

RAPPORT FINAL

Etude de phase II évaluant une radiothérapie – chimiothérapie + cetuximab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé et de mauvais pronostic après chirurgie complète.

- PROTOCOLE ERBITUX ORL -

(AACER : Association Adjuvante de Cisplatine et Erbitux avec Radiothérapie)

N° Eudract 2007-004384-22

Promoteur :
Directeur Général
Pr José SANTINI
Centre Antoine Lacassagne
33 avenue de Valombrose
06189 NICE CEDEX 2



Investigateur Coordonnateur :
Dr Frédéric PEYRADE
Département d'Oncologie Médicale
Centre Antoine Lacassagne
33 avenue de Valombrose
06189 NICE CEDEX 02

☎ 04-92-03-10-22 - 📠 04-92-03-10-30
Email : frederic.peyrade@nice.unicancer.fr

Version n° 1.0 du 2 mai 2014

PROTOCOLE ERBITUX ORL

Etude de phase II évaluant une radiothérapie - chimiothérapie + cetuximab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé et de mauvais pronostic après chirurgie complète.

Nom du traitement expérimental : Association radiothérapie - chimiothérapie + cetuximab.

Indication étudiée : cancers ORL de mauvais pronostic après chirurgie complète.

Schéma d'étude : Etude de phase II multicentrique ouverte et non randomisée.

Promoteur

Centre Antoine Lacassagne
33 avenue de Valombrose
06189 NICE CEDEX 2

Numéro d'identification du protocole : 2007-004384-22

Phase de développement de l'étude : Phase II

Date de début de l'étude : Premier patient de l'étude inclus le 03/04/2008.

Date de fin d'étude : 30/08/2013 (déclaration de fin d'étude aux autorités en date du 07/10/2013).

Investigateur Coordonnateur

Dr Frédéric PEYRADE

Département d'Oncologie Médicale
Centre Antoine Lacassagne
33 avenue de Valombrose
06189 NICE CEDEX 02

☎ 04-92-03-10-22 - 📠 04-92-03-10-30

Email : frederic.peyrade@nice.unicancer.fr

Chef de projet

Christine LOVERA

Cadre Bureau d'Etudes Cliniques
Centre Antoine-Lacassagne
33, avenue de Valombrose
06189 NICE CEDEX 2

☎ 04-92-03-16-18 - 📠 04-92-03-10-30

Email : christine.lovera@nice.unicancer.fr

Le Centre ANTOINE-LACASSAGNE, promoteur, déclare que le rapport final relatif à la recherche biomédicale intitulée « **Etude de phase II évaluant une radiothérapie - chimiothérapie + cetuximab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé et de mauvais pronostic après chirurgie complète** » a été élaboré conformément au Code de la Santé Publique article 1121-1 et suivants, à ses décrets et arrêtés en vigueur et aux Bonnes Pratiques Cliniques du 24 novembre 2006, y compris en ce qui concerne l'archivage des documents.

Sommaire

1	ASPECTS ETHIQUES	4
2	ASPECTS ADMINISTRATIFS	4
2.1	STRUCTURE ADMINISTRATIVE	4
2.2	LISTE DES INVESTIGATEURS	5
3	PRESENTATION DE L'ETUDE	7
3.1	INTRODUCTION : RATIONNEL DE L'ETUDE	7
3.2	OBJECTIFS DE L'ESSAI	8
3.3	CRITERES D'ELIGIBILITE	9
4	DEROULEMENT DE L'ETUDE	10
4.1	PLAN D'INVESTIGATION ET AMENDEMENTS AU PROTOCOLE	10
4.2	CHRONOLOGIE DES INCLUSIONS ET FIN D'ETUDE	10
4.3	DEVIATION AU PROTOCOLE	10
5	PRESENTATION DES RESULTATS DE L'ETUDE	11
5.1	DESCRIPTION DE LA POPULATION TOTALE DE L'ETUDE	11
5.1.1	REPARTITION DES PATIENTS	11
5.1.2	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION TOTALE DES PATIENTS INCLUS	12
5.1.3	DESCRIPTION DE L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT DE L'ETUDE	13
5.2	OBJECTIF PRINCIPAL	14
5.3	OBJECTIFS SECONDAIRES	15
5.3.1	ANALYSER LA SURVIE GLOBALE	15
5.3.2	EVALUER LA TOLERANCE DU CETUXIMAB	16
5.3.3	EVALUER LA QUALITE DE VIE	17
6	CONCLUSIONS	20
7	CIRCUIT D'APPROBATION	20
8	BIBLIOGRAPHIE	21
9	ANNEXES	23
9.1	LETTRE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE	24
9.2	RAPPORT STATISTIQUE	26

1 ASPECTS ETHIQUES

Le protocole « Etude de phase II évaluant une radiothérapie - chimiothérapie + cetuximab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé et de mauvais pronostic après chirurgie complète » a fait l'objet d'un avis favorable de l'ANSM le 5 décembre 2007 et du CPP Sud Méditerranée V de Nice en date du 5 octobre 2007.

Les modifications substantielles n°1, n°2, n°3, n°4, n°5, n°6, n°7, n°8, n°9 et n°10 ont été approuvées par les autorités compétentes en date du 3/07/2008, 17/10/2008, 6/05/2009, 23/07/2009, 10/12/2009, 16/03/2010, 7/07/2010, 5/11/2010, 16/02/2011 et du 01/06/2011, respectivement.

Le Centre ANTOINE-LACASSAGNE, promoteur, déclare que l'essai « Etude de phase II évaluant une radiothérapie - chimiothérapie + cetuximab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé et de mauvais pronostic après chirurgie complète » a été conduit conformément au Protocole, au Code de la Santé Publique article 1121-1 et suivants, à ses décrets et arrêtés en vigueur et aux Bonnes Pratiques Cliniques du 24 novembre 2006, selon les principes éthiques de la déclaration d'Helsinki. La procédure d'obtention du consentement par les patients et une copie de la note d'information et du consentement sont fournies en annexe 1.

2 ASPECTS ADMINISTRATIFS

2.1 Structure administrative

Investigateur Coordonnateur Dr. Frédéric PEYRADE	Département d'Oncologie Médicale Centre Antoine LACASSAGNE	Tel : 04-92-03-10-22 Fax : 04 92 03 10 30 Email : frederic.peyrade@nice.unicancer.fr
Chef de Projet Christine LOVERA	DRIS Direction de la Recherche, Innovation, et Statistiques Centre Antoine LACASSAGNE	Tel : 04 92 03 16 18 Fax 04 92 03 10 30 Email : christine.lovera@nice.unicancer.fr
ARC Promoteur Béatrice DECLERC		Tel : 04 92 03 16 62 Fax : 04 92 03 10 30 Email : antoine.frangeul@nice.unicancer.fr
Biostatisticien Méthodologiste Dr Emmanuel CHAMOREY		Tel : 04 92 03 15 29 Fax : 04 92 03 10 30 Email : emmanuel.chamorey@nice.unicancer.fr
Data Management Yann CHATEAU		Tel : 04 92 03 16 79 Fax : 04 92 03 10 30 Email : yann.chateau@nice.unicancer.fr
Pharmacovigilance Christine LOVERA Envoi des notifications		Unité de Pharmacovigilance de la DRIS Tel : 04 92 03 16 18 Fax 04 92 03 10 30 christine.lovera@nice.unicancer.fr

2.2 Liste des investigateurs

N°	Promoteur	Investigateur principal (IP) Investigateurs associés (IA)
1	Centre Antoine Lacassagne Représenté par son directeur général Professeur José SANTINI	Docteur Frédéric PEYRADE (IP) Docteur Philippe FOLLANA (IA) Docteur Olivier DASSONVILLE (IA) Docteur Gilles POISSONNET (IA) Docteur Alexandre BOZEC (IA) Docteur Karen BENEZERY (IA)

Centres Investigateurs		Investigateur principal (IP) Investigateurs associés (IA)
N° 2	Centre Azuréen de Cancérologie 1, place du Docteur Jean Luc Broquerie 06250 MOUGINS	Docteur Eric TEISSIER (IP) Docteur Sabine RIEUL (IA)
N° 3	Centre Hospitalier de DRAGUIGNAN Route Montferrat 83300 Draguignan	Docteur Hervé LECAER (IP) Docteur Catherine SCAVENNEC (IA) Docteur Astrid PULTRINI (IA)
N° 4	Centre Hospitalier de Cannes - Louis NOUVEAU - Service ORL 15, avenue des BROUSSAILLES 06400 CANNES	Docteur Michel BELTRAN (IP)
N° 5	Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes Place Professeur Robert Debré 30029 NIMES CEDEX 9	Docteur Benjamin LALLEMANT (IP) Docteur Guillaume CHAMBON (IA)
N° 6	Centre Hospitalier DUCHENNE Allée Jacques MONOD 62231 BOULOGNE SUR MER	Docteur Abdelkader BERNOU (IP)
N° 7	HOPITAL FONT-PRE 1208 avenue du Colonel PICOT, BP 1412 83056 TOULON Cedex	Docteur Pierre NOUYRIGAT (IP) Docteur Jean Pierre ESTERNI (IA)
N° 8	Centre Hospitalier d'Orléans	
N° 9	AP HM HOPITAL DE LA TIMONE MARSEILLE	Docteur Cédric MERCIER (IP) Docteur Danielle BAGHARRY (IA)
N° 10	CHU DE GRENOBLE BP 213 38043 GRENOBLE CEDEX	Docteur Christian RIGHINI (IP) Docteur Michel BOLLA Docteur Rym LOUZANI BOUHROUM Docteur Violaine NENEYTON Docteur Isabelle GABELLE FLANDIN
N° 11	Centre LEONARD DE VINCI Oncologie et Radiothérapie Route de CAMBRAI 59187 DECHY	Docteur Damien CARLIER Docteur Franck DARLOY

Comité de Rédaction

Docteur Philippe FOLLANA
Docteur Frédéric PEYRADE
Docteur Olivier DASSONVILLE
Docteur Gilles POISSONNET
Docteur Alexandre BOZEC
Docteur Karen BENEZERY
Docteur René-Jean BENSADOUN
Docteur Anne SUDAKA
Docteur Gérard MILANO
Docteur Marie-Christine ETIENNE-GRIMALDI

Comité scientifique

Docteur Philippe FOLLANA
Docteur Frédéric PEYRADE
Docteur Alexandre BOZEC
Docteur Karen BENEZERY
Docteur Gérard MILANO
Docteur Marie-Christine ETIENNE-GRIMALDI

3 PRESENTATION DE L'ETUDE

3.1 Introduction : rationnel de l'étude

Les cancers de la tête et du cou.

Dans la population mondiale, tous sexes confondus, les cancers de la tête et du cou se situent au sixième rang en termes d'incidence. En France, le nombre de nouveaux cas de cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx est estimé à environ 18 000 par an avec une majorité de lésions localement avancées (Hill C. 2005).

Les principaux facteurs de risque de ces cancers sont la consommation d'alcool et de tabac.

Malgré les progrès thérapeutiques effectués lors des 20 dernières années moins de la moitié des malades opérés d'une tumeur localement avancée sera en vie à 5 ans (Laramore GE et al, 1992). Le risque de rechute est particulièrement élevé en cas d'atteinte ganglionnaire, de rupture capsulaire, de marges de résection microscopiques envahies, d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques, d'engainements péri-nerveux (Olsen KD et al, 1994 et Bernier J. et al, 2006). La récurrence est principalement loco-régionale chez 30% des malades mais survient également de manière non négligeable à distance dans 25% des cas (Seiwert TY et al. 2005).

En cas de mauvais pronostic du cancer ORL, il a été montré que seulement 53% des malades opérés sont en vie à 5 ans, avec le traitement de référence ; association adjuvante de radiothérapie et de chimiothérapie par Cisplatine. Il a également été observé que si le contrôle local semble être amélioré par ce traitement combiné, 30% de malades vont présenter une récurrence loco-régionale de leur néoplasie.

Bien que ces résultats soient très encourageants, de nouvelles voies thérapeutiques nécessitent d'être explorées afin d'améliorer la prise en charge de ces cancers, notamment avec le développement des biothérapies ciblées.

Justification de l'ajout du Cetuximab au traitement par radiochimiothérapie.

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique de la sous-classe des IgG1 dérivé à l'origine d'une lignée cellulaire de myélome murin. Le cetuximab bloque la liaison de l'EGF et du TGF α à l'EGFR et inhibe ainsi l'activation du récepteur tyrosine kinase. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, qui pourrait entraîner une régulation négative de l'EGFR (Waksal et al, 1999).

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une glycoprotéine transmembranaire de la famille des récepteurs de facteurs de croissance à tyrosine kinase, qui est anormalement surexprimée par de nombreux types de cancers et notamment chez 92 % des cancers de la tête et du cou (Al-Kasspoles et al, 1993; Grandis et al, 1993). Le pronostic pour la plupart de ces cancers est pauvre s'ils ne sont pas diagnostiqués précocement et les thérapies sont limitées pour les tumeurs avancées. De plus, la surexpression de l'EGFR s'est révélée être un facteur indépendant de mauvais pronostic dans de nombreuses études cliniques (Dassonville O et al, 1993 ; Rubin Grandis J et al, 1998 ; Ang KK et al, 2004 ; Eriksen JG et al, 2004).

Dans une étude préliminaire de phase I l'association de radiothérapie et de Cetuximab chez des malades atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé était bien tolérée et tous les patients évalués présentaient une réponse soit complète, soit partielle (Robert F et al, 2001). La dose hebdomadaire recommandée en association avec la radiothérapie était de 250 mg/m² après une dose de charge.

Sur ces bases, un essai de phase III a comparé une radiothérapie seule à une combinaison de radiothérapie et de Cetuximab (Bonner JA et al, 2006). 424 malades porteurs d'un carcinome ORL localement avancé non opéré ont été randomisés. Le Cetuximab était

débuté une semaine avant la radiothérapie avec une dose de charge de 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire de manière concomitante à l'irradiation. L'ajout de Cetuximab améliorait significativement la survie sans récurrence (24,4 versus 14,9 mois) et la survie globale (49,3 versus 29,3 mois). L'incidence des toxicités de grade \geq 3 incluant les mucites n'était pas modifiée à l'exception des rashs acnéiformes et des réactions d'hypersensibilité strictement spécifiques au Cetuximab.

Shin DM a démontré dans une étude de phase I que la combinaison de Cetuximab (400 mg/m² en dose de charge puis 250 mg/m² hebdomadaire) et de Cisplatine était faisable et efficace avec 6 réponses majeures sur 9 malades évalués (Shin DM et al, 2001). Ces données préliminaires ont été confirmées par 2 études de phase II évaluant l'intérêt de cette association chez des malades atteints de néoplasies métastatiques ou récidivantes. Les taux de réponse variaient de 9 à 20% et les taux de contrôle de la maladie de 51 à 76% chez des patients prétraités (Herbst RS et al, 2005 et Baselga J et al, 2005). Il est important de noter que le Cisplatine était dans la majorité des cas administré toutes les 3 semaines à la dose de 75 mg/m².

Une étude de l'Eastern Cooperative Oncology Group a comparé de manière prospective un traitement par Cisplatine plus placebo versus Cisplatine plus Cetuximab chez 121 patients atteints d'un carcinome épidermoïde récidivant ou métastatique (Burtneess B et al, 2005). L'addition de Cetuximab au Cisplatine augmentait significativement le taux de réponse de 9 à 22%. Cependant même s'il existait une tendance à l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale celle-ci n'atteignait pas le seuil de la significativité, probablement du fait des faibles effectifs de cette étude. A noter que le profil de toxicité du Cisplatine n'était pas modifié par le Cetuximab.

Une étude pilote de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de cette triple association chez des malades porteurs de néoplasies ORL évoluées non opérées ou récidivantes a été récemment publiée (Pfister DG et al, 2006). L'essai a malheureusement dû être interrompu après inclusion de 22 patients suite à la survenue d'effets indésirables graves chez 5 d'entre eux. Toutefois ces effets secondaires ne peuvent être imputés au cetuximab de manière certaine et les données d'efficacité sont très encourageantes avec une survie sans progression à 3 ans de 56%. Les toxicités constatées pourraient être expliquées par l'utilisation dans 2/3 des cas d'une radiothérapie accélérée et de Cisplatine à une dose élevée de 100 mg/m² chez des malades porteurs dans leur grande majorité de tumeurs de stade IV.

En se basant sur l'hypothèse qu'une radio-polychimiothérapie pourrait réduire le risque de récurrence postopératoire chez des malades avec facteurs de risque nous avons mené une étude de phase II évaluant l'addition du Cetuximab au schéma de référence par radiochimiothérapie.

Le bénéfice attendu est une augmentation de la survie sans récurrence à 2 ans, une amélioration du contrôle loco-régional, une diminution de la fréquence des métastases à distance et ainsi une amélioration de la survie globale des malades présentant un cancer ORL localement évolué. Si les résultats en termes de tolérance et de contrôle tumoral à 2 ans sont conformes aux hypothèses de départ, une étude de phase III randomisée pourrait débiter afin de comparer une radiochimiothérapie à une radiochimiothérapie + Cetuximab en situation adjuvante.

3.2 Objectifs de l'essai

Objectif principal

Evaluation de la survie sans récurrence à 2 ans d'une radiochimiothérapie avec cetuximab en post-opératoire dans les cancers de la tête et du cou de mauvais pronostic après résection chirurgicale macroscopiquement complète.

Objectifs secondaires

- Evaluer la qualité de vie par analyse des réponses à l'auto-questionnaire H&N 35,
- Evaluer la tolérance du cetuximab,
- Analyser la survie globale,
- Analyse des polymorphismes germinaux des gènes potentiellement liés à la pharmacodynamie de l'association cetuximab-Cisplatine-Radiothérapie.

3.3 Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion et de non inclusion pour cette étude ont été les suivants :

Critères d'Inclusion :

- Age supérieur à 18 ans,
- Patient atteint d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé,
- Exérèse chirurgicale macroscopiquement complète,
- Présence d'au moins un des facteurs de mauvais pronostic suivant après exérèse :
 - o Résection microscopique incomplète et N+
 - o Plus de 2 N+ si résection microscopique complète et/ou au moins un ganglion métastatique en rupture capsulaire
 - o Présence d'embols vasculaires et/ou lymphatiques
 - o Présence d'au moins 2 engainements péri-nerveux
 - o Marges chirurgicales envahies et lésion classée pT4
- Bilan d'évaluation réalisé moins de 6 semaines avant le traitement,
- Performance Status inférieur ou égal à 2,
- Neutrophiles $>1500 /\text{mm}^3$; plaquettes $>100\ 000/\text{mm}^3$; Hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$,
- Créatinine sérique < 1.25 fois la limite supérieure normale et/ou clearance de la créatinine $> 55 \text{ ml/min}$ (calculée par la méthode de Cockcroft),
- Bilirubine < 1.5 fois la limite supérieure normale,
- Consentement éclairé signé,
- Contraception efficace (orale et mécanique) si femme non ménopausée ; tout patient en âge de procréer doit être soumis à une contraception efficace (orale et/ou mécanique),
- Bénéficiaire d'une assurance maladie.

Critères de non inclusion :

- Présence de métastase(s),
- Antécédent d'irradiation de la tête et du cou,
- Tout traitement antérieur (excepté la chirurgie) pour ce cancer ou un autre cancer de la tête et du cou,
- Femme enceinte ou allaitante,
- Impossibilité de suivi régulier pour des raisons psychologiques, sociales ou géographiques,
- Insuffisance cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire grave et invalidante,
- Coronaropathie ou infarctus myocardique datant de moins de 1 an, trouble du rythme cardiaque non contrôlé,
- Pathologie sérieuse et évolutive sous décision de l'investigateur,
- Hypersensibilité sévère connue au cisplatine ou à un de ses excipients,

- Hypersensibilité sévère connue au Cetuximab ou à un de ses excipients,
- Participation à tout autre essai thérapeutique médicamenteux dans les trois derniers mois,
- Antécédent d'autre pathologie maligne diagnostiquée au cours des 5 dernières années à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou d'un cancer du col utérin in situ.

4 DEROULEMENT DE L'ETUDE

4.1 Plan d'investigation et amendements au protocole

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, ouverte et non randomisée évaluant une radiothérapie-chimiothérapie + Cetuximab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé et de mauvais pronostic après chirurgie complète.

Ce protocole a fait l'objet d'un avis favorable de l'ANSM le 5 décembre 2007 et du CPP Sud Méditerranée V de Nice en date du 5 octobre 2007.

A noter qu'une dizaine de modifications substantielles a eu lieu au cours de l'étude. Parmi les changements majeurs on retrouve:

- L'investigateur coordonnateur, le Dr FOLLANA, a été remplacé par le Dr PEYRADE,
- Un critère d'inclusion a été complété : au facteur de mauvais pronostic « plus de 2N+ si résection microscopiquement complète » a été ajouté « et/ou au moins un ganglion en rupture capsulaire »,
- L'ouverture de 5 nouveaux centres investigateurs et la suppression d'un centre,
- La période des inclusions a été prolongée pour une durée de 1 an à 2 reprises, résultat d'une courbe d'inclusion très en-deçà de la courbe théorique,
- Arrêt prématuré des inclusions au 1 juin 2011 du fait d'un rythme de recrutement des patients trop faible.

4.2 Chronologie des inclusions et fin d'étude

La période des inclusions s'est déroulée du 03/04/2008 au 23/05/2011, avec un arrêt prématuré du fait d'un rythme de recrutement des patients trop faible. Sur les 66 patients initialement attendus, 45 patients ont finalement été inclus.

La déclaration de fin de recherche a été faite auprès de l'ANSM et du CPP Sud Méditerranée V en date du 7 octobre 2013.

Le rapport statistique a été remis, validé par le biostatisticien responsable de l'unité UEB et l'investigateur principal, le 28 janvier 2014 au chef de projet en vue de la rédaction du rapport final dont le résumé est à remettre aux autorités compétentes avant le 7 octobre 2014 (Délai réglementaire de 1 an suivant la déclaration de la fin de la recherche).

4.3 Déviations au protocole

Au cours de cette étude, il est à reporter les déviations suivantes:

- La date du consentement éclairé, d'un patient (05-02) du centre 5 de Nîmes, était postérieure à la date de la réalisation de la première injection du traitement de l'essai. Une demande de rectification avec la réalisation d'une note certifiée par le patient et l'investigateur stipulant que l'information avait bien été donnée de manière orale avant le traitement a été demandée par le promoteur

- Des lots de Cetuximab commerciaux ont été utilisés au cours du traitement pour 3 patients (05-01, 05-03 et 10-01),
- Une absence de facteur de mauvais pronostic pour le patient 01-16,
- Pour 11 patients sur les 45 inclus, le PS n'a pas été relevé à la baseline (24.4%), comme requis dans les critères d'inclusion
- Des traitements administrés de manière non conforme au schéma protocolaire de l'étude (patients 01-04, 01-26 et 10-01),
- Les prélèvements de pharmacogénétiques n'ont pas été réalisés pour 7 patients signataires du consentement optionnel.

D'autres déviations ont également été retrouvées sur l'ensemble de l'étude et des centres, notamment :

- Des délais protocolaires de réalisation d'examens d'imagerie, bilans cardiaques, chirurgie ou bilans biologiques non respectés,
- Des données sources (bilans biologiques, signes vitaux, PS, traitements concomitants...) non disponibles.

5 PRESENTATION DES RESULTATS DE L'ETUDE

5.1 Description de la population totale de l'étude

5.1.1 Répartition des patients

La répartition des 45 inclusions entre les différents centres recruteurs est présentée dans le tableau suivant (Tableau 1), à savoir :

- 28 patients pour le centre Antoine-Lacassagne de Nice (centre 1),
- 6 patients pour le centre hospitalier Universitaire de Grenoble (centre 10),
- 4 patients pour le centre de Nîmes (centre 5),
- 3 patients pour le centre hospitalier de Draguignan (centre 3),
- 2 patients pour le centre Leonard de Vinci de Cambrai (centre 11),
- 1 patient pour le centre hospitalier Universitaire de la Timone de Marseille (centre 9),
- 1 patient pour le centre hospitalier Font-Pré de Toulon (centre 7).

Tableau 1 : Répartition des patients par centre.

Centre	Fréquence	Pourcentage
Centre Antoine Lacassagne	28	62.3
Centre hospitalier de Draguignan	3	6.7
Centre hospitalier Universitaire de Nîmes	4	8.9
Hôpital de Font-Pré	1	2.2
AP-HP	1	2.2
Centre hospitalier Universitaire de Grenoble	6	13.3
Centre Leonard de Vinci	2	4.4

Parmi les 28 patients inclus au centre Antoine-Lacassagne, 59 patients ont été screenés dont 31 n'étaient pas éligibles pour participer à l'étude pour les raisons suivantes :

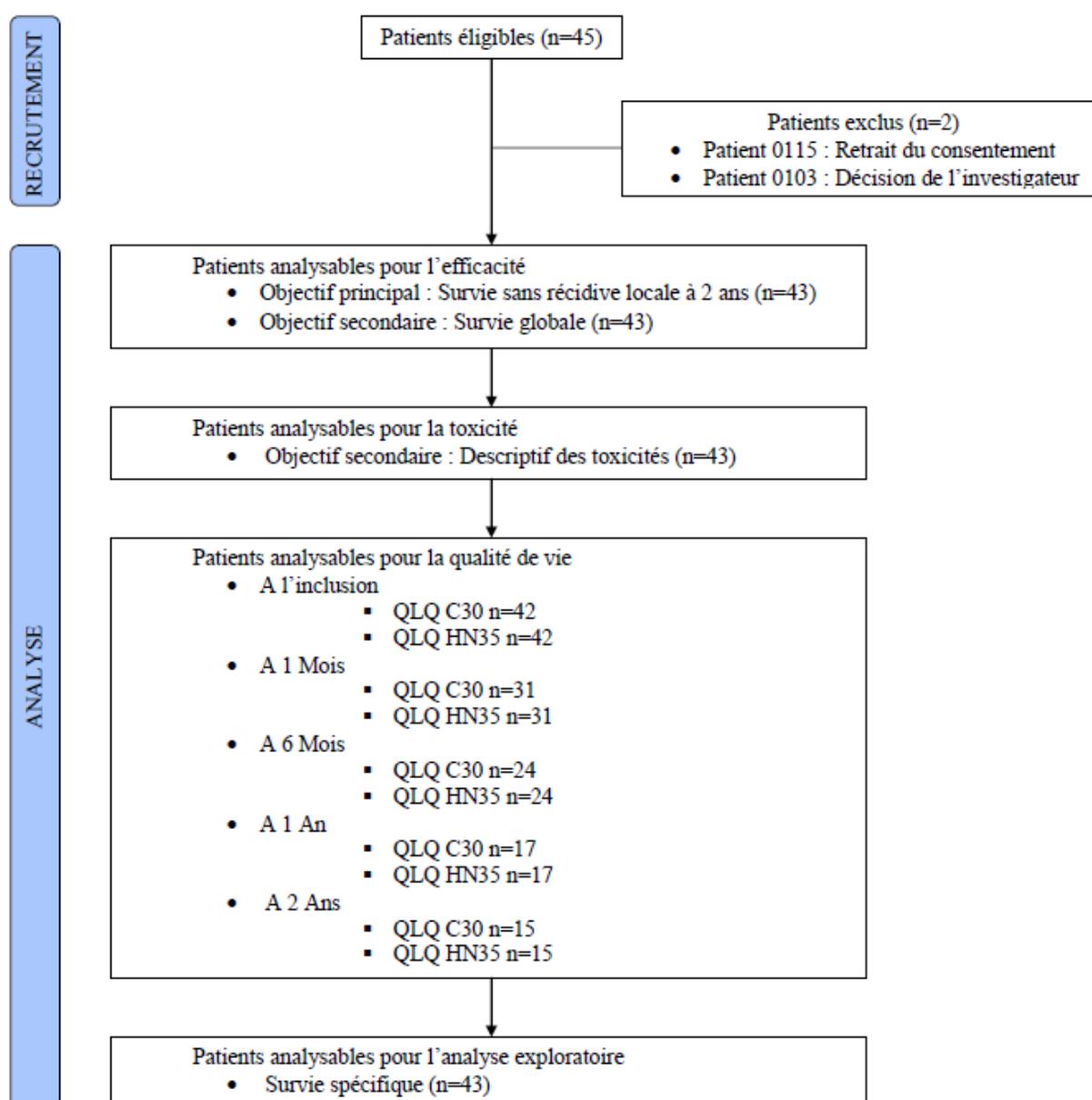
- 29 % (9 pts) des 31 patients non inclus ont refusé de participer,
- 13 % (4 pts) présentaient un état général insuffisant,
- 10 % (3 pts) dont le délai avec la chirurgie était trop important, voir pour un patient une absence de chirurgie (seulement un curetage),

- 6 % (2 pts) avaient un antécédent de radiothérapie,
- 23 % (7 pts) n'ont pu être inclus pour les raisons suivantes ; pas de primitif retrouvé, pas de domicile fixe, charge virale détectable, pas de marges chirurgicales envahies, coronaropathie, métastase pulmonaire, rechute,
- 19 % (6 pts) pour lesquels la raison n'est pas précisée.

5.1.2 Caractéristiques de la population totale des patients inclus

La population totale des patients inclus dans l'étude comprend 45 patients, et est décrite dans la figure 1 ci-dessous.

Figure 1 : Description de la population globale de l'étude.



Sur les 45 patients inclus, 2 patients ont été exclus de l'analyse statistique : 1 patient (01-03) pour lequel aucune administration de cisplatine n'a été réalisée (seule la dose de

charge de Cetuximab a été administrée) et 1 patient (01-15) suite à un retrait de consentement en début de traitement.

Au final, 43 patients étaient analysables pour l'objectif principal de l'étude.

Les 45 patients respectaient la plupart des critères d'éligibilité (critères d'inclusion et de non-inclusion) : cf paragraphe

L'analyse descriptive de ces 45 patients montre une population représentés majoritairement par des hommes (78%) pour 22 % de femmes, avec une moyenne d'âge de 56 ± 11 ans. Globalement, le score du PS était compris entre 0 (53%) et 1 (44%), et les localisations de la tumeur primaire étaient principalement retrouvées au niveau de la cavité buccale (58%), ainsi qu'au niveau de l'oropharynx (49%), les localisations au niveau de l'hypopharynx et du larynx étant bien moins fréquentes (respectivement 9% et 11%).

Les facteurs de mauvais pronostic étaient répartis comme suit :

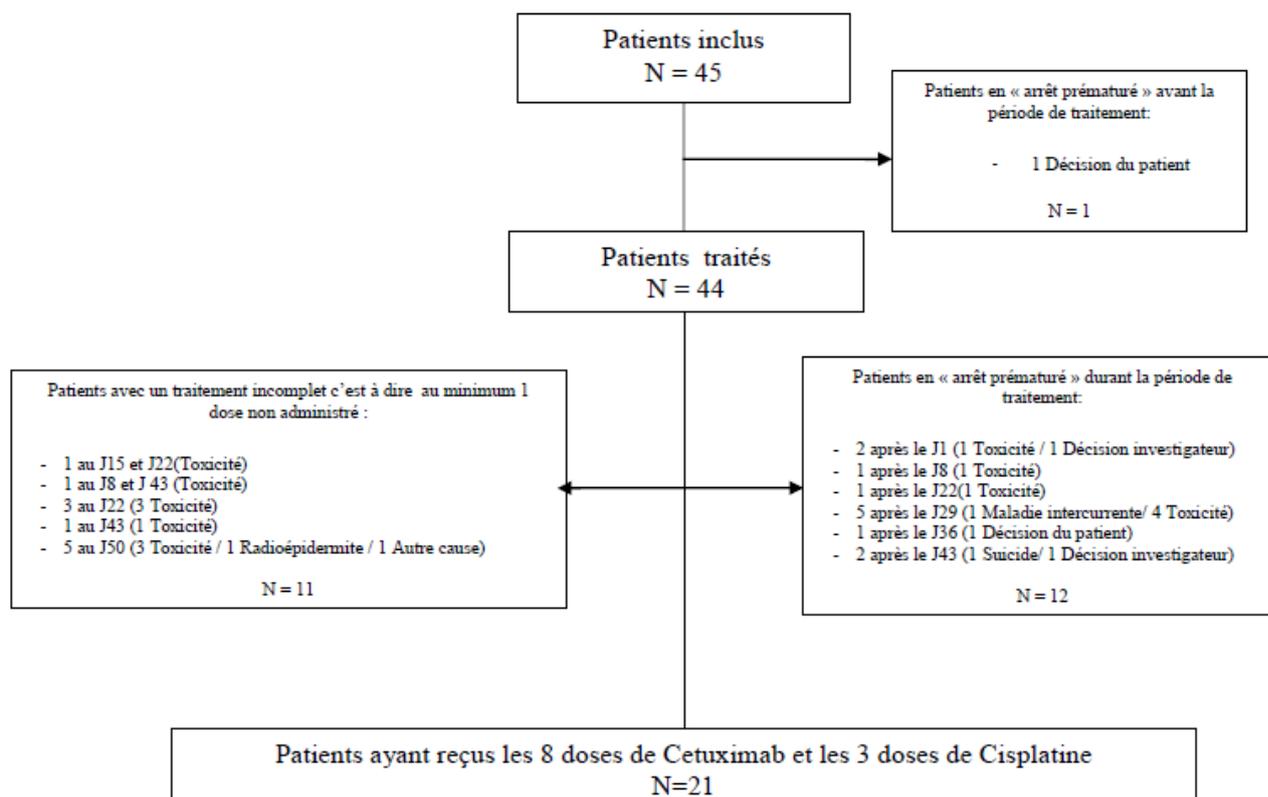
- 16% de résection microscopique incomplète, N+.
- 82% de résection microscopique complète, >2 N+.
- 27% présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques.
- 29% présence d'au moins 2 engainements péri-nerveux.
- 9% avec des marges chirurgicales envahies et lésion classée pT4.

5.1.3 Description de l'administration du traitement de l'étude

Un rappel du schéma thérapeutique de l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous :

Traitement par CETUXIMAB et CISPLATINE IV							
J1	J8	J15	J22	J29	J36	J43	J50
Cetuximab	Cetuximab Cisplatine	Cetuximab	Cetuximab	Cetuximab Cisplatine	Cetuximab	Cetuximab	Cetuximab Cisplatine
Traitement par Radiothérapie 5 jours consécutifs							
	J8 à J12	J15 à J19	J22 à J26	J29 à J33	J36 à J40	J43 à J47	J50 à J55

Figure 2 : Description des différents groupes de patients en fonction de l'administration du traitement (complet / incomplet) et des arrêts prématurés.



Cette étude compte 13 arrêts prématurés, 11 patients ayant reçu un traitement incomplet (au minimum 1 dose non administrée) et 21 patients ayant reçu le traitement dans sa totalité (Figure 2).

Parmi les 13 arrêts prématurés, 2 patients sont décédés (un suicide et un décès en cours de traitement) et 2 ont retiré leur consentement. La cause de l'arrêt était une toxicité pour 53.84% des patients, une maladie intercurrente pour un seul patient, mais aucune récurrence n'a été observée parmi ces 13 patients.

5.2 Objectif principal

Pour cette étude, l'objectif principal porte sur l'évaluation de la survie sans récurrence à 2 ans d'une radiochimiothérapie avec cetuximab en post-opératoire dans les cancers de la tête et du cou de mauvais pronostic après résection chirurgicale macroscopiquement complète.

A noter qu'au cours de l'essai, 2 patients ont reçu du carboplatine à la place du cisplatine. Cependant, en accord avec l'investigateur principal, le Dr Frédéric Peyrade, il a été statué qu'en cas de toxicité le remplacement du Cisplatine par le Carboplatine était autorisé; les patients restant donc évaluable pour l'analyse statistique.

Au final, 43 patients ont été analysés sur la survie sans récurrence à 2 ans.

Les données de survie sans progression ont été analysées et présentées graphiquement sous la forme d'une courbe de Kaplan-Meier avec les intervalles de confiance à 95% (Figure 3).

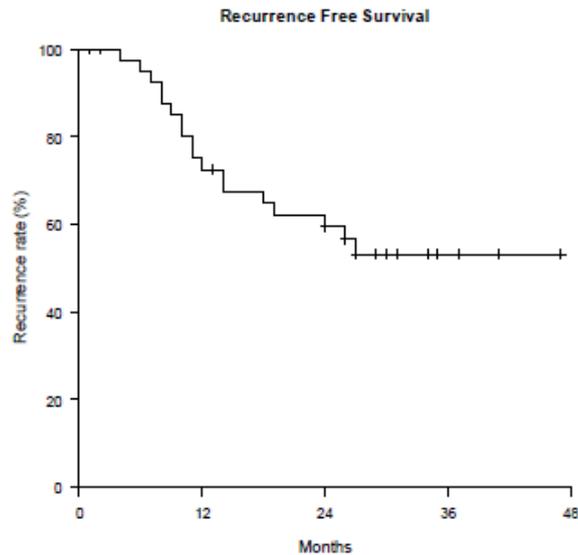


Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survie sans progression (analyse FAS).

Les résultats montrent une survie sans progression à 2 ans de 60% (IC95% : 46-77%), avec une médiane de survie non atteinte.

Une analyse en per protocole sur les 33 patients ayant reçu le traitement dans sa totalité a montré des résultats similaires avec une survie sans récurrence à 2 ans de 62% (IC95% : 47-82%).

5.3 Objectifs secondaires

5.3.1 Analyser la survie globale

La survie globale des 43 patients analysables a été évaluée sur 36 mois à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier avec des intervalles de confiance à 95% (Figure 4), sur une durée médiane de 40 mois.

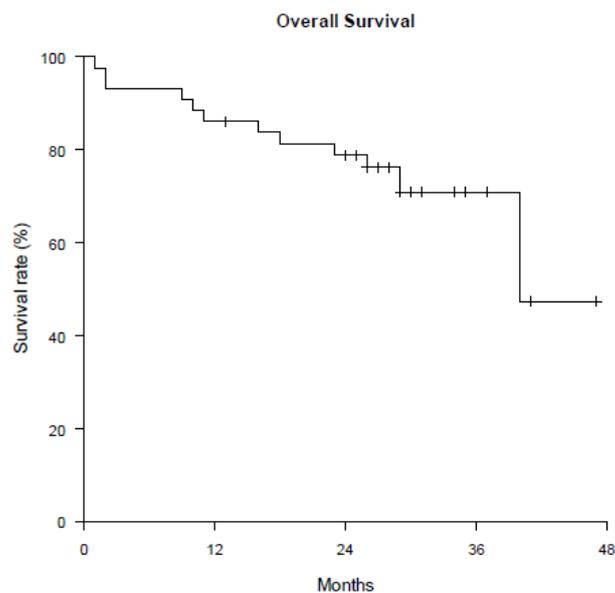


Figure 4 : Courbe de Kaplan Meier représentant la survie globale (analyse FAS).

Les résultats montrent une survie globale à 1 an de 86% (IC95% : 76-97%), à 2 ans de 79% (IC95% : 68-92%) 68-92, et à 3 ans de 71% (IC95% : 57-89%).

A noter que l'analyse en per protocole sur les 33 patients a montré des résultats similaires.

5.3.2 Evaluer la tolérance du cetuximab

La toxicité a été analysée pour tous les patients ayant reçu au moins une dose de cetuximab (même partielle), soit un total de 44 patients.

Parmi ces 44 patients, il est à noter :

- 12 arrêts prématurés du traitement, dont 10 suite à une toxicité.
- 11 traitements incomplets (interruption temporaire du traitement), dont 10 suite à une toxicité.

DESCRIPTION DE LA TOXICITE GLOBALE :

L'ensemble des données de tolérance, prenant en compte toutes les toxicités survenues sur l'ensemble des cycles réalisés (303 cycles au total), montre une majorité de grades 1 et 2 représentant respectivement 38% et 29% de la totalité des toxicités observées, pour 17% de grades 3, 0.92% (N=8) de grades 4 et seulement un grade 5 observé (tableau 2).

Grade de l'événement indésirable		
GRADE	Fréquence	Pourcentage
ND	140	16.02
Grade 1	328	37.53
Grade 2	251	28.72
Grade 3	146	16.70
Grade 4	8	0.92
Grade 5	1	0.11

Tableau 2 : Grades de l'ensemble des toxicités observées dans l'étude (un total de 874).

Globalement, tous grades confondus les toxicités les plus fréquemment rencontrées sont des toxicités gastro-intestinales (32%), hématologiques (16%) et cutanées (14%) (Tableau 3).

	Pct(%)	Freq.	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Gr=NA
GASTROINTESTINAL DISORDERS	32.15	281	88	92	50	4	0	47
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	16.02	140	88	21	28	2	0	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	14.42	126	48	49	22	0	0	7
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	7.89	85	26	32	25	1	0	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4.92	69	20	17	6	1	1	24
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3.20	43	16	16	2	0	0	9
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3.20	28	5	5	2	0	0	16
INVESTIGATIONS	2.97	26	15	8	2	0	0	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2.97	26	14	3	4	0	0	5
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1.72	15	1	2	2	0	0	10
RENAL AND URINARY DISORDERS	1.03	9	1	0	3	0	0	5
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0.69	6	1	0	0	0	0	5
VASCULAR DISORDERS	0.57	5	2	3	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	0.57	5	0	0	0	0	0	5
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0.46	4	2	1	0	0	0	1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0.23	2	0	1	0	0	0	1
EYE DISORDERS	0.23	2	1	1	0	0	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0.23	2	0	0	0	0	0	2
TOTAL	100	874	328	251	146	8	1	140

Tableau 3 : Toxicités totales classées par SOCNAME.

A noter qu'environ 50% des toxicités totales décrites ne sont pas considérées comme étant liées au traitement de l'étude.

Dans cet essai, il a été enregistré 17 événements indésirables graves (EIG), soit 1.95% de la toxicité globale chez 11 patients. Parmi ces 17 EIG, 6 ont été attribués potentiellement au traitement de l'étude :

- 4 toxicités gastro-intestinales (douleur orale, stomatite et diarrhée) aux J22 ou J29.
- 2 insuffisances rénales apparues au J29 et J36, entraînant une réduction de la posologie.

DESCRIPTION DE LA TOXICITE MAXIMALE PAR PATIENT :

Au cours de cette étude, 88.6% (N=39) des 44 patients analysés ont expérimentés une toxicité de grade ≥ 3 (Tableau 4).

Variable	Modalité	Nombre	Pourcentage	Vide
GRADE				0(0%)
	1	2	4.55%	
	2	3	6.82%	
	3	30	68.18%	
	4	8	18.18%	
	5	1	2.27%	

Tableau 4 : Toxicités totales classées par SOCNAME.

Les toxicités de grade 3 sont essentiellement des lésions cutanées suite à la radiothérapie (43%), des stomatites (45%) ou encore des lymphopénies (36%). Le taux d'apparition des toxicités est compris entre 6 et 9% à chaque semaine de traitement entre J1 et J43, et passe à 22% au J50. La toxicité de grade 5 responsable du décès du patient (# 303) est attribuée à une altération de l'état général du patient.

A noter que plus de 50% des toxicités survenues n'ont aucune relation avec le traitement de l'étude.

5.3.3 Evaluer la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée à l'inclusion puis à 1, 6, 12 et mois, à l'aide de l'auto-questionnaire H&N 35 et de 2 questions du questionnaire QLQ-C30, les questions 29 et 30, à savoir :

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

Seuls les questionnaires complétés dans leur intégralité ont été pris en compte pour l'analyse.

Description du nombre de patients analysables par questionnaire aux différents temps évalués :

- A l'inclusion
 - QLQ C30 n=40
 - QLQ HN35 n=42
- A J71
 - QLQ C30 n=32
 - QLQ HN35 n=32
- A 6 Mois
 - QLQ C30 n=21
 - QLQ HN35 n=24
- A 1 An
 - QLQ C30 n=
 - QLQ HN35 n=17
- A 2 Ans
 - QLQ C30 n=15
 - QLQ HN35 n=15

Questionnaire QLQ-C30 :

Dans nos conditions, le score des 2 questions posées montre une cohérence interne satisfaisante voir très satisfaisant avec un coefficient de Cronbach compris entre 0.72 à 0.95 selon le moment de l'évaluation.

L'évolution du score globale montre (figure 5):

- Une forte dégradation de la qualité de vie globale des patients entre J0 et J71 (non significatif).
- Une forte amélioration de la qualité de vie entre J71 et M6 (significatif).
- Une amélioration de la qualité de vie entre M6 et M12 (significatif).
- Une légère amélioration de la qualité de vie entre M12 et M24 (significatif).

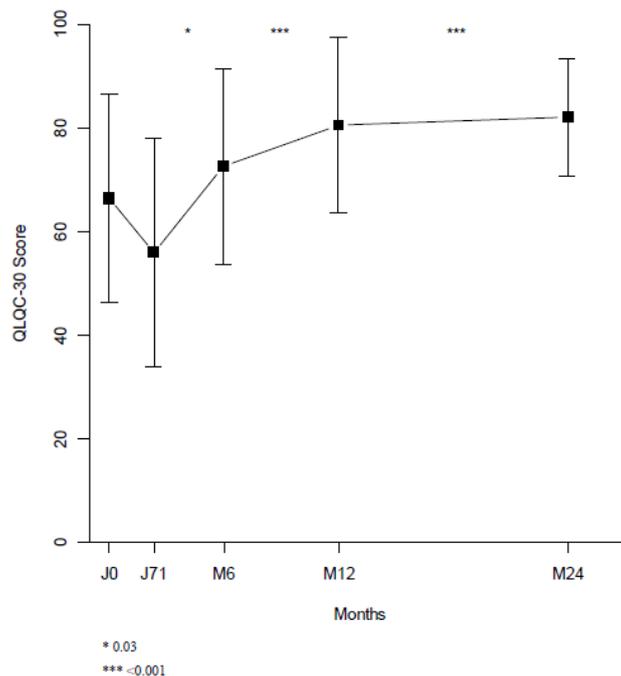


Figure 5 : Evolution du score globale du QLQ-C30.

Questionnaire H&N 35:

Globalement, les items du questionnaire montrent une très grande variabilité de la cohérence interne en fonction du moment où l'évaluation a eu lieu. De plus, il existe une grande disparité entre les réponses pour l'ensemble des items, ne permettant pas une interprétation des résultats du questionnaire.

6 CONCLUSIONS

Cette étude a permis de montrer la faisabilité d'une association RDT Cet Cis en traitement adjuvant des cancers épidermoïdes de la tête et cou réséqué et présentant des critères anatomopathologiques de mauvais pronostic. La survie sans progression à 2 ans a été de 60% [IC95% : 46-77%] pour 43 patients analysables (72% du nombre de sujets analysables attendus).. Malheureusement l'effectif nécessaire de 60 patients n'a pu être atteint ne permettant pas de conclure définitivement. Toutefois, on peut rappeler que, l'objectif de 75% de survie sans progression à 2 ans n'a pas été atteint.

Les résultats montrent une survie globale à 1 an de 86% (IC95% : 76-97%), à 2 ans de 79% (IC95% : 68-92%) 68-92, et à 3 ans de 71% (IC95% : 57-89%).

Globalement, tous grades confondus les toxicités les plus fréquemment rencontrées sont des toxicités gastro-intestinales (32%), hématologiques (16%) et cutanées (14%). Au cours du traitement, 89% des patients ont présenté une toxicité d'au moins un grade 3 ; essentiellement des lésions cutanées suite à la radiothérapie, des stomatites ou encore des lymphopénies.

La survenue d'évènements indésirables a été responsable de 10 arrêts de traitement prématurés sur 12 et de 10 arrêts temporaires sur 11. Une toxicité de grade 5 responsable du décès d'un patient a été attribuée à une altération de l'état général du patient. Onze patients ont présenté au moins 1 évènement indésirable grave. Parmi les 17 évènements indésirables graves reportés (1.95% de la toxicité globale), 6 étaient potentiellement attribués au traitement de l'étude :

- 4 toxicités gastro-intestinales (douleur orale, stomatite et diarrhée) aux J22 ou J29.
- 2 insuffisances rénales apparues au J29 et J36, entraînant une réduction de la posologie.

En résumé, la triple association en situation adjuvante :

- Ne semble pas améliorer la SSP et/ou la SG dans cette situation à haut risque. Les résultats sont comparables à ceux rapportés par Bernier et al dans l'essai princeps publiés dans le NEJM en 2005 qui utilisait une association RDT-Cis.
- Une prise en charge précoce et préventive permet de gérer la toxicité cutanée du cetuximab rendant ainsi la triple association faisable.

7 CIRCUIT D'APPROBATION

- **Validation médicale** : Dr Frédérique PEYRADE (investigateur principal)
- **Respect du protocole**: Mme Christine LOVERA (Chef de projet)
- **Assurance de la conformité à la réglementation en vigueur** : Mme Christine LOVERA (Responsable Affaires Règlementaires et Financières)
- **Exportation et validation des données recueillies** : Mr Yann CHATEAU (data manager)
- **Réalisation des analyses statistiques** : Mr Jocelyn GAL (statisticien)
- **Validation des analyses statistiques** : Dr. Emmanuel CHAMOREY (Méthodologiste/ Statisticien)
- **Rédaction du rapport de fin d'étude** : Mme Sandrine CHELI (ARC)

8 BIBLIOGRAPHIE

- Al-Kasspooles M, Moore JH, Orringer MB et al. Amplification and over-expression of the EGFR and erbB-2 genes in human esophageal adenocarcinomas. *Int J Cancer* 1993; 54:213-19.
- Ang KK, Andratschke NH, Milas L. Epidermal growth factor receptor and response of head-and-neck carcinoma to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 1;58(3):959-65.
- Baselga J, Norton L, Masui H, Pandiella A, Coplan K, Miller WH Jr, Mendelsohn J. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Aug 18;85(16):1327-33.
- Baselga J, Norton L, Masui H, Pandiella A, Coplan K, Miller, Jr. WH, Mendelsohn J. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85:1327-1333.
- Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, Gascon P, Amellal N, Harstrick A, Eckardt A. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5568-77.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1945-52.
- Bernier J, Vermorken JB, Koch WM. Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 10;24(17):2629-35. Review
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567-78.
- Bonner JA, Maihle NJ, Folven BR, Christianson TJ, Spain K. The interaction of epidermal growth factor and radiation in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines with vastly different radiosensitivities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 May 15;29(2):243-7.
- Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck.* 2001 Jul;23(7):579-89.
- Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8646-54. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2006 Feb 1;24(4):724.
- Chou JL, Fan Z, DeBlasio T et al. Constitutive overexpression of cyclin D1 in human breast epithelial cells does not prevent G1 arrest induced by deprivation of epidermal growth factor. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55:267-283.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1937-44.
- Dassonville O, Formento JL, Francoual M, Ramaioli A, Santini J, Schneider M, Demard F, Milano G. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol.* 1993 Oct;11(10):1873-8.
- Eriksen JG, Steiniche T, Askaa J, Alsner J, Overgaard J. The prognostic value of epidermal growth factor receptor is related to tumor differentiation and the overall treatment time of radiotherapy in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Feb 1;58(2):561-6.
- Fan Z, Shang BY, Lu Y et al. Reciprocal changes in p27(Kip1) and p21(Cip 1) in growth inhibition mediated by blockade or overstimulation of epidermal growth factor receptors. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1943-1948.
- Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995; 1:1311-18.
- Grandis JR, Tweardy DJ. TGF-alpha and EGFR in head and neck cancer. *J Cell Biochem Suppl.* 1993;17F:188-91.

Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, Hong WK, Kies MS. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5578-87.

Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France in year 2000, and trends since 1950] *Bull Cancer.* 2005 Jan;92(1):7-11.

Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(4):737-42.

Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R, Jacobs JR, Schuller DE, Gahbauer RA, Schwade JG, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(4):705-13.

Mendelsohn J, Kawamoto T, Sato G et al. Hybrid cell lines that produce monoclonal antibodies to epidermal growth factor receptor. United States Patent No 4,943,533. July 24, 1990.

Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, Buskirk SJ, Frassica DA, DeSanto LW, O'Fallon WM, Hoverman VR. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Dec;120(12):1370-4.

Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, Zahalsky AJ, Lake S, Needle MN, Shaha AR, Shah JP, Zelefsky MJ. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1072-8.

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe 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.

Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khzaali MB, Saleh MN, Carey D, LoBuglio AF, Wheeler RH, Cooper MR, Waksal HW. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 1;19(13):3234-43.

RTOG=Radiation Therapy Oncology Group

Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, Drenning SD, Twardy DJ. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Jun 3;90(11):824-32.

Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA, Grizzle WE, Bonner JA, Mayo MS, Kim HG, Meredith RF, Wheeler RH, Buchsbaum DJ. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFR antibody C225 and radiation. *Cancer Biother Radiopharm.* 1999 Dec;14(6):451-63.

Seiwert TY, Cohen EE. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2005 Apr 25;92(8):1341-8.

Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, Shin HJ, Wu JY, Zhang P, Lawhorn K, Khuri FR, Glisson BS, Myers J, Clayman G, Pfister D, Falcey J, Waksal H, Mendelsohn J, Hong WK. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2001 May;7(5):1204-13.

Van de Vijver MJ, Kumar R, Mendelsohn J. Ligand-induced activation of A431 cell epidermal growth factor receptors occurs primarily by an autocrine pathway that acts upon receptors on the surface rather than intracellularly. *J Biol Chem.* 1991 Apr 25;266(12):7503-8.

Waksal HW. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 18:427-36.

Wu X, Fan Z, Masui H et al. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. *J Clin Invest* 1995; 95:1897-1905.

Yarden Y, Ullrich A. Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem.* 1988;57:443-78.

9 ANNEXES

9.1 Lettre d'information et consentement éclairé

Etude Pharmacogénétique

ETUDE DE PHASE II EVALUANT UNE RADIOTHERAPIE - CHIMIOETHERAPIE + CETUXIMAB CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UN CARCINOME EPIDERMÛIDE DE LA CAVITE BUCCALE, DE L'OROPHARYNX, DE L'HYPOPHARYNX OU DU LARYNX HISTOLOGIQUEMENT PROUVE ET DE MAUVAIS PRONOSITC, APRES CHIRURGIE COMPLETE

Madame, Monsieur,

Votre maladie nécessite un traitement à base de radiothérapie associée à des médicaments.

Dans ce cadre, nous vous proposons de participer à une recherche dont l'objectif est d'étudier l'existence de liens entre certaines de vos caractéristiques génétiques et les effets de votre traitement. A cette fin, des analyses spécialisées seront réalisées au niveau sanguin. Nous analyserons sur votre ADN des gènes liés à l'effet du traitement qui vous sera administré. Afin de mener cette recherche et de pouvoir en tirer des conclusions, nous sommes amenés à étudier plusieurs cas semblables au vôtre.

Cette étude nécessite un échantillon sanguin de faible volume (9 ml), qui sera conservé au moment de votre bilan sanguin initial. Un extrait d'ADN (matériel génétique) sera réalisé à partir de votre échantillon sanguin. Cet extrait d'ADN sera identifié par un numéro de code garantissant la confidentialité. Il sera stocké pour une durée de 10 ans, à -20°C, dans le Laboratoire d'Oncopharmacologie du Centre Antoine Lacassagne à Nice, où seront réalisées les extractions d'ADN et les analyses de pharmacogénétique. La conservation de ce matériel biologique sera placée sous la responsabilité du Dr Milano, responsable de ce laboratoire.

Passés les dix ans, le matériel biologique sera détruit, plus exactement incinéré.

Votre participation à cette recherche ne modifiera en rien votre traitement, ni votre prise en charge par votre médecin traitant. Votre participation à cette recherche est totalement volontaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'y participer sans que cela nuise à la qualité de votre relation avec votre médecin. Si vous acceptez, votre dossier médical restera naturellement confidentiel et ne pourra être consulté, sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement, que par des personnes soumises au secret professionnel.

Vous pourrez également mettre fin à votre participation à cette étude à tout moment, sans avoir à expliquer votre choix, et ce sans conséquence dans vos relations avec votre médecin. Votre choix de mettre un terme à votre participation à cette recherche se traduira par la destruction de l'échantillon d'ADN vous concernant et des données s'y rapportant.

Toutes les données recueillies au cours de l'étude seront enregistrées anonymement par un traitement informatisé soumis à la loi "Informatique et Liberté" qui garantit la confidentialité de toutes les données. Cette recherche ne donnera pas lieu à la communication de résultats individuels, mais vous serez informé des résultats globaux de cette étude. Conformément à la loi "Informatique et Liberté", vous avez la possibilité d'exercer vos droits d'accès et de rectification aux données informatisées vous concernant, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire du Docteur _____.

Votre consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités et vous conserverez tous vos droits garantis par la loi. En accord avec la loi du 4 mars 2002, vous serez tenue informée des résultats globaux de cette recherche une fois que celle-ci sera achevée.

Après lecture de la note d'information, je déclare :

- 1- Avoir été informé(e) de la nature de l'étude et de ses objectifs.
- 2- Avoir noté que ma participation à cette recherche est totalement libre.

- 3- Avoir reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions.
- 4- Avoir noté que les données me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à cette recherche, et éventuellement un représentant des Autorités de Santé.
- 5- Avoir été informé(e) conformément à la Loi 95-548 du 1^{er} juillet 1994 et au décret n° 95-682 du 9 mai 1995 que des données nominatives me concernant feront, pour cette recherche, l'objet d'un traitement informatisé.
- 6- Avoir été informé(e) :
 - de la nature des informations transmises (caractéristiques de ma maladie, évaluation de l'efficacité et des effets secondaires éventuels de mon traitement, résultats des analyses génétiques réalisées à partir de mon prélèvement sanguin).
 - de la finalité du traitement des données (recherche de liens entre les analyses réalisées et les effets du traitement).
 - de mon droit d'accès et de rectification, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix désigné à cet effet.
 - de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.
 - de mon droit de mettre fin à ma participation à cette étude de pharmacogénétique, ce qui entraînera la destruction des échantillons biologiques et des données relatives à ceux-ci me concernant.
- 7- Avoir été avisé(e) de ce que la présentation du résultat du traitement des données ne pourra permettre mon identification directe ou indirecte.

Je soussigné(e) (Nom, Prénom) _____ déclare, en toute connaissance de cause et en toute liberté, avoir pris connaissance de la Note d'information et déclare ne pas m'opposer à ce que mes prélèvements sanguins soient utilisés dans le cadre de la recherche que m'a proposée le Docteur _____

Le Docteur _____ m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche, mon refus de participer ne modifiant en rien nos relations, ni l'attention médicale et la qualité des soins qui me seront apportées.

Nom du/de la patient(e)	Date	Signature
Nom du médecin investigateur	Date	Signature

Je certifie avoir reçu un exemplaire original du présent consentement (daté et signé) ainsi qu'un exemplaire de la feuille d'information patient l'accompagnant.

9.2 Rapport Statistique



RAPPORT STATISTIQUE

**ETUDE DE PHASE II EVALUANT UNE RADIOTHERAPIE-
CHIMIOETHERAPIE+CETUXIMAB CHEZ DES PATIENTS PORTEURS
D'UN CARCINOME EPIDERMOÏDE DE LA CAVITE BUCCALE, DE
L'OROPHARYNX, DE L'HYPOPHARYNX OU DU LARYNX
HISTOLOGIQUEMENT PROUVE ET DE MAUVAIS PRONOSTIC
APRES CHIRURGIE COMPLETE**

**AACER : Association Adjuvante de Cisplatine et Erbitux avec
Radiothérapie**

Investigateur principal :

Dr Frédéric PETRADE

Centre Antoine-Lacassagne
33 avenue de Valombrose
06189 Nice cedex 2
☎ : +33 (0)4 92 03 10 22
Fax : +33 (0)4 92 03
frederic.pevraide@nice.umicancer.fr

Biostatisticien :

Jocelyn GAL
Département Recherche Clinique Innovation et Statistiques (DRIS)
Unité d'Epidémiologie et Biostatistiques (UEB)
Centre Antoine-Lacassagne
33 avenue de Valombrose
06189 Nice cedex 2
☎ : +33 (0)4 92 03 10 31
Fax : +33 (0)4 92 03 10 30
jocelyn.gal@nice.umicancer.fr

CONFIDENTIALITE

Ce support doit être tenu confidentiel. Toute utilisation des données de ce support est interdite sans autorisation écrite des auteurs. Pour toute publication relative aux données contenues dans ce rapport, le statisticien devra avoir validé la version finale du manuscrit et sera au minimum 3^{ème} dans la liste des auteurs.

DEPARTEMENT DE RECHERCHE CLINIQUE ET INNOVATION ET STATISTIQUES (DRIS)
UNITE D'EPIDEMIOLOGIE ET BIOSTATISTIQUES (UEB)

Responsable :
Dr Emmanuel CHAMOREY

Yann CHATEAU - Data Manager
Renaud SCHIAPPA - Data Manager

Jocelyn GAL - Biostatisticien
Marc ETTAÏCHE - Biostatisticien

Rapport statistique de AACER

Version 1 du 22/11/2013

1. SCHEMA DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique ouverte et non randomisée évaluant une radiothérapie-chimiothérapie + Cetuximab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement prouvé et de mauvais pronostic après chirurgie complète.

1.1.Objectif principal

Evaluation de la survie sans récurrence à 2 ans d'une radiochimiothérapie avec cetuximab en post-opératoire dans les cancers de la tête et du cou de mauvais pronostic après résection chirurgicale macroscopiquement complète.

1.2.Objectifs secondaires

- Evaluer la qualité de vie par analyse des réponses à l'auto-questionnaire H&N 35 et QLQ-C30
- Evaluer la tolérance du cetuximab
- Analyser la survie globale
- Analyse des polymorphismes germinaux des gènes potentiellement liés à la pharmacodynamie de l'association cetuximab-Cisplatine-Radiothérapie

2. ANALYSE STATISTIQUE

2.1. Nombre de sujets nécessaires

Après analyse des résultats d'études thérapeutiques semblable à celle-ci et précédemment publiées (Cooper et al NEJM 2004 + Bernier et al NEJM 2004), le calcul du nombre de sujet sera basé sur le schéma de Fleming à une étape. En considérant les paramètres suivants: $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, $p_0=0.60$ (taux de survie sans événement à 2 ans insuffisant), $p_1=0.75$ (taux de survie sans événement à 2 ans cliniquement intéressant). Conformément à ces hypothèses, il conviendra de disposer de 61 patients évaluable. Afin de conclure à une efficacité du traitement, au moins 44 d'entre eux ne devons pas avoir présenté d'événement dans les deux années suivant le début du traitement. En tenant comptant de 10% de patients non évaluable (inclus à tort, aucune données disponibles, prise de traitement interdit...), on inclura 66 patients dans l'étude.

2.2. Méthodes statistiques

L'analyse de l'étude portera sur la Full Analysis Set (FAS). Population aussi proche que possible de l'Intention de Traiter (ITT) en excluant les patients pour lesquels une violation majeure du protocole est observée (patient n'ayant reçu aucun traitement, aucune donnée objective post inclusion, patients ayant reçu un mauvais traitement, patients inclus à tort, prise de traitement interdit). Dans un second temps on pourra effectuer des analyses sur une population Per Protocole.

Toutes les analyses statistiques seront réalisées au risque $\alpha=5\%$ en hypothèse bilatérale par le statisticien du Centre Antoine Lacassagne à l'aide du logiciel R.3.0.1 sous Windows. Un rapport d'analyse sera remis à tous les investigateurs de l'étude.

2.3. Arrêt prématuré

Les patients seront considérés comme en « Arrêt prématuré » dès lors :

- qu'ils présentent une toxicité aiguë nécessitant l'arrêt du traitement,
- qu'ils présentent une récurrence
- que trois perfusions consécutives de Cetuximab n'aient pas été administrées quelle que qu'en soit la raison
- que le patient ne se plie pas aux exigences du traitement et refuse de poursuivre l'essai

- que le patient est perdu de vue
- que l'investigateur ait pris la décision d'interrompre le traitement après concertation avec le promoteur
- Survenue d'une maladie grave intercurrente empêchant la poursuite du traitement
- Traitement avec tout produit non enregistré durant la durée de l'étude.

Les patients sont libres de sortir de l'étude à n'importe quel moment et sans préjudice pour leur traitement.

Quand un patient décide de sortir de l'étude, il devra être contacté pour déterminer les raisons de cette sortie et les éventuels effets secondaires à l'origine. Si possible, les patients devront être vus après la sortie de l'étude lors d'une consultation.

Le maximum devra être entrepris pour contacter les patients qui ne suivraient pas les visites prévues par le protocole.

Le patient est considéré comme perdu si aucune information n'a été obtenue lorsque le dernier patient inclus dans l'étude a fini son traitement. Durant cette période, toutes les mesures devront être prises pour contacter l'éventuel patient perdu de vue, par téléphone ou par courrier.

2.3.1. Analyse statistique des données

Les données qualitatives (sexe, stade, réponse, toxicité...) seront présentées sous formes de fréquence absolue, fréquence relative, intervalle de confiance à 95%, pourcentage de données manquantes.

Analyse statistique des données quantitatives

Les données quantitatives (âge, poids, taille, variables biologiques...) seront présentées sous formes d'histogramme, médiane, extrême, moyenne, écart type et pourcentage de données manquantes.

Analyse statistique des données censurées

Les données censurées (survie sans événement, survies globale ...) seront définies entre la date de début d'inclusion et la date de l'événement, les patients perdus de vue seront censurés à la date des dernières nouvelles. Ces données seront présentées graphiquement sous la forme de courbes de Kaplan Meier, on indiquera également les taux de survie à divers temps,

les médianes de survie, les suivis médians (méthode de Schemper) et les intervalles de confiance à 95% de la population étudiée.

Gestion des données manquantes

Les données manquantes seront décrites précisément et une analyse de la cause probable de chaque donnée manquante sera effectuée. Ces données pourront être extrapolées soit par des méthodes simples (LOCF, moyenne, médiane) ou plus complexe si nécessaire (imputation multiple).

3. PATIENTS DE L'ETUDE

3.1. Flow diagram

45 patients inclus du 27/03/2008 au 24/01/2011.

Figure 1 : Flow Diagram

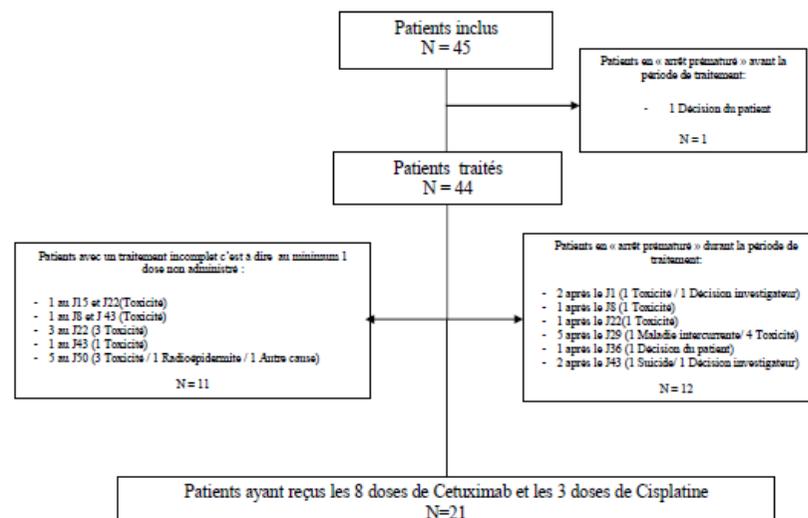


Tableau 1 : Répartition des patients par centres

Centre	Fréquence	Pourcentage
Centre Antoine Lacassagne	28	62.3
Centre hospitalier de Draguignan	3	6.7
Centre hospitalier Universitaire de Nîmes	4	8.9
Hôpital de Font-Pré	1	2.2
AP-HP	1	2.2
Centre hospitalier Universitaire de Grenoble	6	13.3
Centre Leonard de Vinci	2	4.4

3.2. Définitions des populations d'analyses

Quatre populations d'analyses ont été identifiées:

- ✓ Intent-To-Treat Efficacy (ITT): La population ITT correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'étude.
- ✓ Full Analysis Set (FAS): La population FAS correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'étude, en excluant les patients présentant une violation majeure au protocole.
- ✓ Per-protocol (PP): La population Per-protocole correspond à l'ensemble des patients ayant reçu un traitement complet c'est à dire au minimum 6 injections de Cétuximab, 2 injections de Cisplatine et 60 grays de radiothérapie.
- ✓ Safety population: La safety population correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de Cetuximab (même partielle).

3.3. Recrutement des patients

Les 45 patients (100%) respectent les critères d'inclusion
 Les 45 patients (100%) respectent les critères de non inclusion.

Tableau 2 : Critères d'inclusions

L'ensemble des critères d'inclusion sont-ils vérifiés ?		
RESPCI	Fréquence	Pourcentage
YES	45	100.00

CRITRES D'INCLUSION

Age supérieur à 18 ans

Carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx histologiquement traité

Exérèse chirurgicale macroscopiquement complète

Présence d'au moins un des facteurs de mauvais pronostic suivant après exérèse
réaction microscopique incomplète et N+
 Plus de 2 N+ ou réaction microscopique complète et/ou au moins un ganglion en rupture capsulaire
 présence d'embols vasculaires et/ou lymphatiques
 présence d'au moins 2 engainements péricellulaires
 marges chirurgicales envahies et lésion classée pT4

Bilan d'évaluation réalisé moins de 6 semaines avant le traitement

Performance Status inférieur ou égal à 2

Neutrophiles > 1500/mm³ ; plaquettes > 100 000/mm³ ; Hémoglobine ≥ 9 g/dl

Créatinine sérique < 1.25 fois la limite supérieure normale et/ou clearance de la créatinine < 70 ml/min (calculée par la méthode de Cockcroft)

Bilirubine < 1.5 fois la limite supérieure normale

Consentement éclairé signé

Contraception efficace (orale et mécanique) si femme non ménopausée

Bénéficiaire d'une assurance maladie

L'ensemble des critères d'inclusion sont ils vérifiés ?

Tableau 3 : Critères de non inclusion

L'ensemble des critères de non inclusion sont-ils vérifiés ?		
RESPCNI	Fréquence	Pourcentage
YES	45	100.00

CRITRES DE NON INCLUSION

Présence de métastases

Antécédent d'irradiation de la tête et du cou

Tout traitement antérieur (excepté la chirurgie) pour ce cancer ou un autre cancer de la tête et du cou

Femme enceinte ou allaitante

Impossibilité de suivi régulier pour des raisons psychologiques, sociales ou géographiques

Insuffisance cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire grave et invalidante

Coronaropathie ou infarctus myocardique datant de moins de 1 an, trouble du rythme cardiaque non contrôlé

Pathologie sérieuse et évolutive sous décision de l'investigateur

Hypersensibilité sévère connue au cisplatine ou à un de ses excipients

Hypersensibilité sévère connue au Cetuximab ou à un de ses excipients

Participation à tout autre essai thérapeutique médicamenteux dans les 3 derniers mois

Antécédents d'autre pathologie maligne diagnostiquée au cours des 5 dernières années à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou d'un cancer du col utérin

L'ensemble des critères de non inclusion sont ils vérifiés ?

Le patient accepte de participer à l'étude de Pharmacogénétique (si oui, faxé le C.E.)

Tableau 4 : Participation à l'étude pharmacogénétique

Participation à l'étude de pharmacogénétique		
PG	Fréquence	Pourcentage
NO	7	15.56
YES	38	84.44

Les patients : 124/501/502/503/504/701/701 n'ont pas désiré participer à l'étude de pharmacogénétique.

3.4. Arrêts prématurés

13 patients sur 45 (29%) ont été considérés comme en « Arrêt prématuré » : 1 avant le début du traitement et 12 durant la période de traitement dont 1 patient durant la dose de charge.

Les patients peuvent avoir plusieurs causes différentes d'arrêt prématuré.

Tableau 5 : Arrêt prématuré

Arrêt prématuré		
ARRET	Fréquence	Pourcentage
NO	32	71.11
YES	13	28.89

Tableau 6 : Cause d'arrêt prématuré toxicité

Cause d'arrêt prématuré toxicité		
ARRTOX	Fréquence	Pourcentage
NO	6	46.16
YES	7	53.84

Tableau 7 : Cause d'arrêt prématuré récurrence

Cause d'arrêt prématuré récurrence		
ARRREC	Fréquence	Pourcentage
NO	13	100

Tableau 8 : Cause d'arrêt prématuré 3 perfusions consécutives non réalisées

Cause d'arrêt prématuré 3 perfusions consécutives non réalisées		
ARR2PERF	Fréquence	Pourcentage
NO	7	53.84
YES	6	46.16

Tableau 9 : Cause d'arrêt prématuré non compliance

Cause d'arrêt prématuré non compliance		
ARRNONCOMPLI	Fréquence	Pourcentage
NO	12	92.30
YES	1	7.70

Tableau 10 : Cause d'arrêt prématuré décision du patient

Cause d'arrêt prématuré décision du patient		
ARRDECPAT	Fréquence	Pourcentage
NO	11	84.60
YES	2	15.40

Tableau 11 : Cause d'arrêt prématuré décision de l'investigateur

Cause d'arrêt prématuré décision de l'investigateur		
ARRDECINV	Fréquence	Pourcentage
NO	9	69.20
YES	4	30.80

Tableau 12 : Cause d'arrêt prématuré maladie intercurrente

Cause d'arrêt prématuré maladie intercurrente		
ARRMALINTER	Fréquence	Pourcentage
NO	12	92.30
YES	1	7.70

Tableau 13 : Cause d'arrêt prématuré décès

Cause d'arrêt prématuré décès		
ARRDC	Fréquence	Pourcentage
NO	11	84.60
YES	2	15.40

Tableau 14 : Cause d'arrêt prématuré perdu de vue

Cause d'arrêt prématuré perdu de vue		
ARRPDV	Fréquence	Pourcentage
NO	13	100

Tableau 15 : Cause d'arrêt prématuré traitement avec un produit non enregistré

Cause d'arrêt prématuré traitement avec un produit non enregistré		
ARRPROD	Fréquence	Pourcentage
NO	13	100

4. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA TUMEUR PRIMITIVE

4.1. Patients éligibles

Analyse sur la population ITT (45 patients).

4.2. Données démographiques

Tableau 16 : Age, Poids, Taille

Variable	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	N	Nbre manquant	Médiane
AGE	56	11	28	71	45	0	57
POIDS	67	11	51	92	45	0	66
TAILLE	172	8	155	195	45	0	172

Tableau 17 : Sexe

Sexe			
SEXE	Fréquence	Pourcentage	
MALE	35	77.78	
FEMALE	10	22.22	

4.3. Diagnostic de la tumeur primitive

Tableau 18 : Localisation du carcinome épidermoïde (cavité buccale)

Localisation du carcinome épidermoïde (cavité buccale)			
BOUCHE	Fréquence	Pourcentage	
NO	19	42.22	
YES	26	57.78	

Tableau 19 : Localisation du carcinome épidermoïde (oropharynx)

Localisation du carcinome épidermoïde (oropharynx)			
OROPHARYNX	Fréquence	Pourcentage	
NO	23	51.11	
YES	22	48.89	

Tableau 20 : Localisation du carcinome épidermoïde (hypopharynx)

Localisation du carcinome épidermoïde (hypopharynx)			
HYPOPHARYNX	Fréquence	Pourcentage	
NO	41	91.11	
YES	4	8.89	

Tableau 21 : Localisation du carcinome épidermoïde (larynx)

Localisation du carcinome épidermoïde (larynx)			
LARYNX	Fréquence	Pourcentage	
NO	40	88.89	
YES	5	11.11	

Tableau 22 : T du TNM

T du TNM			
T	Fréquence	Pourcentage	
1	4	8.89	
2	18	40.00	
3	6	13.33	
4	12	26.67	
X	5	11.11	

Tableau 23 : N du TNM

N du TNM			
N	Fréquence	Pourcentage	
0	8	17.78	
1	5	11.11	
2	21	46.67	
2B	2	4.44	
3	1	2.22	
X	8	17.78	

Tableau 24 : M du TNM

M du TNM			
M	Fréquence	Pourcentage	
0	45	100.00	

Tableau 25 : Facteur de mauvais pronostic (Résection microscopique incomplète et N+)

Facteur de mauvais pronostic (Résection microscopique incomplète et N+)			
FMP1	Fréquence	Pourcentage	
NO	38	84.44	
YES	7	15.56	

Tableau 26 : Facteur de mauvais pronostic (Plus de 2 N+ si résection microscopique complète)

Facteur de mauvais pronostic (Plus de 2 N+ si résection microscopique complète)			
FMP2	Fréquence	Pourcentage	
NO	8	17.78	
YES	37	82.22	

Tableau 27 : Facteur de mauvais pronostic (Présence d'embols vasculaires et/ou lymphatiques)

Facteur de mauvais pronostic (Présence d'embols vasculaires et/ou lymphatiques)		
FMP3	Fréquence	Pourcentage
NO	33	73.33
YES	12	26.67

Tableau 28 : Facteur de mauvais pronostic (Présence d'au moins 2 engainements péri-nerveux)

Facteur de mauvais pronostic (Présence d'au moins 2 engainements péri-nerveux)		
FMP4	Fréquence	Pourcentage
NO	32	71.11
YES	13	28.89

Tableau 29 : Facteur de mauvais pronostic (Marges chirurgicales envahies et lésion classée pT4)

Facteur de mauvais pronostic (Marges chirurgicales envahies et lésion classée pT4)		
FMP5	Fréquence	Pourcentage
NO	41	91.11
YES	4	8.89

Tableau 30 : Performance Status

Performance Status		
	Fréquence	Pourcentage
PSINC		
ND	11	
ACTIVITE NORMALE SANS RESTRICTION	18	52.94
ACTIVITE NORMALE AVEC RESTRICTION DES EFFORTS INTENSES	15	44.12
ACTIVITE REDUITE MAIS PATIENT AMBULATOIRE PENDANT AU MOINS 50% DES HEURES DE VEILLE	1	2.94

5. EVALUATION DE L'EFFICACITE

5.1. Patients éligible pour l'analyse de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité s'est faite sur deux populations distinctes :

- Une analyse en FAS sur 43 patients en excluant les patients suivant :

Sur 45 patients 2 ont été retirés de l'analyse :

- Retrait de consentement
- Exclus par décision de l'investigateur
- Une analyse en PP sur 33 patients en excluant les patients suivant :
 - 10 patients n'ont pas reçus le traitement complet (cf §3.2)

5.2. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie sans récurrence (SSR) à 2 ans d'une radiochimiothérapie avec cetuximab en post-opératoire dans les cancers de la tête et du cou de mauvais pronostic après résection chirurgicale macroscopiquement complète.

La survie sans récurrence a été calculée entre la date d'inclusion et la date de la récurrence locorégionale et/ou métastatique.

Les patients n'ayant pas récidivés, décédés ou perdus de vue au moment de l'analyse ont été censurés à la date de la dernière évaluation tumorale.

Les données sont présentées graphiquement sous la forme de courbes de Kaplan Meier, on indique également les taux de survie à M3, M6, M12, M18, M24, M36 avec les intervalles de confiance à 95%.

5.2.1. Evaluation de la survie sans récidive en FAS

Figure 2 : Survie sans récidive (FAS)

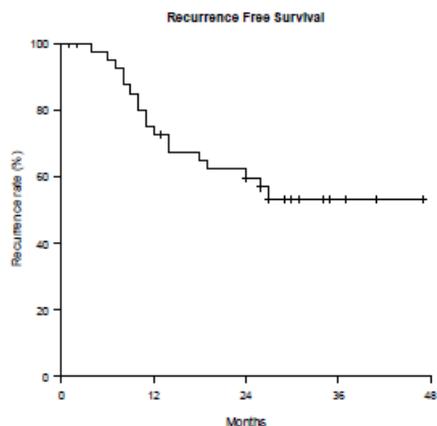


Tableau 31 : Critère principal-Survie sans récidive (FAS)

	Months						
Time point	0	3	6	12	18	24	36
Patients at risk	43	40	39	30	26	24	3
Events	0	0	2	9	3	5	2
Recurrence Free Survival (%)	100	100	95	72,5	64,7	59,6	53,1
95% CI Upper (%)	100	100	88	59,9	51,4	46	39,1
95% CI Lower (%)	100	100	100	87,7	81,5	77	72

- La survie sans récidive à 2 ans est de 60% (IC 95% : 46-77%).
- La médiane de survie est non atteinte

Tableau 32 : Critère principal-Suivi médian (FAS)

	Median Follow-up
Patients at risk	43
Events	25
rmean	27,729
standart error(rmean)	1,667
Median	27
95% CI Upper	26
95% CI Lower	31

- Le suivi médian est de 27 mois (IC 95% : 26-31 mois).

5.2.2. Evaluation de la survie sans récidive en PP

Figure 3 : Survie sans récidive (PP)

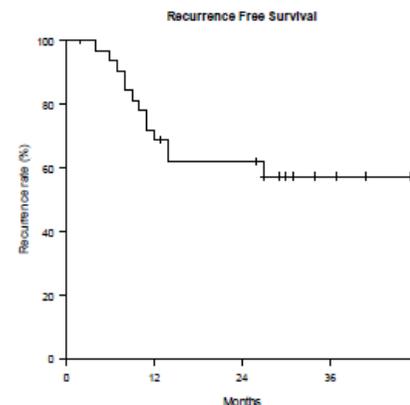


Tableau 33 : Critère principal-Survie sans récidive (PP)

	Months						
Time point	0	3	6	12	18	24	36
Patients at risk	33	32	31	23	19	19	3
Events	0	0	2	8	2	0	1
Recurrence Free Survival (%)	100	100	93,8	68,8	62,2	62,2	57,4
95% CI Upper (%)	100	100	85,7	54,4	47,4	47,4	42
95% CI Lower (%)	100	100	100	86,8	81,6	81,6	78,6

- La survie sans récidive à 2 ans est de 62% (IC 95% : 47-82%).
- La médiane de survie est non atteinte

Tableau 34 : Critère principal-Suivi médian (PP)

	Surviv médian
Patients at risk	33
Events	20
rmean	28,674
standart error(rmean)	1,719
Median	27
95% CI Upper	26
95% CI Lower	34

- Le suivi médian est de 27 mois (IC 95% : 26-34 mois).

5.3. Critères secondaires

5.3.1. Survie globale

Un des objectifs secondaires de cette étude était d'évaluer la survie globale (OS)

La survie globale a été calculée entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles.

Les patients qui ne sont pas décédés au moment de l'analyse ou qui sont perdus de vue ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Les données sont présentées graphiquement sous la forme de courbes de Kaplan Meier, on indique également les taux de survie à M3, M6, M12, M18, M24, M36, la médiane de survie avec les intervalles de confiance à 95%.

5.3.1.1. Evaluation de la survie globale en FAS

Figure 4 : Survie globale (FAS)

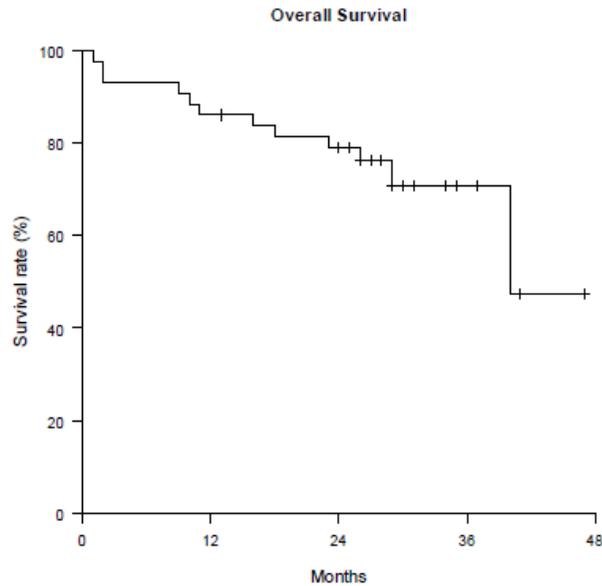


Tableau 35 : Critère secondaire -Médiane de survie globale (FAS)

	N	Events	Median	95% CI lower	95% CI Upper
Overall Survival (months)	43	12	40	40	-

Tableau 36 : Critère secondaire-Survie globale (FAS)

Time point	Months						
	0	3	6	12	18	24	36
Patients at risk	43	40	40	37	35	33	4
Events	0	3	0	3	2	3	2
Overall Survival (%)	100	93	93	86	81,3	78,9	70,8
95% CI Upper (%)	100	85,7	85,7	76,3	70,4	67,5	56,7
95% CI Lower (%)	100	100	100	97,1	93,9	92,1	88,5

5.3.1.2. Evaluation de la survie globale en PP

Figure 5 : Survie globale (PP)

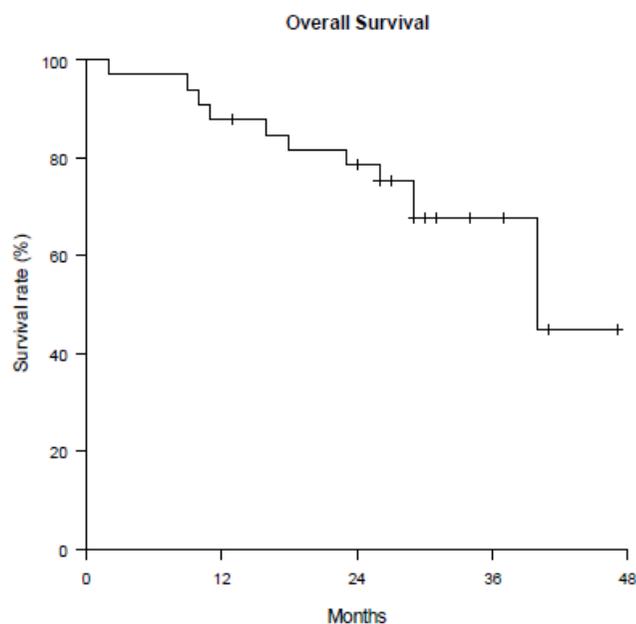


Tableau 37 : Critère secondaire -Médiane de survie globale (PP)

	N	Events	Median	95% CI lower	95% CI Upper
Overall Survival (months)	33	10	40	40	-

Tableau 38 : Critère secondaire-Survie globale (PP)

	Months						
	0	3	6	12	18	24	36
Patients at risk	33	32	32	29	27	25	4
Events	0	1	0	3	2	1	2
Overall Survival (%)	100	97	97	87,9	81,6	78,5	67,7
95% CI Upper (%)	100	91,3	91,3	77,4	69,3	65,5	50,8
95% CI Lower (%)	100	100	100	99,8	96,1	94	90,1

5.3.2. Survie spécifique

Un des objectifs secondaires de cette étude était d'évaluer la Survie Spécifique (SS)

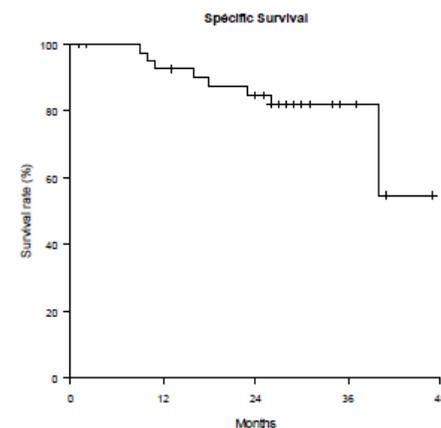
La survie spécifique a été calculée entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles.

Les patients qui ne sont pas décédés de leur cancer au moment de l'analyse ou qui sont perdus de vue ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Les données sont présentées graphiquement sous la forme de courbes de Kaplan Meier, on indique également les taux de survie à M3, M6, M12, M18, M24, M36, M48 avec les intervalles de confiance à 95%.

5.3.2.1. Evaluation de la survie spécifique en FAS

Figure 6 : Survie spécifique (FAS)



➤ La médiane de survie spécifique est non atteinte

Tableau 39 : Critère secondaire-Survie spécifique (FAS)

	Months					
	0	3	6	12	24	36
Patients at risk	43	40	40	37	33	4
Events	0	0	0	3	3	1
Specific Survival (%)	100	100	100	92,5	84,8	82
95% CI Upper (%)	100	100	100	84,7	74,3	70,7
95% CI Lower (%)	100	100	100	100	96,8	95

5.3.2.2. Evaluation de la survie spécifique en PP

Figure 7 : Survie spécifique (PP)

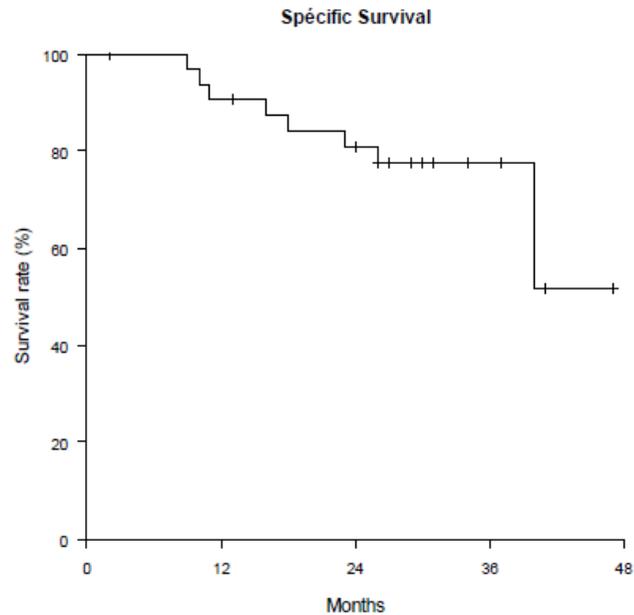


Tableau 40 : Critère secondaire-Survie spécifique (PP)

Time point	Months						
	0	3	6	12	18	24	36
Patients at risk	33	32	32	29	27	25	4
Events	0	0	0	3	2	1	1
Specific Survival (%)	100	100	100	90,6	84,2	80,9	77,5
95% CI Upper(%)	100	100	100	81,1	72,3	68,3	64,2
95% CI Lower (%)	100	100	100	100	97,9	95,9	93,7

➤ La médiane de survie spécifique est non atteinte

6. EVALUATION DE LA TOLERANCE

6.1.1. Patients éligibles pour l'analyse de la tolérance

Nous incluons dans l'analyse des toxicités tous les patients (cf § 3.4) qui ont reçu au moins une dose de cétuximab même partielle.

Ainsi l'analyse s'est faite sur 44 patients

6.1.2. Chimiothérapie

Tableau 41 : Cycles réalisés

Cycle réalisé		
CYCLERA	Fréquence	Pourcentage
NO	49	14
YES	303	86

Tableau 42 : Doses Cetuximab et carboplatine administrées par patient

PATIENT	Dose administrée			Cause de non délivrance de la dose
	CETUXIMAB	CISPALTINE	ARRET	
115	0	0	OUI	Decision patient
503	0	0	OUI	J1 toxicité événements indésirables
303	1 J1	0	OUI	J8 infection sur sonde de gastrostomie : décision investigateur
116	1 J1	1 J8	OUI	J8 toxicité cutanée
114	3 J1/J15/J22	2 J8/J29	OUI	J29 toxicité cutanée
303	4 J1/J8/J15/J22	1 J8	OUI	J29 Insuffisance rénale décision investigateur
1005	4 J1/J8/J15/J22	2 J8/J29	OUI	J29 toxicité cutanée
105	5 J1/J8/J15/J22/J29	2 J8/J29	OUI	J36 toxicité cutanée
1003*	5 J1/J8/J15/J22/J29	3 J8/J29/J50	OUI	J50 toxicité
1102	5 J1/J8/J15/J22/J29	2 J8/J29	OUI	J36 toxicité cutanée
110	6 J1/J8/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	J15/J22 toxicité
1001	6 J1/J15/J22/J29/J36/J50	3 J8/J29/J50	NON	J8 toxicité cutanée J43 toxicité cutanée
1006	6 J1/J8/J15/J22/J29/J36	1 J8	OUI	J43 et J29 Non compliance du patient
102	7 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43	3 J8/J29/J50	NON	J50 toxicité cutanée
104	7 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43	2 J8/J50	NON	J50 toxicité cutanée J29 mucite de G3
107	7 J1/J8/J15/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	J22 toxicité cutanée
117	7 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J50	3 J8/J29/J50	NON	J43 toxicité cutanée
120	7 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43	3 J8/J29/J50	NON	J50 toxicité cutanée
122	7 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43	2 J8/J29	NON	J50 fin de RTH
123	7 J1/J8/J15/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	J22 toxicité cutanée
124	7 J1/J8/J15/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	J22 toxicité cutanée
128	7 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43	3 J8/J29/J50	NON	J50 radioepidermite
302	7 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43	2 J8/J29	OUI	Scepticémie streptocoque
1002	7 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43	2 J8/J29	OUI	Suicide
101	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
106	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
108	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
109	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
111	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
112	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
113	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
118	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
119	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
121	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
125	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
126	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
127	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
301	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
501	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
502	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
504	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
701	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
901	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
1004	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	
1101	8 J1/J8/J15/J22/J29/J36/J43/J50	3 J8/J29/J50	NON	

21 patients sur les 44 patients (47%) ont reçus les 8 doses de Cetuximab et les 3 doses de Cisplatine.

6.1.3. Toxicités totales (n=874) répertoriées dans l'étude

Une description des 874 toxicités répertoriées sur 303 cycles est détaillé dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 43 : Toxicités totales classées par SOCNAME

	Pct(%)	Freq.	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Gr=NA
GASTROINTESTINAL DISORDERS	32.15	281	88	92	50	4	0	47
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	16.02	140	88	21	28	2	0	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	14.42	126	48	49	22	0	0	7
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	7.89	85	26	32	25	1	0	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4.92	69	20	17	6	1	1	24
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3.20	43	16	16	2	0	0	9
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3.20	28	5	5	2	0	0	16
INVESTIGATIONS	2.97	26	15	8	2	0	0	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2.97	26	14	3	4	0	0	5
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1.72	15	1	2	2	0	0	10
RENAL AND URINARY DISORDERS	1.03	9	1	0	3	0	0	5
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0.69	6	1	0	0	0	0	5
VASCULAR DISORDERS	0.37	5	2	3	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	0.27	5	0	0	0	0	0	5
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0.46	4	2	1	0	0	0	1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0.33	2	0	1	0	0	0	1
EYE DISORDERS	0.23	2	1	1	0	0	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0.23	2	0	0	0	0	0	2
TOTAL	100	874	328	251	146	8	1	140

Tableau 44 : Fréquence, pourcentage et grade des toxicités classées par PTNAME

PTNAME	Pct(%)	Freq.	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Gr=NA
ABDOMINAL PAIN	0.11	2	0	1	0	0	0	1
ABSCISS	0.11	1	0	0	1	0	0	0
ABSCISS LIMB	0	1	0	0	0	0	0	1
ACNE	0.57	5	2	2	1	0	0	0
AGEUSIA	0.57	6	2	3	0	0	0	1
ALOPECIA	0.11	1	0	1	0	0	0	0
ANAEMIA	9.04	79	65	11	3	0	0	0
ANOREXIA	0.69	9	2	3	1	0	0	3
ANXIETY	0	1	0	0	0	0	0	1
APHTHOUS STOMATITIS	0	3	0	0	0	0	0	3
APTALYISM	2.63	23	11	8	4	0	0	2
ASTHENIA	1.95	21	4	10	2	1	0	4
BLOOD CALCIUM DECREASED	0.23	2	1	1	0	0	0	0
BLOOD CALCIUM INCREASED	0.11	1	0	0	1	0	0	0
BLOOD CREATININE INCREASED	0.23	2	0	2	0	0	0	0
BLOOD MAGNESIUM DECREASED	0.34	3	3	0	0	0	0	0
BLOOD UREA INCREASED	0	1	0	0	0	0	0	1
BRONCHIAL OBSTRUCTION	0	2	0	0	0	0	0	2
BURNING SENSATION	0	1	0	0	0	0	0	1
CANDIDIASIS	0	1	0	0	0	0	0	1
CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS	0	1	0	0	0	0	0	1
CERVICAL ROOT PAIN	0	1	0	0	0	0	0	1
CHEILITIS	0.34	4	0	3	0	0	0	1
COMPLETED SUICIDE	0	1	0	0	0	0	0	1
CONFUSIONAL STATE	0	1	0	0	0	0	0	1
CONSTIPATION	0.8	9	5	2	0	0	0	2
COUGH	0	1	0	0	0	0	0	1
DEPRESSIVE SYMPTOM	0	1	0	0	0	0	0	1
DERMATITIS	0	1	0	0	0	0	0	1
DERMATITIS ACNEIFORM	4.81	42	17	18	7	0	0	0
DIARRHOEA	0.92	9	5	2	1	0	0	1

DRY MOUTH	2,97	30	16	6	4	0	0	4
DYSGEUSIA	2,75	27	10	13	1	0	0	3
DYSPEPSIA	0,11	1	1	0	0	0	0	0
DYSPHAGIA	3,09	31	7	14	5	1	0	4
DYSPHONIA	0,34	3	0	2	1	0	0	0
DYSPNOEA	0,11	3	0	0	1	0	0	2
DYSURIA	0	1	0	0	0	0	0	1
EAR INFECTION	0	1	0	0	0	0	0	1
ENTROPION	0,11	1	1	0	0	0	0	0
ERYTHEMA	1,37	12	3	6	1	0	0	0
ERYTHROPHENIA	0,11	1	1	0	0	0	0	0
ESCHAR	0,11	1	1	0	0	0	0	0
FACE OEDEMA	0,23	6	0	0	2	0	0	4
FIBROSIS	0,46	3	4	0	0	0	0	1
FISTULA	0	1	0	0	0	0	0	1
FLATULENCE	0	1	0	0	0	0	0	1
FOLLICULITIS	0,69	6	3	3	0	0	0	0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	0,11	1	0	0	1	0	0	0
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	0,11	2	0	0	0	0	1	1
GINGIVAL DISORDER	0	1	0	0	0	0	0	1
GLOSSODYNIA	0	1	0	0	0	0	0	1
HAEMATURIA	0,11	1	1	0	0	0	0	0
HEADACHE	0,11	1	1	0	0	0	0	0
HERPES VIRUS INFECTION	0	2	0	0	0	0	0	2
HICCUPS	0	1	0	0	0	0	0	1
HYPERKALAEMIA	0,23	2	2	0	0	0	0	0
HYPERTHERMIA	0,46	4	4	0	0	0	0	0
HYPOACUSIS	0	1	0	0	0	0	0	1
HYPOAESTHESIA	0,34	3	2	0	1	0	0	0
HYPOAESTHESIA ORAL	0,11	1	0	1	0	0	0	0
HYPOALBUMINAEMIA	0,11	1	1	0	0	0	0	0
HYPOCHLORAEMIA	0	1	0	0	0	0	0	1
HYPONATRAEMIA	1,14	10	8	0	2	0	0	0
HYPOTENSION	0,46	4	2	2	0	0	0	0
IMPETIGO	0	1	0	0	0	0	0	1
INFECTION	0,11	2	0	0	1	0	0	1
INSOMNIA	0	1	0	0	0	0	0	1
INTESTINAL ISCHAEMIA	0,11	1	0	0	1	0	0	0
LARYNGEAL OEDEMA	0	1	0	0	0	0	0	1
LEUKOPENIA	0,46	4	2	1	1	0	0	0
LIP ULCERATION	0	1	0	0	0	0	0	1
LOCALISED OEDEMA	0,46	7	3	0	1	0	0	3
LUNG DISORDER	0	1	0	0	0	0	0	1
LYMPHOPENIA	3,09	27	0	2	23	2	0	0
MALNUTRITION	0,23	3	1	0	1	0	0	1
MICROCYTIC ANAEMIA	0	1	0	0	0	0	0	1
MOTOR DYSFUNCTION	0	1	0	0	0	0	0	1
MUCORMYCOSIS	0,23	3	1	1	0	0	0	3
MUCOSAL DRYNESS	0	1	0	0	0	0	0	1
MUSCLE SPASMS	0	2	0	0	0	0	0	2
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	1	0	0	0	0	0	1
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	0,11	1	1	0	0	0	0	0
MYCOSIS FUNGOIDES	0,34	4	2	1	0	0	0	1
NAUSEA	3,2	33	17	10	1	0	0	3
NEUROPATHY	0,11	1	1	0	0	0	0	0
NEUTROPENIA	2,52	22	14	7	1	0	0	0
ODYNOPHAGIA	1,49	20	4	3	4	0	0	7
OEDEMA	0	2	0	0	0	0	0	2
OEDEMA PERIPHERAL	0	1	0	0	0	0	0	1
OESOPHAGEAL PAIN	0	1	0	0	0	0	0	1
ORAL CANDIDIASIS	0,23	3	1	1	0	0	0	3
ORAL PAIN	0,69	6	0	4	2	0	0	0
OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS	0	2	0	0	0	0	0	2
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0,11	1	0	1	0	0	0	0
OSTEONECROSIS	0	1	0	0	0	0	0	1

PAIN	0,46	11	0	4	0	0	0	7
PHARYNGEAL OEDEMA	0	1	0	0	0	0	0	1
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN	0,11	1	1	0	0	0	0	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	0	1	0	0	0	0	0	1
PRURITUS	0,11	1	1	0	0	0	0	0
PULMONARY EMBOLISM	0	1	0	0	0	0	0	1
PYREXIA	0,92	8	4	3	1	0	0	0
RADIATION SKIN INJURY	9,5	84	25	32	25	1	0	1
RASH	6,29	57	23	19	13	0	0	2
RASH VESICULAR	0	1	0	0	0	0	0	1
RENAL FAILURE	0,34	7	0	0	3	0	0	4
SALIVA ALTERED	0,23	2	2	0	0	0	0	0
SALIVARY HYPERSECRETION	0	1	0	0	0	0	0	1
SEBORRHOEIC DERMATITIS	0,11	1	0	1	0	0	0	0
SEPSIS	0	1	0	0	0	0	0	1
SKIN FIBROSIS	0,11	1	0	1	0	0	0	0
SKIN FISSURES	0,11	3	0	1	0	0	0	2
STOMATITIS	9,15	82	18	32	27	3	0	2
SURGERY	0	2	0	0	0	0	0	2
THROMBOCYTOPENIA	0,69	6	6	0	0	0	0	0
TINNITUS	0,11	1	0	1	0	0	0	0
TONGUE OEDEMA	0	1	0	0	0	0	0	1
TOOTH LOSS	0	2	0	0	0	0	0	2
TOOTHACHE	0	1	0	0	0	0	0	1
TREMOR	0	1	0	0	0	0	0	1
VOMITING	0,8	12	2	4	1	0	0	3
WEIGHT DECREASED	1,83	16	11	5	0	0	0	0
XEROPHTHALMIA	0,11	1	0	1	0	0	0	0
XEROSIS	0,11	1	1	0	0	0	0	0
TOTAL	100	874	328	251	146	8	1	140

Tableau 45 : Fréquence, et grade des toxicités classées par PTNAME et SOCNAME

SOCNAME	PTNAME	Freq.	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Gr>NA
VASCULAR DISORDERS	HYPOTENSION	4	2	2	0	0	0	0
	ORTHOSTATIC HYPOTENSION	1	0	1	0	0	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	SURGERY	2	0	0	0	0	0	2
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	57	23	19	13	0	0	2
	DERMATITIS ACNEIFORM	42	17	18	7	0	0	0
	ERYTHEMA	12	5	6	1	0	0	0
	ACNE	5	2	2	1	0	0	0
	SKIN FISSURES	3	0	1	0	0	0	2
	ALOPECIA	1	0	1	0	0	0	0
	DERMATITIS	1	0	0	0	0	0	1
	PHOTOSENSITIVITY REACTION	1	0	0	0	0	0	1
	PRURITUS	1	1	0	0	0	0	0
	RASH VESICULAR	1	0	0	0	0	0	1
	SEBORRHOEIC DERMATITIS	1	0	1	0	0	0	0
	SKIN FIBROSIS	1	0	1	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPHONIA	3	0	2	1	0	0	0
	DYSPNOEA	3	0	0	1	0	0	2
	BRONCHIAL OBSTRUCTION	2	0	0	0	0	0	2
	COUGH	1	0	0	0	0	0	1
	HICCUPS	1	0	0	0	0	0	1
	LARYNGEAL OEDEMA	1	0	0	0	0	0	1
	LUNG DISORDER	1	0	0	0	0	0	1
	PHARYNGEAL OEDEMA	1	0	0	0	0	0	1
	PHARYNGOLARYNGEAL PAIN	1	1	0	0	0	0	0
	PULMONARY EMBOLISM	1	0	0	0	0	0	1
RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	7	0	0	3	0	0	4
	DYSURIA	1	0	0	0	0	0	1
	HAEMATURIA	1	1	0	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	1	0	0	0	0	0	1

	COMPLETED SUICIDE	1	0	0	0	0	0	1
	CONFUSIONAL STATE	1	0	0	0	0	0	1
	DEPRESSIVE SYMPTOM	1	0	0	0	0	0	1
	INSOMNIA	1	0	0	0	0	0	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DYSGEUSIA	27	10	13	1	0	0	3
	AGEUSIA	6	2	3	0	0	0	1
	HYPOAESTHESIA	3	2	0	1	0	0	0
	BURNING SENSATION	1	0	0	0	0	0	1
	CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS	1	0	0	0	0	0	1
	CERVICAL ROOT PAIN	1	0	0	0	0	0	1
	HEADACHE	1	1	0	0	0	0	0
	MOTOR DYSFUNCTION	1	0	0	0	0	0	1
	NEUROPATHY	1	1	0	0	0	0	0
	TREMOR	1	0	0	0	0	0	1
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	MYCOSIS FUNGOIDES	4	2	1	0	0	0	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	MUSCLE SPASMS	2	0	0	0	0	0	2
	FISTULA	1	0	0	0	0	0	1
	MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	1	0	0	0	0	0	1
	MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	1	1	0	0	0	0	0
	OSTEONECROSIS	1	0	0	0	0	0	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	10	8	0	2	0	0	0
	ANOREXIA	9	2	3	1	0	0	3
	MALNUTRITION	3	1	0	1	0	0	1
	HYPERKALAEMIA	2	2	0	0	0	0	0
	HYPOALBUMINAEMIA	1	1	0	0	0	0	0
	HYPOCHLORAEMIA	1	0	0	0	0	0	1
INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	16	11	3	0	0	0	0
	BLOOD MAGNESIUM DECREASED	3	3	0	0	0	0	0
	BLOOD CALCIUM DECREASED	2	1	1	0	0	0	0
	BLOOD CREATININE INCREASED	2	0	2	0	0	0	0
	BLOOD CALCIUM INCREASED	1	0	0	1	0	0	0
	BLOOD UREA INCREASED	1	0	0	0	0	0	1
	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	1	0	0	1	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	84	25	32	23	1	0	1
	ESCHAR	1	1	0	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	FOLLICULITIS	6	3	3	0	0	0	0
	MUCORMYCOSIS	3	1	1	0	0	0	3
	ORAL CANDIDIASIS	3	1	1	0	0	0	3
	HERPES VIRUS INFECTION	2	0	0	0	0	0	2
	INFECTIO	2	0	0	1	0	0	1
	OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS	2	0	0	0	0	0	2
	ABSCESS	1	0	0	1	0	0	0
	ABSCESS LIMB	1	0	0	0	0	0	1
	CANDIDIASIS	1	0	0	0	0	0	1
	EAR INFECTION	1	0	0	0	0	0	1
	IMPETIGO	1	0	0	0	0	0	1
	SEPSIS	1	0	0	0	0	0	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	21	4	10	2	1	0	4
	PAIN	11	0	4	0	0	0	7
	PYREXIA	8	4	3	1	0	0	0
	LOCALISED OEDEMA	7	3	0	1	0	0	3
	FACE OEDEMA	6	0	0	2	0	0	4
	FIBROSIS	3	4	0	0	0	0	1
	HYPERTHERMIA	4	4	0	0	0	0	0
	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	2	0	0	0	0	1	1
	OEDEMA	2	0	0	0	0	0	2
	MUCOSAL DRYNESS	1	0	0	0	0	0	1
	OEDEMA PERIPHERAL	1	0	0	0	0	0	1
	XEROSIS	1	1	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	82	18	32	27	3	0	2
	NAUSEA	33	17	10	1	0	0	3
	DYSPHAGIA	31	7	14	3	1	0	4
	DRY MOUTH	30	16	6	4	0	0	4

	APTALISM	23	11	8	4	0	0	2
	ODYNOPHAGIA	20	4	3	4	0	0	7
	VOMITING	12	2	4	1	0	0	3
	CONSTIPATION	9	3	2	0	0	0	2
	DIARRHOEA	9	3	2	1	0	0	1
	ORAL PAIN	6	0	4	2	0	0	0
	CHEILITIS	4	0	3	0	0	0	1
	APHTHOUS STOMATITIS	3	0	0	0	0	0	3
	ABDOMINAL PAIN	2	0	1	0	0	0	1
	SALIVA ALTERED	2	2	0	0	0	0	0
	TOOTH LOSS	2	0	0	0	0	0	2
	DYSPEPSIA	1	1	0	0	0	0	0
	FLATULENCE	1	0	0	0	0	0	1
	GINGIVAL DISORDER	1	0	0	0	0	0	1
	GLOSSODYNIA	1	0	0	0	0	0	1
	HYPOAESTHESIA ORAL	1	0	1	0	0	0	0
	INTESTINAL ISCHAEMIA	1	0	0	1	0	0	0
	LIP ULCERATION	1	0	0	0	0	0	1
	OESOPHAGEAL PAIN	1	0	0	0	0	0	1
	SALIVARY HYPERSECRETION	1	0	0	0	0	0	1
	TONGUE OEDEMA	1	0	0	0	0	0	1
	TOOTHACHE	1	0	0	0	0	0	1
EYE DISORDERS	ENTROPION	1	1	0	0	0	0	0
	XEROPHTHALMIA	1	0	1	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	HYPOACUSIS	1	0	0	0	0	0	1
	TINNITUS	1	0	1	0	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	29	65	11	3	0	0	0
	LYMPHOPENIA	27	0	2	33	2	0	0
	NEUTROPENIA	22	14	7	1	0	0	0
	THROMBOCYTOPENIA	6	6	0	0	0	0	0
	LEUKOPENIA	4	2	1	1	0	0	0
	ERYTHROPENIA	1	1	0	0	0	0	0
	MICROCYTIC ANAEMIA	1	0	0	0	0	0	1
TOTAL		874	328	251	146	8	1	140

Tableau 46 : Grade des toxicités

Grade de l'événement indésirable		
GRADE	Fréquence	Pourcentage
ND	140	16.02
Grade 1	328	37.53
Grade 2	251	28.72
Grade 3	146	16.70
Grade 4	8	0.92
Grade 5	1	0.11

Tableau 47 : Evénements Indésirables Grave

EIG de l'événement indésirable		
EIG	Fréquence	Pourcentage
NO	857	98.05
YES	17	1.95

6.1.1. Toxicités maximale par patients

Dans le tableau ci-dessous nous n'avons pris en compte que le type de toxicités maximales faites par patients (exemple pour l'anémie : Sur 44 patients 7 patients (16%) n'ont pas fait d'anémie, 29 patients (66%) ont fait une anémie de grade1, 5 patients (11%) ont fait une anémie de grade 2, 3 patients (7%) ont fait une anémie de grade3, aucun patient (0%) n'a fait d'anémie de grade 4 et aucun patient (0%) n'a fait d'anémie de grade 5).

Tableau 48 : Action prise pour l'évènement n°1

Action prise pour l'évènement n°1		
ACTION	Fréquence	Pourcentage
ND	4	0.45
PAS DE CHANGEMENT	807	92.33
REDUCTION DE POSOLOGIE	2	0.23
RETARD D'ADMINISTRATION	16	1.83
ARRET TRANSITOIRE	22	2.52
ARRET DEFINITIF	22	2.52
TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX CORRECTEURS	1	0.11

Tableau 49 : Evolution de l'évènement

Evolution de l'évènement		
EVOLUTION	Fréquence	Pourcentage
ND	17	1.95
RECUPERATION SANS SEQUELLES	506	57.89
RECUPERATION AVEC SEQUELLES	4	0.46
PERSISTANT	196	22.43
AGRAVATION DES SYMPTOMES	117	13.39
DECES	4	0.46
INCONNU	30	3.43

Tableau 50 : Relation avec le traitement à l'étude pour l'évènement

Relation avec le traitement à l'étude pour l'évènement		
RELATION	Fréquence	Pourcentage
ND	19	2.17
EXCLUE	424	48.51
NON EXCLUE	431	49.31

Tableau 51 : Toxicités maximales par patients classées par PTNAME

	Nbr/Prct	Tox 1-5	Gr.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Gr=NA	Gr>=3	TOTAL
ANAEMIA	N 37	7	29	5	3	0	0	0	0	3	44
%	84	16	66	11	7	0	0	0	0	7	100
RADIATION SKIN INJURY	N 35	9	3	12	19	1	0	0	0	20	44
%	79	20	7	27	43	2	0	0	0	45	100
STOMATITIS	N 34	9	2	9	20	3	0	1	23	44	
%	77	20	5	20	45	7	0	2	52	100	
DYSPHAGIA	N 21	21	4	11	5	1	0	2	6	44	
%	47	48	9	25	11	2	0	5	14	100	
NAUSEA	N 18	22	7	10	1	0	0	4	1	44	
%	41	50	16	23	2	0	0	9	2	100	
RASH	N 21	22	6	7	8	0	0	1	8	44	
%	48	50	14	16	18	0	0	2	18	100	
DRY MOUTH	N 19	24	10	5	4	0	0	1	4	44	
%	43	55	23	11	9	0	0	2	9	100	
LYMPHOPENIA	N 18	26	0	0	16	2	0	0	18	44	
%	41	59	0	0	36	5	0	0	41	100	
ASTHENIA	N 14	27	3	8	2	1	0	3	3	44	
%	32	61	7	18	5	2	0	7	7	100	
DERMATITIS ACNEIFORM	N 16	23	3	7	6	0	0	0	6	44	
%	37	64	7	16	14	0	0	0	14	100	
ODYNOPHAGIA	N 10	23	2	4	4	0	0	6	4	44	
%	23	64	5	9	9	0	0	14	9	100	
DYSGEUSIA	N 12	29	1	10	1	0	0	3	1	44	
%	27	66	2	23	2	0	0	7	2	100	
APTALISM	N 14	29	5	6	3	0	0	1	3	44	
%	32	66	11	14	7	0	0	2	7	100	
NEUTROPENIA	N 15	29	10	4	1	0	0	0	1	44	
%	34	66	23	9	2	0	0	0	2	100	
WEIGHT DECREASED	N 13	31	8	5	0	0	0	0	0	44	
%	29	70	18	11	0	0	0	0	0	100	
ERYTHEMA	N 10	34	4	5	1	0	0	0	1	44	
%	22	77	9	11	2	0	0	0	2	100	
PAIN	N 4	34	0	4	0	0	0	6	0	44	
%	9	77	0	9	0	0	0	14	0	100	
VOMITING	N 6	34	1	4	1	0	0	4	1	44	
%	13	77	2	9	2	0	0	9	2	100	
CONSTIPATION	N 7	35	5	2	0	0	0	2	0	44	
%	16	80	11	5	0	0	0	5	0	100	
ANOREXIA	N 5	37	1	3	1	0	0	2	1	44	
%	11	84	2	7	2	0	0	5	2	100	
DIARRHOEA	N 6	37	3	2	1	0	0	1	1	44	
%	14	84	7	5	2	0	0	2	2	100	
RENAL FAILURE	N 3	37	0	0	3	0	0	4	3	44	
%	7	84	0	0	7	0	0	9	7	100	
AGEUSIA	N 5	38	2	3	0	0	0	1	0	44	
%	12	86	5	7	0	0	0	2	0	100	
FACE OEDEMA	N 2	38	0	0	2	0	0	4	2	44	
%	5	86	0	0	5	0	0	9	5	100	
MUCORMYCOSIS	N 2	39	1	1	0	0	0	3	0	44	
%	4	89	2	2	0	0	0	7	0	100	
ORAL CANDIDIASIS	N 2	39	1	1	0	0	0	3	0	44	
%	4	89	2	2	0	0	0	7	0	100	
HYPONATRAEMIA	N 5	39	4	0	1	0	0	0	1	44	
%	11	89	9	0	2	0	0	0	2	100	
LOCALISED OEDEMA	N 2	39	1	0	1	0	0	3	1	44	

INSOMNIA	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
INTESTINAL ISCHAEMIA	N	1	43	0	0	1	0	0	0	1	44
	%	2	98	0	0	2	0	0	0	2	100
LARYNGEAL OEDEMA	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
LIP ULCERATION	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
LUNG DISORDER	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
MICROCYTIC ANAEMIA	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
MOTOR DYSFUNCTION	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
MUCOSAL DRYNESS	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
MUSCLE SPASMS	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	N	1	43	1	0	0	0	0	0	0	44
	%	2	98	2	0	0	0	0	0	0	100
NEUROPATHY	N	1	43	1	0	0	0	0	0	0	44
	%	2	98	2	0	0	0	0	0	0	100
OEDEMA PERIPHERAL	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
OE SOPHAGEAL PAIN	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
OSTEONECROSIS	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
PHARYNGEAL OEDEMA	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN	N	1	43	1	0	0	0	0	0	0	44
	%	2	98	2	0	0	0	0	0	0	100
PHOTOSENSITIVITY REACTION	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
PRURITUS	N	1	43	1	0	0	0	0	0	0	44
	%	2	98	2	0	0	0	0	0	0	100
PULMONARY EMBOLISM	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
RASH VESICULAR	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
SALIVARY HYPERSECRETION	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
SEPSIS	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
SURGERY	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
TONGUE OEDEMA	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
TOOTHACHE	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
TREMOR	N	0	43	0	0	0	0	0	1	0	44
	%	0	98	0	0	0	0	0	2	0	100
XEROSIS	N	1	43	1	0	0	0	0	0	0	44
	%	2	98	2	0	0	0	0	0	0	100

Tableau 52 : Grade de la toxicité maximale par patient

Variable	Modalité	Nombre	Pourcentage	Vide
GRADE	1	2	4.55%	0(0%)
	2	3	6.82%	
	3	30	68.18%	
	4	8	18.18%	
	5	1	2.27%	

88.6% des patients (39 patients) ont fait une toxicité au minimum égale à un grade 3.

Tableau 53 : Récapitulatif des toxicités maximale par patient

SUBJID	SOCNAME	PTNAME	GRADE	CYCLE
101	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	4	J43
102	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	4	J43
103	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	3	J11
104	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	3	J29
104	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J30
104	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J43
104	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J43
104	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ORAL PAIN	3	J29
104	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J29
105	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	3	J29
105	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J22
105	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J29
105	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J29
106	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29
106	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J43
106	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J36
107	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J22
107	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J30
107	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J30
107	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	3	J11
108	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	4	J43
109	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	4	J30
110	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J8
110	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J30
111	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APTALISM	3	J30
111	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ERYTHEMA	3	ND
111	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J30
111	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J43
112	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	ANOREXIA	3	J22
112	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J43
112	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ODYNOPHAGIA	3	J29
112	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J30
112	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J36
113	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	4	ND
114	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J11
114	INVESTIGATIONS	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	3	J22
114	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29
114	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J22
114	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J22
116	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	J8
117	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J36
118	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	ND
118	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J36
119	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J43
119	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29
119	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ODYNOPHAGIA	3	J29
120	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J30
121	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APTALISM	3	J30
121	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J36
122	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	3	J43

122	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DRY MOUTH	3	ND
122	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FACE OEDEMA	3	ND
122	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J36
122	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ODYNOPHAGIA	3	J22
122	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	3	J22
122	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J22
123	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J15
123	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	J15
123	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J30
124	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APTALISM	3	J30
124	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DYSGEUSIA	3	J30
124	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J30
124	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ODYNOPHAGIA	3	J30
124	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	J15
124	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J11
125	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29
125	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J29
126	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENA	3	J43
126	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29
126	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J29
127	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	3	J43
127	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J43
127	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J30
128	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J29
128	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DRY MOUTH	3	J30
128	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	3	J30
128	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J30
128	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J30
128	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J29
301	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	2	J36
301	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	2	J22
302	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	3	J29
303	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	5	J22
501	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J30
701	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	ND
701	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	ND
502	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ACNE	1	J15
502	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	1	J36
502	EYE DISORDERS	ENTROPION	1	J30
503	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	3	J11
503	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	J11
504	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	2	J43
701	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	1	J36
701	INVESTIGATIONS	BLOOD MAGNESIUM DECREASED	1	J11
701	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	1	ND
701	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	1	J11
701	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	1	ND
701	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	1	ND
801	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	4	J36
1001	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	3	J36
1001	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J30
1001	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	J11
1002	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENA	4	J36
1003	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J29
1003	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	3	J29
1004	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J22
1004	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPHONIA	3	J36
1004	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	3	J22
1004	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	3	J22
1005	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DRY MOUTH	3	J15
1005	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J15
1005	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J29
1005	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	J22
1006	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	4	J29
1101	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	ANOREXIA	2	J15
1101	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	2	J43
1102	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ACNE	3	J29
1102	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FACE OEDEMA	3	J29
1102	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	J29

1102	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	J29
------	----------------------------	------------	---	-----

Tableau 54 bis : Récapitulatif des toxicités maximale par patient (classement des PTNAME par ordre alphabétique)

SUBJID	SOCNAME	PTNAME	GRADE	CYCLE
502	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ACNE	1	J15
1102	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ACNE	3	J29
105	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	3	J29
122	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	3	J43
302	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	3	J29
502	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	1	J36
701	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	1	J36
115	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	ANOREXIA	3	J22
1101	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	ANOREXIA	2	J15
111	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APTALISM	3	J30
121	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APTALISM	3	J30
124	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APTALISM	3	J30
104	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENA	3	J29
126	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENA	3	J43
1002	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENA	4	J36
701	INVESTIGATIONS	BLOOD MAGNESIUM DECREASED	1	J11
104	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J30
107	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J22
110	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J8
114	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J11
128	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DERMATITIS ACNEIFORM	3	J29
701	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	1	ND
122	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DRY MOUTH	3	ND
128	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DRY MOUTH	3	J30
1005	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DRY MOUTH	3	J15
124	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DYSGEUSIA	3	J30
104	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J43
107	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J30
113	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	4	ND
119	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J43
301	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	2	J36
1004	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J22
1005	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	3	J15
1004	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPHONIA	3	J36
503	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	3	J11
502	EYE DISORDERS	ENTROPION	1	J30
111	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ERYTHEMA	3	ND
122	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FACE OEDEMA	3	ND
1102	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FACE OEDEMA	3	J29
114	INVESTIGATIONS	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	3	J22
303	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	5	J22
128	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	3	J30
701	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	1	J11
103	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	3	J11
127	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	3	J43
104	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J43
105	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J22
106	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29
108	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	4	J43
109	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	4	J30
110	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J30
111	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J30
112	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J43
114	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J22
119	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29
122	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J36
123	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J15
124	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J30
125	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29
126	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	J29

127	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	743
128	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	3	750
701	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	1	ND
1004	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	3	722
1001	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	3	736
112	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ODYNOPHAGIA	3	729
119	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ODYNOPHAGIA	3	729
122	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ODYNOPHAGIA	3	722
124	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ODYNOPHAGIA	3	750
104	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ORAL PAIN	3	729
107	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	729
106	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	743
107	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	750
112	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	750
114	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	722
117	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	736
118	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	ND
127	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	750
128	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	750
501	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	750
701	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	1	ND
1001	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	750
1003	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	729
1005	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	729
1006	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	4	729
1101	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	2	743
1102	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	3	729
116	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	78
123	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	715
124	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	715
501	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	ND
701	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	71
1001	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	71
1005	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	3	722
107	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	3	71
122	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	3	722
1003	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	3	729
101	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	4	743
102	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	4	743
104	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	729
105	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	729
106	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	736
111	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	743
112	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	736
114	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	722
118	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	736
120	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	750
121	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	736
122	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	722
123	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	750
124	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	71
125	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	729
126	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	729
128	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	729
301	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	2	722
501	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	ND
504	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	2	743
801	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	4	736
1102	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	729
1004	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	3	722

Tableau 55 : Caractéristique des toxicités

Variable	Modalité	Nombre	Fréquence	Vide
EG				0(0%)
	NON	540	97.3%	
	OUI	15	2.7%	
ACTION				9(0.5%)
	FAS DE CHANGEMENT	507	91.85%	
	REDUCTION DE POSOLOGIE	0	0%	
	RETARD D'ADMINISTRATION	9	1.63%	
	ARRET TRANSITOIRE	18	3.26%	
	ARRET DEFINITIF	18	3.26%	
	TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX CORRECTEURS	0	0%	
EVOLUTION				14(3%)
	RECUPERATION SANS SEQUELLES	368	68.02%	
	RECUPERATION AVEC SEQUELLES	2	0.37%	
	PERSISTANT	137	25.32%	
	AGRAVATION DES SYMPTOMES	5	0.92%	
	DECES	4	0.74%	
RELATION				15(3%)
	EXCLUE	288	53.53%	
	NON EXCLUE	252	46.67%	
APPARITION TOXICITE				0(0%)
	ND	56	10.09%	
	71	32	5.77%	
	78	39	7.03%	
	115	40	7.21%	
	122	58	10.45%	
	129	93	16.76%	
	136	66	11.89%	
	143	48	8.65%	
	150	123	22.16%	

Tableau 56 : Caractéristiques des évènements indésirables graves maximales par patients

Patient	SOCNAME	PTNAME	GRADE	ACTION	EVOLUTION	RELATION	CYCLE TOX
103	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	3	ARRET DEFINITIF	REDUCTION DE POSOLOGIE	EXCLUE	J1
104	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ORAL PAIN	3	ARRET TRANSITOIRE	REDUCTION DE POSOLOGIE	NON EXCLUE	J 29
105	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	3	PAS DE CHANGEMENT	PERSISTANT	EXCLUE	29
109	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	MALNUTRITION	3	PAS DE CHANGEMENT	PERSISTANT	EXCLUE	J 50
122	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	MALNUTRITION	ND	PAS DE CHANGEMENT	REDUCTION DE POSOLOGIE	EXCLUE	ND
122	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	3	RETARD ADMINISTRATION	REDUCTION DE POSOLOGIE	EXCLUE	J 22
302	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	ND	ARRET DEFINITIF	DECES	EXCLUE	J 29
303	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	3	ARRET DEFINITIF	PERSISTANT	NON EXCLUE	J 22
303	GASTROINTESTINAL DISORDERS	INTESTINAL ISCHAEMIA	3	ARRET DEFINITIF	DECES	EXCLUE	J 22
303	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	ND	PAS DE CHANGEMENT	NA	EXCLUE	J 22
504	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FACE OEDEMA	ND	PAS DE CHANGEMENT	REDUCTION DE POSOLOGIE	NA	J 50
901	INFECTIONS AND INFESTATIONS	ABSCCESS	3	PAS DE CHANGEMENT	REDUCTION DE POSOLOGIE	EXCLUE	J 8
901	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	3	PAS DE CHANGEMENT	REDUCTION DE POSOLOGIE	EXCLUE	J 50
1002	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	ND	PAS DE CHANGEMENT	REDUCTION DE POSOLOGIE	NON EXCLUE	J 36
1003	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	3	ARRET TRANSITOIRE	REDUCTION DE POSOLOGIE	NON EXCLUE	J 29

Patient	SOCNAME	PTNAME	GRADE	ACTION	EVOLUTION	RELATION	CYCLE TOX
109	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	2	PAS DE CHANGEMENT	AGGRAVATION DES SYMPTOMES	NON EXCLUE	J22
901	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	3	ARRET TRANSITOIRE	AGGRAVATION DES SYMPTOMES	NON EXCLUE	J29

7. EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE

7.1. Patients éligibles pour l'analyse de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée sur les patients analysables aux différents temps : inclusion, J71, M1, M6, M12, M24. Nous avons exclus les patients ne répondant à l'intégralité d'un questionnaire.

- A l'inclusion
 - QLQ C30 n=40
 - QLQ HN35 n=42
- A J71
 - QLQ C30 n=32
 - QLQ HN35 n=32
- A 6 Mois
 - QLQ C30 n=21
 - QLQ HN35 n=24
- A 1 An
 - QLQ C30 n=
 - QLQ HN35 n=17
- A 2 Ans
 - QLQ C30 n=15
 - QLQ HN35 n=15

7.2. Evaluation de la qualité de vie à l'inclusion

7.2.1. QLQ-HN35

Tableau 57 : QLQ-HN35 à l'inclusion

Variables	Items	Mean	SD	Cronbach QLQ-HN35	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Symptom scales/Items						
Pain	1-4	16.73	18.03	0.79	0.66	0.9
Swallowing	5-8	30.35	27.7	0.73	0.6	0.82
Senses problems	13,14	14.68	21.53	0.63	0	0.91
Speech problems	16,23,24	19.31	17.92	0.48	0.07	0.73
Trouble with social eating	19-22	32.21	31.43	0.91	0.84	0.96
Trouble with social contact	18,25-28	11.47	13.36	0.53	0.28	0.7
Less sexuality	29,30	36.94	39.7	0.94	0.82	0.98
Teeth	9	17.09	33.22	~	~	~
Opening mouth	10	22.76	28.32	~	~	~
Dry mouth	11	26.83	32.68	~	~	~
Sticky saliva	12	33.33	35.41	~	~	~
Coughing	15	28.45	32.11	~	~	~

7.2.2. QLQ-C30

Tableau 58 : QLQ-C30 à l'inclusion

Variable	Item	Moyenne	EcartType	Cronbach QLQ-C30	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Global health status / QoL						
Global quality of life	29,30	66.46	20.02	0.72	0.13	0.9

7.3. Evaluation de la qualité de vie à J71

7.3.1. QLQ-HN35

Tableau 59 : QLQ-HN35 à J71

Variables	Items	Mean	SD	Cronbach QLQ-HN35	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Symptom scales/Items						
Pain	1-4	35.68	28.26	0.82	0.69	0.91
Swallowing	5-8	42.01	22.05	0.65	0.41	0.8
Senses problems	13,14	42.19	22.79	0.32	0	0.67
Speech problems	16,23,24	27.6	17.71	0.38	0	0.64
Trouble with social eating	19-22	48.37	32.95	0.88	0.78	0.93
Trouble with social contact	18,25-28	18.18	19.04	0.88	0.72	0.93
Less sexuality	29,30	35.8	38.59	0.97	0.93	0.99
Teeth	9	11.83	26.6	~	~	~
Opening mouth	10	35.42	28	~	~	~
Dry mouth	11	62.5	31.4	~	~	~
Sticky saliva	12	66.67	28.08	~	~	~
Coughing	15	35.48	24.25	~	~	~

7.3.2. QLQ-C30

Tableau 60 : QLQ-C30 à J71

Variable	Item	Moyenne	EcartType	Cronbach QLQ-C30	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Global health status / QoL						
Global quality of life	29,30	56.03	22.04	0.9	0.73	0.97

7.4. Evaluation de la qualité de vie à 6 Mois

7.4.1. QLQ-HN35

Tableau 61 : QLQ-HN35 à M6

Variables	Items	Mean	SD	Cronbach QLQ-HN35	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Symptom scales/Items						
Pain	1-4	14.58	16.89	0.65	0.29	0.82
Swallowing	5-8	15.22	16.22	0.64	0.42	0.84
Senses problems	13,14	22.22	27.66	0.46	0	0.89
Speech problems	16,23,24	15.51	14.56	0.4	0	0.74
Trouble with social eating	19-22	22.58	23.6	0.83	0.59	0.93
Trouble with social contact	18,25-28	8.06	10.4	0.59	0.2	0.85
Less sexuality	29,30	30.3	31.13	0.86	0.06	1
Teeth	9	20.29	37.25	~	~	~
Opening mouth	10	18.84	29.86	~	~	~
Dry mouth	11	65.28	28.62	~	~	~
Sticky saliva	12	51.39	32.57	~	~	~
Coughing	15	25	29.9	~	~	~

7.4.2. QLQ-C30

Tableau 62 : QLQ-C30 à M6

Variable	Item	Moyenne	EcartType	Cronbach QLQ-C30	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Global health status / QoL						
Global quality of life	29,30	72.62	18.85	0.72	0	0.98

7.5. Evaluation de la qualité de vie à 12 Mois

7.5.1. QLQ-HN35

Tableau 63 : QLQ-HN35 à M12

Variables	Items	Mean	SD	Cronbach QLQ-HN35	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Symptom scales/Items						
Pain	1-4	13.72	14.42	0.68	0.33	0.85
Swallowing	5-8	18.63	17.06	0.63	0.16	0.84
Senses problems	13,14	19.61	27.79	0.82	0.19	0.98
Speech problems	16,23,24	16.34	16.72	0.34	-0.91	0.76
Trouble with social eating	19-22	17.65	23.51	0.7	0.28	0.89
Trouble with social contact	18,25-28	7.84	12.07	0.8	0	0.98
Less sexuality	29,30	24.51	34.42	0.99	0.86	1
Teeth	9	11.76	26.2	~	~	~
Opening mouth	10	12.5	16.66	~	~	~
Dry mouth	11	45.1	31.05	~	~	~
Sticky saliva	12	37.5	29.5	~	~	~
Coughing	15	20.83	23.96	~	~	~

7.5.2. QLQ-C30

Tableau 64 : QLQ-C30 à M12

Variable	Item	Moyenne	EcartType	Cronbach QLQ-C30	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Global health status / QoL						
Global quality of life	29,30	80.55	16.86	0.95	0.8	1

7.6. Evaluation de la qualité de vie à 24 mois

7.6.1. QLQ-HN35

Tableau 65 : QLQ-HN35 à M24

Variables	Items	Mean	SD	Cronbach QLQ-HN35	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Symptom scales/Items						
Pain	1-4	16.11	21.93	0.92	0.76	0.99
Swallowing	5-8	15.92	16.11	0.74	0.35	0.85
Senses problems	13,14	15.56	26.33	0.5	-0.57	0.9
Speech problems	16,23,24	9.63	11	0.28	-0.49	0.55
Trouble with social eating	19-22	18.33	22.97	0.85	0.62	0.98
Trouble with social contact	18,25-28	6.67	11.82	0.81	0.53	1
Less sexuality	29,30	36.67	43.73	0.99	0.93	1
Teeth	9	17.78	33.01	~	~	~
Opening mouth	10	11.11	16.26	~	~	~
Dry mouth	11	53.33	27.6	~	~	~
Sticky saliva	12	33.33	32.03	~	~	~
Coughing	15	20	24.56	~	~	~

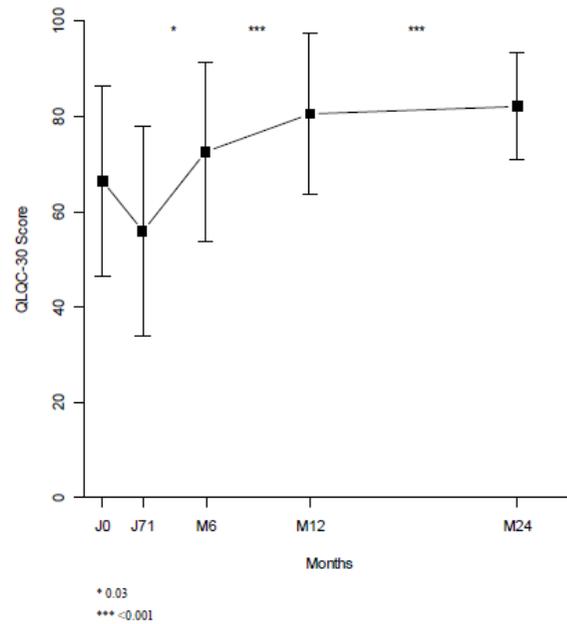
7.6.2. QLQ-C30

Tableau 66 : QLQ-C30 à M24

Variable	Item	Moyenne	EcartType	Cronbach QLQ-C30	Lower limit CI 95%	Upper limit CI 95%
Global health status / QoL						
Global quality of life	29,30	82.22	11.3	0.93	0.73	1

7.7. Evolution temporelle de la qualité de vie

Figure 8 : Evolution su Score globale du QLQ C-30



On observe :

- Une forte dégradation de la qualité de vie globale des patients entre J0 et J71 (non significatif)
- Une forte amélioration de la qualité de vie entre J71 et M6 (significatif)
- Une amélioration de la qualité de vie entre M6 et M12 (significatif)
- Une légère amélioration de la qualité de vie entre M12 et M24 (significatif)

8. ANNEXES

Tableau 67 : Toxicités maximales par patients classées par SOCNAME

	Pct(%)	Freq.	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Gr=NA
GASTROINTESTINAL DISORDERS	26.49	184	42	59	42	4	0	37
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	14.41	81	47	10	21	2	0	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	9.91	61	15	24	16	0	0	6
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	5.95	55	12	13	6	1	1	22
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	6.49	36	4	12	19	1	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3.6	29	5	13	2	0	0	9
INFECTONS AND INFESTATIONS	1.26	23	2	3	2	0	0	16
INVESTIGATIONS	3.78	22	11	8	2	0	0	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2.7	19	9	3	3	0	0	4
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0.72	14	1	1	2	0	0	10
RENAL AND URINARY DISORDERS	0.72	9	1	0	3	0	0	5
VASCULAR DISORDERS	0.9	5	2	3	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0.18	5	1	0	0	0	0	4
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	5	0	0	0	0	0	5
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0.18	2	0	1	0	0	0	1
EYE DISORDERS	0.36	2	1	1	0	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0.18	2	0	1	0	0	0	1
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0	1	0	0	0	0	0	1

Tableau 68 : Fréquence, pourcentage et grade des toxicités classées par SOCNAME et PTNAME

SOCNAME	PTNAME	Freq.	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Gr=NA	Pct(%)
VASCULAR DISORDERS	HYPOTENSION	4	2	2	0	0	0	0	
	ORTHOSTATIC HYPOTENSION	1	0	1	0	0	0	0	
		5							0.9
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	SURGERY	1	0	0	0	0	0	1	
		1							0.2
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	22	6	7	8	0	0	1	
	DERMATITIS ACNEIFORM	16	3	7	6	0	0	0	
	ERYTHEMA	10	4	5	1	0	0	0	
	ACNE	3	1	1	1	0	0	0	
	SKIN FISSURES	3	0	1	0	0	0	2	
	ALOPECIA	1	0	1	0	0	0	0	
	DERMATITIS	1	0	0	0	0	0	1	
	PHOTOSENSITIVITY REACTION	1	0	0	0	0	0	1	
	PRURITUS	1	1	0	0	0	0	0	
	RASH VESICULAR	1	0	0	0	0	0	1	
	SEBORRHOEIC DERMATITIS	1	0	1	0	0	0	0	
	SKIN FIBROSIS	1	0	1	0	0	0	0	
			61						11
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	3	0	0	1	0	0	2	
	BRONCHIAL OBSTRUCTION	2	0	0	0	0	0	2	
	DYSPHONIA	2	0	1	1	0	0	0	
	COUGH	1	0	0	0	0	0	1	
	HICCUPS	1	0	0	0	0	0	1	
	LARYNGEAL OEDEMA	1	0	0	0	0	0	1	
	LUNG DISORDER	1	0	0	0	0	0	1	
	PHARYNGEAL OEDEMA	1	0	0	0	0	0	1	
	PHARYNGOLARYNGEAL PAIN	1	1	0	0	0	0	0	
	PULMONARY EMBOLISM	1	0	0	0	0	0	1	
		14						2.5	
RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE	7	0	0	3	0	0	4	
	DYSURIA	1	0	0	0	0	0	1	
	HAEMATURIA	1	1	0	0	0	0	0	
		9						1.6	
PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	1	0	0	0	0	0	1	

	COMPLETED SUICIDE	1	0	0	0	0	0	1	
	CONFUSIONAL STATE	1	0	0	0	0	0	1	
	DEPRESSIVE SYMPTOM	1	0	0	0	0	0	1	
	INSOMNIA	1	0	0	0	0	0	1	
		5							0.9
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DYSGEUSIA	15	1	10	1	0	0	3	
	AGEUSIA	6	2	3	0	0	0	1	
	BURNING SENSATION	1	0	0	0	0	0	1	
	CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS	1	0	0	0	0	0	1	
	CERVICAL ROOT PAIN	1	0	0	0	0	0	1	
	HEADACHE	1	1	0	0	0	0	0	
	HYPOAESTHESIA	1	0	0	1	0	0	0	
	MOTOR DYSFUNCTION	1	0	0	0	0	0	1	
	NEUROPATHY	1	1	0	0	0	0	0	
	TREMOR	1	0	0	0	0	0	1	
		29							5.2
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	MYCOSIS FUNGOIDES	2	0	1	0	0	0	1	
		2							0.4
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	FISTULA	1	0	0	0	0	0	1	
	MUSCLE SPASMS	1	0	0	0	0	0	1	
	MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	1	0	0	0	0	0	1	
	MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	1	1	0	0	0	0	0	
	OSTEONECROSIS	1	0	0	0	0	0	1	
		5							0.9
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	ANOREXIA	7	1	3	1	0	0	2	
	HYPONATRAEMIA	5	4	0	1	0	0	0	
	MALNUTRITION	3	1	0	1	0	0	1	
	HYPERKALAEMIA	2	2	0	0	0	0	0	
	HYPOALBUMINAEMIA	1	1	0	0	0	0	0	
	HYPOCHLORAEMIA	1	0	0	0	0	0	1	
		19							3.4
INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	13	6	5	0	0	0	0	
	BLOOD MAGNESIUM DECREASED	3	3	0	0	0	0	0	
	BLOOD CREATININE INCREASED	2	0	2	0	0	0	0	
	BLOOD CALCIUM DECREASED	1	0	1	0	0	0	0	
	BLOOD CALCIUM INCREASED	1	0	1	0	0	0	0	
	BLOOD UREA INCREASED	1	0	0	0	0	0	1	
	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	1	0	0	1	0	0	0	
		22							4
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	RADIATION SKIN INJURY	35	3	12	19	1	0	0	
	ESCHAR	1	1	0	0	0	0	0	
		36							6.5
INFECTIONS AND INFESTATIONS	MUCORMYCOSIS	5	1	1	0	0	0	3	
	ORAL CANDIDIASIS	5	1	1	0	0	0	3	
	HERPES VIRUS INFECTION	2	0	0	0	0	0	2	
	INFECTION	2	0	0	1	0	0	1	
	OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS	2	0	0	0	0	0	2	
	ABSCESS	1	0	0	1	0	0	0	
	ABSCESS LIMB	1	0	0	0	0	0	1	
	CANDIDIASIS	1	0	0	0	0	0	1	
	EAR INFECTION	1	0	0	0	0	0	1	
	FOLLICULITIS	1	0	1	0	0	0	0	
	IMPETIGO	1	0	0	0	0	0	1	
	SEPSIS	1	0	0	0	0	0	1	
		23							4.1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	17	3	8	2	1	0	3	
	PAIN	10	0	4	0	0	0	6	
	FACE OEDEMA	6	0	0	2	0	0	4	
	LOCALISED OEDEMA	5	1	0	1	0	0	3	
	FIBROSIS	4	3	0	0	0	0	1	
	HYPERTHERMIA	3	3	0	0	0	0	0	
	PYREXIA	3	1	1	1	0	0	0	
	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	2	0	0	0	0	1	1	

	OEDEMA	2	0	0	0	0	0	2	
	MUCOSAL DRYNESS	1	0	0	0	0	0	1	
	OEDEMA PERIPHERAL	1	0	0	0	0	0	1	
	XEROSIS	1	1	0	0	0	0	0	
		55							9.9
GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	35	2	9	20	3	0	1	
	DYSPHAGIA	23	4	11	5	1	0	2	
	NAUSEA	22	7	10	1	0	0	4	
	DRY MOUTH	20	10	5	4	0	0	1	
	ODYNOPHAGIA	16	2	4	4	0	0	6	
	APTALISM	15	5	6	3	0	0	1	
	VOMITING	10	1	4	1	0	0	4	
	CONSTIPATION	9	5	2	0	0	0	2	
	DIARRHOEA	7	3	2	1	0	0	1	
	CHEILITIS	4	0	3	0	0	0	1	
	APHTHOUS STOMATITIS	3	0	0	0	0	0	3	
	ORAL PAIN	3	0	1	2	0	0	0	
	ABDOMINAL PAIN	2	0	1	0	0	0	1	
	SALIVA ALTERED	2	2	0	0	0	0	0	
	TOOTH LOSS	2	0	0	0	0	0	2	
	DYSPEPSIA	1	1	0	0	0	0	0	
	FLATULENCE	1	0	0	0	0	0	1	
	GINGIVAL DISORDER	1	0	0	0	0	0	1	
	GLOSSODYNIA	1	0	0	0	0	0	1	
	HYPOAESTHESIA ORAL	1	0	1	0	0	0	0	
	INTESTINAL ISCHAEMIA	1	0	0	1	0	0	0	
	LIP ULCERATION	1	0	0	0	0	0	1	
	OE SOPHAGEAL PAIN	1	0	0	0	0	0	1	
	SALIVARY HYPERSECRETION	1	0	0	0	0	0	1	
	TONGUE OEDEMA	1	0	0	0	0	0	1	
	TOOTHACHE	1	0	0	0	0	0	1	
		184							33.2
EYE DISORDERS	ENTROPION	1	1	0	0	0	0	0	
	XEROPHTHALMIA	1	0	1	0	0	0	0	
		2							0.4
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	HYPOACUSIS	1	0	0	0	0	0	1	
	TINNITUS	1	0	1	0	0	0	0	
		2							0.4
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	37	29	5	3	0	0	0	
	LYMPHOPENIA	18	0	0	16	2	0	0	
	NEUTROPENIA	15	10	4	1	0	0	0	
	THROMBOCYTOPENIA	5	5	0	0	0	0	0	
	LEUKOPENIA	4	2	1	1	0	0	0	
	ERYTHROPENIA	1	1	0	0	0	0	0	
	MICROCYTIC ANAEMIA	1	0	0	0	0	0	1	
		81							14.6
		555							100