Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2016 **N°**

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

JANORAY GUILLAUME
Né le 10/10/1987 à Chenôve (21)

Présentée et soutenue publiquement le 25/03/2016

TITRE

Résultats à long terme de l'essai de phase III GORTEC 2000-01 sur la chimiothérapie d'induction par cisplatine, 5-fluorouracile +/- docetaxel pour la préservation laryngée.

Jury

Président de Jury : Pr LINASSIER Claude, PUPH, CHRU TOURS
Membres du jury : Pr CALAIS Gilles, PUPH, CHRU TOURS
Pr MORINIERE Sylvain, PUPH, CHRU TOURS
Dr CHAPET Sophie, PH, CHRU TOURS
Dr RUFFIER-LOUBIERE Amandine, PH, CHRU TOURS
Dr GARAUD Pascal, D.Sc., CHRU TOURS

FACULTÉ DE MÉDECINE
TOURS

29 septembre 2015

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS
Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE
Madame Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Professeur Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- *1966-1972*
Professeur André GOUAZÉ - *1972-1994*
Professeur Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Professeur Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES
Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	ODENT Thierry	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice	Cardiologie

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Monsieur le Professeur Calais, Cher Maitre, Cher Ami, pour l'accueil chaleureux et la bienveillance paternelle dont vous faites part à mon égard, pour tous les projets que vous m'avez confiés et que vous me confirez, pour l'encadrement professionnel et la confiance que vous avez placée en moi, je vous remercie. Merci de m'avoir encadré dans ce travail de thèse et de l'avoir dirigé.

Monsieur le Professeur Linassier, pour nos échanges et votre enseignement, je vous remercie. Merci de me faire l'honneur de présider et de juger cette thèse.

Monsieur le Professeur Morinière, pour notre intérêt commun envers cette belle spécialité qu'est la carcinologie ORL, pour m'aider à améliorer mes connaissances en anatomie cervico-faciale et en chirurgie, pour m'aider à mieux prendre en charge nos patients, je vous remercie. Merci pour me faire l'honneur de juger cette thèse et d'y apporter votre expertise.

Monsieur le Docteur Garaud, Pascal, pour tous vos efforts et votre aide dans la réalisation des analyses statistiques de ce travail mais également des précédents, pour votre disponibilité et votre réactivité, pour nos prochaines sessions de travail à venir sur des sujets passionnants et variés, je vous remercie. Merci d'avoir accepté de faire parti de mon Jury de thèse.

Madame le Docteur Chapet, Chère Sophie, pour toute l'expérience que tu as su me transmettre, pour ton regard toujours très humain et empathique qui permet de garder les pieds sur terre, pour me rappeler que le patient doit rester le centre de nos préoccupations, je te remercie. Merci d'avoir accepté de faire parti de mon Jury de thèse.

Madame le Docteur Ruffier-Loubière, Chère Amandine, ma grande sœur de la radiothérapie, pour ta gentillesse et ton réconfort dans les moments difficiles, pour ton encadrement et ta force de travail, pour tous tes conseils et ta motivation, pour tous nos moments conviviaux et congrès partager ensemble, pour avoir été mon premier soutien lors de mes problèmes de cheville, je te remercie. C'est toujours un immense plaisir de travailler avec toi et j'espère qu'on pourra partager ce plaisir encore longtemps. Merci pour me faire plaisir de juger cette thèse.

Madame le Professeur Barillot, Chère Isabelle, pour partager vos connaissances et votre encadrement des internes, pour toujours nous challenger et toujours extraire le meilleur de nous, pour votre disponibilité et le dynamisme que vous apporter au service, pour votre aide dans l'organisation des cours de la SFjRO, je vous remercie.

Yoann, pour m'avoir guidé dans ce travail et dans les précédents, pour tes conseils depuis notre rencontre, pour tous ces moments partager dans et en dehors du travail, pour tous nos projets à venir, je te remercie. Il est loin d'être évident de passer après toi, mais tu restes un excellent modèle et j'apprécie ton soutien pour m'aider à me surpasser tous les jours et à réaliser de belles choses. J'espère que notre amitié et collaboration durera longtemps.

A l'ensemble des membres du GORTEC, à l'équipe d'Attaché de Recherche Clinique sans qui ce travail n'aurait pas pu aboutir, je vous remercie. A Madame Marie-Hélène Girard-Calais, pour votre implication dans ce travail, votre professionnalisme, vos conseils dans le domaine de la recherche clinique et votre réactivité et nos travaux à venir, je vous remercie.

A mon père, mon premier Maitre, pour avoir fait de moi ce que je suis maintenant, pour m'avoir toujours conseiller, toujours guider, pour m'avoir fait découvrir cette spécialité et partager avec moi la passion pour ce métier, pour être toujours à mes côtés en toutes circonstances, je te remercie. Pour avoir toujours protéger les valeurs familiales et pour tout ce que tu as fait pour elle je te remercie. Pour ta rencontre avec Catherine et pour avoir recréer une grande famille extrêmement vivante qui apporte de la joie et du réconfort à chaque instant, je te remercie. A toute notre famille Janoray-Bonnaffoux-Dalebroux-Cluzel-Martin, je vous remercie.

A mes frères, Nicolas, Olivier et Thibault, pour avoir toujours été présents pendant toutes ces années, pour tous les bons souvenirs d'enfance et votre soutien dans les moments difficiles, je vous remercie. Nico, c'est un grand plaisir d'accueillir Aurélie dans notre famille, je vous souhaite beaucoup de bonheur.

A Bon Papa et Bonne Maman, pour toutes ces années à vivre ensemble, pour m'avoir aidé à traverser les moments les plus difficiles, pour m'avoir épauler dans mes études, pour m'avoir apporté la rigueur dans le travail et le gout pour le travail bien fait, pour avoir fait de moi ce que je suis maintenant, je vous remercie. Pour tous les souvenirs partagés et la complicité entre nous, je vous remercie. Cela a été une expérience unique et extrêmement enrichissante de pouvoir partager toutes ces années avec vous, cela restera graver à jamais dans ce que je suis, je ne l'oublierai jamais.

A tous mes amis d'enfance à Dijon : Xavier, Thibaut, Guillaume A, Charles, Pierre, P-O. Votre amitié et tous nos souvenirs sont un véritable réconfort.

A tous mes amis de Lyon : Brice, Francis, Max, Chach, Thom, Marion, Hugo, Carole, Mag. Nos années d'externat n'auraient pas pu être plus agréables à supporter

A tous mes amis de Tours : Olivier, Benjamin, Mika, Eric, Perrine, Jeanne, Laure, Alex, Geoffroy, claire, Aurélien, Charles, Chanchan, Mister Rouf, Beubeu, François. De votre rencontre lors de nos premiers semestres à l'internat de La Source est née une véritable amitié et de bons souvenirs qui nous ont fait oublié la beauté du site !

A l'ensemble du personnel du service du Corad, les physiciens, les secrétaires, les infirmières, les aides soignantes, les manips qui rendent l'atmosphère de travail agréable, je vous remercie.

A vous tous présents en ce jour si important, je vous remercie.

LISTE DES ABBREVATIONS

GORTEC : Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
TNM : T = Tumeur ; N = Nodes, adénopathie, M = Métastases
T : Docetaxel
P : Cisplatine
F : 5-Fluorouracile
LDFFS : larynx dysfunction-free survival

RESUME

Introduction : l'objectif de l'essai GORTEC 2000-01 était de comparer l'efficacité et la toxicité à long terme de la chimiothérapie d'induction par cisplatine (P), 5-fluorouracile (F) ± docetaxel (T) dans une objectif de préservation laryngée.

Méthodes: Les patients opérables atteints de carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx de stade III ou IV, éligibles à une laryngectomie totale, ont été randomisés pour recevoir trois cycles de chimiothérapie d'induction par PF ou TPF, suivi d'une radiothérapie chez les patients répondeurs. L'objectif principal était la préservation laryngée à 3 ans. Les objectifs secondaires étaient la préservation d'un larynx fonctionnel, la survie globale, la survie sans maladie, le contrôle locorégional, les causes de décès et la toxicité tardive. Les survies ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier. Les tests statistiques étaient bilatéraux, avec une puissance de 80% et un risque alpha < 5%.

Résultats: 213 patients ont été traité avec un suivi médian de 105 mois. Les taux de préservation laryngée à 5 et 10 ans sont de 74.0% (IC 95%, 0.64–0.82) vs. 58.1% (IC95%, 0.47–0.68) et 70.3% (IC95%, 0.58–0.8) vs. 46.5% (IC95%, 0.31–0.63), (P = .01) respectivement dans les bras TPF et PF. Les taux de préservations d'un larynx fonctionnel à 5 et 10 ans sont de 67.2% (IC95%, 0.57–0.76) vs. 46.5% (IC95%, 0.36–0.57) et 63.7% (IC95%, 0.52–0.74) vs. 37.2% (IC95%, 0.24–0.52) (P = .001), respectivement dans les bras TPF et PF. La survie globale, la survie sans maladie et le contrôle locorégional n'étaient pas statistiquement augmentés dans le bras TPF. Il y avait statistiquement moins de toxicité tardive du larynx de grade 3-4 dans le bras TPF par rapport au bras PF (9.3% vs. 17.1%, g-test, P = .038).

Conclusion: Le suivi à long terme confirme que la chimiothérapie d'induction par TPF améliore la préservation laryngée et la préservation d'un larynx fonctionnel. Lorsqu'une approche de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction est choisie, l'association docetaxel, cisplatine et 5-fluorouracile doit être recommandé, suivi d'une radiothérapie.

Mots Clés : cancer localement avancé de la tête et du cou, préservation laryngée, dysfonction laryngée, radiothérapie, qualité de vie, résultats à long terme.

ABSTRACT

Background: The purpose of GORTEC 2000-01 was to compare the long-term efficacy and safety of induction chemotherapy with cisplatin (P) and 5-fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for larynx preservation.

Methods: Operable patients with untreated stage-III or -IV larynx or hypopharynx invasive squamous-cell carcinoma, who required total laryngectomy, were randomly assigned to three cycles of induction chemotherapy with either TPF or PF, followed by radiation therapy for responders. The primary endpoint was 3-year larynx-preservation rate. Secondary endpoints included larynx dysfunction-free survival (LDFFS), overall survival (OS), disease-free survival (DFS), locoregional control rate (LCR), cause of death, and later toxicity rates. Survival and other data were analyzed by Kaplan-Meier methods. All statistical tests were two-sided.

Results: 213 patients were treated with median follow-up of 105 months. The 5- and 10-year larynx preservation rates were, 74.0% (95%CI, 0.64–0.82) vs. 58.1% (95%CI, 0.47–0.68) and 70.3% (95%CI, 0.58–0.8) vs. 46.5% (95%CI, 0.31–0.63, P = .01) in TPF versus PF arm, respectively. The 5- and 10-year LDFFS rates were 67.2% (95%CI, 0.57–0.76) vs. 46.5% (95%CI, 0.36–0.57) and 63.7% (95%CI, 0.52–0.74) vs. 37.2% (95%CI, 0.24–0.52, P = .001), respectively. OS, DFS, and LCR were not statistically improved in the TPF vs. the PF arm. Statistically fewer grade 3–4 late toxicities of the larynx occurred with the TPF regimen compared to the PF arm (9.3% vs. 17.1%, g-test, P = .038).

Conclusion: Long-term follow-up confirms that induction chemotherapy with TPF increased larynx-preservation and larynx dysfunction-free survival. In this larynx preservation approach using induction chemotherapy, TPF should be recommended, followed by radiation therapy.

Keywords : locally advanced head-and-neck cancer, larynx preservation, laryngeal dysfunction, docetaxel, radiotherapy, quality of life, long-term result

I) INTRODUCTION **12**

II) PATIENTS ET METHODES **14**

1) Patients **14**

2) Traitement **14**

3) Objectifs **17**

3.1) Objectif principal 17

3.2) Objectifs secondaires 17

3.3) Objectif fonctionnel déterminé *a posteriori* 17

4) Analyses statistiques **18**

III) RESULTATS **19**

1) Patients **19**

2) Survie et préservation du larynx **22**

3) Type d'échec **27**

4) Toxicité aigue de la chimiothérapie **28**

5) Toxicités tardives **29**

6) Causes de décès **30**

IV) DISCUSSION **31**

V) CONCLUSION **37**

VI) REFERENCES **38**

VII) ANNEXES **42**

I) INTRODUCTION

Jusqu'au début des années 1990, la laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie conventionnelle était le traitement de référence des carcinomes épidermoïdes localement avancés du larynx et de l'hypopharynx. Cette approche apportait un bon taux de contrôle local mais entrainait un impact négatif majeur sur la qualité de vie, secondaire à la mise en place d'une trachéostomie définitive, tel que la perte de la voix naturelle, un isolement social, une perte d'emploi ou une dépression.

Au début des années 1990, les essais de préservation laryngés ont été mis en place, par l'apport de la chimiothérapie, utilisée soit dans des protocoles de chimiothérapie d'induction soit de manière concomitante à la radiothérapie. Plusieurs essais randomisés, utilisant cette approche, ont été réalisés (1–4). Les protocoles de chimiothérapie d'induction comportaient une association de cisplatine (P) et du 5-fluorouracile (F), alors que la chimiothérapie concomitante était à base de cisplatine. Ces essais n'ont pas réussit à montrer une amélioration de la survie globale mais ont montré une amélioration de la préservation laryngée, en comparaison à la radiothérapie exclusive.

Le bénéfice de l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie a été confirmé dans des méta-analyses répétées, basées sur des données individuelles (5), et doit être maintenant considéré comme le nouveau standard de préservation laryngée dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés du larynx et de l'hypopharynx.

Les protocoles de chimiothérapies d'induction ont ré-émergé avec l'addition du docetaxel (T) au protocole standard PF (6). Trois essais randomisés de phase III utilisant de la chimiothérapie d'induction par TPF, suivie d'une radiothérapie exclusive ou associée à une

chimiothérapie concomitante par carboplatine (7–9), ont démontré la supériorité du protocole TPF par rapport au protocole PF.

Plus récemment, un consensus international a proposé de nouvelles recommandations dans le suivi et l'évaluation de la fonctionnalité du larynx et des toxicités tardives. Ils ont défini un nouveau critère composite qui permet d'évaluer la fonctionnalité du larynx, que nous avons utilisé dans cette étude pour définir la survie avec un larynx fonctionnel (10).

En 2009, nous avions publié les résultats de l'étude GORTEC 2000-01 (9), qui a été réalisé pour évaluer la préservation laryngée et réalisée par l'intergroupe français "Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou" (GORTEC). Deux protocoles de chimiothérapie d'induction ont été comparé : cisplatine (P) plus 5-fluorouracile (F), avec ou sans l'ajout de docetaxel (T), suivie d'une radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie concomitante. La durée médiane de suivie était de 36 mois. L'objectif principal de cet essai était de déterminer si l'ajout du docetaxel améliorait le taux de préservation laryngée.

L'objet de ce travail est de rapporter les résultats à long terme et d'inclure une évaluation de la fonctionnalité du larynx, en corrélation avec les nouveaux consensus internationaux. Nous avons également analysé les effets à long terme et les causes de décès. L'article publié relatif à ce travail est accessible en annexe 2.

II) PATIENTS ET METHODES

1) Patients

Les patients opérables porteurs d'un carcinome épidermoïde invasif du larynx ou de l'hypopharynx de stade III ou IV et nécessitant une laryngectomie totale ont été randomisés dans un essai de phase III, multicentrique, pour comparer les taux de préservation laryngée après 3 cycles de chimiothérapie d'induction par PF ou TPF. Les détails des critères d'inclusion et d'exclusion ont été publié dans l'article précédent publié en 2009 (9), et sont rapportés dans le synopsis (annexe 1). La randomisation a débutée le 15 Décembre 2000 et s'est terminée le 16 Mai 2005.

2) Traitement

Dans le bras contrôle, la chimiothérapie comportait du cisplatine (100 mg/m^2 à J-1) plus du 5-fluorouracile (1000 mg/m^2 par 24-h, en perfusion continue pendant 5 jours). Dans le bras expérimental, la chimiothérapie comportait du docetaxel (75 mg/m^2 à J-1), cisplatine (75 mg/m^2 à J-1), et du 5-fluorouracile (750 mg/m^2 par 24-h, en perfusion continue pendant 5 jours). Trois cycles de chimiothérapie étaient planifiés tous les 21 jours. Les patients répondeurs à la chimiothérapie d'induction étaient définis comme ayant soit une réponse complète soit une réponse partielle avec une remobilisation du larynx. Les patients non répondeurs à la chimiothérapie d'induction avaient la laryngectomie totale initialement prévue, ainsi qu'un curage cervical bilatéral ou non selon l'envahissement ganglionnaire initial, suivi d'une radiothérapie externe, avec ou sans chimiothérapie concomitante.

Pour les patients considérés répondeurs à la chimiothérapie d'induction, la radiothérapie externe était débutée 3 à 7 semaines après la fin du dernier cycle de chimiothérapie. Cette radiothérapie était réalisée selon un mode conformationnel 3D, utilisant des photons de 4 à 6 MeV. Deux volumes cibles étaient définis : 1) Le volume thérapeutique, comprenant le volume de la tumeur initiale ainsi que les aires ganglionnaires initialement envahies avant la chimiothérapie d'induction ; 2) Le volume prophylactique, comprenant les volumes et aires ganglionnaires présumées à risque d'envahissement microscopique. Les volumes thérapeutiques et prophylactiques recevaient 70 Gy et 50-54 Gy, respectivement, selon un fractionnement conventionnel, 2 Gy par fraction, 2 séances par semaine.

Une chimiothérapie concomitante (cisplatine, carboplatine, 5-fluorouracile ou une association de deux drogues) à la radiothérapie pouvait être administrée à tous les patients, dans n'importe quel centre, en rapport avec les pratiques locales.

Cet essai a été enregistré sur le site ClinicalTrials.gov et porte le numéro NCT00169182

Le diagramme CONSORT de cette étude, à la date de fin, est en Figure 1. Le suivi comprenait une évaluation clinique, une imagerie en coupe (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) 3 semaines après la fin de la chimiothérapie, 9 semaines après la fin de la radiothérapie et 4 mois après que le traitement complet soit terminé. Les patients étaient ensuite suivis tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes puis tous les ans jusqu'au décès. Les effets secondaires étaient évalués et gradés selon l'échelle RTOG pour les effets précoces et tardifs de la radiothérapie (11). La date de 3 mois était choisie pour différencier les effets précoces et les effets tardifs.

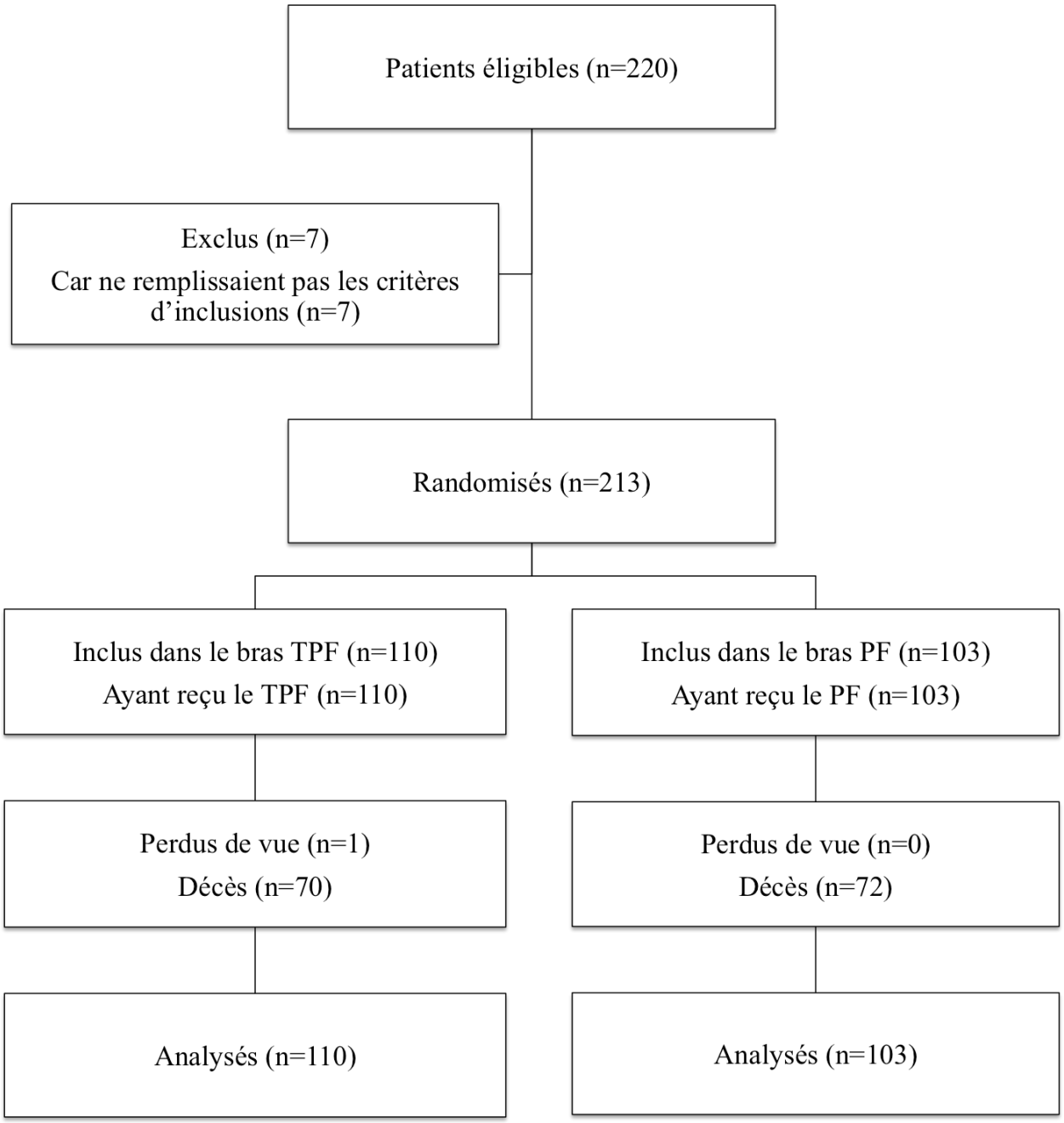


Figure 1 – Diagramme de CONSORT

Les patients avec un cancer opérable localement avancé du larynx ou de l'hypopharynx étaient randomisés entre trois cycles de chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5-fluorouracile avec ou sans docetaxel. Sept patients étaient inéligibles du fait de la présence de métastases ou de score de Karnofsky inférieur à 70. PF = cisplatine plus 5-fluorouracile; TPF = docetaxel, cisplatine, plus 5-fluorouracile.

3) Objectifs

3.1) Objectif principal

L'objectif principal de l'essai était le taux de préservation laryngé à 3 ans obtenu avec une chimiothérapie d'induction par TPF par rapport à l'association PF. Le traitement était considéré comme un échec à la date de la laryngectomie.

3.2) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient la survie globale, la survie sans maladie, le taux de contrôle locorégional, les toxicités aiguës et tardives (selon les critères du NCI-CTC) et les causes de décès.

3.3) Objectif fonctionnel déterminé *a posteriori*

Nous avons réalisés une analyse post-hoc conformément aux nouvelles recommandations sur l'évaluation de la fonctionnalité du larynx. Ce nouveau critère composite que nous avons intitulé survie avec un larynx fonctionnel (larynx dysfunction-free survival – LDFFS dans l'article publié) inclus la présence d'un voix naturelle, l'absence de trachéostomie, l'absence d'alimentation entérale par sonde $\geq$2 ans après la fin du traitement et l'absence de pneumopathie d'inhalation à répétition nécessitant une hospitalisation dans les 12 derniers mois (12). La survenue de l'un des effets toxiques était considérée comme un échec de la préservation.

4) Analyses statistiques

L'étude avait pour objectif principal de mettre en évidence une augmentation absolue de 15% à 3 ans du taux de préservation laryngée en faveur du bras TPF par rapport au bras PF, sur la base d'un taux de préservation laryngée estimée à 35% dans le bras PF de référence. L'erreur de type I était de 5% et la puissance de 70%. L'effectif à inclure a été majoré de 10% dans le but de compenser les patients randomisés mais non éligibles *a posteriori* et les perdus de vue. Le nombre total de patient à inclure a été fixé à 220 (110 patients par bras), selon un modèle binomial. La randomisation était effectuée de manière centralisée après que les critères d'éligibilité aient été validés. Les patients éligibles et finalement exclus car ils ne remplissaient pas les critères de sélection n'ont pas été pris en compte dans l'analyse finale.

Les événements ont été mesurés à partir de la date de la randomisation et jusqu'à leur date de survenue ou à la date de la dernière visite. La survie sans maladie était définie par la survenue d'une récidive locale, régionale ou métastatique, ou le décès quel qu'en soit la cause.

Toutes les données ont été analysées en intention de traiter. Pour comparer les caractéristiques des patients entre les deux bras, un test t de student ou un test de Mann-Whitney ont été utilisé pour les variables continues, un test du chi2 ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Les courbes de survie globale, sans maladie, survie avec un larynx fonctionnel, taux de préservation laryngée et de contrôle local ont été calculées selon la méthode de Kaplan–Meier et comparées par un test du log-Rank. Des intervalles de confiance asymétriques à 95% ont été estimés par la méthode de Rothmann. Un test G, test statistique de maximum de vraisemblance, a été utilisé pour évaluer le nombre et la sévérité des effets toxiques tardifs. Tous les tests ont été réalisés de manière bilatérale, un $p < 0.05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

III) RESULTATS

1) Patients

Un total de 220 patients ont été inclus entre le 4 Décembre 2000 et le 3 Mai 2005. Sept patients ont été considérés comme inéligibles et ont été exclus de l'étude et de l'analyse en intention de traiter (trois dans le bras TPF et 4 dans le bras PF). Les raisons de l'inéligibilité étaient un indice de Karnofsky inférieur à 70 (4 patients) et le diagnostic de métastases à distance (3 patients).

213 patients ont été randomisés, 110 dans le bras TPF et 103 dans le bras PF (Figure 2). Tous les patients ont été retenus pour l'analyse finale.

Les analyses ont été réalisées après un suivi médian, pour les patients survivants de 105 mois (entre 2 et 148 mois).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 bras, en terme d'âge, de sexe, d'index de Karnofsky, de localisation tumorale, de stade TNM, ou d'utilisation de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (Tableau 1). Dans le bras TPF, 17 patients sur 85 (20.0%) ont reçu une chimiothérapie concomitante à base de cisplatine, carboplatine, 5-fluorouracile ou une combinaison de deux drogues en rapport avec les pratiques de chaque centre. Dans le bras PF, 9 patients sur 57 (15.8%) ont reçu une chimiothérapie concomitante ($p = 0.67$).

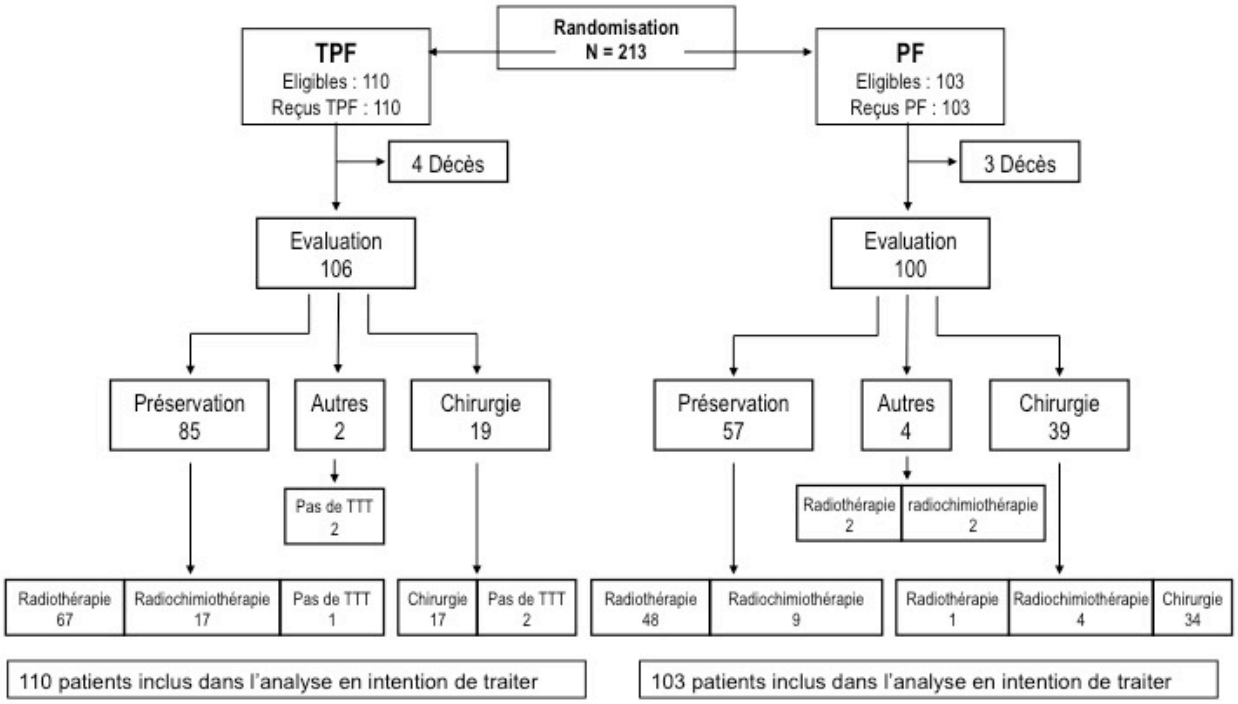


Figure 2 – Devenir des patients

Devenir des patients randomisés pour recevoir soit docetaxel, cisplatine et 5-fluorouracil soit cisplatine et 5-fluorouracil. Après randomisation, les patients répondeurs à la chimiothérapie d'induction recevaient une radiothérapie, alors que les patients non-répondeurs avaient une laryngectomie totale. PF = cisplatine plus 5-fluorouracile; TPF = docetaxel, cisplatine, plus 5-fluorouracile.

	TPF N=110	**PF** N=103	***p***
Age – années			0,82
Médiane	57	56	
Extrêmes	33 – 72	37 – 75	
Sexe – no. (%)			0,59
Masculin	101 (91,8%)	97 (94,2%)	
Féminin	9 (8,2%)	6 (5,8%)	
Score de Karnofsky – no. (%)			0,21
100	51 (46,4%)	51 (49,5%)	
90	41 (37,2%)	28 (27,2%)	
80	18 (16,4%)	24 (23,3%)	
Site tumoral primitif – no. (%)			0,68
Hypopharynx	61 (55,5%)	54 (52,4%)	
Larynx	49 (44,5%)	49 (47,6%)	
Classification T de la tumeur – no. (%)			0,14
T2	15 (13,6%)	24 (23,3%)	
T3	80 (72,8%)	63 (61,2%)	
T4	15 (13,6%)	16 (15,5%)	
Classification N de la tumeur – no. (%)			0,16
N0	36 (32,7%)	48 (46,6%)	
N1	28 (25,5%)	22 (21,4%)	
N2a	12 (10,9%)	9 (8,7%)	
N2b	13 (11,8%)	15 (14,6%)	
N2c	14 (12,7%)	7 (6,8%)	
N3	7 (6,4%)	2 (1,9%)	
Chimiothérapie concomitante			0,67
Oui	17/85	9/57	
	20.0%	15.9%	

Tableau 1 – Caractéristiques des patients

TPF = docetaxel, cisplatine, plus 5-fluorouracile; PF = cisplatine plus 5-fluorouracile; T = tumeur ; N = ganglion. P calculé de manière bilatérale selon un test t de student ou un test de Mann-Whitney pour les variables continues et un test du chi2 ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

2) Survie et préservation du larynx

Les taux de réponses globales après la chimiothérapie d'induction étaient 80,0% (41,8% de réponse complète et 38,2% de réponse partielle) dans le bras TPF et 59,2% (30,1% de réponse complète et 29,1% de réponse partielle) dans le bras PF (différence = 20,8% ; p = 0,02). Une stabilité de la maladie et une progression de la maladie ont été observées dans 11,8% et 3,2% dans le bras TPF vs 35% et 5,8% dans le bras PF. Au total, 51 patients ont eu une laryngectomie totale, 17 patients dans le bras TPF et 34 patients dans le bras PF. Concernant la réponse globale, il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon les caractéristiques des patients (âge, sexe, performans status), la localisation de la tumeur (larynx vs hypopharynx, $p > 0,58$), le stade de la tumeur (T2 or T3 vs T4, $p = 0,41$), le stade ganglionnaire (N0 or N1 vs N2 or N3, $p > 0,99$).

Les taux de préservation laryngée étaient respectivement de 74,0% (IC 95%, 0,64–0,82) vs. 58,1% (IC 95%, 0,47–0,68) à 5 ans et de 70,3% (IC 95%, 0,58–0,8) vs. 46,5% (IC 95%, 0,31–0,63) à 10 ans, $p = 0,01$ (Figure 3A). Concernant la fonctionnalité du larynx, les taux de survie avec un larynx fonctionnel étaient respectivement de 67,2% (IC 95%, 0,57–0,76) vs. 46,5% (IC 95%, 0,36–0,57) à 5 ans, et de 63,7% (IC 95%CI, 0,52–0,74) vs. 37,2% (IC 95%, 0,24–0,52) à 10 ans, $p = 0,001$ (Figure 3B). La survie globale, la survie sans maladie et le taux de contrôle locorégional à 5 et 10 ans n'était pas statistiquement amélioré dans le bras TPF par rapport au bras PF (respectivement, $p = 0,28$, $p = 0,21$, et $p = 0,18$) (Figure 4). Les résultats exhaustifs à 5 et 10 ans sont rapportés dans le tableau 2. Pour la survie globale, la survie sans maladie et le contrôle locorégional, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence statistiquement significative, en raison d'un manque de puissance. A la fin de l'étude, 39 patients dans les 2 bras avaient développé des métastases. Le temps médian avant l'apparition de métastases était de 16 mois (extrêmes 6-85 mois). Les tumeurs de l'hypopharynx et les patients N2 ou N3 étaient plus fréquemment associés à une évolution métastatique (hypopharynx vs larynx, $p = 0,05$; N0-N1 vs N2-N3, $p = 0,01$).

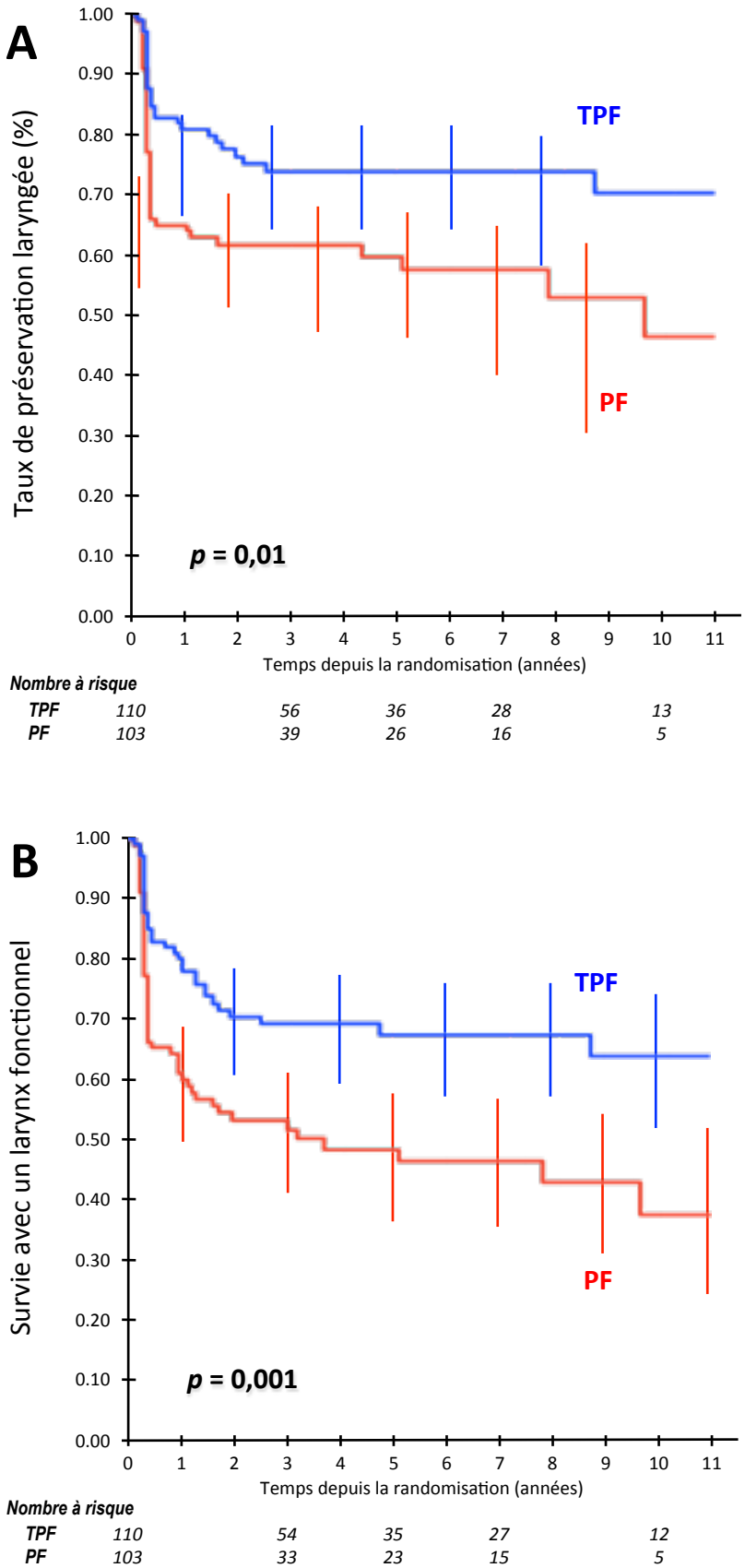
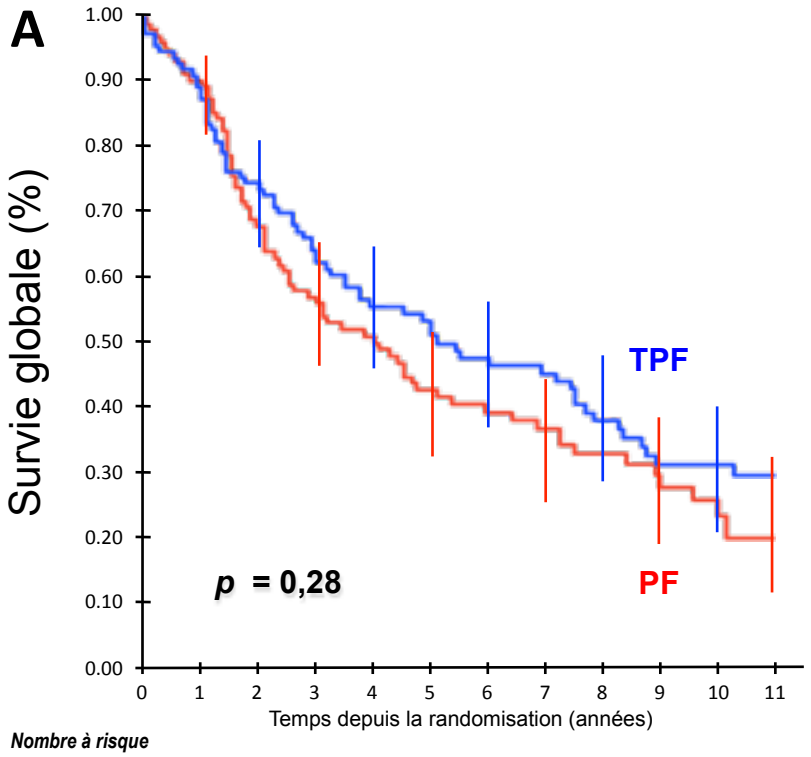
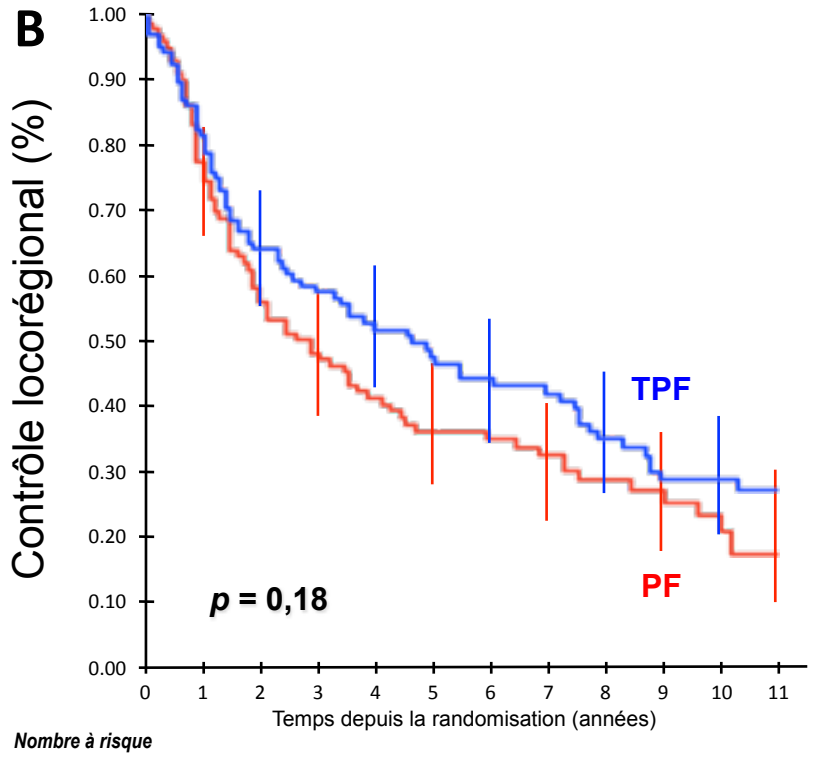


Figure 3 - A) Taux de préservation laryngée B) Survie avec un larynx fonctionnel



Nombre à risque					
TPF	110	66	45	37	18
PF	103	56	40	29	8



Nombre à risque					
TPF	110	62	43	36	18
PF	103	48	34	26	7

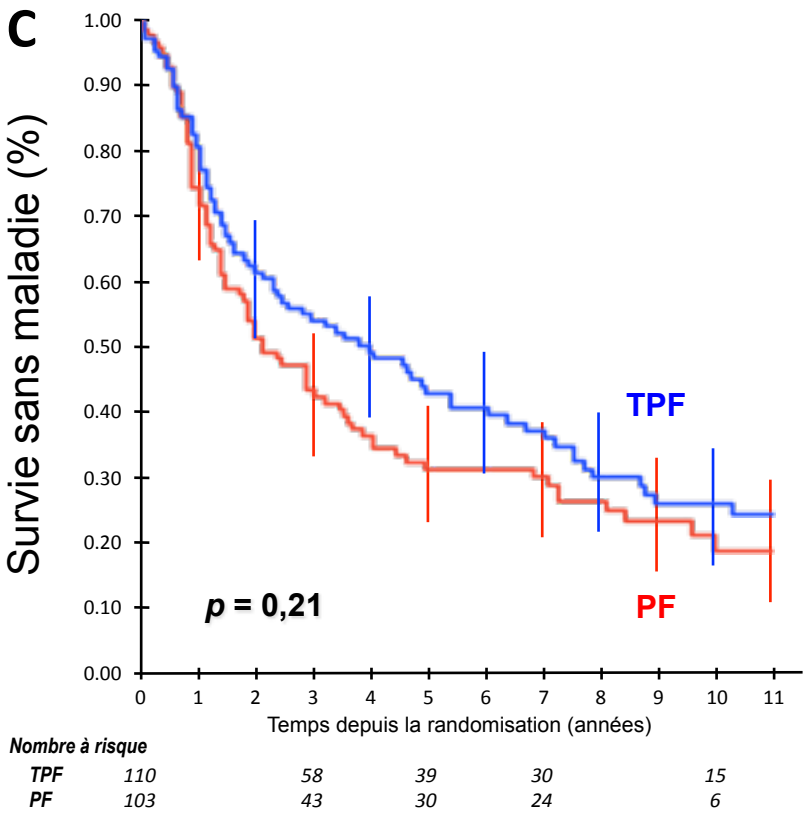


Figure 4 - A) Survie globale à 10 ans, *p* = 0,28 B) Contrôle locorégional à 10 ans, *p* = 0,18

C) Survie sans maladie à 10 ans, *p* = 0,021.

	TPF	PF	TPF vs PF
Date de Point, années	Estimation (IC 95%), %	Estimation (IC 95%), %	HR (IC 95%)
Survie Globale			
5	50,9 (41,4 à 60,3)	41,9 (32,7 à 51,7)	1,08 (0,71 à 1,63)
10	30,2 (21,5 à 40,6)	23,5 (14,9 à 34,9)	1,07 (0,74 à 1,57)
contrôle locorégional			
5	46,6 (37,3 à 56,1)	36,3 (27,5 à 46,0)	1,15 (0,78 à 1,70)
10	27,9 (19,7 à 37,9)	20,8 (12,8 à 32,0)	1,16 (0,81 à 1,67)
Survie sans maladie			
5	42,4 (33,3 à 52,0)	31,4 (23,2 à 41,0)	1,37 (0,94 à 2,01)
10	25,0 (17,1 à 35,0)	18,7 (11,1 à 29,6)	1,30 (0,91 à 1,86)
Préservation laryngée			
5	74,0 (64,4 à 81,7)	58,1 (47,5 à 68,0)	1,94 (1,14 à 3,30)
10	70,3 (58,4 à 80,0)	46,5 (31,1 à 62,6)	1,93 (1,11 à 3,27)
Survie avec un larynx fonctionnel			
5	67,2 (57,1 à 76,0)	46,5 (36,1 à 57,2)	1,82 (1,14 à 2,91)
10	63,7 (51,8 à 74,1)	37,2 (24,4 à 52,0)	1,82 (1,14 à 2,90)

*** Rothman KJ.** Estimation of confidence limits for the cumulative probability of survival in life table analysis. *J. Chronic Dis.* 1978; **31**:557-560. HR = Hazard Ratio ; PF = cisplatine, 5-fluorouracil ; TPF = docetaxel, cisplatine, 5-fluorouracil

Tableau 2 - Estimation de l'efficacité à 5 et 10 ans, selon les différents critères

3) Type d'échec

Au moment de l'évaluation en aout 2014, les taux de rechutes locales et régionales étaient respectivement de 20,0% vs 24,3% (p=0,558) et 13,6% vs 16,2% (p=0,559) dans les bras TPF et PF (Tableau 3). Dix-huit patients ont développé des métastases à distance dans le bras TPF versus vingt-et-un dans le bras PF (p= 0,561). Les récidives ont été traitées par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou une combinaison de ces traitements. Après chimiothérapie d'induction et radiothérapie dans le but de préserver le larynx, 25 patients ont été traités par une laryngectomie de rattrapage (respectivement 13 et 12 patients dans les bras TPF et PF). Parmi eux, sept (cinq dans le bras TPF et 2 dans le bras PF) étaient considérés comme bons répondeurs à la chimiothérapie (p=0,51).

	TPF	**PF**	**p**
Echec T	20,00% 22/110	24,30% 25/103	0,558
Echec N	13,60% 15/110	16,20% 18/110	0,559
Echec M	16,40% 18/110	20,40% 21/103	0,561

Tableau 3 – Type d'échec

4) Toxicité aigue de la chimiothérapie

Un total de 600 cycles de chimiothérapie a été administré. Cinq patients sont décédés d'une toxicité aiguë pendant la chimiothérapie d'induction, trois dans le bras TPF (2 par diarrhée avec déshydratation et un de troubles digestifs) et deux dans le bras PF (1 par insuffisance rénale aiguë et 1 par infection sévère sur aplasie fébrile). Comparés aux patients traités dans le bras PF, les patients du groupe TPF ont présenté plus d'alopécie grade 2 (19,4% vs 2,0%), de neutropénie grade 4 (31,5% vs 17,6%), et d'infections grade 3 (neutropénie fébrile: 10,9% vs 5,8%). Les patients traités dans le bras PF ont présenté plus de mucite grade 3 et 4 (7,8% vs 4,6%), plus de thrombopénie grade 3 et 4 (7,8% vs 1,8%), et plus d'insuffisance rénale aiguë (2,0% vs 0%). Les autres types de toxicités rapportées étant dans le tableau 4.

	TPF			**PF**		
	Grade			**Grade**		
Toxicités (%)	0	1-2	3	0	1-2	3
Nausées -Vomissements	55,6	40,7	3,7	55,9	40,2	3,9
Hémoglobine	64,8	31,5	3,7	53,5	44,5	2
Bilirubine	97,9	2,1	0	98,9	1,1	0
Transaminases	89,9	10,1	0	95,5	4,5	0
Phosphatases alcalines	99	1	0	98,9	1,1	0
GammaGlutamylTransférase	82,5	16,5	1	78,4	19,3	2,3

Tableau 4 - Toxicité aigue de la chimiothérapie

5) Toxicités tardives

Les toxicités à type de mucite, d'hyposialie (glandes salivaires), d'œdème/inflammation sous-cutanée et les toxicités laryngées étaient les toxicités les plus fréquemment rapportées. Il y avait statistiquement moins de toxicités tardives grade 3 ou 4 du larynx et des glandes salivaires dans le bras TPF par rapport au bras PF, mais les toxicités tardives de grade 1-2 étaient plus fréquentes. Il n'y avait pas d'autres différences statistiquement significatives entre les deux bras concernant les autres toxicités tardives à long terme (Tableau 5). L'ajout du docetaxel dans le bras TPF peut expliquer la plus grande fréquence des toxicités tardives sur le larynx et les glandes salivaires. Les doses de cisplatine et de 5-fluorouracile étant plus faibles dans le bras TPF, cela peut expliquer que ces toxicités soient moins importantes dans le bras TPF.

Tissus	**TPF, %**			**PF, %**			***p***
	Grade			**Grade**			
	0	**1-2**	**3-4**	**0**	**1-2**	**3-4**	
Muqueuses	49.5	49.5	1.0	57.1	42.9	0	-
Glandes salivaires	14.1	78.8	7.1	29.7	68.1	2.2	0.013
Os	98.0	2.0	0	98.9	1.1	0	-
Tissus sous-cutanés	33.3	62.6	4.0	34.1	58.2	7.7	0.533
Larynx	45.4	45.4	9.3	54.9	28.0	17.1	0.038
Autres	71.7	25.0	3.3	72.8	19.8	7.4	0.373

Tableau 5 - Toxicités tardives

6) Causes de décès

Lors de la dernière évaluation, 142 patients étaient décédés : 70 dans le bras TPF et 72 dans le bras PF (Tableau 6). Cinq patients sont décédés d'une toxicité aigue à la chimiothérapie : 3 dans le bras TPF (2 diarrhées et déshydratation, 1 hémorragie digestive) et 2 dans le bras PF (1 insuffisance rénale et 1 aplasie fébrile). Soixante dix-neuf sont décédés de leur premier cancer (TPF = 39, PF = 40), 14 d'un second cancer (7 dans chaque bras, le plus souvent d'un cancer bronchique), 19 de pathologies intercurrentes (TPF = 9, PF = 10) et 2 patients du bras TPF à cause des toxicités tardives du traitement.

Causes de décès	Total	TPF	PF
Cancer	79	39	40
Toxicité aigue	5	3	2
Toxicité tardive	2	2	0
Second cancer	14	7	7
Maladie intercurrente	19	9	10
Autres causes	5	1	4
Inconnue	18	9	9
Total (N)	142	70	72
Mortalité (taux)	67 %	64 %	70 %

Tableau 6 - Causes de décès.

IV) DISCUSSION

Nous avons confirmé après un suivi à long terme que la chimiothérapie d'induction par TPF est supérieure au PF en terme de préservation laryngée et en terme de préservation de la fonctionnalité du larynx, chez les patients porteur d'un carcinome épidermoïde invasif de stade III ou IV du larynx ou de l'hypopharynx, nécessitant initialement une laryngectomie totale. A 10 ans, le TPF est significativement supérieur au PF pour la préservation laryngée et la survie avec un larynx fonctionnel. Après ce long suivi, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en terme de contrôle locorégional, survie sans maladie et survie globale. Il n'y a pas de différence significative en terme de toxicité aigue de la chimiothérapie entre le TPF et le PF, mais nous avons observé significativement plus de toxicité tardive grade 3 et 4 sur le larynx et les glandes salivaires dans le bras PF.

Dans cette étude, nous avons obtenu d'excellents résultats en terme de préservation laryngée, mais il existe certaines limites à cette étude. Cette étude était spécialement élaborée pour mettre en évidence une amélioration de la préservation laryngée, et non une amélioration de la survie globale chez des patients atteints de carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, ces résultats ne peuvent pas être étendus à tous les patients atteints de carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou.

Depuis plus de 20 ans, plusieurs études ont essayé de démonter la supériorité de l'ajout de la chimiothérapie par rapport à une radiothérapie exclusive, que ce soit par chimiothérapie d'induction, chimiothérapie concomitante, ou adjuvante. La première étude de préservation laryngée a été publié en 1984 par le « Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group » et les résultats à long terme publiés en 1994 (13). Les patients porteurs de carcinomes épidermoïdes résécables du larynx étaient randomisés entre chirurgie (laryngectomie

totale) suivie d'une radiothérapie externe et chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5-fluorouracile suivie d'une radiothérapie externe pour les patients ayant une réponse partielle > 50%. La survie globale n'était pas différente dans les deux bras et les taux de toxicités étaient acceptables dans le bras chimiothérapie. La chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie chez les patients répondeurs est donc considérée depuis comme une alternative thérapeutique à la chirurgie, sans compromettre le contrôle de la maladie ou la survie globale.

La chimiothérapie d'induction par PF a été évaluée chez des patients atteints de cancer de l'hypopharynx par l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) dans l'essai EORTC 24891 et les résultats à long terme ont été publié récemment (14). Les taux de survie globale à 5 et 10 ans étaient respectivement de 32,6% (IC 95% : 23,0–42,1%) et 13,8% (IC 95% : 6,1–21,6%) dans le bras chirurgie et 38,0% (IC 95% : 28,4–47,6%) et 13,1% (IC 95% : 5,6–20,6%) dans le bras chimiothérapie, démontrant la non-infériorité de la chimiothérapie (non-infériorité : p = 0,002). A 10,5 ans, il n'y avait pas de différence significative en terme d'incidence cumulée de première progression (p = 0,13), de récidive locorégionale (p = 0,84) ou d'apparition de métastases (p = 0,14) entre le bras chimiothérapie et le bras chirurgie.

L'essai à 3 bras de phase III RTOG 91-11 (15), incluant > 500 patients, a été conçu il y a plus de 20 ans pour comparer la radiothérapie exclusive, la radiothérapie avec chimiothérapie concomitante par cisplatine (100 mg/m² à J-1, J-22 et J-43) et la chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5-fluorouracile (PF) suivie d'une radiothérapie. Après un suivi médian de 10,8 ans pour les patients survivants, il existe toujours un bénéfice significatif à la chimiothérapie concomitante en terme de préservation laryngée par rapport à la chimiothérapie d'induction et la radiothérapie exclusive. Il existe une réduction relative du risque de laryngectomie totale de 54% par rapport à la radiothérapie exclusive (HR, 0,46; IC 95% : 0,30–0,71; p = 0,001) et de 42% par rapport à la chimiothérapie d'induction (HR, 0,58; IC 95% : 0,37–0,89; p = 0,005). Il n'y avait

pas de différence statistiquement significative entre les bras chimiothérapie d'induction par PF et radiothérapie exclusive (HR, 1,26; IC 95% : 0,88–1,82; p = 0,35). Concernant le critère composite intégrant la fonctionnalité du larynx et appelé « laryngectomy-free survival », il n'existait pas de différence significative entre la chimiothérapie d'induction et la chimiothérapie concomitante, les deux bras étant significativement supérieurs au bras radiothérapie exclusive. Il n'y avait pas de différence entre les 3 bras, en terme de survie globale, de toxicité tardive, d'évaluation de la voix ou de la salive.

Le bénéfice de l'ajout du docetaxel au à la chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5-fluorouracile, chez les patients atteints d'une maladie localement avancée non résécable a été démontré dans l'essai TAX 323 (7). Les patients dans le bras TPF avaient une réduction significative de 27% de la mortalité (p = 0,02) avec une augmentation de la survie globale médiane de 4,3 mois et une augmentation absolue de 10,9% de la survie globale à 3 ans.

Dans une récente mise à jour concernant les données de qualité de vie de l'étude TAX 323 (16), le schéma TPF montre une tendance à l'amélioration de la qualité de vie par rapport au schéma PF. La différence moyenne entre les deux bras de traitement, 6 mois après la fin de la radiothérapie était de 9,5 points, très près du seuil de significativité clinique fixé à 10 points et était statistiquement significatif (p = 0,0092). Malheureusement la compliance était trop faible pour tirer des conclusions définitives. L'essai de phase III randomisé, TAX 324, évaluant le bénéfice à long terme de trois cycles de chimiothérapie d'induction par TPF (docetaxel 75 mg/m^2, cisplatine 100 mg/m^2 et 5-fluorouracile 1000 mg/m^2 par jour, administré en perfusion de 24h, pendant 4 jours) à trois cycles de chimiothérapie d'induction par PF (cisplatine 100 mg/m^2, et 5-fluorouracile 1000 mg/m^2 par jour, administré en perfusion de 24h, pendant 5 jours) chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de stade III ou IV de la tête et du cou. Dans les 2

groupes, la radiothérapie était réalisée avec une chimiothérapie concomitante par carboplatine hebdomadaire (AUC 1 ,5) pendant 7 semaines (17). Après un suivi médian de 72,2 mois, la survie globale à 5 ans était significativement supérieure dans le bras TPF par rapport au bras PF (52% vs. 42%, HR = 0,74, IC 95% : 0,58–0,94). La survie globale médiane et la survie sans progression médiane étaient significativement améliorées dans le bras TPF (70,6 vs. 34,8 mois, IC 95%CI : 49,0–89,0, *p* =0,014 ; 38.1 vs. 13.2 mois, HR 0,75, IC 95% : 0,60–0,94, *p* = 0,0011, respectivement). Cependant, dans l'essai espagnol de phase III, Hitt et al. (18) n'ont pas confirmé ces résultats. Après un suivi médian d'environ 23 mois, ils ne mettaient pas en évidence de différence en terme de survie sans progression entre une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une radiothérapie avec chimiothérapie concomitante par cisplatine (100 mg/m^2, J1, J22, J43), une chimiothérapie d'induction par PF suivie d'une radiothérapie avec chimiothérapie concomitante par cisplatine (100 mg/m^2, J1, J22, J43), et une radiothérapie avec chimiothérapie concomitante par cisplatine (100 mg/m^2, J1, J22, J43) sans chimiothérapie d'induction. Cette absence de différence peut-être expliqué par un manque de puissance et un suivi court dans cette étude.

Une autre approche dans la préservation laryngée est le schéma alterné entre radiothérapie et chimiothérapie (19). La chimiothérapie par PF alternée avec la radiothérapie externe par rapport à la chimiothérapie d'induction suivie de la radiothérapie pour des cancers du larynx ou de l'hypopharynx n'a pas montré de différence significative en terme de devenir, de préservation laryngée ou de toxicité. Des doses de chimiothérapie et de radiothérapie plus faibles, le split-course, ont contribué à ces résultats négatifs. L'absence d'effet de la chimiothérapie d'induction par PF et le bénéfice de la chimiothérapie concomitante, en terme de survie globale, de contrôle locorégional et de préservation laryngée sont cohérents avec les précédentes méta-analyses sur la chimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, ainsi qu'avec leur mise à

jour (5,20–22).

Plus récemment, trois méta-analyses ont confirmé la supériorité de la chimiothérapie d'induction, en associant les taxanes au cisplatine et 5-fluorouracile (23–25). Blanchard et al. (25) on conclu, dans une de ces 3 méta-analyses, qui incluait 5 essais randomisés et un total de 1772 patients, que la chimiothérapie d'induction par TPF est supérieure à la chimiothérapie d'induction par PF, en terme de survie globale, avec un bénéfice absolu de 7,4% (de 35,0% à 42,4%) de la survie globale à 5 ans (HR, 0.79 ; IC 95% : 0,70–0,89 ; p <0,001), en terme de survie sans progression (HR, 0,78 ; IC 95% : 0,60–0,87 ; p <0,001), en terme de récidive locorégionale (HR, 0,79 ; IC 95% : 0,66–0,94 ; p = 0,007) et de récidive à distance (HR, 0,63 ; IC 95% : 0,45–0,89 ; p = 0,009), sans interactions entre l'effet du traitement et les caractéristiques des patients, notamment la stade et le site tumoral.

Il est maintenant admis que la radiothérapie avec chimiothérapie concomitante par Cisplatine (100mg/m^2 J1, J22, J43) est le traitement locorégional le plus efficace et que la chimiothérapie d'induction par TPF constitue une véritable alternative thérapeutique dans un objectif de préservation du larynx. Il n'existe par contre que peu de données sur l'intérêt d'ajouter une autre chimiothérapie ou une thérapie ciblée à la radiothérapie soit après chimiothérapie d'induction, soit chez les patients ne pouvant recevoir une chimiothérapie de référence.

Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou ne pouvant recevoir de la chimiothérapie, l'ajout de Cetuximab à la radiothérapie est supérieur par rapport à une radiothérapie exclusive en terme de survie globale, survie sans maladie et contrôle locorégional, sans augmentation des effets indésirables (26).

A notre connaissance, la seule méta-analyse qui compare la radio-chimiothérapie avec du Cisplatine à une radiothérapie potentialisée par du Cetuximab pour des cancers localement avancés de la tête et du cou montre que la chimiothérapie augmente significativement la survie

globale à 2 ans (RR = 0.66; IC 95%, 0.46–0.94; p = 0.02), la survie sans maladie à 2 ans (RR = 0.68; IC 95%, 0.53–0.87; p = 0.002) et le taux de récidive loco-régionale à 2 ans (RR = 0.63; IC 95%, 0.45–0.87; p = 0.005) (27). Le Cetuximab n'est pas supérieur au Cisplatine en concomitant, mais la toxicité n'a pas été augmentée, le Cetuximab pourrait être une alternative chez les patients ne pouvant recevoir de Cisplatine.

Un essai de phase II (essai TREMPLIN) a comparé une radiothérapie associée au Cetuximab (400 mg/m^2 dose de charge puis 250 mg/m^2 par semaine pendant la radiothérapie) à une radio-chimiothérapie par Cisplatine (100mg/m^2 J1, J22, J43 de la radiothérapie) après une chimiothérapie d'induction par TPF dans un objectif de préservation laryngé. Dans l'analyse en intention de traiter, il n'y a pas de différence significative entre les deux bras, en terme de préservation laryngée à 3 mois, de préservation de la fonctionnalité laryngée et de la survie globale à 18 mois (28). Il n'existe actuellement pas d'argument bibliographique permettant de recommander l'ajout d'une chimiothérapie ou d'une thérapie ciblée à la radiothérapie après une chimiothérapie d'induction par TPF.

Un essai de phase III mené par l'intergroupe GORTEC est en cours (essai SALTORL) afin de déterminer si la chimiothérapie d'induction par TPF est supérieure à la radio-chimiothérapie par Cisplatine dans un objectif de préservation laryngée et de préservation de la fonction laryngée.

V) CONCLUSION

Nos résultats à long terme confirment les résultats préliminaires de l'essai GORTEC 2000-01. La chimiothérapie d'induction augmente le taux de préservation laryngée et la survie avec un larynx fonctionnel chez des patients atteints de carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, par rapport à la chimiothérapie d'induction par PF. Dans un objectif de préservation laryngée, lorsque qu'une approche par chimiothérapie d'induction est choisie, la chimiothérapie par TPF doit être recommandée, suivie d'une radiothérapie externe. Cependant, aucune amélioration de la survie globale, de la survie sans progression et du contrôle locorégional n'a pu être mis en évidence dans cette étude. De futurs essais randomisés sont nécessaires afin de comparer de manière spécifique la chimiothérapie d'induction par TPF à la chimiothérapie concomitante par cisplatine, dans la préservation laryngée.

VI) REFERENCES

1. The Departement of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. N Engl J Med. 1991;324(24):1685–90.
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996 Jul 3;88(13):890–9.
3. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol. 1998 May;34(3):224–8.
4. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. N Engl J Med. 2003;349(22):2091–8.
5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000 Mar 18;355(9208):949–55.
6. Pointreau Y, Atean I, Fayette J, Calais G, Lefebvre JL. Induction chemotherapy in head and neck cancer: a new paradigm. Anticancer Drugs. 2011 Aug;22(7):613–20.
7. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 25;357(17):1695–704.
8. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17):1705–15.
9. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. J Natl Cancer Inst. 2009 Apr 1;101(7):498–506.
10. Lefebvre J-L, Ang KK, Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation

clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Apr 1;73(5):1293–303.

11. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1341–6.

12. Lefebvre J-L, Ang KK, Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary. Head Neck. 2009 Apr;31(4):429–41.

13. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1994 Aug;12(8):1592–9.

14. Lefebvre J-L, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. Ann Oncol. 2012 Oct;23(10):2708–14.

15. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):845–52.

16. Van Herpen CML, Mauer ME, Mesia R, Degardin M, Jelic S, Coens C, et al. Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323). Br J Cancer. 2010 Oct 12;103(8):1173–81.

17. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2011 Feb;12(2):153–9.

18. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann

Oncol. 2014 Jan 1;25(1):216–25.
19. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, et al. Phase 3 Randomized Trial on Larynx Preservation Comparing Sequential vs Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. Jnci J Natl Cancer Inst. 2009 Feb 4;101(3):142–52.
20. Pignon J-P, le Maître A, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(2 Suppl):S112–114.
21. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009 Jul;92(1):4–14.
22. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2011 Jul;100(1):33–40.
23. Qin H, Luo J, Zhu Y-P, Xie H-L, Yang W-Q, Lei W-B. Combination of taxanes, cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: a meta-analysis. Plos One. 2012;7(12):e51526.
24. Perl G, Ben-Aharon I, Popovtzer A, Stemmer SM, Vidal L. Addition of Taxane to Induction Therapy in Head and Neck Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Chemotherapy. 2014 Jul 23;59(6):435–40.
25. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJC, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Aug 10;31(23):2854–60.
26. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2006;354(6):567–78.
27. Petrelli F, Coinu A, Riboldi V, Borgonovo K, Ghilardi M, Cabiddu M, et al. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of published studies. Oral Oncol. 2014 Aug 27;
28. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction

chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):853–9.

VII) ANNEXES

ESSAI DE PHASE III, MULTICENTRIQUE, RANDOMISE, COMPARANT LA TRITHERAPIE TPF (TAXOTERE® + CISPLATINE + 5-FLUOROURACILE) *versus* L'ASSOCIATION PF (CISPLATINE + 5-FU) EN CHIMIOTHERAPIE D'INDUCTION CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE CARCINOME EPIDERMOÏDE DU LARYNX OU DE L'HYPOPHARYNX LOCALEMENT AVANCE RELEVANT D'UNE LARYNGECTOMIE TOTALE.

ESSAI GORTEC 2000-01

PROMOTEUR

GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou)

I - TITRE DE L'ESSAI

Essai de phase III, multicentrique, randomisé, comparant la trithérapie TPF (Taxotere® + cisplatine + 5-fluorouracile) *versus* l'association PF (cisplatine + 5-FU) en chimiothérapie d'induction chez des patients atteints de carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx localement avancé relevant d'une (pharyngo)laryngectomie totale.

II - OBJECTIFS

1) Objectif principal

Comparer le taux de préservation laryngée de la trithérapie (TPF) par rapport à l'association PF. L'objectif est de mettre en évidence une différence de 25% sur le taux en faveur de la trithérapie.

2) Objectifs secondaires

Evaluer et comparer le taux de conservation du larynx obtenu après radiothérapie en cas de RC, le taux de survie, la toxicité aiguë.

III - CRITERES D'ELIGIBILITE

- Carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, histologiquement prouvé, localement avancé T3 ou T4, N0 à N3 relevant d'une (pharyngo)laryngectomie totale.

- Absence de métastase à distance, confirmée par radiographie pulmonaire (avec ou sans TDM), échographie abdominale (ou TDM) en cas d'anomalie de la fonction hépatique, et scintigraphie osseuse en cas de symptômes locaux.
- Absence de toute chimiothérapie ou radiothérapie antérieure, quelle qu'en soit la raison.
- Absence de toute intervention chirurgicale pour carcinome épidermoïde des VADS.
- Absence de toute participation à un essai thérapeutique dans les 30 jours précédant l'inclusion.
- Absence de tout traitement anticancéreux concomitant.
- Absence de tout traitement chronique (≥ 3 mois) par corticoïde dont la posologie journalière est ≥ 20 mg/jour de methylprednisolone ou équivalent.
- Age compris entre 18 et 75 ans.
- Performance status 0 ou 1 selon les critères OMS
- Fonction hématologique :
  - neutrophiles ≥ 2 x 10^9/l
  - plaquettes : ≥ 100 x 10^9/l
  - hémoglobine : ≥ 10g/dl (ou 6,2 mmol/l)
- Fonction hépatique
  - Bilirubine totale normale
  - ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT) ≤ 2.5 × la limite supérieure normale (LNS) de chaque centre.
  - Phosphatases alcalines ≤ 5 × LNS.
  - Les patients avec des ASAT ou ALAT > 1.5 × LNS associés à des phosphatases alcalines > 2.5 × LNS ne seront pas éligibles pour l'essai.
- Fonction rénale
  - créatinine sérique ≤ 120 µmol/L (1.4 mg/dl) ; si la créatinine est > 120 µmol/l, la clairance de la créatinine doit être ≥ 60ml/min
- Patient ayant donné son consentement écrit avant toute procédure spécifique du protocole.

IV - <u>CRITERES D'INELIGIBILITE</u>

- Autre cancer antérieur ou concomitant, à l'exception d'un cancer in situ du col de l'utérus, d'un carcinome cutané baso-cellulaire. Les patients en rémission complète d'un cancer traité il y a plus de 5 ans peuvent être inclus dans l'étude.
- Neuropathie périphérique symptomatique de grade ≥ 2 selon les critères NCI-CTC.
- Altération clinique de la fonction auditive.
- Autres pathologies médicales sérieuses concomitantes (liste non exhaustive) :
  - Pathologie cardiaque instable malgré traitement
  - Infarctus de myocarde dans les 6 mois précédant l'entrée dans l'essai
  - Antécédents neurologiques ou psychiatriques tels que démence, convulsions
  - Infection sévère non contrôlée
  - Ulcère gastroduodénal actif
  - Bronchopneumopathie obstructive ayant nécessité une hospitalisation dans l'année précédant l'inclusion
- La présence, à la sélection, de facteurs d'ordre psychologique, familial, social ou géographique susceptibles de modifier la compliance du patient avec le protocole à l'étude et le suivi, constitue un critère de non-inclusion. Ces facteurs doivent être discutés avec le patient avant inclusion dans l'essai.
- Les femmes enceintes, allaitantes, ou en âge de procréer sans contraception efficace.

V - METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, de phase III, réalisée en ouvert, sur deux groupes parallèles, dont l'objectif est de comparer, en terme de taux de réponse complète, deux associations de chimiothérapie administrées en induction avant le traitement locorégional par chirurgie et ou radiothérapie chez des patients présentant un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx.

Les patients seront randomisés pour recevoir :

- soit la trithérapie (docetaxel + cisplatine + 5-FU)
- soit l'association (cisplatine + 5-FU)

suivie dans les deux cas d'une radiothérapie en cas de réponse complète ou d'une chirurgie de type (pharyngo) laryngectomie totale en l'absence de réponse complète.
La réponse complète étant définie comme la régression macroscopique complète de la tumeur à l'endoscopie de réévaluation après chimiothérapie.

VI - TRAITEMENT :

1) Chimiothérapie :

- Bras A (TPF)

Docetaxel 75 mg/m² administré à J1 de chaque cure, toutes les 3 semaines, par perfusion IV d'une heure suivie du cisplatine 75 mg/m² administré à J1 par perfusion d'une heure suivie du 5-FU, 750 mg/m²/j administré en perfusion continue de J1 à J5.

- Bras B (PF)

Cisplatine 100 mg/m² administré à J1 de chaque cure en perfusion d'une heure suivie du 5 FU 1000 mg/m²/j administré en perfusion continue de J1 à J5.

Les cycles seront répétés toutes les 3 semaines jusqu'à un total de 3 cycles. Le traitement sera interrompu en cas de progression, de toxicité inacceptable, ou en cas de refus du patient. Pour les patients en progression, le traitement chirurgical sera proposé.

- **Prémédication :**

- Bras A (TPF)

Dexaméthasone 8 mg per os, 2 fois par jour pendant 3 jours, à débuter la veille de la perfusion de docetaxel.
Ciprofloxacine (ou équivalent) 500 mg per os 2 fois par jour pendant 10 jours (de J + 5 à J + 15) et ce à chaque cycle.

- Bras A et B

Antiémétique (antagoniste 5 HT3) avant et après l'administration de cisplatine.

L'administration de G-CSF n'est pas autorisée à titre préventif au 1er cycle. Le G-CSF* peut être administré à titre préventif à partir du 2ème cycle et pour les cycles ultérieurs dans les situations suivantes :

- patients ayant présenté un premier épisode de neutropénie fébrile ou d'une infection,
- absence de récupération hématologique (PNN < $1,5.10^9$/l) malgré un report de cure d'une semaine.
- patients ayant présenté une neutropénie de grade 4 d'une durée supérieure à 7 jours.

* En cas d'utilisation d'un G-CSF, il est recommandé à la dose de 150 µg/m²/j pendant dix jours ou jusqu'à obtention d'un taux de polynucléaire neutrophile $\geq$ 1500/mm^3 sur 2 numérations successives après la date présumée du nadir.

2) <u>Radiothérapie</u> :

Tous les patients en réponse complète recevront une irradiation externe après chimiothérapie. La radiothérapie sera débutée après un intervalle libre minimum de 3 semaines et au maximum de 7 semaines après le début de la dernière cure de chimiothérapie.

L'irradiation sera pratiquée en mode fractionné conventionnel, à la dose totale de 70 Gy en 35 fractions à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

3) <u>Chirurgie</u>

Les patients n'étant pas en RC après la chimiothérapie seront traités par chirurgie (Pharyngo) Laryngectomie-Totale et radiothérapie postopératoire.

VII - CONSIDERATIONS STATISTIQUES

Les hypothèses sont les suivantes :
- un taux de RC de 35% dans le bras PF et
- un taux de RC de 60% dans le bras expérimental (TPF).

Afin de mettre en évidence cette différence de 25% en faveur du bras TPF, avec un risque α de 5% et une puissance de 90%, il est nécessaire d'inclure 82 patients par bras. En tenant compte du nombre de patients ne pouvant être évalués ou perdus de vue (estimé à 10%), le nombre de patients a été fixée à 90 par bras, soit un total de 180 patients.

VIII - CALENDRIER DE L'ESSAI

Date de début des inclusions : Juin 2000
Date de fin des inclusions : Juin 2004
Date de fin de l'essai : décembre 2004

OXFORD

JNCI J Natl Cancer Inst (2016) 108(4): djv368

doi:10.1093/jnci/djv368
First published online December 17, 2015
Article

ARTICLE

Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation

Guillaume Janoray, Yoann Pointreau, Pascal Garaud, Sophie Chapet, Marc Alfonsi, Christian Sire, Eric Jadaud, Gilles Calais

Affiliations of authors: Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Henry Kaplan Center, Clinique d'Oncologie et de Radiothérapie, Tours, France (GJ, YP, PG, SC, GC); Université François Rabelais de Tours, France (GJ, GC); Clinique Sainte Catherine, Avignon, France (MA); Centre Hospitalier de Lorient, Lorient, France (CS); Centre Paul Papin, Angers, France (EJ).

Correspondence to: Guillaume Janoray, MD, CHRU Tours, Centre Hospitalier et Régional Universitaire, Henry S. Kaplan Center, Clinique d'Oncologie et de Radiothérapie, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France (e-mail: guillaume.janoray@yahoo.fr).

Abstract

Background: The purpose of GORTEC 2000–01 was to compare the long-term efficacy and safety of induction chemotherapy with cisplatin (P) and 5-fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for larynx preservation.

Methods: Operable patients with untreated stage III or IV larynx or hypopharynx invasive squamous cell carcinoma who required total laryngectomy were randomly assigned to three cycles of induction chemotherapy with either TPF or PF, followed by radiation therapy for responders. The primary endpoint was three-year larynx preservation rate. Secondary endpoints included larynx dysfunction–free survival (LDFFS), overall survival (OS), disease-free survival (DFS), loco-regional control rate (LCR), cause of death, and later toxicity rates. Survival and other data were analyzed by Kaplan-Meier methods. All statistical tests were two-sided.

Results: Two hundred thirteen patients were treated with median follow-up of 105 months. The five- and 10-year larynx preservation rates were 74.0% (95% CI = 0.64 to 0.82) vs 58.1% (95% CI = 0.47 to 0.68) and 70.3% (95% CI = 0.58 to 0.8) vs 46.5% (95% CI = 0.31 to 0.63, P = .01) in the TPF vs PF arm, respectively. The five- and 10-year LDFFS rates were 67.2% (95% CI = 0.57 to 0.76) vs 46.5% (95% CI = 0.36 to 0.57) and 63.7% (95% CI = 0.52 to 0.74) vs 37.2% (95% CI = 0.24 to 0.52, P = .001), respectively. OS, DFS, and LCR were not statistically improved in the TPF vs the PF arm. Statistically fewer grade 3–4 late toxicities of the larynx occurred with the TPF regimen compared with the PF arm (9.3% vs 17.1%, G-test, P = .038).

Conclusion: Long-term follow-up confirms that induction chemotherapy with TPF increased larynx preservation and larynx dysfunction–free survival. In this larynx preservation approach using induction chemotherapy, TPF should be recommended, followed by radiation therapy.

Until the early 1990s, total laryngectomy followed by conventional radiotherapy was the most common treatment for locally advanced larynx or hypopharynx squamous cell carcinoma. It produced good loco-regional control but negative effects on quality of life with the definitive need for a tracheostomy, loss of natural voice, social isolation, loss of employment, and depression.

At the beginning of the 1990s, "larynx-preservation trials" were performed using an induction chemotherapy or concurrent

Received: April 1, 2015; **Revised:** July 26, 2015; **Accepted:** October 28, 2015

© The Author 2015. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Downloaded from http://jnci.oxfordjournals.org/ by guest on December 17, 2015

chemotherapy as the initial treatment. Several randomized trials were performed using this therapeutic approach (1–4). The induction chemotherapy regimen used a combination of cisplatin (P) plus 5-fluorouracil (F), and the concurrent chemotherapy was cisplatin. Theses trials showed no benefits in terms of overall survival but did show improved larynx preservation compared with radiation therapy alone. The benefit of adding chemotherapy to radiotherapy was confirmed in the landmark repeated meta-analysis (5) and should be considered as the new standard therapy for locally advanced cancer including larynx preservation.

An induction chemotherapy approach has re-emerged with the addition of docetaxel (T) to the standard PF protocol (6). Three randomized phase III trials using an induction therapy with TPF followed by radiation alone or in combination with carboplatin (7–9) demonstrated the superiority of the TPF regimen compared with the PF regimen.

More recently, an international consensus had proposed new recommendations for follow-up assessments related to function and long-term toxicities. They defined new composite criteria that combine assessment-of-function, ie, laryngeal dysfunction, and we have used these to define larynx dysfunction–free survival (LDFFS) (10).

In 2009, we published results from the GORTEC 2000–01 study (9), which was designed to assess larynx preservation and was promoted by the French Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (Head and Neck Cancer Group: GORTEC). Two regimens of induction chemotherapy were compared: cisplatin (P) plus 5-fluorouracil (F), either with or without docetaxel (T), followed by RT and with (minority of patients) or without additional chemotherapy. The follow-up period was a median of 36 months. The objective of this trial was to determine whether adding T to PF could increase larynx preservation rate.

We now report the long-term results (5- and 10-year results) and include a functional evaluation regarding the new LDFFS endpoint. We have also analyzed the longer-term effects and all causes of death.

Methods

Patient Eligibility

Operable patients with untreated stage III or IV larynx or hypopharynx invasive squamous cell carcinoma who required a total laryngectomy were randomly assigned in a multicenter phase III trial to compare larynx preservation rates after three cycles of induction chemotherapy with either TPF or PF. The details of inclusion and exclusion criteria are provided in the previous report (9).

Treatment

In the control group, chemotherapy consisted of cisplatin (100 mg/m^2 on day 1) plus 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 by 24-hour continuous infusion for 5 days). In the experimental group, chemotherapy consisted of docetaxel, cisplatin (both 75 mg/m^2 on day 1), and 5-fluorouracil (750 mg/m^2 by 24-hour continuous infusion for 5 days). Three cycles with a 21-day interval were planned in both arms. Patients who responded well to the induction chemotherapy were defined as having a complete response or as having a partial response if they recovered normal larynx mobility. Patients who did not respond to the induction chemotherapy underwent initially planned total laryngectomy (with neck dissection), followed by radiotherapy with or without additional chemotherapy.

Radiation therapy was initiated between three and seven weeks after the last chemotherapy cycle, with or without additional chemotherapy for patients who had considered responders to the induction chemotherapy. It was delivered using 4 to 6 MV photon beams. Two target volumes were defined: 1) the therapeutic planning target volume that encompassed the primary tumor volume and involved lymph nodes as they were before induction therapy and 2) the prophylactic planning target volume that encompassed the area presumed to be at risk for microscopic disease. The therapeutic and prophylactic planning target volumes received 70 and 50–54 Gy, respectively.

Additional chemotherapy (cisplatin, carboplatin, and 5-fluorouracil or a combination of two drugs) with radiotherapy was given to all patients enrolled in any institute, according to their practices. The trial was registered as ClinicalTrials.gov number NCT00169182.

The CONSORT flow diagram for this trial is shown in Figure 1. Follow-up was assessed by clinical evaluation and computed tomography or magnetic resonance imaging at three weeks after the last chemotherapy cycle, at nine weeks after radiotherapy, and at four months after treatment was completed. Patients were followed-up every three months during the first year, every six months during the next three years, and then every year until death or censoring. Toxic effects were graded according to the RTOG toxicity scoring system (11) for acute and late radiotherapy toxic effects. The cutoff for designating late toxicity was three months after the end of radiotherapy.

Statistical Analyses

The primary endpoint was larynx preservation rate. Secondary endpoints were overall survival, disease-free survival and locoregional control rate, cause of death, and longer-term toxicity rates. We conducted a post hoc analysis according to the new

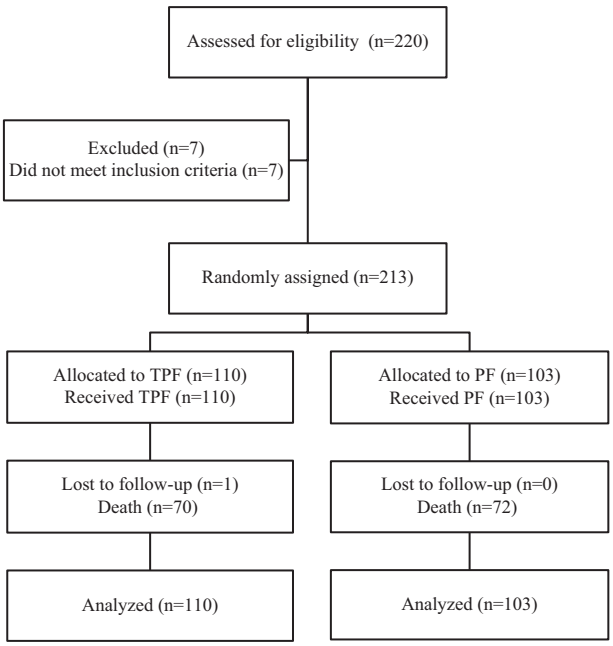


Figure 1. CONSORT flow diagram of this study design. Patients with operable advanced larynxor hypopharynx carcinomas were randomly assigned to receive docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil or cisplatin plus 5-fluorouracil. Seven patients were not eligible because of having Karnofsky performance status less than 70 or distant metastases. PF = cisplatin plus 5-fluorouracil; TPF = docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil.

Downloaded from http://jnci.oxfordjournals.org/ by guest on December 17, 2015

consensus guidelines on evaluation of functionality of the larynx (LDFFS). All events were measured from the date of random assignment to the date of their occurrence or the date of the last follow-up visit, whichever occurred first. Disease-free survival was defined as the event of any of local, regional, or distant recurrence or death from any cause. LDFFS was defined according to the international consensus and included the presence of natural speech, the absence of a tracheostomy, the absence of use of a feeding tube for two or more years after the end of treatment, or recurring pneumonia within the preceding 12 months that required hospitalization (12). Patients were randomly assigned to a specific treatment group by a central office after eligibility had been established.

The patients' data were analyzed according to the intention-to-treat principle. To describe the patients' characteristics in the two arms, the Student's *t* test or the Mann-Whitney U test was used for continuous variables and the chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables. LDFFS, overall survival, disease-free survival, larynx preservation rate, and loco-regional control rate were calculated using the Kaplan-Meier survival method, and the two arms were compared by the log-rank test. Asymetric 95% confident intervals were estimated by the Rothman method. The maximum likelihood statistical significance G-test was used to assess the number and severity of late toxicities. For all tests, a *P* value (two-sided probability) of less than .05 was considered statistically significant.

Results

Patients

A total of 220 patients were enrolled between December 4, 2000 and May 3, 2005. The analyses were performed after a median follow-up for surviving patients of 105 months (range = 2–148 months, *P* = .9). A total of 213 patients were randomly assigned: 110 to receive TPF and 103 to receive PF (Figure 2). There was no statistical difference between the two treatment groups regarding any of the patients' characteristics (9). In the TPF group, 17 of 85 (20.0%) patients received concomitant chemotherapy using cisplatin, carboplatin, 5-fluorouracil or a combination of two drugs according to institute practice. In the PF group, nine of 57 (15.8%) patients received concomitant chemotherapy (*P* = .67).

Survival and Preservation of the Larynx

The overall response rate after induction chemotherapy was 80.0% (41.8% complete response and 38.2% partial response) in the TPF group and 59.2% (30.1% complete response and 29.1% partial response) in the PF group (difference = 20.8%, *P*=.002). Stable and progressive disease rates after induction chemotherapy were 11.8% and 3.2% in the TPF group vs 35.0% and 5.8% in the PF group. A total of 51 patients underwent laryngectomy after induction chemotherapy: 17 patients in the TPF arm and 34 patients in the PF arm. There was no statistical difference between the two groups regarding patient characteristics (age, sex, performance status), tumor location (larynx vs hypopharynx, *P* > .58), tumor size (T2 or T3 vs T4, *P* = .41) or nodes (N0 or N1 vs N2 or N3, *P* > .99). The five- and 10-year larynx preservation rates were, respectively, 74.0% (95% CI = 0.64 to 0.82) vs 58.1% (95% CI = 0.47 to 0.68) (Figure 3A) and 70.3% (95% CI = 0.58 to 0.8) vs 46.5% (95% CI = 0.31 to 0.63; *P* = .01). Regarding the functionality of the larynx, the five- and 10-year LDFFS rates were, respectively, 67.2% (95% CI = 0.57 to 0.76) vs 46.5% (95% CI = 0.36 to 0.57), and 63.7% (95% CI = 0.52 to 0.74) vs 37.2% (95% CI = 0.24 to 0.52; *P* = .001) (Figure 3B). Overall survival, disease-free survival, and loco-regional control rates were not statistically significantly improved in the TPF arm vs the PF arm (respectively, *P* = .28, *P* = .21, and *P* = .18) (Figure 4). The exhaustive five- and 10-year results are listed in Table 1. For overall survival, disease-free survival and loco-regional control rate, we did not reach statistically significant differences between the two groups because of a lack of power. At least 39 patients in the two groups developed metastases. The median time before metastasis event was 16 months

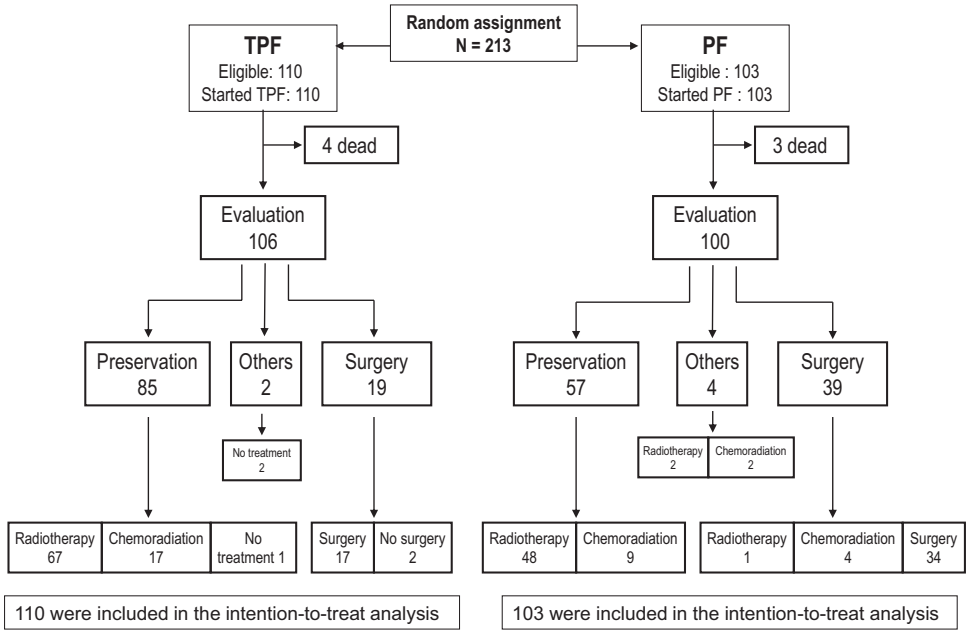


Figure 2. Outcomes among patients who were randomly assigned to docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil or to cisplatin plus 5-fluorouracil. After random assignment, patients that responded to induction chemotherapy and had larynx preservation received further radiotherapy, whereas nonresponding patients underwent a total laryngectomy. PF = cisplatin plus 5-fluorouracil; TPF = docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil.

Downloaded from http://jnci.oxfordjournals.org/ by guest on December 15, 2015

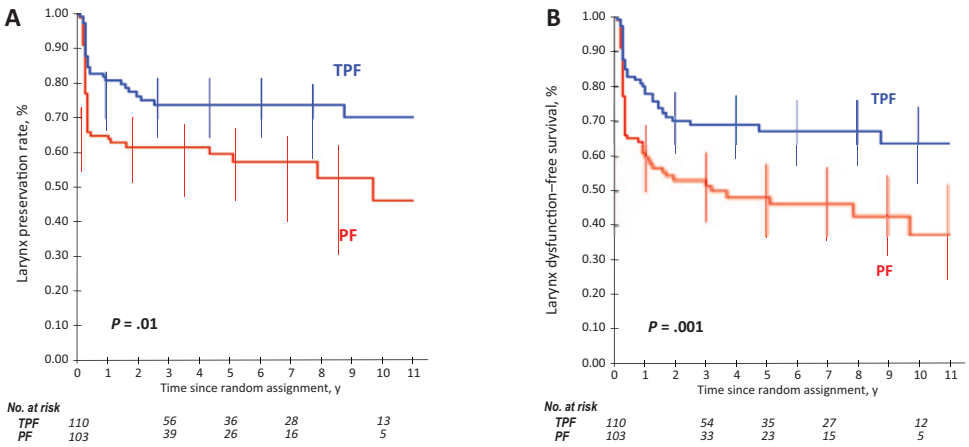


Figure 3. Laryngeal preservation rates and larynx dysfunction–free survival. **A)** At 10 years, the rates of laryngeal preservation were as follows: 70.3% of patients who received induction chemotherapy using TPF vs 46.5% who received induction chemotherapy with PF (P = .01, two-sided log-rank test). **B)** At 10 years, the percentages of those who were laryngeal dysfunction–free were as follows: 63.7% of patients who received induction chemotherapy using TPF vs 37.2% who received induction chemotherapy with PF (P = .001, two-sided log-rank test). PF = cisplatin plus 5-fluorouracil; TPF = docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil.

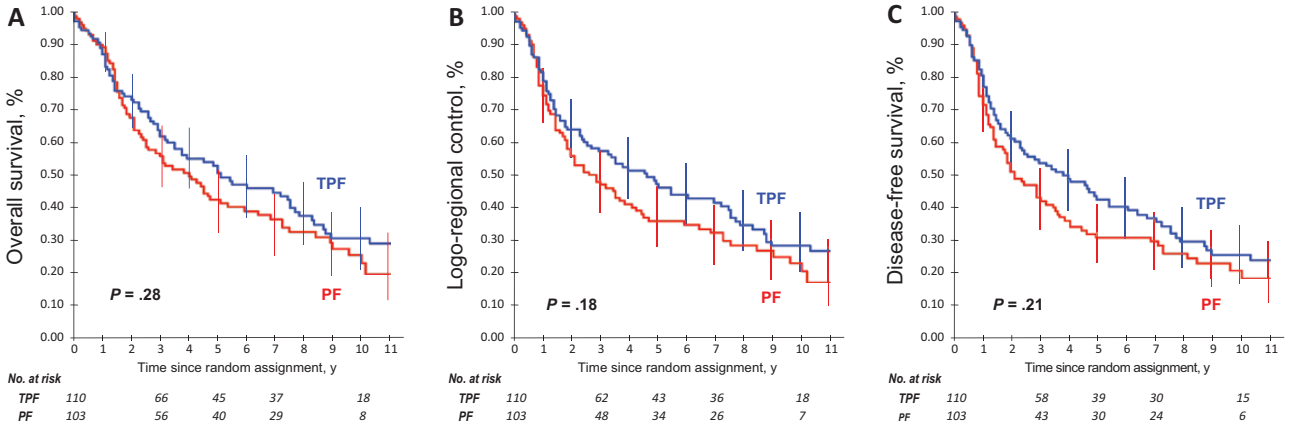


Figure 4. Overall survival, loco-regional control, and disease-free survival. **A)** At 10 years, overall survival rates were not statistically different (P = .28, two-sided log-rank test). **B)** At 10 years, loco-regional control rates were not statistically different (P = .18, two-sided log-rank test). **C)** At 10 years, disease-free survival rates were not statistically different (P = .21, two-sided log-rank test). PF = cisplatin plus 5-fluorouracil; TPF = docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil.

(range = 6–85 months). Hypopharyngeal tumor and N2 or N3 patients are more frequently associated with metatastic evolution (hypopharynx vs larynx, P =.05; N0-N1 vs N2-N3, P = .01).

Longer-term Toxicities

Mucous membrane, salivary gland, larynx, and subcutaneous tissue toxicities were the most frequent events reported. There were statistically fewer grade 3 or 4 late toxicities of the larynx in patients receiving the TPF regimen compared with those in the PF arm (9.3% vs 17.1%, G-test, P = .038). Grade 1 or 2 and 3 or 4 longer-term toxicities of the salivary gland were more frequent in the TPF arm vs the PF arm (7.1% vs 2.2, P = .013). There were no other statistical differences between the two groups regarding longer-term toxicity (Table 2). The doses of cisplatin and 5FU are lower in the TPF regimen than in the PF regimen, and this probably explained the lower larynx toxicity rate in the TPF arm.

Causes of Death

At the last evaluation, 142 patients had died: 70 in the TPF regimen and 72 in the PF arm. Five patients died because of acute toxicity from the chemotherapy: three in the TPF arm (2 from diarrhea and dehydration and 1 from digestive bleeding) and two in the PF arm (1 from acute renal insufficiency and 1 from aplasia with acute infection). Seventy-nine patients died from their first cancer (TPF = 39, PF = 40), 14 patients from a second cancer (seven in each group), and most because of pulmonary cancer, 19 patients because of concurrent disease (TPF = 9, PF = 10), and two patients in the TPF arm because of longer-term toxicity. Causes of death are shown in Table 3.

Discussion

We have confirmed in this longer-term follow-up analysis that the TPF regimen was superior to the PF regimen in terms of organ preservation and preservation of functionality of the larynx in patients treated for stage III or IV larynx or hypopharynx invasive squamous cell carcinoma cancer that required a total laryngectomy. At 10 years, the TPF regimen achieved statistically significantly superior larynx preservation compared with the PF regimen and statistically significantly superior LDFFS. After this longer-term follow-up, we did not find any statistical differences between the regimens in terms of overall survival, disease-free survival, or loco-regional control. There were no statistical differences

Downloaded from http://jnci.oxfordjournals.org/ by guest on December 17, 2015

Table 1. Five- and 10-year estimates of efficacy at the endpoints

	TPF	PF	TPF vs PF
Endpoint, y	Estimate (IC* 95% CI), %	Estimate (IC* 95% CI), %	HR (IC 95% CI)
Overall survival			
5	50.9 (41.4 to 60.3)	41.9 (32.7 to 51.7)	1.08 (0.71 to 1.63)
10	30.2 (21.5 to 40.6)	23.5 (14.9 to 34.9)	1.07 (0.74 to 1.57)
Locoregional control			
5	46.6 (37.3 to 56.1)	36.3 (27.5 to 46.0)	1.15 (0.78 to 1.70)
10	27.9 (19.7 to 37.9)	20.8 (12.8 to 32.0)	1.16 (0.81 to 1.67)
Disease-free survival			
5	42.4 (33.3 to 52.0)	31.4 (23.2 to 41.0)	1.37 (0.94 to 2.01)
10	25.0 (17.1 to 35.0)	18.7 (11.1 to 29.6)	1.30 (0.91 to 1.86)
Larynx preservation			
5	74.0 (64.4 to 81.7)	58.1 (47.5 to 68.0)	1.94 (1.14 to 3.30)
10	70.3 (58.4 to 80.0)	46.5 (31.1 to 62.6)	1.93 (1.11 to 3.27)
Larynx dysfunction–free survival			
5	67.2 (57.1 to 76.0)	46.5 (36.1 to 57.2)	1.82 (1.14 to 2.91)
10	63.7 (51.8 to 74.1)	37.2 (24.4 to 52.0)	1.82 (1.14 to 2.90)

* Rothman KJ. Estimation of confidence limits for the cumulative probability of survival in life table analysis. *J Chronic Dis*. 1978;31(8):557–560. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PF = cisplatin plus 5-fluorouracil; TPF = docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil.

Table 2. Late toxicities in patients with larynx and hypopharynx cancer treated by two different induction chemotherapy regimens, followed by radiotherapy or chemoradiotherapy for larynx preservation

	TPF, %			PF, %			
	Grade			Grade			
Tissue	0	1–2	3–4	0	1–2	3–4	P*
Mucous membrane	49.5	49.5	1.0	57.1	42.9	0	-
Salivary glands	14.1	78.8	7.1	29.7	68.1	2.2	.013
Bone	98.0	2.0	0	98.9	1.1	0	-
Subcutaneous tissue	33.3	62.6	4.0	34.1	58.2	7.7	.533
Larynx	45.4	45.4	9.3	54.9	28.0	17.1	.038
Other	71.7	25.0	3.3	72.8	19.8	7.4	.373

* G-test. PF = cisplatin plus 5-fluorouracil; TPF = docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil.

Table 3. Causes of death*

Cause of death	Total, No.	TPF, No.	PF, No.
Cancer	79	39	40
Acute toxicity	5	3	2
Late toxicity	2	2	0
Second cancer	14	7	7
Concurrent disease	19	9	10
Other cause	5	1	4
Unknown cause	18	9	9
Total, No.	142	70	72
Mortality, %	67	64	70

* PF = cisplatin plus 5-fluorouracil; TPF = docetaxel, cisplatin, plus 5-fluorouracil.

regarding acute toxicity between the TPF arm and PF arm (9), but we observed more late grade 3 or 4 larynx toxicities in the PF arm.

In this study, we obtained excellent results in terms of organ preservation, but there are potential limitations. Because we proposed treatment to a select population of patients with only larynx and hypopharynx cancer and this trial was especially designed for organ preservation and not for overall survival, we cannot generalize the findings to all locally advanced head and neck cancers.

For over 20 years, several studies have shown the superiority of adjunctive chemotherapy compared with loco-regional therapy using either induction chemotherapy, concurrent chemotherapy, or adjuvant chemotherapy. A larynx preservation study was first published in 1984 by the Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group, and long-term data were published in 1994 (13). The study included patients with resectable squamous cell carcinoma of the larynx who were randomly assigned to receive standard surgery (total laryngectomy) followed by radiation therapy or to receive induction chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil followed by radiation therapy for those patients who achieved a greater than 50% partial response. Overall survival did not differ between the two groups, and toxicity rate was acceptable in the chemotherapy arm. Induction chemotherapy, compared with total laryngectomy, was considered an alternative treatment without compromising disease control or survival.

The standard PF regimen was evaluated for patients with hypopharyngeal tumors in the European Organization for Research and Treatment of Cancer 24891 study, and long-term data have been recently published (14). The five- and 10-year overall survival rates were, respectively, 32.6% (95% CI = 23.0% to 42.1%) and 13.8% (95% CI = 6.1% to 21.6%) in the surgery arm and 38.0% (95% CI = 28.4% to 47.6%) and 13.1% (95% CI = 5.6% to 20.6%) in the CT arm, demonstrating the noninferiority of the CT arm (noninferiority: P = .002). At 10.5 years, there was

Downloaded from http://jnci.oxfordjournals.org/ by guest on December 1, 2015

no statistical difference in the cumulative incidence of first progression ($P = .13$), loco-regional failure ($P = .84$), or distant metastases ($P = .14$) between the CT and surgery arms.

The phase III US intergroup trial RTOG 91-11 (15), which included more than 500 patients, was designed more than two decades ago and compared radiation therapy with concomitant chemotherapy using cisplatin (100 mg/m^2 on days 1, 22, and 43), induction chemotherapy with cisplatin (P) plus 5-fluorouracil (F) followed by radiation therapy, and radiation therapy alone. After a median follow-up for the surviving patients of 10.8 years, there was still a statistically significant advantage for receiving concomitant cisplatin for larynx preservation compared with the induction chemotherapy and radiation therapy alone treatment groups, with a 54% reduction in the relative risk of laryngectomy compared with radiation therapy alone (hazard ratio [HR] = 0.46, 95% CI = 0.30 to 0.71, $P = .001$) and a 42% reduction with the induction PF regimen (HR = 0.58, 95% CI = 0.37 to 0.89, $P = .005$). There was no statistical difference between the radiation therapy alone arm and the PF induction chemotherapy arm (HR = 1.26, 95% CI = 0.88 to 1.82, $P = .35$). Regarding laryngectomy-free survival (LFS), there was no difference and similar efficacy between the concomitant arm and the induction arm, and both arms had statistically significantly better outcomes than the radiation therapy alone group. No differences in overall survival, late toxicity, or speech and swallowing functionality were demonstrated.

The benefits of adjunctive docetaxel to cisplatin plus 5-fluorouracil as an induction chemotherapy for patients with loco-regionally advanced, unresectable disease were demonstrated in the TAX 323 study (7). Patients in the TPF group had a statistically significant 27% reduction in mortality ($P = .02$), improved median overall survival of 4.3 months, and an absolute increase in three-year survival of 10.9%. In a recent short-term health-related quality-of-life (HRQOL) update based on the TAX 323 study (16), the TPF regimen showed a trend towards improved global HRQOL compared with the PF arm. The mean difference between the treatment arms at six months, after the end of RT, was 9.5 points, which was very close to the clinically meaningful change of 10 points and was statistically significant ($P = .0092$). Unfortunately, compliance was too low to draw definitive conclusions. The TAX 324 randomized phase III study evaluated the longer-term benefits of three cycles of TPF as an induction chemotherapy (docetaxel 75 mg/m^2, followed by intravenous cisplatin 100 mg/m^2 plus fluorouracil 1000 mg/m^2 per day, administered as a continuous 24-hour infusion for 4 days) compared with three cycles of PF (intravenous cisplatin 100 mg/m^2, followed by fluorouracil 1000 mg/m^2 per day as a continuous 24-hour infusion for 5 days) given to patients with stage III or IV squamous cell carcinoma of the head or neck. Both groups also then received seven weeks of chemoradiotherapy with concomitant weekly carboplatin (area under the curve = 1.5) (17). After a median follow-up of 72.2 months, five-year overall survival was statistically significantly better after treatment with TPF vs PF (52% vs 42%, HR = 0.74, 95% CI = 0.58 to 0.94). Median overall survival and progression-free survival rates were statistically significantly better in patients who received the TPF regimen (70.6 vs 34.8 months, 95% CI = 49.0 to 89.0, $P = .014$; 38.1 vs 13.2 months; HR = 0.75, 95% CI = 0.60 to 0.94, $P = .0011$, respectively). However, in a Spanish phase III trial, Hitt et al. (18) did not confirm this result. After a short follow-up of approximately 23 months, they found no statistical difference in terms of progression-free survival and time to treatment failure between induction chemotherapy with TPF followed by chemoradiotherapy with cisplatin, induction chemotherapy with PF followed by chemoradiotherapy with cisplatin, or chemoradiotherapy with cisplatin alone. This failure may have been because of a lack of power in the study's design and the short follow-up period.

Another approach for organ preservation has been to alternate chemotherapy and radiotherapy schedules (19). Alternating chemotherapy with PF and radiation therapy vs induction chemotherapy with PF followed by radiation therapy for larynx and hypopharynx cancers did not show any statistical differences regarding outcomes, larynx preservation, or toxicity. Lower doses of chemotherapy, radiation therapy, and a split-course layout may have contributed to this negative result. The absence of an effect from the induction chemotherapy with PF and the benefit of concurrent chemotherapy to improve overall survival, loco-regional control, and larynx preservation rate were consistent with a previous meta-analysis on chemotherapy given for head-and-neck cancer and with updated data (5,20–22).

More recently, three meta-analyses have confirmed the superiority of an induction chemotherapy by adding taxane (T) to cisplatin (P) and 5-fluorouracil (F) (23–25). Blanchard et al. (25) concluded in one of these meta-analyses, which included five randomized trials representing a total of 1772 patients, that the TPF induction regimen was superior to PF induction regarding overall survival, with an absolute benefit at five years of 7.4% (from 35.0% to 42.4%) (HR = 0.79, 95% CI = 0.70 to 0.89, $P < .001$), improved progression-free survival (HR = 0.78, 95% CI = 0.60 to 0.87, $P < .001$), decreased loco-regional failure (HR = 0.79, 95% CI = 0.66 to 0.94, $P = .007$), and decreased distant failure (HR = 0.63, 95% CI = 0.45 to 0.89, $P = .009$), with no interactions between treatment effects and the patients' covariates, including tumor stage and primary site.

Our long-term follow-up data confirm the preliminary results of the GORTEC 2000–01 study. An induction chemotherapy with TPF increased the larynx preservation rate and larynx dysfunction–free survival for patients with a resectable stage III or IV larynx or hypopharynx invasive squamous cell carcinoma when compared with the PF regimen. When the larynx preservation approach using induction chemotherapy is chosen, the TPF regimen should be recommended, followed by radiation therapy. However, improvement in overall survival, disease-free survival, and loco-regional control were not demonstrated with the TPF regimen vs the PF regimen.

Funding

GORTEC – French Head and Neck Oncology Radiotherapy Group.

Notes

The sponsors had no role in the study design, data collection or analyses, the interpretation of the results, the preparation of the manuscript, or the decision to submit the manuscript for publication.

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. The Departement of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1685–1690.
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(13):890–899.

Downloaded from http://jnci.oxfordjournals.org/ by guest on December 17, 2015

3. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol*. 1998;34(3):224–228.
4. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2091–2098.
5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355(9208):949–95.
6. Pointreau Y, Atean I, Fayette J, et al. Induction chemotherapy in head and neck cancer: a new paradigm. *Anticancer Drugs*. 2011;22(7):613–620.
7. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1695–1704.
8. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1705–1715.
9. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(7):498–506.
10. Lefebvre J-L, Ang KK, Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1293–1303.
11. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–1346.
12. Lefebvre J-L, Ang KK, Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary. *Head Neck*. 2009;31(4):429–441.
13. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(8):1592–1599.
14. Lefebvre J-L, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2708–2714.
15. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):845–852.
16. Van Herpen CML, Mauer ME, Mesia R, et al. Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323). *Br J Cancer*. 2010;103(8):1173–1181.
17. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):153–159.
18. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):216–225.
19. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 Randomized Trial on Larynx Preservation Comparing Sequential vs Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(3):142–152.
20. Pignon J-P, le Maître A, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2 Suppl):S112–S114.
21. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. 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.
22. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33–40.
23. Qin H, Luo J, Zhu Y-P,et al. Combination of taxanes, cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: a meta-analysis. *Plos One*. 2012;7(12):e51526.
24. Perl G, Ben-Aharon I, Popovtzer A, et al. Addition of Taxane to Induction Therapy in Head and Neck Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chemotherapy*. 2014;59(6):435–440.
25. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2854–2860.
26. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567–578.
27. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):853–859.
28. Petrelli F, Coinu A, Riboldi V, et al. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol*. 2014;50(11):1041–1048.

Downloaded from http://jnci.oxfordjournals.org/ by guest on December 15, 2015

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

JANORAY Guillaume

53 pages – 6 tableaux – 4 figures

Résumé :

Introduction : l'objectif de l'essai GORTEC 2000-01 était de comparer l'efficacité et la toxicité à long terme de la chimiothérapie d'induction par cisplatine (P), 5-fluorouracile (F) ± docetaxel (T) dans une objectif de préservation laryngée.
Méthodes: Les patients opérables atteints de carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx de stade III ou IV, éligibles à une laryngectomie totale, ont été randomisés pour recevoir trois cycles de chimiothérapie d'induction par PF ou TPF, suivi d'une radiothérapie chez les patients répondeurs. L'objectif principal était la préservation laryngée à 3 ans. Les objectifs secondaires étaient la préservation d'un larynx fonctionnel, la survie globale, la survie sans maladie, le contrôle locorégional, les causes de décès et la toxicité tardive. Les survies ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier. Les tests statistiques étaient bilatéraux, avec une puissance de 80% et un risque alpha < 5%.
Résultats: 213 patients ont été traité avec un suivi médian de 105 mois. Les taux de préservation laryngée à 5 et 10 ans sont de 74.0% (IC 95%, 0.64–0.82) vs. 58.1% (IC95%, 0.47–0.68) et 70.3% (IC95%, 0.58–0.8) vs. 46.5% (IC95%, 0.31–0.63), (P = .01) respectivement dans les bras TPF et PF. Les taux de préservations d'un larynx fonctionnel à 5 et 10 ans sont de 67.2% (IC95%, 0.57–0.76) vs. 46.5% (IC95%, 0.36–0.57) et 63.7% (IC95%, 0.52–0.74) vs. 37.2% (IC95%, 0.24–0.52) (P = .001), respectivement dans les bras TPF et PF. La survie globale, la survie sans maladie et le contrôle locorégional n'étaient pas statistiquement augmentés dans le bras TPF. Il y avait statistiquement moins de toxicité tardive du larynx de grade 3-4 dans le bras TPF par rapport au bras PF (9.3% vs. 17.1%, g-test, P = .038).
Conclusion: Le suivi à long terme confirme que la chimiothérapie d'induction par TPF améliore la préservation laryngée et la préservation d'un larynx fonctionnel. Lorsqu'une approche de préservation laryngée par chimiothérapie d'induction est choisie, l'association docetaxel, cisplatine et 5-fluorouracile doit être recommandé, suivi d'une radiothérapie.

Mots clés :

cancer localement avancé de la tête et du cou, préservation laryngée, dysfonction laryngée, radiothérapie, qualité de vie, résultats à long terme.

Jury :

Président de Jury : Pr LINASSIER Claude, PUPH, CHRU TOURS

Membres du jury : Pr CALAIS Gilles, PUPH, CHRU TOURS
Pr MORINIERE Sylvain, PUPH, CHRU TOURS
Dr CHAPET Sophie, PH, CHRU TOURS
Dr RUFFIER-LOUBIERE Amandine, PH, CHRU TOURS
Dr GARAUD Pascal, D.Sc., CHRU TOURS

Date de la soutenance : 25/03/2016