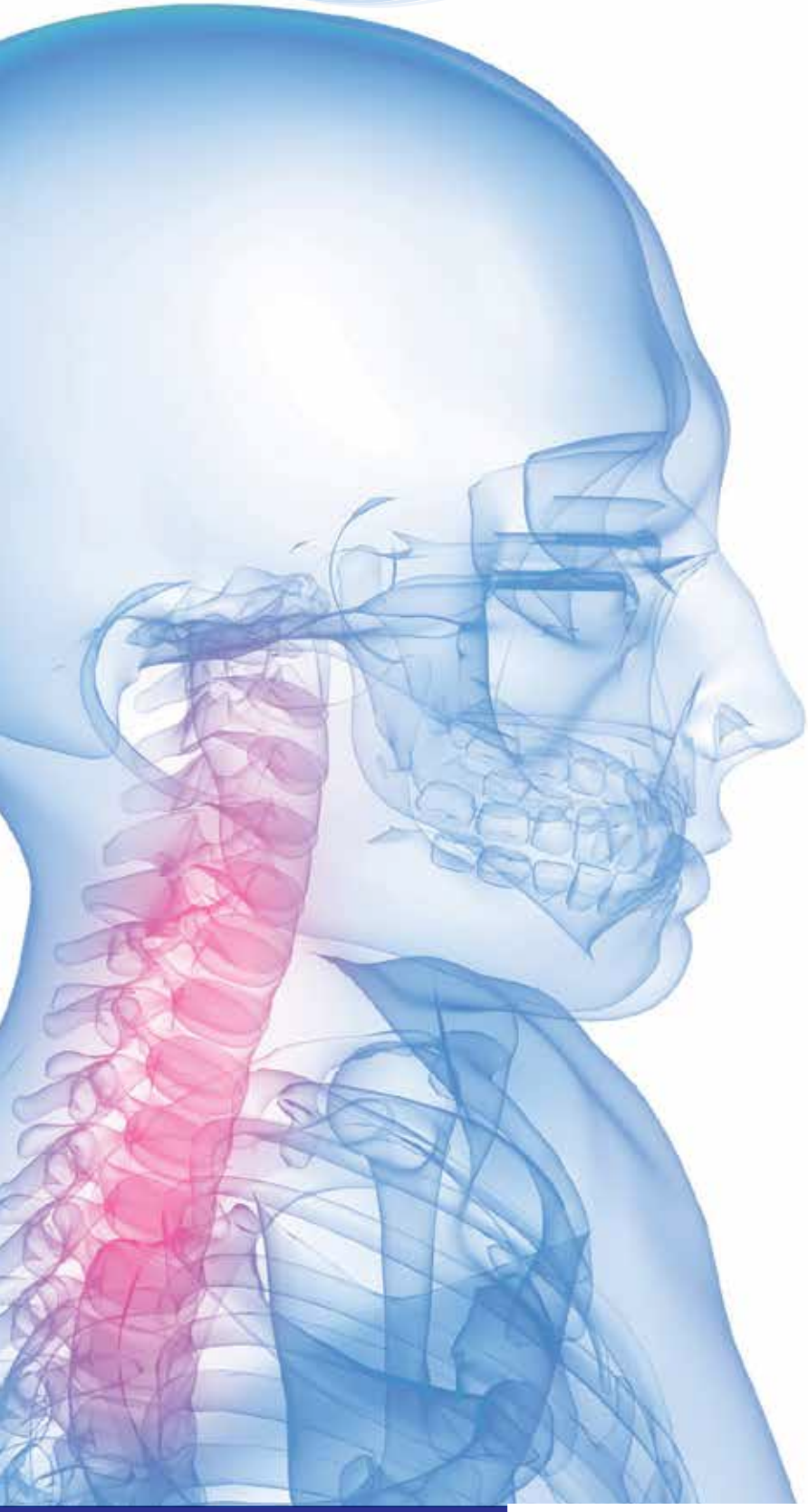
Le journal du GORTEC et de l'InterGroupe ORL

AVRIL 2019 Semestriel

NUMERO 18

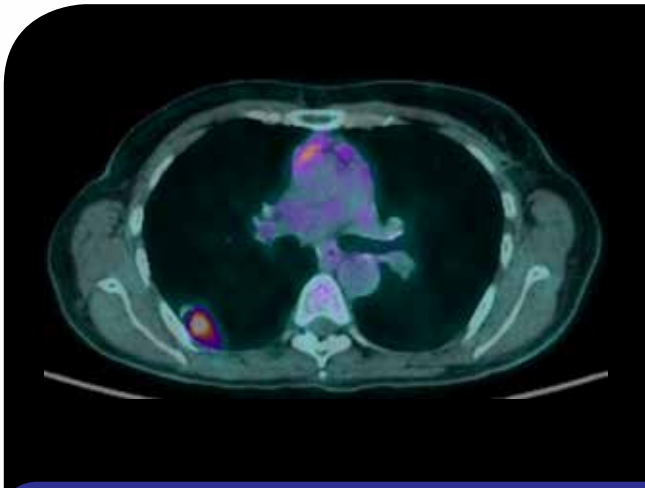
Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou



Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image

Scannez-moi

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 et de l'Intergroupe ORL le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs et n'engagent en aucune façon la société éditrice.

SOMMAIRE

Éditorial p.3
Mot du président p.3
Fonctionnement du GORTEC p.4
Fonctionnement du conseil scientifique p.5
Actualités du GETTEC p.7

Arrêt sur image et suivi post arrêt sur image p.9

LES ESSAIS TERMINÉS P.10
Essais ELAN p.10
CisFRad p.12

LES ESSAIS EN COURS P.14
Étude SALTORL p.15
STEREO-POST-OP p.15
REACH p.16
OMET p.18
SANTAL p.18
ADJORL p.19

ESSAIS UNICANCER P.20

LES NOUVEAUX ESSAIS QUI DÉBUTENT P.25
NIVO POSTOP p.25
REWRITE p.25
FRAIL-IMMUNE p.26
TPFm p.26

Conférence invitée p.27

Analyse et commentaires des guidelines de contourage p.28

Veille bibliographique p.30

ÉDITO

Le 18ème numéro du *Journal du GORTEC et de l'intergroupe ORL* est arrivé. Ce nouveau numéro fait suite à la dernière réunion des 13 et 14 décembre 2018 qui a eu lieu à Gustave Roussy, dans l'espace Tubiana, avec plus des 120 participants.

Cette réunion a de nouveau été un très grand succès avec une excellente organisation.
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, faire le point sur les récents essais publiés du groupe avec un impact international. Cette réunion confirme la poursuite de la professionnalisation de l'intergroupe avec une place indiscutable en termes scientifique sur la scène nationale et internationale avec des essais uniques.

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 et aussi de passer une excellente soirée au Musée d'Orsay, après avoir effectué sa visite, avec notamment la galerie Picasso.

La réunion aura permis de revenir sur les essais terminés du groupe avec une année très riche, ceux en cours et à venir.
Elle a aussi été l'occasion de la remise du premier prix GORTEC au Dr. Joël Castelli pour ses travaux sur la Radiothérapie adaptative morphologique et métabolique des cancers ORL.

Ce prix GORTEC se poursuit pour la récompense 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 2019 par envoi à secretariat@gortec.fr. Les dossiers seront expertisés par le Conseil Scientifique du GORTEC.
Le prix sera attribué lors de la Réunion annuelle du GORTEC et de l'Intergroupe ORL qui aura lieu à PARIS mi-décembre 2019.

Vous retrouverez la « une » de couverture avec le concours « arrêt sur image » qui propose le cas d'un patient inclus dans l'essai OMET à Besançon (Dr. Xu Shan Sun) et le suivi du précédent cas d'un patient inclus à Lorient (Dr. Guillaume Bera) dans l'essai TOP NIVO.

Le journal poursuit sa pérennité grâce au partenariat avec Intercom santé et le soutien renouvelé depuis sa création par les laboratoires Merck.

La prochaine réunion est prévue à Lille, les 20 et 21 juin 2019. Vous retrouverez au décours les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 19.

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
Contact : pointr_y@yahoo.fr

LE MOT DU PRÉSIDENT

Chers collègues, chers amis,

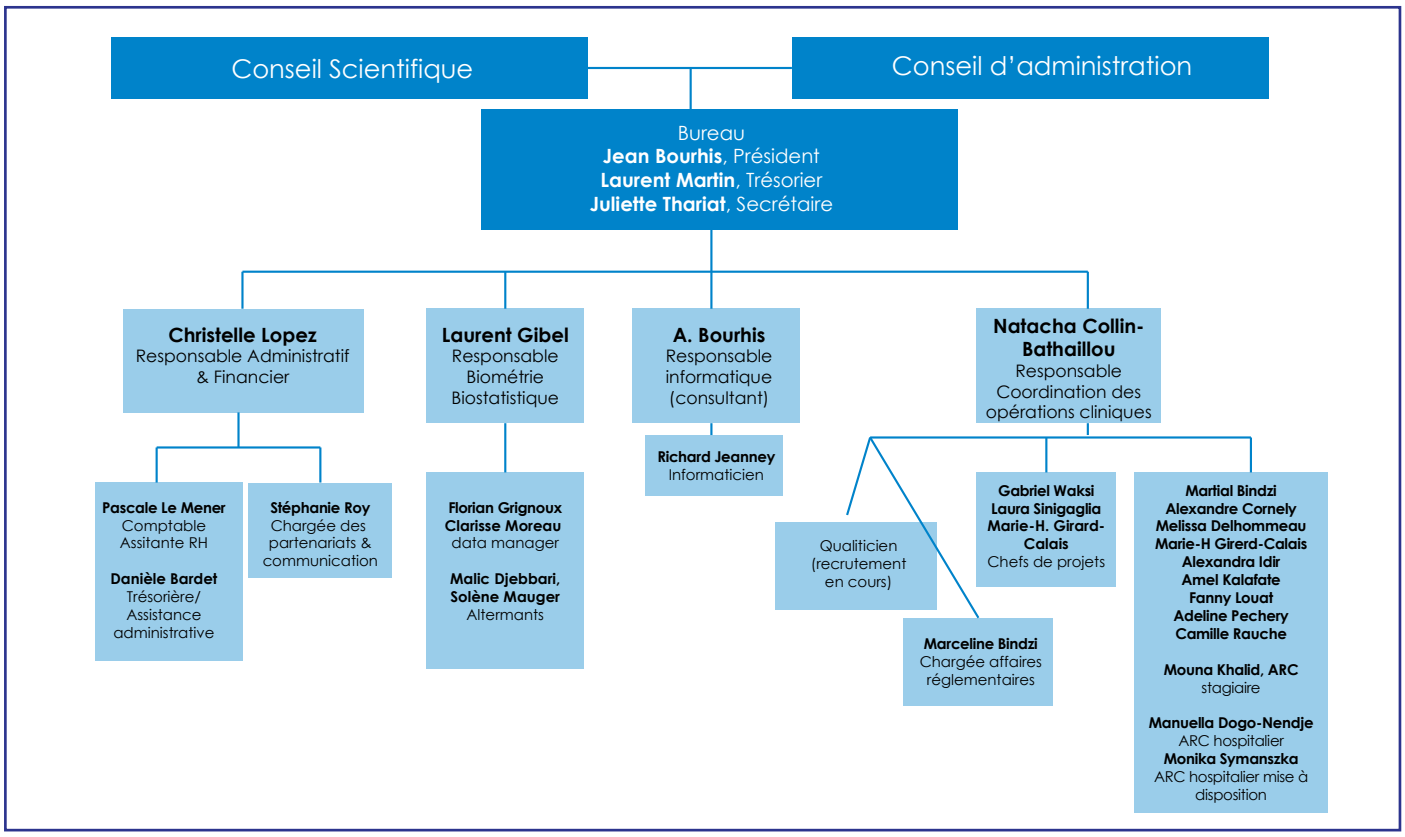
Nous développons tous ensemble autour du GORTEC, d'Unicancer, du GETTEC, du GERCOR et maintenant du Refcor, une dynamique commune tout à fait remarquable de recherche clinique et d'optimisation de la prise en charge des cancers des VADS. Le nombre et la qualité de nos essais cliniques sont assez exceptionnels dans le panorama mondial. Une part importante concerne des essais sans liens avec l'industrie pharmaceutique (Cisfrad, Saltorl, Santal etc ..) et dans le même temps nous sommes en pointe pour poser les grandes questions comme par exemple au travers de l'essai TPextreme et pour intégrer les derniers développements en immunothérapie (REACH, PembroRad, TopNivo, Nivo post-op, Rewrite, Frail-immune etc ...).

Ce très beau succès est possible grâce à la précieuse contribution de chacun d'entre vous, de chacun des centres investigateurs et aussi du soutien et de la motivation de nos équipes opérationnelles que je tiens à remercier chaleureusement.

Jean BOURHIS
Oncologie Radiothérapie,
Lausanne
jean.bourhis@chuv.ch

FONCTIONNEMENT DU GORTEC

L'objet du GORTEC 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.
Afin de structurer son organisation, a été défini un conseil d'administration, un Comité stratégique et scientifique, l'ensemble s'appuyant sur une équipe opérationnelle.



CONSEIL ADMINISTRATION

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.

COMITÉ STRATÉGIQUE ET SCIENTIFIQUE

En parallèle avec ce conseil d'administration restreint, l'Association a mis 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 missions 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

COMITÉ STRATÉGIQUE

ET SCIENTIFIQUE

ÉQUIPE OPÉRATIONNELLE

Le groupe s'est professionnalisé avec la mise en place d'une véritable équipe opérationnelle dont les responsables se sont prêtés au jeu d'interviews ci-après.

Christelle LOPEZ
Je suis diplômée de l'Ecole Supérieure de Commerce de Toulouse. J'ai travaillé 17 ans en entreprise dans les secteurs de la distribution et des services. J'ai d'abord été Contrôleuse de gestion, puis j'ai évolué vers des fonctions de Contrôleur Financier et Responsable Financière. La partie RH a été intégrée à mes fonctions depuis un peu plus de 2 ans. Mon métier consiste pour la partie « Finance » en 1er lieu à produire des chiffres justes et fiables. D'une part pour répondre à une obligation légale et d'autre part pour établir des analyses qui permettront d'optimiser la gestion de l'entreprise. Le but est d'être une aide à la décision pour les dirigeants (au GORTEC le poste est en construction). Pour la partie RH, il faut assurer le suivi du personnel au quotidien (présence, salaire, …) et optimiser le développement des équipes (recrutement, formation, …).
Dans ces fonctions il convient d'avoir un bon esprit d'analyse et de synthèse afin d'aller à l'essentiel pour les dirigeants. Il faut être rigoureux, force de proposition. La diplomatie est également généralement appréciée dans ce type de fonctions.

Natacha COLIN-BATAILHOU
Titulaire d'une Maîtrise de Biochimie, j'ai découvert la Recherche Clinique au sein du Service de Pharmacovigilance de Sanofi. Après une formation d'ARC, j'ai intégré l'IGR où j'ai exercé 10 ans, d'abord en tant qu'ARC hospitalier puis comme responsable d'une équipe d'environ 20 ARCs. J'y ai également découvert l'univers de la qualité, participant à la certification ISO9001 de la DRC. Arrivée au GORTEC en décembre 2016 comme ARC moniteur, j'ai évolué vers le poste de Responsable Qualité et Aff. Règlementaires, et récemment la supervision des Opérations Cliniques a été ajoutée à mon périmètre. Ma mission est d'organiser l'activité et manager une équipe constituée d'ARCs, Chefs de projets, Chargée des Aff. Règlementaires et prochainement d'un(e) qualiticien(ne). Avoir un bon sens critique, un esprit pragmatique, savoir communiquer, être à l'écoute sont des qualités appréciées pour le poste que j'occupe. La collaboration avec mon équipe, dont je salue l'implication, est cruciale pour optimiser les étapes d'un essai : conception/préparation du projet, obtention des accords règlementaires, activation puis conduite de l'étude jusqu'à sa clôture.

Richard JEANNEY
Diplômé en Informatique j'ai rejoint l'équipe du Gortec en octobre 2018 en tant qu'Informaticien généraliste, après des expériences de Développeur de logiciels et de Gestionnaire de parc informatique. J'interviens à différents niveaux dans la gestion et l'optimisation du système d'information de l'entreprise (infrastructures matérielles et logicielles, architecture de l'information, outils métiers, veille technologique, ...). L'informatique doit être au service de l'entreprise et offrir des réponses adéquates pour améliorer les processus de gestion en fonction des objectifs stratégiques ainsi que des évolutions technologiques et réglementaires. Je dois être un facilitateur afin que mes collègues puissent se concentrer sur les problématiques métiers. Afin de mener à bien mes missions, je dois être à l'écoute des utilisateurs et avoir une vision d'ensemble de leur métier. L'informatique étant un domaine qui évolue constamment je dois être curieux et toujours me tenir informé. Enfin, il faut savoir également être pédagogue, car il faut expliquer les outils aux utilisateurs pour qu'ils se les approprient.

Laurent GIBEL
J'ai une double formation en Mathématiques appliquées et en informatique, où j'ai pu acquérir des compétences en statistiques et en gestion de bases de données. J'ai débuté comme statisticien avant de

Christelle LOPEZ

Natacha COLIN-BATAILHOU

Richard JEANNEY

Laurent GIBEL

Gabriel WAKSI

devenir Responsable biométrie en SSII. Après un poste de Responsable du Data Management (DM) clinique au CHU de Limoges, j'ai exercé durant 4 ans comme professeur associé au Master de Génie Physiologique et Informatique à Poitiers. J'ai ensuite intégré le GORTEC en 2016. Ma mission est la gestion des essais cliniques en DM (mise en place des e-CRF, validation des données et de la documentation) et Statistique (méthodologie, calcul du nombre de sujets, rédaction du plan d'analyse, analyses ou méta-analyses ainsi que les publications) et manager l'équipe associée.
Il est important de maitriser les aspects de la gestion des données et leur structuration informatique et les méthodes d'analyses statistiques. Une connaissance métier et clinique des divers axes thérapeutiques étudiés est primordial. Une veille permanente et de la réactivité sont essentielles pour faire face aux évolutions majeures (Big data, bases de données interconnectées, IA…)

Gabriel WAKSI
Je suis manager des essais cliniques au GORTEC depuis 2015. J'ai un master de santé publique complété par une certification d'ARC. Après une 1ère expérience en tant qu'ARC hospitalier, j'ai occupé le poste d'ARC moniteur puis d'ARC lead et enfin project manager. Mon rôle va de la conception du protocole jusqu'à la clôture de l'essai (faisabilité, rédaction des documents de l'étude, sélection des centres et sous-traitants, pilotage et suivi du projet selon la réglementation et animation de l'équipe d'ARCs). Je suis le garant du suivi opérationnel des études en coopération avec les intervenants internes et externes. Une bonne connaissance des essais cliniques, de la règlementation et des BPC-ICH sont des qualités essentielles pour ce poste. Le chef de projet doit avoir de bonnes capacités relationnelles et rédactionnelles, savoir manager et anticiper. Nivo post-op est un des projets phare très novateur du GORTEC. En tant que chef de projet, j'ai participé à la rédaction des documents (protocole, crf, note d'information…), soumission aux autorités, rédaction des procédures spécifiques à l'étude et création des outils de suivi et formation des ARCs.

FONCTIONNEMENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

P. Gorphe président du conseil scientifique,
J. Thariat présidente de l'Intergroupe ORL.

Le conseil scientifique de l'Intergroupe ORL comprend les représentants désignés des groupes coopérateurs membres de l'Intergroupe :

GORTEC, GETTEC, GERCOR, Unicancer Head & Neck, et depuis août 2018 le REFCOR. Ses missions sont : De soutenir et d'expertiser les nouveaux projets d'essais cliniques en termes de conseils d'ordre scientifique.

- De proposer des voies d'amélioration méthodologique.
- De proposer des nouvelles stratégies et motiver les membres de l'Intergroupe à développer des nouvelles approches cliniques.
- L'obtention d'une labellisation « Intergroupe » pour les essais, gage d'un respect de pratiques listées dans l'appel à projet et d'un soutien par les membres de l'Intergroupe.
- De préparer le programme des réunions biannuelles de l'Intergroupe ORL.

Les membres du conseil scientifique sont :

Président du CS : **Philippe GORPHE**

GORTEC :
Radiothérapeute/Président : **Jean BOURHIS**
Radiothérapeute : **Pierre BLANCHARD**
Radiothérapeute : **Yoann POINTREAU**
Radiothérapeute : **Yun Gan TAO**
Oncologue Médical : **Jérôme FAYETTE**

UNICANCER H&N :
Oncologue médical/Président : **Joël GUIGAY**
Radiothérapeute : **Valentin CALUGARU**
Chirurgien ORL : **Philippe GORPHE**
Oncologue Médical : **Didier CUPISSOL**

REFCOR :
Chirurgien ORL/Président : **Christian RIGHINI**
Chirurgien ORL : **Ludovic de GABORY**
Oncologue médicale : **Laurence DIGUE**

GETTEC :
Chirurgien ORL/Président : **Stéphane TEMAM**
Chirurgien ORL : **Agnès DUPRET-BORIES**
Chirurgien ORL : **Alexandre BOZEC**

GERCOR H&N :
Oncologue Médical/Présidente :
Sandrine RICHARD
Chirurgien ORL : **Jean LACAU ST GUILY**
Oncologue Médical : **Benoit CHIBAUDEL**
Radiothérapeute : **Florence HUGUET**

Statistique/méthodologie :
Anne AUPERIN, Laurent GIIBEL

Les réunions du CS sont ouvertes aux membres du Bureau
Intergroupe ORL et représentants opérationnels des groupes :

Coordinatrice Intergroupe / Secrétaire
GORTEC : **Juliette THARIAT**
Vice-trésorier GORTEC : **Laurent MARTIN**

GETTEC

REFCOR

Vice-Président UNICANCER ORL : **Gilles DOUVET**
Directrice GERCOR : **Christine DELPEUT**
CoPil UniCancer H&N : **Claire JOUFFROY**

Les projets sont à déposer par mail à : **secretariat@gortec.fr**
Le formulaire est fourni par mail à chaque appel à projets, est disponible auprès de chaque groupe coopérateur, et auprès du secrétariat du conseil scientifique de l'Intergroupe ORL.

L'intergroupe ORL a été re-labellisé par l'INCa le 07/12/2017.

ACTUALITÉS DU GETTEC

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

LE SITE INTERNET ET LE TWITTER DU GETTEC :
Le GETTEC a complètement remis à jour son site internet, n'hésitez pas à aller le visiter à l'adresse gettec.fr
Le GETTEC a également un compte Twitter auquel vous pouvez vous abonner : @GETTEC1

ÉTUDES CLINIQUES :

Société Française de Chirurgie Cervico-Faciale :

Depuis 2016, les thématiques « reconstruction / séquelles » et « Chirurgie minimal-invasive / adénopathies prévalentes » et « tumeurs multiples / sujets âgés » ont permis de lancer un grand nombre d'études multicentriques sous l'égide du GETTEC. 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.

Pour 2019 à Lyon, les thématiques proposées actuellement sont les tumeurs de la cavité buccale et l'immunothérapie. Quatre études seront proposées dont deux sont déjà ouvertes :

- carcinomes épidermoïdes de la langue des sujets jeunes (S. Deneuve, P. Céruse, A. Cosmidis) ;
- état des lieux des variants histologiques carcinomes de la cavité buccale (E. Malheiro, N. Labaied, C. Ngo, O. Casiraghi, G. Garcia, F. Bidault, J. Thariat, P. Gorphe, F. Janot, J. Guerlain) ;
- établir un rapport sur l'évaluation de la prise en charge et des pratiques dans les cancers de la cavité buccale, sur patient test/cas clinique déroulant (F. Haroun, P. Gorphe) ;
- carcinomes épidermoïdes de la cavité orale : analyse de texture scannographique comme facteur prédictif indépendant de survie (E. Brenet).

Toutes les modalités de participation sont disponibles sur le site internet du GETTEC : gettec.fr dans l'onglet « Évènements / Études SFCCF ».

ÉTUDES EN COURS ET À VENIR :

ÉTUDE TORPHYNX (P. Gorphe)
L'étude TORPHYNX de phase II s'intéressant aux T1-2/N0-1 traités par chirurgie transorale a été ouverte à l'automne 2017 dans le cadre du GETTEC. Cet essai compare de manière non randomisée et en prospectif la chirurgie transorale vs l'IMRT, avec un financement PHRC. 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. La première inclusion a été effectuée en juin 2018. Treize centres sont prévus et un amendement est en cours pour trois centres supplémentaires.

SURVEILLORL : étude randomisée de comparaison de la survie globale en suivi conventionnel vs intensif. (S. Temam)
Cette étude multicentrique compare 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 et le CPP étant obtenu, l'étude a commencé début janvier 2018.

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 sera en ligne avant la fin de l'année 2018 et comprendra des items afin de déterminer les caractéristiques professionnelles et non professionnels des praticiens conditionnant la prise de décision.

RORC : étude de l'influence de la rééducation orthophonique précoce chez les patients traités par radiothérapie (F. Jégoux).
Il s'agit d'une étude prospective de phase III multicentrique randomisée ouverte, ayant obtenu un PHRC. Les critères d'inclusion sont les patients de plus de 18 ans, atteint d'un cancer de ka cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, stades I à IV, tout type histologique confondu, M0, traité par radiothérapie, radiochimiothérapie ou radiothérapie-Cetuximab.
L'objectif principal est d'évaluer le taux de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie de déglutition à 6 mois. En juin 2018, 79 patients étaient inclus sur 420. Il est nécessaire que la courbe d'inclusion remonte pour pouvoir prolonger l'étude.

DEMI-JOURNÉE GETTEC DE RÉFLEXION SUR LES OSTÉORADIONÉCROSES

Le GETTEC a organisé le jeudi 13 décembre 2018 (matin) une demie journée consacrée au thème de l'ostéo-radionécrose à l'Institut Gustave Roussy, avant les journées de l'Intergroupe. Les orateurs nous ont proposé des exposés d'une grande qualité afin de permettre une réflexion autour du thème de l'ostéoradionécrose.

Une première partie de la matinée correspondait à l'état des lieux actuel de la recherche fondamentale sur cette thématique. Dr. Noëlle Mathieu (Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire à Paris) a exposé les résultats de son laboratoire concernant l'élaboration d'un modèle animal et les perspectives de stratégies thérapeutiques utilisant la thérapie cellulaire. Pr. Christèle Combes (CNRS CIRIMAT à Toulouse) a présenté les stratégies d'élaboration de matériaux bioactifs. La communication du Dr. Florent Espitalier (Chirurgie ORL et Cervico-Faciale, Nantes) décrivait l'apport des études précliniques associant des biomatériaux phosphocalciques et les cellules pour la reconstruction de l'os irradié. Pr. Pierre Layrolles (INSERM UMR 1238, PHY-OS, Nantes) a exposé leurs résultats concernant la régénération osseuse maxillo-faciale à partir de cellules souches et de biomatériaux.

Une deuxième partie comportait des présentations sur les prises en charge cliniques actuelles. Dr. Bertrand Gachot (Infectiologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif) a présenté la microbiologie des ostéoradionécroses mandibulaires et les conséquences thérapeutiques. Pr. Sylvie Delanian a exposé la problématique de l'infection chronique comme facteur de déstabilisation de l'ossification d'une ostéoradionécrose mandibulaire sous traitement PENTOCLO. Enfin, Dr. Franck Delanoe (Chirurgie maxillo-faciale, Toulouse) a proposé un algorithme de prise en charge de l'ostéoradionécrose.
Les présentations ont soulevé la complexité de l'ostéoradionécrose nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. A la suite de cette matinée, l'objectif du GETTEC est de proposer des travaux collaboratifs sur le thème de l'ostéoradionécrose. Pour toute idée/projet, n'hésitez pas à envoyer un mail : contact@gettec.fr

JOURNÉE DES JEUNES CHIRURGIENS :

La troisième édition des « Journées des jeunes chirurgiens du GETTEC » a eu lieu en mars 2018 et a remporté, comme ses deux précédentes sessions, 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 21 et 22 mars 2019, toujours à Lyon, et avec le soutien des laboratoires Merck, Amplifon et Atos. Elles ont pour thème la « Formation, Modalités d'exercices et carrière en cancérologie tête et cou, la rédaction scientifique et la présentation orale ». Elle s'adresse aux internes en fin de parcours et aux jeunes CCA/assistants.
Le programme et les informations pratiques sont disponibles sur le site (gettec.fr).

1. Joanne GUERLAIN
Gustave Roussy, Villejuif

2. Maria LESNIK
Chirurgie ORL, Institut Curie
3/ Stéphane TEMAM
Gustave Roussy, Villejuif

Contacts :
contact@gettec.fr, joanne.guerlain@gmail.com, stephane.temam@gustaveroussy.fr

LE CALENDRIER DU GETTEC :

Journée des jeunes chirurgiens : **21 et 22 mars 2019.**

Journées de l'Intergroupe **20 et 21 juin 2019 à Lille.**

SFCCF 2019 à Lyon : **15-16 novembre 2019.**

Journées de l'Intergroupe : **12 et 13 décembre 2019 à Gustave Roussy.**

SFCCF 2020 à Grenoble : **20 et 21 novembre 2020.**

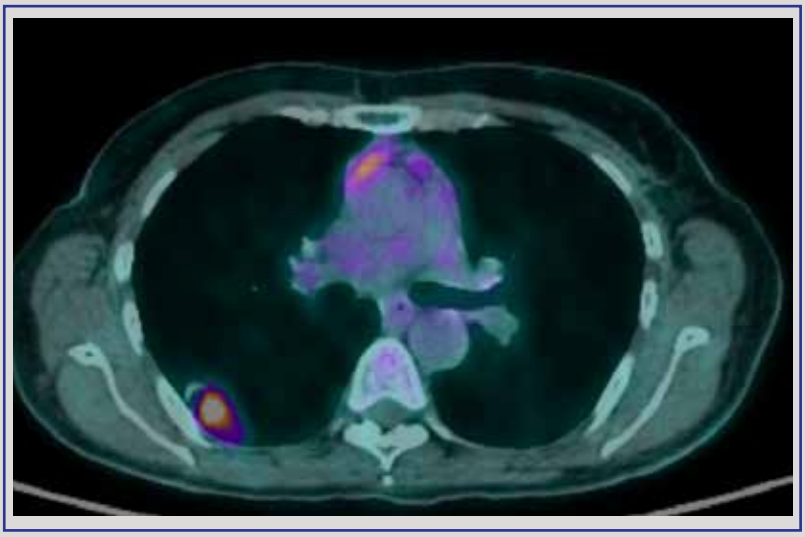
NOUVEL ARRÊT SUR IMAGE

Xu Shan SUN[1]

Patiente qui présente, à 50 ans, un carcinome épidermoïde de l'amygdale droite, T3 N1 M0, et est mise en rémission après radiochimiothérapie concomitante dans le protocole GORTEC 2007-01 (bras Erbitux® + radiothérapie).

Quatre ans, plus tard, la patiente a une irradiation en condition stéréotaxique pour oligométastase nodulaire sous-pleurale du lobe supérieur droit dans le cadre du protocole OMET (bras stéréotaxie seule).

BASELINE 14.09.2016



SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE

Guillaume BERA[1]

Rappel du cas

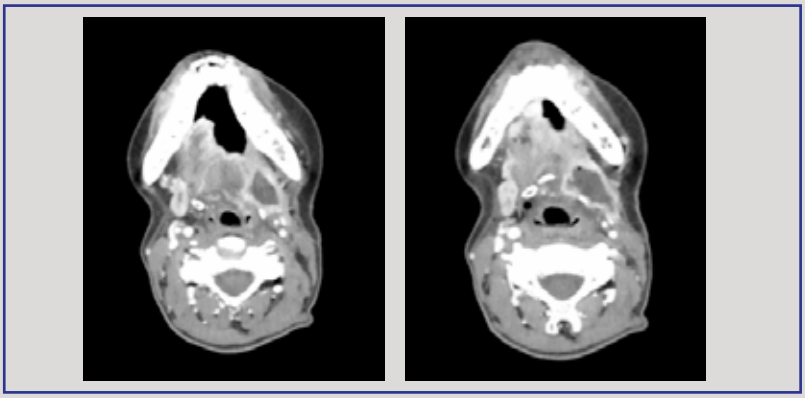
Il s'agit d'une patiente de 32 ans sans antécédent, non éthylo-tabagique, suivie depuis mars 2017 pour un carcinome épidermoïde de la langue mobile postérieure gauche envahissant les muscles profonds classé T4 N+.

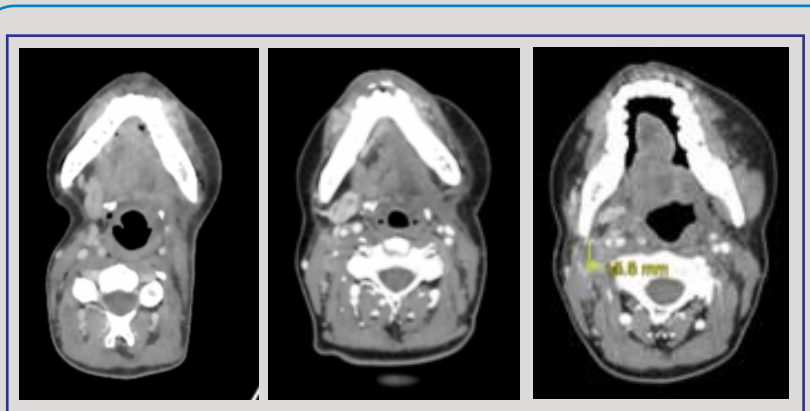
La patiente a bénéficié d'une hémiglossectomie gauche avec curage cervical homolatéral le 06/03/2017 en marges saines. Sur l'analyse histologique, il s'agit d'un carcinome épidermoïde bien différencié infiltrant de 3.5cm de grand axe avec deux ganglions envahis sans rupture capsulaire, P16 négatif. La lésion est classée pT4pN2b, R0.

Une radiothérapie post-opératoire de clôture a été conduite du 11/04 au 22/05/2017 permettant de délivrer une dose totale de 60 Gy en 30 séances par une technique IMRT VMAT.

En septembre 2017, il est constaté une reprise évolutive locale non résécable. Un traitement selon le protocole EXTREME est débuté avec une tolérance clinique difficile.

Devant la toxicité, l'absence de réponse après 2 cures et le caractère symptomatique de la maladie, une deuxième ligne de traitement est retenue et la patiente est incluse dans l'essai TOP-NIVO.





Février 2018 Juin 2018 Août 2018

Suivi du cas

La première cure de Nivolumab® est délivrée le 27/12/2017 à la dose de 3mg/kg tous les 15 jours, dans le cadre du protocole TOP-NIVO.

Très rapidement, la patiente rapporte une amélioration nette et rapide de son état général avec une reprise de l'appétit, une diminution de la fatigue et des douleurs. Elle reprend une alimentation orale exclusive et interrompt son traitement antalgique de palier III. La qualité de vie s'améliore objectivement et permet à la patiente de reprendre une activité sportive après 6 mois.

Sur le plan clinique, le poids passe progressivement de 38 kg à 58 kg. Localement, il est constaté une régression complète de la lésion, avec à la palpation du plancher buccal, une induration résiduelle.

Sur le plan radiologique, il est constaté une disparition complète de la lésion du plancher dès le scanner de février 2018 avec une réponse durable sur le scanner de juin 2018.

La tolérance au traitement a été globalement satisfaisante marquée après 2 mois et demi par une hyperthyroïdie de grade 1, spontanément résolutive.
Par contre, après 8 mois de traitement, des myalgies diffuses sont survenues sur une rhabdomyolyse avec des CPK à 11 fois la normale, nécessitant l'arrêt du traitement.

Dans le même temps, le scanner de contrôle réalisé en aout 2018 objective l'apparition d'une adénopathie nécrotique de 16 mm, controlatérale à la lésion initiale. La patiente quitte le protocole. Il lui est alors proposée un curage cervical droit de rattrapage le 04/09/2018 qui confirme la présence de 2 adénopathies métastatiques en rupture capsulaire.

1. Xu Shan SUN
Oncologie radiothérapie, Besançon
Contact : xssun@chbm.fr

2. Guillaume BERA
Service de radiothérapie, CH Lorient
Contact : g.bera@ghbs.bzh

ESSAIS ELAN – ESSAIS GÉRIATRIQUES

1. Joël GUIGAY,
Oncologie médicale
Centre Antoine Lacassagne

Contact :
joel.guigay@nice.unicancer.fr

2. Hervé LE CAER
Hôpital de DRAGUIGNAN

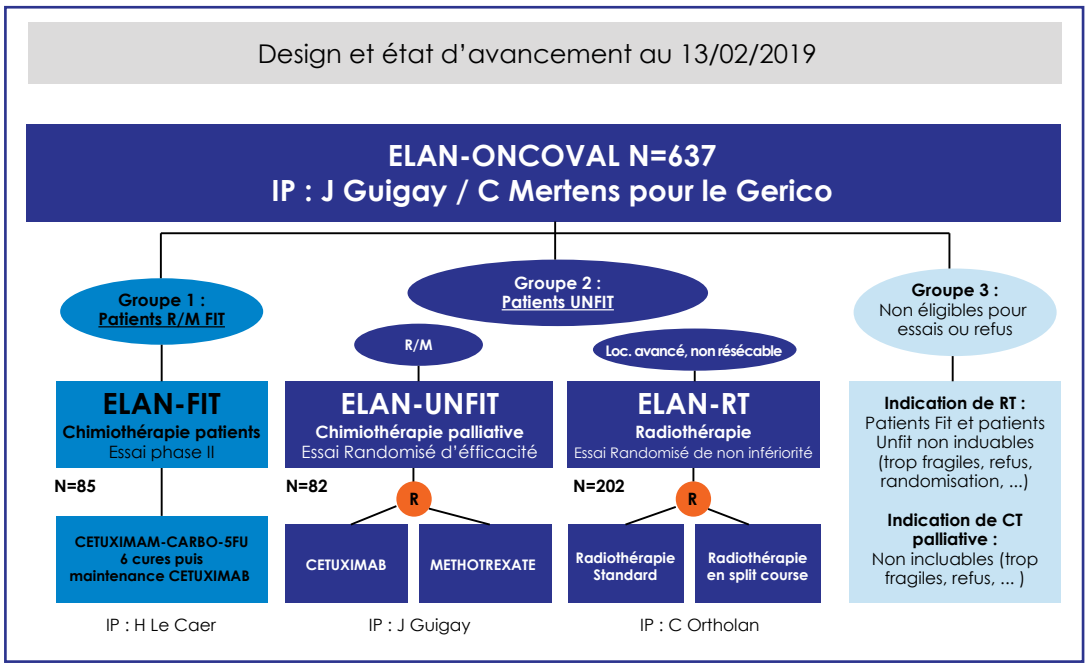
3. Cécile ORTHOLAN,
Oncologie Radiothérapie
MONACO

4. Cécile MERTENS,
Gériatre
Bordeaux

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

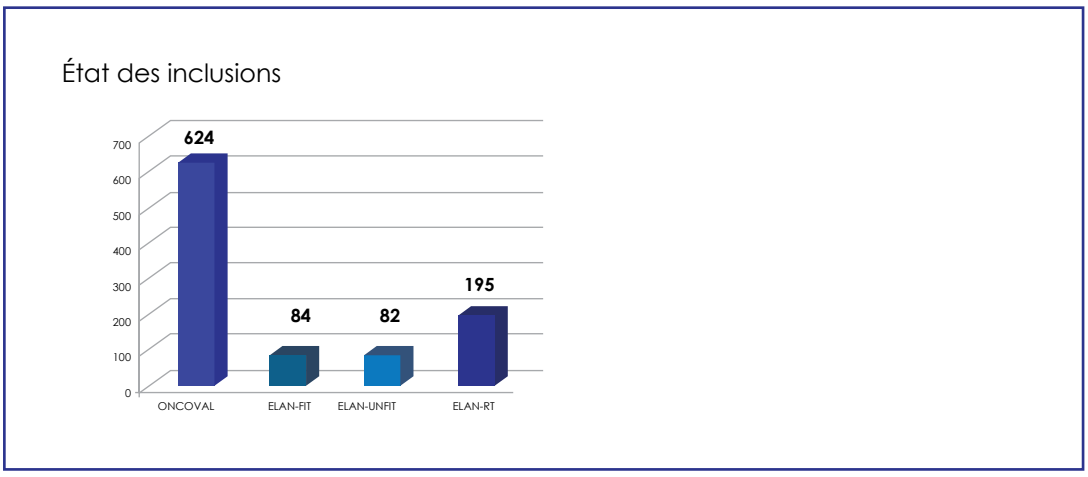
L'étude ELAN (*ELderly heAd and Neck cancer study*), coordonnée par le Pr. Guigay, est une étude française, multicentrique, issue de la collaboration des groupes GORTEC-intergroupe ORL, GERICO et de Gustave Roussy. Elle a reçu le support financier de l'INCa, La Ligue contre le Cancer, l'ARC (PAIR VADS 2011) et Merck fournit le cetuximab pour l'étude ELAN-UNFIT.
ELAN comprend 4 études (**figure 1**), 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 de fragilités : ELAN-FIT, ELAN-UNFIT et ELAN-RT.

Figure 1 : 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 sont désormais terminées pour les essais ELAN FIT, ELAN UNFIT et ELAN RT (**figure 2**).

Figure 2 : inclusions dans les essais du programme ELAN.



Le programme ELAN est ouvert aux inclusions depuis 2013 et 637 patients ont été inclus dans ONCOVAL au 13/02/2019. Près de 60% des patients, soit 369, ont ensuite pu être inclus dans les essais.

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.

Il est toujours possible d'inclure vos patients dans ONCOVAL afin de leur faire bénéficier de l'évaluation gériatrique GERICO qui semble plus spécifique que le test du G8 dans le cadre des cancers ORL.

Un point sur …. ELAN FIT (38 centres participants, 85 patients ; **figure 3**)

- 85 patients inclus sur les 87 nécessaires
- Soumission des résultats pour présentation au congrès de l'ESMO 2019.
- Merci de penser à l'envoi des imageries et des lames pour relecture à Gustave Roussy

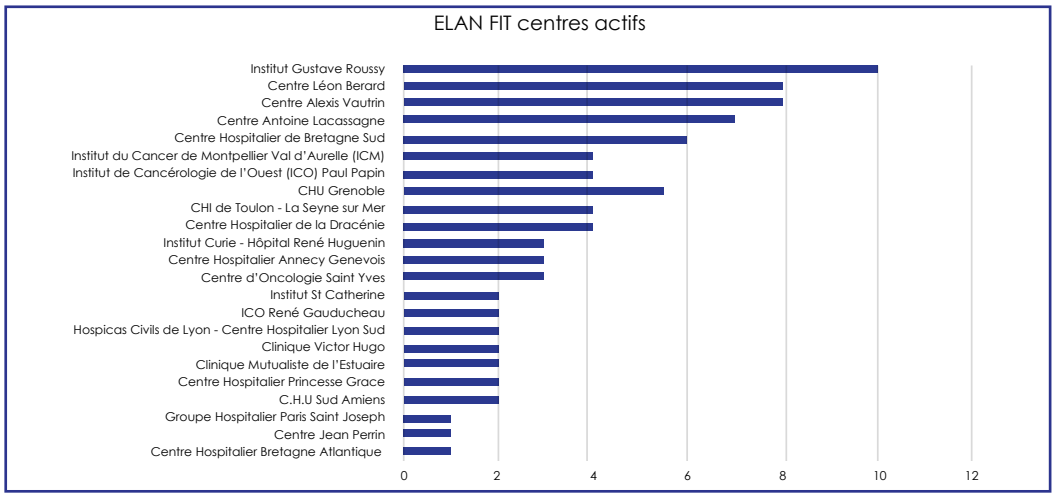


Figure 3 : inclusions dans l'essai ELAN FIT.

Un point sur …. ELAN UNFIT (35 centres, 82 patients)

Compte-tenu de la lenteur du recrutement, une analyse de futilité a été menée et a montré que la poursuite des inclusions n'apporterait pas plus d'information. La décision d'arrêter les inclusions a donc été prise par le promoteur et validée par l'IDMC.

Un point sur …. ELAN RT (401 centres participants, 202 patients ; **figure 4**)

- 202 patients inclus sur les 202 patients attendus
- Soumission des résultats pour présentation au congrès de l'ESTRO
- Merci de penser à la mise en ligne des données d'AQRT sur la plateforme dédiée et à l'envoi des lames à Gustave Roussy.

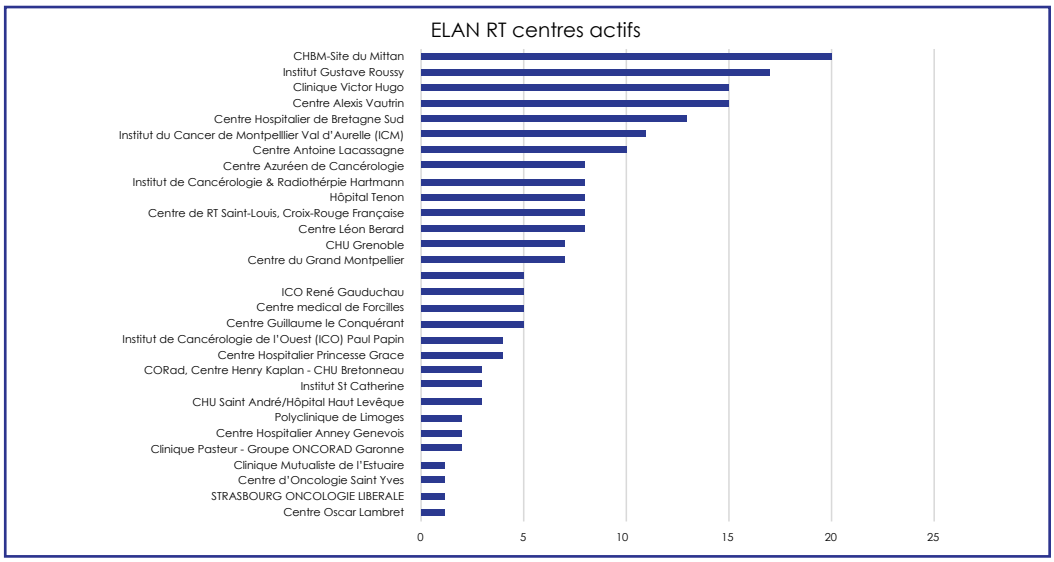


Figure 4 : inclusions dans l'essai ELAN RT.

Et ensuite…

- Poursuite des inclusions dans ELAN ONCOVAL
- Mise en place d'une nouvelle étude « Extension-ONCOVAL afin de déterminer quelle stratégie a été mise en place pour les patients « non fragiles » relevant d'un traitement par radiothérapie.

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.

Téléchargement AQRT sur la plateforme du Gortec : www.gortec.fr/elan. Téléchargement des données pour le premier patient de chaque bras inclus dans le centre.

Un grand merci à l'ensemble des équipes pour leur collaboration et les efforts fournis afin de mener à bien ce programme unique chez les patients âgés.

CISFRAD

PHASE II DE FRACTIONNEMENT DU CISPLATINE

Christian BOREL
Oncologie médicale, centre Paul Strauss, Strasbourg

Contact :
christianhenry.borel@gmail.com

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 5**.
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.

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 6**). 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.

Malgré son importance, la pharmacocinétique est optionnelle pour les centres volontaires du fait du travail requis par les manipulations préanalytiques. Les prélèvements congelés ont été envoyés en une fois, à la fin de l'étude, chez le Pr. Chatelut à Toulouse pour dosage du platine.
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'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 est alors nécessaire d'inclure 124 malades au total (62 malades par bras).
Ce but a été atteint avec l'inclusion du 124ème et dernier malade le 10/04/2018 à Besançon.

Au total 11 centres ont été activés (Strasbourg, Amiens, Besançon, Montbéliard, Libourne, Avignon, Toulouse, Dijon, Tours, Lorient et Saint-Nazaire).
Au 10/04/2018, 124 malades avaient été donc inclus : (Strasbourg 18, Amiens 23, Besançon 21, Montbéliard 26, Libourne 1, Avignon 5, Dijon 6, Tours 3, Lorient 19 et Saint Nazaire 2).

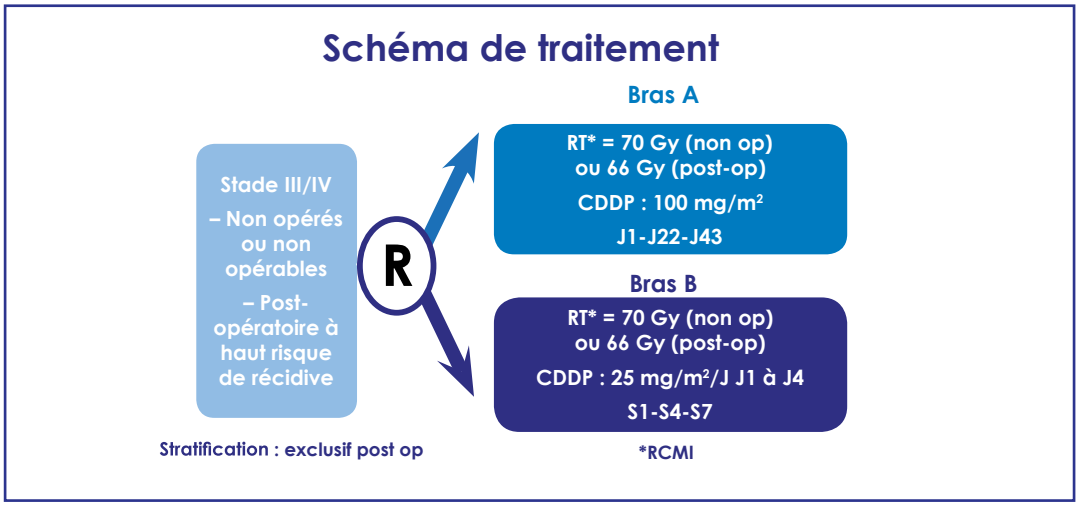


Figure 5 : design de l'essai du CDDP fractionné.

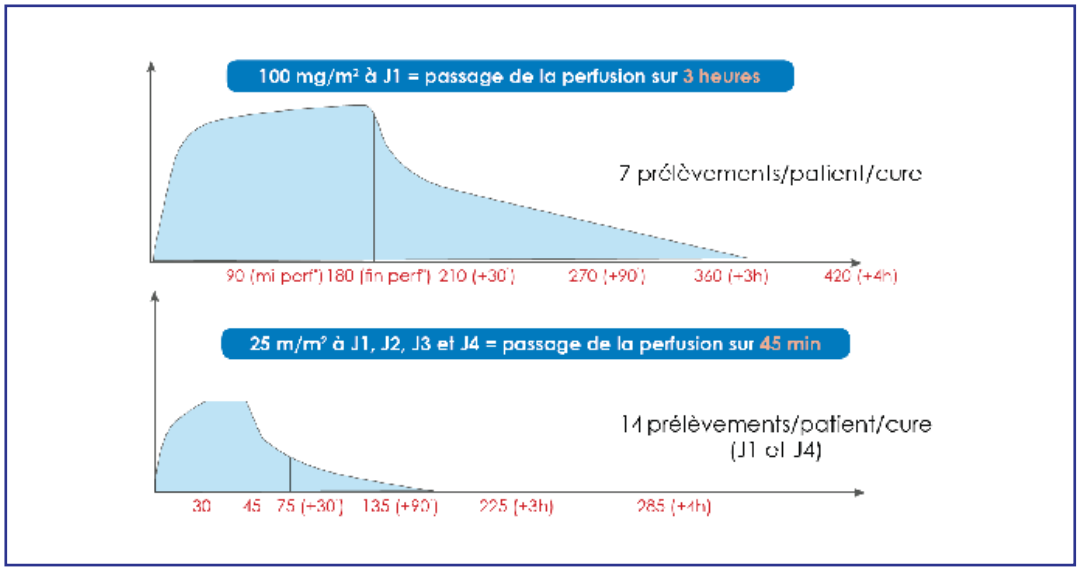


Figure 6 : profils pharmacocinétiques du CDDP.

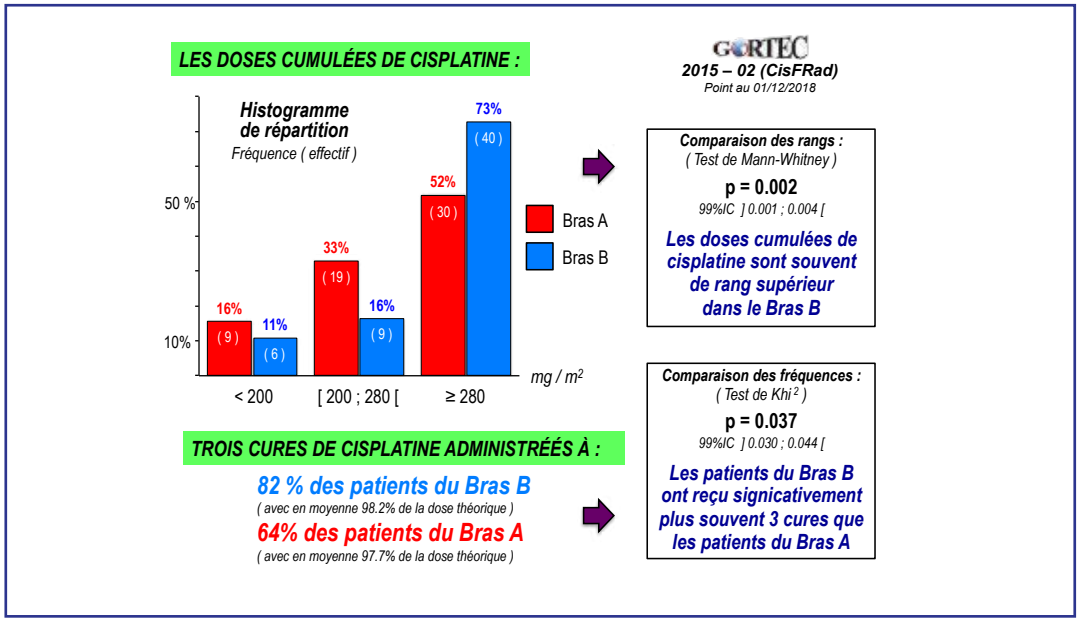


Figure 7 : doses cumulées de cisplatine dans l'essai CisFrad.

À la date de point du 01/12/2018 : 7 malades ont été inclus à tort, si bien que 117 malades sont éligibles : 60 patients dans le Bras A et 57 patients dans le bras B. 4 malades n'ont pas débuté le traitement protocolaire (2 décès précoces, une insuffisance rénale apparue en post inclusion, et un retrait de consentement) : 58 malades ont donc été traités dans le bras A et 55 dans le bras B. **Les doses cumulées moyennes de Cisplatine sont de 249 mg/m² dans le bras A (extrêmes : 100-300) et de 271 mg/m² dans le bras B (extrêmes : 50-300).** La comparaison des moyennes par un test paramétrique de Student n'est pas possibles les distributions des valeurs n'étant pas normales. A donc été réalisé un test non paramétrique de comparaison de rang de Mann et Whitney. **Les doses cumulées de cisplatine sont souvent de rang supérieur dans le bras B fractionné p=0,002**. Ainsi 73% des patients ont reçu des doses cumulées supérieures à 280 mg/m2 dans le bras B *versus* 52% dans le bras A, alors que 11% ont reçu des doses cumulées inférieures à 200 mg/m2 dans le bras B *versus* 16% dans le bras A.
En fait l'administration d'un troisième cycle de cisplatine est déterminante : **82% des patients du bras B reçoivent un troisième cycle *versus* 64% du bras A (test du chi2 : p=0,037), figure 7.**

Ainsi l'objectif principal de l'étude est atteint.

Rappelons que l'étude n'est pas dimensionnée pour mettre en évidence un avantage en contrôle locorégional ou en survie (il aurait fallu inclure cinq fois plus de malades pour cela). Les données de contrôle locorégional, de PFS et d'OS font cependant parti des objectifs secondaires et seront communiquées ultérieurement quand le nombre d'évènements observés sera suffisant. **Enfin l'analyse de la toxicité sera déterminante** : si le bras B fractionné est moins toxique que le Bras A standard, il y aura alors un double avantage à administrer le CDDP de manière fractionné concomitamment à la radiothérapie.

Un grand Merci à tous les centres investigateurs pour leur travail et la qualité des données.

1. SJ. Wong ASCO 2015 # 6019
2. A. Spreafico ASCO 2015 # 6020
3. V. Noronha ASCO 2017 # 6007
4. L. Marcu : 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.

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

ÉTUDE SALTORL

YOANN POINTREAU[1]
FRÉDÉRIC ROLLAND[2]
GILLES CALAIS[3]
OLIVIER MALARD[4]

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

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

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 8.**

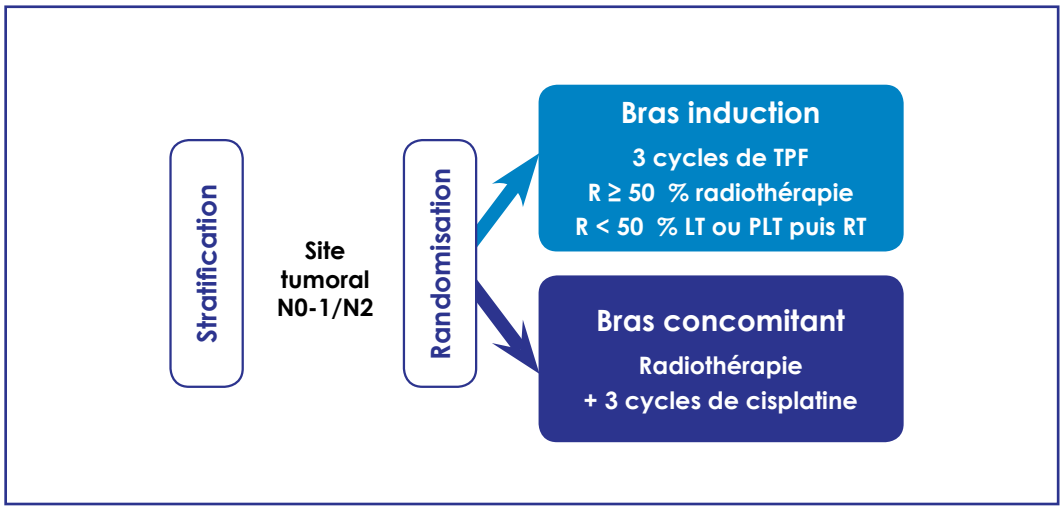


Figure 8 : design de l'essai SALTORL.

Il devra inclure 440 patients en 4 ans.

Les inclusions sont lancées dans plusieurs centres (**figure 9**) avec un démarrage plus lent que prévu mais avec une accélération ces derniers mois conduisant à un total de 144 patients inclus en décembre 2018. On note une nette amélioration sur les 6 derniers mois. 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.

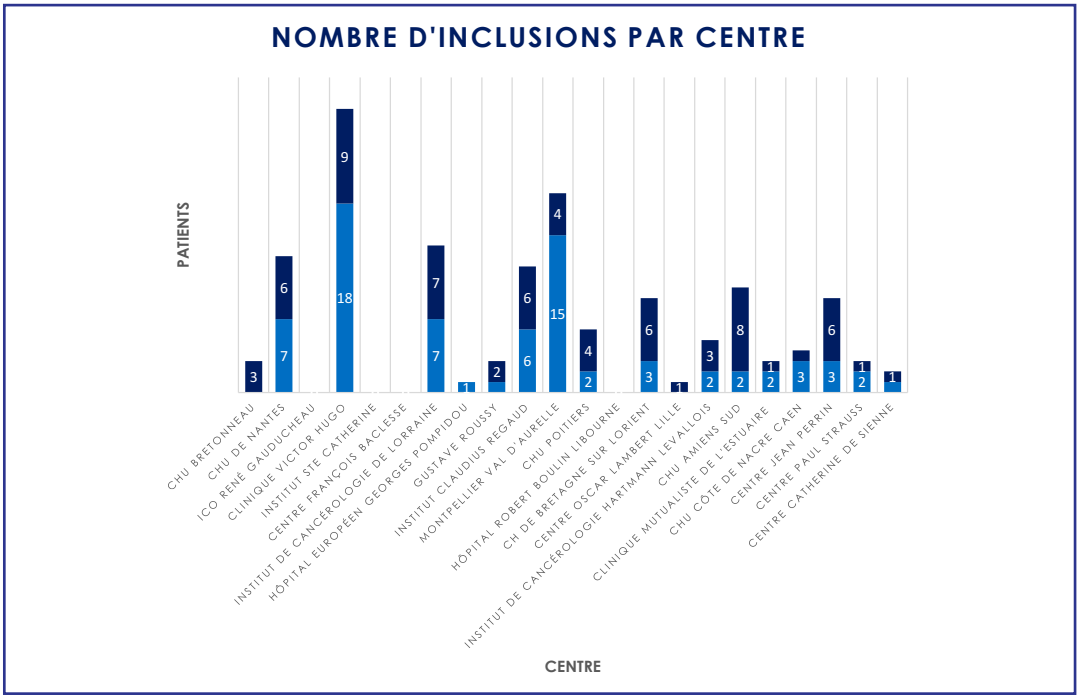


Figure 9 : inclusions dans l'essai SALTORL en décembre 2018.

Les inclusions ont un objectif de 9 à 10 patients par mois ! Nous avons encore du retard mais si chacun des 20 centres inclus un patient tous les 2 mois, l'étude peut être terminée dans 2,5 ans. On compte sur vous pour booster les inclusions. Car il s'agit de la seule étude sur cette thématique qui aboutira sur un standard international.

STEREO-POST-OP

MICHEL LAPEYRE[1]
JULIAN BIAU[1]

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. Les critères d'inclusion comprennent toutes les indications d'irradiation du lit opératoire (R1, marges < 5 mm, marges incertaines ou estimés à risque en RCP [engainements périnerveux…]) sans indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

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.

Le schéma de l'étude est résumé dans la **figure 10.**

1. Michel LAPEYRE, Julian BIAU
Oncologie Radiothérapie, Clermont-Ferrand

Contact :
Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr

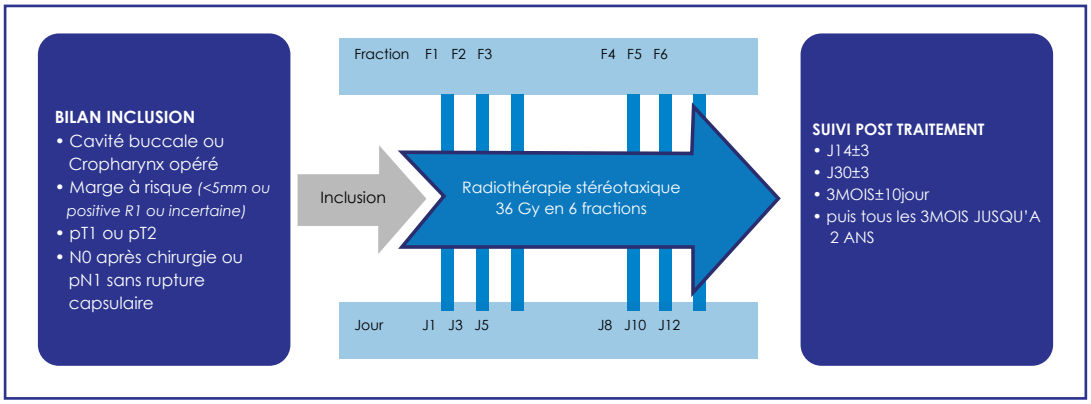


Figure10 : schéma de l'essai GORTEC 2017-03- STEREO POSTOP. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire des cancers localisés de l'oropharynx et de la cavité buccale avec marges à risque.

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 au moins 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. À ce jour, une quinzaine de centres ont été ouverts et les 8 premiers patients ont été inclus. Un benchmark case/cas test a été envoyé comme première étape du contrôle qualité de la radiothérapie. Les premiers retours des centres inclueurs sont dans l'ensemble plutôt positifs. Un guide de radiothérapie incluant des recommandations sur la technique de radiothérapie stéréotaxique, le contourage et la dosimétrie ont été fournis. 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. Une attention particulière est demandée quant au caractère le plus homogène possible de cette prescription, étant en situation post-opératoire sans GTV, afin de limiter les risques d'effets secondaires.

ESSAI REACH

1. Jean BOURHIS
Oncologie Radiothérapie, Lausanne

Contact :
jean.bourhis@chuv.ch

JEAN BOURHIS[1]

REACH
(**R**adiotherapy plus **E**rbitux and **A**velumab for **C**ancer of the **H**ead and neck)

Phase III randomisée comparant avelumab-cetuximab-RT *versus* traitements standards pour les carcinomes des VADS localement avancés, non opérés.

L'étude REACH teste dans un large essai randomisé la RT avec l'avelumab et le cetuximab pour les carcinomes localement avancés des VADS, en comparant cette combinaison à deux traitements standards bien établis avec d'une part la Cisplatine-Radiothérapie concomitante et d'autre part cetuximab-radiothérapie.

Critères d'inclusion

Une large proportion de patients présentant un carcinome localement avancé des VADS non opérés peuvent être inclus dans cette étude.

La randomisation se fait en effet dans deux cohortes distinctes (**figure 11**).

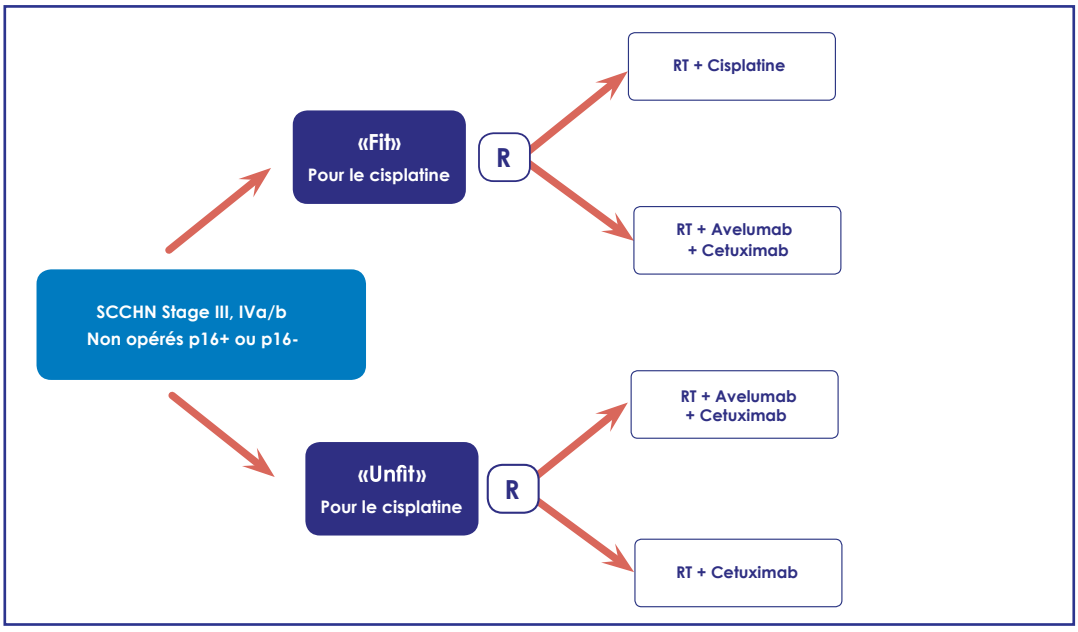


Figure 11 : randomisation dans l'essai REACH.

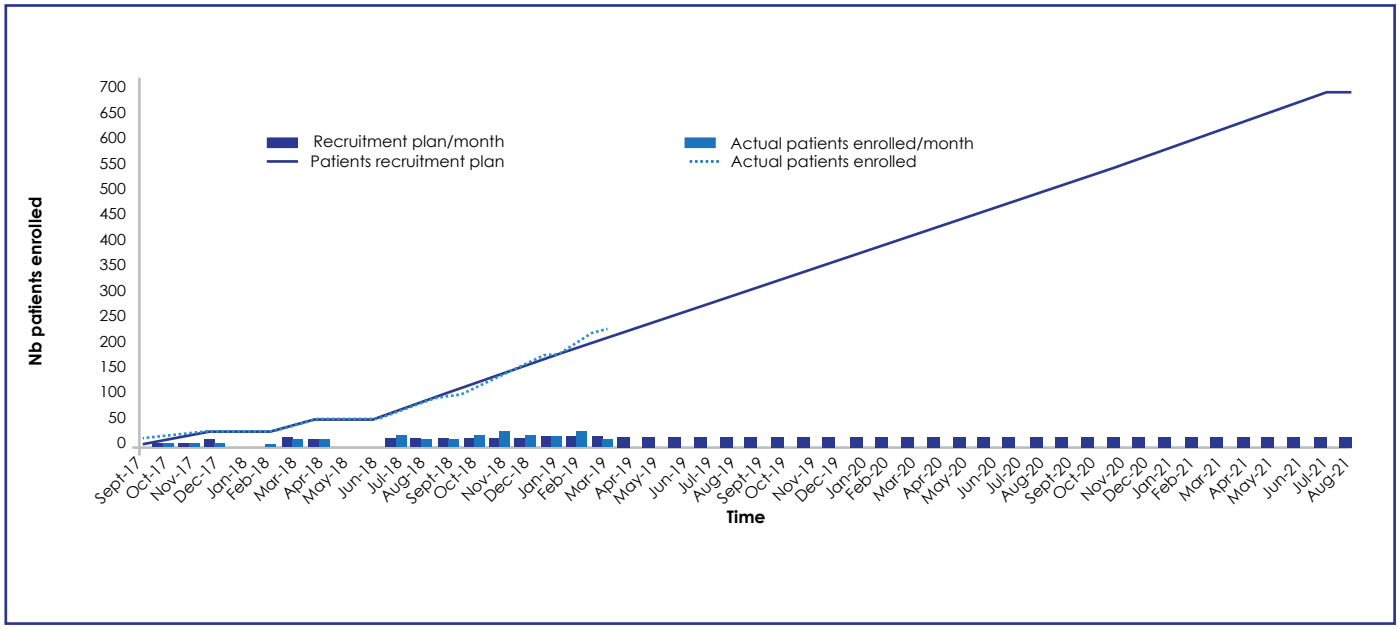


Figure 12 : inclusions dans l'essai REACH.

Quelles sont les spécificités liées à l'avelumab ?

- L'avelumab est une IgG1 **anti-PDL1** qui est utilisée en **flat dose 10 mg/kg IV** en une heure, chaque 2 semaines.
- La demi-vie de l'avelumab est de **6.1 jours**
- L'avelumab présente une propriété **ADCC** (Cytotoxicité à médiation cellulaire Anticorps-dépendante)

Au décours de la première perfusion environ 25% des patients présentent fatigue, fièvre et frissons. Ces réactions diminuent avec le temps 8% à la seconde injection <= 1% pour les suivantes.

Les autres toxicités « immune related » sont relativement peu fréquentes, pneumopathies 1.2%, colites 1.5%, hépatites 0.9%, hypothyroidie 5%. D'autres IrAEs plus rares peuvent être observés. La plupart des IrAEs surviennent dans les 3-4 premiers mois du traitement

Comment l'association cetuximab-avelumab-RT a t-elle été tolérée dans la phase de Safety de l'étude REACH ?

Parmi les 81 patients randomisés dans la phase de *safety*, entre Octobre 2017 et Septembre 2018, 3 d'entre eux ont présenté une toxicité de grade 4 (une mucite, une épidermite et une lymphopénie)

Les réactions cutanées correspondent à celles généralement observées avec le cetuximab, le cas échéant un peu plus prononcées et nécessitent la même prise en charge.

L'IDSMC de l'étude a donné un feu vert sans restriction à la poursuite des inclusions dans l'étude.

Il sera maintenu tout au long de l'étude une **réunion téléphonique bi-hebdomadaire** organisée par Laura Sinigaglia (cheffe de projet) avec les investigateurs principaux et les investigateurs qui le souhaitent

Un grand et chaleureux merci aux équipes des centres investigateurs, avec une dynamique d'inclusion excellente et en particulier à l'IGR, Montbéliard, La Havre, Lille et Lorient ! **Courbe d'inclusion (figure 12).**

Quel est le contact au sein du GORTEC ?

Laura SINIGAGLIA, Chef de Projet
mobile : + 33 6 08 72 48 35 ; fixe : + 33 2 42 06 01 86 ;
Fax : 02 42 06 01 76 E-mail : laura.sinigaglia@gortec.fr

Mélissa DELHOMMEAU
Attachée de Recherche Clinique Coordinatrice
Ligne directe : +33 (0) 242 06 02 58
Fax : +33 (0) 242 06 01 76
E-mail : melissa.delhommeau@gortec.fr

Les Investigateurs Principaux sont le Dr. YS Sun et le Dr. YG Tao ; 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.

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 François
Baclesse Caen

Contact :
jthariat@hotmail.com

3. Jean BOURHIS
Oncologie Radiothérapie
CHUV de Lausanne Suisse

L'essai de phase IIR OMET vise à tester l'hypothèse d'une omission de la chimiothérapie en situation OLIGOmétastatique.
Quarante patients ont été inclus au 28 janvier 2019 c'est-à-dire un peu plus de la moitié des 78 patients attendus au total.

Merci aux centres actifs : Montbéliard : 15 patients, Valence : 9 patients, Lyon 4 patients, Caen 3 patients, Le Mans : 3 patients, Nancy : 2 patients
Continuez à y penser !

Bienvenue au centre Gustave Roussy (#04) a été ouvert le 14 septembre 2018, et aux Docteurs TAO, N'GUYEN, EVEN, BLANCHARD et BILLARD-SANDU

Attention, le critère principal repose sur la survie SANS DEGRADATION DE LA QUALITE : n'oubliez pas de recueillir la qualité de vie lors du suivi +++, faute de quoi les patients seront non évaluables
N'oubliez pas d'uploader sur la plateforme AQ-RT dédiée du GORTEC le plus tôt possible après la fin de la radiothérapie :
Les dosimétries DICOM-RT des cas réels (données anonymisées)
Les formulaires d'évaluation Assurance Qualité Radiothérapie - Cas réels ».

Pour toutes informations : Dr. Xu Shan Sun (xssun@chbm.fr), Pr. Juliette Thariat (jthariat@gmail.com) avec l'aide soutenue de Alexandre Cornely toujours à votre disposition pour des questions concernant l'essai et vos

SANTAL

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

1. François-Régis FERRAND
Oncologue médical,

2. Juliette THARIAT
Oncologue radiothérapeute, Nice,

3. François JANOT
chirurgien,
francois.janot@igr.fr

4. Odile CASIRAGHI et Anne SUDAKA,
Anatomopathologistes référentes

Contact :
jthariat@gmail.com et francoisregis-ferrand@gmail.com

Cet essai de phase III randomisé (**Figure 13**), multicentrique est le fruit de collaborations fructueuses au sein de l'Intergroupe ORL ; il est labellisé REFCOR et promu par le GORTEC. Il teste l'intérêt d'une potentialisation de la radiothérapie prescrite en situation à haut risque de rechute locorégionale avec du cisplatine (schéma classique J1-22-43) pour des carcinomes (hormis épidermoïdes) des sinus et fosses nasales ou des glandes salivaires.

Ce groupe de tumeurs rares ORL a également sa spécificité : groupe multihistologies, multisites. Ces tumeurs ont leurs propres facteurs histopronostiques péjoratifs (grade, emboles, engainements, histologie agressive, N+) en plus des facteurs usuels (T4, R1, rupture capsulaire, Bernier *NEJM* 2004). Il compare aussi RCMI classique versus protonthérapie.

En cas de besoin, n'hésitez pas, la RCP REFCOR est ouverte à tous et nous pouvons discuter de l'inclusion dans SANTAL.

La radiothérapie peut être faite par IMRT ou Protonthérapie

78 patients inclus sur 35 centres ouverts (**figure 14**). Merci pour cette belle courbe d'inclusions.
Quelques messages :

- Renforçons svp nos efforts de remplissage des eCRF : actuellement, 67% des données sont saisies.
- SVP envoyez-nous vos schémas histochirurgicaux pour les tumeurs sinonasales.

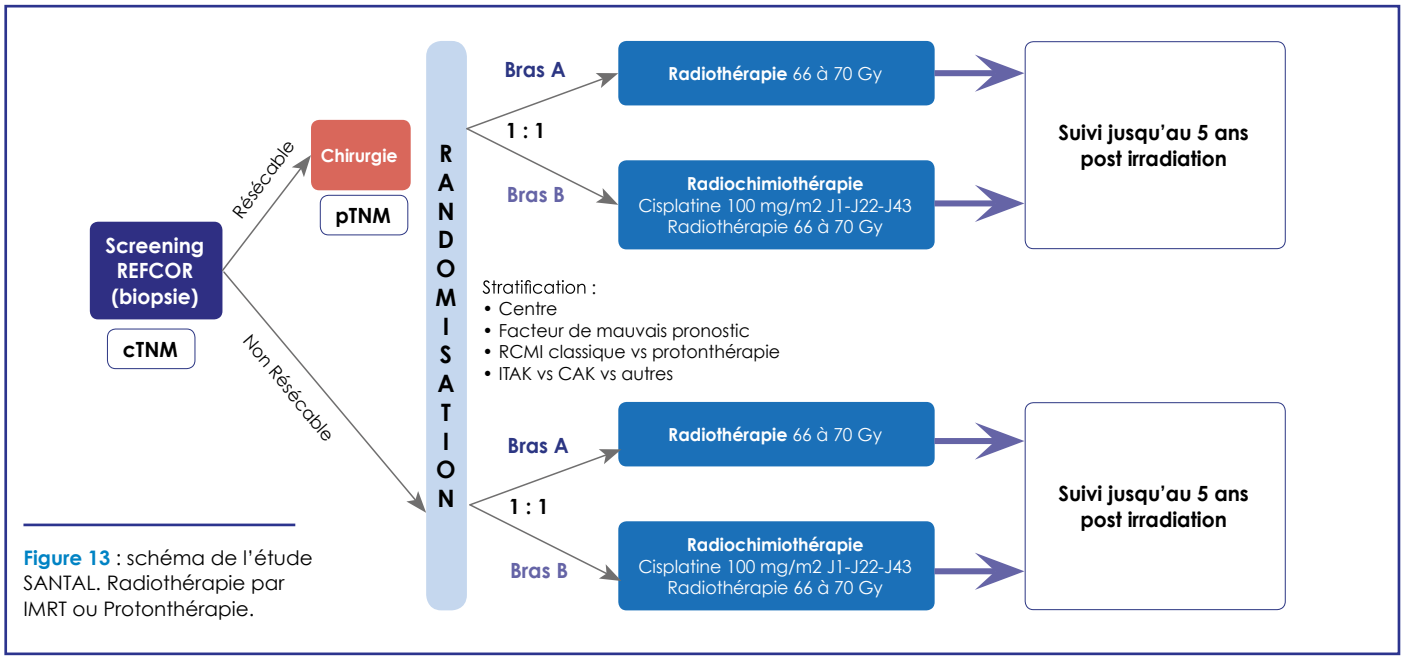


Figure 13 : schéma de l'étude SANTAL. Radiothérapie par IMRT ou Protonthérapie.

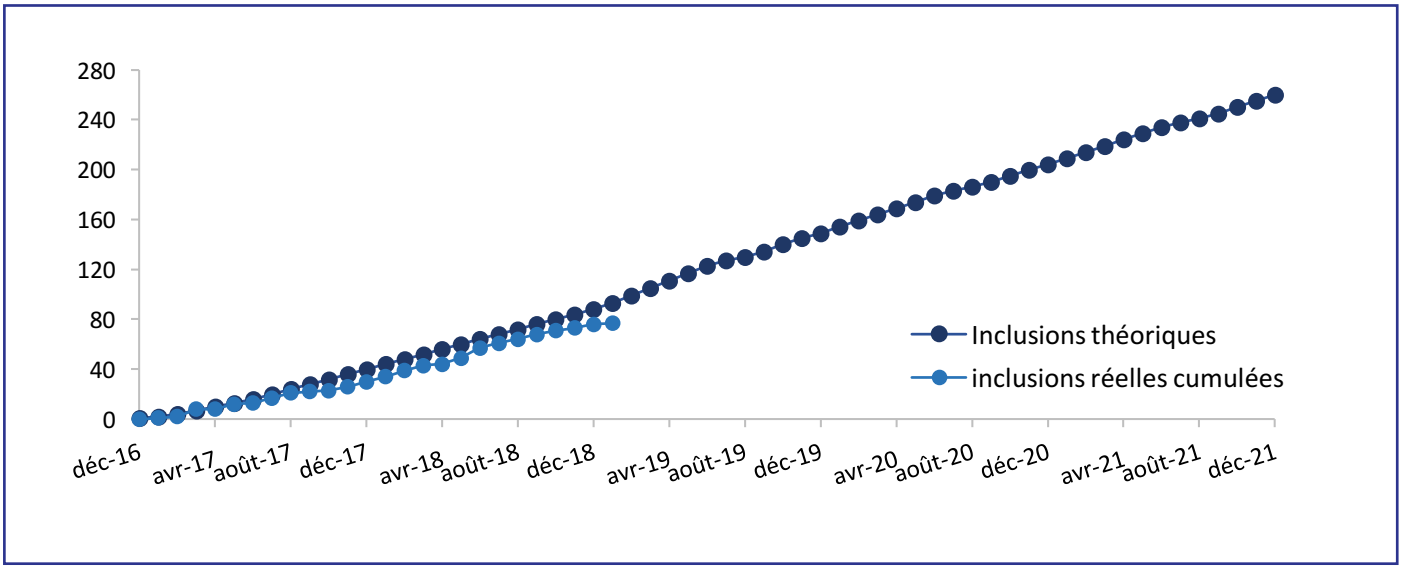


Figure 14 : courbe d'inclusion de l'étude SANTAL.

ADJORL1

F JANOT[1]

Il s'agit d'une étude de phase 2 évaluant la survie sans maladie à deux ans après chirurgie de rattrapage suivie d'immunothérapie, avec deux cohortes successives de patients. La première cohorte recevra du nivolumab seul, en traitement adjuvant. La seconde cohorte commencera lorsque la toxicité de l'association nivolumab-Ipilimumab aura été évaluée dans les cancers ORL, et les patients recevront cette combinaison en traitement adjuvant.

L'objectif principal sera d'évaluer la survie sans récidive à deux ans, et de la comparer avec celle obtenue dans les deux essais de réirradiation après chirurgie de rattrapage.

Les objectifs secondaires seront l'évaluation de la toxicité, de la survie globale, de la qualité de vie. La survie sans récidive à deux ans sera aussi évaluée dans les sous-groupes déterminés par l'expression de PDL1 et par l'immunoscore, un test basé sur le type et la localisation des lymphocytes infiltrant la tumeur.

Les critères d'inclusion sont :

- d'une part les critères des précédents essais de réirradiation post opératoire : récidive « à risque », c'est à dire cliniquement infiltrante, et/ou associée à une récidive ganglionnaire et/ou signes histologiques de gravité ; chirurgie en territoire irradié, macroscopiquement suffisante, avec cicatrisation suffisante pour commencer un traitement adjuvant 6 à 10 semaines après la chirurgie ; absence de séquelles majeures liées à la première irradiation, état général compatible avec une réirradiation. La survie de ces patients sera comparée à la survie obtenue dans les essais de réirradiation post-opératoire.

- d'autre part seront aussi évalués les patients opérés en situation de récidive précoce, c'est-à-dire moins de 6 mois après la fin de la première radiothérapie, et qui ne seraient donc pas candidats à une réirradiation. Comme ils pourraient quand même bénéficier d'une immunothérapie, ils seront évalués dans des cohortes séparées.

1. François JANOT, chirurgien, Gustave Roussy

Contact :
francois.janot@gustaveroussy.fr

ESSAI CHECK-UP

CHRISTOPHE LE TOURNEAU

Étude de cohorte prospective visant à évaluer les facteurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

DESIGN D'ÉTUDE (figure 15)

Étude de cohorte prospective multicentrique en France :

- **670 patients** dans 3 indications (CBNPC (165 patients, HNSCC (300 patients), Mélanome (205 patients))
- Patients traités par **anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie** selon l'AMM et le soin courant.
- Collection de données cliniques et de Safety sur **la période d'observation de 5 ans.**
- **Collection d'échantillons biologiques** pendant 1 an (au plus) et à la progression.
- Intégration des paramètres cliniques, immunologiques et moléculaires pour identifier une **signature de réponse multiparamétrique.**

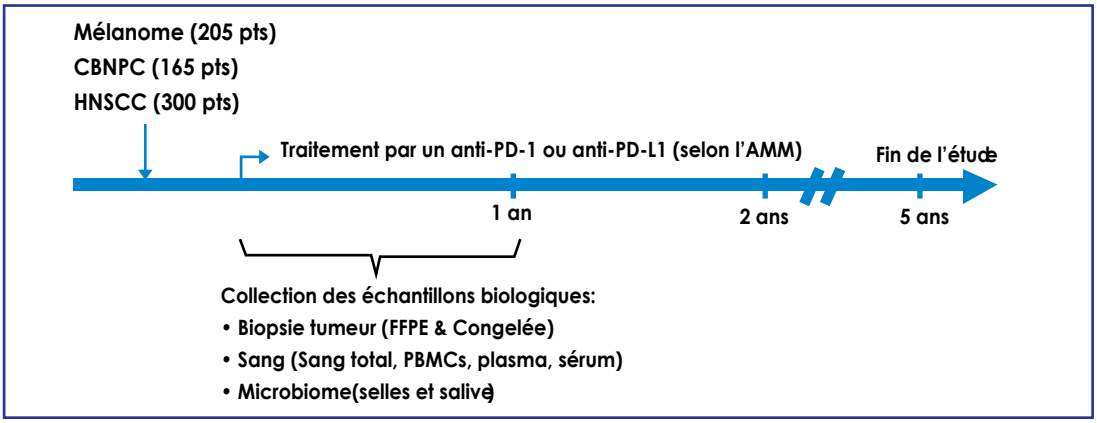


Figure 15 : design de l'étude CHECK-UP.

OBJECTIF PRINCIPAL

Identifier les facteurs prédictifs de réponse aux antagonistes de PD-1 ou PD-L1 de façon indépendante par indication.

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Déterminer les facteurs de risque pour les toxicités liées au traitement.
- Déterminer les mécanismes de résistance initiale ou acquise au traitement par des antagonistes de PD-1 ou PD-L1.
- Évaluer la réponse au traitement par des antagonistes de PD-1 ou PD-L1.
- Évaluer la durée de réponse après un arrêt du traitement par antagonistes de PD-1 ou PD-L1 pour une autre raison que la progression de la maladie.
- Évaluer le rapport coût-efficacité du traitement par des antagonistes de PD-1 ou PD-L1.

OBJECTIFS EXPLORATOIRES

- Modéliser les changements de taille de la tumeur avec le temps et identifier des facteurs de risque associés à une hyper-progression.
- Explorer le lien entre le profil du microbiote buccal et fécal et la réponse au traitement par des antagonistes de PD-1 ou PD-L1.

OBJECTIFS DE LA SOUS-ÉTUDE GÉRIATRIQUE

- Déterminer indépendamment pour chaque indication de maladie (mélanome, CBNPC, HNSCC) la relation entre les paramètres gériatriques et la réponse au traitement par un antagoniste de PD-1 ou de PD-L1 chez les patients âgés de 70 ans et plus.

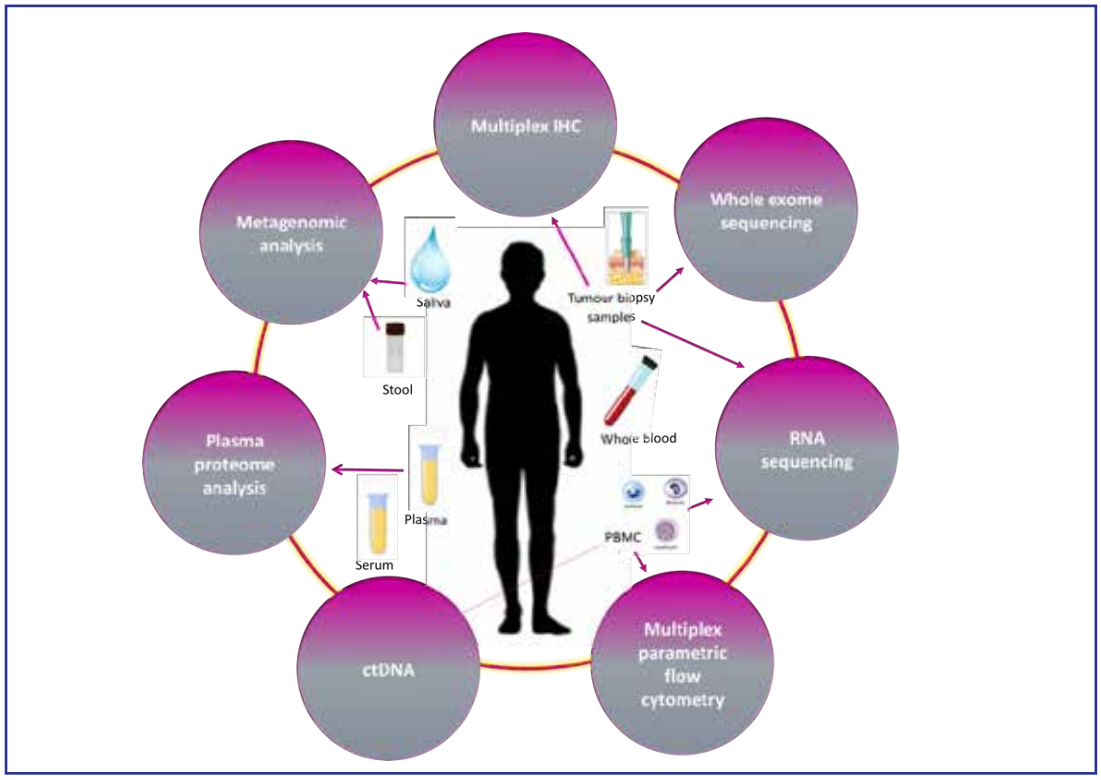


Figure 16 : déroulé de l'étude CHECK-UP.

ACSÉ-NIVOLUMAB

FRANÇOIS JANOT

Secured access to nivolumab for adult patients with selected rare cancer types.

DESIGN D'ÉTUDE

Phase II, multicentrique, ouverte, non randomisée, multi-cohortes.

Indication : cancers rares spécifiques, à un stade métastatique ou localement avancé pour lesquels aucune autre option thérapeutique ou expérimentale n'est envisageable.

HISTOLOGIES INCLUABLES

- Tumeurs malignes primitives de la glande salivaire (glandes salivaires principales ou glandes salivaires accessoires)
- Tumeurs malignes primitives des fosses nasales et des sinus, à l'exception des mélanomes et des sarcomes

CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL

- Réponse objective par cohorte après 84 (±7) jours (~6 cycles de traitement) évaluation par imagerie (IRM ou Scanner) selon les critères RECIST V1.1

TRAITEMENT

- Nivolumab 240 mg IV tous les 14 jours
- Administration/ intraveineuse de 60 minutes (-5 min / +10 min)

DURÉE DU TRAITEMENT

- 24 mois (ou 52 cycles) maximum ou jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité intolérable ou autres conditions intercurrentes compromettant la poursuite du traitement ou demande du patient.

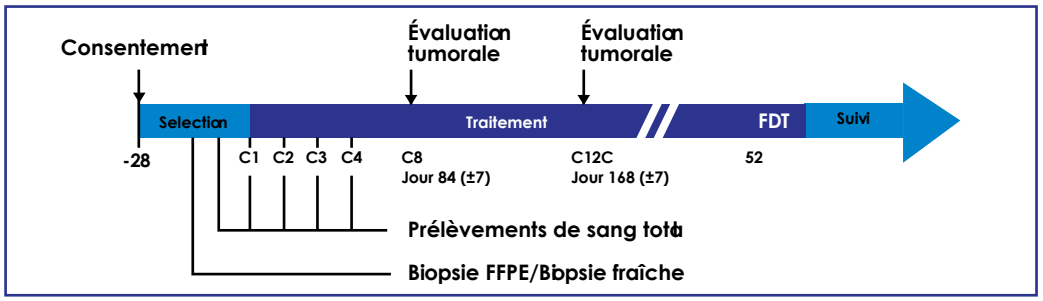


Figure 17 : design de l'étude ACSé.

38 PATIENTS INCLUS DANS LA COHORTE « CANCER RARE DE LA TÊTE ET DU COU »

- 26 cancers de type sinonasal
- 12 cancers des glandes salivaires

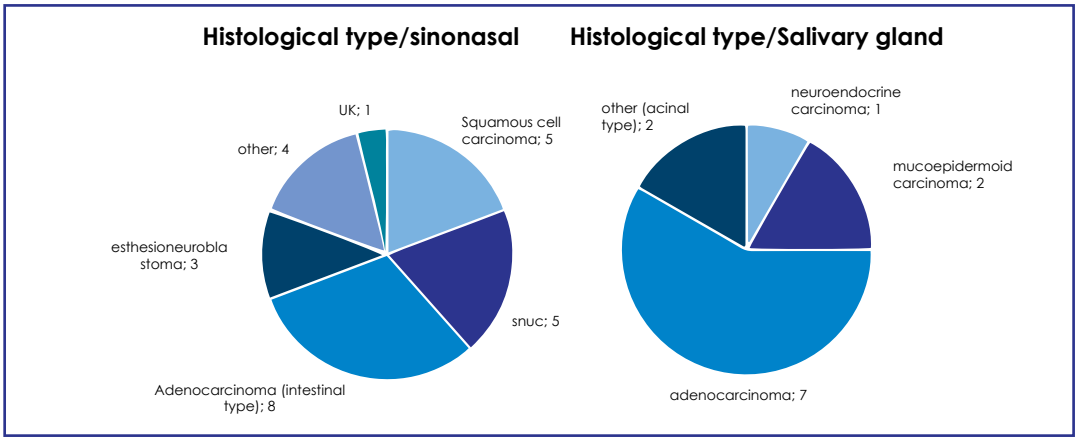


Figure 18 : profils des inclusions dans l'étude ACSé.

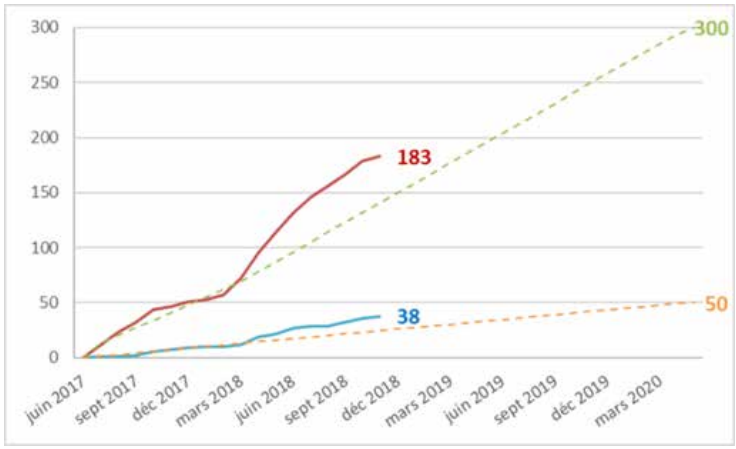


Figure 19 : inclusions dans l'étude ACSé.

TOPNIVO

CAROLINE EVEN

Étude de phase II de tolérance du nivolumab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN), en rechute et/ou métastatique, et réfractaires aux sels de platine

Schéma : nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines, traitement jusqu'à progression de la maladie confirmée selon les critères iRECIST (iCPD)

Population cible : patients souffrant d'un SCCHN, en rechute et/ou métastatique, réfractaires aux sels de platine

Objectifs : estimer la fréquence des effets indésirables d'intérêt (EII) de grade élevé (grade 3-5 selon le CTCAE v4.0) chez les patients atteints d'un SCCHN en rechute et/ou métastatique, réfractaires aux sels de platine, éligibles pour une monothérapie par nivolumab.

Statut des inclusions : recrutement terminé en novembre 2018 avec 353 patients inclus.

COPANLISIB

CHRISTOPHE LE TOURNEAU

Essai de phase Ib/II du copanlisib, un inhibiteur sélectif de PI3K, en association avec le cetuximab, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute et/ou métastatique.

SCHÉMA

Phase Ib :

- Copanlisib à une dose initiale de 45 mg (suivie par des doses croissantes – 60 mg – ou des doses décroissantes – 30 mg – en fonction de l'apparition d'une TLD) à J1, J8 et J15 de chaque cycle de 4 semaines.
- Cetuximab à une dose initiale de 400 mg/m² (première dose), suivie par des doses de 250 mg/m² administrées par intraveineuse à raison d'une fois

par semaine (J1, J8, J15, J22), une heure après l'administration du copanlisib.

Phase II :

- copanlisib à la RP2D, à J1, J8 et J15 de chaque cycle de 4 semaines ;
- cetuximab à une dose initiale de 400 mg/m² (première dose), suivie par des doses de 250 mg/m² administrées par intraveineuse à raison d'une fois par semaine (J1, J8, J15, J22), une heure après l'administration du copanlisib.

Population cible : patients avec HNSCC en rechute et/ou métastatique après cetuximab et platine.

OBJECTIFS

Phase I : déterminer la DMT et la RP2D de l'association copanlisib + Cetuximab.

Phase II : déterminer l'efficacité de l'association à la RP2D (PFS à 16 *weeks*).

Statut des inclusions : 11/32 au 12 février 2019.

EORTC 1206

CLAIRE JOUFFROY[1]

PROMOTEUR INTERNATIONAL : EORTC (Unicancer H&N Group est le coordinateur France) (eortc1206@unicancer.fr)

MÉDECINS COORDONNATEURS :

- Dr. Lisa Licitra (coordinateur international) ;
- Dr. Frédéric Rolland (coordinateur France), ICO, St Herblain.

A randomised phase II study to evaluate the efficacy and safety of chemotherapy (CT) vs androgen deprivation therapy (ADT) in patients with recurrent and/or metastatic, androgen receptor (AR) expressing, salivary gland cancer (SGCs).

Indication : patients avec cancers des glandes salivaires (exclusivement les sous-types : carcinome des canaux salivaires et adénocarcinomes sans autre indication) en rechute et/ou métastatique et exprimant des récepteurs aux androgènes.

Méthodologie : étude multicentrique, en ouvert, randomisée, de phase II.
Nombre de patients à inclure : 152 patients dans l'étude randomisée (76 par bras).

Nombre de centres participants : une dizaine en France.

Durée d'inclusion : 36 mois (1ère inclusion France le 10/02/17).

Objectifs : établir l'efficacité d'une déprivation androgénique chez des patients présentant un carcinome des canaux salivaires ou un adénocarcinome salivaire SAI, en rechute et/ou métastatique et exprimant des récepteurs aux androgènes.

La cohorte A inclut les patients naïfs de chimiothérapie et la mesure d'efficacité se fait sur la PFS.
La cohorte B inclut les patients pré-traités par chimiothérapie ; la mesure d'efficacité se fait sur le taux de réponse.

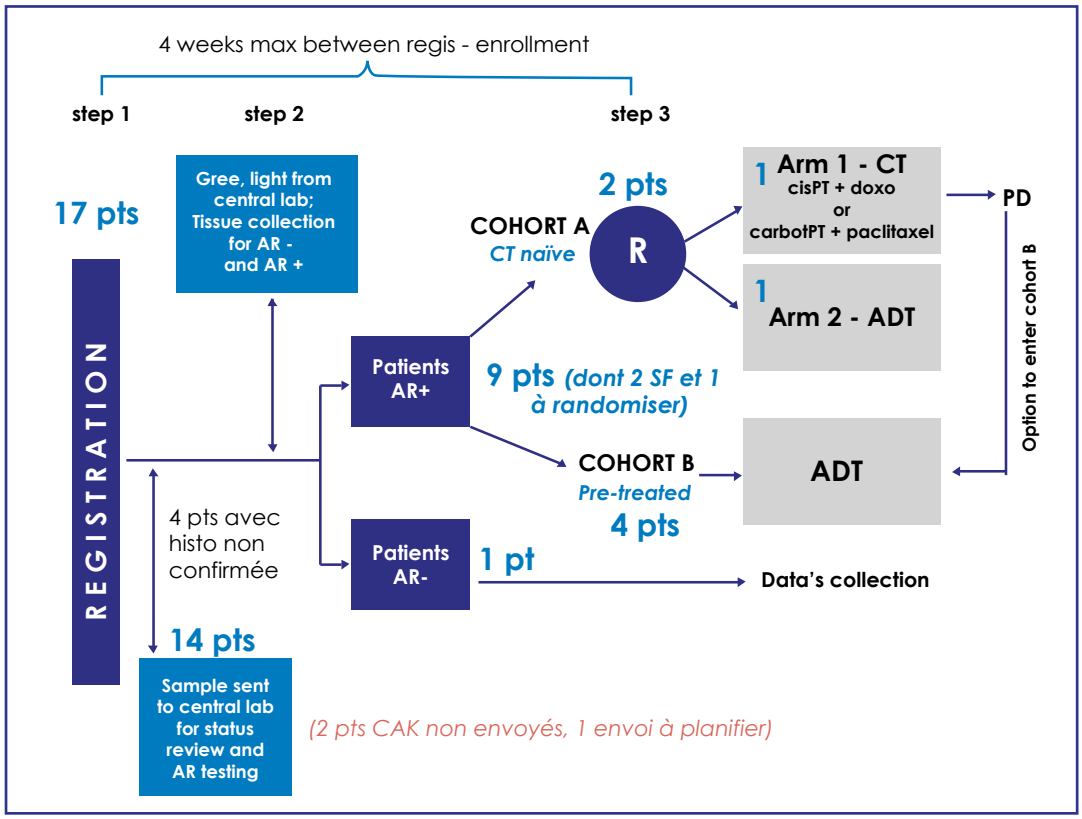
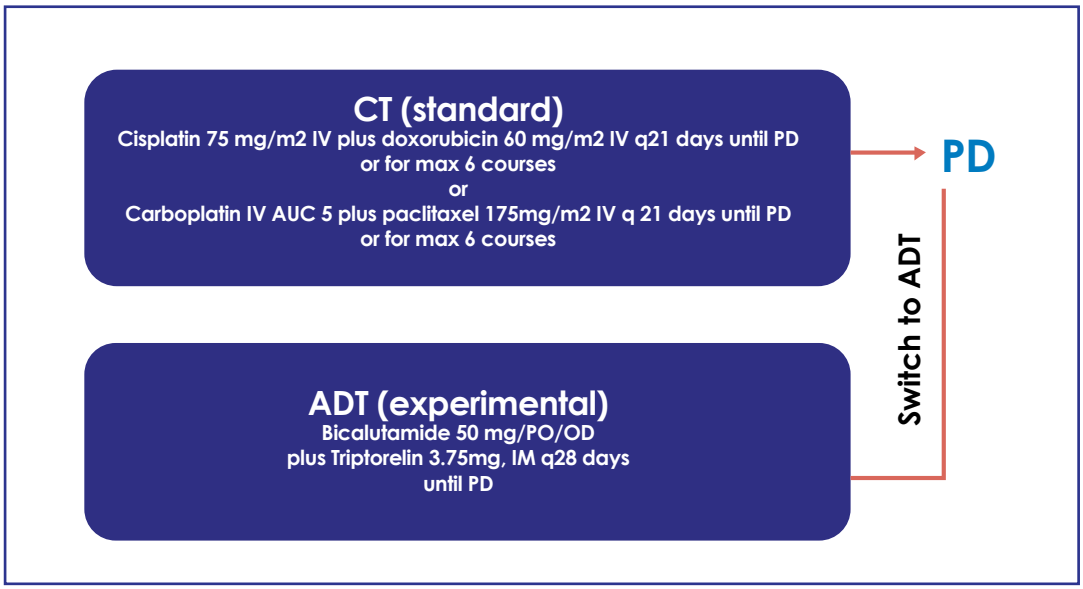


Figure 20 : schéma de l'étude.

1. Claire JOUFFROY
UNICANCER

contact
c-jouffroy@unicancer.fr



Sélection des centres investigateurs à l'aide du REFCOR pour assurer une couverture géographique optimale en France :

8 MEP réalisées et centres ouverts, 6 centres actifs
ICL, Nancy (Dr. Kaminsky), IUCT, Toulouse (Dr. Delord), ICO, Nantes (Dr. Rolland, coordinateur France), CAL, Nice (Pr. Guigay), IGR, Villejuif (Dr. Even), CHU, Bordeaux (Dr. Digue), Hôpital Tenon, Paris (Pr. Baujat), CHU Nantes (Pr. Malard).

Démarrage du recrutement en France en janvier 2017.

Recrutement à l'international :

	#Number of patients registered (Step 1)	#Number of patients centrally assessed (Step 2)	#Number of patients enrolled (Step 3)
Belgium	8	8	4
France	17	14	6
Germany	8	8	4
Greece	1	1	
Hungary	6	5	
Italy	26	26	20
Total	66	62	34

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

NIVO POSTOP

MORBIZE JULIERON[1]
YUNGAN TAO[2]
JEAN BOURHIS[3]

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 post-opératoire.
Phase III randomisée comparant en post-opératoire nivolumab-cisplatine-RT *versus* RT-cisplatine pour les carcinomes des VADS localement avancés à haut risque de rechute.

Une étude en co-promotion GORTEC-Unicancer

Le chef de projet au sein du GORTEC est **Gabriel WAKSI**
Direct : +33 (0)242 06 01 88
Mobile : +33(0) 785 293 799
Fax : +33 (0) 242 06 01 76
E-mail : gabriel.waksi@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.

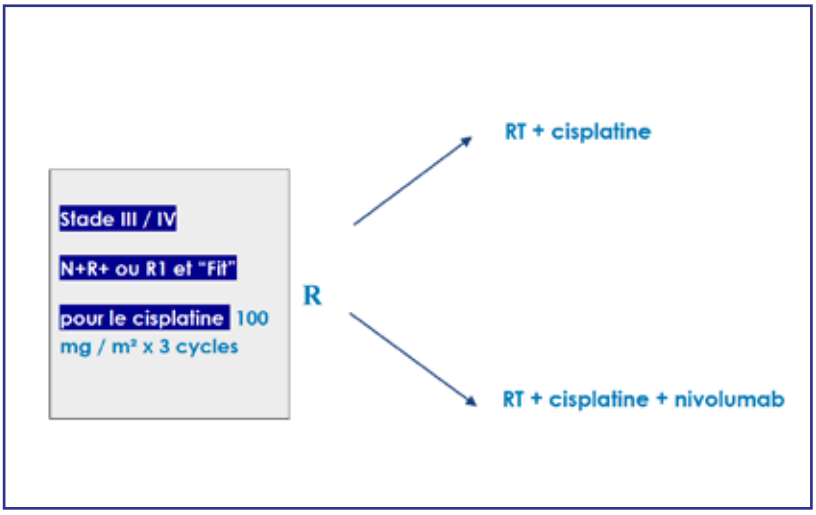
Rationnel

L'hypothèse est que nivolumab-cisplatine-RT sera supérieure au standard actuel cisplatine-RT chez les patients à haut risque de rechute

Critères d'inclusion

Les critères retenus permettent d'inclure les patients présentant un carcinome localement avancé des VADS opéré avec N+R+ et/ou R1 et qui peuvent recevoir du Cisplatine à 100 mg/m2 x 3 cycles.
Comment l'association nivolumab-cisplatine-RT est-elle tolérée ? Des données préliminaires avec nivolumab montrent que cet Ac n'augmente pas la toxicité de la radiothérapie associée au cisplatine.
Quelle est l'hypothèse statistique ?
Basé sur l'étude phase III post-opératoire récente de Harrington et al (JCO 2015), dans cette population, on attend surtout des fumeurs, p16- et un taux de DFS à 3 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 a-t-elle débuté ? En Novembre 2018 avec ouverture progressive des centres en début 2019, 27 patients ont été inclus



REWRITe

JOËL CASTELLI [1]

1. Joël CASTELLI
Oncologie Radiothérapie, RENNES

Contact :
j.castelli@rennes.unicancer.fr

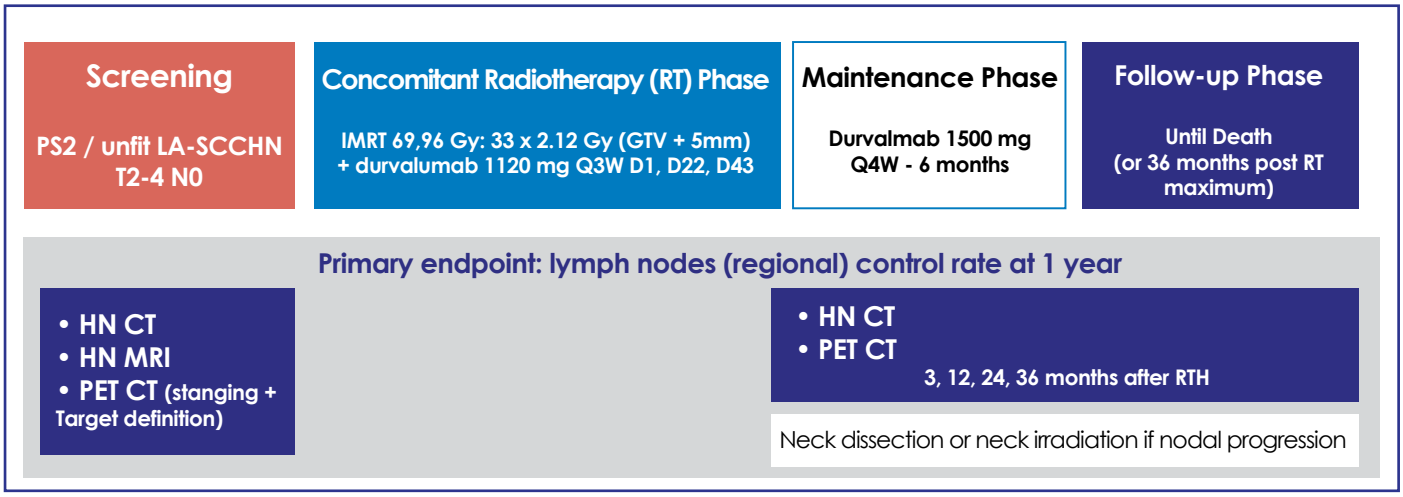
(**R**adioth**E**rapy **W**ithout p**R**ophylactic neck **I**rradiaTion in **H**ead and **N**eck **C**ancer)

L'essai REWRITe est un essai de phase II visant à évaluer le contrôle régional (cervical) d'un traitement par durvalumab associé à une radiothérapie du site tumoral et du 1er relais ganglionnaire (sans irradiation prophylactique cervicale) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde N0 de la tête et du cou.
Actuellement, de large volume d'irradiation prophylactique sont utilisés dans la prise en charge des cancers ORL, alors que la grande majorité des récidives dans les carcinomes de la tête et du cou traités par RT se produisent principalement (> 90%) dans la zone à forte dose et non pas dans la région prophylactique du cou. Ce modèle d'irradiation prophylactique large a été construit alors que les techniques d'imagerie n'étaient pas aussi performantes qu'actuellement. Il est intéressant de noter que dans d'autres types de cancers lymphophiles tels que le lymphome ou le cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) présentant un risque élevé d'envahissement ganglionnaire microscopique, il a été démontré que l'absence d'irradiation prophylactique ganglionnaire n'influençait pas la réponse au traitement.
Ces grands volumes d'irradiation sont par ailleurs à l'origine d'une augmentation de la toxicité et d'une diminution de la réponse immunitaire. Dans le même temps, le blocage de l'interaction PD1 avec ses ligands PD-L1

ou PD-L2 peut réactiver la surveillance immunitaire et susciter une activité antitumorale, comme le suggèrent les principaux signes d'activités cliniques récemment observées pour le SCCHN en rechute/ métastatique utilisant plusieurs anticorps qui bloquent la voie PD1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab ...). Ceci suggère qu'un traitement sans irradiation prophylactique associé à une immunothérapie pourrait être sûre et ne pas générer de risque substantiel pour les patients.

L'hypothèse de l'étude est que l''association du durvalumab à une RT limitée au site tumoral et au premier niveau ganglionnaire cervical adjacent devrait permettre d'obtenir un taux de contrôle régional (cervical) similaire au traitement standard par RT incluant une irradiation cervicale prophylactique large (récidive régionale < 10 %). Cette étude multicentrique monobras de phase II inclura 73 patients avec un SCCHN précoce (T1-T2 N0) ou localement avancé (T3-4 N0), histologiquement prouvé et non préalablement traité. Tous les patients seront suivis jusqu'au décès ou au moins 36 mois après la fin de RT. Les principaux critères d'inclusion sont un PS 0-2, une contre-indication à un traitement par radiochimiothérapie ou par cetuximab+ radiothérapie, une lésion T1-T2 N0 ou un T3-T4 N0 pour lequel une irradiation cervicale grand champ ne serait pas appropriée du fait de l'âge, et/ou d'une condition fragile (PS2).

69,9 Gy seront délivrés en 33 fractions de 2,12 Gy, associée à une immunothérapie par durvalumab, traitement qui sera ensuite poursuivi en maintenance pendant 6 mois. Le critère de jugement principal est le contrôle ganglionnaire régional à 1 an. Douze centres sont prévus, avec une ouverture prévue pour le premier semestre 2019.



1. Jérôme FAYETTE
Oncologie Médicale, LYON

Contact :
jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

FRAIL IMMUNE

JÉRÔME FAYETTE[1]

Essai de phase II multicentrique, prospectif monobras évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association durvalumab, carboplatine et paclitaxel en 1ère ligne de cancers ORL métastatiques ou récidivants inéligibles au cisplatine.

Schéma : carbo AUC2 et paclitaxel 80 mg/m2 J1 J8 J15, 4 cycles de 28 jours

Durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines, 1 an.

Population cible : L1, non éligibles au platine : >70 ans ou clairance entre 30 et 60 ml/min ou comorbidité sévère. Deux cohortes : les PS 0-1 et les PS2.

Objectifs : atteindre OS à 1 an de 65% dans la cohorte PS0-1 et 35% dans la cohorte PS2.

TPFM

JÉRÔME FAYETTE[1]

Essai de phase II multicentrique, randomisé, non comparatif testant l'efficacité et la tolérance d'une adaptation du schéma d'administration du TPF (TPFm) qui soit moins toxique et tout aussi efficace.

Schéma
TPF : Cisplatine 75 mg/m2 J1, docetaxel 75 mg/m2 J1, 5FU 750 mg/m2/j de J1 à J5 ; 3 cycles de 21 jours.
TPFm : Cisplatine 40 mg/m2 J1, docetaxel 40 mg/m2 J1, 5FU 1000 mg/m2/j de J1 à J2 ; 6 cycles de 14 jours

Population cible : patients de PS 0-1, éligibles au cisplatine et chez lesquels a été décidé en RCP une chimiothérapie d'induction.

Objectifs : montrer qu'on est moins toxique et que les taux de réponses restent similaires

Ouverture prévue au premier semestre 2019.
Vous pouvez participer pour le succès de cet essai.

CONFÉRENCE INVITÉE

ROGER SUN [1]

Applications potentielles de l'Intelligence artificielle en imagerie ORL

L'application de l'intelligence artificielle sur des données d'imagerie médicale pour développer de nouveaux biomarqueurs est une discipline récente et extrêmement prometteuse. Cette approche, appelée aussi radiomique, consiste en la traduction informatique des examens d'imagerie standard tels que les scanners, IRM ou PET en nombreuses variables quantitatives complexes afin d'identifier de façon objective les caractéristiques de l'image associées à la composition cellulaire et moléculaire des tissus, par des méthodes d'intelligence artificielles (*machine learning ou deep learning*) [1–3]. Cette approche présente plusieurs avantages : (i) elle est non-invasive, (ii) elle évalue la tumeur et son micro-environnement dans sa globalité, caractérisant ainsi son hétérogénéité spatiale, et (iii) peut être répétée dans le temps, permettant d'appréhender les modifications tout au long de l'histoire de la maladie et de la séquence thérapeutique. Dans le domaine de l'ORL en particulier, plusieurs études ont ainsi montré que des signatures radiomiques pouvaient être des facteurs pronostiques de survie [5,6] ou associés avec le statut HPV des tumeurs [7,8]. D'autres applications possibles pourraient être l'adaptation de la dose de radiothérapie (*dose painting*) en fonction des régions à risque déterminées par analyse radiomique [9,10] ou la prédiction des réponses aux traitements par immunothérapies (**figure 15**) [11]. Pour ce dernier point, une étude radiomique est d'ailleurs prévue dans les essais du GORTEC évaluant les combinaisons de radiothérapie immunothérapie en ORL. Au total, l'application de l'intelligence artificielle en ORL, en particulier en imagerie, est très prometteuse, mais il faut toutefois garder à l'esprit que des études méthodologiquement rigoureuses et des validations prospectives sont encore nécessaires avant de pouvoir utiliser ces techniques en routine en vue d'une médecine de précision [4].

Références:

1. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology 2015; : 151169.
2. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28168275 (accessed Feb 26, 2017).
3. Reuzé S, Schernberg A, Orlhac F, et al. Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges. Int J Radiat Oncol • Biol • Phys 2018; 102: 1117–42.
4. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. Lancet Oncol 2017; 18: e266–73.
5. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. Nat Commun 2014; 5: 4006.
6. Parmar C, Grossmann P, Rietveld D, Rietbergen MM, Lambin P, Aerts HJWL. Radiomic Machine-Learning Classifiers for Prognostic Biomarkers of Head and Neck Cancer. Front Oncol 2015; 5. DOI:10.3389/fonc.2015.00272.
7. Ou D, Blanchard P, Rosellini S, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status. Oral Oncol 2017; 71: 150–5.
8. Fujita A, Buch K, Li B, Kawashima Y, Qureshi MM, Sakai O. Difference Between HPV-Positive and HPV-Negative Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancer: Texture Analysis Features on CT. J Comput Assist Tomogr 2016; 40: 43–7.
9. Shiradkar R, Podder TK, Algohary A, Viswanath S, Ellis RJ, Madabhushi A. Radiomics based targeted radiotherapy planning (Rad-TRaP): a computational framework for prostate cancer treatment planning with MRI. Radiat Oncol Lond Engl 2016; 11. DOI:10.1186/s13014-016-0718-3.
10. Sun R, Orlhac F, Robert C, et al. In Regard to Mattonen et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 95: 1544.
11. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. Lancet Oncol 2018; 0. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30413-3.

1. Roger SUN

Contact :
roger.sun1988@gmail.com

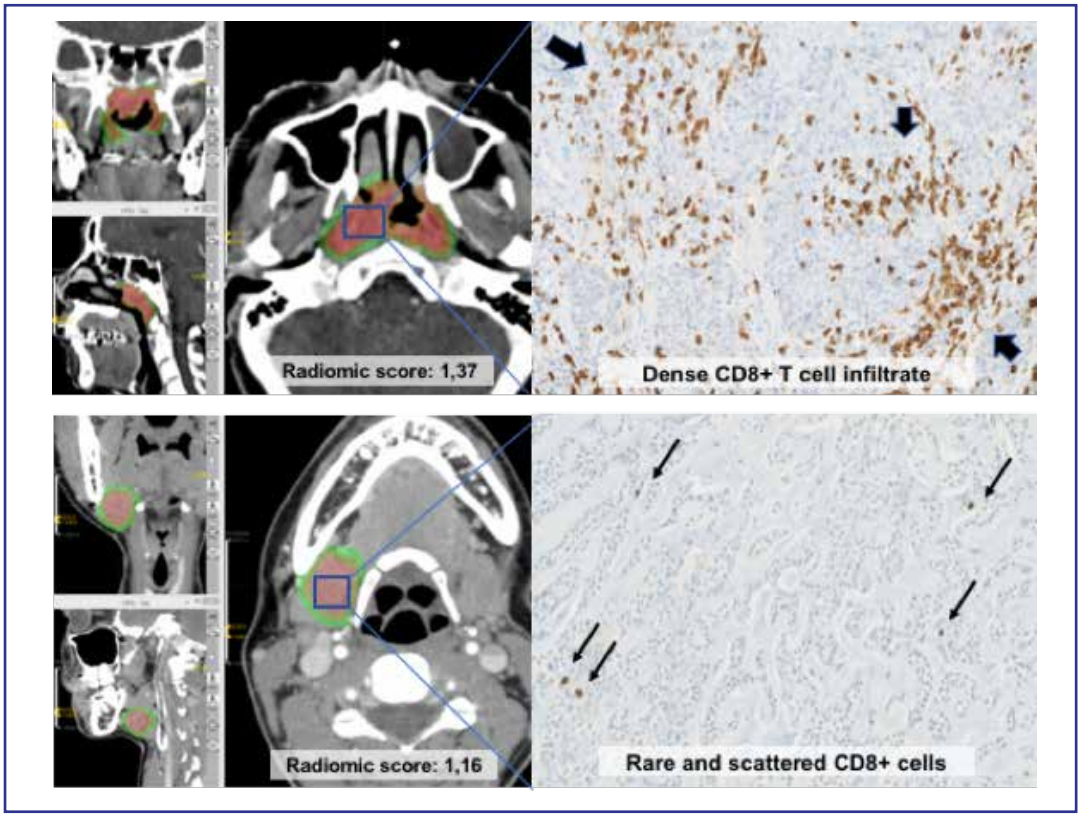


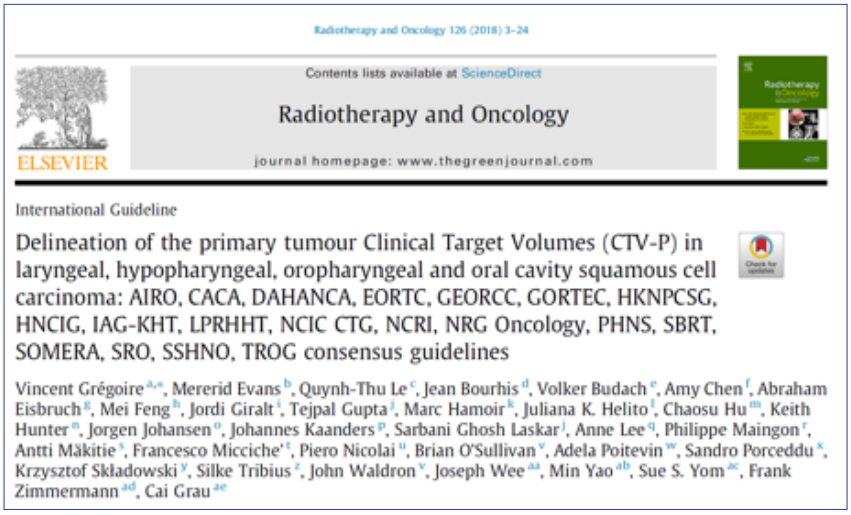
Figure 21 : estimation de l'infiltration lymphocytaire CD8 par imagerie scannographique pour l'analyse radiomique à gauche. Correspondance avec l'évaluation des lymphocytes par immunohistochimie (flèches brunes). Le score radiomique est proportionnel à l'infiltration lymphocytaire élevée. Lancet Oncol. 2018 Sep;19(9):1180-1191.

ANALYSE ET COMMENTAIRES DES GUIDELINES DE CONTOURAGE

1. Michel LAPEYRE
Oncologie Radiothérapie, Clermont-Ferrand

Contact
michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr

MICHEL LAPEYRE[1]



Radiotherapy and Oncology 126 (2018) 3–24

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

International Guideline

Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines

Vincent Grégoire [a,*], Mererid Evans [b], Quynh-Thu Le [c], Jean Bourhis [d], Volker Budach [e], Amy Chen [f], Abraham Eisbruch [g], Mei Feng [h], Jordi Giralt [i], Tejpal Gupta [j], Marc Hamoir [k], Juliana K. Helito [l], Chaosu Hu [m], Keith Hunter [n], Jorgen Johansen [o], Johannes Kaanders [p], Sarbani Ghosh Laskar [j], Anne Lee [q], Philippe Maingon [r], Antti Mäkitie [s], Francesco Micciche' [t], Piero Nicolai [u], Brian O'Sullivan [v], Adela Poitevin [w], Sandro Porceddu [x], Krzysztof Składowski [y], Silke Tribius [z], John Waldron [v], Joseph Wee [aa], Min Yao [ab], Sue S. Yom [ac], Frank Zimmermann [ad], Cai Grau [ae]

La mise en place de la radiothérapie avec modulation d'intensité des cancers des VADS a imposé de définir des volumes cibles précis. Pour les aires ganglionnaires un consensus international a été établi [1,2]. Cependant pour le volume tumoral (CTV P), aucun consensus international jusqu'à présent n'avait été publié. Malgré la présence de référentiel propre à chaque institution, la délimitation des volumes reste très hétérogène avec des variations inters observateurs parfois importantes [3]. Plusieurs propositions de référentiels sont utilisées en routine [4–6]. Elles sont basées le plus souvent sur le concept anatomique qui définit les zones à traiter selon l'expansion des cancers en respectant les barrières anatomiques et les zones d'infiltrations préférentielles. Cela demande une connaissance précise de l'histoire naturelle des cancers et de la radioanatomie de la région de la tête et du cou.

Dans un but d'harmonisation, V. Grégoire *et al.* [7] ont proposé une délinéation des CTV tumoraux (CTV P) à partir du concept géométrique défini par le *Danish Head and Neck Cancer Group* (DAHANCA) [8]. Cela consiste en une standardisation du CTV P en proposant des marges d'expansion géométriques par rapport aux GTV avec des marges au maximum de 10 mm voire 15 mm pour l'hypopharynx dans le sens craniocaudale. Ces marges sont réduites ou étendues selon le concept anatomique. Elles ont été établies à partir de données anatomopathologiques post-opératoires [7].

L'auteur précise que ces recommandations nécessitent un examen clinique préalable au nasofibroscope par le radiothérapeute (ou l'utilisation de photos si l'examen est impossible), un examen sous anesthésie générale avec des photos ou un schéma, une imagerie scannographique ou IRM de moins de quatre semaines et un TEP scanner éventuel. Il illustre chaque situation à partir des localisations, sous localisations et du stade T de la classification TNM. Il définit un CTV P1 recevant la forte dose avec une marge de 5 mm autour du GTV et un CTV P2 à 10 mm (5 + 5) du GTV recevant la dose prophylactique (15 mm en craniocaudal pour l'hypopharynx).

Il souligne que ces recommandations ne peuvent pas être utilisées en post-opératoire, ni après chimiothérapie d'induction, ni dans le contexte de réirradiation. Il propose également que dans certaines situations de petites tumeurs T1, le CTV P1 soit délinéé sans CTV P2. Il indique également que chaque situation doit être adaptée au cas par cas.

Commentaires :

Le consensus publié par V. Grégoire *et al.* [7] est une réelle avancée par l'uniformisation des pratiques. Du fait de cette approche rigoureuse et systématique, la détermination du CTV P est réalisée de façon reproductible et plus aisée que par la méthode anatomique d'emblée.

Cependant il y a certaines limites. L'utilisation de la méthode géométrique est assez récente et le recul est insuffisant pour valider ces données. Peu d'études ont rapporté jusqu'à présent les résultats de cette approche sur le plan clinique.

Ruta Zukaukaite *et al.* [9] ont rapporté l'expérience de trois centres danois dont deux utilisaient le concept géométrique. Ils ont étudié 119 patients avec récidive tumorale sur 1576 traités en intention curative. La méthodologie comportait un recalage d'image de la récidive sur le scanner dosimétrique. Il était créé un « point d'origine » située au barycentre de la récidive. La distance entre le « point d'origine » de la récidive et le bord du GTV T du scanner dosimétrique initial était mesurée. Il y avait 49% des récidives qui se trouvaient hors du GTV T, 17% hors de l'isodose 95% et 24% étaient à plus de 1 cm du bord du GTV T.

Il y a donc probablement des extensions péritumorales qui étaient au-delà des 10 mm (distance préconisée pour créer le CTV P2).

Un des arguments pour proposer une distance de 10 mm au-delà du GTV pour créer le CTV P2 a été définie à partir de plusieurs études portant sur l'analyse des extensions microscopiques sur de pièce opératoire [7]. Dans la littérature, peu d'études anatomopathologiques font état de la distance d'infiltration autour du GTV sur des pièces opératoires pour estimer l'extension microscopique des tumeurs. Cinq études publiées de 1969 à 2014 ont été rapportées avec un effectif variable (de 10 à 57 patients) [10–14]. Il s'agissait principalement de tumeur de la cavité buccale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx. Les principaux chiffres permettaient de constater des extensions maximales à 18 mm pour les cancers de la langue et 20 mm pour les cancers de l'hypopharynx. Dans 95% des cas, les extensions se trouvaient dans une distance de moins de 15 mm pour l'hypopharynx et de 4 à 12 mm pour la langue. Pour certains, il n'y avait pas de corrélation avec la taille tumorale. En revanche il n'était pas reporté la rétraction des pièces opératoires qui est estimée entre 10 à 25% selon la taille des lésions et leur localisation [15–19]. Plus les tumeurs sont petites, plus elles ont tendance à la rétraction et il y a certaines localisations où la rétraction est plus importante que d'autres comme dans la face interne de joue et la langue [15–19].

Il est donc très probable que la distance de 10 mm pour créer le CTV P2 soit insuffisante pour une proportion non négligeable de patient.

Il paraît acceptable que pour être didactique, le consensus soit une base de réflexion pour proposer une délinéation d'un cas «idéal». En effet, il semble difficile à généraliser pour toutes les localisations car il existe de nombreux cas particuliers comme certaines sous

localisations plus complexes qui ne sont pas abordées (exemple du carcinome de la face interne de joue qui a tendance à infiltrer la joue facilement et dans certaines situations donner des extensions en postero-supérieure vers la fosse infratemporale).
Concernant le traitement des tumeurs T1 avec uniquement la délinéation du CTV P1, le risque de récidive locale reste à évaluer en particulier pour le pharynx. Cela ne peut pas être une proposition standard exceptée pour les tumeurs du plan glottique.
À propos de la méthodologie sur l'obtention du consensus, cela manque de détails. De nombreux groupes sont signataires. Cependant il est probable que le taux d'accord et de désaccord n'ait pas eu lieu. Aucun résultat n'est fourni à ce sujet comme cela est rapporté dans le consensus international sur la délinéation des cancers du nasopharynx [20]. Le consensus a été probablement soumis pour validation à des experts de groupes coopérateurs spécialisés dans les cancers de la tête et du cou. Si cela est le cas, il s'agit plutôt d'un avis d'expert.
En conclusion, le consensus d'experts internationaux publié par V. Grégoire et al. [7] permet d'apporter une rigueur dans la délinéation des CTV tumoraux. Il permet de réduire les variations inters observateur et améliore la qualité de la délinéation. Les marges proposées du GTV au CTV P2 de 10 mm sont probablement un peu courtes. L'utilisation en routine du concept géométrique doit être complétée de façon indispensable par le concept anatomique permettant d'élargir ce volume microscopique aux zones à risque et probablement réduire les régions de sous dosage.
Cela permet également d'éviter le risque de tomber dans une forme de simplicité de délinéation en ajoutant 5 + 5 mm au GTV sans réflexion, ce qui n'est pas la position décrite dans le consensus.
Lors de la délinéation du CTV P2, il faut cependant mettre en balance l'élargissement des volumes et les risques de complications en particulier les plus sévères qui sont la dysphagie tardive avec sonde entérale liée à l'irradiation des muscles constricteurs du pharynx et les radionécroses mandibulaires liées à la dose délivrée à la mandibule.
Enfin proposer une délinéation du CTV P1 sans CTV P2, expose un risque de récidive qui n'est, à ce jour, non déterminé et ne peut être proposé en routine.
Après la publication de ce consensus, une lettre à l'éditeur [21] et un commentaire [22] ont été publiés.
À l'issue de l'exposé lors de la réunion du GORTEC, il a été retenu de réaliser un questionnaire au sein du groupe pour apporter un taux d'accord et de désaccord sur chaque proposition avec commentaires et ainsi préciser le degré d'adhésion au consensus international par les membres du groupe.

Références :

1. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. Radiother Oncol. avr 2006;79(1):15-20.
2. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol. janv 2014;110(1):172-81.
3. Hong TS, Tomé WA, Harari PM. Heterogeneity in head and neck IMRT target design and clinical practice. Radiother Oncol. avr 2012;103(1):92-8.
4. Lapeyre M, Bailly C, Toledano I, Montalban A, Russier M. [Hypopharynx and larynx cancers: propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes (lymph nodes excluded)]. Cancer Radiother. nov 2010;14 Suppl 1:S43-51.
5. Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, et al. [Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded)]. Cancer Radiother. juin 2005;9(4):261-70.
6. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. Semin Radiat Oncol. juill 2002;12(3):238-49.
7. Grégoire V, Evans M, Le Q-T, Bourhis J, Budach V, Chen A, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol. 2018;126(1):3-24.
8. Hansen CR, Johansen J, Samsøe E, Andersen E, Petersen JBB, Jensen K, et al. Consequences of introducing geometric GTV to CTV margin expansion in DAHANCA contouring guidelines for head and neck radiotherapy. Radiother Oncol. 4 oct 2017;
9. Zukauskaite R, Hansen CR, Grau C, Samsøe E, Johansen J, Petersen JBB, et al. Local recurrences after curative IMRT for HNSCC: Effect of different GTV to high-dose CTV margins. Radiother Oncol. 2018;126(1):48-55.
10. Ho CM, Ng WF, Lam KH, Wei WJ, Yuen AP. Submucosal tumor extension in hypopharyngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. sept 1997;123(9):959-65.
11. Hiroto I, Nomura Y, Sueyoshi K, Mitsuhashi S, Ichikawa A. Pathological studies relating to neoplasms of the hypopharynx and the cervical esophagus. Kurume Med J. 1969;16(3):127-33.
12. Fleury B, Thariat J, Barnoud R, Buiret G, Lebreton F, Bancel B, et al. [Microscopic extensions of head and neck squamous cell carcinomas: impact for clinical target volume definition]. Cancer Radiother. nov 2014;18(7):666-71.
13. Campbell S, Poon I, Markel D, Vena D, Higgins K, Enepekides D, et al. Evaluation of microscopic disease in oral tongue cancer using whole-mount histopathologic techniques: implications for the management of head-and-neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 févr 2012;82(2):574-81.
14. Yuen PW, Lam KY, Chan AC, Wei WI, Lam LK. Clinicopathological analysis of local spread of carcinoma of the tongue. Am J Surg. mars 1998;175(3):242-4.
15. Umstattd LA, Mills JC, Critchlow WA, Renner GJ, Zitsch RP. Shrinkage in oral squamous cell carcinoma: An analysis of tumor and margin measurements in vivo, post-resection, and post-formalin fixation. Am J Otolaryngol. déc 2017;38(6):660-2.
16. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. J Surg Oncol. 1 août 2005;91(2):131-3.
17. Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, Robinson RA, Hoffman HT. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. Head Neck. juill 1997;19(4):281-6.
18. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, Takes RP, Silver CE, Westra WH, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. Head Neck. sept 2013;35(9):1362-70.
19. El-Fol HA, Noman SA, Beheiri MG, Khalil AM, Kamel MM. Significance of post-resection tissue shrinkage on surgical margins of oral squamous cell carcinoma. J Cranio-Maxillo-fac Surg. mai 2015;43(4):475-82.
20. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2018;126(1):25-36.
21. Yuce Sari S, Yeginer M, Cengiz M. A long-awaited guideline for the delineation of primary tumor in head and neck cancer, and a few concerns about it. Radiother Oncol. 2018;127(3):507.
22. Beadle BM, Anderson CM. CTV Guidance for Head and Neck Cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 mars 2018;100(4):903-5.

VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

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

Contact :
pointr_y@yahoo.fr

La veille bibliographique a porté sur la question de la désescalade thérapeutique dans les cancers de l'oropharynx HPV+ avec les publications récentes des essais DESECALATE et du RTOG 1016.

Radiothérapie avec cisplatine ou cetuximab dans les cancers de l'oropharynx de bas risque HPV positifs (De-ESCALaTE HPV) : essai ouvert de phase 3 contrôlé et randomisé
Hisham Mehanna, et al. *Lancet*. 2018 Nov 15. pii: S0140-6736(18)32752-1

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

L'incidence des cancers de l'oropharynx liés à l'HPV est en augmentation rapide. Le cetuximab, anti-EGFR, est ici proposé comme une désescalade thérapeutique comparé au cisplatine afin de réduire la toxicité, sans données comparatives randomisées comparant les deux traitements systémiques en association à la radiothérapie.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de phase III multicentriques (32 centres dont 30 au Royaume-Uni) incluant des patients d'au moins 18 ans atteints d'un cancer de HPV positif de l'oropharynx de bas risque (non-fumeurs ou sevrés à moins de 10 paquets-années), pouvant être randomisés en 1:1 pour recevoir une radiothérapie (70 Gy en 35 fractions) en association soit au cisplatine 100 mg/m² aux J1-J22 et J43, soit du cetuximab 400 mg/m² en dose de charge suivi de 7 injections hebdomadaires à 250 mg/m². L'objectif principal était l'évaluation de la toxicité sévère (grade 3 à 5) à 24 mois de la fin du traitement. Les critères secondaires étaient : toxicité aiguë sévère à 3 mois, Toxicité aiguë tardive à 3 mois ou plus, Qualité de vie selon EORTC QLQC30 et HN35, la xérostomie, la survie globale et la survie sans progression, le ratio coût/efficacité.

RÉSULTATS

Entre Novembre 2012 et Octobre 2016, 334 patients ont été inclus avec 166 dans le bras cisplatine et 168 dans le bras cetuximab, sans déséquilibre entre les 2 bras. L'âge médian était de 67 ans avec 80% d'hommes. Il y avait 65% de T1/T2 et 76% de N2/N3. La radiothérapie a été délivrée en totalité pour 96% des patients. Les 3 cycles de cisplatine ont été administrés pour 38% des patients, et 51% en ont reçu deux ; avec 84% des patients ayant reçu au moins 200 mg/m². Les 8 cycles de cetuximab ont été administrés à 79% des patients. A 24 mois, les taux globaux de toxicité (aigues et sévères) n'étaient pas différents entre les 2 bras : nombre médian d'évènements par patients de 4,8 [IC95% 4,2–5,4] avec le cisplatine *versus* 4,8 [4,2–5,4] avec le cetuximab ; p = 0,98. A 24 mois, le taux global de toxicité tous grades confondus n'était pas différent entre les 2 bras : nombre médian d'évènements par patients de 29,2 [IC95% 27,3–31,0] avec le cisplatine *versus* 30,1 [IC95% 28,3–31,9] avec le cetuximab ; p = 0,49). Il existait par contre une différence significative concernant le taux de survie globale à 2 ans en faveur du cisplatine : 97,5% *versus* 89,4%, HR 5,0 [IC95% 1,7–14,7] ; p = 0,001) et sur le taux de rechute à 2 ans : 6,0% *versus* 16,1%, HR 3,4 [IC95% 1,6–7,2] ; p = 0, 0007).

ANALYSE

Comparé au schéma standard associant le cisplatine à la radiothérapie, le cetuximab ne réduit pas le taux de toxicités aiguës et tardives mais impacte négativement le contrôle local et la survie globale à 2 ans. Pour les patients éligibles au cisplatine et porteurs d'un cancer de l'oropharynx à bas risque HPV positif, cette molécule reste le standard.

Radiothérapie avec cetuximab ou cisplatine dans les cancers de l'oropharynx HPV positifs (NRG Oncology RTOG 1016) : essai randomisé, multicentrique, de non-infériorité
Maura L Gillison, et al. *Lancet*. 2018 Nov 15. pii: S0140-6736(18)32779

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

Les patients porteurs d'un cancer ORL lié à l'HPV ont une excellente survie lorsqu'ils sont traités par radiothérapie et cisplatine. Son remplacement par le cetuximab afin de garder une bonne efficacité tout en réduisant les toxicités reste une inconnue. Cette étude avait pour objectif de répondre à cette inconnue.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de phase III multicentriques (182 centres) de non infériorité incluant des patients porteurs d'un cancer de l'oropharynx HPV positif classés T1–T2, N2a–N3 M0 or T3–T4, N0–N3 M0 ; OMS 0 ou 1 ; âgés de plus de 18 ans. La randomisation était en 1:1 pour recevoir une radiothérapie accélérée en modulation d'intensité (70 Gy en 35 fractions mais en 6 semaines et 6 fractions par semaine) associée au cetuximab (400 mg/m² en dose de charge suivi de 7 injections hebdomadaires à 250 mg/m²) ou au cisplatine (100 mg/m² aux J1-J22). La randomisation était stratifiée sur les stades T et N, selon l'OMS et le statut tabagique (≤10 PA *versus* >10 PA).
L'objectif principal était la survie globale.

RÉSULTATS

Entre Juin 2011 et juillet 2014, 849 patients ont été inclus avec 424 dans le bras cisplatine et 425 dans le bras cetuximab, sans déséquilibre entre les deux bras. L'âge médian était de 58 ans avec 90% d'hommes. Il y avait 62% de T1/T2 et 86% de patients N2a-b-c. Un total de 9% de patients ont reçu les 2 cycles de cisplatine avec une dose médiane de 184,7 mg/m² et 85% des patients ont reçu les 7 injections de cetuximab.

La compliance à la radiothérapie était bonne. Après un suivi médian de 4,5 ans, l'association radiothérapie-cetuximab n'a pas montré de non-infériorité en termes de survie globale, HR 1,45 ; p = 0,5056. La survie globale à 5 ans dans le bras cetuximab était de 77,9% (IC95% 73,4–82,5) *versus* 84,6% (80,6–88,6) dans le bras cisplatine. La survie sans progression était significativement plus faible dans le bras cetuximab comparé au cisplatine ; HR 1,72 (IC95% 1,29–2,29 ; p = 0,0002) et le taux de rechute locorégionale plus important dans le bras cetuximab ; HR 2,05 (IC95% 1,35–3,10); Les toxicités aiguës modérées à sévères (77,4%, IC95% 73,0–81,5 *versus* 81,7%,IC95% 77,5–85,3 ; p = 0,1586) et tardives modérées à sévères (16,5%, IC95% 12,9–20,7 *versus* 20,4%, IC95% 16,4–24,8 ; p = 0,1904) étaient similaires entre les deux bras.

ANALYSE

Comparé au schéma standard associant le cisplatine à la radiothérapie, le cetuximab impacte négativement la survie globale et la survie sans progression. Pour les patients éligibles au cisplatine et porteurs d'un cancer de l'oropharynx HPV positif, cette molécule reste le standard.

PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue les **prévue les 20 et 21 Juin 2019** à **Lille**.
Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet (**www.gortec.fr**).

Transformer la prise
en charge des cancers
aujourd'hui et demain

MERCK

ENSEMBLE

poursuivons nos efforts pour toutes les personnes atteintes de cancer

www.merck.fr

FR/NONO/1018/0044