

SYNOPSIS du PROTOCOLE ORL14 - CURVE

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : UC-HNG-2009	
VERSION (N° ET DATE) : v1.0 DU 01-DEC.-2020	
TITRE DE L'ESSAI : Etude prospective multicentrique randomisée comparant la reconstruction mandibulaire par lambeau libre de fibula avec ou sans planification virtuelle préopératoire chez les patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx.	
TITRE ABREGE : CURVE	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Pr. ALEXANDRE BOZEC	
NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : ~10	NOMBRE DE PATIENTS : 132

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR
NOM DE L'ORGANISME : UNICANCER, 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13
CONTACT : Florence GARIC – Chef de projets groupe tête et cou UNICANCER 01 71 93 67 07 f-garic@unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
INDICATION : Cancer de la cavité buccale ou cancer de l'oropharynx (CCBO) nécessitant une mandibulectomie segmentaire et une reconstruction mandibulaire (RM) immédiate
METHODOLOGIE : étude nationale multicentrique, randomisée, stratifiée, réalisée en ouvert, ayant pour but de comparer la RM avec ou sans planification virtuelle préopératoire (PVP) chez des patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx. La RM assistée par PVP comprend 3 phases, suite au bilan pré-thérapeutique (clinique et radiographique) : <ol style="list-style-type: none">1. Planification et conception assistée par ordinateur2. Modélisation et production des guides de coupe et des plaques d'ostéosynthèse (impression 3D)3. Intervention chirurgicale
<p>Les patients identifiés et présélectionnés par l'équipe multidisciplinaire comme éligibles à une mandibulectomie segmentaire suivie d'une RM immédiate, seront accompagnés par un chirurgien de la tête et du cou qui leur expliquera le déroulement de l'étude. Une fois le formulaire de consentement signé par le patient, la chirurgie sera planifiée (dans un délai de 45 jours suivant la signature).</p> <p>Le patient sera randomisé dans un des 2 bras suivants (ratio 1.1, stratification basée sur le centre et sur le statut tumoral N) :</p> <ul style="list-style-type: none">- bras A - expérimental : la chirurgie sera assistée par PVP- bras B - témoin / contrôle : la chirurgie sera conventionnelle, non assistée par PVP
OBJECTIF PRINCIPAL : Comparer la qualité de vie liée à la santé orale des patients atteints d'un CCBO 1 an après la RM, avec ou sans PVP.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :**Comparer dans chaque bras de randomisation**

1. Le temps entre la randomisation et la chirurgie
2. La durée opératoire totale et le temps d'ischémie du lambeau
3. Les taux de complications postopératoires et d'échec du lambeau
4. Les taux de complications tardives
5. Les résultats fonctionnels
6. Le statut dentaire
7. Les résultats esthétiques
8. Les résultats morphologiques
9. La douleur dans la région cervico-faciale
10. L'évolution de la qualité de vie

CRITERES D'INCLUSION :

1. Hommes et femmes adultes âgés de 18 ans et plus ;
2. Cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx, confirmé par examen histologique, nécessitant une mandibulectomie segmentaire ;
3. RM par lambeau libre de fibula réalisable dans le même temps que l'ablation tumorale (mandibulectomie segmentaire) ;
4. Reconstruction mandibulaire nécessitant au moins une ostéotomie (i.e. 2 fragments osseux) pour la conformation du lambeau ;
5. Patient présentant un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ;
6. Etat de santé préopératoire de 1, 2 ou 3 selon le score de la Société Américaine des Anesthésiques (ASA) ;
7. Patients éligibles à la chirurgie, tels que validés par l'équipe pluridisciplinaire ;
8. Patients d'accord et pouvant se conformer aux visites programmées, au plan de traitement, aux bilans biologiques et aux autres procédures de l'étude ;
9. Patients affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale ou équivalent ;
10. Consentement éclairé écrit, signé et daté, fourni par le patient avant toute procédure, prélèvements, et analyses spécifiques à l'étude. En cas d'impossibilité physique de consentir, le consentement peut être attesté par un tiers c'est à dire une personne de confiance du participant (ce dernier doit être indépendant de l'investigateur ou du promoteur).

CRITERES D'EXCLUSION :

1. Tumeurs non opérables par résection chirurgicale (tumeur primaire T4b, ganglions lymphatiques métastatiques non opérables) ;
2. Facteurs de comorbidités qui contre-indiquent la chirurgie (en particulier les maladies artérielles périphériques) ;
3. RM ne nécessitant pas d'ostéotomie pour la conformation du lambeau (i.e. un seul fragment osseux) ;
4. Cancer métastatique déterminé par un bilan radiologique préopératoire de routine (TDM thoracique, TDM de l'abdomen supérieur ou TEP) ;
5. Toute autre tumeur maligne non contrôlée ;
6. Plaie ulcéreuse active, sérieuse, non guérie, déhiscente ou fracture osseuse sur le site donneur du lambeau libre ;
7. Patients dans une situation psychologique, familiale, sociologique ou géographique qui empêchent le respect du protocole de l'étude et du schéma de suivi ;
8. Participation à un autre essai clinique avec médicament expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion ;
9. Personnes privées de liberté ou qui font l'objet d'une mesure de protection juridique.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Qualité de vie liée à la sante orale des patients inclus, mesurée à 1 an après la chirurgie à l'aide du questionnaire General Oral Health Assessment Index (GOHAI).

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

1. Les durées moyenne et médiane entre la randomisation et la chirurgie
2. Les durées opératoires totales moyenne et médiane et les durées d'ischémie moyenne et médiane du lambeau
3. Le taux de complications postopératoires, définies comme les complications locales survenant dans le premier mois suivant la chirurgie, incluant le taux d'échec du lambeau
4. Le taux de complications tardives définies comme les complications locales survenant après le premier mois suivant la chirurgie (retard de consolidation (pseudo arthrose), infection liée à l'ostéosynthèse etc.)
5. Les résultats fonctionnels évalués par :
 - L'échelle PSS-HN (score établie par un orthophoniste) et l'ouverture de la bouche, mesurée en millimètre par un pied à coulisse à baseline et à 1 an,
 - Le MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI – auto questionnaire) et le Speech Handicap Index (SHI - auto questionnaire) à 1 an.
6. Le statut dentaire (nombre d'unité fonctionnelle (>6 ; 4-6, <4) et type de réhabilitation dentaire) à baseline et à 1 an
7. Les résultats esthétiques de la région cervico-faciale évalués par le patient et le chirurgien séparément via l'échelle visuelle analogique (en anglais Visual Analog Scale (VAS)) à 1 an
8. Les résultats morphologiques évalués en comparant les mesures des scanners 3D effectués en pré opératoires versus ceux réalisés en post opératoire (à 1 an) : angle mandibulaire, diamètre bi-gonial, position du gnathion)
9. La douleur dans la région cervico-faciale évaluée par le patient grâce à la VAS à 1 an
10. L'évolution de la qualité de vie mesurée par les patients grâce aux :
 - Score GOHAI à 6 mois (comparé au score mesuré à baseline et à 1 an)
 - auto-questionnaires EORTC QLQ-C30 (santé globale) et QLQ-H&N35 (santé tête et cou) complétés à baseline, 6 mois et 1 an.

D) DESCRIPTION DE LA CHIRURGIE

Le traitement est une mandibulectomie segmentaire suivie d'une reconstruction immédiate par lambeau libre de fibula.

DUREE DE L'OPERATION : entre 6h et 10h environ

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Considérant les hypothèses suivantes :

- risque alpha = 0.05
- risque beta = 0.20
- score GOHAI moyen attendu à 1 an post chirurgie dans le bras B (PVP) : 40
- score GOHAI moyen attendu à 1 an post chirurgie dans le bras A (standard) : 30
- écart-type attendu : 20
- ratio de randomisation : 1 :1
- logiciel : EAST®
- test bilatéral

Le nombre de patients requis est de 126 soit 63 dans chaque bras.

En prenant en compte 5% de patients non évaluables à la fin de l'étude (absence de données, chirurgie non réalisée, non-respect des critères d'éligibilité etc.), **132 patients seront inclus** dans l'essai CURVE, 66 dans chaque bras.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Population analysée:

Toutes les analyses statistiques seront effectuées sur la population Full Analysis Set.

Analyse de l'objectif principal:

La comparaison des scores GOHA1 entre les groupes un an après la chirurgie se fera en utilisant un modèle de régression linéaire stratifié sur le centre de traitement et le statut N de la tumeur.

NOM DU BIOSTATISTICIEN : Emmanuel CHAMOREY

Centre Antoine Lacassagne, 31 avenue de Valombrose, 06 103 NICE

+33 (0)4 92 03 15 29, emmanuel.chamorey@nice.unicancer.fr

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 3 ans

PERIODE DE TRAITEMENT : 1 jour

PERIODE DE SUIVI : 1 an

DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 1 an

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : ~4 ans

H) TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

VISITES	Phase de sélection	Inclusion		CHIRURGIE	Post-chirurgie	Période de suivi (visites date+/-1 mois)						
				V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	
Visites n°		V1		(V1+ 45 jours max)	V2 + 1 mois (+/- 1 semaine)	V2 + 2 mois	V2 + 4 mois	V2 + 6 mois	V2 + 8 mois	V2 + 10 mois	V2 + 12 mois	
Dates de visites	V1 -28 jours	baseline										
Vérification des critères d'éligibilité	x		RANDOMISATION									
Signature du consentement	x											
Consommation alcool-tabagique, statut HPV	x											
Évaluation de l'état tumoral	x											
Examen clinique ORL: signes vitaux et poids	X (+ taille, ASA, ECOG)				x	x	x	x	x	x	x	x
Toxicités: complications post-opératoires					x	x	x	x	x	x	x	x
Traitements adjuvants (radio et/ou chimiothérapie)							x	x	x	x	x	x
IRM, TEP scanner, TDM cervical, endoscopie ORL (sous AG)	x											
Angiographie des membres inférieurs	x											
TDM tête et cou et TDM thoracique	x											x
Scanner 3D de la face (morphologie)	x											x
Examens fonctionnels : nutrition, parole, déglutition (PSS-HN), ouverture buccale, état dentaire		x										x
Questionnaires à compléter par le patient												
- sur la santé buccale: GOHAI		x							x			x
- liés au cancer : QLQ-C30 et QLQ-HN35		x							x			x
- évaluant l'impact sur <ul style="list-style-type: none"> le langage : scores MDADI + SHI, l'apparence & l'esthétique⁽¹⁾ et sur la douleur: échelles VAS 												x

1 : à compléter aussi par le chirurgien