

GETTEC 2020-01 : N-PARO

N° ID-RCB : 2020-A01247-32

**Evaluation de la prise en charge ganglionnaire des cancers
parotidiens**

N-PARO (Ganglions des cancers Parotidiens)

Version finale n° 1.1 du 16/07/2020

INVESTIGATEURS COORDONNATEURS	<p><u>Coordonnateur Principal</u> Nom : VERGEZ Sébastien Adresse : IUCT-Oncopole, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse Tél. : 05 31 15 53 39 Email : vergez.sebastien@iuct-oncopole.fr</p>
	<p><u>Co-coordonnateur</u> Nom : DUPRET-BORIES Agnès Adresse : IUCT-Oncopole, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse Tél. : 05 31 15 53 08 Email : dupret-bories.agnes@iuct-oncopole.fr</p>

PROMOTEUR	GETTEC	<p>Signature (du Directeur de la Direction de la Recherche Clinique, autre):</p> <p>Date :</p>
------------------	--------	--

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

**« Evaluation de la prise en charge ganglionnaire des cancers parotidiens »
« N-PARO »**

N°ID-RCB: 2020-A01247-32

Version n°1.1 du 16/07 /2020

Centre investigateur :

Service :

Nom et adresse de l'établissement :

Je soussigné, Docteur / Professeur _____ reconnais avoir pris connaissance de l'ensemble du protocole intitulé « titre », et je m'engage à conduire ce protocole conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et tel qu'il est décrit dans ce document.

Date : ___ / ___ / 20

Signature :

CONTACTS DE L'ETUDE

	Nom et adresse	Numéro de téléphone Mail
Promoteur	Nom : GETTEC Adresse : 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif	Tel : Mail :
Investigateurs coordonnateurs	<u>Coordonnateur Principal</u> Nom : VERGEZ Sébastien Adresse : IUCT-Oncopole, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse	Tél. : 05 31 15 53 39 Email : vergez.sebastien@iuct-oncopole.fr
	<u>Co-coordonnateur</u> Nom : DUPRET-BORIES Agnès Adresse : IUCT-Oncopole, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse	Tél. : 05 31 15 53 08 Email : dupret-bories.agnes@iuct- oncopole.fr
Statisticien	Mathilde Wanneveich GORTEC CHU Bretonneau 2 Bd Tonnellé – 37044 TOURS cedex 9	Mathilde.wanneveich@gortec.fr
Data manager	Yusra Moughit/Mathilde Wanneveich GORTEC CHU Bretonneau 2 Bd Tonnellé – 37044 TOURS cedex 9	02 42 06 04 85 Yusra.moughit@gortec.fr
Chef de Projet	Pierre MATTEI CHU de Toulouse 9 Place Lange, 31300 Toulouse	mattei.p@chu-toulouse.fr

LISTE DES ABREVIATIONS

ARS	Agence Régionale de Santé
ANSM	Agence national de sécurité du médicament
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de protection des personnes
CRF	Case Report Form
DASH	
EORTC	European Organization for Research and Treatment of cancer
GETTEC	Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête Et du Cou
GORTEC	Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
H&N43	Quality of Life Questionnaire Head and Neck 43
ICH E6	Good clinical practice
OMS	Organisation mondiale de la santé
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30 (Questionnaire de Qualité de vie C30)
REFCOR	réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares
RIPH3	Recherche impliquant la personne humaine de type 3

SYNOPSIS

N°ID-RCB	2020-A01247-32	Version et Date	V1.1	16/07/2020
Titre de l'essai	Evaluation de la prise en charge ganglionnaire des cancers parotidiens			
Titre abrégé ou acronyme	N-PARO	Phase de l'essai	Non applicable	
Promoteur	GETTEC			
Investigateurs coordonnateurs	Coordonnateur principal : VERGEZ Sébastien (vergez.sebastien@iuct-oncopole.fr) Co-coordonnateur: DUPRET-BORIES Agnès (dupret-bories.agnes@iuct-oncopole.fr)			
Nombre de centres	France	20-25 centres		
Indication	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessité de clarifier la prise en charge des patients N0 atteints d'un carcinome parotidien • Nécessité de préciser les aires ganglionnaires à traiter chez les patients N0 et N+ 			
Objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer la prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs (cN+/pN+, cN0/pN+, cN+/px) 			
Objectif(s) secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer la prévalence des métastases occultes pN+/cN0. • Evaluer la sensibilité et spécificité du bilan cervical pré-opératoire • Evaluer la topographie des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs cN0 ou cN+ au sein des aires cervicales de Robbins. • Evaluer la prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs cN+ • Evaluer l'impact du sous-type histologique du stade du tumoral, du grade et du protocole de prise en charge dans le risque métastatique ganglionnaire • Evaluation de la survie globale, définie par le délai entre la date de la fin du traitement curatif initial et le décès, ou la date de dernières nouvelles. • Evaluation de la survie sans maladie, définie par le délai entre la date de la fin du traitement curatif initial et l'apparition d'un événement d'intérêt ou la date des dernières nouvelles. • Evaluation du contrôle loco-régional, défini comme le délai entre la date de la fin du traitement curatif initial et l'apparition d'une récurrence locale ou ganglionnaire. • Description des traitements adjuvants reçus par les patients. • Evaluation de la qualité de vie par le biais des questionnaires EORTC H&N 43, QLQ 30 et DASH. • Evaluer le taux de remplissage de la base de données nationales du REFCOR 			
Plan de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan initial : <ul style="list-style-type: none"> ○ Questionnaires QLQ-30, EORTC H&N 43, DASH ○ Etat clinique ○ IRM parotidienne injectée ○ TDM cervicoparotidienne et thoracique injectée • Première consultation à 3 mois et 1 an après la fin du traitement curatif initial de la maladie où seront évalués <ul style="list-style-type: none"> ○ Questionnaires QLQ-30, EORTC H&N 43, DASH 			

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Etat clinique ○ Statut oncologique ● Réactualisation de la base de données 2 ans, 3 ans et 5 ans de la fin du traitement curatif initial de la maladie où seront évalués ○ Etat clinique ○ Statut oncologique 	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ● Carcinome de la glande parotide, toutes histologies, tous grades, M0 ● Situation de primo-traitement ● Adulte ● Information du patient et recueil de non-opposition 	
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ● Patient ayant déjà bénéficié d'une prise en charge initiale pour la maladie pour laquelle ils sont inclus dans l'essai, sur les lymphonoeuds cervicaux (curage ou radiothérapie) pour un cancer thyroïdien, des voies aérodigestives supérieures, une hémopathie, ● Patient porteur de métastases parotidiennes d'une néoplasie à distance ● Patient en cours de traitement systémique pour une autre pathologie néoplasique, ● Patients métastatiques d'emblée (M1), ● Personnes privées de liberté ou sous tutelle (y compris la curatelle), ● 	
Traitements étudiés	Non applicable.	
Critère d'évaluation principal	Taux de prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs (cN0/pN+ et cN+/pN+ et cN+/px)	
Critères d'évaluation secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Taux de prévalence de pN+/cN0 ● Sensibilité et spécificité du bilan cervical pré-opératoire ● Topographie des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs cN0 ou cN+ dans les aires de Robbins ● Taux de prévalence de cN+ ● Impact du sous-type histologique, du stade tumoral, du grade et du protocole de prise en charge dans le risque métastatique ganglionnaire ● Taux de survie sans maladie ● Taux de survie global ● Taux de contrôle locorégional ● Score de qualité de vie selon les questionnaires QLQ-30, EORTC H&N 43, DASH ● Traitements adjuvants ● Taux de remplissage de la base de données nationales du REFCOR 	
Nombre de patients	La taille d'étude est estimée à 246 patients en situation de primo-traitement diagnostiqués dans les centres participants sur la période d'inclusion de 2 ans. (détail en section 9)	
Durée de l'essai	Durée d'inclusion	2 ans
	Durée maximale de traitement	Non applicable
	Durée maximale de suivi	5 ans
	Durée globale de l'essai	7 ans

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ESSAI	8
2. OBJECTIFS DE L'ESSAI	8
2.1 Objectif principal	8
2.2 Objectifs secondaire	8
3. METHODOLOGIE	8
4. SELECTION DES PATIENTS	9
4.1 Critères d'inclusion	9
4.2 Critères de non-inclusion	9
5. ENREGISTREMENT DES PATIENTS	9
6. TRAITEMENTS	9
7. DEROULEMENT DE L'ESSAI	9
7.1 Inclusion	9
7.2 Suivi	10
8. CRITERES D'EVALUATION	10
8.1 Critère principal	10
8.2 Critères secondaires.....	10
9. DETERMINATION DU NOMBRE DE PATIENTS ET ANALYSE STATISTIQUE	11
9.1 Nombre de sujets	11
9.2 Analyse statistique.....	11
9.3 Fin de l'essai.....	13
10. EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	13
11. CRITERES D'ARRET DE L'ETUDE	14
11.1 Arrêt général de l'étude	14
11.2 Suspension d'un centre ou d'un investigateur.....	14
12. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	14
12.1 Réglementation	14
12.2 Définitions du début / fin de l'étude et de la première visite du premier patient	15
12.3 Comité de Protection des Personnes – Autorité compétente	15
12.4 Information des participants.....	15
12.5 Responsabilités des investigateurs.....	15
13. RECUEIL DES DONNEES	16
14. PROPRIETES DES DONNEES / REGLES DE PUBLICATIONS	16
15. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	17

1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ESSAI

Les carcinomes de la glande parotide représentent entre 1 et 5 % des carcinomes de la tête et du cou (1) et sont caractérisés par leur grande variété histologique. Le taux de métastase ganglionnaire varie en fonction de plusieurs facteurs, notamment le type histologique et la taille de la tumeur (2). Le taux de métastase occulte varie entre 5,1 et 31,2 % selon les séries (3). La présence de métastase ganglionnaire diminuant la survie globale (1), il est primordial de prendre en charge au mieux les patients cliniquement N0 pour ne pas laisser évoluer une atteinte ganglionnaire cliniquement latente.

En France, depuis les recommandations REFCOR (2009) un curage ganglionnaire doit être réalisé chez les patients N+. Pour les patients cN0, un curage ganglionnaire est recommandé dans certaines indications i.e. tumeurs de haut grade de malignité et/ou T3-T4. Le curage cervical est optionnel dans les autres cas. Il n'existe pas de recommandation précise concernant les aires ganglionnaires à traiter. S'il semble que les auteurs s'accordent pour la prise en charge des patients N+ par un évidement radical modifié, la prise en charge ganglionnaire des patients N0 n'est pas consensuelle (3,4).

Il s'agit d'une étude non-interventionnelle. L'étude ne modifie pas le plan thérapeutique qui serait proposé aux patients hors étude et ne modifie donc pas la balance bénéfice / risque de la prise en charge des patients.

2. OBJECTIFS DE L'ESSAI

2.1 Objectif principal

- Evaluer la prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs, lors du traitement curatif initial (c'est-à-dire la prise en charge chirurgicale initiale)

2.2 Objectifs secondaire

- Evaluer la prévalence des métastases occultes pN+/cN0, lors du traitement curatif initial.
- Evaluer la sensibilité et spécificité du bilan cervical pré-opératoire, lors du traitement curatif initial.
- Evaluer à 3 mois de la fin du traitement curatif initial, la topographie des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens cN0 ou cN+ au sein des aires cervicales de Robbins.
- Evaluer l'impact du sous-type histologique du stade tumoral, du grade et du protocole de prise en charge dans le risque métastatique ganglionnaire, lors du traitement curatif initial.
- Evaluer, à 3 mois de la fin du traitement curatif initial de la maladie, la prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens cN+
- Evaluation à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans de la fin du traitement curatif initial de la maladie, de la survie globale, définie par le délai entre la fin du traitement curatif initial et le décès, ou la date de dernières nouvelles.
- Evaluation à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans de la fin du traitement curatif initial de la maladie de la survie sans maladie, définie par le délai entre la date de la fin du traitement curatif initial et l'apparition d'un événement d'intérêt ou la date des dernières nouvelles.
- Evaluation à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans de la fin du traitement curatif initial de la maladie du contrôle loco-régional, défini comme le délai entre la date de la fin du traitement curatif initial et l'apparition d'une récurrence locale ou ganglionnaire.
- Description des traitements adjuvants reçus par les patients.
- Evaluation de la qualité de vie à baseline, 3 mois et 1 an de la fin du traitement curatif initial par le biais des questionnaires EORTC H&N 43, QLQ 30 et DASH.
- Evaluation du taux de remplissage de la base de données nationale du REFCOR

3. METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte, multicentrique, avec enregistrement prospectif de tous les carcinomes parotidiens opérés en primo-traitement. Seront colligés le statut ganglionnaire pré-thérapeutique, les examens complémentaires réalisés, la prise en charge chirurgicale ou non sur la tumeur et sur les ganglions cervicaux, les résultats histologiques post-opératoires et la qualité de vie précoce. Cette base de données sera

réactualisée à 1 an pour permettre les analyses de survie et de qualité de vie, ainsi qu'à 2, 3 et 5 ans pour permettre les analyses de survie.

4. SELECTION DES PATIENTS

4.1 Critères d'inclusion

1. Carcinome de la glande parotide, toutes histologies et tous grades, M0
2. Situation de primo-traitement,
3. Adulte,
4. Information du patient et recueil de non-opposition.

4.2 Critères de non-inclusion

1. Patient ayant déjà bénéficié d'une prise en charge initiale pour la maladie pour laquelle ils sont inclus dans l'essai, sur les lymphonoeuds cervicaux (curage ou radiothérapie) pour un cancer thyroïdien, des voies aérodigestives supérieures, une hémopathie,
2. Patient porteur de métastases parotidiennes d'une néoplasie à distance
3. Patient en cours de traitement systémique pour une autre pathologie néoplasique,
4. Patients métastatiques d'emblée M1
5. Personnes privées de liberté ou sous tutelle (y compris la curatelle),

5. ENREGISTREMENT DES PATIENTS

L'enregistrement des patients dans la base de données s'effectuera centre par centre via le remplissage d'un e-CRF.

Les données seront recueillies dans un CRF électronique. Chaque utilisateur aura son propre login et mot de passe lui donnant accès aux données des patients, en fonction de son rôle dans l'étude.

Ce cahier avec accès sécurisé crypté, sera validé par le coordinateur, le statisticien et le chef de projet. Les données collectées seront hébergées sur un serveur dédié. Toutes les données recueillies dans l'eCRF devront figurer dans le dossier source (dossier médical du patient).

6. TRAITEMENTS

Les patients de l'étude recevront un traitement tel qu'indiqué par les recommandations nationales et/ou locales, tel qu'appliquées dans les centres participants.

7. DEROULEMENT DE L'ESSAI

7.1 Inclusion

Un bilan initial dans le mois avant le traitement devra être réalisé pour les patients éligibles à l'essai et ayant notifié leur non-opposition à leur participation.

Cependant certains résultats d'examens (bilan d'extension pour une pathologie donnée) réalisés préalablement à l'entrée dans l'essai pourront être utilisés pour l'inclusion du patient.

Ce bilan initial obligatoire se compose de :

- Recueil de la symptomatologie associée à la tumeur
- Recueil de données de l'examen physique (présence d'une paralysie faciale, tumeur fixée ou pas, statut ganglionnaire à la palpation)
- Statut PS selon l'OMS
- Résultats des examens complémentaires (IRM, cytoponction, bilan d'extension pré-opératoire)
- Classification cTNM
- Localisation topographique de la tumeur au sein de la glande parotide
- Localisation(s) topographique(s) du ou des ganglion(s) suspect(s) au sein des aires de Robbins

- Présence ou non de métastases ganglionnaires intra-parotidiennes
- Recueil des questionnaires de qualité de vie QLQ-30, EORTC H&N 43, DASH.

7.2 Suivi

La qualité de vie des patients sera évaluée à baseline, à 3 mois et 1 an de la fin du traitement curatif initial.

A 3 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans de la fin du traitement curatif initial, seront évalués le Statut PS selon l'OMS ainsi que le statut oncologique des patients (rémission, récurrence, poursuite évolutive, décès lié ou non à la pathologie parotidienne), et la date de ces événements s'ils ont eu lieu.

8. CRITERES D'EVALUATION

8.1 Critère principal

- Taux de prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs (cN0/pN+ et cN+/pN+ et cN+/px), évalué lors du traitement curatif initial.

8.2 Critères secondaires

- Taux de prévalence des métastases ganglionnaires occultes pN+/cN0, évalué lors du traitement curatif initial.
- Sensibilité et spécificité du bilan cervical pré-opératoire, évalué lors du traitement curatif initial.
- Topographie des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs cN0 ou cN+ dans les aires de Robbins (figure 1)
- Taux de prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens cN+ évalué à 3 mois de la fin du traitement curatif initial. Impact du sous-type histologique, du stade tumoral, du grade et du protocole de prise en charge dans le risque métastatique ganglionnaire, évalué lors du traitement curatif initial.
- Taux de survie global, défini par le délai entre la date de la fin du traitement curatif initial et le décès, ou la date de dernières nouvelles
- Taux de survie sans maladie, défini par le délai entre la date de la fin du traitement curatif initial et l'apparition d'un événement d'intérêt (rechute locale / régionale-cervicale / métastatique) ou la date des dernières nouvelles
- Taux de contrôle locorégional, défini comme le délai entre la date de la fin du traitement curatif initial et l'apparition d'une récurrence locale ou ganglionnaire ou la date de dernière nouvelle.
- Score de qualité de vie selon les questionnaires QLQ-30, EORTC H&N 43, DASH
- Traitements adjuvants reçus par les patients (radiothérapie, chimiothérapie ou immunothérapie)
- Taux de remplissage de la base de données nationales du REFCOR

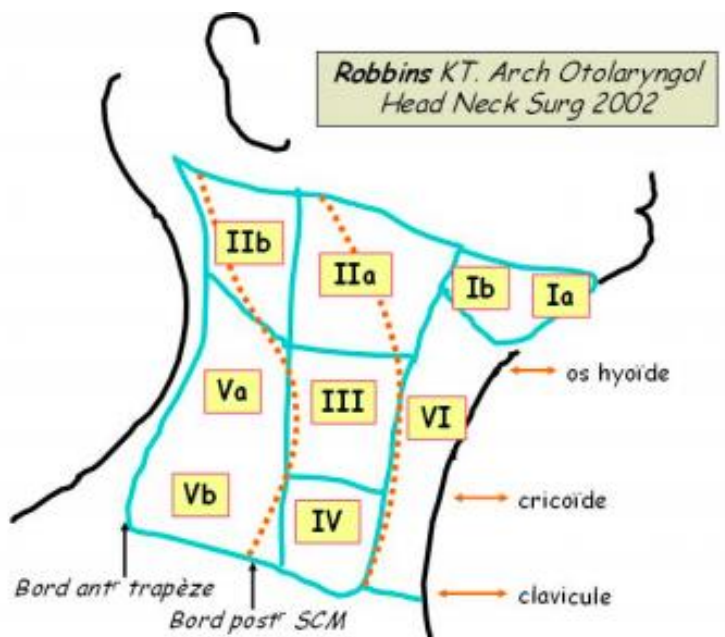


Figure 1 : aires de Robbins

9. DETERMINATION DU NOMBRE DE PATIENTS ET ANALYSE STATISTIQUE

9.1 Nombre de sujets

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte, multicentrique, avec enregistrement prospectif de tous les carcinomes parotidiens opérés en primo-traitement. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs (cN+/pN+, cN0/pN+, cN+/px).

D'après les données de littérature (6,7,8) le taux de métastases ganglionnaires tous patients confondus (CN0 et CN+) varie entre 20 et 52 % .

D'autre part, l'incidence des carcinomes des glandes salivaires en France s'élève à 765 nouveaux cas¹, dont 50 à 52 % sont d'origine parotidienne (9) soit environ 383 à 398 nouveaux cas par an de carcinomes des glandes salivaires d'origine parotidienne.

Afin de mettre en évidence une prévalence de 20% des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens, avec une précision de l'intervalle de confiance de + ou - 5% il faudra inclure 246 patients dans l'étude sur la période d'inclusion de 2 ans.

9.2 Analyse statistique

9.2.1 Population d'analyse

L'analyse sera effectuée sur l'ensemble des données disponibles. Ne pourront être exclus de l'analyse que les patients qui présentent au moins une des conditions suivantes : patients inclus à tort pour non-opposition exprimée; patients inclus à tort pour critères majeurs d'éligibilité non respectés ; patients ayant manifesté son opposition à poursuivre sa participation à l'étude .

¹ <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>

En dehors de ces exclusions, les patients décédés, perdus de vue ou ayant abandonné la recherche seront tous inclus dans l'analyse.

Une analyse de sensibilité aux données manquantes pourra être effectuée (en utilisant la stratégie du biais maximum) si cela s'avère nécessaire.

Le risque de première espèce est $\alpha=5\%$ bilatéral.

9.2.2 Méthodes statistiques

Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage et d'intervalle de confiance à 95% selon la loi binomiale exacte. Un modèle de régression logistique ou polytomique pourra être utilisé afin de prendre en compte des variables d'ajustement si nécessaire. (L'hypothèse de log-linéarité de l'association sera systématiquement vérifiée).

Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type et intervalle de confiance à 95% de la moyenne, médiane, étendue et étendue interquartile. Un modèle de régression linéaire pourra être utilisé afin de prendre en compte des variables d'ajustement si nécessaire. (Les hypothèses de normalité et d'homoscédasticité des résidus seront systématiquement vérifiées).

Les risques de première survenue des événements d'intérêt seront décrits en termes de probabilité de survenue et d'intervalle de confiance à 95% par la méthode de Kaplan-Meier. Un modèle des risques proportionnels de Cox pourra être utilisé afin de prendre en compte des ajustements si nécessaire. (Les hypothèses de log-linéarité et de proportionnalité des risques seront systématiquement vérifiées).

On essayera autant que possible d'associer une représentation graphique aux analyses.

Les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS-EG (version 8.2).

9.2.3 Plan d'analyse statistique

9.2.3.1 Caractéristiques des participants

Les participants à l'étude seront décrits :

A l'inclusion : les caractéristiques des patients à l'inclusion, le bilan de l'ensemble des examens (physique, clinique ou autre) réalisés, les caractéristiques de la tumeur à l'inclusion ainsi que la prise en charge et les traitements seront décrits.

Pendant le suivi (c'est-à-dire à 3 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans de la fin de traitement curatif initial de la maladie): le bilan des examens (physique, clinique ou autre) réalisés lors des suivis et leurs résultats, le statut oncologique ainsi que l'évaluation des questionnaires de qualité de vie (seulement à baseline, 3 mois et 1 an) seront décrits.

9.2.3.2 Analyse du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le taux de prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs (cN0/pN+, cN+/pN+ et cN+/px) évalué lors du traitement curatif initial. Il sera présenté en termes d'effectif, pourcentage et intervalle de confiance à 95%.

9.2.3.3 Analyse des critères de jugement secondaires

- Les analyses de survenue d'événements, tels que la survie globale, survie sans maladie ou le contrôle loco-régional, seront estimés par la méthode de Kaplan-Meier et présentés avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Pour la survie globale le délai est calculé entre la date de la fin du traitement curatif initial et le décès ou la date de dernière nouvelle.

Pour la survie sans maladie le délai est calculé entre la date de la fin du traitement curatif initial et l'apparition de l'événement d'intérêt ou la date de dernière nouvelle. Un événement d'intérêt est défini comme une récurrence de la pathologie, sur le plan local, régional ou à distance (métastases), validée par les conclusions d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour le contrôle loco-régional le délai est calculé entre la date de la fin du traitement curatif initial et l'apparition d'une récurrence locale ou régionale ou la date de dernière nouvelle. Une récurrence locale est définie comme la récurrence tumorale sur le site du primitif après le contrôle initial, validée par les conclusions d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. La récurrence régionale est définie par la récurrence tumorale au sein des ganglions cervicaux après le contrôle initial, validée par les conclusions d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les patients pour lesquels nous n'avons pas d'information seront censurés à la date de dernière nouvelle. Une analyse des risques compétitifs pourra être envisagée pour le contrôle locorégional et la survie sans maladie. Le modèle à risques proportionnels de Cox sera utilisé pour prendre en compte des facteurs de risque ou d'ajustement. Les hypothèses de log-linéarité et de proportionnalité des risques sont systématiquement vérifiées.

- Le taux de prévalence de métastases ganglionnaires occultes pN+/cN0 évalué lors du traitement curatif initial sera présenté en termes d'effectif, pourcentage et intervalle de confiance à 95%
- Le taux de prévalence des métastases ganglionnaires des carcinomes parotidiens primitifs cN+ évalué à 3 mois de la fin du traitement curatif initial sera présenté en termes d'effectif, pourcentage et intervalle de confiance à 95%
- L'impact du sous-type histologique, du stade tumoral, du grade et du protocole de prise en charge dans le risque métastatique ganglionnaire évalué lors du traitement curatif initial, sera analysé à l'aide d'un modèle de régression logistique. La sensibilité et spécificité du bilan cervical pré-opératoire, évalués lors du traitement curatif initial, sera calculé comme le rapport des statuts cN (issus des bilans d'imagerie de pré-traitement, soit cN+ ou cN0) et des statuts pN (issus des bilans anapath après chirurgie, soit pN+ ou pN0). La VPN (valeur prédictive négative) et la VPP (valeur prédictive positive) seront étudiées et l'utilisation de courbes ROC pourra permettre de représenter la relation existante entre la sensibilité et la spécificité.
- Les différents traitements adjuvants reçus par les patients seront présentés en termes d'effectif, données manquantes et pourcentage.
- La topographie des métastases ganglionnaires au sein des aires de Robbins sera évaluée à l'aide des résultats de l'analyse anatomopathologique du curage cervical, lorsqu'il a été réalisé ou bien sur l'imagerie en coupes pré-thérapeutique.
- La qualité de vie sera évaluée à l'aide des scores des questionnaires **EORTC HN-43**, **QLQ-C30** et **DASH** et présentée en termes de données manquantes, médiane, minimum et maximum.
- Le taux de remplissage de la base de données nationales du REFCOR sera évalué en recueillant la déclaration d'inclusion pour chaque patient dans la base de données nationale du REFCOR et le recueil de non-opposition dédié.

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé ultérieurement.

9.3 Fin de l'essai

La fin de l'étude correspond à l'évaluation à 5 ans du dernier patient participant à l'étude.

10. EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

N-PARO est une étude de recherche impliquant la personne humaine de type 3 (RIPH3), c'est-à-dire comportant l'ajout de questionnaires de qualité de vie et ne mettant pas en jeu la sécurité de la personne et ne modifiant pas sa prise en charge habituelle tel que décrit dans l'arrêté du 12 Avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique (CSP).

Conformément au décret d'application de la Loi Jardé (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016), pour ce type de recherches, la vigilance n'est pas assurée par le promoteur de l'étude mais par l'Agence Régionale de Santé (ARS) selon les dispositions prévues par Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 dite de modernisation du système de santé et son décret d'application n°2016-1606 du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins.

11. CRITERES D'ARRET DE L'ETUDE

11.1 Arrêt général de l'étude

L'étude peut être interrompue ou arrêté par le promoteur en concertation avec le coordinateur à tout moment pour les raisons suivantes :

- Recrutement insuffisant de patients,
- Qualité de recueil de données insuffisante

11.2 Suspension d'un centre ou d'un investigateur

Le promoteur a la possibilité de remplacer un site à tout moment. Les raisons de remplacer un site peuvent inclure, mais sans s'y limiter, les éléments suivants :

- Recrutement lent
- Recueil de données inexactes ou incomplet
- Non-respect des Bonnes Pratiques Cliniques.

Le promoteur peut décider, à tout moment, d'interrompre, de façon temporaire ou définitive, la participation d'un investigateur à l'étude. Les raisons peuvent inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- Non-respect du protocole / Violation grave au protocole
- Déviation majeure du protocole
- Non-respect des Bonnes Pratiques Cliniques.

Une violation au protocole est le signe d'une volonté de déviation majeure au protocole. La violation porte atteinte à la sécurité et aux droits d'un participant, à la fiabilité et/ou à la robustesse des données.

Une déviation au protocole est toute intervention de la recherche non conforme à celui-ci.

Deux types de déviations seront considérés : les déviations majeures et les déviations mineures.

La déviation majeure est susceptible de porter atteinte à la sécurité et aux droits d'un participant, à la fiabilité et/ou à la robustesse des données. Une déviation majeure, si elle est répétée, peut devenir une violation.

La déviation mineure n'est pas susceptible d'entraîner un risque pour le participant à la recherche, quant à sa sécurité ou à ses droits, et n'est pas susceptible de porter atteinte à la fiabilité et/ou à la robustesse des données. Une déviation mineure, si elle est répétée, peut devenir une déviation majeure.

12. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

12.1 Réglementation

L'étude clinique est conduite conformément :

- Aux principes éthiques mentionnés dans la Déclaration d'Helsinki de 1964, tels que révisés en 2013
- Au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 l'égard du traitement des données à caractère personnel et des règles relatives à la libre circulation de ces données
- A la Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
- Aux Bonnes Pratiques Cliniques en vigueur (ICH E6)

A toutes les réglementations locales applicables :

- A la loi de Santé n°2016-41 du 26 Janvier 2004 sur la modernisation du système de santé,
- Loi Jardé modifiée - Ordonnance n°2016-800 du 16 Juin 2016 sur les recherches impliquant la personne humaine
- A la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 Juin 2018, relative à la protection des données personnelles,
- A la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- A la déclaration de conformité MR003 à la CNIL

12.2 Définitions du début / fin de l'étude et de la première visite du premier patient

La première visite du premier patient est définie comme étant la date de recueil de la non-opposition par le premier patient, c'est-à-dire la première inclusion dans l'étude.

La fin de l'étude est définie comme étant la dernière visite du dernier patient participant dans le cadre du protocole, c'est-à-dire 5 ans après l'inclusion du dernier patient.

12.3 Comité de Protection des Personnes – Autorité compétente

Ce protocole a été soumis au Comité de Protection des Personnes Ouest III qui a donné un avis favorable le 04/08/2020. Ce protocole a également été transmis pour information à l'ANSM le 04/08/2020.

Toute modification substantielle du protocole fera l'objet d'une demande d'amendement auprès de ce CPP.

PROMOTEUR déclarera le début et la fin de l'essai au CPP.

Un rapport final de l'essai sera rédigé au plus tard 1 an après la fin de l'essai et adressé au CPP.

PROMOTEUR assurera l'archivage des documents essentiels de l'essai dans le classeur promoteur pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

12.4 Information des participants

Il incombe à l'investigateur d'informer et de recueillir la non-opposition de chaque patient avant de participer à cette étude. La non-opposition doit être recueillie et documentée dans le dossier médical du patient avant toute procédure liée à l'étude et après une explication adéquate des objectifs, des méthodes, des bénéfices escomptés, des risques potentiels et des exigences imposées par l'étude.

Le patient recevra un formulaire d'information dans un langage clair, pertinent et simple. Un délai suffisant sera accordé au patient pour tenir compte de sa décision de participer à l'étude. Le patient devra être informé de son droit de refuser de participer à l'étude et de son droit de se retirer de l'étude à tout moment sans préjudice et sans avoir à fournir de justification.

Pendant la participation d'un patient à l'étude, toute modification substantielle de la note d'information doit être fournie au patient afin qu'il confirme, ou non, son souhait de poursuivre cette étude.

Manifestation de l'opposition en cours d'étude

En cours d'étude, si le patient manifeste son opposition à poursuivre sa participation à l'étude, aucune autre évaluation spécifique de l'étude ne devra être effectuée et aucune donnée supplémentaire ne sera recueillie. Le promoteur peut conserver et continuer d'utiliser les données recueillies avant ce refus, sauf en cas d'opposition du patient.

Toute opposition devra être transmise par l'investigateur au promoteur sans délai.

12.5 Responsabilités des investigateurs

L'investigateur principal de chaque établissement concerné s'engage à conduire l'essai clinique conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP.

L'investigateur ne doit apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation écrite du promoteur et sans que le CPP ait donné son avis sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'investigateur principal :

- de fournir au promoteur son curriculum vitae à jour daté et signé ainsi que ceux des co-investigateurs,
- d'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités,
- d'assurer le recrutement des patients après autorisation du promoteur,

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- de recueillir la non-opposition par le participant à la recherche avant toute procédure de sélection spécifique à l'essai,
- de compléter régulièrement les cahiers d'observation (case report form (CRF) pour chacun des patients inclus dans l'essai.
- de dater, corriger et de signer les corrections des CRF pour chacun des patients inclus dans l'essai,

Toute la documentation relative à l'essai (protocole, lettre d'information au patient et non-opposition, cahiers d'observation, dossier investigateur, etc...), ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, radiologies, comptes-rendus de consultations, rapports d'exams cliniques, etc.) est considérée comme confidentielle et doit être détenue dans un lieu sûr. L'investigateur Principal devra conserver les données ainsi qu'une liste d'identification des patients pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude.

13. RECUEIL DES DONNEES

Les données anonymisées seront colligées au sein de la base de données du GORTEC via le remplissage d'un eCRF par les investigateurs des différents centres.

L'e-CRF sera mis en place et conçu sur CleanWeb CDMS, de Télémedecine Technologies (Boulogne-Billancourt, France). L'e-CRF est disponible à chaque instant sur <https://cleanweb.gortec.eu>.

CleanWeb est entièrement conforme au 21 CFR Part 11:

<http://www.tentelemed.com/conformite-21-cfr-part-11/?lang=fr>

- Communications cryptées avec un protocole sécurisé (https, certificat SSL 128 bits chez GlobalSign)
 - Mot de passe utilisateurs cryptés dans la base de données
 - Connexion avec un nom d'utilisateur et un mot de passe
 - Mot de passe renouvelé tous les 3 mois conseillé
 - Signatures électroniques pour toutes les pages du e-CRF
- Audit Trail pour les connexions et la saisie de données

Les exports SAS seront effectués par le data manager selon les spécifications du statisticien. Les exports peuvent être effectués à tout moment de l'étude, en utilisant le module d'export de CleanWeb.

À la fin des visites de suivi de tous les patients, et après la résolution de toutes les questions, sur le CTMS CleanWeb l'étude sera déclarée « terminée » et la base de données sera exportée et archivée.

14. PROPRIETES DES DONNEES / REGLES DE PUBLICATIONS

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

Toutes communications, manuscrits ou présentations doivent comporter une rubrique qui mentionne le promoteur, les investigateurs / institutions qui ont participé à l'essai, les groupes coopérateurs, les sociétés savantes qui ont contribué à sa réalisation et les organismes qui ont supporté financièrement la recherche.

Les investigateurs coordonnateurs de l'essai rédigeront l'article rapportant les résultats le plus rapidement possible après l'analyse finale et en seront les premiers signataires.

Le statisticien sera l'avant-dernier auteur de l'article.

Les autres positions seront définies en fonction du nombre de patients inclus par centre.

15. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Xiao CC, Zhan KY, White-Gilbertson SJ, Day TA. Predictors of Nodal Metastasis in Parotid Malignancies: A National Cancer Data Base Study of 22,653 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* janv 2016;154(1):121- 30.
2. Régis De Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante De Araujo V, Flávia Logullo A, Magrin J. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* janv 2001;127(1):56- 60.
3. Stodulski D, Mikaszewski B, Majewska H, Wiśniewski P, Stankiewicz C. Probability and pattern of occult cervical lymph node metastases in primary parotid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(3):1659- 64.
4. Thielker J, Grosheva M, Ihrler S, Wittig A, Guntinas-Lichius O. Contemporary Management of Benign and Malignant Parotid Tumors. *Front Surg.* 2018;5:39.
5. Robbins KT1, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):751-8.
6. Klusmann JP, Ponert T, Mueller RP, Dienes HP, Guntinas-Lichius O. Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(8):932-937. doi:10.1016/j.ejso.2008.02.004
7. Ali S, Bryant R, Palmer FL, et al. Distant Metastases in Patients with Carcinoma of the Major Salivary Glands. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):4014-4019. doi:10.1245/s10434-015-4454-y
8. Jinnin T, Kawata R, Higashino M, Nishikawa S, Terada T, Haginomori SI. Patterns of lymph node metastasis and the management of neck dissection for parotid carcinomas: a single-institute experience. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(6):624-631. doi:10.1007/s10147-019-01411-3
9. Carlson ER, Schlieve T. Salivary Gland Malignancies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(1):125-144. doi:10.1016/j.coms.2018.08.007