



Préservation laryngée

Rôle de la Chimiothérapie

Pr Ag HOCHLAF makram , Oncologue Médical

**Scé Medecine Carcinologique
CHU F-HACHED**



22 Octobre/SOUSSE

Introduction

Durant les 25 dernières années, diverses stratégies thérapeutiques ont été tentées associant la chimiothérapie aux traitements locorégionaux afin d'améliorer le pronostic de ces tumeurs dont l'échec tient à la fois à la récurrence locale et à la dissémination métastatique.

De multiples essais ont exploré l'utilisation de chimiothérapie à base de sels de platine en induction, à titre adjuvant après chirurgie et/ou radiothérapie, ou de façon concomitante à l'irradiation.

Introduction

- 5 méta-analyses ont montré un gain de survie statistiquement significatif par l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante au traitement locorégional; la chimiothérapie concomitante à l'irradiation confère, quant à elle, un bénéfice absolu supérieur estimé à 8% à 5 ans; elle est donc actuellement considérée comme un standard dans ce type de localisations.
- Qu'en est-il de la chimiothérapie d'induction ?

Introduction

- Le traitement du cancer du larynx doit rependre au deux critères suivants :
 - 1-Donner le maximum de chance de guérison au malade
 - 2-Obtenir le résultat le plus fonctionnel possible en respectant au maximum les 3 fonctions essentielles du larynx (respiration, phonation – déglutition)

Introduction

- Changements profonds dans la prise en charge des cancers ORL.
- Les tumeurs localement avancées (T3,T4)
:Laryngectomie totale était un standard.
- Moins de chirurgie; Plus de traitement conservateur (Chimiothérapie et radiothérapie).

Introduction

Carcinome épidermoïde

Site	Survie à 5 ans
Glottique	80-85%
Sus glottique	65-75%
Sous glottique	40%
Hypopharynx	62.5%
Trachée	47%

Stade	Glottique	Sus glottique
Stade 1	90%	85%
Stade 2	85%	75%
Stade 3	60%	45%
Stade 4	<5%	<5%

Survie à 5 ans

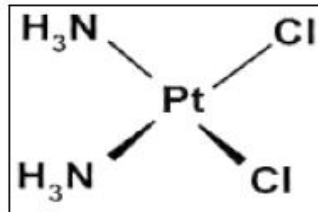
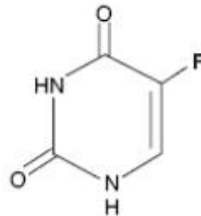
HISTORIQUE PL

50-60%



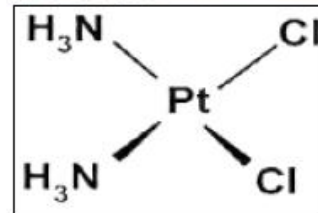
1970
PLT

50-60%



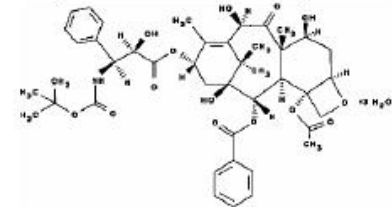
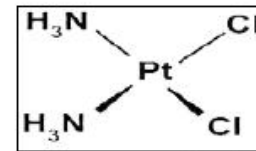
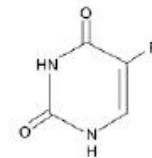
1990-95
PF

45-85%



2000-03
RT-CT

70%



2000-09
TPF



Place actuelle de la chimiothérapie dans le traitement de cancers des VADS

- Tumeurs opérées : radio-chimiothérapie concomitante post opératoire
- Tumeurs inopérables ou non opérées : radio-chimiothérapie concomitante **STANDARD THERAPEUTIQUE**
- Stratégie de préservation laryngée : chimiothérapie d'induction
- Traitement palliatif : récidives non accessibles à un traitement local, maladie métastatique



Chimiothérapie
d'induction ?



STRATEGIE CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION

Oui – Non ?

Laquelle – Quand ?

Pour Qui ?

CHIMIOTHÉRAPIE EN ORL

- ▶ Place plus importante avec approche multimodale
- ▶ Nouveaux agents: taxanes, thérapies ciblées
- ▶ Efficacité:
 - Chimioradiothérapie concomitante
 - Préservation laryngée

RATIONNEL DE LA CI

- ▶ Réduction de la taille tumorale = traitement local plus efficace et moins toxique
- ▶ Réduction de l'incidence des métastases
- ▶ Délivrance des cytotoxiques dans la tumeur sans dégâts préalables sur la vascularisation \leftrightarrow RTE
- ▶ Évaluation de la sensibilité tumorale pour orienter le choix du traitement suivant \rightarrow CTSe = RTSe ?

DEUX TYPES DE CI

- ▶ **Préservation d'organe +++**
 - 2^{ème} phase de ttt fonction de la réponse
 - Chirurgie versus RT +/- ttt systémique
- ▶ **Réduction tumorale si non opérable**
 - 2^{ème} phase de ttt prévue = RT +/- ttt systémique

Protocoles de préservation par radiothérapie et chimiothérapie

- Cancer avancé du larynx dont le traitement de référence serait une laryngectomie totale avec radiothérapie post opératoire
- Différents essais randomisés ont démontré la faisabilité de la préservation laryngée chez les patients atteints de cancer de larynx au stade avancé

Protocoles de préservation par radiothérapie et chimiothérapie

Les facteurs qui peuvent influencer la modalité thérapeutique:

- ☐ le volume de l'extension tumorale
- ☐ l'extension vers la commissure antérieure
- ☐ Métastase ganglionnaire
- ☐ Âge du patient, OMS, préférence et compliance au traitement

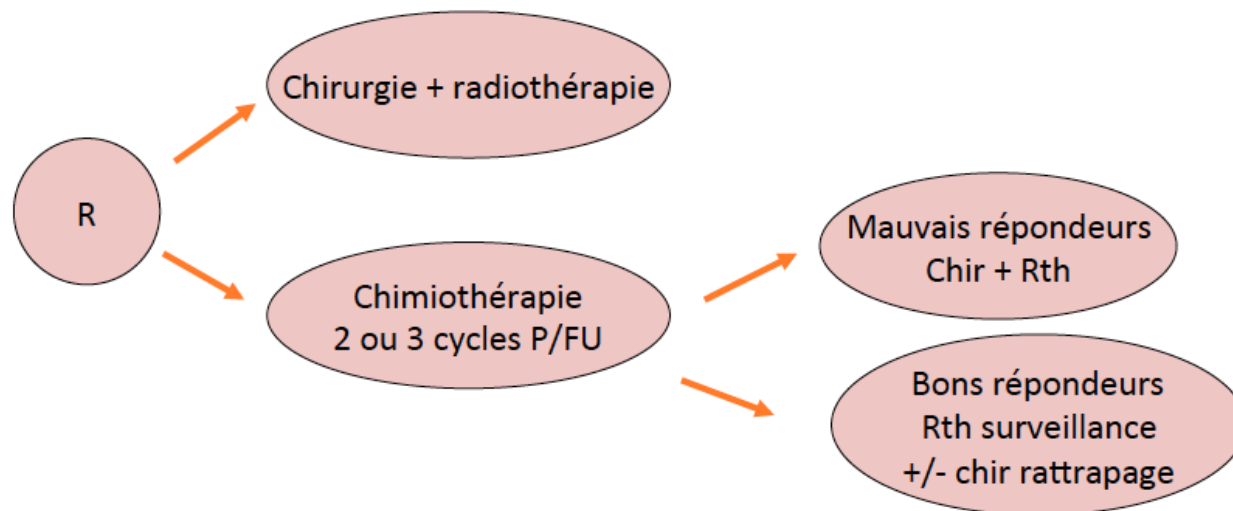
Protocoles de préservation par radiothérapie et chimiothérapie

Les critères d'éligibilités:

- Âge < 70 ans
- T2-T3 et T4 sans invasion massive cartilagineuse ni extension vers les tissus mous
- En l'absence de dysfonctionnement laryngé (trachéotomie, gastrostomie ou pneumopathie d'inhalation)

[Nerina Denaro; A systematic review of current and emerging approaches in the field of larynx preservation; 2013]

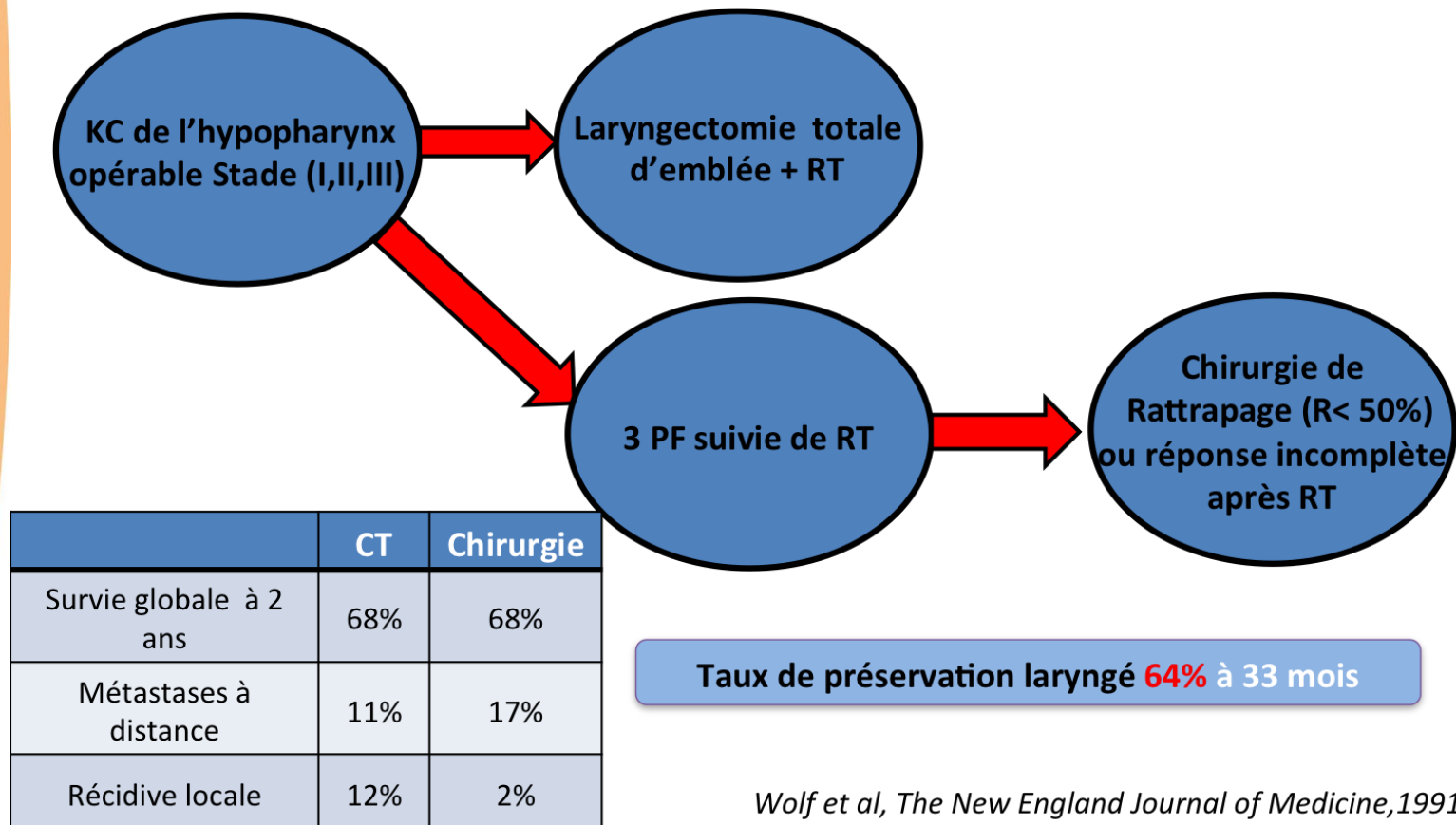
Chimiothérapie néoadjuvante données des premières générations d'essais de préservation laryngée



Veterans

INDUCTION CHEMOTHERAPY PLUS RADIATION COMPARED WITH SURGERY PLUS RADIATION IN PATIENTS WITH ADVANCED LARYNGEAL CANCER

THE DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS LARYNGEAL CANCER STUDY GROUP*



Wolf et al, The New England Journal of Medicine, 1991.

Résultats fonctionnel:

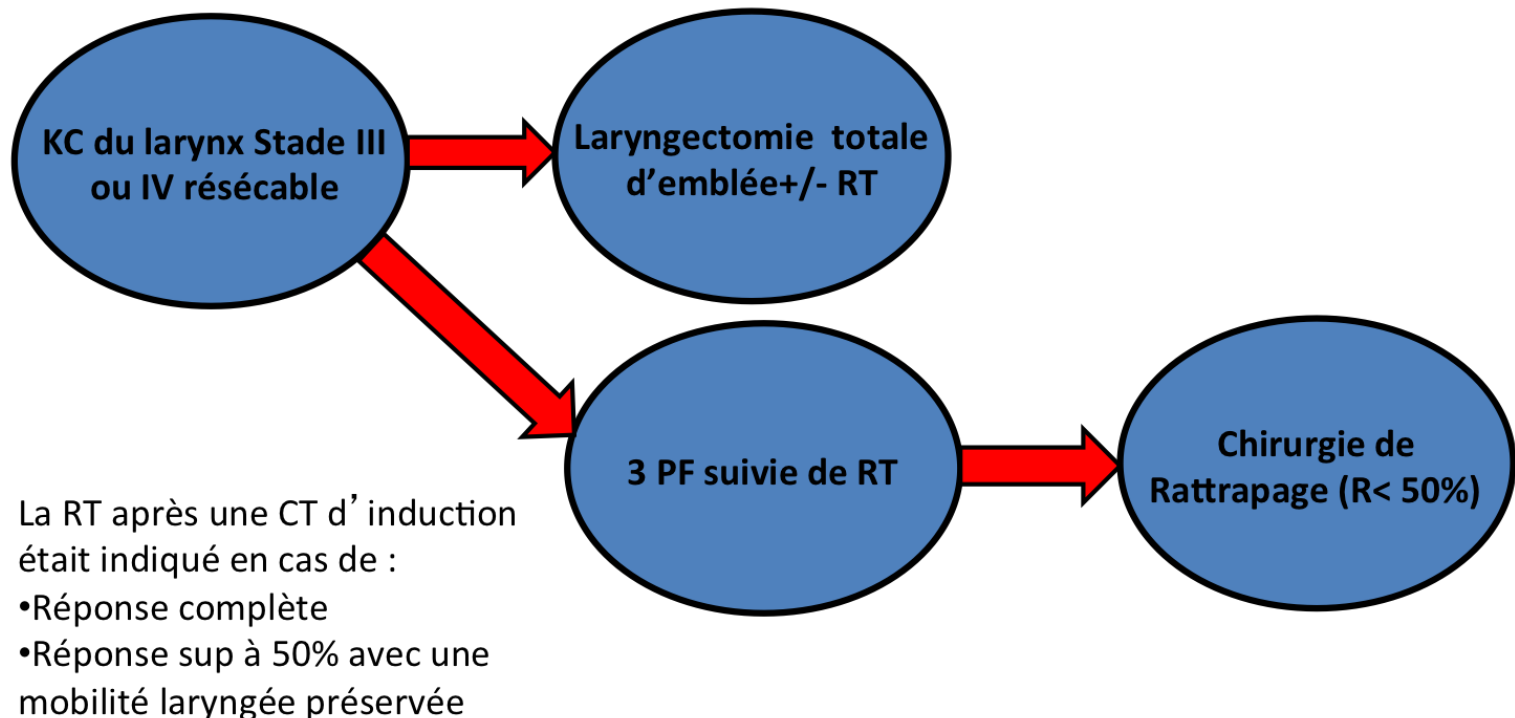
Essai de Veterans:

- 2 ans post traitement:
 - ☐ Les patients qui ont conservé leur larynx ont retrouvé leur niveau initial pré-thérapeutique concernant 2 critères de mesures des 3 testés (intelligibilité et débit de lecture) et dépasse les performances pré-thérapeutiques pour le 3^{ème} (évaluation générale de la communication)
 - ☐ Les patients laryngectomisés ont une diminution des 3 critères de mesure quelque soit la réhabilitation vocale

EORTC

Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial

EORTC:1996



EORTC :Résultats

- Le taux de survie globale à 3 ans paraît être plus élevé dans le groupe CI+RT
- Cette survie à 5 ans est identique dans les 2 groupes

	CI+RT(%)	CHIR+RT (%)
Survie sans maladie (3-5 ans)	43/25	32/27
Survie globale	57	43

- Le taux de préservation de la fonction laryngée pour le groupe CI était de 64% à 3 ans et de 58% à 5 ans
- La réponse à la chimiothérapie était plus complète avec T2 (82%) que T3 (48%) ou T4 (0%)

Conclusion des 2 essais de Veterans et EORTC

- Ils ont permis de valider le concept de préservation d'organe
- Les carcinomes épidermoïdes du larynx sont chimiosensibles
- La chimiothérapie diminue le risque de métastase à distance

Conclusion des 2 essais de Veterans et EORTC

- Chimiothérapie d'induction (PF) comparé à la chirurgie permettait:
 1. Survie équivalente
 2. Préservation laryngée (arrivant à 60%).
 3. Moins de rechute métastatique.
 4. Sélection précoce des patients pour lesquelles la RT serait efficace.

MAIS!

1. Plus de récurrence locoregionale.
2. Toxicité de la chimiothérapie



But in about 60% of the cases the larynx could be preserved; thus induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluoruracil followed by radiotherapy or salvage operation became the standard alternative to total laryngectomy for patients with locally advanced tumour in the 1990s.

Standard 90

Essai de RTOG 91-11

Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer

- Essaie du groupe RTOG
- Essaie multicentrique randomisé
- Inclus 547 patients ayant un cancer du larynx résécable T2,T3 ou une petite tumeur T4.

Chimiothérapie première (type 5FU cisplatine)suivie de radiothérapie

Radio chimiothérapie concomitante (cisplatine 100mg /m² j1, j22, j43)

Radiothérapie exclusive

Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer

Arlene A. Forastiere, Qiang Zhang, Randal S. Weber, Moshe H. Maor, Helmuth Goepfert, Thomas F. Pajak, William Morrison, Bonnie Glisson, Andy Trotti, John A. Ridge, Wade Thorstad, Henry Wagner, John F. Ensley, and Jay S. Cooper

- Essaie du groupe RTOG
- Essaie multicentrique randomisé
- Inclus 547 patients ayant un cancer du larynx résécable T2,T3 ou une petite tumeur T4 (tous opérables d'emblée) .
- Mise à jour des résultats à 5 ans et à 10 ans (Recul médian 10.8 ans).

Exclue

- T4 volumineuse
- Atteinte cartilagineuse
- Extension supra centimétrique à la base de la langue.

Chimiothérapie première (type 5FU cisplatine)suivie de radiothérapie	174
--	-----

Radio chimiothérapie concomitante (cisplatine 100mg /m ² j1, j22, j43)	174
---	-----

Radiothérapie exclusive	172
-------------------------	-----

Patients

Table 1. Characteristics of the Patients According to the Treatment Group.*

Characteristic	Cisplatin plus Fluorouracil Followed by Radiation (N=173)	Radiotherapy with Concurrent Cisplatin (N=172)	Radiotherapy Alone (N=173)
Age			
<60 yr — no. (%)	91 (53)	83 (48)	89 (51)
≥60 yr — no. (%)	82 (47)	89 (52)	84 (49)
Median — yr	59	60	59
Range — yr	36–78	26–78	31–79
Sex — no. (%)			
Male	131 (76)	137 (80)	133 (77)
Female	42 (24)	35 (20)	40 (23)
Karnofsky performance score — no. (%)			
100	35 (20)	32 (19)	26 (15)
90	88 (51)	106 (62)	93 (54)
80	38 (22)	27 (16)	41 (24)
70	10 (6)	6 (3)	10 (6)
60	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Site of tumor — no. (%)			
Supraglottis	118 (68)	114 (66)	124 (72)
Glottis	55 (32)	58 (34)	49 (28)
American Joint Commission on Cancer stage — no. (%)			
III	111 (64)	115 (67)	111 (64)
IV	62 (36)	57 (33)	62 (36)
Tumor–node–metastasis stage — no. (%)†			
T stage			
T2	19 (11)	21 (12)	20 (12)
T3 with fixed cord involvement	82 (47)	82 (48)	76 (44)
T3 without cord fixation	54 (31)	52 (30)	61 (35)
T4	18 (10)	17 (10)	16 (9)
N stage			
N0	87 (50)	86 (50)	87 (50)
N1	38 (22)	39 (23)	32 (18)
N2A	2 (1)	7 (4)	3 (2)
N2B	17 (10)	13 (8)	13 (8)
N2C	26 (15)	23 (13)	36 (21)
N3	3 (2)	4 (2)	2 (1)

72% N0-N1

79% T3

65% Stade III

Exclue

- T4 volumineuse
- Atteinte cartilagineuse
- Extension supra centimétrique à la base de la langue.



Pronostic
intermédiaire

Préservation d'organe

Essai multicentrique de phase III intéressant des carcinomes opérables du larynx, qui a randomisé une chimiothérapie d'induction (CT) *versus* une radiochimiothérapie (RTCT) *versus* une radiothérapie seule (RT). Suivi médian de 3,8 ans

	RTCT n = 172	CT n = 173	RT n = 173
Préservation laryngée (%)	<u>84</u>	<u>72</u> p = 0,005	67 p < 0,001
Contrôle local (%)	<u>78</u>	61 p = 0,003	56 p < 0,001
Récidive à distance (%)	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>16</u>
Survie sans récidive à 2 ans (%)	<u>61</u>	<u>52</u>	<u>36</u>
Survie globale à 2 ans (%)	<u>74</u>	<u>76</u>	<u>75</u>



Radio chimiothérapie concomitante :

- Meilleur préservation laryngée.
- Meilleur contrôle locale .
- Sans gain en survie globale.
- Toxicité comparable au schéma de chimiothérapie néo adjuvante.

The total rates of severe toxic effects (acute and late) reported for all phases of the study were 81 percent in the group assigned to induction cisplatin plus fluorouracil followed by radiotherapy, 82 percent in the group assigned to radiotherapy with concurrent cisplatin, and 61 percent in the group assigned to radiotherapy alone.

Standard 2000

Forestiere, The New England Journal of Medicine, 2003.

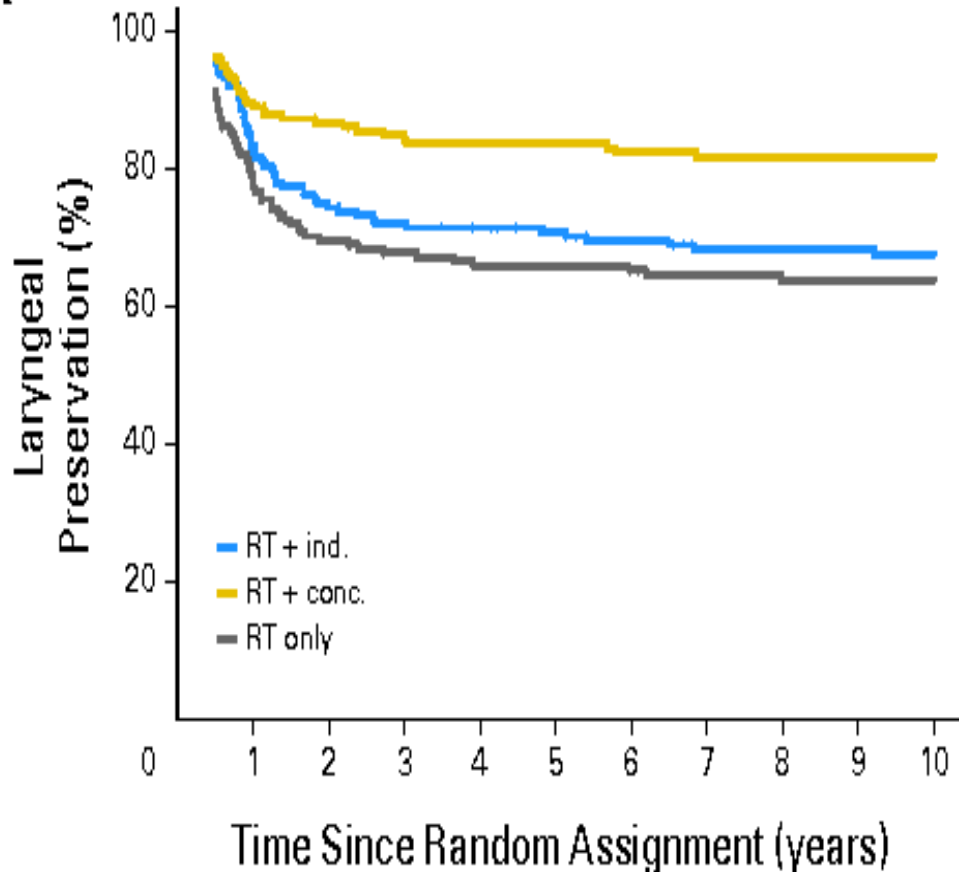
- Toxicités tardives cumulative grade 3 et 4 :
 - Groupe RT: 38%
 - Groupe PF: 30.6%
 - Groupe RCT: 33.3%

Pas de différence statistiquement significative

Résultats

- Préservation laryngée: Taux de préservation.

A



No. at risk											
RT + ind.	174	130	98	87	78	72	65	56	51	44	37
RT + conc.	174	130	111	96	83	76	67	58	45	38	30
RT only	172	116	88	70	62	52	46	35	32	27	24

PF: 55 (67.5%)

CRT: 32 (81.7%)

RT: 61 (63.8%)

Laryngeal preservation

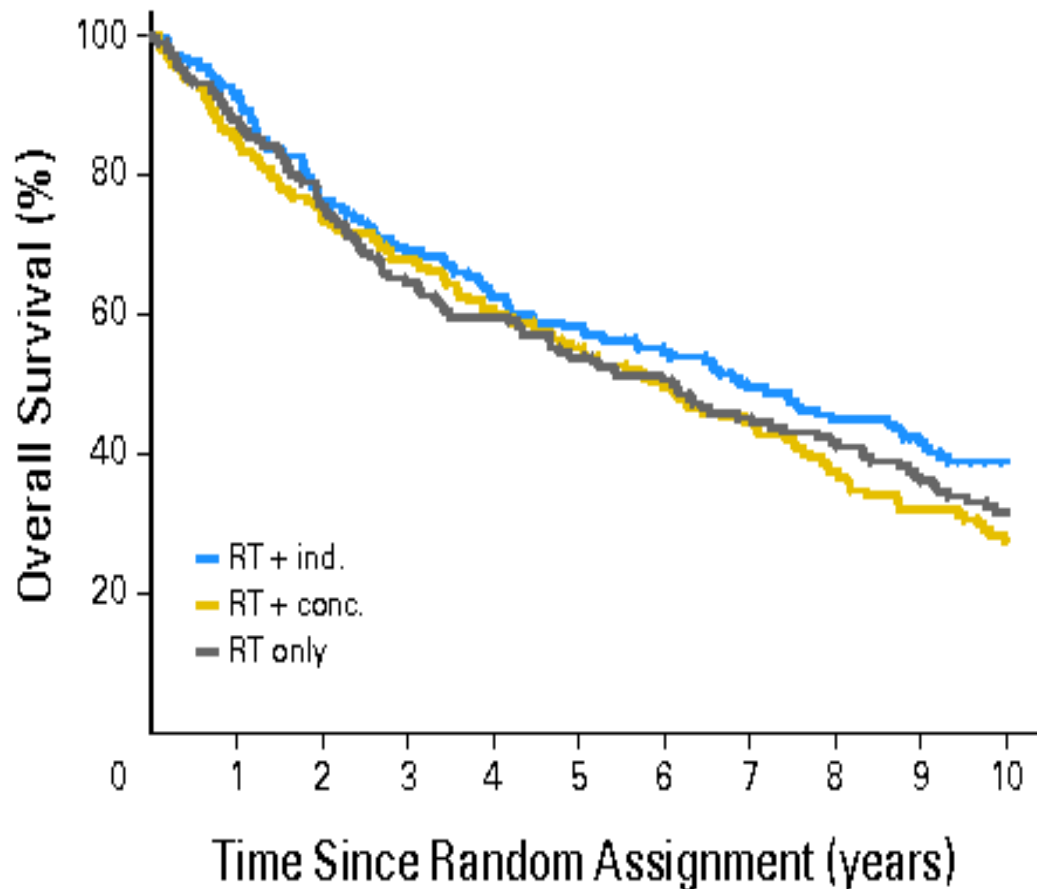
RT + concomitant v RT + induction	0.58	0.37 to 0.89	.005
RT alone v RT + induction	1.26	0.88 to 1.82	.35
RT + concomitant v RT alone	0.46	0.30 to 0.71	.001

Réduction du risque de laryngectomie de 54% par rapport à la RT et de 42% au PF

Résultats

- Survie globale.

C



	PF	RCT	RT
SG à 5 ans	58%	55%	54%
SG à 10 ans	39%	28%	32%

Différence de 11%

Overall survival

RT + concomitant v RT + induction	1.25	0.98 to 1.61	.08
RT alone v RT + induction	1.15	0.89 to 1.47	.29
RT + concomitant v RT alone	1.08	0.85 to 1.39	.53

Tendance délétère dans le bras
RCT comparé à l'induction

No. at risk											
RT + ind.	174	157	128	116	104	96	88	76	69	61	52
RT + conc.	174	146	126	113	100	90	80	70	56	46	36
RT only	172	148	126	105	96	83	76	65	59	51	43

Discussion

- RCT comparé aux protocoles PF et RT: Meilleur contrôle locoregional et une meilleure préservation laryngée (Taux).
- La Survie sans laryngectomie (Principal objectif de cette étude) était non différente entre les 2 bras PF, RCT.
- Décès tardives plus importants enregistrés dans le groupe concomitant (A partir de 4,5 ans).
- Malgré l'absence de différence en toxicités tardives.

the possibility of fatal treatment-related episodes not identified with the current system for monitoring and grading late effects.

Published Ahead of Print on November 26, 2012 as 10.1200/JCO.2012.43.6097
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2012.43.6097>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

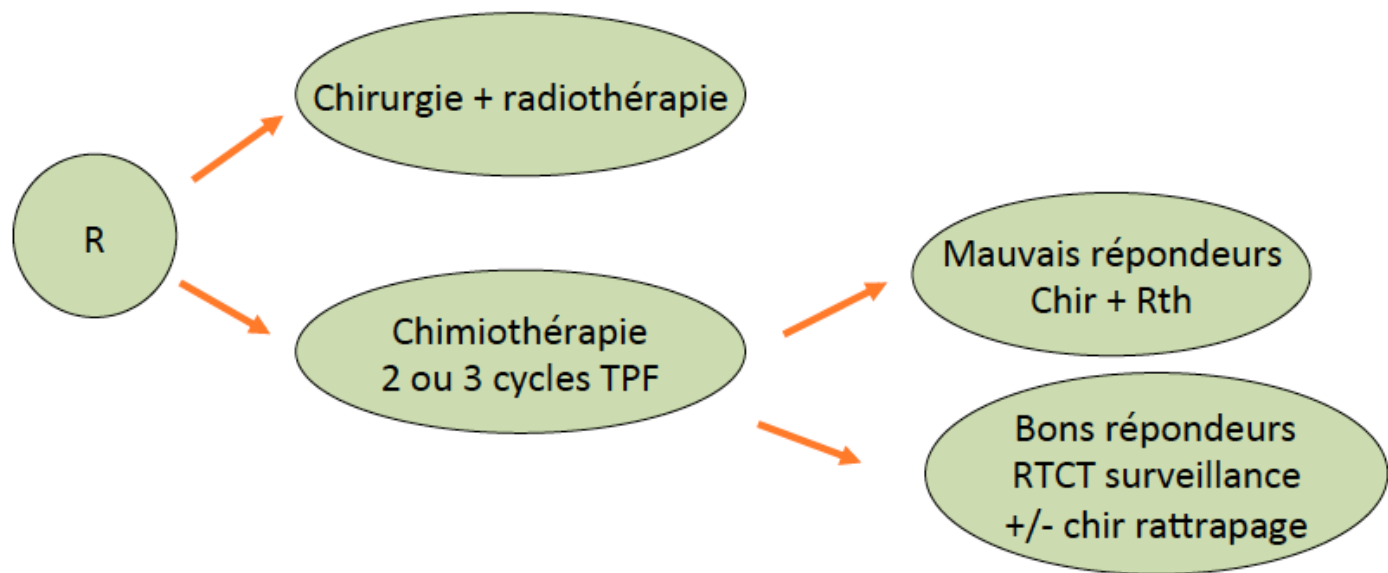
Actualisation

Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three
Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in
Patients With Locally Advanced Larynx Cancer

*Arlene A. Forastiere, Qiang Zhang, Randal S. Weber, Moshe H. Maor, Hebert Goepfert, Thomas F. Pajak,
William Morrison, Bonnie Glisson, Andy Trotti, John A. Ridge, Wade Thorstad, Henry Wagner, John F. Ensley,
and Jay S. Cooper*

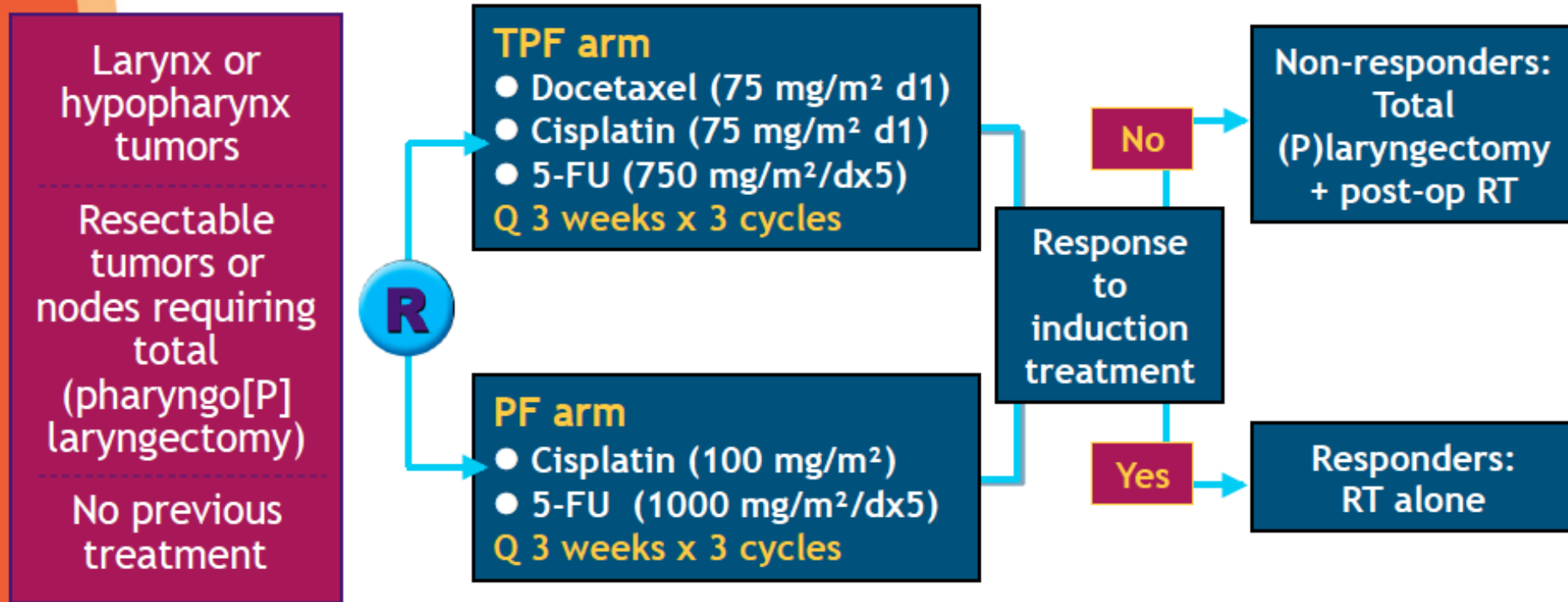
- ▶ Un total de 520 patients a été analysé
- ▶ Suivi médian des patients vivants = 10.8 ans
- ▶ Seuls 11.7% des patients étaient vivants avec un recul d'au moins 10 ans

Nouvelle génération d'essais de préservation laryngée : arrivée du Taxotère



GORTEC 2000-01 - Study Design

Induction CT → Larynx Preservation



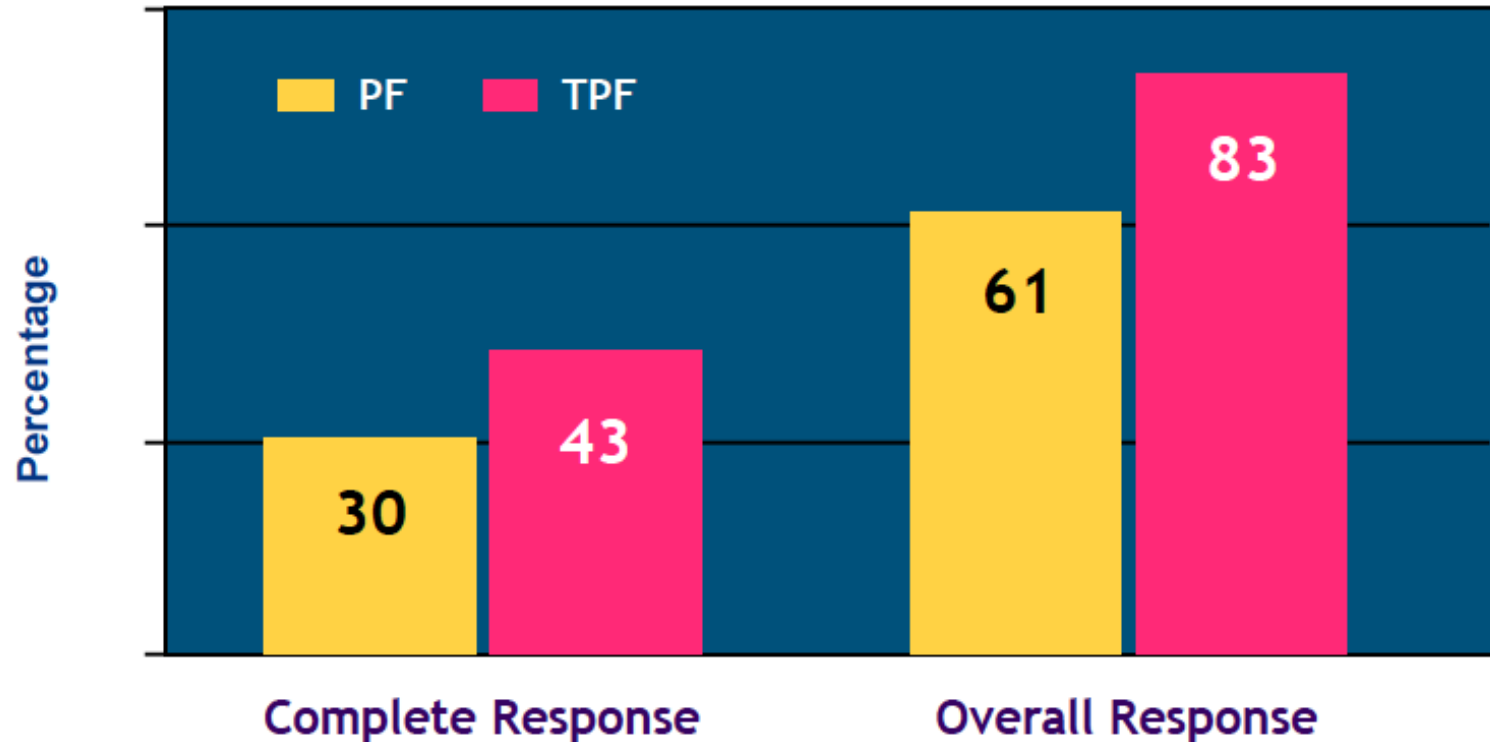
N=213

Primary Objective: larynx preservation rate

GORTEC 2000-01

Overall Response Rate (T+N)

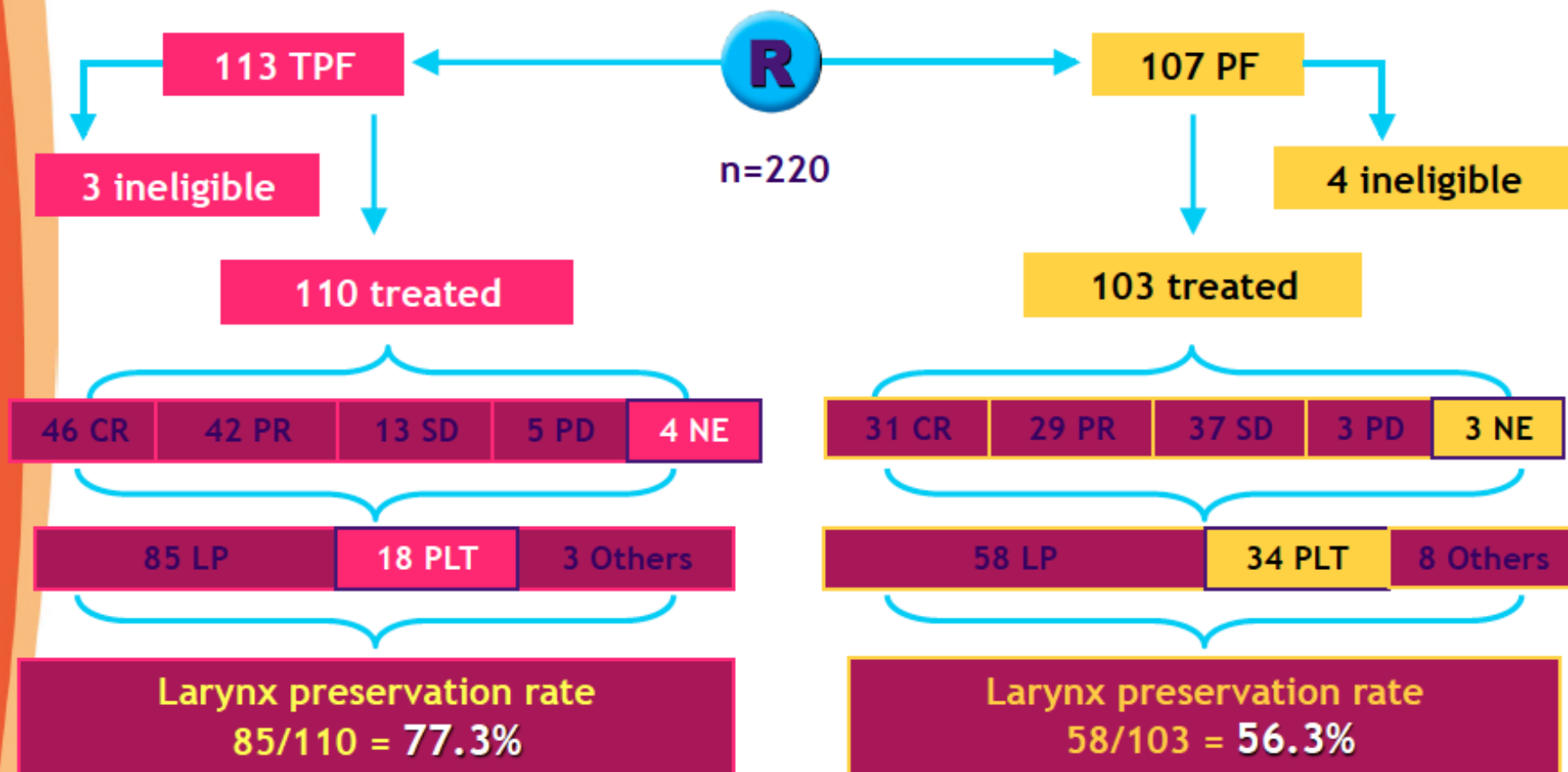
Overall response rate (T+N) significantly favored the TPF group



*Pointreau Y, et al. Cancer/Radiotherapie. 2006;10:493, Abstract C03;
Calais G, et al. ASCO 2006, Abstract 5506*

GORTEC 2000-01

Therapeutic Pathways

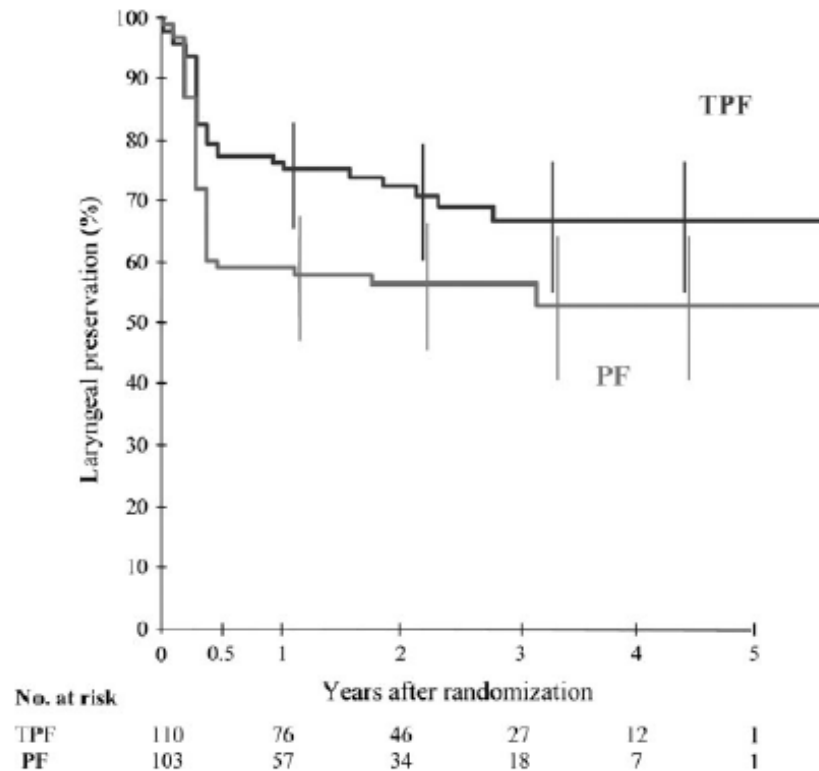


CR = complete response; LP = larynx preservation; NE = not available; PD = progressive disease;
PR = partial response; SD = stable disease;

Pointreau Y, et al. *Cancer/Radiotherapie*. 2006;10:493, Abstract C03;

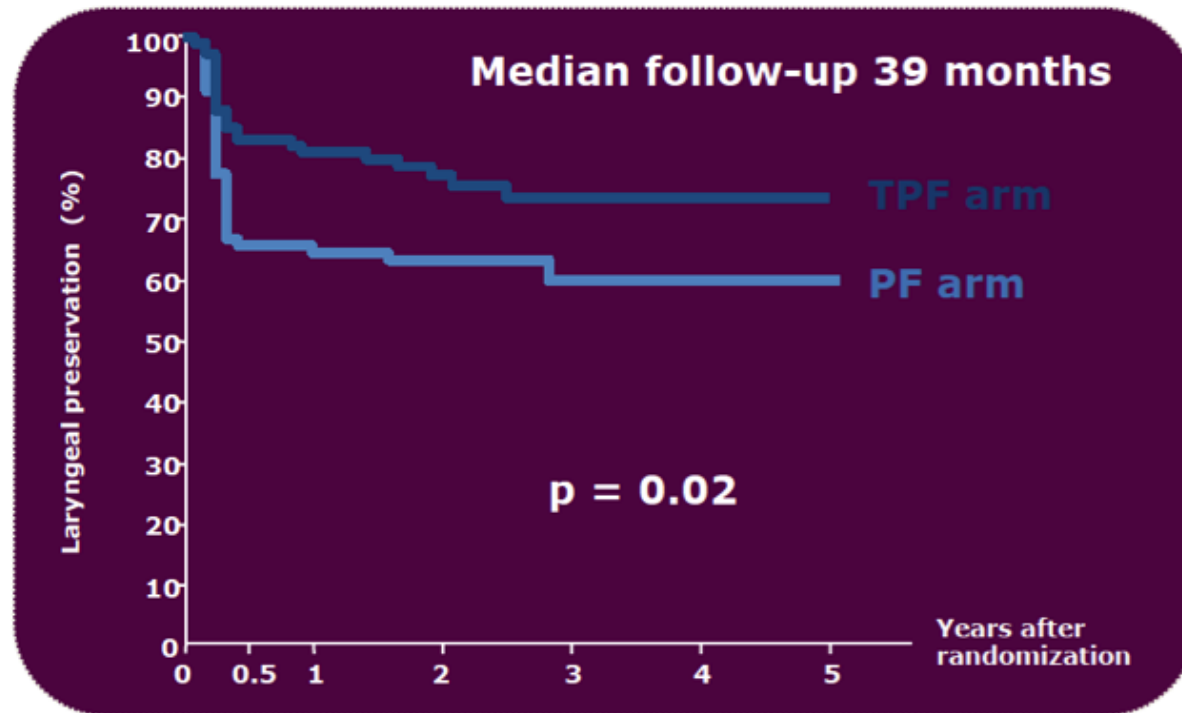
Calais G, et al. *ASCO* 2006, Abstract 5506

GORTEC 2000-01



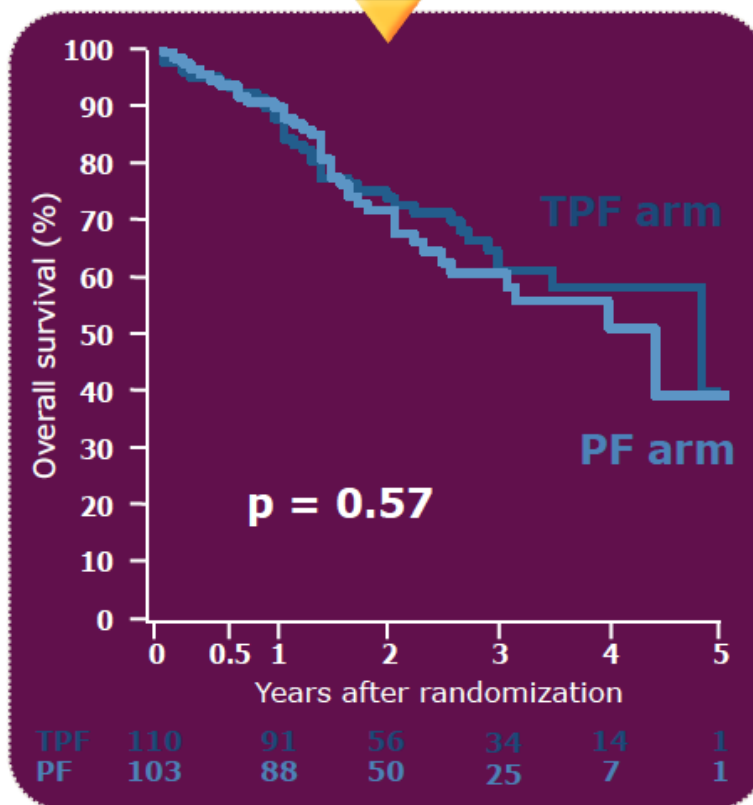
- TPF > PF, amélioration du taux de préservation laryngé, à 3 ans 70,3% vs 57,5%, $p = 0,03$.
- CT induction par TPF = standard thérapeutique en cas de préservation laryngée

Taux de préservation laryngée

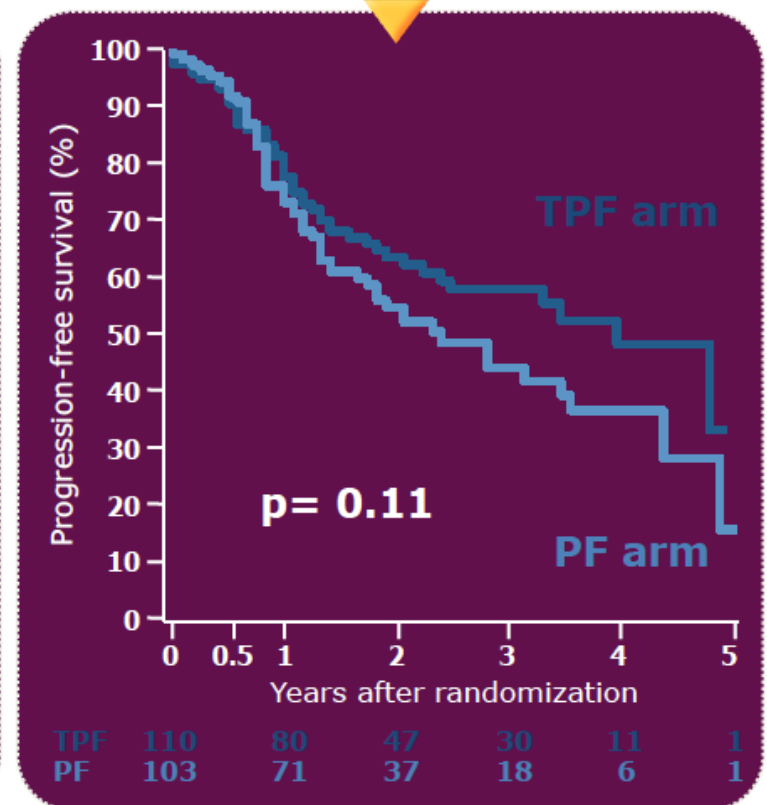


Les survies

Survie globale



Survie sans récurrence



Toxicités

	PF	TPF
Alopécie	2.0%	19.4%
Neutropénie grade 4	17.6%	31.5%
Neutropénie fébrile	5.8%	10.9%
Mucites grade 3 et 4	7.8%	4.6%
I rénale aigue	7.8%	1.8%
Thrombopénie grade 3 et 4	2.0%	0%

Préservation d'organe

Une chimiothérapie d'induction à base de TPF permet:

1. Meilleure préservation laryngée
2. Taux de réponse complète plus important
3. Sans bénéfice en terme de survie globale
4. Toxicité (+/-) comparable

Méta-analyse



Meta analysis

Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients

Jean-Pierre Pignon^{a,*}, Aurélie le Maître^a, Emilie Maillard^a, Jean Bourhis^b, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group¹

- Pignon JP et al., 2009
- 93 études randomisées, 17 346 patients
- Chimio + traitement loco-régional vs traitement locorégional
- Chimiothérapie :
 - ♦ Concomitante
 - ♦ Adjuvante
 - ♦ Néoadjuvante = induction
- **Méta-analyse**
 - ♦ Exhaustivité : publications, abstracts, données non publiées
 - ♦ Biais de publication : annihilés (biais en faveur des résultats positifs)
 - ♦ Suivi : mise à jour +++

Données individuelles

Méta-analyse : résultats

- Suivi médian : 5,6 ans
- 2 périodes : 1965-1993, 1994-2000
- Bénéfice en survie en faveur de la chimiothérapie : + 4,5% (en valeur absolue) à 5 ans, HR 0,88, $p < 0,0001$
- Effet significatif du moment d'administration de la chimiothérapie
- Concomitant > Induction (résultats en faveur de l'administration concomitante)

Méta-analyse : résultats

Radio-chimiothérapie concomitante

- Amélioration de la survie globale à 5 ans : + 6,5% en valeur absolue.
- Par effet bénéfique sur la mortalité par cancer des VADS
- Amélioration de la PFS à 5 ans : HR 0,79 (0,76-0,83, $p < 0,0001$), + 6,2% en valeur absolue (23,1 vs 29,2%)
- Pas de différence observée en fonction du mode de fractionnement de la RTE
- Pas de différence entre monochimio et polychimiothérapie, supériorité des sels de platine en monothérapie (Cisplatine ++)
- L'effet disparaît avec l'âge (>70ans). Effet bénéfique quel que soit le stade (III-IV), la localisation, le sexe, le PS (0-1)

Méta-analyse : résultats

Chimiothérapie d'induction

- Suivi médian 6,1 ans
- Résultats plutôt bénéfiques à l'induction mais statistiquement non significatifs, HR 0,96 (0,90-1,02, $p = 0,18$), bénéfice absolu en survie à 5 ans, 2,4%.
- Pas de différence quelle que soit la chimio d'induction

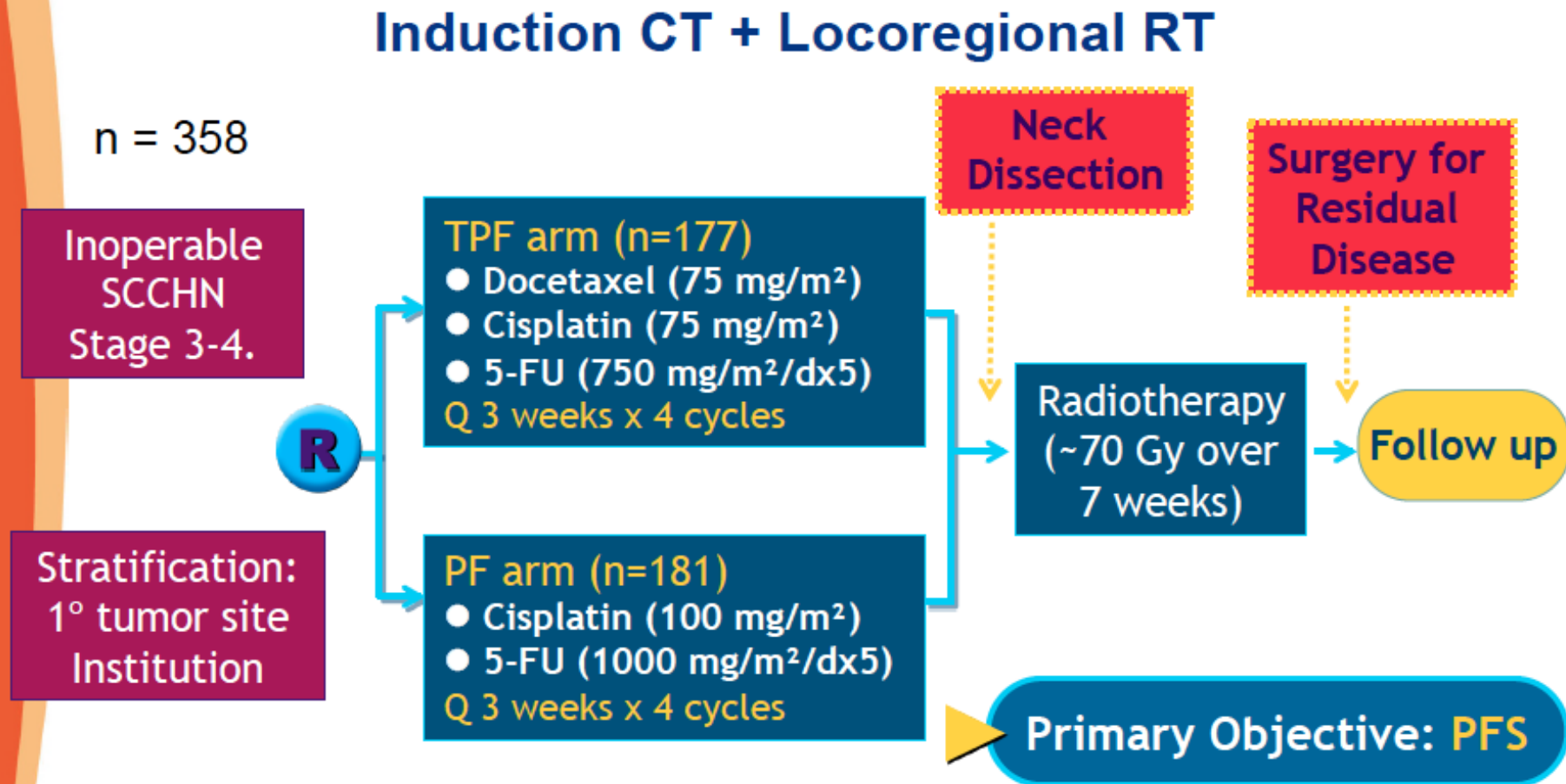
Comparaison directe : RT-CT vs Induction

- En faveur du ttt concomitant, survie globale HR 0,90 ($p=0,15$) bénéfice absolu à 5 ans 3,5%, PFS: HR 0,81 ($p = 0,01$), contrôle loco-régional : HR 0,77 ($p = 0,005$)

TPF induction : Phases III

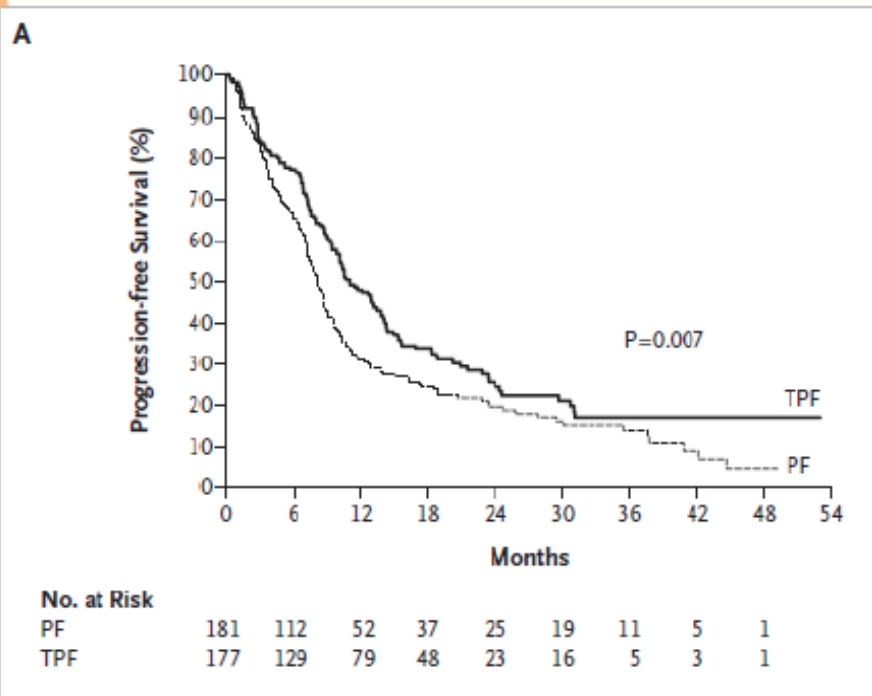
- EORTC/ TAX 323
- TAX 324

EORTC 24971/TAX 323 - Study Design

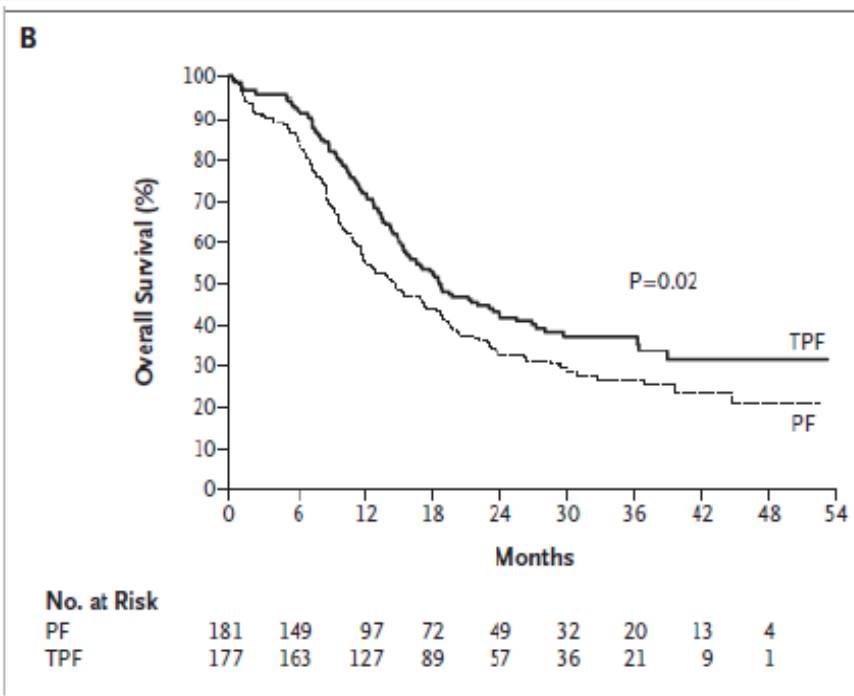


Treatment arms were well balanced in baseline characteristics

EORTC 24971/TAX 323



Median PFS : PF 8,2m, TPF 11 m
HR 0,74 (0,59-0,95)



Median OS : PF 14,2 m TPF 18,6 m
HR 0,71 (0,56-0,90)

EORTC 24971/TAX 323

Conclusions

- TPF est supérieur à PF
 - Médiane PFS (premier objectif) $p = 0.007$
 - Survie globale (médiane) $p = 0.02$
- TPF : profil de toxicité acceptable
- Impact sur QOL : en faveur bras TPF

TAX 324 - Study Design

N=538

Induction CT → CRT → Surgery

Primary Objective: OS

Stage III/IV
Epidermoid
carcinoma,
no prior surgery,
no hospitalization
for COPD ≤1y

Stratification:

- Center
- N status
- Primary site

R

PF arm (n=246)

- Cisplatin (100 mg/m²/d1)
- 5-FU (1000 mg/m²/d ×5)
- Q 3 weeks x 3 cycles

TPF arm (n=255)

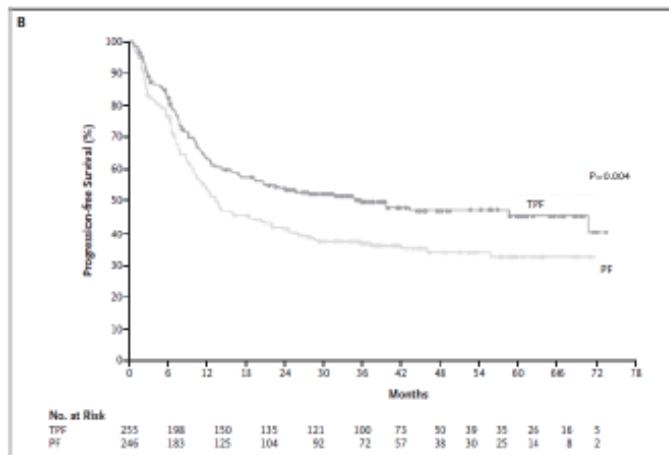
- Docetaxel (75 mg/m²)
- Cisplatin (100 mg/m²/d1)
- 5-FU (1000 mg/m²/d ×4)
- Q 3 weeks x 3 cycles

Radiotherapy
(70Gy d1-5)
+ Weekly
Carboplatin
(AUC 1.5 ×7)

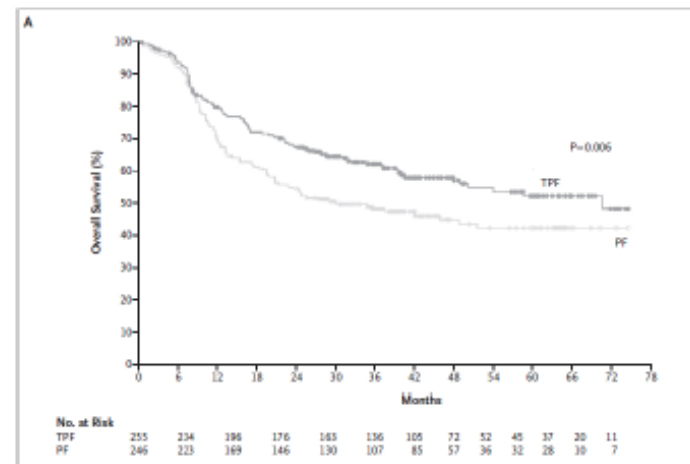
Surgery
is
needed

Treatment arms were well balanced in baseline demographic and disease characteristics

TAX 324



PFS à 2 ans PF 42% TPF 53%
 PFS à 3 ans PF 37% TPF 49%
 HR 0,71



OS à 2 ans PF 54% TPF 67%
 OS à 3 ans PF 48% TPF 62%
 HR 0,70

Marshall R. Posner, M.D., et al.

Table 4. Adverse Events and Treatment Delays.*

Variable	TPF	PF	P Value†
Adverse events during induction chemotherapy			
No. of patients	251	243	
Hematologic — %			
Anemia grade 3 or 4	12	9	0.32
Thrombocytopenia grade 3 or 4	4	11	0.005
Neutropenia grade 3 or 4‡	83	56	<0.001
Febrile neutropenia‡§	12	7	0.04
Neutropenic infection¶	12	8	0.23
Nonhematologic grade 3 or 4 — %			
Stomatitis (mucositis)	21	27	0.14
Nausea	14	14	1.00
Esophagitis, dysphagia, or odynophagia	13	9	0.26
Anorexia	12	12	0.78
Vomiting	8	10	0.54
Diarrhea	7	3	0.07
Infection	6	5	0.70
Lethargy	5	10	0.03

-Antibioprophylaxie
de J5 à J10
-G-CSF en
prophylaxie
primaire.

Conclusions TAX 323/324

- TPF améliore la survie dans 2 études de phase III
 - Tax 323 : réduction de la mortalité de 29% ($p = 0.0055$)
 - Tax 324 : réduction de la mortalité de 30% ($p = 0.0058$)
- Profil de tolérance : acceptable
- Docetaxel : obtention d'une AMM (EU & US), pour l'utilisation lors d'une chimiothérapie d'induction en association avec le Cisplatine et le 5FU pour des carcinomes épidermoïdes des VADS localement évolués inopérables

La chimiothérapie d'induction est elle un nouveau standard dans le traitement des tumeurs localement avancées ?

- Pas encore !
- Tax 323 / 324 : démontrent qu'une chimiothérapie d'induction par TPF donne des résultats > à une chimiothérapie d'induction par PF
- Ne démontrent pas qu'une chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement local donne des résultats > au standard RT-CT

Préservation d'organe

Une chimiothérapie d'induction à base de TPF suivie d'une radio-chimiothérapie concomitant

1. Meilleure préservation laryngée.
2. Amélioration de la survie sans maladie.
3. Amélioration de la survie globale.
4. Toxicité (+/-) .

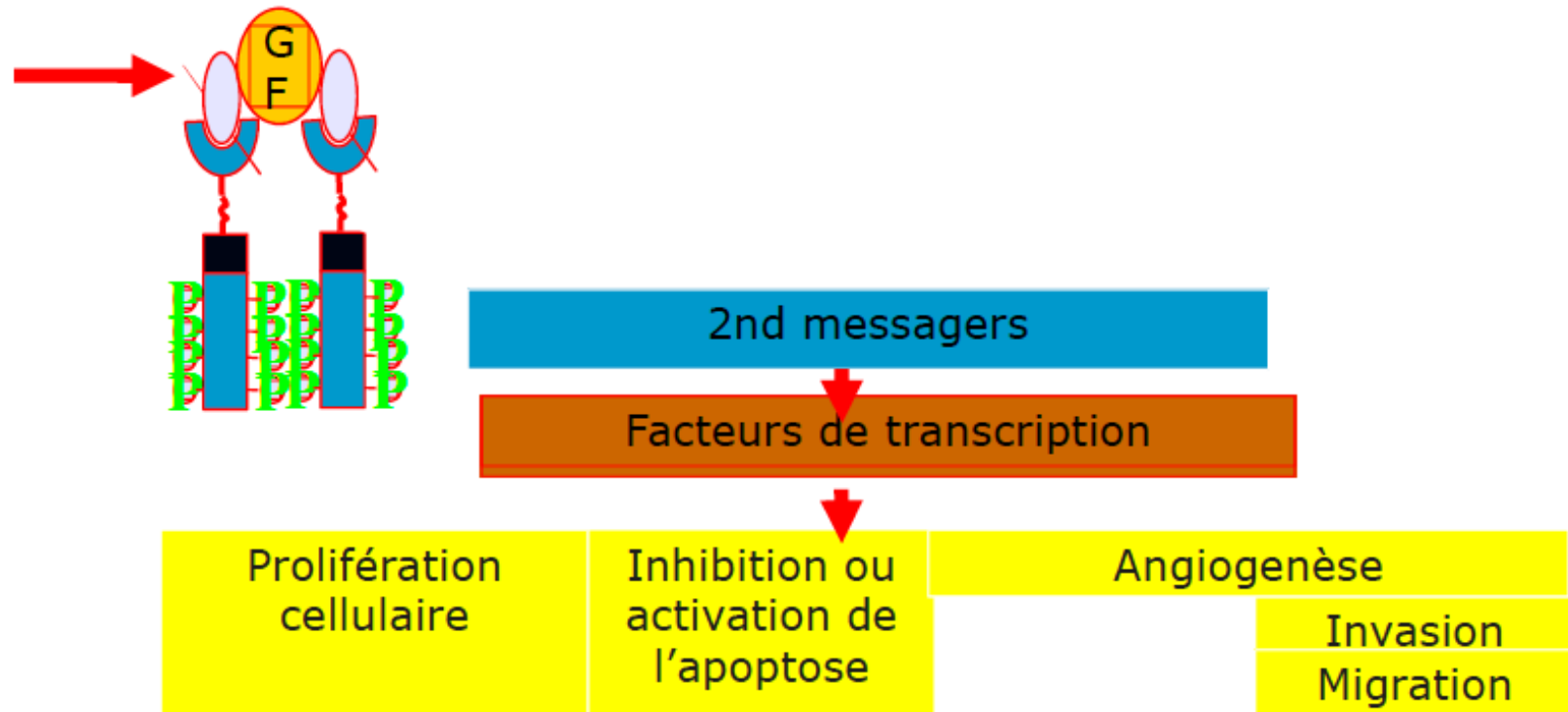


De nouvelles voies

Thérapies ciblées et radiothérapie

Cétuximab

- Cétuximab: Ac IgG1 ciblé anti EGFR



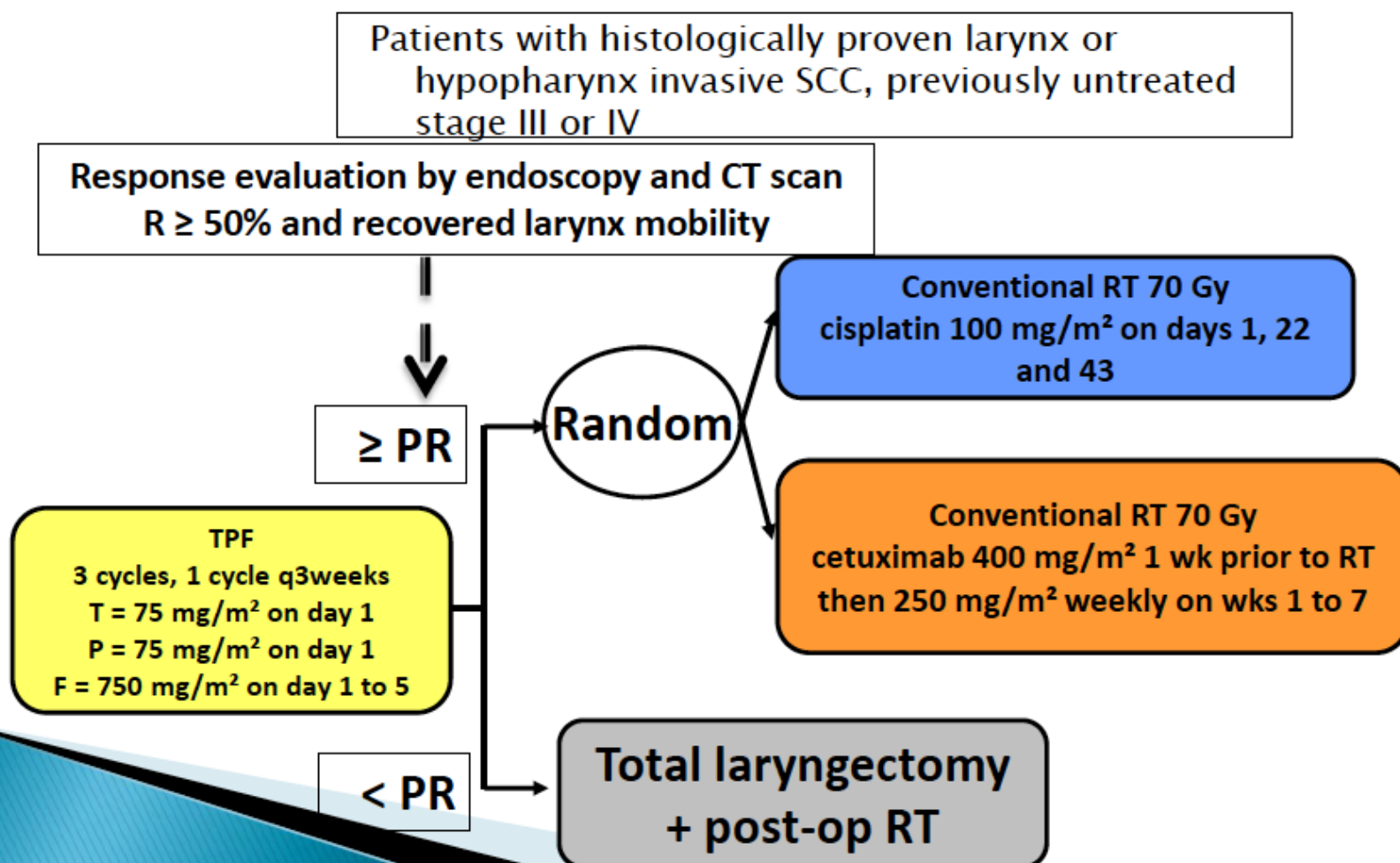
TREMPLIN: DESIGN

Induction Chemotherapy Followed by Either
Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx
Preservation: The TREMPLIN Randomized
Phase II Study

Jean Louis Lefebvre, Yannis Pointreau, Frederic Rolland, Marc Alfonsi, Alain Baudoux, Christian Sire,
Dominique de Raucourt, Olivier Mahard, Marian Degardin, Claude Tachais, Emmanuel Blot, Michel Rives,
Emile Rey, Jean Marc Tournai, Lionel Geoffrois, Frederic Pynade, Francois Guichard, Dominique Chevalier,
Emmanuel Babin, Philippe Lang, Francois Janot, Gilles Calais, Pascal Garraud, and Etienne Bardet

VOLUME 31 • NUMBER 7 • MARCH 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



TREMLIN: DESIGN

Induction Chemotherapy Followed by Either
Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx
Preservation: The TREMLIN Randomized
Phase II Study

*Jean Louis Lefebvre, Yoann Pointreau, Frederic Rolland, Marc Alfonsi, Alain Soudoux, Christian Sire,
Dominique de Raucourt, Olivier Mahard, Marian Degardin, Claude Tachais, Emmanuel Blot, Michel Rives,
Emile Rey, Jean Marc Tournai, Lionel Geoffrois, Frederic Pynade, Francois Guichard, Dominique Chevalier,
Emmanuel Babin, Philippe Leng, Francois Janot, Gilles Calais, Pascal Garand, and Etienne Bardet*

VOLUME 31 • NUMBER 7 • MARCH 1 2013

- n=153
- Tolérance
 - 74 % 3 cycles TPF
 - 42 % (25/60) bras cisplatine TTT complet
 - 71 % (40/56) bras cetux TTT complet
- Toxicité
 - 4 décès reliés à la CT
 - 23,5% toxicités grade 3-4 (identique 2 bras)

TREMLIN: DESIGN

Induction Chemotherapy Followed by Either
Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx
Preservation: The TREMLIN Randomized
Phase II Study

*Jean Louis Lefebvre, Yvanne Pointreau, Frederic Rolland, Marc Alfonsi, Alain Baudoux, Christian Sire,
Dominique de Rancourt, Olivier Malard, Marian Degardin, Claude Tachau, Emmanuel Blet, Michel Rives,
Emile Keyt, Jean Marc Tournai, Lionel Geoffrois, Frederic Pyraide, Francois Guichard, Dominique Chevalier,
Emmanuel Babin, Philippe Leng, Francis Janot, Gilles Calais, Pascal Garraud, and Etienne Bardet*

VOLUME 31 • NUMBER 7 • MARCH 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

- Contrôle tumoral (36 mois)
 - Local : Cisplatine (8/13,3%) > Cetux (12/21,4%)
 - En incluant les LT de rattrapage : cisplatine=cetux
 - Régional : cisplatine=cetux
 - Méta : cisplatine=cetux
- Préservation laryngée
 - 3 mois : cisplatine (95%)=cetux (93%)
 - 18 mois : cisplatine (87%)=cetux (82%)

TREMPIN: DESIGN

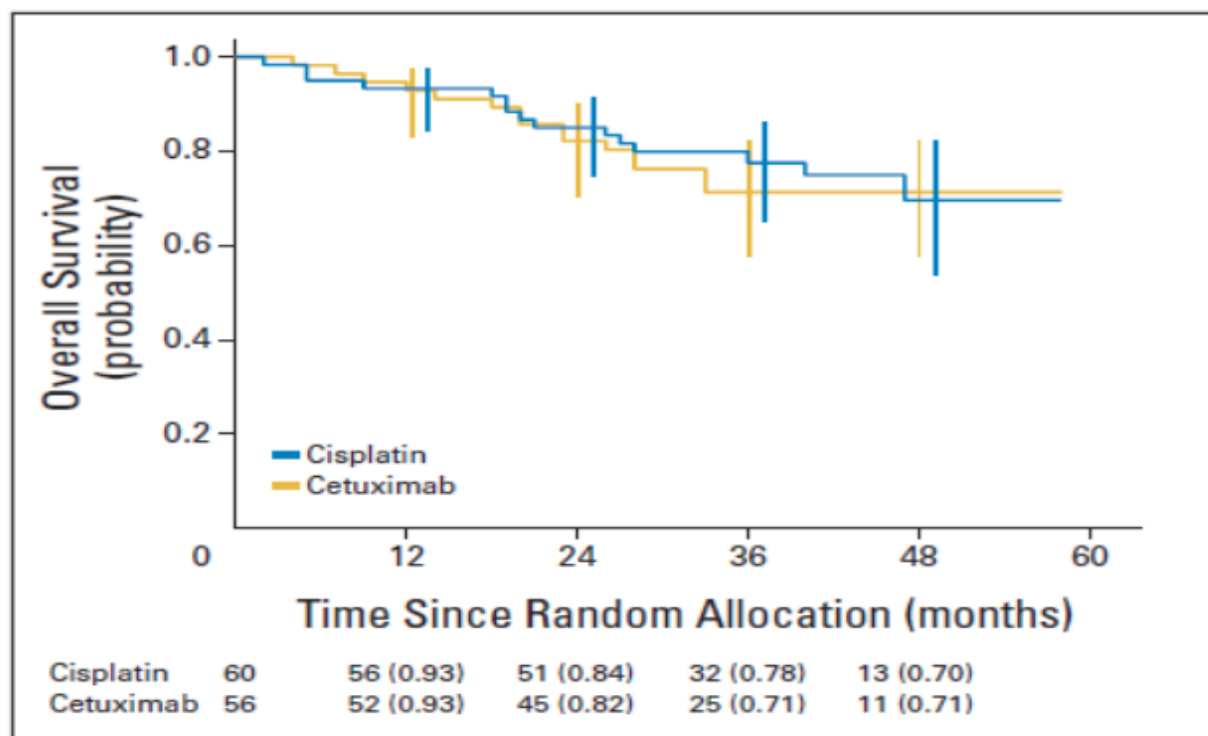
Induction Chemotherapy Followed by Either
Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx
Preservation: The TREMPIN Randomized
Phase II Study

Jean Louis Lefebvre, Yannick Pointreau, Frederic Rolland, Marc Alfonsi, Alain Baudoux, Christian Sire,
Dominique de Rancourt, Olivier Malard, Marian Degardin, Claude Tachais, Emmanuel Blet, Michel Rives,
Emile Rey, Jean Marc Tourani, Lionel Geoffrois, Frederic Peyrade, Francois Guichard, Dominique Chevalier,
Emmanuel Babin, Philippe Leng, Francois Janot, Gilles Calais, Pascal Garaud, and Etienne Bardet

VOLUME 31 • NUMBER 7 • MARCH 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

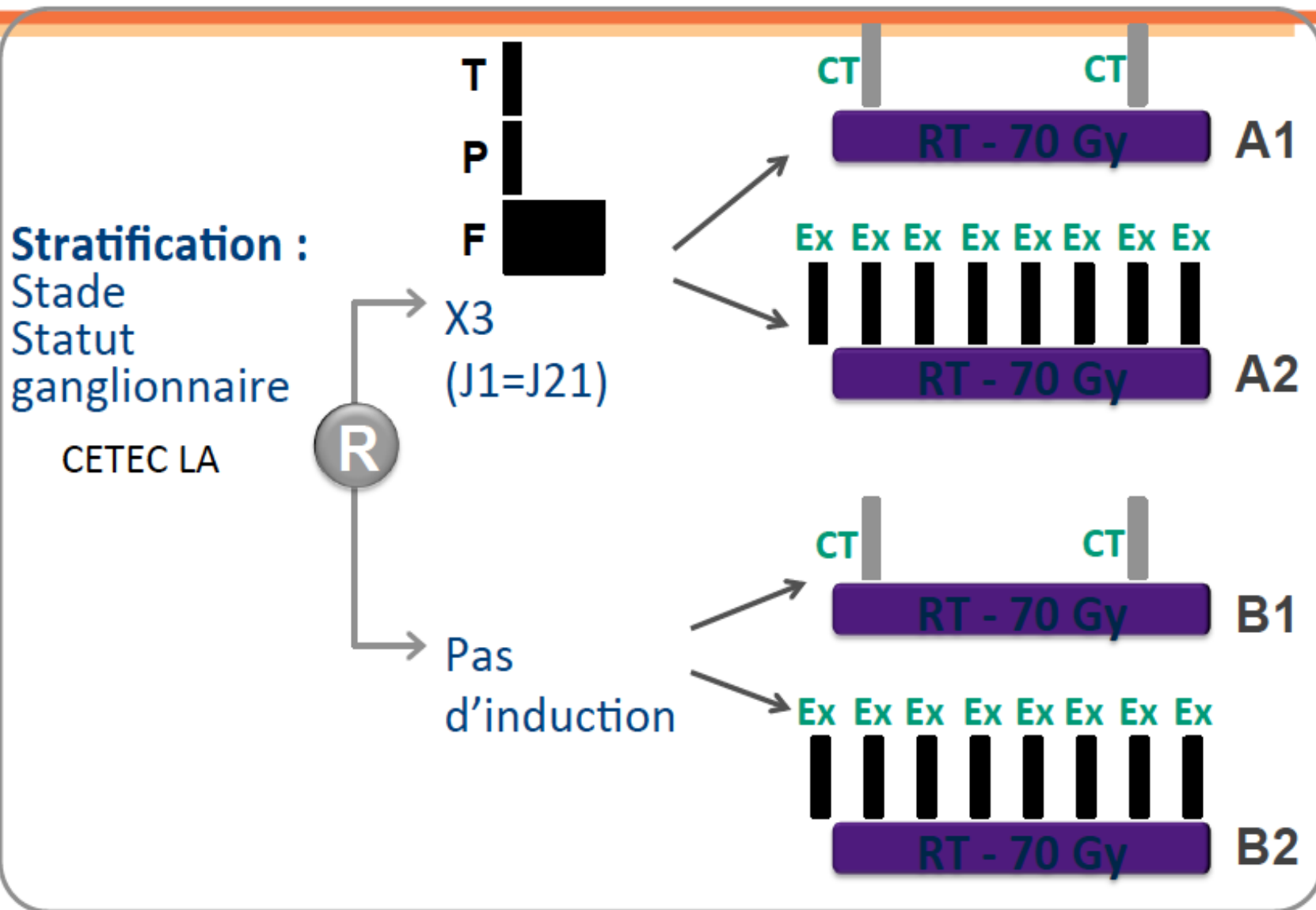
- Survie
 - 18 mois : cisplatine (92%)=cetux (89%)
 - 36 mois : cisplatine (75%)=cetux (73%)



Etude de phase III comparant CTi – RCT (platine ou cetuximab) vs RCT (platine ou cetuximab)

- Méthode :
 - * Etude de phase III randomisée
- Objectif
 - * Impact de l'induction mesurée par la SG
- Principaux critères d'inclusion : carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (CETEC LA non résécable) de la cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, stage III-IV, ECOG PS 0-1

Schéma de l'étude



Survie essai induction M.Ghi *et al.*

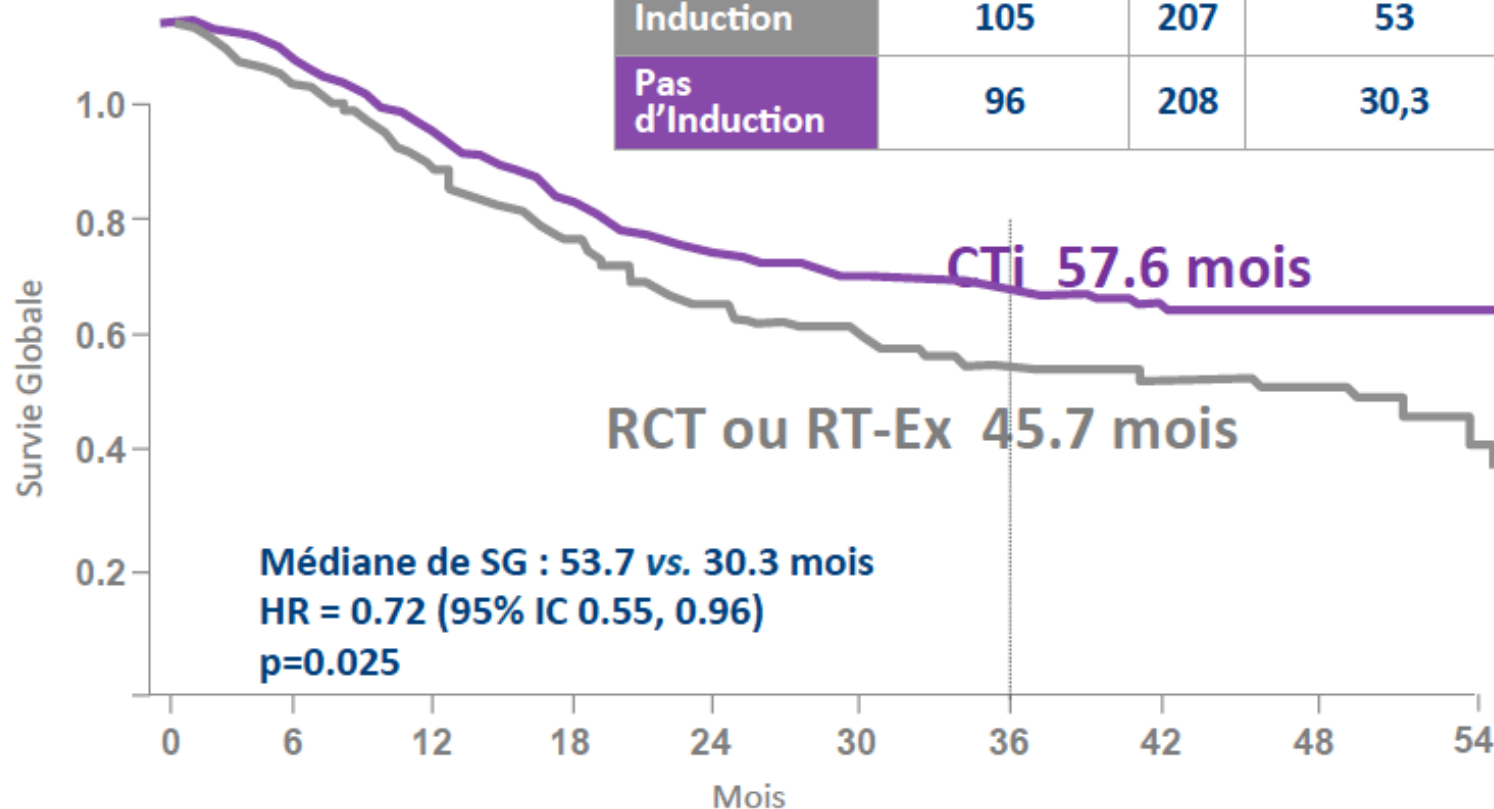
- Résultats :
 - 415 patients sur 421 patients inclus sont analysables
 - Suivi médian 41,3 mois

	INDUCTION (n=208)	RCT (n=207)	P
RC	43,5%	28%	0,002
SSP médiane (mois)	29,7	18,5	
SSP à 3 ans	46,8%	36,7%	0,015
SG médiane (mois)	53,7	30,3	
SG à 3 ans	57,6%	45,7%	0,025

Conclusion : la CT d'induction suivie d'une association RCT ou RT-Ex est supérieure à la RT-Ex ou RCT.

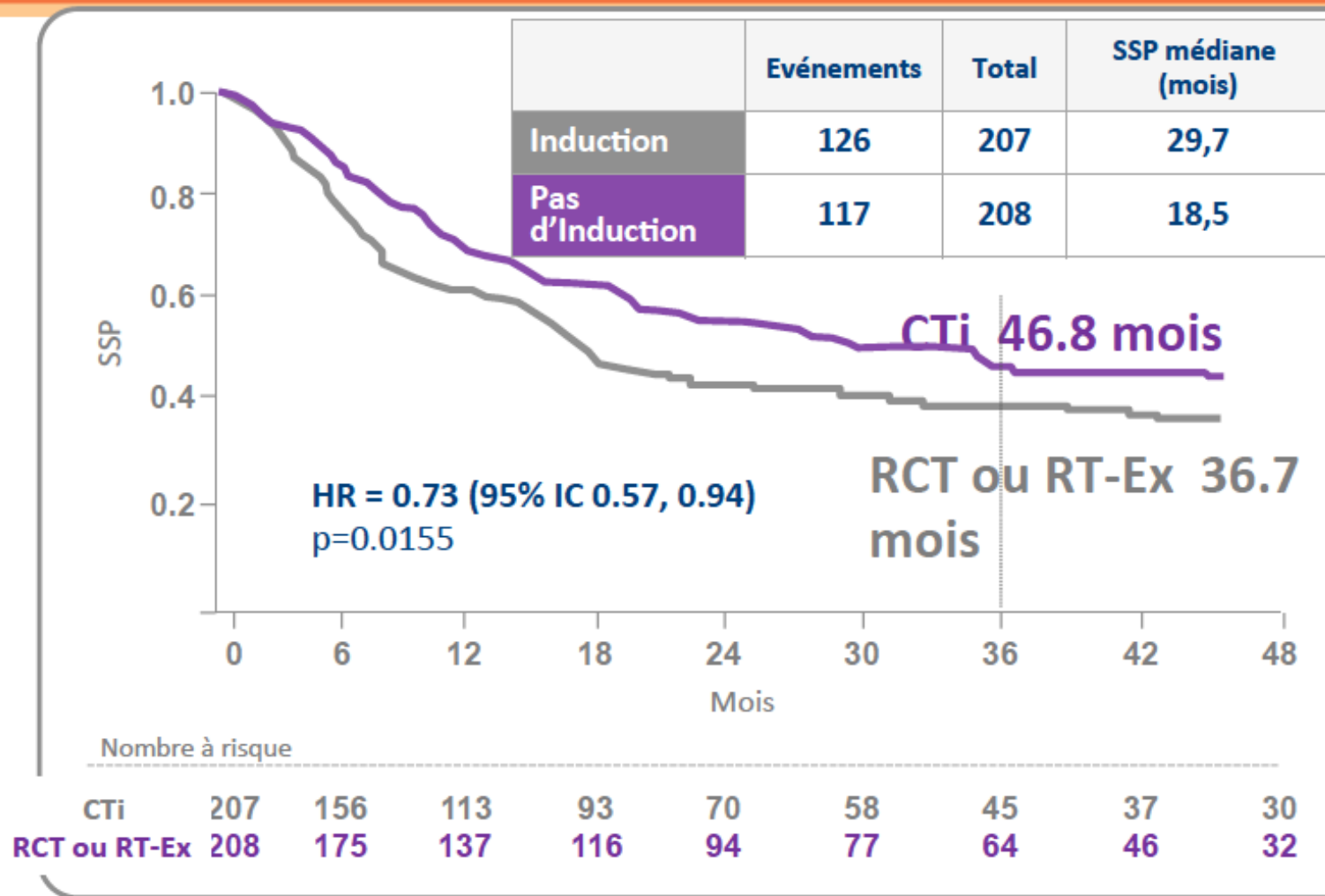
Survie Globale

	Evénements	Total	SG médiane (mois)
Induction	105	207	53
Pas d'Induction	96	208	30,3



Nombre à risque									
CTi	173	140	117	93	73	55	44	25	13
RCT ou RT-Ex	188	160	136	109	91	76	57	42	23

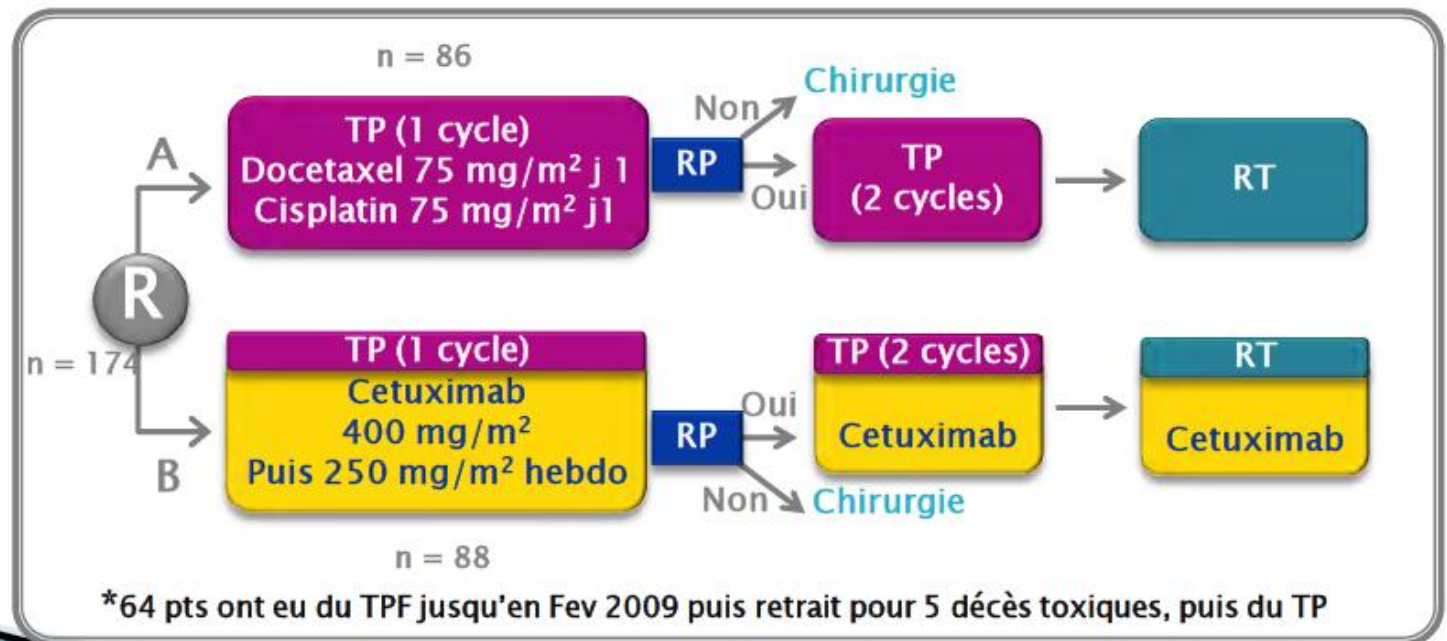
Survie sans progression essai induction (M. Ghi *et al.*)



DeLOS II

► Méthode :

- Stades III/IV : larynx, hypopharynx (préservation de la fonction laryngée)



DeLOS II

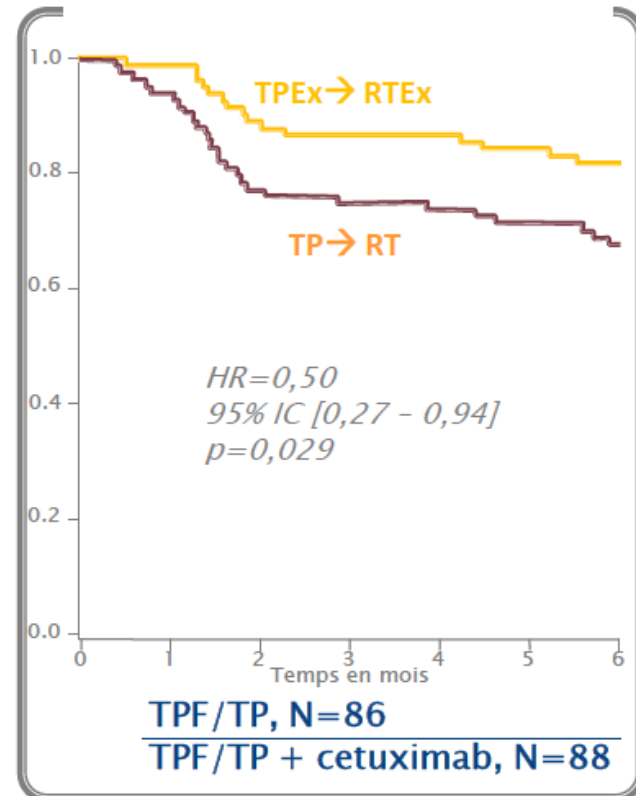
► Résultats

	TPF/TP (%)	TPF/TP + Ex (%)	p
Dysphagie	40	30	0,25
Mucite/stomatite	33	38	0,70
Douleur	15	10	0,57
Rash/RT	26	20	0,51
Rash/Ex	0	5	0,25

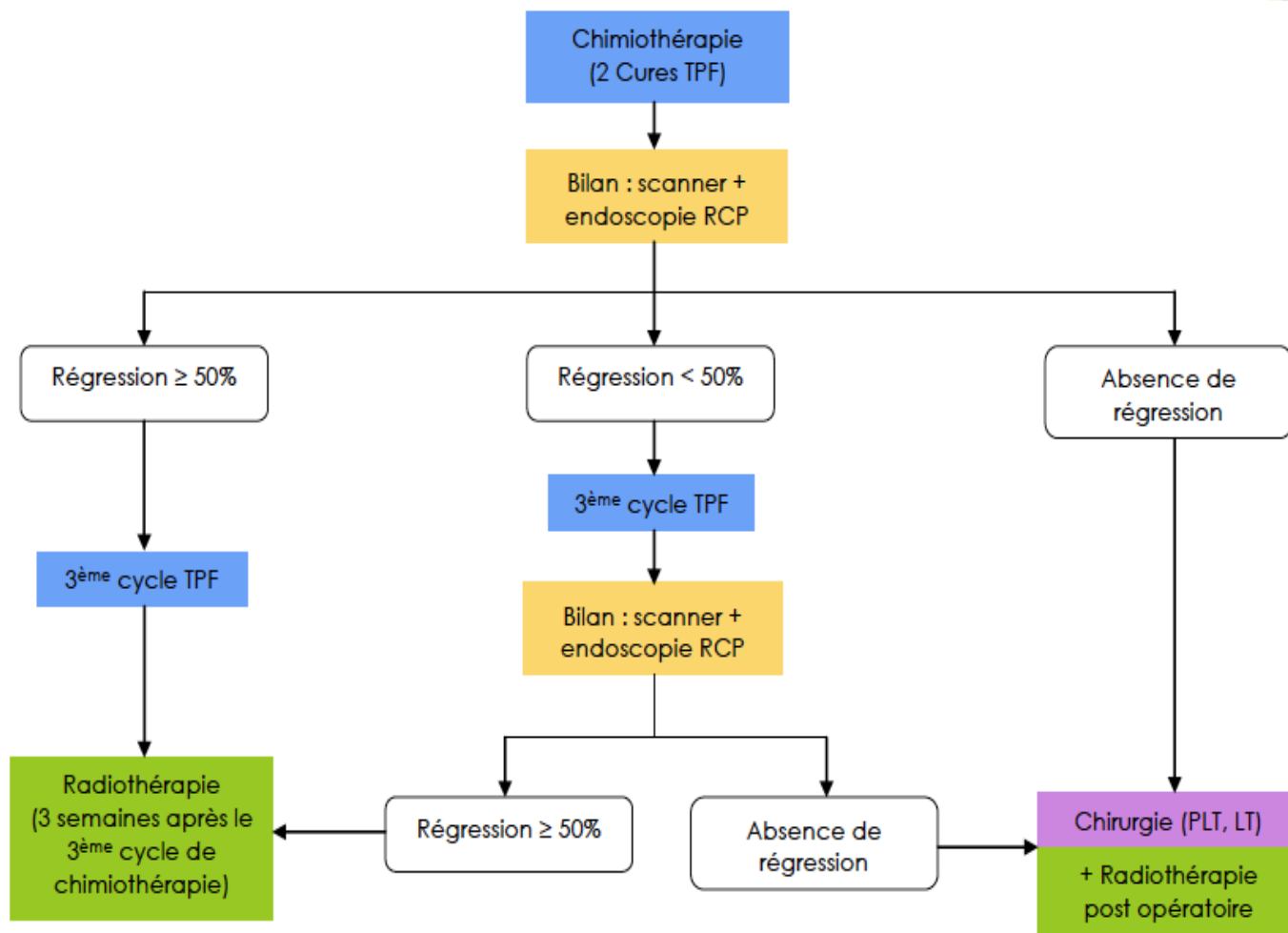
► Conclusion

- La CI avec TPEX (TPFEx) est faisable, semble plus efficace que TP(TPF) en préservation laryngée
- TPEX moins toxique et aussi efficace que TPFEx
- Résultats à 6 mois...

Taux de larynx fonctionnels

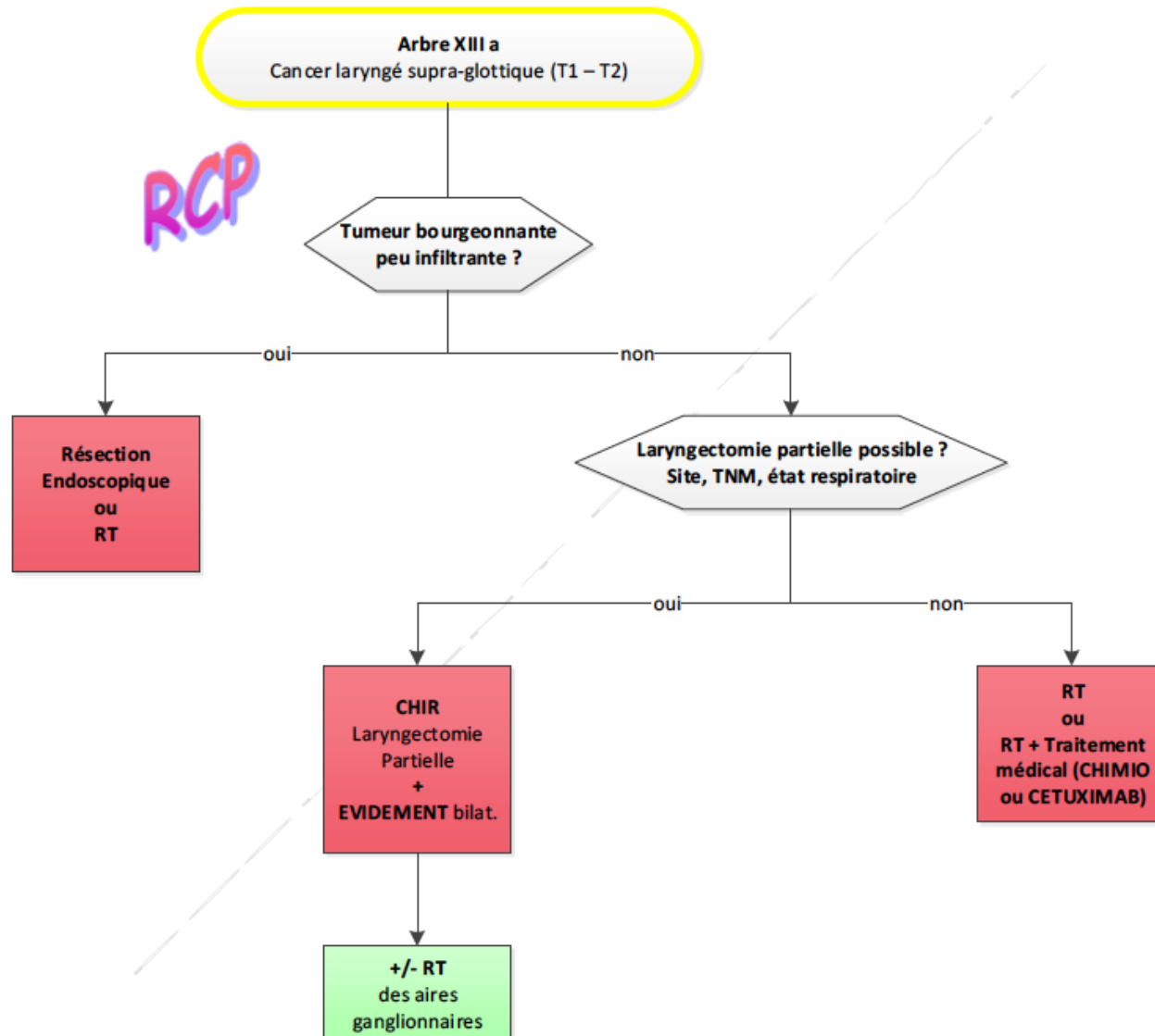


Protocole de préservation laryngée*



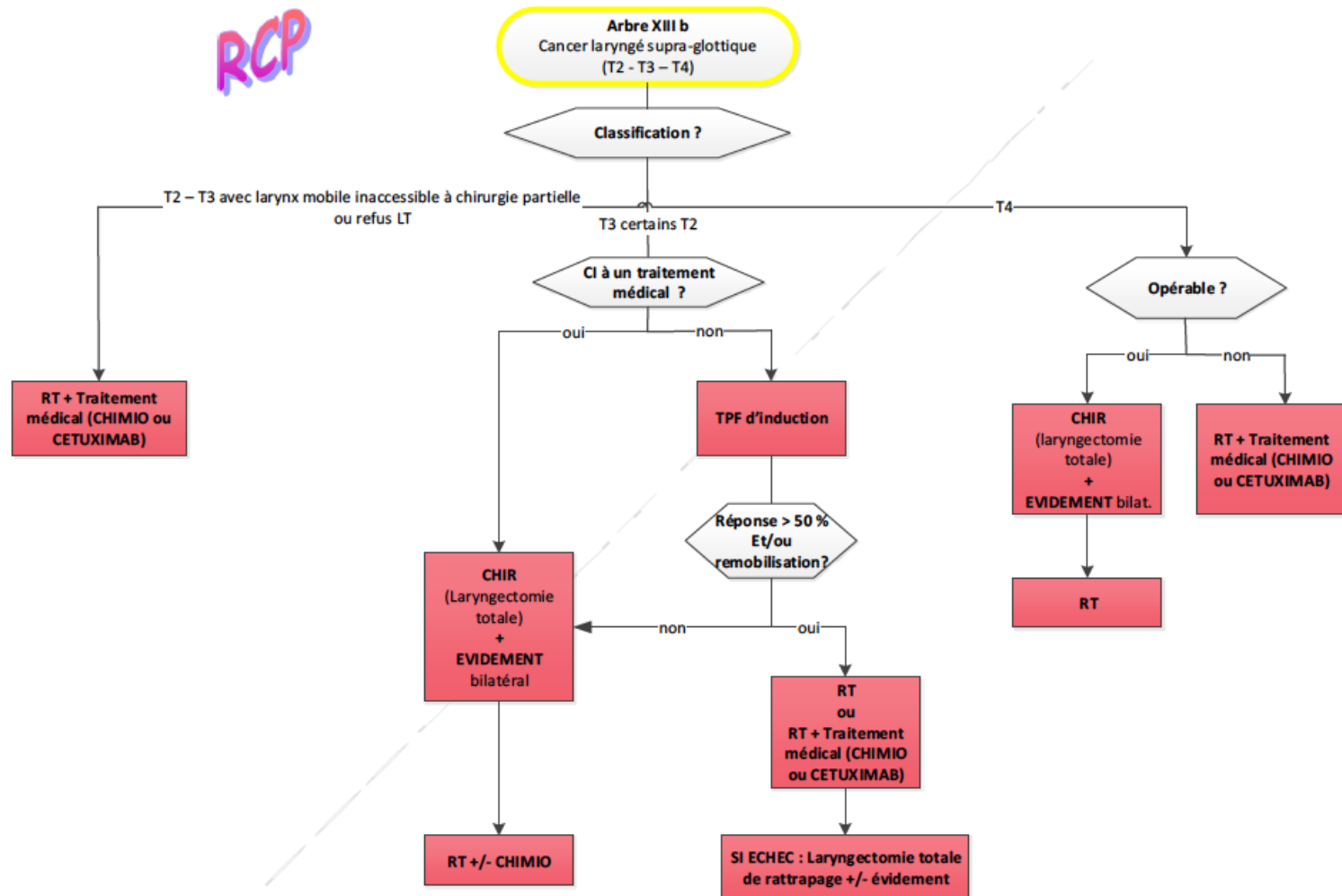
* Protocole intergroupe GETTEC, GORTEC, GERCOR

INDICATIONS

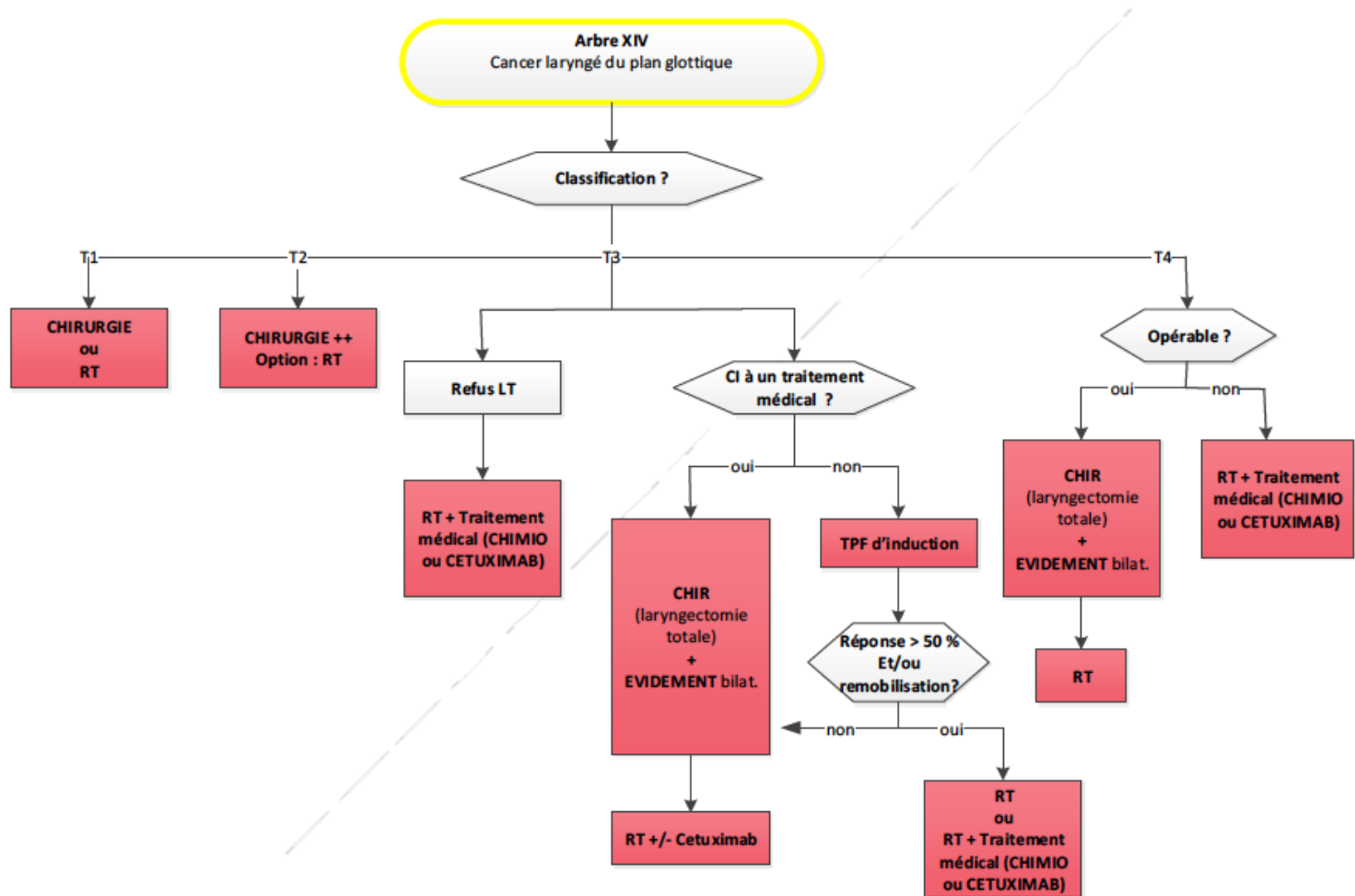


INDICATIONS

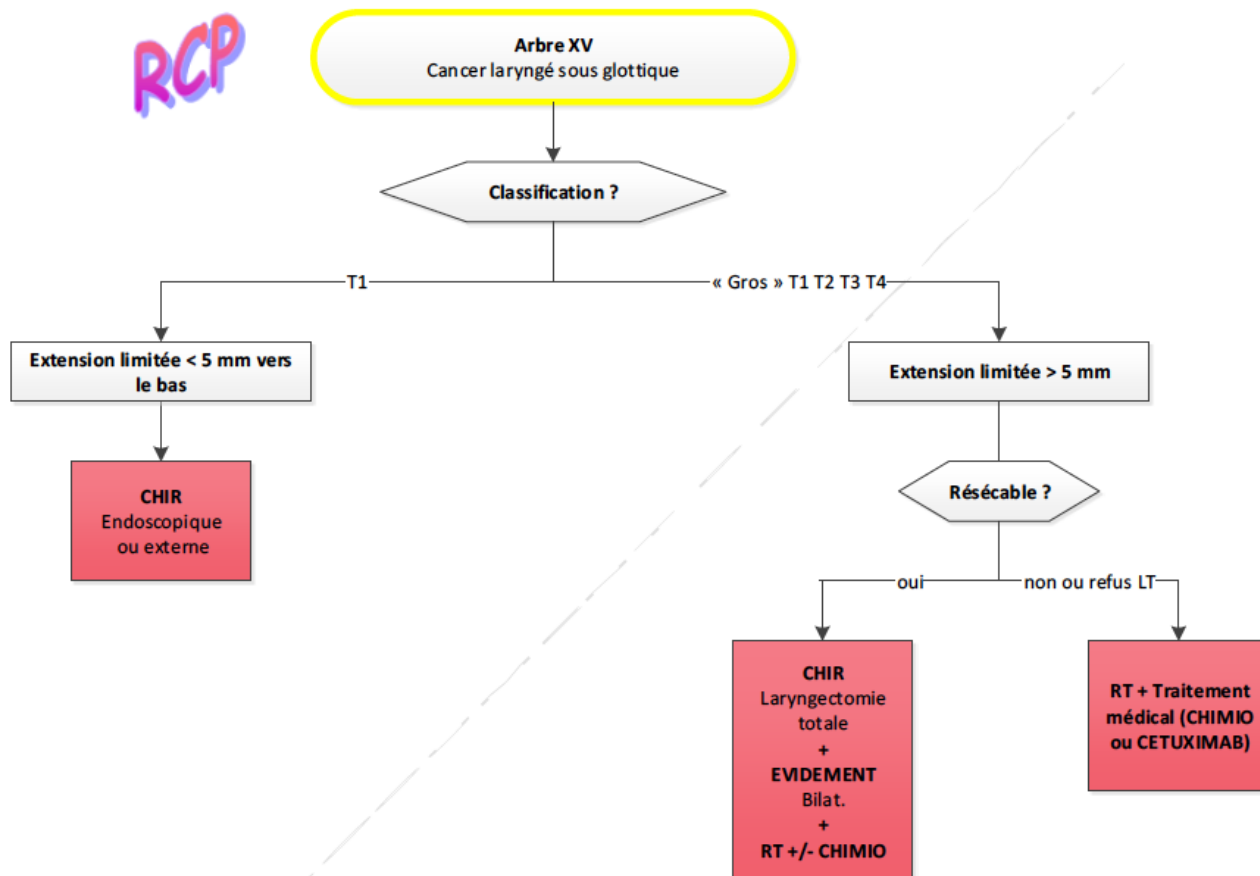
RCP



INDICATIONS



INDICATIONS



CONCLUSION

- Malgré la multiplicité des études il n'y a pas un protocole de conservation d'organe standard
- Il faut noter la difficulté de comparaison des différentes études vu l'hétérogénéité de la population étudiée ainsi que leur finalité.
- 3 facteurs fondamentaux dans l'évaluation des protocoles de préservation d'organe: taux de survie, qualité de vie et préservation de la fonction
- Actuellement il est recommandé d'évaluer la combinaison : la survie et la fonction
- Les protocoles associant RCC montre une augmentation de la préservation laryngée mais avec une nette augmentation de la toxicité

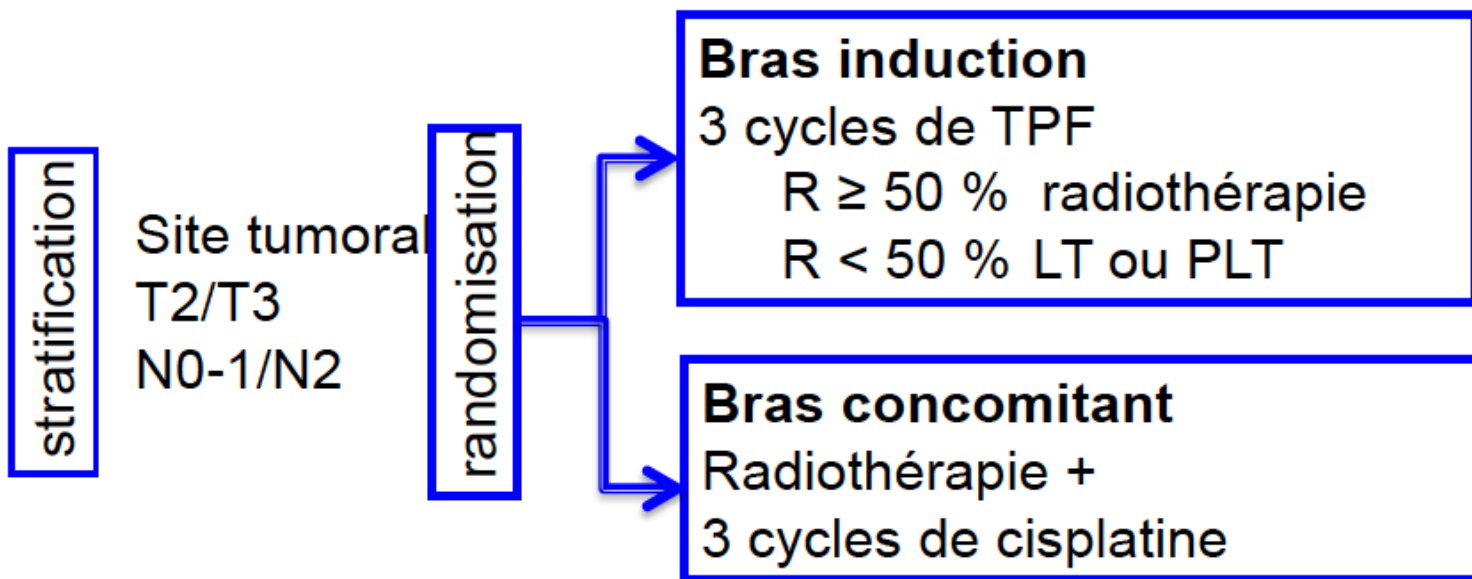
CONCLUSION

- Les résultats fonctionnels à long terme ne sont pas connus
- Quelque soit le traitement le contrôle local reste le principal impératif garantissant le taux de survie
- Il faut éviter l'échec local qui favorise l'échec ganglionnaire et métastatique
- Actuellement, la chimio sélection est validée et le protocole TPF serait la référence

CONCLUSION

- ▶ En préservation laryngée
 - Si choix pour induction = TPF
 - Décision entre ARCC et CI
 - Attendre résultats essais SALTO ... dans pls années
- ▶ Optimiser les schémas
 - En induction = erbitux, afatinib, nb cycles...
 - En concomitant = bonne RT, erbitux + ChimioT

FUTUR ESSAI INTERGROUPE ORL ESSAI SALTO



Hypopharynx/susglotte/glotte

Ou

Hypopharynx + margelle/ susglotte sauf margelle/glotte



Merci de votre attention