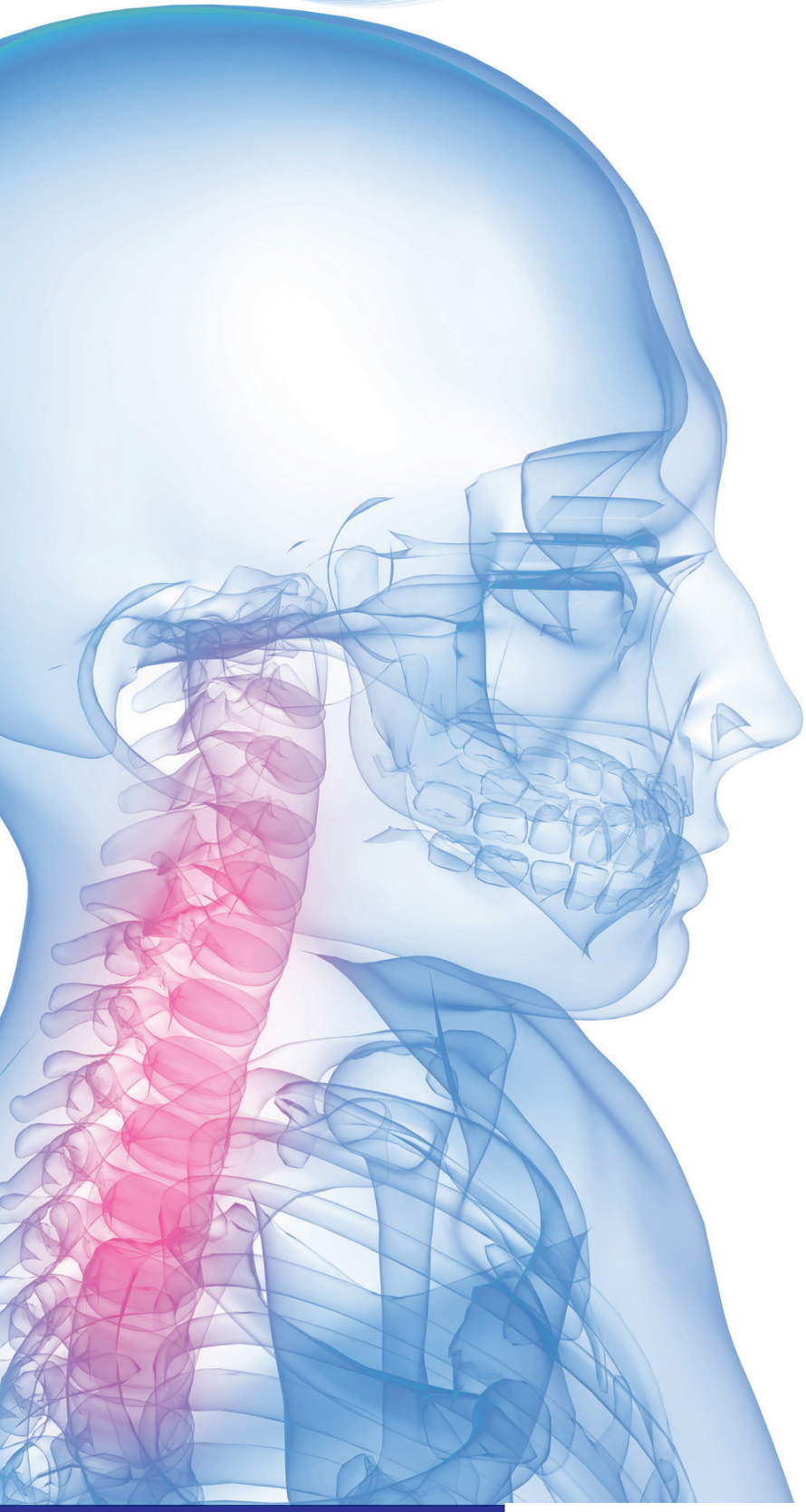
Le journal du GORTEC et de l'InterGroupe ORL

AVRIL 2018 Semestriel

NUMERO 16

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou



Actualités

Protocoles

Publications

Arrêt sur image

GORTEC

Directeur de la publication
Pascale RAOUL

Rédacteur en chef
Yoann POINTREAU

Contribution directe à la rédaction
Juliette THARIAT

Comité de rédaction
Marc ALFONSI
Julian BIAU
Christian BOREL
Jean BOURHIS
Robin GARCIA
Joanne GUERLAIN
Joël GUIGAY
Michel LAPEYRE
Hervé LE CAER
Maria LESNIK
Cécile MERTENS
Cécile MICHEL
Cécile ORTHOLAN
Yoann POINTREAU
Séverine RACADOT
Xu Shan SUN
Yungan TAO
Stéphane TEMAM
Juliette THARIAT
Gabriel WAKSI

Maquette
Marion SAVELLI

Imprimeur
INTERCOM Santé
2, rue de Penthièvre
75008 Paris

Publié par INTERCOM Santé
2, rue de Penthièvre
75008 Paris
Tél : 01 47 42 32 75
intercom@intercomsante.fr

Semestriel gratuit
ISSN : 2112-7409
Dépot légal : à parution

Les articles publiés dans Le journal du GORTEC *le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs et n'engagent en aucune façon la société éditrice.*

SOMMAIRE

Éditorial	3
Mot du président	3
Changement de Trésorier	4
Nouveaux statuts du GORTEC	4
Création d'un Prix GORTEC	5
Signature charte GORTEC – Unicancer H&N	6
Fonctionnement du conseil scientifique	6
Actualités du GETTEC	6
Le mot des radiophysiciens – Radiothérapie Adaptative	8
Prochain RDV et photo du groupe	8
Programme des journées de Décembre 2017	9
Session Immunologie	10
Les essais terminés	12
Essai 2010-02 – BIBW 2992 (Afatinib)	12
Étude Debio 1143-201 (GORTEC 2015-03)	13
PembroRAD	14
Essai TPEXTREME	15
Les essais en cours	17
Essais ELAN	17
Étude SALTORL	19
OMET	21
CisFRad	23
SANTAL	26
Les nouveaux essais qui débutent	28
REACH	28
STEREO-POST-OP	30
NIVO POSTOP	31
DOSSIER MEDICAL STRUCTURE	32
Veille bibliographique	33
Arrêt sur image et suivi post arrêt sur image	34

ÉDITO

Le 16ème numéro du *Journal du GORTEC et de l'intergroupe ORL* est arrivé. Ce nouveau numéro fait suite à la dernière réunion des 14 et 15 décembre 2017 qui a eu lieu à Villejuif dans l'espace Maurice Tubiana.
Cette réunion a été un très grand succès avec pour la première fois une matinée consacrée à l'immuno-oncologie avec des présentations de haute qualité. L'organisation était excellente et avec une logistique parfaite. Encore merci au Webmaster pour la centralisation des inscriptions sur le site internet !
Un grand merci au Pr Juliette Thariat qui participe très activement à la rédaction de ce journal.
Nous avons pu échanger pendant ces journées très denses avec des essais en cours uniques et des projets multiples.
Cette réunion confirme la poursuite de la professionnalisation de l'intergroupe avec une place indiscutable en termes scientifique sur la scène nationale et internationale (projets de soumissions à l'ASCO) avec des essais uniques.
Le GORTEC se professionnalisant, de nouveaux statuts ont été validés en assemblée générale, l'équipe opérationnelle se renforce, Laurent Martin a pris des fonctions de Trésorier et un partenariat important a été signé avec Unicancer.
Comme d'habitude, la qualité des présentations, la structuration du programme par le conseil scientifique, la richesse des échanges et des discussions auront permis de beaux débats et d'avancer encore dans le développement des nouveaux projets.
La réunion aura permis de revenir sur les essais terminés du groupe avec une année 2017 très riche, ceux en cours et à venir.
Vous retrouverez la «une» de couverture avec le concours «arrêt sur image» qui propose le cas d'un patient inclus dans l'essai DEBIO à Avignon (Dr Marc Alfonsi) et le suivi du précédent cas d'un patient inclus au Mans dans l'essai SALTORL (Dr Yoann Pointreau).
Le journal poursuit sa pérennité grâce à la société éditrice INTERCOM Santé et le soutien renouvelé depuis sa création par les laboratoires Merck.
La prochaine réunion est prévue à Tours, les 14 et 15 juin 2018, classiquement sur deux jours. Vous retrouverez au décours les principaux éléments discutés sur le site internet et dans le journal numéro 17.

Bonne lecture.

Yoann POINTREAU
Oncologie Radiothérapie – Coordonnateur journal GORTEC
Centre Jean Bernard / Clinique Victor Hugo 72000 Le Mans
Service de radiothérapie, Centre de Cancérologie
Henry S. Kaplan CHRU de Tours, 37000 Tours
CNRS, UMR 7292 "Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer", TOURS
Contact : pointr_y@yahoo.fr

LE MOT DU PRÉSIDENT

Chers amis, chers collègues

Je vous souhaite à chacun et chacune une très belle année et un beau succès collectif pour notre groupe coopérateur.
2017 aura été une année très dynamique pour le GORTEC avec l'achèvement de plusieurs essais et démarrage de nouveaux projets et de nouveaux essais randomisés … !
Tous cela est possible grâce à la précieuse contribution de chacun des investigateurs, mais aussi au professionnalisme de notre équipe opérationnelle qui est de plus en plus performante.
Un Partenariat important a été signé entre le GORTEC et Unicancer avec le Pr Joel Guigay pour développer davantage nos activités en co-promotion en attribuant la promotion des essais précoces à Unicancer et ceux des essais randomisés au GORTEC. Dans le même temps, nous avons obtenu le renouvellement de la labélisation INCa en tant qu'Intergroupe ORL, ce qui nous permet de maintenir la dynamique en cours avec maintenant quatre groupes coopérateurs, regroupant le GORTEC, Unicancer, le GETTEC et le Gercor.
En 2018, nous allons mettre l'accent sur le démarrage de nouveaux essais permettant de tester de nouvelles immunothérapies et en particulier deux larges essais de phase III dans les carcinomes localement avancés (REACH et Nivo post-op).
Un grand et chaleureux merci à tous ... !

Jean BOURHIS

CHANGEMENT DE TRÉSORIER

ÉTIENNE BARDET REMPLACÉ PAR LAURENT MARTIN

Étienne Bardet, avec Pierre Verelle, Michel Lapeyre, Gilles Calais et Jean Bourhis est un des pionniers qui ont été à l'origine de la création du GORTEC dans le milieu des années 90.

Tout au long de ces années nous avons pu compter sur son talent et sa précieuse contribution pour stimuler le dynamisme scientifique du Groupe. Il permet par son enthousiasme, son implication et son charisme de motiver ses collègues pour participer activement aux études et il insiste volontiers sur l'importance du "jeu collectif" et du recrutement des patients ...

Depuis la création officielle du groupe en 1999, il assure avec brio les fonctions de Trésorier, gardien des dépenses, travaillant dur derrière le rideau, sa contribution est essentielle au maintien de l'équilibre et au bon fonctionnement de notre association.

Étienne a malheureusement souhaité se mettre en retrait de cette fonction de trésorier tout en restant très attaché au groupe.
Je souhaite, Étienne, au nom de tous nos amis du GORTEC exprimer toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements pour ta magnifique contribution à notre succès collectif.

Nous sommes aussi très heureux d'accueillir en tant que nouveau trésorier Laurent Martin, un des plus fidèles et un des tous premiers contributeurs aux études du groupe qui va remplacer Étienne dans cette fonction. Un grand merci à Laurent d'avoir accepté cette tâche qui prend d'autant plus d'importance que, victime de son succès, le GORTEC ne cesse de croître ... !

Jean BOURHIS

NOUVEAUX STATUTS DU GORTEC
RÉVISION DES STATUTS

VOTÉE LE 15 DÉCEMBRE 2017 EN ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Le 15 décembre, l'Assemblée Générale des membres du GORTEC a adopté à l'unanimité le changement des statuts du groupe.

L'objectif de ce changement était d'ajuster les statuts à la situation actuelle sensiblement différente de celle qui prévalait lors de la création initiale du groupe en 1999.

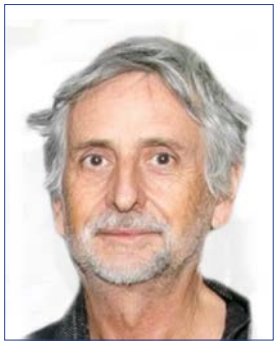
L'objet du GORTEC, association loi 1901, reste inchangé et a pour but d'améliorer les soins, promouvoir et développer la recherche au profit des patients porteurs de tumeurs de la tête et du cou. Elle y contribue notamment en assurant la promotion d'essais cliniques de phase I à III, menés aux plans national et international dans ce domaine ainsi qu'en organisant des réunions médico-scientifiques annuelles multidisciplinaires qui fédèrent une grande partie des acteurs français en cancérologie ORL, en lien avec ses partenaires tels que Unicancer, du GERCOR et du GETTEC.

Le fonctionnement et la composition du Conseil d'Administration ont été précisés. Il est investi des pouvoirs les plus étendus dans la limite de l'objet de l'Association et des pouvoirs réservés à l'Assemblée Générale, et comporte huit membres, dont le Président, le Trésorier et Secrétaire, un ou deux Vice-Président(s), un secrétaire adjoint et un Vice-Trésorier.

Les membres actuels sont Jean Bourhis (Président), Laurent Martin (Trésorier), Juliette Thariat (Secrétaire) et cinq autres membres Yun Gan Tao, Yoann Pointreau, Xu Shan Sun, Pierre Boisselier et Pierre Graff. Le Bureau Exécutif (Président, Trésorier, Secrétaire) valide les décisions opérationnelles en lien avec le fonctionnement de l'association et prépare les dossiers qui sont présentés au Conseil d'Administration.

En parallèle avec ce conseil d'administration restreint, l'Association met en place un Comité stratégique et scientifique composé de quinze à vingt-cinq membres qui sont les plus actifs en termes de recrutement de patients dans les études cliniques du groupe. Le Comité Stratégique et Scientifique définit la politique scientifique de l'association. Le Comité a pour mission d'évaluer les stratégies d'action pour éclairer et proposer au Conseil d'Administration des évolutions en rapport avec son objet et les actions envisagées.

Jean BOURHIS



Laurent MARTIN

Juliette THARIAT

Yun Gan TAO

Yoann POINTREAU

Xu Shan SUN

Pierre BOISSELIER

Pierre GRAFF

CRÉATION D'UN PRIX GORTEC

JEUNES MÉDECINS/CHERCHEURS : CRÉATION D'UN PRIX GORTEC D'UN MONTANT DE 3000 EUROS .

Dossiers à adresser à : secretariat@gortec.fr

Avant le 15 Septembre 2018

Le conseil d'administration a donné son feu vert pour lancer dès 2018 un Prix d'un montant de 3000 Euros. Ce Prix sera décerné chaque année et récompensera des travaux médicaux-scientifiques importants en Cancérologie ORL.

Il vise à récompenser des travaux particulièrement innovants suffisamment aboutis et significatifs sur le plan scientifique de la part de jeunes médecins, chirurgiens, oncologues, oncologues radiothérapeutes ou chercheurs scientifiques en lien direct avec la recherche clinique ou translationelle en cancérologie ORL.

Le dossier doit être construit comme un article scientifique et comporter au maximum 8 pages et 8 tables ou figures.

Le dépôt des dossiers doit être effectué avant le 15 Septembre 2018. Les dossiers seront expertisés par le Conseil Scientifique du GORTEC.

Les prix seront attribués lors de la Réunion annuelle du GORTEC et de l'Intergroupe ORL qui aura lieu à PARIS mi-décembre 2018.

Jean BOURHIS

SIGNATURE CHARTE GORTEC – UNICANCER H&N

LE GORTEC ET UNICANCER SCELLENT UN PARTENARIAT AMBITIEUX POUR LA CANCÉROLOGIE ORL.

Le 14 décembre, le Pr. Jean Bourhis au nom du GORTEC et le Pr.Joël Guigay au nom d'Unicancer ont signé une convention de partenariat qui renforce considérablement leurs liens dans le domaine de la cancérologie ORL.

Les objectifs sont d'assurer la plupart des essais de chacun des groupes en co-promotion afin de créer une forte dynamique dans la réalisation des études. Le GORTEC assurera la promotion de l'ensemble des essais de Phase III et de certaines Phase II, tandis qu'Unicancer assurera la promotion des essais plus précoces de Phase I et certaines phase II.

Ce contrat souligne aussi la volonté de mutualiser un certain nombre d'activité (RT-QA, pharmacovigilance par exemple) et de promouvoir des actions communes sur la recherche translationnelle et les plateforme d'immunomonitoring. Une coordination dans l'approche de certains laboratoires pharmaceutiques est également envisagée.

Jean BOURHIS

FONCTIONNEMENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

JOANNE GUERLAIN [1], MARIA LESNIK [2], STÉPHANE TEMAM [3]

Les objectifs du conseil scientifique sont :

- soutenir les propositions de nouveaux projets en termes de conseils d'ordres scientifiques ;
- proposer des voies d'amélioration méthodologique ;
- proposer des nouvelles stratégies et motiver les membres de l'Intergroupe à développer des nouvelles approches cliniques ;
- établir le programme des réunions biannuelles de l'Intergroupe ORL.

Il ne faut pas hésiter à envoyer des synopsis très tôt dans la démarche de conception de la recherche pour évaluer la pertinence du sujet, sa faisabilité et discuter la méthodologie. Il est crucial d'envisager d'emblée le montage financier de l'étude, intégrant la rétribution de l'Intergroupe ORL, qui à ce jour ne peut pas être promoteur, mais donne un label permettant de valoriser considérablement votre projet.

Les membres pour chaque groupe sont :

- pour le GETTEC : S. Temam (coordonnateur), A. Bozec et P. Demez †;
- pour le GORTEC : Y. Pointreau et P. Blanchard ;
- pour le GERCOR : B. Chibaudel et F. Huguet.

Après discussion des projets d'études, des recommandations écrites sont transmisses aux porteurs des projets.

1/ Joanne GUERLAIN
Chirurgie ORL, Gustave Roussy, Villejuif
2/ Maria LESNIK
Chirurgie ORL, Institut curie
3/ Stéphane TEMAM
Chirurgie ORL, Gustave Roussy, Villejuif
Contacts : joanne.guerlain@gmail.com, stephane.temam@gustaveroussy.fr

ACTUALITES DU GETTEC

JOANNE GUERLAIN [1], MARIA LESNIK [2], STÉPHANE TEMAM [3]

ÉTUDES CLINIQUES

Société Française de Chirurgie Cervico-Faciale

En 2016, les thématiques « reconstruction / séquelles » ont permis de lancer un grand nombre d'études multicentriques sous l'égide du GETTEC, aboutissant à 8 communications au congrès de la SFCCF des 25-26 novembre 2016. La mobilisation de moyens humains et de transmission de données entre les centres participants a été très importante et un grand nombre de présentations peuvent aboutir sur des publications pour lesquelles le GETTEC propose une aide à la finalisation.

Les thématiques de la SFCCF 2017 (chirurgie minimal-invasive / adénopathies prévalentes) se sont tenus les 17 18 et 19 novembre 2017 à Poitiers et ont motivé la mise en route d'études rétro et prospectives et multicentriques dans le cadre du GETTEC.

Adénopathies prévalentes : recueil multicentrique rétrospectif sur 3 ans (2014 - 2016). Cette étude a pour objectif d'évaluer la fréquence des adénopathies en apparence primitive (AAP) vraies par rapport à celles où le primitif est retrouvé par le bilan (imagerie, endoscopie, TEP), la proportion de p16+ parmi ces AAP, et les traitements (chirurgie, radiothérapie, radiochimiothérapie) effectivement appliqués. Cette étude préliminaire pourrait déboucher secondairement sur une étude prospective multicentrique explorant les différentes options thérapeutiques.

Qualité de vie après cordectomie : recueil rétrospectif et multicentrique. L'objectif primaire de cette étude est l'analyse de la qualité de voix chez les patients cordectomisés et l'étude de l'implication du type de cordectomie sur cette voix. L'objectif secondaire est l'analyse des résultats oncologiques des cordectomies laser (en fonction du type de cordectomie, du stade tumoral et de l'expérience du chirurgien).

Les thématiques de 2018 à Brest (Tumeurs multiples et second cancer / sujets âgés) seront également l'objet d'études prospectives multicentriques dans le cadre du GETTEC :

- prise en charge des localisations synchrones (B. Barry, D. De Raucourt) ;
- prise en charge globale des patients de plus de 85 ans atteint d'une tumeur des VADS (M. Lesnik) ;
- réalisation de lambeau libre chez les sujets de plus de 70 ans (A. Bozec).

Pour 2019 à Lyon, les thématiques proposées actuellement sont les

tumeurs de la cavité buccale et l'immunothérapie.

ÉTUDES DÉBUTANTES

ÉTUDE TORPHYNX (P. Gorphe, IGR) : l'étude TORPHYNX de phase II s'intéressant aux T1-2/N0-1 traités par chirurgie transorale a été ouvert à l'automne 2017 dans le cadre du GETTEC. Cet essai est alternatif à l'étude BESTOF de l'EORTC, étudiant de manière non randomisée et en prospectif la chirurgie transorale vs l'IMRT, avec un financement PHRC permettant de financer les ARCs. Le critère de jugement principal est l'étude de la déglutition (MDADI), les objectifs secondaires sont nombreux : médico-économiques, QoL EORTC, DFS.

L'objectif est d'inclure 150 patients sur 3 ans, atteints d'un cancer opérable localisé dans l'oropharynx à l'exclusion du voile et de la paroi postérieure. La chirurgie transorale première associée aux curages nécessaires sera comparée à l'IMRT +/- chimiothérapie concomitante. Le suivi sera conforme aux recommandations habituelles sur 5 ans. Les résultats seront analysés après stratification sur le stade pTNM, le statut p16 et la localisation. L'objectif est le début des inclusions en janvier/ février 2018. Des centres peuvent encore être ajoutés.

SURVEILLORL : étude randomisée de comparaison de la survie globale en suivi conventionnel vs intensif. (S. Temam)
Cette étude multicentrique va comparer de manière randomisée une surveillance standard, conforme aux guidelines à une surveillance clinique et d'imagerie intensifiée. L'étude médico-économique fait partie de l'analyse. Le nombre de patients nécessaires est de 1000. Le PHRC étant obtenu, l'étude va débuter début 2018.

GROUPE ROBOT : curage en un ou en deux temps lors de la chirurgie robotique ? (Maxime Codet, F. Jegoux).
Certains centres proposent une prise en charge en deux temps pour la chirurgie robotique : la tumeur dans un temps et le curage ganglionnaire dans un autre temps. Cette prise en charge s'inscrit entre autre dans le cadre d'une problématique d'accessibilité au robot. L'objectif de l'étude est de comparer les centres effectuant une prise en charge en deux temps par rapport aux centres proposant une prise en charge en un temps. Cette étude inclut toutes les localisations. Le groupe propose d'utiliser la durée d'hospitalisation comme critère principal. Les critères recueillis seront entre autre la localisation, les traitements préalables, la classification TNM, et les comorbidités.

PROJET FALCON : évaluation des facteurs anthropologiques, socio-culturels et psychologiques des praticiens qui conditionnent la prise de décision pour les patients atteints de cancer des VADS. (A. Dupret-Bories).
Ce projet a obtenu le financement API-K (40k€). Il sera adressé à l'ensemble des membres de l'Intergroupe (chirurgiens, radiothérapeutes spécialisés en cancérologie des VADS, oncologues spécialisés en cancérologie des VADS). Le questionnaire, en ligne à partir de mai-juin 2018, comprendra des items afin de déterminer les caractéristiques professionnelles et non professionnels des praticiens conditionnant la prise de décision.

PHRC 2018 : le GETTEC se propose de soutenir les lettres d'intentions aux PHRC 2018. Les projets doivent être soumis au conseil scientifique avant le 24 février.

DEMI-JOURNÉE GETTEC DE RÉFLEXION SUR LES OSTÉORADIONÉCROSES

L'objectif est la réflexion sur la prise en charge dans les différents centres de l'ORN : discuter de la survenue et de la prise en charge thérapeutique et non préventive. C'est une thématique à discuter en multidisciplinaire avec les chirurgiens maxillo-faciaux, les dentistes, les radiothérapeutes, avec à la clé éventuellement des recommandations. La date du 13 décembre 2018 matin est évoquée et est à confirmer.

JOURNÉE DES JEUNES CHIRURGIENS

Les deux premières éditions des « Journées des jeunes chirurgiens » du GETTEC en 2016 et 2017 ont été un franc succès, tant auprès des participants que des orateurs. L'engagement du GETTEC dans la formation des plus jeunes va continuer, et les prochaines journées se tiendront les 22 et 23 mars 2018, toujours à Lyon, et avec le soutien du laboratoire Merck. Elle aura pour thème « Formation et Parcours en cancérologie tête et cou et Rédaction d'un protocole de recherche ». Elle s'adresse aux internes en fin de parcours et aux jeunes CCA/assistants et bénéficie du soutien du Collège d'ORL.

BUREAU DU GETTEC

Un nouveau bureau a été élu à l'occasion de l'assemblée générale du GETTEC du 15 décembre 2017. Le bureau est constitué de 10 personnes : B. Barry (mandat en cours), A. Bozec (mandat en cours), M. Julieron (mandat en cours), S. Temam (mandat en cours), P. Demez (mandat renouvelé), J. Lacau St Guily (mandat renouvelé), S. Morinière (mandat renouvelé), A. Dupret-Bories, P. Gorphe et M. Lesnik.
Le secrétariat sera assuré par J. Guerlain (CCA à Gustave Roussy).

LE CALENDRIER DU GETTEC

Prochain Conseil Scientifique de l'Intergroupe : **8 février 2018**.
Deadine pour la soumission : **24 janvier 2018.**
Journée des jeunes chirurgiens : **22 et 23 mars 2018.**

Journées de l'Intergroupe **14 et 15 juin 2018** à Tours.
Jeudi 13 et vendredi 14 décembre 2018 : intergroupe + GETTEC à l'IGR.
Jeudi 13 décembre matin pour session ostéoradionécrose à confirmer.

LE MOT DES RADIOPHYSICIENS

Groupes de travail GORTEC Radiothérapie Adaptative

Le groupe de Physiciens et Physiciennes constitué pour travailler sur la radiothérapie adaptative ORL s'est réuni lors de la session du 15 décembre. Un rapport compilant le travail des sous-groupes est constitué. Il nécessite une homogénéisation avant diffusion.
L'établissement de recommandations met en évidence la nécessité de proposer un programme d'assurance qualité de l'ensemble du processus adaptatif. Il apparait incontournable d'envisager un fantôme physique pour la validation du cumul de dose. Un cahier des charges sera établi.

Un groupe (de sept oncologues radiothérapeutes) piloté par Yoann POINTREAU est associé dans ce travail. Une réunion téléphonique a eu lieu le 28 novembre. Joël CASTELLI qui a récemment présenté une thèse sur la radiothérapie adaptative ORL prend en charge le chapitre Analyses et Décisions Stratégiques.

1/ Robin GARCIA
Radiophysicien, Institut Sainte Catherine, Avignon.
Contact : r.garcia@isc84.org

PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle retrouve son organisation habituelle, elle est prévue les **14** et **15 juin 2018**, à Tours.
Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet (**www.gortec.org**).

PROGRAMME DES JOURNÉES DE DÉCEMBRE 2017

JEUDI 14 DÉCEMBRE 2017

09.00 : 1ère Journée d'Immuno-Oncologie des cancers ORL GORTEC et Unicancer
13.00 – 16.00 : réunion Intergroupe
13.00 : bienvenue (S Temam & Y Tao)
Nouveautés Intergroupe ORL et partenariats (J Bourhis, S Temam, N Vintonenko, J Guigay)
13.10 : Update des études et publications en cours - Modérateur : D Cupissol
2008-01 (L Martin, P Garaud, MH Girard)
RGTA (Y Tao, A Aupérin, A Cornely)
NPC 2006 (J Daoud, A Aupérin, A Cornely))
Update études terminées aux inclusions—présentation synthétique :
GORTEC 2007-01 (Y. G. Tao, J. Bourhis) / 2007-02 (L Geoffrois) / 2010-02 (S. Racadot) /
Debio 1143-201 (GORTEC 2015-03) (J. Bourhis) / PembroRad (GORTEC 2015-01) (J Bourhis)/ TPExtreme (J Guigay)
14.00 : nouveaux essais qui débutent - Modérateur : A Bozec
REACH : RT-Cetuximab-Avelumab vs SOC (Y.G. Tao, X.S. Sun, J Bourhis)
NIVO-POST-OP Phase III (M Julieron, Y Tao, J Bourhis)
STEREO-POST-OP (GORTEC 2017-03 (M Lapeyre, J Biau)
SIMPA : étude randomisée : support nutritionnel dans les carcinomes des VADS (P Senesse)
PICH (GORTEC 2016-01): TPF+ Pembrolizumab en induction (F. Peyrade / J Guigay)
ADJORL1 : Nivo ou Nivo-ipi après chirurgie de rattrapage (F Janot)
TORPHYNX : Essai prospectif comparatif non randomisé IMRT vs Chirurgie Transorale (P Gorphe / YG Tao)
15.10 : éssais en cours - Modérateur : Y Tao
Programme ELAN FIT (H Le Caer) / ELAN RT (C Ortholan) / ELAN-UNFIT (J Guigay) / Oncoval (C. Mertens)
TOPNIVO-ORL09 (C Even) / EORTC1206—ORL 07 (F Rolland) / NISCAHN-ORL08 (J Fayette) /COPAN-ORL06 (C Le Tourneau) pré sentés par J Delaye
SANTAL (GORTEC 2016-02) : radio-chimiothérapie / glandes salivaires et sinus (FR Ferrand, F Janot, V Calugaru, J Thariat)
SALTORL : Préservation laryngée : phase III Induction *versus* concomitant (O Malard, Y. Pointreau, G Calais, F Rolland) - CAPLA-01 (E. Babin, D. De Raucourt, CHU de Caen)
CisFrad : Phase II randomisée RT cisplatine 100 *versus* weekly fractionné (C. Borel)
BEST OF (EORTC-GORTEC) : Early stage OPC: TORS vs IMRT (C Simon / J Bourhis)
16.15 : deux sessions spécifiques parallèles
Pour le GORTEC :
OMET : Stéréo-RT des patients oligométastatiques (J Thariat / XS Sun)
RADAR : Traitement préventif avec Cycline et corti-coïde des effets cutanés de cetuximab + radiothérapie (RJ Bensadoun; E Lartigau)
CAVUM : Etude multicentrique de désescalade de dose (Y Tao)
TPFm en induction *versus* TPF (J Fayette)
Pour le GETTEC :
Discussions projets terminés et à venir
17.15 : conférence invitée
Operative strategies in parotid malignancies, outcome of therapy, and prognostic factors (V Vander Poorten)

VENDREDI 15 DÉCEMBRE 2017

08.00 - 08.30 : assemblée Générale GORTEC—Réservée aux membres GORTEC
08.30 - 10.45 : réunion Intergroupe
Le Journal GORTEC (Y. Pointreau)
Veille bibliographique (A Coutte/ P Blanchard)
Bilan du Conseil Scientifique Intergroupe ORL (S Temam, N Vintonenko)
Projets et PHRC - Modérateur : F Huguet
REWRITTE - Projet réduction volume RT + Immunothérapie (J Castelli)
ELAN PORT FIT IMMUNOTHERAPY (Y Tao)
ELAN PORT UNFIT (Dr N Wiazzane)
Frail-immune (J Fayette)
Projet en 1ère et 2nde ligne R/M (J Guigay, C Even, J Bourhis)
IMMUNEBOOST (Dr H Mirghani)
TOX-Induction (N Baste-Rottlan)
DM Commun Structuré (S Guihard)
11.00 – 12.00 : deux sessions spécifiques parallèles

Pour le GORTEC :
HARMORL (A Coutte, C Dupin, N Leduc)
Groupe des Physiciens GORTEC— Bilan des travaux en cours (R Garcia)
Pour le GETTEC :
Assemblée générale—Réservée aux membres GETTEC
Chirurgie et reconstruction du maxillaire supérieur (Pr. Bertrand Baujat)

SESSION IMMUNOTHÉRAPIE

Une session spéciale immunothérapie dans les cancers ORL a été organisée par l'Intergroupe ORL et Unicancer compte tenu des perspectives envisagées dans ce domaine

BILAN DES ESSAIS EN COURS EN IMMUNOTHÉRAPIE EN ORL

Pr J. Bourhis (Lausanne)

L'immunothérapie a été proposée en deuxième ligne métastatique des cancers ORL dès KEYNOTE 040 avec pembrolizumab, et nivolumab. Deux essais sont en cours avec immunothérapie et pourraient changer les pratiques en 1ère ligne : KESTREL et KEYNOTE 048 L'essai KESTREL NCT02551159 est une phase III de durvalumab et tremelumab ou durvalumab seul ou le standard of care actuel est le schéma EXTREME. L'essai Keynote 048 est une association de pembrolizumab et cisplatine 5FU ou pembrolizumab seul ou le standard of care actuel est le schéma EXTREME. En localement avancé, l'immunothérapie pourrait avoir une place pour intensifier chez les hauts risques en association au cisplatine ou remplacer le traitement systémique en association aux cetuximab chez les patients fragiles en association avec la radiothérapie ; c'est ce que teste l'essai REACH (cf. plus loin dans ce journal). Celui-ci arrive après la fin des inclusions dans PEMBRORAD du GORTEC testant radiothérapie et cetuximab *versus* radiothérapie avec pembrolizumab. L'essai industriel JAVELIN NCT 02952586 teste l'ajout d'avelumab à du cisplatine en concomitant de la radiothérapie avec un an d'avelumab adjuvant. L'essai RTOG 3504 teste également ce type d'association. Elle pourrait remplacer le traitement systémique dans une perspective de désescalade chez les patients à moindre risque (HPV+) ou encore dans des approches personnalisées. L'essai immunoboost par exemple teste un traitement adjuvant chez les HPV+ haut risque. De nombreux autres essais sont en cours en ORL.

IMMUNOTHÉRAPIES DES CANCERS : QUELS MARQUEURS BIOLOGIQUES

Pr Tartour

Les traitements d'immunothérapie bloquant l'axe PD-1/PD-L1 permettent de contrôler la croissance de certains cancers incluant les cancers des voies aérodigestives supérieures dans 15-30% des cas. L'expression de PD-L1 permet d'enrichir la population de répondeurs à ces traitements, mais en dehors du cancer du rein en 1ère ligne et des cancers gastriques en 3e ligne thérapeutique, il n'existe pas de recommandations à sélectionner les patients sur la base de ce biomarqueur. En effet, 15% des patients n'exprimant pas PD-L1 peuvent répondre à ces traitements. De façon rationnelle, comme ces traitements bloquent l'interaction entre des cellules (tumorales ou stromales) exprimant PD-L1 et les lymphocytes T-CD8 exprimant PD-1, il n'a pas été étonnant d'observer que l'infiltration par des LT-CD8 ou l'expression de PD-1 avant traitement corrèle également avec la réponse thérapeutique. L'intégration de ces différents biomarqueurs (PD-L1, CD8 et PD-1…) détectés par des techniques d'immunofluorescence multiplex pourrait constituer un biomarqueur composite qui sélectionnerait mieux les patients susceptibles de répondre à ces traitements. PD-L2 qui se lie à PD-1 est un autre biomarqueur en cours d'évaluation notamment dans les tumeurs de la tête et du cou.
La présence d'un infiltrat CD8 étant considérée comme un prérequis pour la réponse au traitement, on s'est ensuite demandé ce qui déterminait la présence de ces cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral. Il semble que le phénotype de la cellule tumorale (mutations ras, activation de la voie beta caténine…) et le taux de mutations des tumeurs soient corrélés à l'infiltration par les lymphocytes T-CD8 et la réponse au traitement. Par ailleurs, des études récentes montrent que la co-expression de récepteurs inhibiteurs par les lymphocytes T-CD8 intratumoraux pourrait être associée à une résistance primaire ou secondaire à ces traitements. La stratification des patients selon ces différents biomarqueurs devrait enrichir la population de patients répondeurs et guider les choix thérapeutiques notamment avec l'arrivée de ces traitements en 1ère ligne. Le développement rapide de techniques innovantes et automatisées (immunofluorescence multiplex, nanostring, ADN circulant…) devrait favoriser la mise en place de ces marqueurs composites pour une meilleure prise en charge des patients.

Références

Granier C, De Guillebon E, Blanc C, Roussel H, Badoual C, Colin E, Saldmann A, Gey A, Oudard S, Tartour E. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. ESMO Open. 2017 Jul 3;2(2):e000213. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000213. eCollection 2017.

Granier C, Dariane C, Combe P, Verkarre V, Urien S, Badoual C, Roussel H, Mandavit M, Ravel P, Sibony M, Biard L, Radulescu C, Vinatier E, Benhamouda N, Peyromaure M, Oudard S, Méjean A, Timsit MO, Gey A, Tartour E. Tim-3 Expression on Tumor-Infiltrating PD-1+CD8+ T Cells Correlates with Poor Clinical Outcome in Renal Cell Carcinoma. Cancer Res. 2017 Mar 1;77(5):1075-1082. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0274.

Pagès F, Granier C, Kirilovsky A, Elsissy C, Tartour E. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements bloquant les voies de costimulation inhibitrices. Bull Cancer. 2016 Nov;103 Suppl 1:S151-S159.

CRITÈRES IRECIST

F. Bidault

Le critère iRECIST [1] propose des recommandations pour collecter les données d'imagerie et interpréter la réponse lors des essais avec immunothérapie. Le critère iRECIST a été publié en mars 2017 par le groupe de travail international RECIST de l'EORTC. Le critère iRECIST : i) tolère une pseudoprogression, appelée « progression non confirmée » (iUPD); ii) propose une définition de la confirmation de la progression (iCPD) clarifiée par rapport aux critères antérieurs (irRC et irRECIST) ; iii) donne les recommandations pour juger la réponse globale sur les examens d'imagerie réalisés après une pseudoprogression. Le critère iRECIST est similaire au critère RECIST1.1 pour le choix des lésions tumorales, l'établissement d'une réponse globale de type réponse complète, réponse partielle ou stabilité en l'absence de phénomène de pseudoprogression. Au critère RECSIT1.1, le critère iRECIST ajoute principalement la définition du passage de la progression non confirmée à la progression confirmée, de la façon suivante :

- par un examen proposé entre 4 et 8 semaines après l'apparition d'une progression non confirmée (dont la définition est celle d'une progression RECSIT1.1) ;
- avec la présence d'un ou plusieurs des critères suivants sur l'examen de confirmation :
  - nouvelle augmentation de la somme des lésions cibles de 5 mm ou plus ;
  - nouvelle augmentation non équivoque des lésions non cibles ;
  - augmentation en nombre ou en taille des nouvelles lésions. L'augmentation en taille peut être définie de façon optionnelle par l'augmentation de 5 mm ou plus de la somme des mesures réalisées sur un choix de nouvelles lésions. Le choix des nouvelles lésions et les mesures s'effectuent comme pour les lésions cibles, sans les mélanger.
- si un (ou plusieurs) des critères ci-dessus est vérifié il s'agit d'une progression confirmée (iCPD), sinon le statut peut être : progression non confirmée (iUPD), stabilité (iSD), réponse partielle (iPR) ou réponse complète (iRC) en fonction de l'évolution.

Les auteurs fournissent des recommandations clinicoradiologiques pour le design et l'interprétation des essais avec immunothérapie. Le supplément de l'article donne une proposition de crf utile pour la rédaction d'un protocole avec immunothérapie.

1 - Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EG; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):143-152.

IMMUNOTOXICITÉ ET IMAGERIE

S. Ammari

Il s'agit d'une présentation élaborée à partir des travaux en cours sur la détection d'événements indésirables d'origine immunologique par imagerie médicale chez des patients traités par anti-PD1. Le suivi de l'efficacité du traitement anti-PD1 est complexe car il génère des profils atypiques de réponse et de progression par rapport aux chimiothérapies classiques. Les radiologues et médecins nucléaires doivent connaitre les concepts de pseudoprogression [1], d'hyperprogression [2] et tenter de fournir des biomarqueurs pronostiques et prédictifs [2-3]. Leur rôle est également de reconnaître les signes avant-coureurs d'événements indésirables liés à l'immunité (IRAEs). Comme l'une des principales fonctions du PD-1 chez les individus sains est la suppression de la réponse auto-immune, l'inhibition de ce système a le potentiel de déclencher une réponse inflammatoire des cellules T non seulement contre le cancer ciblé, mais aussi contre les tissus sains. Ces effets indésirables liés à la dysimmunité, peuvent varier considérablement et sont potentiellement grave. La plupart des IRAEs sont de faible intensité. Environ 10% des patients traités par immunothérapie développent des IRAEs sévères [4]. Une mauvaise compréhension de ces effets peut fausser l'évaluation de l'efficacité du traitement. Les IRAEs doivent être à la fois identifiées et différenciées de la progression métastatique de la maladie afin d'alerter le médecin référent et de guider la prise en charge. La connaissance des sites d'IRAEs, la fréquence, le calendrier et le classement par grades sont essentiels. Pour les experts [5] : examen clinique, examen de laboratoire et imagerie pertinente sont indispensables pour servir de référence avant l'initiation de l'anti-PD1. Jusqu'à présent, le taux de détection des IRAEs par l'imagerie médicale est inconnu. Les travaux en cours ont pour objectifs d'évaluer le taux de détection des IRAEs et de décrire leurs caractéristiques en imagerie sur CT, IRM, 18F-FDG-PET/CT, US. Les IRAEs les plus fréquemment visibles en imagerie sont pulmonaires, digestives, endocriniennes et articulaires. Les IRAEs pulmonaires se présentent sous forme de COOP (pneumopathie organisée), de pneumopathie d'hypersensibilité, ou de pneumopathies interstitielles. Les complications digestives se présentent sous forme de colite (épaississement des parois coliques avec infiltration de la graisse péricolique), de pancréatite, de grêlite et d'hépatite. Les complications endocriniennes visibles en imageries sont la thyroïdite et l'hypophysite. Les complications ostéoarticulaires sont fréquentes et bénignes sous forme de synovite ou ténosynovite, rarement d'arthrite.

Références

1. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017;18(3):e143-e52.
2. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. Clin Cancer Res. 2017;23(8):1920-8.
3. Dercle L, Ammari S, Champiat S, Massard C, Ferte C, Taihi L, et al. Rapid and objective CT scan prognostic scoring identifies metastatic patients with long-term clinical benefit on anti-PD-1/-L1 therapy. Eur J Cancer. 2016;65:33-42.
4. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2017;35(7):785-92.
5. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol. 2016;27(4):559-74.

GESTION DES TOXICITÉS DES IMMUNOTHÉRAPIES (VILLEJUIF)

Des anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules CTLA-4 et PD-1 impliquées dans les checkpoints immunitaires ont désormais une autorisation dans le traitement des mélanomes métastatiques et les cancers bronchopulmonaires avancés ou réfractaires. Ils sont actuellement testés dans de nombreux primitifs comme les cancers ORL et il est attendu que de nombreuses indications soient proposées en ORL dans les années à venir. Ces nouveaux médicaments sont globalement bien tolérés mais ont des profils de toxicité immunitaire spécifiques (irAEs) (**figure 1**). Bien que ces toxicités sévères soient rares (~10% en monothérapie), certaines peuvent être létales si non anticipées et gérées de façon appropriée. Cette nouvelle famille de toxicités dysimmunitaires doit donc être connue de notre communauté. L'article de S Champiat et al. décrit les toxicités observées pendant 5 années de pratique de ces nouveaux médicaments et proposent des recommandations pour la pratique courante. Ces recommandations sont amenées à évoluer, et notamment la gestion de la corticothérapie, suspectée un temps de limiter l'efficacité de ces médicaments.

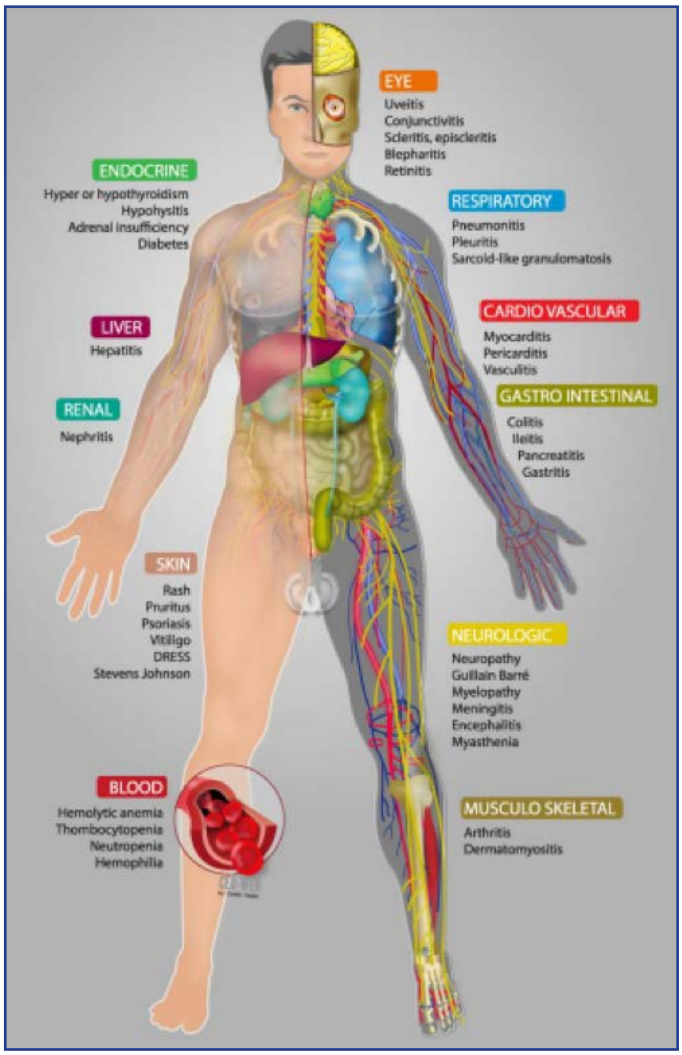


Figure 1 : profils de toxicité des inhibiteurs de checkpoints.

Référence

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):559-74.

ESSAI GORTEC 2010-02 – BIBW 2992 (AFATINIB)

1. SÉVERINE RACADOT
Oncologue
Radiothérapeute,
Centre Léon
Bérard LYON
CONTACT
severine.racadot@lyon.unicancer.fr

SÉVERINE RACADOT [1]

L'essai GORTEC 2010-02 de phase III, randomisé, en double aveugle, *versus* placebo, évalue l'efficacité du BIBW 2992 (afatinib) en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie postopératoire dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures.
L'objectif principal de l'étude est de démontrer la supériorité d'un traitement de maintenance de 12 mois par BIBW 2992 par rapport à un placebo, après une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante par cisplatine, sur l'amélioration du taux de survie sans maladie (DFS) à 2 ans.
Les modalités de traitement sont les suivantes (**figure 2**) :
- dans le bras expérimental : radiothérapie associée à une chimiothérapie par cisplatine, administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines suivie d'un traitement d'entretien par BIBW 2992 pendant 1 an (à la dose de 40 mg/jour pendant un mois, puis 50 mg/jour pendant les 11 mois suivants si la tolérance est bonne) ;
- dans le bras de référence : radiothérapie associée à une chimiothérapie par cisplatine, administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines suivie d'un traitement d'entretien par placebo de BIBW 2992 pendant 1 an selon les mêmes modalités.
Le design de l'essai a été modifié et maintenant l'inclusion et la randomisation ont lieu en même temps et ce après la radiochimiothérapie concomitante.

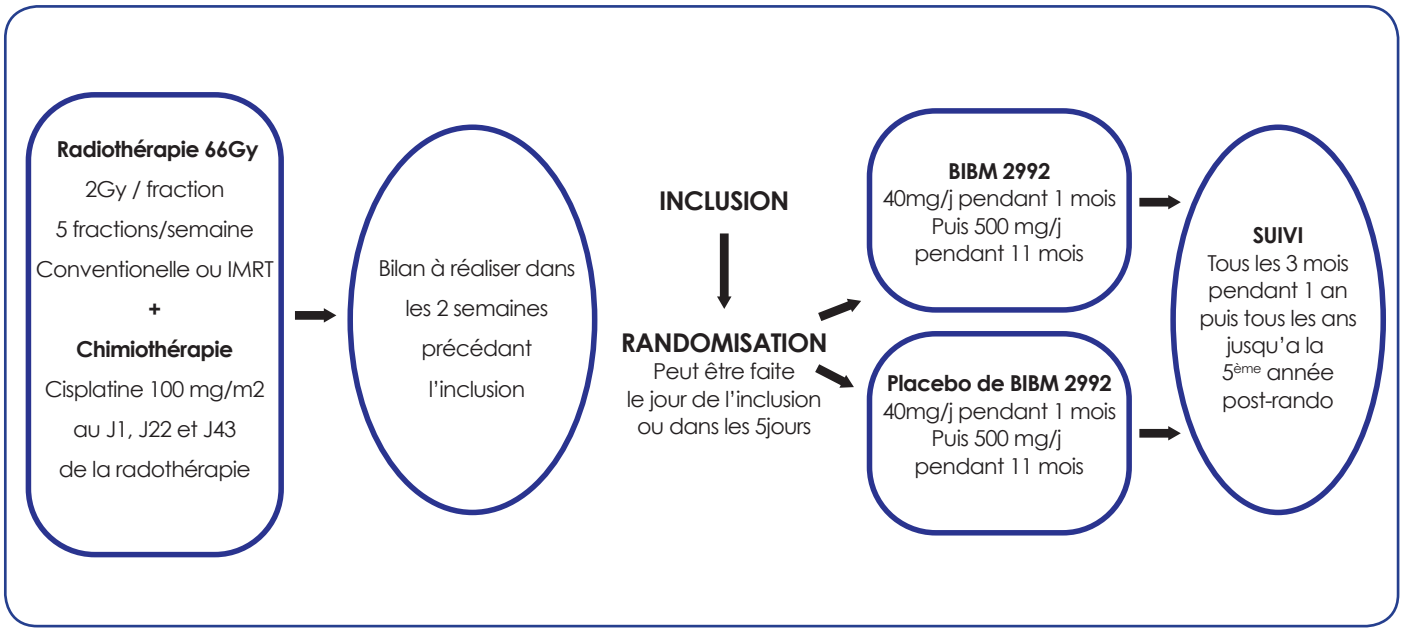


Figure 2 : design de l'essai 2010-02.

L'objectif initial était de 300 patients randomisés. L'essai est clos aux inclusions depuis le 22 novembre 2017 sur décision du comité de pilotage et avis du comité de surveillance.
Au 22 novembre 2017, le nombre de patients randomisés est de 134.
Au total, sur les 134 patients randomisés 73 patients ont arrêté le traitement (en raison soient de toxicités attendues (diarrhée, asthénie, 32 patients), soit d'une toxicité sévère (rupture anévrysme de l'aorte après 19 jours de traitement, 1 patient), soit de récidives (15 patients), soit d'une grossesse (partenaire du patient), décisions du patient (18 patients), autres (6 patients)), 49 patients ont eu un traitement de maintenance de 1 an, 12 patients sont encore sous traitement. Au total, 39 patients randomisés ont présenté une maladie progressive (locale ou à distance).

Un grand merci aux 18 centres qui ont inclus des patients (**tableau 1**) : Centre Henri-Becquerel à Rouen (17), Institut de Centre Léon Bérard (17), cancérologie de Nancy (16), Centre Marie-Curie à Valence (13), Centre Guillaume Le Conquérant Le Havre (12), Institut Gustave Roussy (10 patients), Centre Hospitalier de Bretagne sud à Lorient (8), Centre François Baclesse à Caen (7), Institut Sainte Catherine à Avignon (6), CHIC de Créteil (5), CHU Poitiers (5), CL à Saint Priest en Jarrey (4), Institut Claudius Regaud à Toulouse (3), Centre Eugène Marquis à Rennes (3), ICO Saint Herblain/Anger (3), CHU Bordeaux (2), CHU Brest (2), Strasbourg libéral (1), Angers.

		TOTAL	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Centre Léon Bérard	LYON	17	0	3	5	3	1	1	4
Centre Atoine Lacassagne	NICE	0	0	0	0	0	0	0	0
Pôle hospitaier Mutualiste-Centre-Etienne Do	SAIT-NAZAIRE	0	0	0	0	0	0	0	0
Institut de cancérologie Lucien Neuwirth	SAINT-PRIEST-EN-JAREZ	4	0	1	1	1	1	0	0
Polyclinique de Bordeaux Nord	BORDEAUX	0	0	0	0	0	0	0	0
CHIC Créteil	CRETEIL	5	0	0	0	1	1	0	1
Centre Guillaume le Conquérant	LE HAVRE	12	0	0	2	2	5	3	0
CHU TOURS (Hôpital Bretoneau)	TOURS	0	0	0	0	0	0	0	0
Institut Claudus Regaud	TOULOUSE	3	0	0	2	1	0	0	0
Centre Henri Becquerel	ROUEN	17	0	1	9	7	0	0	0
Institut Sainte-Catherine	AVIGNON	6	0	0	0	1	2	3	0
Centre de Radiothérapie Marie Curie (PRIVE) Hôpital privé Drôme Ardèche (Pharmacie)	VALENCE	13	0	0	1	2	2	1	7
Institut Gustave Roussy	VILLEJUIF	10	0	0	1	4	0	5	0
Centre Françoise Baclesse	CAEN	7	0	0	5	1	0	0	1
Clinique Pasteur Bâtiment l'Atrium Centre Eugène Marquis	TOULOUSE RENNES	0 3	0 0	0 0	0 1	0 1	0 0	0 0	0 1
ICO - Site de Saint-Herblain	SAINT-HERBLAIN Cedex	3	0	0	2	1	0	0	0
ICO-Site d'Angers	ANGERS	0	0	0	0	0	0	0	0
CHU Bordeaux - Hôpital Sainnt-André	BORDEAUX	2	0	0	0	1	0	1	0
CHU Poitiers Centre hospitalier Bretagne Sud - Hôpital du S	POITIERS LORIENT	5 8	0 0	0 0	2 3	1 1	0 2	0 2	2 0
Institut de Cancérologe de lorraine (ICL)	NANCY	16				2	12	0	2
AP-HM Hôpital la Timone adultes	MARSEILLE	0				0	0	0	0
STRASBOURG OCOLOGIE LIBERALE	STRASBOURG	1					1	0	0
CHU BREST HOPITAUX DU LEMAN	BREST THONON LES BAINS	2 0					2 0	0 0	0 0
		134	0	5	36	30	29	16	18

Tableau 1 : répartition des patients randomisés.

BRAVO à tous les participants pour avoir mené à bien cet essai. Nous poursuivrons les suivis et à bientot pour les résultats...

ESSAI DEBIO 1143-201

JEAN BOURHIS[1]
GABRIEL WAKSI[2]

Essai randomisé, multicentrique de phase II, en double aveugle, qui a évalué l'efficacité du Debio 1143 (médicament oral pro-apoptotique puissant)) qui a montré une forte activité anti-tumorale soit en association avec le cisplatine, soit avec la radiothérapie.

L'hypothèse de cette « étude preuve de concept » est une amélioration de 20% du contrôle locorégional à 18 mois par l'adjonction du Debio 1143 au traitement standard de cisplatine-radiothérapie.

1. JEAN BOURHIS
Oncologie
Radiothérapie,
Lausanne
CONTACT :
jean.bourhis@chuv.ch

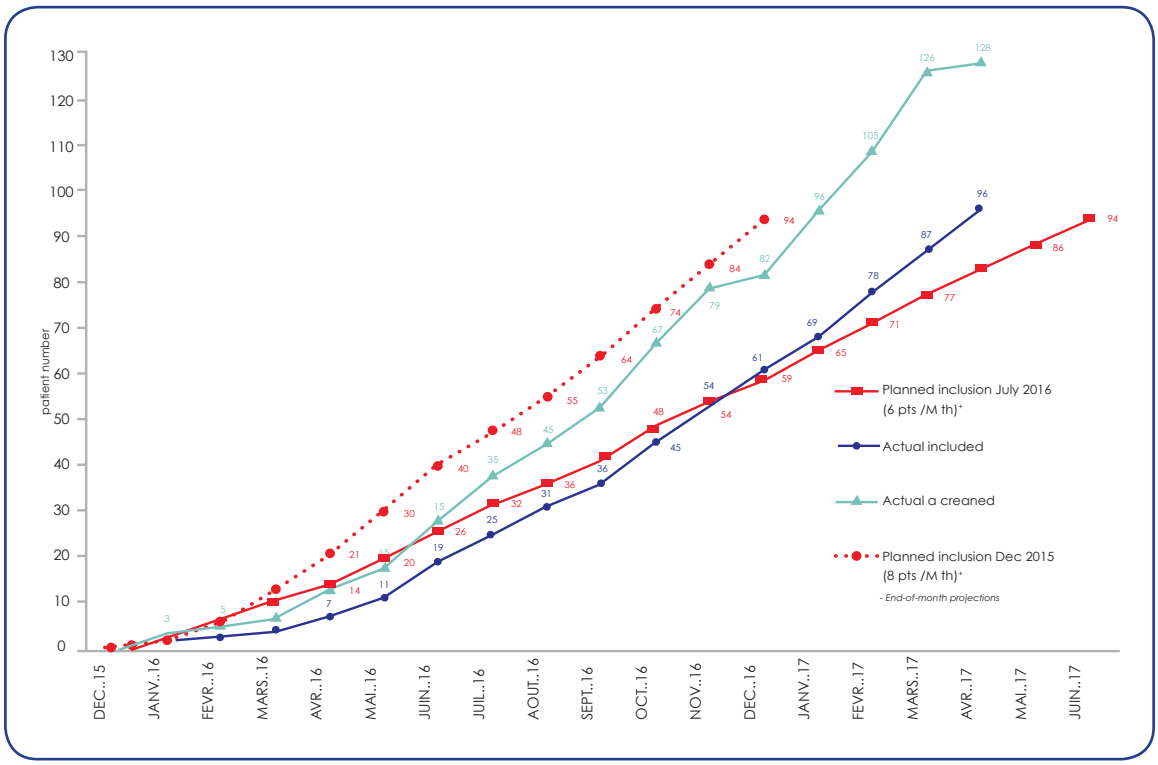
2. GABRIEL WAKSI
Manager de l'étude
pour le GORTEC
CONTACT :
gabriel.waksi@gortec.fr

L'étude a été réalisée en un temps record et s'est terminée le 24/04/2017 avec 96 patients inclus (France et Suisse) ; **figure 3**.

Un grand et chaleureux merci à tous les centres participants dont les principaux investigateurs YG Tao (IGR), XS Sun (Montbélliard), C Le Tourneau (Curie), L Martin (Le Havre), Y Pointreau (Le Mans), JP Delord (Toulouse), F Rolland, (Nantes-Angers), A Coutte (Amiens), F Clatot (Rouen), M Alfonsi (Avignon), P Boisselier (Montpellier), M Kaminski (Nancy), J Villa (Grenoble), J Biau (Clemont), N Magné (St Etienne), A Salemkour (La Roche), Elicin (Berne) J Bourhis (Lausanne) ainsi qu'à Gabriel Waksi et toute son équipe.

Résultats attendus dans un an environ, et d'ici là … nous poursuivons le suivi des patients !

Figure 3 : inclusions totales dans l'essai DEBIO 1143-201.



ESSAI PembroRAD

1. JEAN BOURHIS
Oncologie
Radiothérapie,
Lausanne
CONTACT :
jean.bourhis@chuv.ch

2. GABRIEL WAKSI
Manager de l'étude
pour le GORTEC
CONTACT :
gabriel.waksi@gortec.fr

JEAN BOURHIS[1]
GABRIEL WAKSI[2]

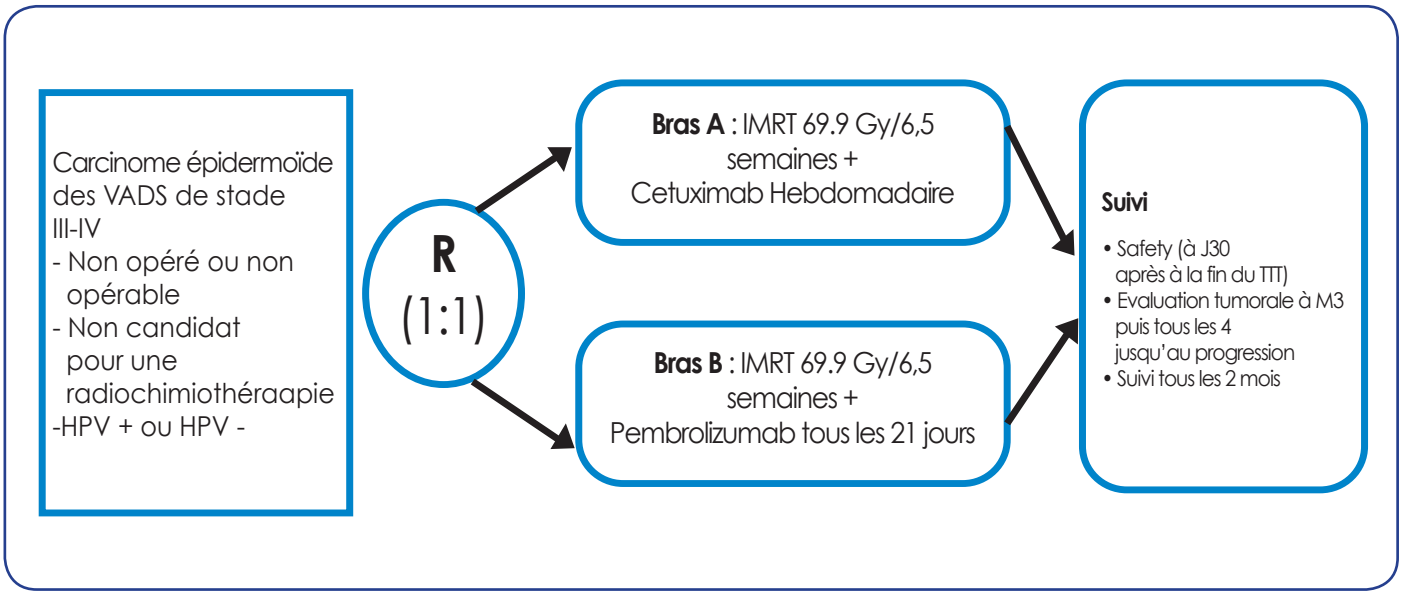
L'étude PembroRad *(Clinicaltrial.gov: NCT02707588)* est un essai de phase II, randomisé, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité du pembrolizumab *versus* cetuximab, en association concomitante avec la radiothérapie chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou non éligibles pour une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Le design est le suivant (**figure 4**) :

Cet essai est associé à une étude biologique qui a pour objectif d'explorer les corrélations potentielles entre les résultats du traitement et l'environnement immunitaire.
Les inclusions dans l'étude sont terminées depuis septembre 2017 avec inclusion de133 patients entre Mai 2016 et Septembre 2017.

Il s'agit d'une population de patients avec carcinome localement avancé des VADS assez âgés (médiane 65 ans), 92% fumeurs avec 28% p16+ et 75% de stade IV.

Un chaleureux merci à tous les investigateurs et co-investigateurs des 27 centres qui ont participé à cette étude, toute à fait unique dont le recrutement a été particulièrement rapide ! Un grand merci tout particulièrement à C Sire (Lorient) et J Guigay (Nice), co-PI de l'étude et aux principaux centres recruteurs au Havre (L Martin), à Villejuif (YG Tao, S Temam, C Even), à Montbelliard (XS Sun), Avignon (M Alfonsi), Clermont (J Biau, J Miroir), Poitiers (JM Tourani), Le Mans (C Lafond, Y Pointreau), Amiens (A Coutte), Nancy (L Geoffrois, M Kaminski), Toulouse (M Rives), Grenoble (J Villa), La Roche/Yon (F Ramee), Lille (X Liem), Beuvry (JB Prevost), Saint Nazaire (F Drouet) … et à tous les autres contributeurs.

Un merci tout spécial également à Anne Aupérin et A



Maillard qui assurent la partie statistique et à G Waksi (chef de Projet), L Sinigaglia (ARC coordinatrice) et L Gibel (data management) et toute l'équipe opérationnelle du GORTEC qui a fait de cette étude un beau succès.

Un abstract sera soumis à l'ASCO pour les résultats préliminaires de tolérance.

Figure 4 : design de l'essai PembroRAD.

ESSAI TPEXTREME

L'essai TPextreme est un essai de phase II randomisé Européen (France, Allemagne, Espagne) soutenu par Merck et comparant, en 1ère ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récidivants, le schéma de référence EXTREME au schéma TPEx (**figure 5**).

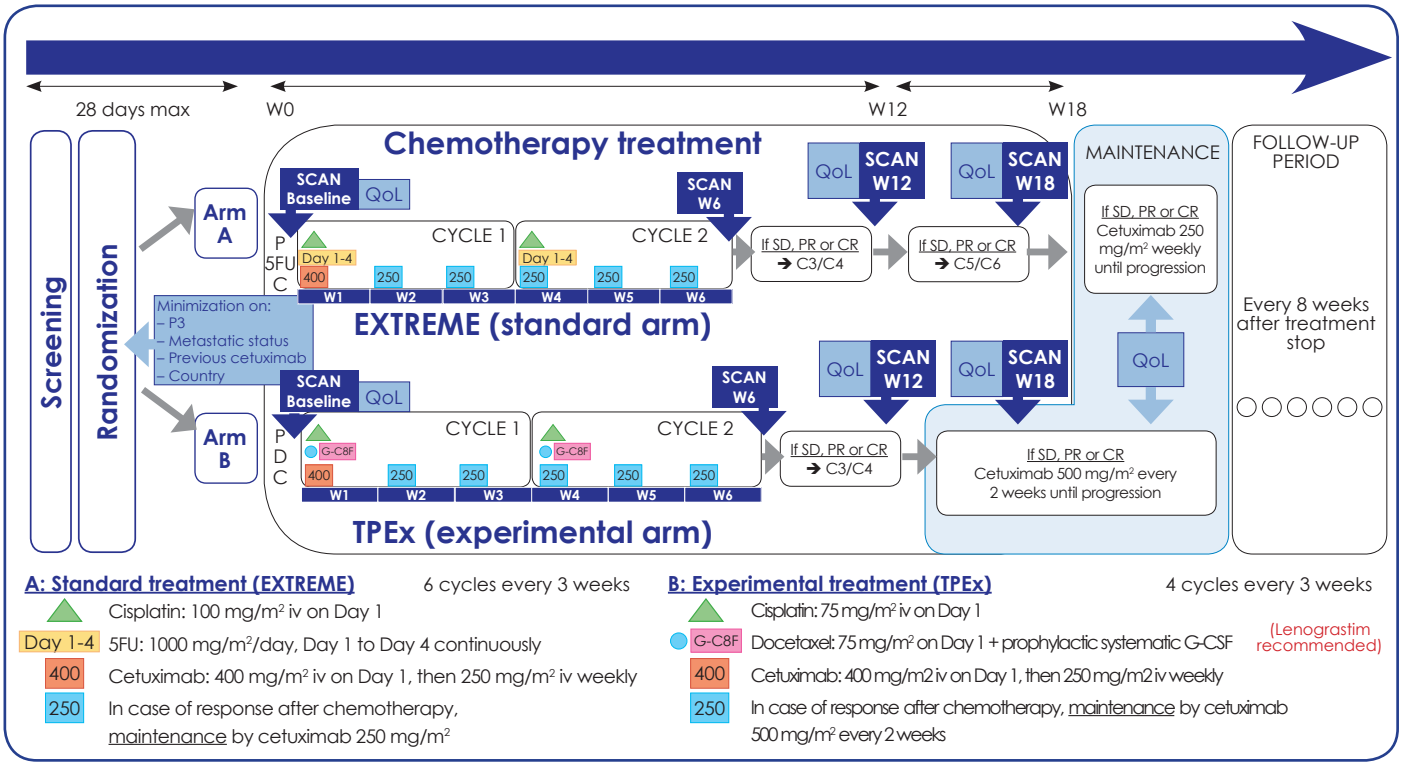
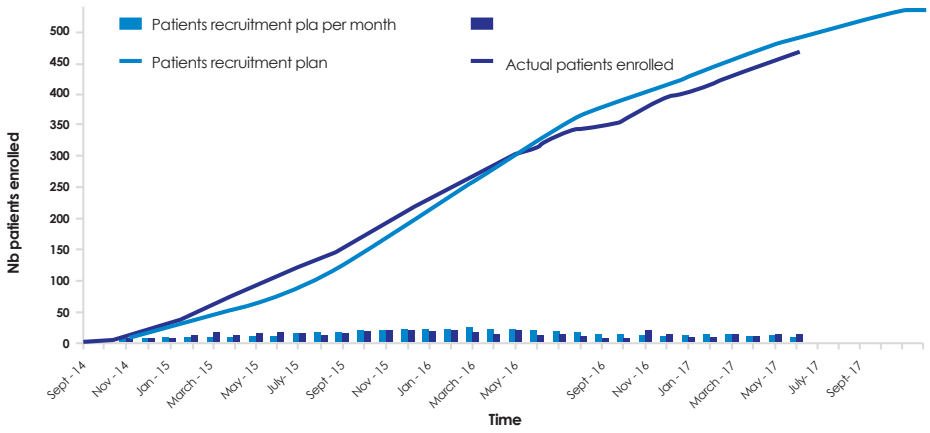


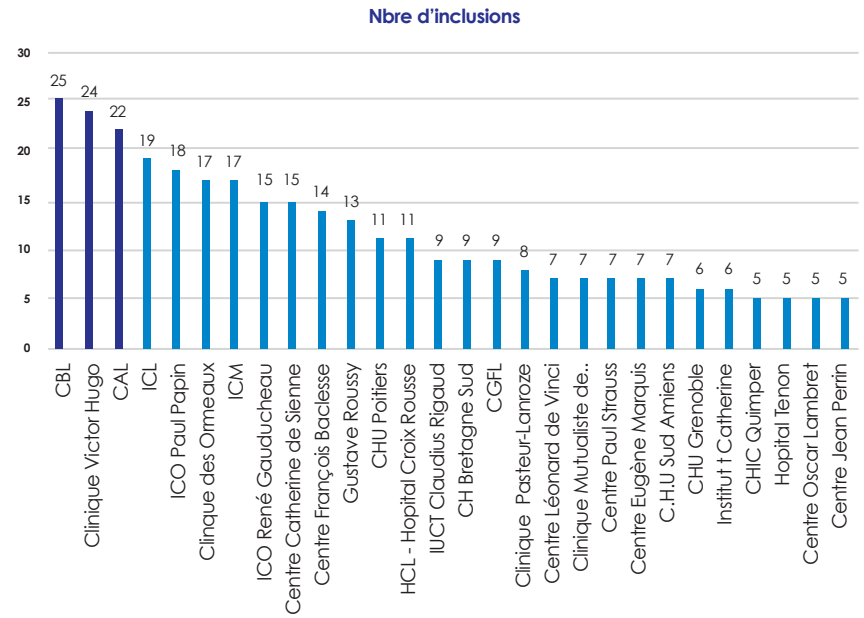
Figure 5 : schéma de l'étude TPExtreme GORTEC 2014-01.

Le critère principal est la survie globale. Quatre cent seize patients étaient prévus pour une puissance de 80% (HR=0.72). Le comité de pilotage de l'étude a pris la décision de poursuivre les inclusions jusqu'à 540 patients pour augmenter la puissance de l'essai à 88%. Cette décision a été confirmée par l'IDMC au vu des résultats de l'analyse intermédiaire de futilité qui a été menée en Février 2017. Celui-ci recommande une analyse statistique en ITT strict (tous les patients font partis de l'analyse). Les inclusions se sont terminées le 29/11/2017. La mise en place et le monitoring des centres étrangers sont assurés par ASCOPHARM (Espagne) et AIO (Allemagne). Une étude ancillaire médico-économique multi-pays est prévue.
En 37 mois d'inclusion, 541 patients ont été randomisés par 45 centres français (409 patients), 12 centres espagnols (68 patients) et 11 centres allemands (64 patients). Bravo et merci à tous pour cette remarquable implication des centres français, qui ont doublés leur objectif d'inclusion initial dans l'essai (e.g. 186 patients). L'âge médian des patients inclus est de 60 ans. Plus de 66% des patients présentaient un PS à 1 et plus de 62,5% étaient traités dans le cadre d'une maladie métastatique +/- rechute locorégionale. La distribution des localisations tumorales initiales au niveau de l'oropharynx est différente dans les 2 bras (bras EXTREME : 36% ; bras TPEx : 47%) et 11,5% avaient reçu du cetuximab antérieurement. Les courbes d'inclusions globale et par centre sont présentées dans la **figure 6**.

Pharmacovigilance et IDMC
Les données de pharmacovigilance et la revue de l'IDMC ne donnent pas d'alerte de toxicités.

Figure 6 : courbe d'inclusion TPExtreme et répartition des inclusions (centres ayant inclus au moins 6 patients).





1. JOËL GUIGAY
Oncologie Médicale
2. CÉCILE MICHEL
Chef de Projet - Rédacteur Scientifique
GORTEC CAL Nice
CONTACTS
joel.guigay@nice.unicancer.fr
cecile.michel@nice.unicancer.fr

Actions pour les mois à venir :

- attention au traitement des patients encore en cours (rythme maintenance);
- finir la saisie des données sur les phases de traitement, dossiers des patients décédés;
- mettre en ligne les imageries des patients restants (Baseline, W6, W12);
- envoyer les lames des patients oropharynx restants à Gustave Roussy;
- rechercher les informations activement si patient perdu de vue;
- renseigner les dates de décès dans les eCRFs;
- signer les pages d'eCRF.

Dans cette rubrique, seront repris les principaux essais en cours du groupe.

ESSAIS ELAN – ESSAIS GERIATRIQUES

JOËL GUIGAY [1]
HERVÉ LE CAER [2]
CÉCILE ORTHOLAN [3]
CÉCILE MERTENS [4]

L'étude ELAN *(ELderly heAd and Neck cancer study)*, coordonnée par le Pr Guigay, est une étude française, multicentrique, issue de la collaboration des groupes GORTEC-intergroupe ORL, GERICO et de Gustave Roussy. Elle a reçu le support financier de l'INCa, La Ligue contre le Cancer, l'ARC (PAIR VADS 2011) et Merck fournit le cetuximab pour l'étude ELAN-UNFIT. ELAN comprend 4 études, avec comme objectif d'adapter et d'optimiser le traitement des patients de plus de 70 ans atteints de cancers épidermoïdes inopérables de la tête et du cou, en fonction de leur état de fragilité défini par une évaluation gériatrique initiale. L'étude de soins courants ELAN-ONCOVAL permet d'évaluer le degré de fragilité des patients. Elle est suivie de trois essais thérapeutiques selon le stade carcinologique et la présence ou non

1. JOËL GUIGAY,
Oncologie médicale
Centre Antoine Lacassagne
CONTACT :
joel.guigay@nice.unicancer.fr
2. HERVÉ LE CAER
Hôpital de DRAGUIGNAN
3. CÉCILE ORTHOLAN,
Oncologie Radiothérapie
MONACO
4. CÉCILE MERTENS,
Gériatre
Bordeaux

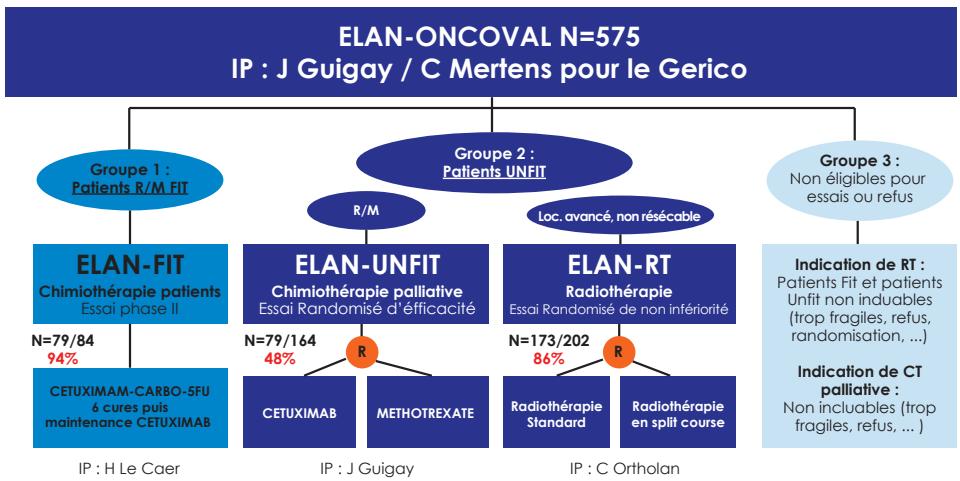


Figure 7 : répartition des essais du programme ELAN.

Après un nécessaire apprentissage dans chaque centre, notamment pour effectuer un bon screening des patients candidats pour les essais et les évaluations gériatriques (test GERICO), les inclusions ont pris un rythme de croisière mais restent tout de même en deçà des prévisions (**figure 8**).

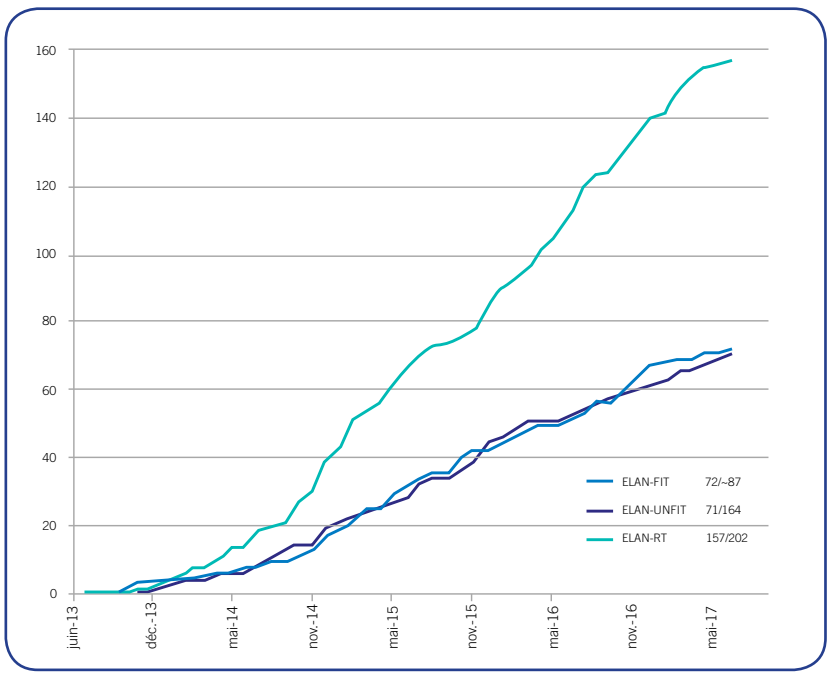
Le programme ELAN est ouvert aux inclusions depuis 2013 et 575800 patients ont été inclus dans ONCOVAL au 01/12/2017. Les enseignements que l'on peut tirer dès à présent sont les suivants :

- les patients âgés classés fragiles le sont bien ;
- l'antécédent de chute justifie à lui seul le classement en UNFIT ;
- attention le score G8 n'est pas déterminant pour le classement final des patients en vue de leur inclusion dans FIT, UNFIT ou RT.

Le Docteur Cécile Mertens est disponible pour toute demande de formation personnalisée par centre ou pour fournir des conseils dans l'aide à la cotation des questionnaires gériatriques.

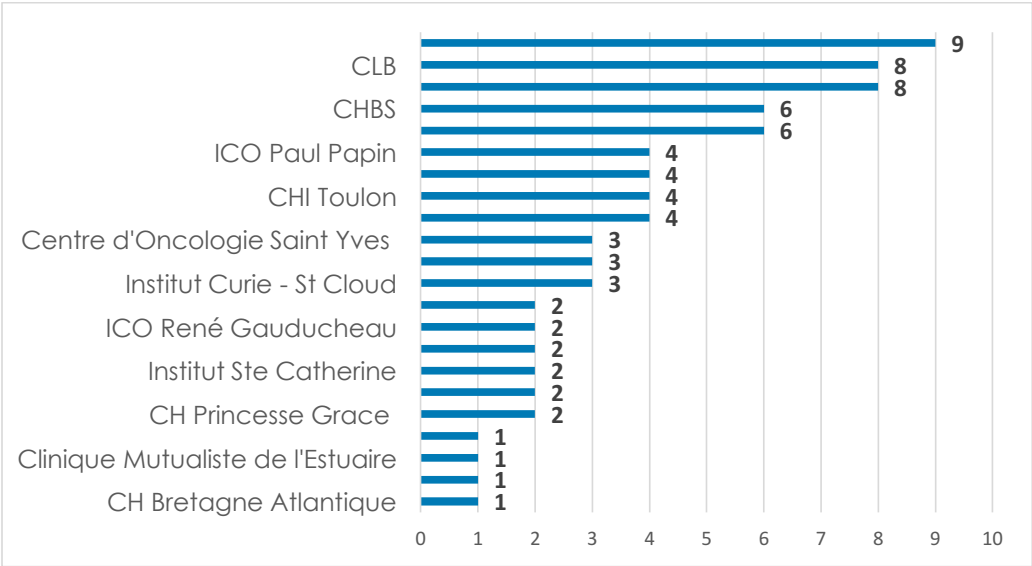
Un point sur …. ELAN FIT (34 centres encore ouverts, 23 centres actifs, 79 patients)

Figure 8 : inclusions dans les essais du programme ELAN.



- Toutes les mises en place ont été faites.
- 79 patients inclus sur les 85 nécessaires (80+5 patients en remplacement des inclus à tort), **figure 9.**
- IDSMC a eu lieu le 12/12/2017 : poursuite à l'identique, pas d'alerte de toxicité.

Figure 9 : inclusions dans l'essai ELAN FIT.



Il faut persévérer afin de terminer les inclusions.
Attention aux inclusions à tort, qu'il faut remplacer !

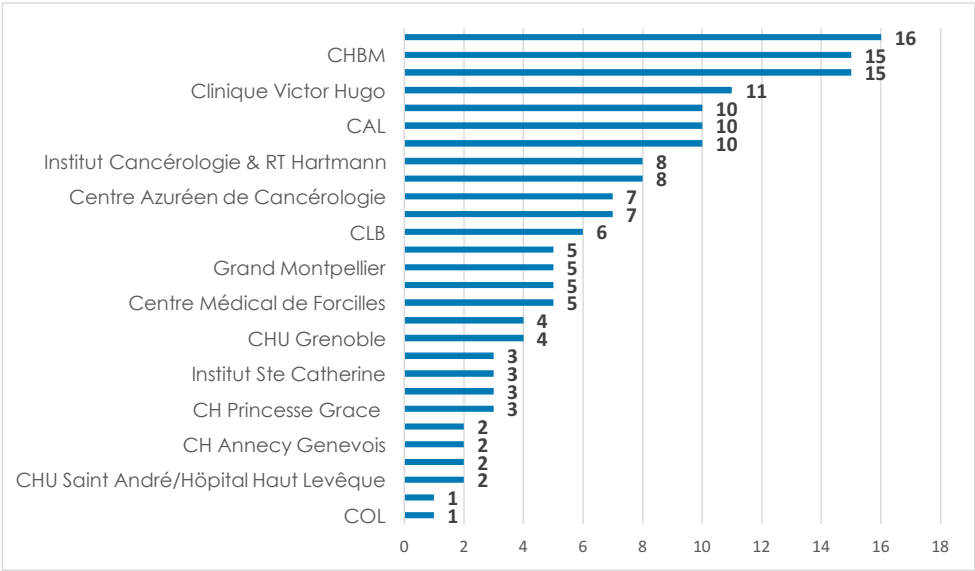
Un point sur …. ELAN UNFIT (35 centres, 80 patients)

- Recrutement toujours inférieur au recrutement attendu (1-2/mois).
- Il n'y a pas de problèmes inattendus de toxicité. Les patients inclus sont souvent très fragiles avec pour certains une maladie rapidement évolutive.
- Les critères d'inclusion restent inchangés.
- La surveillance régulière de la toxicité continue.

Un point sur …. ELAN RT (36 centres encore ouverts, 28 centres actifs, 173/202 patients, **figure 10**)

- Toutes les mises en place ont été faites.
- Il faut encore inclure 29 patients pour pouvoir répondre à la question du protocole.
- Recrutement de 1 à 6 patients/mois en 2017.
- Pas d'alertes de toxicité.

Figure 10 : inclusions dans l'essai ELAN RT.



MAINTENIR LE RYTHME D'INCLUSION POUR FINIR LES INCLUSIONS EN 2018

Relectures centralisées

- Étude **HPV** pour les patients oropharynx : Si p16 par IHC ou la recherche d'ADN HPV 16, 18 et 33 par CISH DNA non faites localement, envoi de 5 lames blanches à Gustave Roussy. Prévenir par E-mail de l'envoi des lames : corinne.brandy@gustaveroussy.fr.
- Relecture **IMAGERIES** ELAN-FIT : les examens d'imagerie (Baseline, à 6 semaines et à 12 semaines) doivent être envoyés à Mme Armelle AUBRUN (armelle.aubrun@gustaveroussy.fr). Les coupes « natives » fines doivent être fournies.

Merci de bien compléter dès à présent les données dans les eCRF et documenter les sorties d'études ou causes de décès, en essayant de différencier celles liées à la maladie et celles liées au traitement, ce qui est parfois difficile dans cette population âgée.
N'hésitez pas à nous faire part de vos difficultés d'organisation ou de personnel disponible afin que nous puissions vous apporter une aide. Pour rappel : Mme Moufida DEBBAH en tant que coordonnateur médical, Melle Laura SINIGAGLIA, ARC coordonnateur pour les études GORTEC (ELAN FIT et ELAN RT).

Merci de poursuivre vos efforts en augmentant significativement le nombre d'inclusions par mois afin de réussir ce programme unique chez les patients âgés.

ÉTUDE SALTORL

YOANN POINTREAU [1]
JEAN-LOUIS LEFEBVRE [2]
FRÉDÉRIC ROLLAND [3]
GILLES CALAIS [4]
OLIVIER MALARD [5]

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF *versus* TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMPLIN (TPF suivi de radiothérapie potentialisée par cisplatine *versus* Erbitux®, sans bénéfice en faveur d'un des deux bras), et sur la base des données du RTOG 91-11 (Chimioradiothérapie concomitante *versus* PF suivi de radiothérapie *versus* radiothérapie seule – avec bénéfice en faveur du concomitant), l'intergroupe à lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai **SALTORL**. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résécables, sans métastases à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une (pharyngo)laryngectomie totale. Les patients peuvent avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1. L'objectif principal est la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne (incluant une vidéoscopie dynamique de la déglutition obligatoire), avec, pour la première fois **un endpoint** fonctionnel comme demandé dans les recommandations internationales incluant des questionnaires et une vidéoscopie de la déglutition (à la baseline, à 3 et 24 mois). Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récidive, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguë et tardive, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage, et la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne. L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec Lenograstim systématique) suivis en cas de réponse objective – c'est-à-dire avec une réponse de plus de 50% et une remobilisation au moins partielle (à noter que les patients seront évalués après 2 cycles afin d'anticiper la demande de scanner dosimétrique), d'une radiothérapie exclusive qui devra débuter dans les 3 à 5 semaines *versus* celui du RTOG 91-11 avec chimioradiothérapie concomitante associant le cisplatine à 100 mg/m² toutes les 3 semaines pour 3 cycles.
La radiothérapie est imposée en modulation d'intensité avec possibilité d'un traitement séquentiel (50 + 20Gy) ou avec boost intégré (70Gy en 2 Gy/f et 56 à 59.5Gy en 1.6 à 1.7Gy) et possibilité d'un niveau de dose intermédiaire (63Gy en 1.8Gy/f). Le design est présenté **figure 11**.

1. YOANN POINTREAU
Oncologie Radiothérapie – Coordonnateur journal GORTEC
Centre Jean Bernard
Clinique Victor Hugo
72000 Le Mans
Service de radiothérapie, Centre de Cancérologie Henry S. Kaplan CHU de Tours, 37000 Tours
CNRS, UMR 7292 "Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer", TOURS
CONTACT :
pointr_y@yahoo.fr
2. FRÉDÉRIC ROLLAND
Oncologie Médicale
Institut de Cancérologie de l'Ouest / Gauducheau Nantes
3. GILLES CALAIS
Oncologie Radiothérapie
Service de radiothérapie, Centre de Cancérologie Henry S. Kaplan CHU de Tours, 37000 Tours
4. OLIVIER MALARD
Chirurgie Cervico-Faciale
CHU Nantes

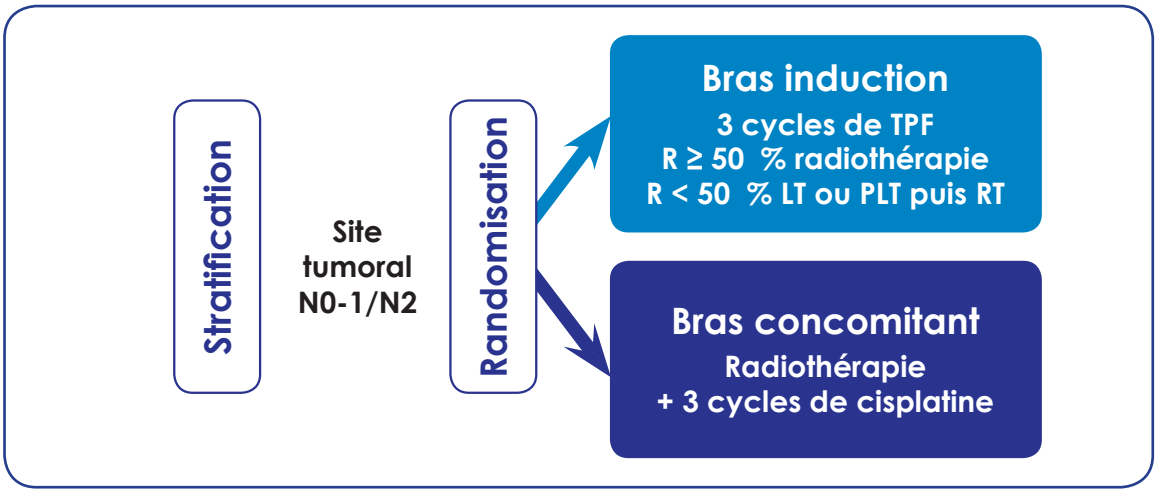


Figure 11 : design de l'essai SALTORL.

Il devra inclure 440 patients en 4 ans.
Les inclusions sont lancées dans 16 centres (**figure 12**) avec un démarrage plus lent que prévu mais avec une accélération dans le dernier semestre 2017 conduisant à un total de 93 patients inclus en décembre 2017 et le cap de 100 en janvier 2018. En effet, la proposition de faire une vidéoscopie de déglutition pour valider les critères d'inclusions complique la tâche. En effet, son accès n'est pas si simple selon les centres et les délais longs. De plus, cet examen n'est pas standardisé. Compte tenu de ces informations, cette vidéoscopie devrait être retiré des critères d'inclusion afin d'effectuer une randomisation plus rapide. Elle resterait recommandée à la baseline dans la mesure du possible mais non obligatoire. De plus, une procédure visant à standardiser l'examen est à l'étude.

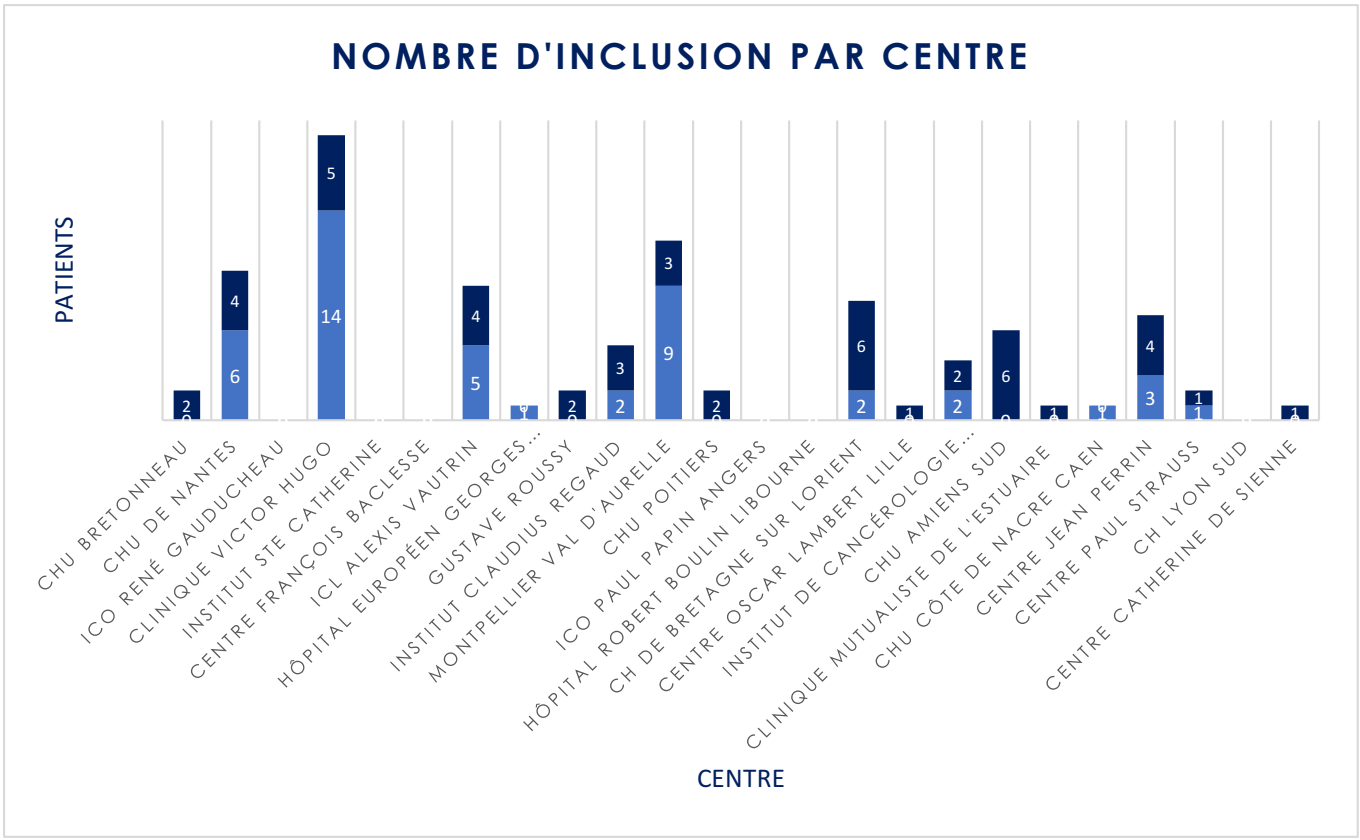


Figure 12 : inclusions dans l'essai SALTORL en décembre 2017.

Les inclusions ont un objectif de 9 à 10 patients par mois ! Du retard a été pris à l'initiation et nous comptons sur vos efforts pour continuer de booster les inclusions.

OMET

XU SHAN SUN [1]
JULIETTE THARIAT [2]
JEAN BOURHIS [3]

1. XU SHAN SUN
Service d'oncologie radiothérapie
CH Montbelliard
CONTACT :
sun.xushan@wanadoo.fr
2. JULIETTE THARIAT
Oncologie Radiothérapie
Centre Antoine Lacassagne Nice
CONTACT :
jthariat@hotmail.com
3. JEAN BOURHIS
Oncologie Radiothérapie
CHUV de Lausanne Suisse

Il est de ces ruptures technologiques qui induisent un changement des concepts de soins. La radiothérapie stéréotaxique des cibles mobiles en fait partie. Celle-ci, de fait, s'est progressivement et rapidement implantée en France. Elle a en effet modifié la prise en charge des cancers métastatiques pour quasiment tous les primitifs et dans des phases diverses de la maladie métastatique : en 1ère ligne de maladie métastatique lorsque celle-ci est limitée en nombre de métastases, mais pas seulement. En effet, depuis quelques années, la place de la radiothérapie stéréotaxique s'est imposée en consolidation après traitement systémique, à tel point que certains essais prévoyant une maintenance, ont parfois une maintenance réduite parce les investigateurs ont jugé plus bénéfique ...d'arrêter la maintenance pour faire une radiothérapie stéréotaxique à dose tumoricide (= ablative) des métastases résiduelles. La radiothérapie stéréotaxique est également utilisée pour retarder le changement de ligne systémique dans de plus en plus nombreux cancers. Elle a fait la preuve de son innocuité et de son excellence tolérance et c'est un traitement coût efficace. Pourtant, nous manquons d'études randomisées et la qualité de vie en métastatique (notamment dans les derniers mois de vie) est encore trop souvent négligée.

C'est pourquoi l'étude de phase II randomisée stratégique OMET teste s'il est possible de différer l'initiation d'un traitement systémique (EXTREME pour les patients OMS 0-1 ou adapté pour les patients OMS 2) et réaliser une stéréotaxie pour 1 à 3 métastases synchrones. L'objectif principal est d'évaluer le taux de survie globale sans détérioration définitive de la dimension de la qualité de vie globale du QLQC30 selon le traitement réalisé à un an.

Le design de l'étude est repris **figure 13**.

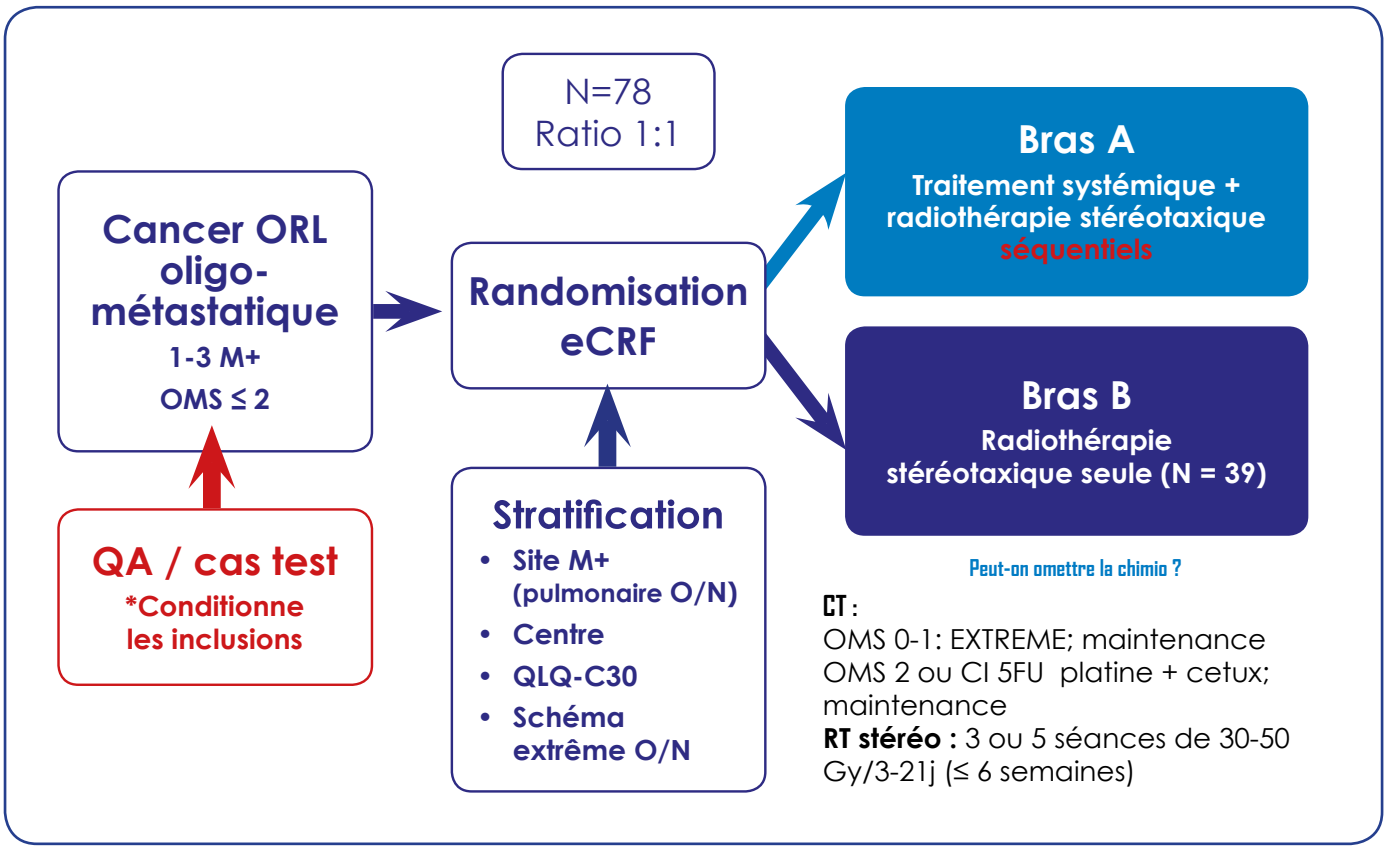


Figure 13 : design de l'essai OMET

Dans le bras A, la RT stéréotaxique débutera à C1J21 (+7 jours, soit C1J28 max.). Le cycle 2 doit être prévu dans un délai minimal de 15 jours et 30 jours maximum après la fin de la radiothérapie. Le cetuximab n'est pas administré durant la radiothérapie stéréotaxique. Un total de 3-6 cycles sera administré suivi de la maintenance au cetuximab (250 mg/m² hebdomadaire ou 500 mg/m² bi mensuel au choix de l'investigateur).

Les critères d'inclusion sont :
- OMS ≤ 2 ;
- espérance de vie ≥ 6 mois ;
- maladie locorégionale contrôlée ;
- 1-3 métastases (confirmation TEP, tous sites M+) ;
- grand diamètre cumulé GTV dans un seul organe ≤ 6 cm ;
- histologie : carcinome épidermoïde. Les patients ayant plusieurs primitifs ORL sont éligibles
- nécessitant une chimiothérapie ;
- les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement systémique ou traitement local pour des métastases à distance dans les 6 mois précédant l'inclusion dans OMET et le bilan biologique doit être compatible avec la réalisation d'une chimiothérapie.

Les patients avec oligométastases en terrain partiellement inclus dans un champ d'irradiation préalable seront exclus si l'investigateur estime ne pas pouvoir réirradier.

Un CRF électronique est utilisé, avec randomisation en ligne.

Des schémas de dose et fractionnement sont proposés par organe atteint, et taille de métastase, et ce afin d'aller vers une harmonisation des protocoles de radiothérapie en conditions stéréotaxiques quel qu'en soit l'équipement :

SITES MÉTASTATIQUES	DOSE PAR FRACTION X 3 FRACTIONS	DOSE PAR FRACTION X 5 FRACTIONS SI DIAMÈTRE TUMORAL ≥ 3 CM ET/OU DISTANCE À OAR< 1 CM
Poumon central dont médiastin	**-**	**10 Gy***
Poumon périphérique*	**15 Gy**	**10 Gy**
Foie	**15 Gy**	**10 Gy**
Cerveau	**11 Gy**	**7 Gy***
Os squelette périphérique	**10 Gy**	**7 Gy**
Os vertébral (2 vertèbres adjacentes au maximum)	**10 Gy**	**7 Gy**
Adénopathies / tissus mous	**10 Gy**	**7 Gy**

Dans le cas où un schéma en 3 fractions est jugé délivrer une dose excessive aux OAR, le schéma de dose en 5 fractions, alternatif, doit être préféré ; il en est de même au-delà d'un diamètre tumoral de 3 cm et/ou pour une distance de < 1 cm du GTV à un organe à risque critique. Dans tous les cas complexes, l'attitude la plus prudente sera à considérer. L'investigateur peut choisir de dégrader la dose au PTV pour préserver des OAR afin d'éviter des toxicités rédhibitoires. En revanche, merci de ne pas rogner vos PTV, ce qui rendrait l'analyse des causes d'échec difficile !
*Voir protocole pour recommandations complètes

Un protocole d'assurance qualité Radiothérapie (AQ-RT) simplifié a été programmé pour cet essai, avec en préliminaire la réalisation d'un cas clinique test. Les données dosimétriques DICOM RT des cas réels sont à poster sur la plateforme GORTEC le plus précocement possible avec une courte fiche de données techniques. Merci de les poster au fur et à mesure.

BRAVO :
1/ Nous avons inclus le nombre de patients requis pour réaliser l'analyse intermédiaire. Sur 78 patients, 24 patients ont été inclus (31%, **figure 14**). Il s'agit d'un essai indispensable pour obtenir le niveau de preuve du traitement par stéréotaxie seule et cet essai évalue la qualité de vie en objectif principal. Merci de NOUS COMMUNIQUER LES QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE de tous vos patients inclus. Si vous en avez oublié un, merci de le faire réaliser dès que possible+++ Des visites de monitoring vont être réalisées. Merci de compléter les données.
2/ Nous préparons la publication du Bench Mark case, en particulier avec les centres inclueurs.
3/ Merci de continuer à inclure.
Pour toutes informations :
- Pr Juliette THARIAT Oncologie Radiothérapie, Centre Baclesse, Caen. Contact : jthariat@gmail.com
- Xu Shan SUN Service d'oncologie radiothérapie CH Montbéliard. Contact : sun.xushan@wanadoo.fr

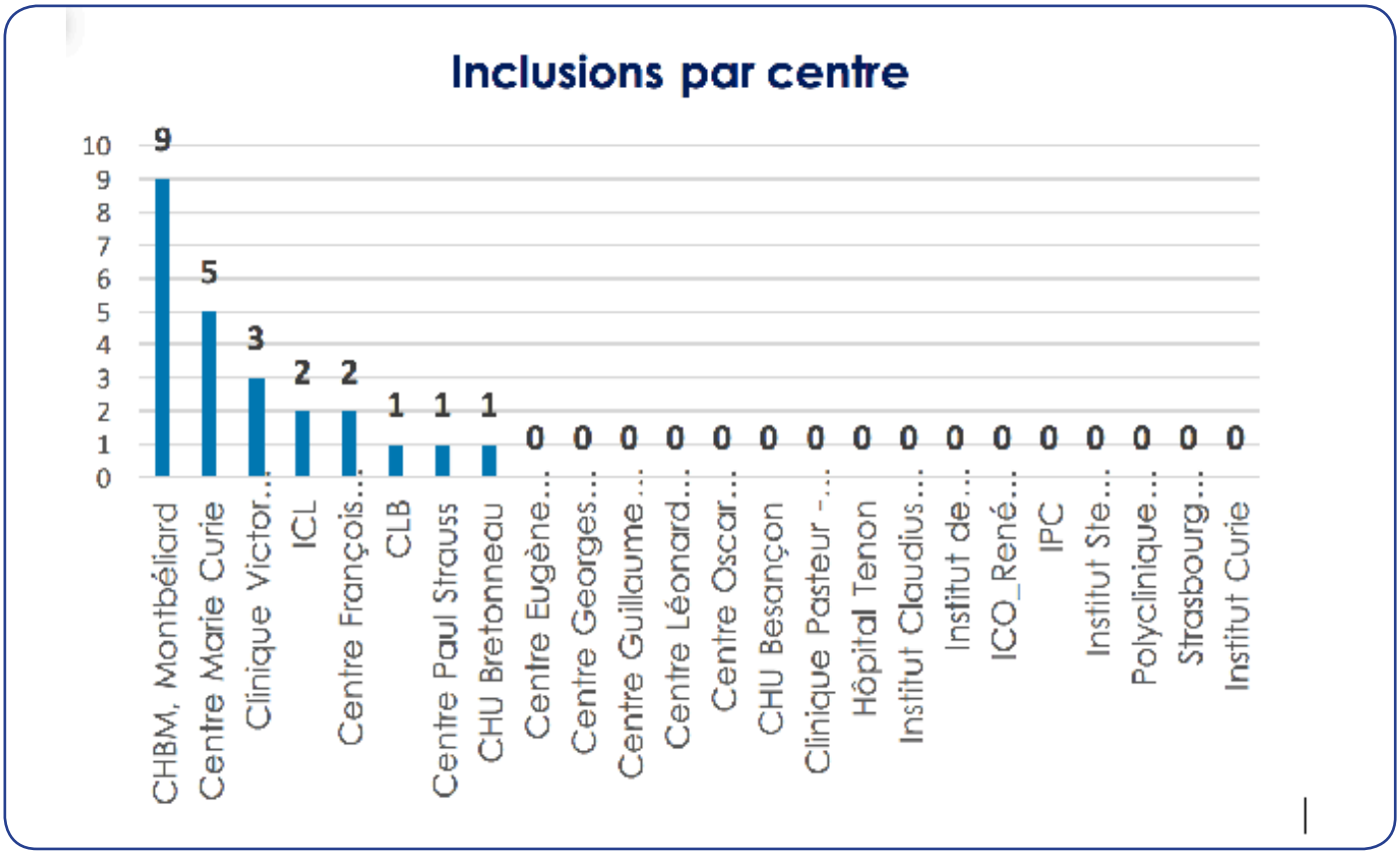


Figure 14 :
inclusion dans l'étude OMET.

CISFRAD

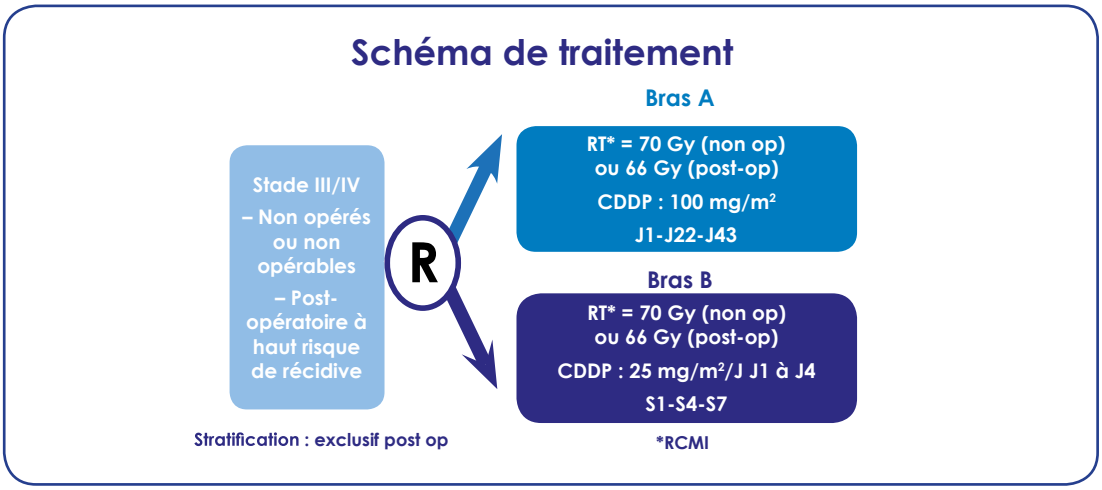
PHASE II DE FRACTIONNEMENT DU CISPLATINE

C. BOREL [1]

La potentialisation de référence de la radiothérapie des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou reste, malgré sa mauvaise faisabilité, le cisplatine 100 mg/m² J1, J22 et J43. Effectivement moins de 60% des malades reçoivent les doses de cisplatine prévues or la dose cumulée administrée semble essentielle pour le contrôle local et la survie comme l'ont montré la méta-analyse de M. Ghi et l'essai 0129 du RTOG, auxquels viennent s'ajouter deux communications de l'ASCO 2015. Effectivement, les données du registre Américain LORHAN [1] et surtout l'étude de A. Spreafico [2] semblent bien montrer que la dose minimale cumulée de cisplatine à administrer est de 200 mg/m², surtout chez les HPV négatifs.
Afin de diminuer la toxicité, et par là même d'augmenter la dose cumulée de cisplatine administrée, nous proposons, dans un essai de phase II randomisé, de fractionner le cisplatine à raison de 25 mg/m²/j, de J1 à J4 aux semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie.
Le design est représenté **figure 15**.
Notre étude connaît de plus un regain d'intérêt depuis les résultats de l'essai Indien présenté par V Noronha à l'ASCO 2017 comparant le cisplatine weekly à la dose de 30 mg/m² au cisplatine triweekly à la dose de référence de 100 mg/m² (étude W3W) [3]. Le schéma weekly, préféré par de nombreuses équipes pour sa commodité d'administration et sa moindre toxicité, donne des résultats nettement inférieurs au schéma triweekly avec 38% de rechute locorégionales à 2 ans *versus* 24% dans le bras de référence. De plus ces résultats sont sensiblement identiques pour la population ayant reçu plus de 200 mg/m² cumulés, ce qui montre qu'au-delà de 200 mg/m² on augmente encore le bénéfice thérapeutique, les malades du bras triweely standard ayant reçu une dose cumulée médiane de 300 mg/m² *versus* 210 mg/m² pour les malades du bras weekly.

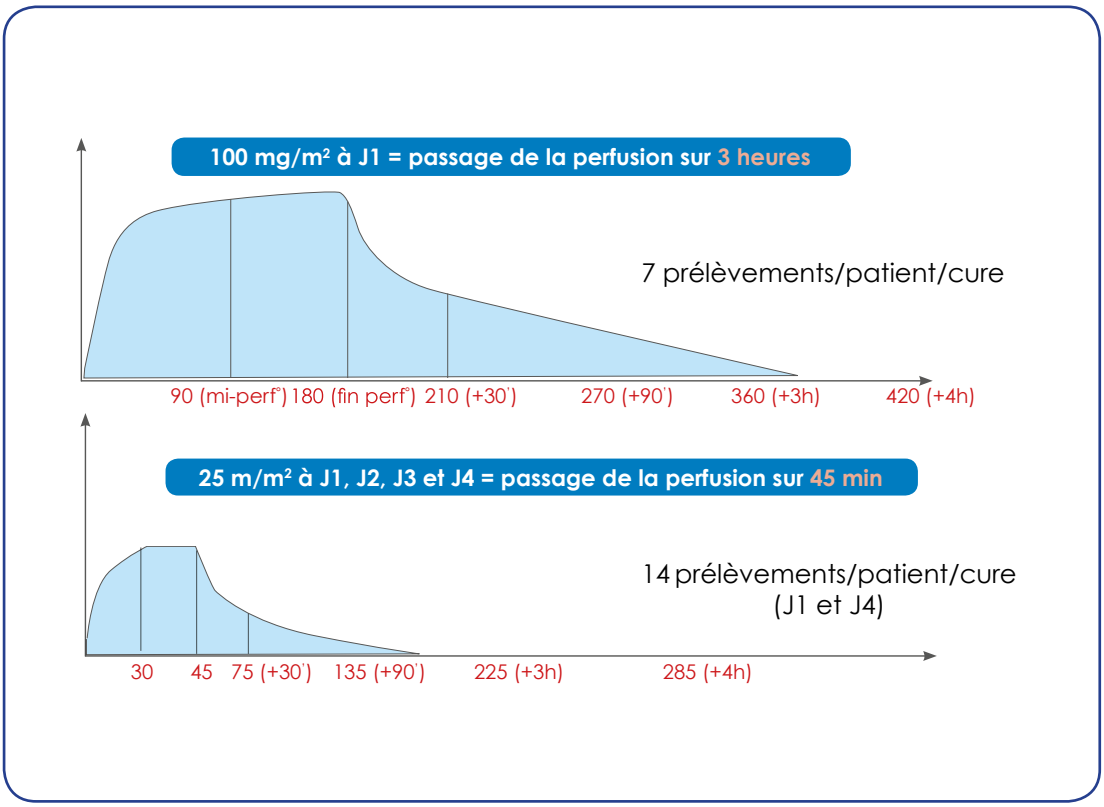
1. CHRISTIAN BOREL
Oncologie médicale,
centre Paul Strauss,
Strasbourg
CONTACT :
christianhenry.borel@gmail.com

Figure 15 :
design de l'essai du CDDP fractionné.



L'objectif principal est la dose de cisplatine administrée. Le fractionnement J1 à J4 S1, S4 et S7 de la radiothérapie a été préféré au cisplatine hebdomadaire, pourtant plus commode d'administration, pour des raisons de radio-chimio-biologie. L'étude de L. Marcu montre que la potentialisation de la RT par le cisplatine quotidien est plus efficace que celle du cisplatine hebdomadaire [3]. Les objectifs secondaires sont essentiellement la comparaison de la toxicité et du profil pharmacocinétique (**figure 16**). Effectivement l'efficacité du cisplatine serait plus en relation avec l'AUC qu'avec la Cmax qui elle, serait responsable de la toxicité. Le fractionnement favoriserait l'AUC.

Figure 16 :
profils pharmacocinétiques du CDDP.



Malgré son importance, la pharmacocinétique est optionnelle pour les centres volontaires du fait du travail requis par les manipulations préanalytiques. Les prélèvements congelés seront envoyés en une fois, à la fin de l'étude, chez le Pr Chatelut à Toulouse pour dosage du platine. Les prélèvements de pharmacocinétique sont au nombre de 7 dans le bras standard et de 14 dans le bras fractionné (7 à J1 et 7 à J4 afin d'étudier les phénomènes d'accumulation du platine). Les centres participants devront déclarer d'emblée s'ils réaliseront ou non la pharmacocinétique en sachant que les prélèvements ne seront réalisés qu'au premier cycle.

Malgré son importance, la pharmacocinétique est optionnelle pour les centres volontaires du fait du travail requis par les manipulations préanalytiques. Les prélèvements congelés seront envoyés en une fois, à la fin de l'étude, chez le Pr Chatelut à Toulouse pour dosage du platine. Les prélèvements de pharmacocinétique sont au nombre de 7 dans le bras standard et de 14 dans le bras fractionné (7 à J1 et 7 à J4 afin d'étudier les phénomènes d'accumulation du platine). Les centres participants devront déclarer d'emblée s'ils réaliseront ou non la pharmacocinétique en sachant que les prélèvements ne seront réalisés qu'au premier cycle.

L'analyse de NGAL, dont la valeur serait prédictive précoce de la toxicité rénale du CDDP, nécessite un simple prélèvement d'urine et peut être réalisée indépendamment, même par les centres n'effectuant pas les prélèvements sanguins pour le dosage du CDDP.

Afin de pouvoir comparer les profils pharmacocinétiques, il est nécessaire d'imposer un protocole d'hydratation et des durées de perfusion constantes du cisplatine, avec 4000 ml de NaCl à 9g/l en 8 heures pour le bras standard, et 2000 ml de NaCl en 4 heures pour le bras fractionné, ce qui devrait permettre pour ce dernier une administration en hôpital de jour. La toxicité rénale est particulièrement importante à gérer : l'hydratation est donc imposée pour les 8 premières heures dans le bras standard et pour les 4 premières heures dans le bras fractionné, mais rien n'empêche l'investigateur s'il le souhaite de poursuivre l'hydratation au-delà de ce minimum requis

Enfin, comme l'a montré l'équipe de Montpellier, le statut nutritionnel semble être un facteur de pronostic particulièrement important, il a donc été décidé de demander un scanner jusqu'en T5 dans le bilan d'inclusion.

L'hypothèse statistique est celle d'une augmentation de la dose cumulée de cisplatine administrée de 210 à 260 mg/m², ce qui nécessiterait pour être mis en évidence au seuil de 5% un effectif de 46 malades par bras, soit 92 malades au total. Lors de la présentation du 23/06/2017 à Paris j'ai souligné l'importance de la réévaluation de cette hypothèse, la dose cumulée de cisplatine dans le bras standard étant vraisemblablement beaucoup plus proche de 240 mg/m² et celle dans le bras fractionné de 280 mg/m² pour une population sélectionnée par les critères d'inclusion dans l'essai. Il sera sans doute nécessaire d'augmenter le nombre des inclusions et ce d'autant qu'il y a eu des inclusions à tort (6 inclusions à tort sur 51 dossiers monitorés).Lors de la présentation du 23/06/2017 à Paris j'avais souligné l'importance de la réévaluation de cette hypothèse, la dose cumulée de cisplatine dans le bras standard étant vraisemblablement beaucoup plus proche de 240 mg/m² et celle dans le bras fractionné de 280 mg/m² pour une population sélectionnée par les critères d'inclusion dans l'essai.

Cette analyse intermédiaire portant uniquement sur la dose cumulée de cisplatine administrée a été effectuée sur les 50 premiers dossiers : dans le bras A standard (100 mg/m2), la dose moyenne cumulée administrée est de 245 mg/m2, ce qui est conforme aux données publiées dans la littérature. Dans le bras B fractionné (25 mg/m2 X 4) la dose moyenne cumulée administrée est de 283 mg/m2. Avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5% il sera alors nécessaire d'inclure 124 malades au total (62 malades par bras) auxquels viendra s'ajouter le remplacement des malades inclus à tort. Le CPP a donné son accord pour l'inclusion de 134 malades au total.

Lors de la réunion des 14 et 15 Décembre 2017 à l'IGR 11 centres étaient activés (Strasbourg, Amiens, Besançon, Montbéliard, Libourne, Avignon, Toulouse, Dijon, Tours, Lorient et Saint-Nazaire). Au 01/12/2017, 101 malades avaient été inclus (Strasbourg 15, Amiens 19, Besançon 18, Montbéliard 21, Libourne 1, Avignon 4, Dijon 5, Tours 3, Lorient 14 et Saint Nazaire 1), ce qui sur 24 mois est un peu supérieur aux inclusions attendues (théorique 4 malades par mois).

38 pharmacocinétiques ont été réalisées soit chez 37% des malades, ce qui est conforme aux attentes.

La toxicité rénale est particulièrement importante à gérer : hydratation est donc imposée pour les 8 premières heures dans le bras standard et pour les 4 premières heures dans le bras fractionné, mais rien n'empêche l'investigateur s'il le souhaite de poursuivre l'hydratation au-delà de ce minimum requis. Rappelons l'importance de l'adaptation de la dose de cisplatine en fonction de la toxicité rénale, le cisplatine devant être stoppé si la clairance selon Cockroft est inférieure à 40 ml/minute. Dans ce cas-là le protocole n'a pas prévu de poursuite de la chimiopotentialisation en particulier de switch au carboplatine, mais ceci pourra être discuté au cas par cas avec l'investigateur coordonateur. Enfin signalons un profil de toxicité qui semble déjà favoriser le Bras B avec sur les 23 premiers malades concernés par des évènements indésirables graves, 16 dans le bras A et 7 dans le bras B.

Références :

1. SJ Wong ASCO 2015 # 6019
2. A. Spreafico ASCO 2015 # 6020
3. V. Noronha ASCO 2017 # 6007
4. MarcuL : Scheduling cisplatin and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the haed and neck : a modelling approach. Phys. Med. Biol. 2006 ; 51 :3625-37

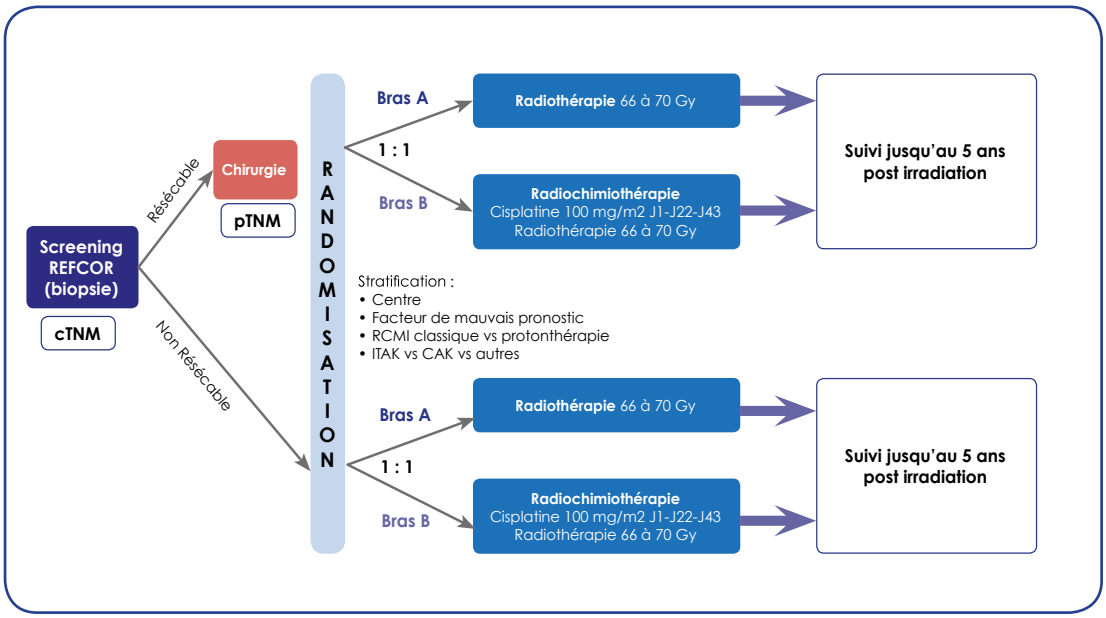
SANTAL

FR FERRAND [1],
J THARIAT [2],
F JANOT [3],
V CALUGARU [4],
A AUPRÉRIN [5]

SANTAL est un essai de phase 3 randomisé labellisé REFCOR et intergroupe ORL et promu par le GORTEC. Il pose plusieurs questions importantes : la première, objectif principal de l'essai, est l'intérêt d'une potentialisation par du cisplatine concomitant à la radiothérapie pour des tumeurs non épidermoïdes des sinus, des fosses nasales et des glandes salivaires à haut risque de rechute locorégionale.

Cette étude fait donc écho à l'étude de Pr Jacques Bernier (NEJM 2004) qui avait posé les jalons de la chimiothérapie concomitante chez des patients de cancers épidermoïdes ORL opérés à haut risque de rechute en raison de marges positives (≥R1) et/ou de ganglions en rupture capsulaire en montrant une optimisation du contrôle locorégional. La question de la potentialisation se pose donc dans des situations où l'on

Figure 17 :
schéma de l'étude SANTAL. Radiothérapie par IMRT ou PROTONTHÉRAPIE .



1. FRANÇOIS-RÉGIS FERRAND
Oncologue médical,
francoisregisferrand@gmail.com
2. JULIETTE THARIAT,
Oncologue radio-thérapeute, Nice,
jthariat@gmail.com
3. FRANÇOIS JANOT,
chirurgien,
francois.janot@igr.fr
4. VALENTIN CALUGARU,
Oncologue radiothérapeute,
valentin.calugaru@curie.fr
5. FRÉDÉRICO ROTOLO,
biostatisticien,
Gustave Roussy
frederico.rotolo@gustaveroussy.fr

souhaite délivrer une dose suffisante pour contrôler la maladie locorégionale, soit une dose non pas de 50 Gy prophylactique mais bien de 60 Gy au moins, voire plutôt 65-66 Gy. On considère généralement que l'ajout de cette chimiothérapie réalisée selon le schéma proposé par Al Sarraf (JCO 1999) dans un tout autre contexte équivaut à 10 Gy en plus, 10 Gy qui si donnés par radiothérapie auraient été difficiles à passer. D'autres facteurs comme le nombre de ganglions métastatiques, les emboles, etc… sont considérés actuellement comme mineurs et non évalués avec un excellent niveau de preuve. Les tumeurs rares n'étaient pas évaluées dans l'essai de Bernier et la question de la potentialisation n'a pas été formellement posée dans leur contexte. Et pourtant la question est pertinente à plusieurs égards : leur profil de rechute est aussi locorégional, les patients sont plus jeunes en moyenne et ont moins de comorbidités. C'est donc une problématique difficile pour l'ensemble de la communauté : pas une RCP REFCOR (RV tous les 1ers jeudis et 3èmes lundis du mois ; contact : jthariat@gmail.com) sans que la question ne se pose ! Autre spécificité à ce groupe de tumeurs : les tumeurs rares ORL sont fréquentes et diverses. Elles ont leurs facteurs histopronostiques péjoratifs propres en plus des facteurs usuels décrits par J Bernier: par exemple, les carcinomes mucoépidermoides sont de grade 1 à 3, les carcinomes adénoïdes kystiques ont intrinsèquement des engainements périnerveux etc… Il s'agit dans ce groupe multihistologies multisites (**figure 17**). En bref mais de façon non exhaustive, les critères comprennent donc l'histologie, le stade T3-T4, N+, la résection incomplète, la présence d'emboles, engainements périnerveux, etc… Si vous êtes perdus, n'hésitez pas la RCP REFCOR est ouverte à tous et nous pouvons y discuter de l'inclusion dans SANTAL. Le traitement est du cisplatine à 100 mg/m² toutes les 3 semaines x 3 cycles associé à la radiothérapie exclusive ou adjuvante (≥ 66 Gy) en cas de risque élevé de récidive (**figure 17**).

La randomisation sera stratifiée sur les critères suivants :

- centre de traitement ;
- aucun facteur de mauvais pronostic versus 1 facteur majeur ou > 1 mineur (le critère de résection incomplète ne s'applique pas aux tumeurs non réséquées). Les critères majeurs sont définis selon Bernier : T4, R1 et rupture capsulaire. Les autres facteurs seront considérés comme mineurs ;
- RCMI classique *versus* protonthérapie ;
- adénocarcinomes de type intestinal *versus* CAK *versus* autres.

Les patients non résécables traités par radiothérapie exclusive, pourront aussi être randomisés.

L'étude fait appel à une équipe multidisciplinaire : oncologue médical, radiothérapeute, chirurgien, anapath. Autres aspects innovants et structurants de

ce protocole, il y a un bras PROTONTHERAPIE. En effet, la question de la potentialisation se pose aussi avec la protonthérapie (supériorité en termes de dépôt de dose décrite par le pic de Bragg, efficacité biologique à peine supérieure de l'ordre de 1,1x celle des photons utilisés en IMRT). Protonthérapie qu'on proposera de plus en plus souvent dans les années à venir notamment chez les gens jeunes et pour limiter les toxicités (à Orsay, Caen ou Nice). De plus, ce protocole intègre une étude ancillaire fortement recommandée : la réalisation d'un test de radiosensibilité ATM de NEOLYS (**figure 18**) car il est envisagé que dans un avenir proche l'on dirige les patients chez qui l'on détecte un risque de toxicité à la radiothérapie standard vers … la protonthérapie. S'agissant actuellement d'une étude ancillaire, le test ne guide pour l'instant pas la décision mais c'est bien la question qu'il pose. La manœuvre est simple : un punch biopsique de 2mm en consultation puis un stéristrip : faites le AVANT LE TRAITEMENT svp. Ce test évalue également la toxicité de l'association RADIOCHIMIOthérapie.

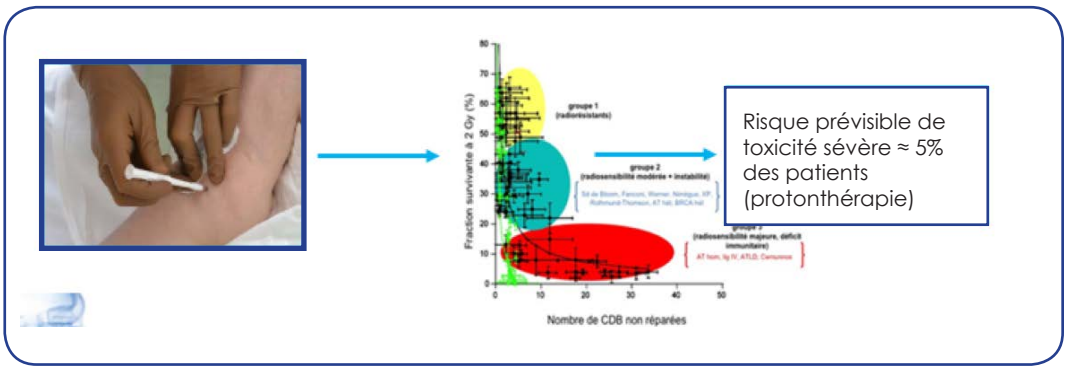


Figure 18 : test cutané de prédiction de la toxicité. Légende : CDB cassures double brin.

Pour les aspects structurants de ce protocole, et toujours de façon ancillaire (non obligatoire mais fortement recommandée) des contrôles de qualité chirurgicaux, anatomopathologiques, et de radiothérapie sont mis en place. Cet essai sera également l'occasion d'analyses ancillaires chirurgicales (pronostic des tumeurs de la fente olfactive, schéma de Bordeaux pour les sinus).

Lancement de l'étude

30 sont ouverts (**tableau 2**), 29 patients ont été inclus, 1 est en screening et l'IGR ouvre SANTAL le 4/1/18.
Les données seront saisies dans un eCRF et la plupart des documents téléchargés sur une plateforme sécurisée dédiée (temps de saisie réduit).

Centre	Ville	TOTAL SANTAL
HIA Bégin	SAINT MANDE	4
Institut Curie	PARIS	2
Centre Geogres François Leclerc	DIJON	4
Centre Eugène Marquis	RENNES	3
HNFC	MONTBELIARD	1
CHU	NANTES	3
CAL	NICE	2
La Timone	MARSEILLE	3
Centre Marie Curie	VALENCE	1
Lariboisière	PARIS	1
Jean Godinot	REIMS	3
CHU André	BORDEAUX	1
Centre François Baclesse	CAEN	1
		29

Tableau 2 : inclusions par centre (décembre 2017).

Cette partie permet de faire un point sur les essais qui viennent de débuter ou qui vont rapidement débuter.

1. JEAN BOURHIS
Oncologie
Radiothérapie,
Lausanne
CONTACT :
jean.bourhis@chuv.ch

ESSAI REACH

Jean BOURHIS [1]

REACH (***R**adiotherapy plus **E**rbitux and **A**velumab for **C**ancer of the **H**ead and neck*): **Étude de phase III randomisée comparant avelumab-cetuximab-RT *versus* les standards de traitements pour les patients avec carcinome tête et cou localement avancés.**

Rationnel

L'étude REACH teste dans un large essai randomisé la radiothérapie (RT) avec l'avelumab et le cetuximab pour les carcinomes localement avancés des VADS.
L'avelumab est un anticorps monoclonal anti-PDL1 qui est le seul anti-PD1/PDL1 à présenter également une action "ADCC" (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). La combinaison avec l'Anti-EGFR cetuximab qui lui aussi possède une action ADCC fait beaucoup de sens avec l'hypothèse d'une complémentarité et d'une synergie entre ces deux anticorps monoclonaux.
L'essai compare cette combinaison à deux traitements standards (*Standard of Care, SOC*) bien établis avec d'une part la radiochimiothérapie (RT-CT) concomitante et d'autre part l'association cetuximab-radiothérapie (cetux-RT). Cet essai vise à remplacer ces 2 traitements standards avec pour la RT-CT, le besoin de trouver un traitement au moins aussi efficace et mieux toléré et pour l'association cetux-RT, le besoin de trouver un traitement plus efficace.

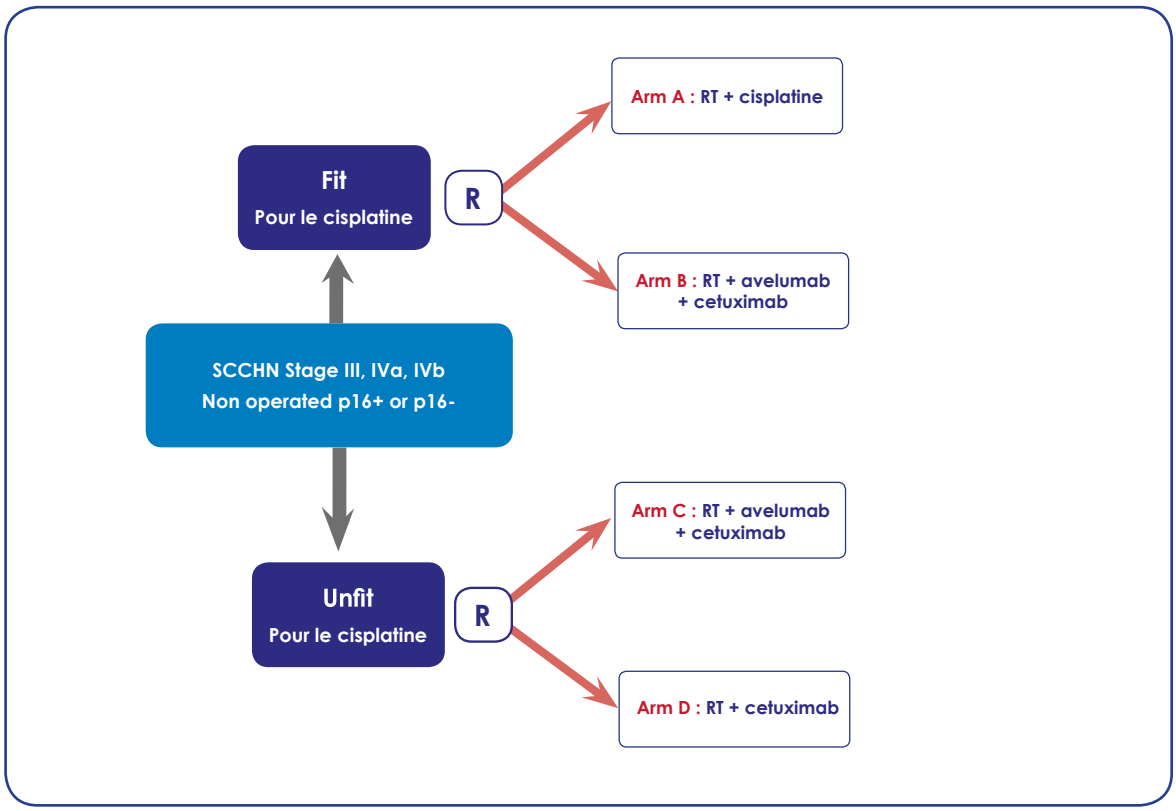


Figure 19 : schéma de l'étude REACH.

Objectif

L'hypothèse est que la combination avelumab-cetuximab-RT sera supérieure aux deux standards de traitements actuels que sont l'association RT-CT concomitante et l'association cetux-RT.

Critères d'inclusion

Les critères retenus permettent d'inclure quasiment tous les patients présentant un carcinome localement avancé des VADS non opéré. La randomisation se fera dans deux cohortes distinctes (**figure 19**) qui seront analysées séparément selon que les patients soient « fit » ou « unfit » pour recevoir le cisplatine à hautes dose :

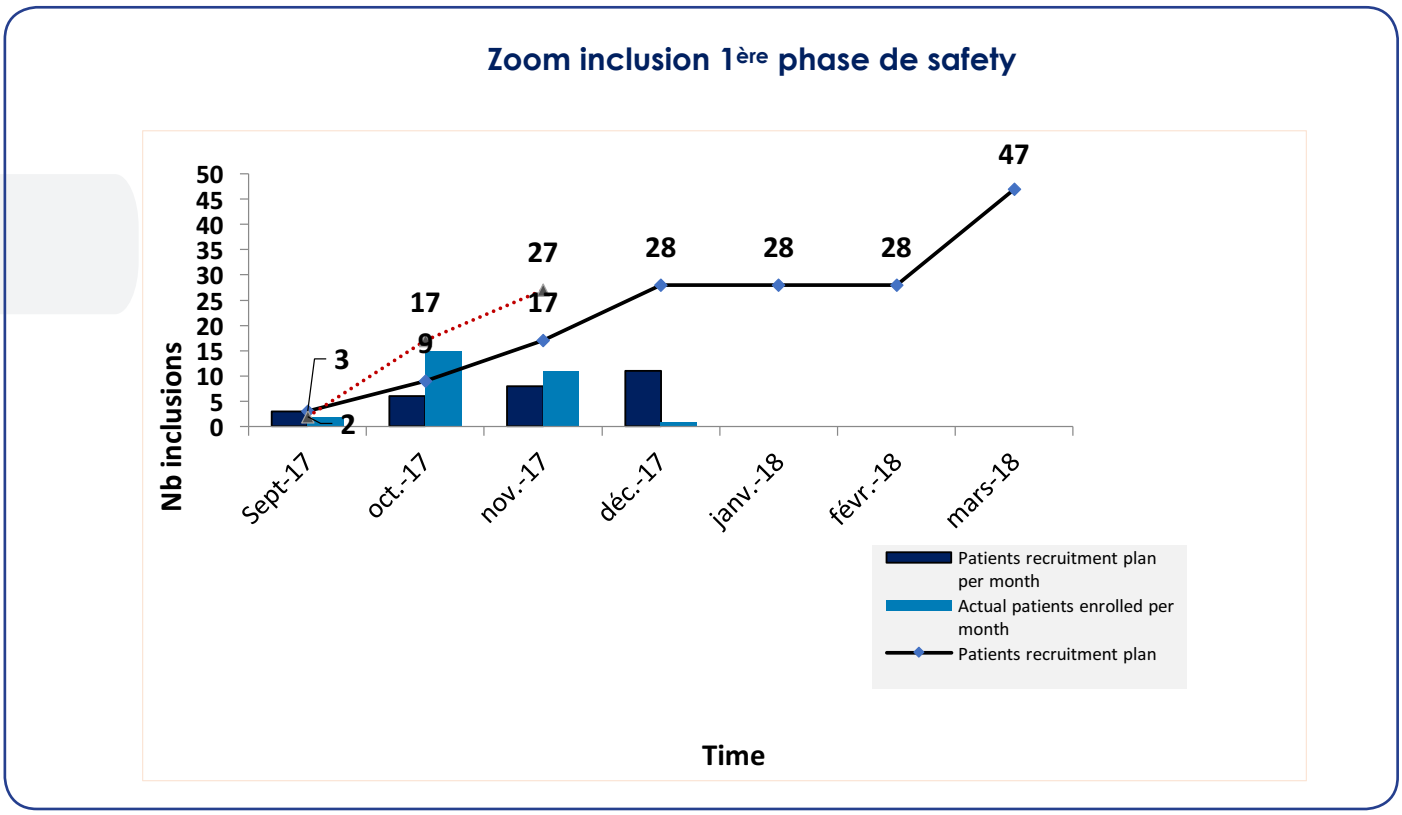


Figure 20 : inclusions dans l'étude REACH.

Comment l'association cetuximab-avelumab-RT est-elle tolérée ?

Effets cutanés ? Des données préliminaires avec d'autres anti-PD+/PDL1 montrent que ces agents n'augmentent pas la toxicité de la radiothérapie. Cependant l'association avec le cetuximab pourrait le cas échéant s'accompagner d'une potentialisation de certains effets secondaires notamment cutanés en raison d'une ADCC renforcée.

« Initial run in safety phase » : cet essai phase III a débuté en fin Septembre 2017 avec une phase de safety initiale (« *safety run in phase* »). Entre Octobre et Novembre 2017, 29 patients ont été randomisés dans les centres du Havre (Dr Martin), de Villejuif (Dr Tao), de Montbéliard (Dr Sun), de Lorient (Dr Sire), d'Amiens (Dr Coutte), de Clermont Ferrand (Dr Miroir) et du Mans (Dr Pointreau).

L'ANSM avait demandé initialement un rapport de Safety concernant les 28 premiers patients inclus et un avis de l'IDSMC de l'étude. Afin d'établir ce rapport, les inclusions ont été suspendues. Il ne semblait pas y avoir de toxicités limitantes, l'étude a donc repris début février après toutes les formalités réalisées auprès de l'ANSM.

Quelles sont les hypothèses statistiques ?

Patients « fit » pour le cisplatine haute dose
Basé sur l'expérience récente du GORTEC dans cette population, on attend surtout des fumeurs, p16- et un taux de PFS à 3 ans avec cisplatine-RT de 45%. Pour un HR estimé à 0.64 avec avelumab-cetuximab-RT en comparaison du cisplatine-RT, il est nécessaire de randomiser 420 patients dans cette cohorte.

Patients « unfit » pour le cisplatine haute dose
Basé sur l'expérience récente du GORTEC dans cette population, on attend surtout des fumeurs, p16- et un taux de PFS à 3 ans avec cetuximab-RT de 40%. Pour un HR estimé à 0.62 avec avelumab-cetuximab-RT en comparaison de cetux-RT, il est nécessaire de randomiser 268 patients dans cette cohorte.

Avancement de l'étude

Le protocole a reçu le feu vert des autorités françaises et le support de l'alliance Merck-Pfizer. Les premières mises en place et inclusions de patients ont eu lieu tout début Septembre 2017. Les 29 patients de la 1ère étape de safety ont été inclus en 8 semaines par 6 centres (**figure 20**). Les inclusions sont suspendues pour 8 semaines pour analyse des toxicités par l'IDSMB et transmission des informations à l'ANSM.

Quel est le contact au sein du GORTEC ?

Cécile MICHEL | Chef de Projet
Tél. : +33 4 92 03 15 95; Fax : +33 4 92 03 10 10
E-mail : cecile.michel@gortec.fr
Les coordonnateurs intergroupe sont le Dr YS Sun (GORTEC, Radiothérapie), le Dr YG Tao (Unicancer) et le Pr J Guigay (GORTEC, oncologie Médicale) ; la coordination globale de l'étude est assurée par le Pr J Bourhis et la coordination statistique par le Dr Anne Aupérin avec un data management effectué par L Gibel. La validation médicale des cas de pharmacovigilance est assurée par le Dr F. Rolland.

STEREO-POST-OP

1. MICHEL LAPEYRE, JULIAN BIAU
Oncologie Radiothérapie, Clermont-Ferrand
CONTACT :
Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr

L'étude GORTEC 2017-03-STEREO-POSTOP est une étude de phase 2 multicentrique nationale financée dans le cadre d'un PHRC. La promotion est assurée par le Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand. Les investigateurs principaux sont les Dr J Biau et le Dr M Lapeyre. Dans cette étude, nous faisons l'hypothèse que le profil de tolérance et d'efficacité d'une radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire dans les cancers localisés de la cavité buccale et de l'oropharynx avec marges à risque sera similaire à celui des autres techniques de radiothérapie : curiethérapie ou RCMI normofractionnée.
La radiothérapie stéréotaxique pourrait devenir la troisième option thérapeutique dans cette indication. Les bénéfices attendus pour le patient sont :

1. traitement plus court qu'une RCMI normofractionnée : 2 semaines *versus* 6-7 semaines ;
2. traitement moins lourd qu'une curiethérapie : pas d'hospitalisation ni d'anesthésie générale ;
3. maintien d'une bonne qualité de vie durant le traitement ;
4. profils d'efficacité et de tolérance au moins équivalents aux traitements standards ;
5. bonne accessibilité à un traitement innovant sur l'ensemble du territoire.

Les bénéfices attendus en termes de santé publiques sont :

1. évaluation prospective d'un traitement innovant ;
2. standardisation et optimisation de la radiothérapie stéréotaxique dans les cancers de la tête et du cou entrainant une amélioration des pratiques professionnelles ;
3. développement d'un traitement innovant avec un bon rapport coût-efficacité attendu.

Le schéma de l'étude est résumé dans la figure 21 et les critères d'inclusion et de non inclusion sont décrits dans le **tableau 1**.

Figure 21 :
schéma de l'essai GORTEC 2017-03- STEREO POSTOP. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire des cancers localisés de l'oropharynx et de la cavité buccale avec marges a risque.

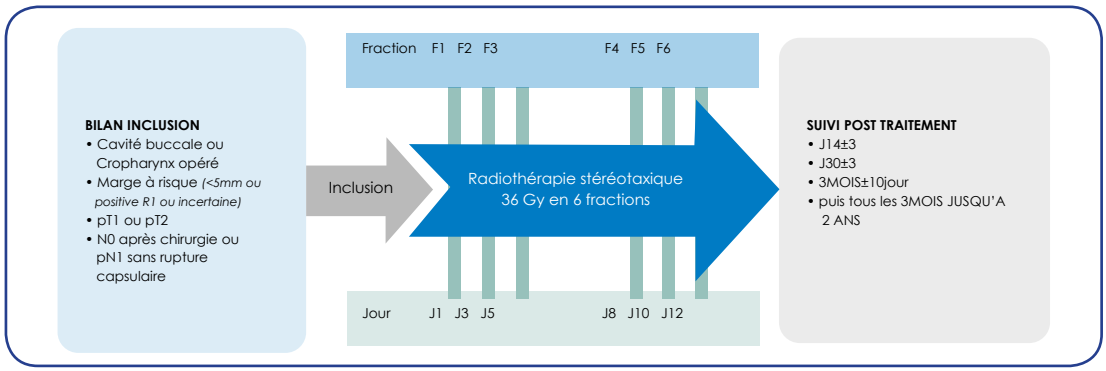


Tableau 3 :
critères d'inclusion et de non inclusion de l'essai GORTEC 2017-03 – STEREO POSTOP. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire des cancers localisés de l'oropharynx et de la cavité buccale avec marges à risque.

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
1. Carcinome épidermoïde de la cavité buccale (hors lèvres) ou de l'oropharynx opéré 2. Stade pT1 ou pT2 (UICC 8ème édition, 2016) 3. Indication d'irradiation du lit opératoire (retenue en RCP) avec au moins un des critères suivants : • Marge positive R1 (sans reprise chirurgicale retenue) • Marge < 5mm (sans reprise chirurgicale retenue) • Marge estimée à risque, avec marge anatomo-pathologique incertaine (sans reprise chirurgicale retenue) 4. N0 après exploration chirurgicale des aires ganglionnaires cervicales (curage ou ganglion sentinelle) ou pN1 sans rupture capsulaire (curage carcinologique) 5. Age > 18 ans 6. Statut ECOG ≤ 2	1. Autre histologie que carcinome épidermoïde 2. Stade pT3 ou pT4 3. Stade pT2 > 3cm et R1 avec chimiothérapie concomitante décidée en RCP 4. Présence d'emboles lymphatiques nécessitant une irradiation ganglionnaire cervicale 5. Indication d'irradiation ganglionnaire cervicale décidée en RCP 6. Absence d'au moins un élément suivant : • Imagerie préopératoire : scanner ou IRM cervico-facial • Compte-rendu d'endoscopie • Compte-rendu opératoire • Compte-rendu anatomopathologique. 7. Traitement antérieur de radiothérapie sur la région cervico- faciale 8. Métastase(s) à distance

L'objectif principal est d'évaluer la toxicité tardive de cette modalité thérapeutique avec comme critère d'évaluation le taux de patients avec une toxicité tardive à 2 ans de grade ≥ 3 selon la classification NCI - CTCAE V4.03.
Les objectifs secondaires sont d'évaluer le contrôle local, le contrôle locorégional, la survie sans récidive, la survie globale, la qualité de vie des patients, l'impact nutritionnel (poids et sonde d'alimentation), la toxicité aigüe (grade ≥ 3 survenant pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement) et de déterminer les facteurs cliniques et dosimétriques prédictifs de toxicité.

Quatre-vingt-dix patients seront inclus sur 2 ans ; calcul réalisé en limitant le taux d'effet tardif sévère à 5-15% à 2 ans, avec un taux de contrôle local d'au moins 80-90% à 2 ans.

La technique de radiothérapie stéréotaxique sera laissée libre en fonction de l'équipement des institutions participantes. Les accélérateurs dédiés à la stéréotaxie et les accélérateurs polyvalents équipés sont autorisés.

Le CTV correspondra au lit tumoral initial incluant la marge positive ou proche avec une marge de 5 à 10 mm en fonction des barrières anatomiques et des zones d'infiltration. Les limites indicatives du CTV selon la localisation sont décrites dans le Guide de Radiothérapie distribué dans chaque centre investigateur. En cas de reconstruction par lambeau, le CTV inclura également la jonction tissu normal/lambeau + 5 mm de lambeau en regard du lit tumoral. Les sutures péritumorales en regard des tissus sains muqueux seront incluses dans le CTV.

Une dose de 36 Gy en 6 fractions délivrée en 11-13 jours (3 fractions par semaine) semble être le schéma le plus approprié dans cette indication en termes de ratio bénéfice/risques.
Toutes les autorisations réglementaires ont été obtenues et les premiers centres sont ouverts aux inclusions durant le premier trimestre 2018. Un *benchmark case*/cas test a été envoyé comme première étape du contrôle qualité de la radiothérapie.

NIVO POSTOP

1. MORBIZE JULIERON
Département de chirurgie, Lille
2. YUNGAN TAO
Oncologie Radiothérapie, Gustave Roussy
3. JEAN BOURHIS
Oncologie Radiothérapie, Lausanne
CONTACT :
jean.bourhis@chuv.ch

Essai randomisé avec nivolumab-RT-cisplatine en postopératoire Phase III randomisée comparant en postopératoire nivolumab-cisplatine-RT *versus* RT-cisplatine pour les carcinomes épidermoïdes des VADS réséqués à haut risque de rechute

Une étude en co-promotion GORTEC-Unicancer

Rationnel
Il s'agit de la première étude de phase III randomisée comparant un inhibiteur de PD1 avec le cisplatine-RT *versus* RT-Cisplatine en situation postopératoire pour les carcinomes épidermoïdes des VADS réséqués à haut risque de rechute
Le nivolumab est un anticorps monoclonal anti-PD1 qui a montré son efficacité dans les carcinomes épidermoïdes des VADS en rechute ou métastatiques et possède dans cette indication une autorisation de mise sur le marché. Son efficacité dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés fait actuellement l'objet d'une recherche particulièrement active.
L'essai compare cette nouvelle combinaison au traitement standard bien établi de cisplatine-RT concomitant. Cet essai vise à remplacer le traitement standard cisplatine-RT avec un traitement plus efficace chez les patients opérés présentant un haut risque de rechute (N+R+ ou R1), **figure 22**.

Objectif
L'hypothèse est que nivolumab-cisplatine-RT sera supérieure au standard actuel cisplatine-RT en termes de survie sans maladie.

Critères d'inclusion
Les critères retenus permettent d'inclure les patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS opéré avec N+R+ et/ou R1 et qui peuvent recevoir du cisplatine à haute dose.

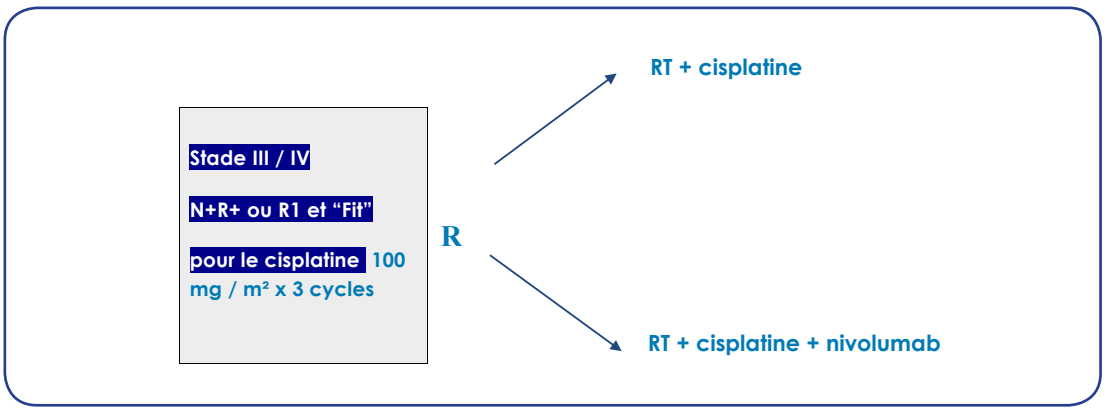


Figure 22 : schéma de l'étude NIVO-POSTOP.

Comment l'association nivolumab-cisplatine-RT est-elle tolérée ?
Des données préliminaires avec nivolumab et d'autres anti-PD+/PDL1 (avelumab et pembrolizumab) montrent que ces agents n'augmentent pas la toxicité de la radiothérapie associée au cisplatine.

Quelle est l'hypothèse statistique ?
Basé sur l'étude phase III postopératoire récente de Harrington et al. (JCO 2015), dans cette population, on attend surtout des fumeurs, p16- et un taux de DFS à 3 ans avec cisplatine-RT de 60%.
Pour un HR estimé à 0.65 avec nivolumab-ciplatine-RT en comparaison du cisplatine-RT, il est nécessaire de randomiser 484 patients.

Quand l'étude va-t-elle débuter ?
Le contrat entre le GORTEC et BMS est en cours de signature. Les formalités administratives vont être réalisées dans la foulée et l'étude devrait démarrer en Mai/Juin 2018.

Quel est le contact au sein du GORTEC ?
Cécile MICHEL | Chef de Projet
Tél. : +33 4 92 03 15 95; Fax : +33 4 92 03 10 10
E-mail : cecile.michel@gortec.fr

Les Investigateurs Principaux sont le Dr YG Tao et le Dr M Julieron ; la coordination globale de l'étude est assurée par le Pr J. Bourhis pour le GORTEC et le Pr J Guigay pour Unicancer et la coordination statistique par le Dr Anne Aupérin avec un data management effectué au GORTEC par L Gibel

DOSSIER MÉDICAL STRUCTURE

Sébastien GUIHARD [1]

1. SÉBASTIEN GUIHARD
Oncologie Radiothérapie, Strasbourg
CONTACT :
SGuihard@strasbourg.unicancer.fr

Partons d'un constat à l'ère des métadonnées (*big data* en anglais) : nous, médecins, ne côtons pas les réponses et toxicités des traitements tous exactement de la même façon. De plus, à les indiquer en texte libre dans nos courriers de consultation, nous perdons une quantité considérable d'informations, informations qui pourraient nous servir de retour d'expérience pour améliorer nos pratiques. Nous pourrions standardiser nos recueils, rendre requêtables nos sources d'informations (SIH ou OIS ou tout autre référentiel métier) et dépister des effets systématiques.

C'est de ce constat que l'équipe de Strasbourg (S Guihard, C Mazzara, JB Clavier) a décidé de prendre les choses en main. En partenariat avec Elekta, ils ont intégré leurs données de consultations sous forme de questionnaires de consultations validés par une communauté de radiothérapeutes dans MOSAIQ. Grâce à la participation d'une file active de patients (ayant signé un consentement pour cette démarche), ils ont pu générer plus de 300 000 données par extraction massive. On voit ainsi la puissance de l'outil et le potentiel de ces mégabases pour l'optimisation des soins. Plusieurs centres de lutte contre le cancer équipés de l'OIS MOSAIQ ont accepté de mettre en œuvre cette démarche avec l'accord de leur direction dès 2018. De la même façon, cette démarche va être appliquée avec les mêmes questionnaires dans le SIH DxCare et peut être intégrée dans d'autres outils métiers selon les systèmes implantés dans les établissements de soin en respect avec la réglementation. Les établissements restent propriétaires de leurs données. Cette démarche est actuellement proposée en radiothérapie mais pourra être proposée dans les autres spécialités.

Qualité, exhaustivité, standardisation des données médicales, c'est pour demain enfin.
Cette démarche intéresse les autorités de santé comme l'INCa et est structurante dans le domaine des soins courants mais cela va bien au-delà. De tels outils pourraient être reliés aux eCRF via des démarches mégabases. Cette démarche peut ainsi être un outil de réconciliation des essais thérapeutiques et de la vraie vie.

VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

1. ALEXANDRE COUTTE, Radiothérapie, Amiens
2. PIERRE BLANCHARD, département de radiothérapie ORL, Gustave Roussy

Alexandre COUTTE [1]
Pierre BLANCHARD [2]

Analyse proposée par Alexandre Coutte
Site Internet : www.econtour.org

Les sites anatomiques foisonnent sur le net et sont généralement l'apanage des radiologues ; econtour est un site interactif permettant de faire ce lien avec la communauté des oncologues radiothérapeutes. Pour chaque localisation, il est possible de visualiser, sur un mode tridimensionnel, les propositions de contourage pour un cas donné. Pour chaque cas, il est mis à disposition les organes à risque, les volumes cibles (GTV, CTV, PTV) et les structures anatomiques sur les coupes CT natives ou sur l'imagerie de fusion (IRM ou TEP). Le zoom et la sélection ou non des différentes structures rappelant parfaitement les TPS existants.
La majorité des cas renvoi vers une référence bibliographique.
Les cas tête et cou sont proposés par le Docteur Parag Sanghvi (MD PhD, UC San Diego) et détaillent successivement les localisations suivantes : OAR, sinus piriforme T4N0, larynx glottique T2N0, larynx sous-glottique T1N0, larynx supra-glottique T3N2c, Nasopharynx T2N2, cavité orale pT4pN0, cavité orale pT2pN0, base de langue T3N2c, amygdale T2N0, sinus maxillaire pT3N0, glande salivaire palatine pT4pN0, parotide pT3pN0, thyroïde et ganglion sans porte d'entrée TxN2b.
Le premier cas (OAR) n'est autre que le cas proposé par Brouwer et al (Radioth Oncol 2015) et pourra avoir un intérêt majeur pour les jeunes oncologues radiothérapeutes ou les internes débutant la spécialité.
Le cas nasopharyngé associe, quant à lui, plusieurs espaces profonds de la face et pourrait permettre d'intégrer diverses extensions tumorales, émanant de rapports IRM, sur une coupe CT.
En ce qui concerne les localisations communes (larynx, hypopharynx, cavité orale et oropharynx), les propositions de volumes cibles sont sujettes à controverses avec comme exemples :

- CTV à haut risque intégrant fréquemment les structures rachidiennes/aériques ou franchissant les barrières anatomiques ;
- CTV à risque intermédiaire souvent extensif et étendu à l'entièreté des aires ganglionnaires sus et sous-jacentes de l'atteinte ganglionnaire GTV-N.

Ce site s'intégrera, par le nombre de cas proposés et son ergonomie, comme un accessoire de formation pour les jeunes oncologues radiothérapeutes. La délimitation des OAR et autres espaces anatomiques s'articule dans le cadre des référentiels internationaux, la proposition faite aux volumes cibles reste plus discutable.

Analyse proposée par Pierre Blanchard
Rôle du fractionnement de la radiothérapie dans les cancers ORL : une mise à jour de la méta-analyse MARCH. Tirée de : Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. B, Szutkowski Z, Suwiński R, Poulsen M, O'Sullivan B, Corvò R, Laskar SG, Fallai C, Yamazaki H, Dobrowsky W, Cho KH, Garden AS, Langendijk JA, Viegas CMP, Hay J, Lotayef M, Parmar MKB, Aupérin A, van Herpen C, Maingon P, Trotti AM, Grau C,Pignon JP, Blanchard P; MARCH Collaborative Group. Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1221-1237.

Justificatifs et objectifs
La méta-analyse MARCH a démontré que l'utilisation de fractionnement modifié permettait d'allonger la survie globale et sans progression des patients atteints de cancers ORL. Le bénéfice le plus important était observé avec l'hyperfractionnement. Cette mise à jour vise à confirmer et expliquer la supériorité de l'hyperfractionnement sur les autres formes de modifications de fractionnement de la radiothérapie et d'évaluer le bénéfice des modifications du fractionnement en cas d'utilisation de chimiothérapie concomitante.

Méthodes
Pour cette mise à jour, les auteurs ont analysé les bases de données de bibliographie, les registres d'essais et les comptes-rendus de congrès à la recherche d'essais randomisés, publiés ou non, réalisés entre le 1er janvier 2009 et le 15 juillet 2015, qui comparaient la radiothérapie définitive ou postopératoire à fractionnement conventionnel *versus* à fractionnement modifié (comparaison 1) ou bien la radiothérapie à fractionnement modifié *versus* l'association chimiothérapie concomitante et radiothérapie à fractionnement conventionnel (comparaison 2). Les essais devaient avoir inclus des patients avec un cancer de la cavité orale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx non métastatique. Les essais ont été séparés en trois groupes selon le type de fractionnement : hyperfractionnement (HF), accélération modérée (AM, pas de diminution de dose) ou accélération importante (AI, avec diminution de dose). Les données individuelles ont été récupérées pour tous les patients. L'analyse a été réalisée avec un modèle à effets fixes et selon le principe de l'intention de traiter. Le critère de jugement principal était la survie globale.

Résultats
La comparaison 1 a inclus 33 essais et 11 423 patients. La radiothérapie à fractionnement modifié était associée à une augmentation de survie globale (*hazard ratio* [HR] 0,94, 95% CI 0,90–0,98; p=0,0033 ; bénéfice absolu à 5 ans : 3,1%) Il existait une interaction significative entre le bénéfice en survie globale et le type de radiothérapie (p=0,051). Le bénéfice en survie globale était restreint au groupe d'hyperfractionnement (HR 0,83 ; 0,74–0,92), bénéfice à 5 ans : 8,1% (3,4-12,8). La comparaison 2 a inclus cinq essais et 986 patients. La survie globale était inférieure en cas de fractionnement modifié en comparaison à la radiochimiothérapie concomitante avec fractionnement conventionnel (HR 1,22 ; 1,05–1,42; p=0,0098 ; bénéfice à 5 ans : –5,8%).

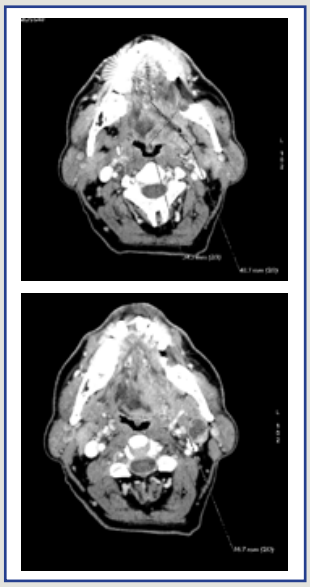
Analyse
Cette mise à jour permet de doubler le nombre d'essais et de patients inclus dans la méta-analyse MARCH. Elle permet de confirmer le bénéfice en survie de la radiothérapie à fractionnement modifié, ainsi que de la supériorité en survie globale pour l'hyperfractionnement. Une explication proposée par les auteurs est le meilleur contrôle ganglionnaire en cas d'hyperfractionnement, potentiellement lié à l'augmentation de la dose (les schémas d'hyperfractionnement délivrent en général 10 Gy de plus que les schémas conventionnels, par le biais de deux fractions quotidiennes de faible dose). La méta-analyse fait donc de la radiothérapie hyperfractionnée un standard aux côtés de la radiochimiothérapie concomitante dans les cancers ORL localement avancés. L'analyse des toxicités montre l'augmentation des toxicités aiguës associées à l'utilisation de modification de fractionnement, mais l'absence d'augmentation des toxicités tardives, ce qui la distingue de la radiochimiothérapie, où les toxicités tardives sont significativement augmentées par rapport à la radiothérapie seule. En cas d'utilisation de chimiothérapie concomitante, l'utilisation d'une accélération de la radiothérapie n'améliore pas la survie des patients. En revanche l'utilisation combinée d'hyperfractionnement et de chimiothérapie concomitante est une piste à explorer dans des essais thérapeutiques.

NOUVEL ARRÊT

Marc Alfonsi [1]

Il s'agit d'un homme de 46 ans sans antécédent mais alcool tabagique moyen avec 30 PA, porteur d'un carcinome épidermoïde bien différencié non kératinisant p16 négatif de la base de langue gauche classéT3N2bM0.

Il s'agissait d'une tumeur volumineuse ulcérée, creusante et douloureuse de la base de langue gauche, dépassant la ligne médiane, intéressant également le sillon amygdaloglosse gauche et remontant vers la fosse amygdalienne avec plusieurs adénopathies sous angulomaxillaires et jugulo-carotidiennes hautes gauches.
Un traitement par chimioradiothérapie a été retenu et le patient a été inclus dans l'essai DEBIO.



SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE

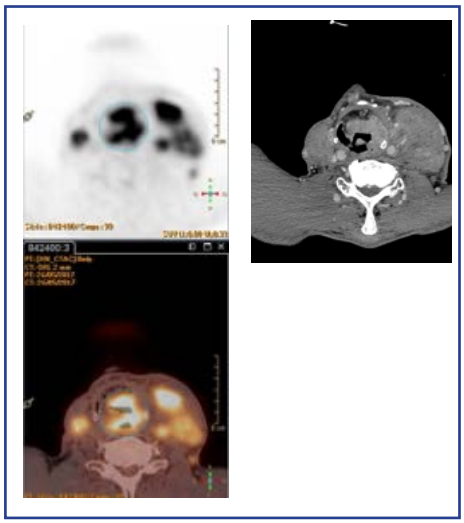
Yoann Pointreau [2]

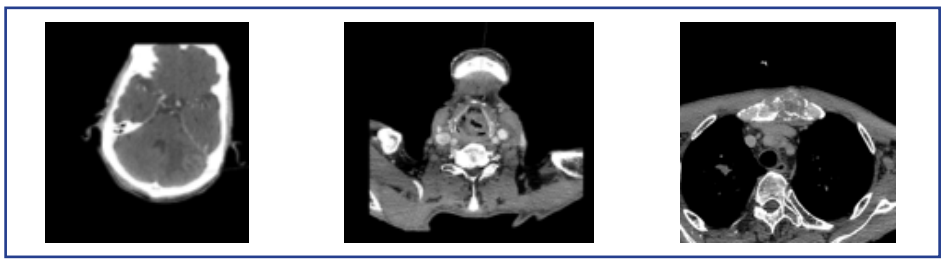
RAPPEL DU CAS

Patient inclus dans l'essai SALTORL et randomisé dans le bras chimioradiothérapie concomitante. Patient de 66 ans n'ayant aucun antécédent en dehors d'une appendicectomie et qui ne prend aucun traitement en dehors d'antalgiques. Tabac estimé à 50 ans en cours de sevrage. Alcool sevré il y a 40 ans. Le patient a vu apparaître une dysphonie sur 3-4 mois avec une perte de poids sur plusieurs mois et l'apparition d'adénopathies cervicales. Réalisation d'un scanner retrouvant une lésion pharyngolaryngée gauche avec adénopathies bilatérales. Réalisation d'un panendoscopie retrouvant une lésion glottique gauche de la bande ventriculaire, de la face laryngée de l'épiglotte étendue à la margelle gauche pour lesquels les biopsies ont retrouvé un carcinome épidermoïde peu différencié. Le Tep scan retrouvait le foyer hyper-métabolique laryngé suspect avec atteinte épiglottique, atteintes ganglionnaires latérocervicales bilatérales étagées sous la forme d'un conglomérat de plusieurs ganglions, principalement à gauche, des micronodules pulmonaires infracentimétriques à surveiller. La RCP avait proposé un traitement conservateur. Décision d'un traitement non chirurgical et proposition d'une inclusion dans l'essai SALTORL avec randomisation dans le bras concomitant. L'évaluation fonctionnelle à la vidéoscopie de déglutition de retrouve pas de fausses routes mais des intrusions systématiques au-dessus des cordes vocales qui sont systématiquement bien chassées par les mouvements de déglutition et quelques stases en regard de la tumeur. Le score de pénétration Aspiration Scale est de 2, les scores DHI et VHI respectivement de 68 et 20.

SUIVI DU CAS

Le patient a eu sa radiothérapie associée à 3 cycles de cisplatine concomitants terminés en septembre 2017 avec une odynophagie de grade II, une mucite de grade II et une épithélite grade II. À la réévaluation de décembre 2017, il décrit l'apparition d'une tuméfaction sternale. Le patient est alors OMS 0, il pèse 61 kg, les constantes sont satisfaisantes, il existe cette voussure sternale clinique, sensible à la palpation. L'examen endobuccal et O.R.L. ainsi que cervical est plutôt rassurant. Il a bénéficié de sa vidéoscopie de déglutition qui retrouve quelques intrusions de liquide, un score d'aspiration à 2 et un score VHI à 11 et DHI à 23. À noter, qu'on retrouve, à l'auscultation pulmonaire, des ronchi bilatéraux. Le patient a diminué sa consommation de tabac à 10 cigarettes/jour, pas consommation d'alcool. Le scanner réalisé retrouve une très bonne réponse des lésions tumorales ORL et des adénopathies cervicales, par contre il existe une lyse sternale en rapport avec la voussure, des nodules pulmonaires bilatéraux associés à une adénopathie de la loge de Baréty et également un doute sur une lésion cérébelleuse gauche de 27 mm (examen neurologique normal). Sont prévus une IRM cérébrale, un Pet-scan, avant de débuter une chimiothérapie de première ligne et en cas de lésion cérébrale confirmée, sera discuter une irradiation cérébrale complémentaire.





1. Marc ALFONSI, Oncologie Radiothérapie
Institut Sainte Catherine, Avignon
Contact : m.alfonsi@isc84.org

2. Yoann POINTREAU Oncologie Radiothérapie – Coordonnateur journal GORTEC
Centre Jean Bernard / Clinique Victor Hugo 72000 Le Mans
Service de radiothérapie, Centre de Cancérologie Henry S. Kaplan CHRU de Tours, 37000 Tours
CNRS, UMR 7292 "Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer", TOURS
Contact: pointr_y@yahoo.fr

pour vous la passion de la découverte

Chez Merck, plus de 4 000 chercheurs découvrent et développent des solutions innovantes et de nouvelles technologies pour prolonger la vie.

www.merck.fr

MERCK