médical, un Oncologue radiothérapeute, un médecin gériatre et un méthodologiste. Il se réunira tous les ans soit par une réunion physique soit par conférence téléphonique. Les données concernant le recrutement, la toxicité et l'autonomie lui seront présentées tous les ans.

Le Comité de Surveillance pourra proposer des modifications du protocole (critère d'éligibilité, dose...), l'arrêt prématuré de l'essai. Son avis est consultatif auprès du Promoteur à qui il revient de prendre la décision finale de la mise en place des recommandations proposées par ce comité.

12. RECUEIL DES DONNEES – CAHIER D’ OBSERVATION

Le recueil des données se fait sur eCRF développé sous le logiciel MACRO (Infermed, Londres) par le service de Biostatistique et d’Epidémiologie de Gustave Roussy. Un identifiant et mot de passe seront donnés à l’investigateur principal du site ou à l’utilisateur délégué.

Pour chaque patient inclus, un CRF électronique devra être complété par l’investigateur ou la personne désignée par l’investigateur. Le CRF regroupe les données cliniques, thérapeutiques et biologiques. Les fiches concernant les caractéristiques du patient, la description du traitement et des toxicités doivent être remplies pour chaque patient au fur et à mesure étant donné la nécessité de fournir ces données régulièrement à l’IDMC. Les fiches de suivi seront remplies lors de chaque visite de surveillance et lors de la survenue éventuelle de complication tardive, de rechute ou de décès.

Les questionnaires de qualité de vie remplis par les patients peuvent être saisis sur place par l’ARC du centre ou envoyés au service de Biostatistique et d’Epidémiologie de Gustave Roussy pour saisie.

Pour toute question relative au remplissage du cahier d’observation électronique, l’investigateur ou l’ARC du centre pourra contacter dans service de Biostatistique et d’Epidémiologie de Gustave Roussy, Villejuif : le data manager en charge de l’étude dont les coordonnées seront notées dans le classeur investigateur ou le chef de projet Mr Dominique Schwob (01 42 11 41 38, dominique.schwob@ gustaveroussy.fr) ou la statisticienne Anne Aupérin (01 42 11 54 99, Anne.AUPERIN@gustaveroussy.fr).

Les formulaires d’Evénements Indésirables Graves (au format papier) seront transmis par télécopie (Fax : 01 42 11 61 50) à l’Unité Fonctionnelle d’enregistrement Pharmacovigilant de Gustave Roussy.

13. STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L’ETUDE

13.1 Promoteur

Cette étude clinique de phase II a pour promoteur :
 GORTEC (Groupe d’Oncologie Radiothérapie Tête et Cou)
 Hôpital Bretonneau,
 2 Boulevard Tonnelé
 37044 Tours
 Président : Professeur Jean BOURHIS
 Tél. : +41 79 55 65 010
 Fax. : 02 47 72 89 51
 E-mail. : jean.bourhis@chuv.ch

13.2 Investigateur principal

L’investigateur principal est :
 Dr Cécile ORTHOLAN
 Service de radiothérapie

Centre Hospitalier Princesse Grace
Avenue Pasteur
98 000 MONACO
cecile.ortholan@chpg.mc

13.3 Centres participants

Il s'agit d'une étude multicentrique impliquant des centres français et monégasque du GORTEC.

La surveillance de l'étude au niveau des centres d'investigation sera confiée au Bureau d'études cliniques du GORTEC, Centre de Cancérologie et de Radiothérapie (CORAD), CHU Bretonneau, 2, Bd Tonnellé, 37 044 TOURS CEDEX 09,

Tél. : 09 67 27 89 51 / Fax : 02 47 72 89 51 Email : nadejda.vintonenko@gustaveroussy.fr ou gortec@orange.fr.

La gestion des données et l'analyse statistique de l'essai seront assurées par le service de Biostatistique et d'Epidémiologie du Gustave Roussy, Villejuif.

Les déclarations d'événements indésirables seront faites par l'unité fonctionnelle de pharmacovigilance (UFPV) du Gustave Roussy, Villejuif.

Les données de tolérance de l'étude feront l'objet de la part du Comité Indépendant de Surveillance de Données (IDMC) d'un contrôle régulier afin de s'assurer du bien-fondé de la poursuite de l'étude. La déclaration des événements indésirables graves doit être effectuée directement par fax à l'UFPV (IGR, Villejuif).

14. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

14.1 Responsabilités des investigateurs

Il relèvera de la responsabilité de l'investigateur de s'assurer que l'étude clinique est réalisée conformément au protocole, et selon :

- les recommandations de la "Déclaration d'Helsinki" révisée à Tokyo, Venise, Hong-Kong, Somerset West et Édimbourg ,
- les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH-E6, 17/07/96),
- la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004 et le décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 relatifs aux recherches biomédicales,
- à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés,
- à la directive européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques.

Ces textes rappellent que le consentement éclairé des patients est un préalable essentiel de la participation à l'étude clinique.

14.2 Information des patients

Un sujet ne peut participer à l'étude qu'à la condition absolue d'avoir préalablement donné son consentement éclairé écrit. L'obtention d'un consentement éclairé nécessite que soit dans un premier temps fourni au sujet des informations suffisantes par l'investigateur. Une personne désignée par l'investigateur pourra fournir ces informations, si la réglementation locale l'autorise. Un formulaire d'information au patient établi conformément aux recommandations ICH (directive ICH E6, 1995) sera mis à disposition par le promoteur pour les besoins du recueil du consentement éclairé. L'investigateur ou une personne désignée complètera de vive voix cette information écrite. Le choix de la terminologie à employer pour ce faire devra permettre de rendre les informations totalement et facilement compréhensibles par le profane.

Le formulaire d'information des patients sera révisé à chaque mise au jour de nouvelles informations importantes susceptibles d'exercer une influence sur le consentement des sujets.

14.3 Consentement des patients

La première étape consiste pour le patient à donner par écrit son consentement pour participer à l'étude avant toute procédure liée à l'étude. Le consentement doit être signé et daté de la main du patient et de l'investigateur ou de la personne désignée par ce dernier pour mener l'entretien de consentement éclairé. En signant le consentement pour participer à l'étude pharmacogénétique optionnelle, le patient accepte aussi qu'on lui prélève des échantillons biologiques et qu'on les envoie pour complément d'analyse à une banque de tumeurs centralisée.

La fourniture du consentement sera confirmée dans le cahier d'observation par l'investigateur. La déclaration signée et datée de consentement éclairé restera au centre de l'investigateur, qui doit l'archiver en lieu sûr de telle sorte que l'on puisse à tout moment retrouver les formulaires aux fins de surveillance, d'audit et d'inspection. Un exemplaire signé et daté du formulaire d'information et de consentement devra être remis au sujet avant sa participation.

Si le sujet, ou son représentant légal, ne sait pas lire, un témoin indépendant de confiance pourra assister à l'entretien de consentement éclairé. Le droit du sujet à la confidentialité doit être respecté par le choix du témoin. On entend par témoin indépendant de confiance quelqu'un qui ne soit ni affilié à l'établissement, ni impliqué dans l'étude. Un membre de la famille ou une connaissance peut convenir comme témoin indépendant.

Une fois que le sujet ou son représentant légal aura consenti de vive voix et signé, s'il en a la capacité, il conviendra que le témoin appose sa signature sur le formulaire de consentement et le date personnellement pour attester que les informations sont exactes et que le sujet ou son représentant légal a compris la totalité du contenu de l'accord de consentement éclairé et donne un authentique consentement éclairé.

14.4 Assurance des patients

Une assurance a été souscrite par le promoteur (GORTEC) pour tous les sujets inclus dans l'étude à compter de leur inclusion (c'est-à-dire, de la date de signature du consentement éclairé) auprès de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM, 18 rue Edouard Rochet, 69372 LYON Cedex 08, Tél. +33 (0)4 72 75 50 25), contrat de Responsabilité Civile n° 141352.

14.5 Comité d'éthique et autorités compétentes

Avant le début de l'étude, le protocole sera soumis avec les documents y afférents (information des patients, formulaire de consentement, brochure investigateurs) au comité d'Éthique (CE) et aux autorités compétentes pour avis favorable. L'avis favorable/l'approbation du CE sera joint(e) au dossier de l'étude de l'investigateur et une copie incluse dans le fichier principal de l'étude au GORTEC.

L'étude ne commencera qu'après réception d'un avis favorable écrit.

Le GORTEC réclamera une documentation sur la date de la réunion, la constitution du comité et les membres votants présents à la réunion. Sont également exigées par le centre des traces écrites identifiant clairement l'essai, la version du protocole et les documents de consentement contrôlés. Des copies du procès-verbal de la réunion concernant le protocole soumis seront si possible obtenues.

Tous les avenants au protocole seront soumis au CE et aux autorités compétentes si applicable, qui sera informé à propos des EI conformément aux exigences nationales et/ou locales.

15. ADMINISTRATION ET GESTION DE L'ETUDE

15.1 Données des patients

L'investigateur devra tenir pour chaque sujet participant à l'étude clinique un dossier médical sous forme écrite ou électronique.

15.2 Dossier de l'étude de l'investigateur et archivage

L'investigateur se verra remettre en début d'étude un dossier d'étude investigateur. Ce dossier, contenant l'ensemble des documents nécessaires à la conduite de l'étude, devra être archivé en lieu sûr une fois l'étude terminée.

La responsabilité incombe à l'investigateur de faire en sorte que les fiches d'identification des patients soient conservées durant un minimum de 15 ans au-delà de la fin de l'étude. Tous les dossiers des patients originaux devront être gardés aussi longtemps que l'autorise le règlement de l'hôpital, de l'institut de recherche ou du cabinet concerné. Si le maintien d'un archivage sur place n'est plus possible, l'investigateur en avisera le promoteur.

15.3 Monitoring, assurance qualité et inspections par les autorités

L'étude sera conduite conformément aux recommandations ICH (ICH Note for Guidance on Good Clinical Practice - ICH, Topics E6, 1995) datant du 17 juillet 1996. Le moniteur clinique mandaté organisera des visites dans les centres investigateurs.

Lors de ces visites de monitoring, les moniteurs :

- aideront à résoudre tous les problèmes,
- contrôleront les formulaires de consentement, notamment la date et la signature,
- vérifieront les données saisies dans les eCRF par rapport aux dossiers source et la déclaration des éventuels EI,
- discuteront des incohérences dans les données de l'essai,

- vérifieront le respect de ses obligations par l'investigateur,

Des audits pourront être menés par le promoteur et/ou les autorités de santé afin de garantir la validité des données de l'étude.

15.4 Amendements au protocole de l'étude

Toutes modifications ainsi que toutes précisions formelles apportées au protocole doivent être documentées par écrit.

Les modifications importantes du protocole seront décrites dans un "Amendement au protocole" qui sera soumis par le GORTEC aux CE compétents et aux autorités s'il y a lieu. L'approbation/l'avis favorable des CE compétents sera exigé(e) préalablement à la mise en œuvre de cet amendement.

Tout amendement ayant des répercussions sur le sujet nécessite préalablement à sa mise en œuvre le consentement éclairé du sujet.

Les modifications à caractère administratif ou technique seront consignées dans un document intitulé "Modification administrative du protocole de l'étude".

Tous les investigateurs accuseront réception de l'avenant ou de la modification administrative et confirmeront par leur signature sur la page de signatures de ce document qu'ils entendent en respecter les termes.

15.4.1 Modifications substantielles

Conformément aux articles L.1123-9 et R.1123-35 du CSP, modification survenant après le commencement de la recherche, ayant un impact sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche, le cas échéant, sur la qualité et la sécurité des médicaments expérimentaux, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité d'éthique et une autorisation de l'autorité compétente.

15.4.2 A Autres modifications

Les modifications non substantielles sont celles qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit. Ces modifications ne sont pas à soumettre à L'AFSSAPS, mais doivent néanmoins être documentées.

15.5 Règles de publication

Toutes les informations résultant de cet essai sont considérées comme confidentielles, au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par le promoteur, l'investigateur principal et le statisticien de l'essai soient achevés.

Toutes publications, abstracts ou présentations comprenant les résultats de l'essai doivent être soumis pour approbation au promoteur.

L'investigateur coordonnateur GORTEC de l'essai sera le signataire principal de la communication et le rédacteur du document, il peut éventuellement déléguer cette tâche à une autre personne. Le dernier auteur de la publication sera l'investigateur coordonnateur.

Les autres signataires (autres investigateurs, statisticien...) et leur ordre seront déterminés en se conformant aux « Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal » (<http://www.icmje.org/>) et selon les règles de publication du GORTEC en vigueur (<http://gortec.fr/>).

.

De même, les publications des résultats annexes (étude biologique) comporteront le nom de la personne ayant réalisé le travail annexe ainsi que les noms de toutes les autres personnes concernées par ce travail annexe.

16. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-78.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):21-8.

Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368(9538):843-54.

Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer*. 2001;37(11):1331-4.

Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):7-16.

Garden AS, Harris J, Vokes EE, Forastiere AA, Ridge JA, Jones C, Horwitz EM, Glisson BS, Nabell L, Cooper JS, Demas W, Gore E. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2004 ;22(14):2856-64

Glatstein E. Hypofractionation, long-term effects, and the alpha/beta ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 ;72(1):11-2.

Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reyhler H. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2003;69(3):227-36.

Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol*. 2006 Apr;79(1):15-20.

Hansen O, Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Höyer M, Jørgensen KE, Bastholt L, Berthelsen A. Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: dependency on tumor differentiation. *Radiother Oncol*. 1997;43(1):47-51.

Huang SH, O'Sullivan B, Waldron J, Lockwood G, Bayley A, Kim J, Cummings B, Dawson LA, Hope A, Cho J, Witterick I, Chen EX, Ringash J. Patterns of care in elderly head-and-neck cancer radiation oncology patients: a single-center cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):46-51.

Italiano A, Ortholan C, Dassonville O, Poissonnet G, Thariat J, Benezer K, Vallicioni J, Peyrade F, Marcy PY, Bensadoun RJ. Head and neck squamous cell carcinoma in patients aged > or = 80 years: patterns of care and survival. *Cancer*. 2008;113(11):3160-8.

Junor EJ, Macbeth FR, Barrett A. An audit of travel and waiting times for outpatient radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1992;4(3):174-6.

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial functions. *JAMA* 1963;185:914-9.

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.

Lusinchi A, Bourhis J, Wibault P, Le Ridant AM, Eschwege F. Radiation therapy for head and neck cancers in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;18(4):819-23.

Ortholan C, Lusinchi A, Italiano A, Bensadoun RJ, Auperin A, Poissonnet G, Bozec A, Arriagada R, Temam S, Benezery K, Thariat J, Tao Y, Janot F, Mamelle G, Vallicioni J, Follana P, Peyrade F, Sudaka A, Bourhis J, Dassonville O. Oral cavity squamous cell carcinoma in 260 patients aged 80years or more. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):516-23.

Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, Bentzen J, Bastholt L, Hansen O, Johansen J, Andersen L, Evensen JF. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9388):933-40.

Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14.

Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W, Van Glabbeke M, Scalliet P. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer*. 1996;32:2075-81.

Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, Rush S. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. *Am J Clin Oncol*. 2000 ;23(5):526-30.

17. ANNEXES

17.1 Schéma du programme ELAN



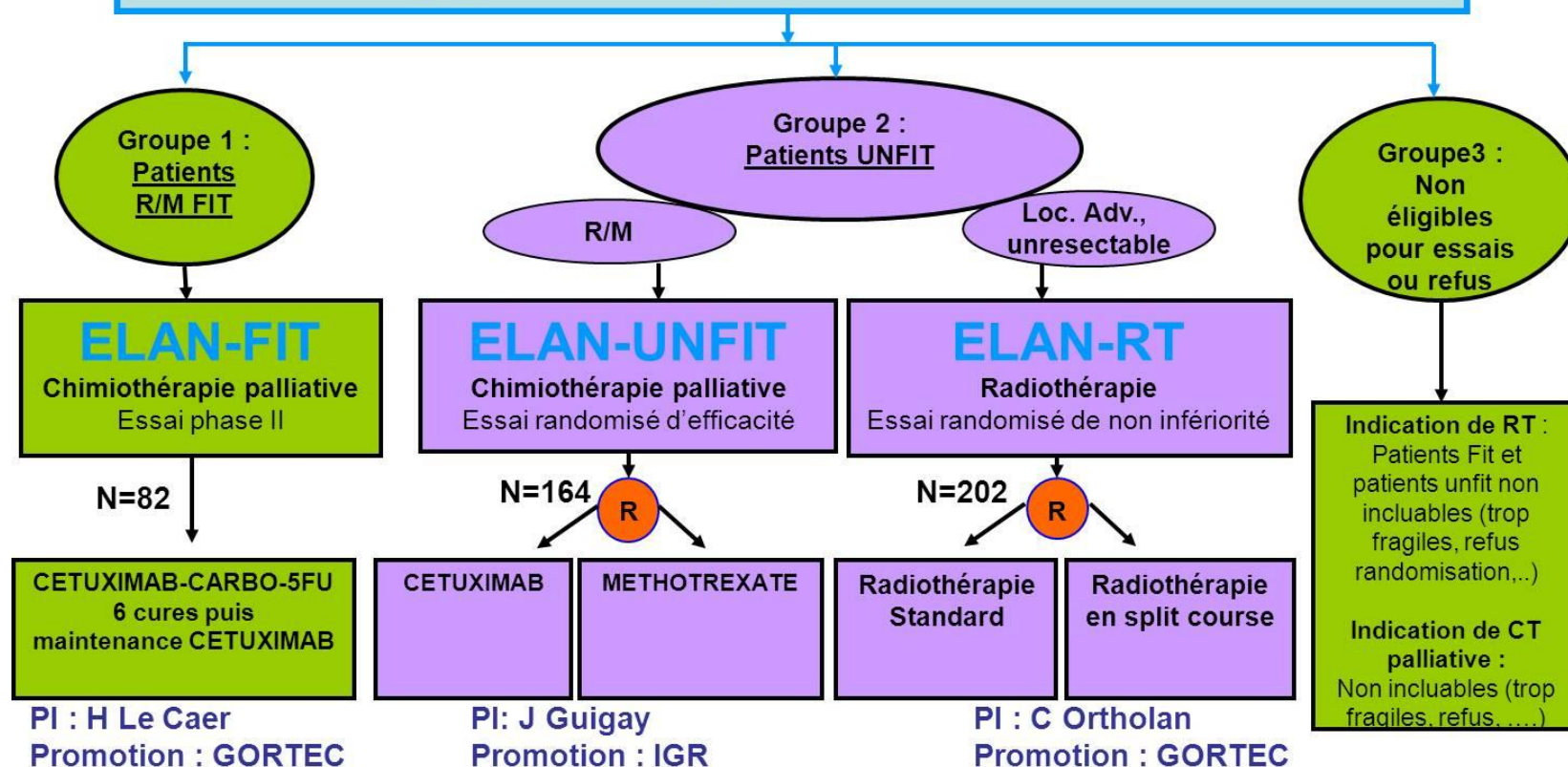
ELAN (ELderly heAd and Neck cancer)

Coordonateur : J Guigay

Biostat : A Aupérin

ELAN-ONCOVAL

PI : J Guigay / C Mertens pour le Gerico – Promotion : IGR



17.2 Indice de performance OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire, et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
3	Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou au fauteuil plus de 50 % du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

17.3 Echelles d'autonomie ADL et IADL

Echelle ADL (AUTONOMY DAILY LIVING)

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial functions. JAMA 1963;185:914-9.

Consignes de passation

1/ Objectif

Réaliser une évaluation pratique des activités de la vie quotidienne du sujet âgé.

2/ Description :

L'**ADL** mesure 6 activités de base de la vie quotidienne : la toilette, l'habillage, la capacité à aller aux toilettes, la locomotion, la continence et la capacité à s'alimenter.

Ce sont les activités qui permettent au sujet âgé de s'occuper de lui-même.

3/ Instructions :

- Expliquer au patient les différentes questions si cela est nécessaire
- Le questionnaire pourra être complété par le patient ou avec l'aide de son médecin.

4/ Durée du test :

2 à 3 minutes

5/ Cotation :

Pour chaque catégorie d'activité, l'examineur peut choisir une des 3 possibilités allant de l'absence d'aide à l'aide totale. Il faut coter 1, ½ ou 0 selon l'état de dépendance du patient.

Echelle ADL (AUTONOMY DAILY LIVING)

Date:

--	--	--	--	--	--	--	--

Merci d'entourer le chiffre correspondant à la situation actuelle

Activité	Item	Score
Alimentation	<input type="checkbox"/> Mange sans aide	1
	<input type="checkbox"/> Mange seul mais a besoin d'une aide pour couper la viande ou pour beurrer les tartines	0.5
	<input type="checkbox"/> Ne peut pas manger seul ou est nourri à l'aide de solutés intraveineux	0
Habillage	<input type="checkbox"/> Prend les vêtements et s'habille complètement sans aide	1
	<input type="checkbox"/> Prend les vêtements et s'habille sans aide sauf pour lacer ses chaussures	0.5
	<input type="checkbox"/> Reçoit de l'aide pour prendre les habits et/ou s'habiller ou reste partiellement ou totalement dévêtu	0
Soins corporels (lavabo, baignoire, douche)	<input type="checkbox"/> Ne reçoit aucune aide pour se laver	1
	<input type="checkbox"/> Reçoit de l'aide pour laver certaines parties du corps (jambe, dos, pieds)	0.5
	<input type="checkbox"/> Reçoit de l'aide pour laver plus d'une partie du corps ou ne peut pas se laver	0
Déplacements	<input type="checkbox"/> Se couche et se lève du lit ou d'une chaise sans aide (peut se faire aider par une canne ou un déambulateur)	1
	<input type="checkbox"/> Se couche ou s'assoit ou se lève seulement avec de l'aide	0.5
	<input type="checkbox"/> Reste alité	0
Aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> Va aux toilettes, se nettoie et arrange ses vêtements sans aide (peut s'aider d'un support comme une canne, un déambulateur, une chaise roulante et peut utiliser un bassin ou un urinoir)	1
	<input type="checkbox"/> A besoin d'aide pour aller aux toilettes, les utiliser, se nettoyer, arranger ses vêtements ou revenir	0.5
	<input type="checkbox"/> Ne va pas aux toilettes	0
Continence	<input type="checkbox"/> Retient parfaitement ses urines et ses selles (sans accident occasionnel)	1
	<input type="checkbox"/> Est incontinent de façon occasionnelle	0.5
	<input type="checkbox"/> N'assure plus seul le contrôle de son élimination, a besoin de sonde ou est incontinent	0

SCORE TOTAL :

--	--	--

 / 6

Le patient est fragile si le score est < 6 et nécessite un avis gériatrique

IADL (Instrumental Activities in Daily Living)

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179-86.

Consignes de passation

1/ Objectif

Réaliser une évaluation pratique des activités instrumentales de la vie quotidienne du sujet âgé.

2/ Description :

L'échelle **IADL** mesure les activités plus complexes (dites instrumentales) de la vie quotidienne : la capacité à téléphoner, à faire les courses, à préparer les repas, à gérer les tâches ménagères, à utiliser les transports et à gérer ses médicaments et son budget.

3/ Instructions :

- Expliquer au patient les différentes questions si cela est nécessaire
- Le questionnaire pourra être complété par le patient ou avec l'aide de son médecin

4/ Durée du test :

5 à 8 minutes

5/ Cotation :

- Pour chaque catégorie d'activité, l'examineur peut choisir 3 (question E), 4 (question A) ou 5 (question F) possibilités de réponse.
- La cotation est basée sur les réponses du patient et/ou en tenant compte de l'avis d'une personne vivant avec lui au quotidien.

IADL (Instrumental Activities in Daily Living)

A. Capacité à utiliser le téléphone :	<input type="checkbox"/>
Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros etc....	1
Je compose un petit nombre de numéros bien connus.	1
Je réponds au téléphone mais n'appelle pas.	1
Je suis incapable d'utiliser le téléphone.	0
B. Faire les courses :	<input type="checkbox"/>
Je fais toutes mes courses de façon indépendante.	1
Je fais seulement les petits achats tout(e) seul(e).	0
J'ai besoin d'être accompagné(e), quelle que soit la course.	0
Je suis totalement incapable de faire les courses.	0
C. Préparation des repas :	<input type="checkbox"/>
Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante.	1
Je les prépare si on me fournit les ingrédients.	0
Je suis capable de réchauffer des plats déjà préparés.	0
J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas.	0
D. Entretien de la maison :	<input type="checkbox"/>
J'entretiens la maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux.	1
Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage...)	1
Je fais les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant.	1
J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison.	1
Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison.	0
E. Lessive :	<input type="checkbox"/>
Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing.	1
Je lave les petites affaires.	1
Toute la lessive doit être faite par d'autres.	0
F. Moyen de transport :	<input type="checkbox"/>
Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)	1
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus.	1
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e).	1
Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e).	0
Je ne me déplace pas du tout.	0
G. Responsabilité pour la prise des médicaments :	<input type="checkbox"/>
Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire.	1
Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance.	0
Je suis incapable de les prendre de moi-même.	0
H. Capacité à gérer son budget :	<input type="checkbox"/>
Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures ...).	1
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses).	1
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.	0
TOTAL /8	<input type="checkbox"/>

17.4 Echelle de Qualité De Vie : QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (version 3)

réservé à l'informatique

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

(3 premières lettres du nom / 2 premières lettres du prénom)

Votre date de naissance (jour/mois/année):

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année):

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup	
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise?	1	2	3	4	<i>ne pas écrire ici</i> <input type="text"/>
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4	<input type="text"/>
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4	<input type="text"/>
4. Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4	<input type="text"/>
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C.?	1	2	3	4	<input type="text"/>
Au cours de la semaine passée :	Pas du Tout	Un peu	Assez	Beaucoup	
6. Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4	<i>ne pas écrire ici</i> <input type="text"/>
7. Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4	<input type="text"/>
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4	<input type="text"/>
9. Avez-vous eu mal?	1	2	3	4	<input type="text"/>
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4	<input type="text"/>
Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4	<input type="text"/>
12. Vous êtes-vous senti faible?	1	2	3	4	<input type="text"/>
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4	<input type="text"/>
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4	<input type="text"/>
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4	<input type="text"/>

Passez à la page suivante S.V.P.

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés.
Version 3.0.

17.5 Echelle de Qualité De Vie : QLQ-H&N35

EORTC QLQ - H&N35

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31.	Avez-vous eu mal dans la bouche?	1	2	3	4
32.	Avez-vous eu mal à la mâchoire?	1	2	3	4
33.	Avez-vous eu des douleurs dans la bouche?	1	2	3	4
34.	Avez-vous eu mal à la gorge?	1	2	3	4
35.	Avez-vous eu des problèmes en avalant des liquides?	1	2	3	4
36.	Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments écrasés?	1	2	3	4
37.	Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments solides?	1	2	3	4
38.	Vous êtes-vous étouffé(e) en avalant?	1	2	3	4
39.	Avez-vous eu des problèmes de dents?	1	2	3	4
40.	Avez-vous eu des problèmes à ouvrir largement la bouche?	1	2	3	4
41.	Avez-vous eu la bouche sèche?	1	2	3	4
42.	Avez-vous eu une salive collante?	1	2	3	4
43.	Avez-vous eu des problèmes d'odorat?	1	2	3	4
44.	Avez-vous eu des problèmes de goût?	1	2	3	4
45.	Avez-vous toussé?	1	2	3	4
46.	Avez-vous été enroué(e)?	1	2	3	4
47.	Vous êtes-vous senti(e) mal?	1	2	3	4
48.	Votre apparence vous a-t-elle préoccupé(e)?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

17.6 Critères d'évaluation de la réponse tumorale (RECIST V1.1)

Classification RECIST V1.1 (Eur J Cancer 2009 ;45 :228-247)

Mesurabilité de la maladie

Maladie mesurable

Une maladie mesurable nécessite la présence d'au moins une lésion mesurable. Si la maladie mesurable est réduite à une seule lésion, sa nature néoplasique doit être confirmée par cytologie / histologie.

Lésions mesurables

Lésions qui peuvent être mesurées précisément dans au moins une dimension avec un diamètre le plus grand ≥ 10 mm par CT scan, IRM ou mesure clinique par calipers ou ≥ 20 mm par radiographie thoracique. Le plus grand diamètre est enregistré.

Pour qu'un ganglion lymphatique soit considéré augmenté de façon pathologique et mesurable, son axe court doit être ≥ 15 mm par CT scan. La taille de l'axe court est enregistrée.

Lésions non mesurables

Les lésions non mesurables sont toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm par CT scan, IRM ou mesure par calipers, ou < 20 mm par radio pulmonaire ou ganglions lymphatiques pathologiques avec le plus petit axe ≥ 10 et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non mesurables.

Les lésions réellement non mesurables incluent les atteintes méningées, les ascites, les épanchements pleuraux ou péricardiques, les seins inflammatoires, les lymphangites cutanées ou pulmonaires, les masses abdominales ou organomagélies abdominales identifiées par l'examen clinique qui ne sont pas mesurables par des techniques d'imagerie reproductibles.

Lésions en zones irradiées

Les lésions situées dans des zones précédemment irradiées ne doivent pas être utilisées comme lésions indicatrices. Cependant, les nouvelles lésions qui surviennent dans une zone préalablement irradiée peuvent être utilisées pour déterminer une progression.

Méthodes de mesure

Toutes les mesures doivent être reportées dans le système métrique en utilisant une règle ou les calipers. Toutes les évaluations de référence (initiale) doivent être réalisées avec un délai le plus court possible par rapport au début du traitement et ce délai ne doit pas excéder 4 semaines.

La même méthode d'évaluation et la même technique doivent être utilisées pour caractériser chacune des lésions identifiées initialement et durant le suivi. Dans le suivi des lésions cibles, si une lésion est considérée comme étant devenue trop petite pour être mesurée mais est toujours visible, une taille de 5 mm par défaut doit être appliquée. Si l'opinion du radiologue est qu'une lésion a disparu, une taille de 0 mm doit être appliquée par défaut.

Les lésions cliniques seront considérées mesurables seulement quand elles sont superficielles (exemple : nodules cutanés, ganglions lymphatiques palpables). Pour les lésions cutanées, une documentation par photographie couleur comportant une règle pour évaluer la taille de la lésion est recommandée.

Scanner et IRM sont actuellement les techniques les plus disponibles et les plus reproductibles pour mesurer les lésions cibles sélectionnées pour l'évaluation de la réponse. Scanner conventionnel et IRM doivent être réalisés avec des coupes jointives de 5 mm d'épaisseur ou moins. Les scanners spiralés doivent être réalisés en utilisant un algorithme de reconstruction par coupes jointives de 5 mm. Cela s'applique au thorax, à l'abdomen et au pelvis.

L'échographie, l'endoscopie et la laparoscopie ne devraient pas être utilisées pour mesurer les lésions tumorales ni évaluer la réponse tumorale. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées en complément des autres techniques.

Les marqueurs tumoraux ne peuvent être utilisés seuls pour évaluer une réponse. Si les marqueurs sont initialement au-dessus de leur limite supérieure normale, ils doivent se normaliser pour qu'un patient soit considéré en réponse clinique complète.

La cytologie et l'histologie peuvent être utilisées pour différencier une réponse partielle et une réponse complète dans de rares cas (par exemple, lésions résiduelles dans des tumeurs germinales où un résidu bénin peut persister).

Documentation initiale des lésions cibles et non cibles

Toutes les lésions mesurables et jusqu'à un maximum de 2 lésions par organe et de 5 au total, représentatives de tous les organes atteints doivent être considérées comme des lésions cibles et doivent être enregistrées, mesurées et numérotées à l'inclusion. Le plus grand diamètre sera enregistré, sauf pour les ganglions lymphatiques qui seront mesurés par leur plus petit axe. Les lésions cibles doivent être sélectionnées en fonction de leur taille (lésions avec le plus grand diamètre) et de la facilité d'être mesurées avec précision de façon répétée (soit par imagerie soit cliniquement).

La somme des diamètres à l'inclusion de toutes les lésions cibles sera calculée et sera enregistrée comme la somme initiale des diamètres. Cette somme initiale sera utilisée comme référence pour caractériser ensuite la réponse tumorale objective de la maladie mesurable (voir tableau 1.1).

Tableau 1.1 Evaluation des lésions cibles

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions cibles. Tous les ganglions lymphatiques pathologiques (cibles ou non cibles) doivent avoir un petit axe qui a diminué à <10mm.
Réponse partielle (PR)	Une diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles, en prenant la somme initiale des diamètres comme référence.
Progression (PD)	Une augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles, en prenant comme référence la somme des diamètres la plus petite observée au cours de l'étude (cela inclut la somme initiale des diamètres si c'est la plus petite). En plus de l'augmentation relative de 20%, la somme doit aussi avoir subi une augmentation absolue d'au moins 5 mm. (Note : L'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est aussi considérée comme une progression)
Maladie stable (SD)	Pas de diminution suffisante pour être qualifier de PR ni d'augmentation suffisante pour être qualifier de PD (en prenant comme référence la somme des diamètres la plus petite au cours de l'étude).

Toutes les autres lésions (ou localisations de la maladie) doivent être identifiées comme lésions non cibles et doivent aussi être enregistrées initialement. Les mesures ne sont pas requises et ces lésions peuvent être codées comme « présente » ou « absente » (voir tableau 1.2).

Tableau 1.2 Evaluation des lésions non cibles et des nouvelles lésions

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir une taille non pathologique (petit axe <10mm).
Non-CR / Non-PD	Persistance d'une ou plusieurs lésions non cibles et/ou persistance d'un marqueur tumoral au-dessus de la limite normale.
Progression (PD)	Progression sans équivoque (voir commentaires ci-dessous) de lésions non cibles existantes. (Note : l'apparition d'une ou plusieurs lésions est aussi considérée comme une progression). Bien qu'une progression clair des seules lésions non cibles est exceptionnelle, dans de telles circonstances, l'avis du médecin qui traite le patient doit prévaloir et le statut progressif doit être confirmé ultérieurement par le panel de revue ou le médecin coordinateur de l'étude.

Dans certaines circonstances, il peut être difficile de distinguer entre maladie résiduelle et tissu normal. Quand l'évaluation de la réponse complète dépend de cette détermination, il est recommandé d'explorer la lésion résiduelle (aspiration à l'aiguille fine, biopsie) avant de confirmer le statut de réponse complète.

Confirmation

En cas de maladie stable, les mesures réalisées pendant le suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après un délai d'au moins 6 semaines après l'inclusion dans l'étude.

Evaluation de la meilleure réponse au traitement étudié

La meilleure réponse au traitement étudié (Tableau 1.3) est la meilleure réponse enregistrée entre le début du traitement et la progression de la maladie ou le début d'un traitement anti-tumoral ultérieur (en prenant comme référence pour la maladie progressive, la mesure la plus petite enregistrée depuis le début du traitement). L'affectation de la meilleure réponse dépendra de l'évaluation des lésions cibles et des lésions non cibles, de l'éventuelle apparition de nouvelles lésions et des critères de confirmation si nécessaire.

Les patients avec une détérioration globale de leur état de santé nécessitant une interruption du traitement sans signe objectif de progression de la maladie à ce moment doivent être enregistrés comme « détérioration symptomatique ». Tous les efforts doivent être faits pour documenter une progression objective même après l'interruption du traitement.

Tableau 1.3 Evaluation de la meilleure réponse

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponse globale
CR	CR	Non	CR
CR	Non-CR / Non PD	Non	PR
CR	Non évalué	Non	PR
PR	Non-PD ou non évalué	Non	PR
SD	Non-PD ou non évalué	Non	SD
Pas toutes évaluées	Non-PD	Non	Non évaluée
PD	Toutes	Oui ou Non	PD
Toutes	PD	Oui ou Non	PD
Toutes	Toutes	Oui	PD

Confirmation :

En cas de maladie stable (SD), les mesures réalisées pendant le suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après un délai d'au moins 6 semaines après l'inclusion dans l'étude.

17.7 National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

Se référer à l'échelle d'évaluation de la toxicité CTCAE version 4 qui est joint séparément et que l'on peut télécharger sur le site du NCI



Cancer Therapy Evaluation Program

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (NCI-CTCAE)

17.8 Echelle du RTOG de toxicité tardive de la radiothérapie

Se référer à l'échelle d'évaluation de la toxicité du RTOG est joint séparément et que l'on peut télécharger sur le site du RTOG

<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>

17.9 Modalités d'envoi des lames à Gustave Roussy pour l'étude HPV

Si l'analyse p16 par IHC ou la recherche d'ADN HPV 16, 18 et 33 par la technique CISH DNA n'ont pas été faites localement dans le centre, 5 lames blanches doivent être envoyées au module d'HistoCytoPathologie (HCP) de Gustave Roussy afin que ces techniques y soient réalisées.

- ➔ Réalisation par le centre de 5 lames blanches (coupes de 3 microns) à partir des blocs de tumeur
- ➔ Les lames doivent être identifiées avec initiales du patient + N° d'inclusion dans ELAN
- ➔ Les lames doivent être accompagnées du compte rendu anapath et du résultat de l'analyse p16 si celle a été faite dans le centre.
- ➔ Prévenir par e-mail le module HCP de l'envoi des lames :
 - Le secrétariat pour enregistrement : corinne.brandy@gustaveroussy.fr et christelle.passarelli@gustaveroussy.fr
 - En copie du mail, les responsables de l'analyse : jonathan.sabio@gustaveroussy.fr , virginie.marty@gustaveroussy.fr et francoise.drusch@gustaveroussy.fr
 - Ainsi que le data-manager de l'étude et le chef de projet
- ➔ Adresse où envoyer les lames accompagnées du(es) compte-rendu (anapath, et p16 si fait localement) :

Corinne Brandy et Christelle Passarelli

Service d'anatomo-pathologie

Plateau technique des laboratoires

Gustave Roussy

114 rue Edouard Vaillant

94805 Villejuif Cedex

- ➔ L'envoi se fait par courrier standard (lettre prioritaire)
- ➔ Il ne faut pas que le délai entre la réalisation des lames et la réception à Gustave Roussy dépasse une semaine.
- ➔ Les envois doivent être faits au fur et à mesure de l'inclusion des patients.

Les résultats des analyses réalisées à Gustave Roussy seront renvoyés au centre par la data manager de l'étude.

17.10 Formulaire de Déclaration d'Événement Indésirable Grave



<p align="center">NOTIFICATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE <i>A faxer à l'unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance au + 33 (0)1 42 11 61 50</i></p>
--

N°EudraCT :		N° CSET :		Pays :	
Événement Indésirable Grave ATTENDU			Événement Indésirable Grave INATTENDU		
Rapport initial		Rapport de suivi n°: []		Centre investigateur :	

(1) Selon le RCP (Voie) ou BI (version la plus récente)

1. INFORMATIONS PATIENT									
N° inclusion : []	Nom (3 lettres) : []	Prénom (2 lettres) : []	Date de naissance : [] / [] / []						
Sexe : F M	Poids (kg) : []	Taille (cm) : []	Bras de traitement : []						
2. INFORMATIONS SUR L'ÉVÉNEMENT									
Date de survenue événement : [] / [] / []			Toxicité (grade NCI – CTC V4): [] 1 [] 2 [] 3 [] 4 [] 5						
Diagnostic ou principaux symptômes...									
.....									
.....									
3. NARRATIF									
.....									
.....									
4. CRITERE DE GRAVITE									
Décès		date [] / [] / []		Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente					
Mise en jeu du pronostic vital				Autre cancer :					
Hospitalisation (> 24h) ou prolongation d'hospitalisation) date [] / [] / []				Anomalie congénitale ou malformation foetale					
Médicalement significatif, préciser :									
5. TRAITEMENTS SUSPECTES (compléter le tableau ci-après en page 2/2)									
6. TRAITEMENT DE L'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE									
Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début	Date fin	En cours			
.....			[] / [] / []	[] / [] / []				
.....			[] / [] / []	[] / [] / []				
.....			[] / [] / []	[] / [] / []				
.....			[] / [] / []	[] / [] / []				
7. MÉDICAMENT CONCOMITANTE PERTINENTE (à l'exclusion de celle utilisée pour traiter l'événement)									
Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début	Date fin	En cours	Relation causale		
							oui	non	pos- sible
.....			[] / [] / []	[] / [] / []				
.....			[] / [] / []	[] / [] / []				
.....			[] / [] / []	[] / [] / []				
8. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX PERTINENTS ET/OU MALADIE(S) CONCOMITANTE(S)									
.....									
9. ÉVOLUTION									
Événement en cours					Décès en relation avec l'événement				
Résolution sans séquelle, date [] / [] / []					Décès sans rapport avec l'événement				
Résolution avec séquelles, date [] / [] / []					Inconnu				
Nature des séquelles :					Date de fin d'hospitalisation : [] / [] / []				

5. TRAITEMENTS SUSPECTES									
CYCLE N° :		DATE 1 ^{er} CYCLE							
VOIE	DATES		DOSES ET UNITES		MODIFICATIONS DE TRAITEMENTS	TRAITEMENTS			
	Dates de traitement avant apparition de l'événement		Dernière dose administrée	Dose cumulative depuis la 1 ^{re} adm.	(1) Réduction de dose (2) Interruption temporaire (3) Interruption définitive (4) Non applicable	Disparition Et après arrêt traitement 1 : Oui 2 : Non 3 : NA	Réapparition Et après réintroduction 1 : Oui 2 : Non 3 : NA	Imputabilité : 1 : Exclu 2 : douteux 3 : Plausible 4 : Vraisemblable 5 : Très vraisemblable 6 : Ne peut conclure	
.....	Du
.....	Du
.....	Du
.....	Du
.....	Du
.....	Du

10. IMPUTABILITE GLOBALE (Selon vous, cet événement est plutôt lié)	
au(x) traitement(s) de l'essai (préciser le(s) nom(s) des traitements)	à la progression de la maladie
au protocole de l'essai	autre(s) maladie(s) concomitante(s)
autre(s) traitement(s) concomitant(s)	autre(s) :
11. NOTIFICATEUR	
Nom et fonction du notificateur :	Date
Etablissement :	
Adresse :	
Tél. :	
Fax :	
E-mail :	Signature de l'investigateur/co-investigateur