

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL



AVRIL
2020
Semestriel

NUMERO
20

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications

DOSSIER SPÉCIAL
Suivi des :
"Arrêts 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
Anne AUPERIN
Guillaume BERA
Julian BIAU
Pierre BOISSELIER
Christian BOREL
Jean BOURHIS
Joël CASTELLI
Alexandre COUTTE
Caroline EVEN
Jérôme FAYETTE
François Régis FERRAND
Joanne GUERLAIN
Philippe GORPHE
Sébastien GUIHARD
Joël GUIGAY
François JANOT
Michel LAPEYRE
Hervé LE CAER
Laurent MARTIN
Cécile MERTENS
Haitham MIRGANI
Cécile ORTHOLAN
Yoann POINTREAU
Frédéric ROLLAND
Xu Shan SUN
Yungan TAO
Stéphane TEMAM
Juliette THARIAT

Maquette
Marion SAVELLI

Imprimeur
INTERCOM Santé

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
L'intergroupe ORL et son conseil scientifique	p. 4
Corasso.org	p. 5
Actualités du GETTEC	p. 6
Suivi post-arrêt sur image	p. 8
Prochain RDV et photo du groupe	p. 9
Les essais terminés	p. 10
Essais ELAN FIT et UNFIT	p. 10
DEBID I143	p. 14
TREMPLIN	p. 15
TOPNIVO	p. 16
Les essais en cours	p. 17
Etude SALTORL	p. 17
STEREO-POST-OP	p. 18
REACH	p. 19
OMET	p. 20
SANTAL	p. 22
ADJORLI	p. 23
NIVO POSTOP	p. 24
Les nouveaux essais qui débutent	p. 25
REWRITE	p. 25
FRAIL-IMMUNE	p. 26
IMMUNE BOOST et PATHOS	p. 26
Veille bibliographique	p. 28
DOSSIER SPÉCIAL Suivis des : "Arrêts sur images"	p. 29



 Scannez-moi



ÉDITO

C'est déjà le 20^{ème} numéro du *Journal du GORTEC* et donc 10 ans d'existence !!!

Ce numéro fait suite à la dernière réunion des 12 et 13 décembre 2019 qui a eu lieu à Gustave Roussy avec malheureusement seulement 88 participants sur les 190 prévus suite aux grèves des transports.

Cette réunion a toutefois été un succès avec une excellente organisation et le soutien des équipes opérationnelles.

Un grand merci également 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 communiqués 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 incroyables. 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 dans un restaurant avec une dégustation œnologique. La réunion aura permis de revenir sur les essais terminés du groupe avec une année très riche, ceux en cours et à venir. Cette réunion a aussi été l'objet de la remise de, non pas un, mais deux prix GORTEC récompensant les travaux scientifiques du Dr Julian BIAU sur « Sélection et Délimitation des Volumes Cibles en Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité des Cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures » et du Dr Jennifer LE GUEVELOU KAMMERER (absente mais remplacée au pied levé par le Dr Audrey LASNE-CARDON) sur « Programme de collaboration médecin-patient appliquée à la recherche en cancérologie ORL, mon implication en tant que jeune médecin ».

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 translationnelle 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 Octobre 2020** 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 en décembre 2020.

Pour cette édition, vous ne retrouverez pas la « une » de couverture du concours « arrêt sur image » car il était en attente avant l'envoi en impression mais n'a plus été prioritaire dans le contexte du COVID-19, par contre, vous trouverez le suivi du précédent cas d'un patient inclus dans l'essai SANTAL à Caen (Pr Juliette Thariat).

Compte tenu de l'édition numéro 20 du journal, une rubrique thématique y est consacrée pour donner des nouvelles des patients ayant fait l'objet d'un « Arrêt sur image ».

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

La prochaine réunion est prévue à Nantes, les 18 et 19 juin 2020. Vous retrouverez au décours les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 21.

Bonne lecture.

Yoann POINTREAU

Oncologie Radiothérapie – Coordonnateur journal GORTEC
ILC-Institut inter-régional de Cancérologie-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,

Une magnifique réunion Intergroupe ! ... Pour ceux qui ont pu l'atteindre malgré les grèves ... ! Et un grand merci à Philippe Gorphe, Yun Gan Tao et Caroline Even et tous les collègues de l'IGR pour leur support dans l'organisation.

Tous ensemble nous poursuivons sur notre belle lancée associant le GORTEC, Unicancer, le GETTEC, le GERCOR et le Refcor, avec des taux d'inclusions en hausse dans une grande partie des essais.

Grâce à la précieuse contribution de chacun d'entre vous, et d'une équipe opérationnelle très dynamique et professionnelle, nous avons maintenant en place une plateforme exceptionnelle pour mener à bien les essais en cours et les futurs projets.

Un grand merci à tous et rendez-vous à notre prochaine réunion les 18 et 19 Juin 2020 à Nantes pour les 25 ans du GORTEC !

Jean Bourhis,
Président du GORTEC

Juliette THARIAT
Oncologie radio-
thérapie, Caen

Philippe GORPHE
Chirurgie ORL, Gustave
Roussy, Villejuif

Contacts :
juliette.thariat@gortec.fr,
Philippe.GORPHE@gustaveroussy.fr

L'INTERGROUPE ORL ET SON CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le conseil scientifique de l'Intergroupe ORL réunit les membres des groupes coopérateurs membres de l'Intergroupe : GORTEC, GETTEC, GERCOR, Unicancer Head & Neck, et depuis août 2018 le réseau national REFCOR. Ses réunions sont trimestrielles.

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.

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 CUISSOL**

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**
Oncologue Médical : **Benoist CHIBAUDEL**
Oncologue Médical : **Sebastien SALAS**
Oncologue Médical : **Amaury DASTE**
Radiothérapeute : **Florence HUGUET**

Statistique/méthodologie :

Anne AUPERIN, Laurent GIBBEL

Coodination CS : **Stéphanie ROY**

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

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

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

Depuis janvier 2020, le conseil scientifique comprend un membre de l'association CORasso, association de patients touchées par un cancer de la tête et du cou.

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.



Corasso, ça commence par la rencontre de deux patientes : Christine F et Sabrina L B. Deux jeunes femmes traitées pour un carcinome adénoïde kystique des glandes salivaires accessoires qui se croisent dans les couloirs de Gustave Roussy grâce à la bienveillance d'une aide-soignante. Elles feront leur parcours main dans la main, prenant soin l'une de l'autre, partageant leurs déboires thérapeutiques et leurs victoires contre la maladie. Forte de cette expérience partagée, c'est en 2014 qu'elles créent une association de patients sur les conseils du Dr François Janot.

C'est avec le soutien du Pr Juliette Thariat que Corasso voit le jour pour aider les patients atteints d'un cancer ORL rare. En 2016, la création d'un groupe d'échange sur Facebook permet aux malades et aidants de se soutenir, de partager leurs astuces du quotidien pour faire face aux séquelles esthétiques et fonctionnelles, souvent pesantes, rarement discrètes. Au fil des mois, des problématiques communes émergent. L'une d'entre elles retient particulièrement notre attention : nous sommes nombreuses à avoir été diagnostiquées pendant ou juste après notre grossesse. Une petite enquête. Une présentation au REFCOR. REFCORbirth était nait. Jennifer Le Guévelou mène l'étude ⁽¹⁾. Si vous avez des patientes concernées, c'est le moment de les intégrer.

Depuis, Corasso continue son petit bonhomme de chemin. Une campagne de communication ⁽²⁾ à vocation cathartique et informative, un brin

provocatrice, nous a propulsé ! Quoi ma Gueule ? il fallait oser... En moins d'un an, les bénévoles ont doublé, le nombre d'adhérents a été multiplié par 7 et les soutiens institutionnels, associatifs et financiers se sont développés.

Les sollicitations ont fusé de toute part pour participer à des tables rondes, intégrer des conseils scientifiques, animer des ateliers patients et soignants... et prochainement, pour notre expérience auprès d'internes dans le cadre d'une formation en radiothérapie tête et cou. Cerise sur le gâteau, alors que nous avons présenté 3 candidatures, Corasso a été primée 4 fois pour notre campagne Quoi ma Gueule ?

Cette dynamique nous a motivé à élargir notre champ d'action. Corasso a désormais vocation à soutenir et informer les personnes touchées par un cancer ou un cancer rare tête et cou. Quant à nos valeurs, elles restent bien ancrées : fédérer un maximum d'acteurs du système de santé dans une perspective de co-construction bienveillante pour améliorer la prise en charge globale des patients.

Références

1. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-REFCORBirth-etude-évaluant-la-survenue-de-cancers-de-la-tete-et-du-cou-pendant-la-grossesse>
2. <https://corasso.org/>



Juliette THARIAT
Oncologie
radiothérapie, Caen

Sabrina LE BARS
Présidente Corasso,

Contacts :
juliette.thariat@gortec.fr,
sabrina@corasso.org



ACTUALITÉS DU GETTEC

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 », « Chirurgie minimal-invasive / adénopathies prévalentes », « tumeurs multiples / sujets âgés » et « tumeurs de la cavité buccale/immunothérapie » 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 2020, les thématiques proposées actuellement sont les cancers des glandes salivaires et le bilan d'imagerie pré et post thérapeutique des tumeurs du larynx et de l'hypopharynx. Deux études sont proposées :

- prise en charge ganglionnaire des carcinomes parotidiens : étude prospective GETTEC SFCCF 2020 (A. Dupret-Boried, P. Mattei, S. Vergez)
- étude PART : place de la radiothérapie dans les adénomes pléomorphes récidivants, étude multicentrique SFCCF 2020 (J. Thariat, A. Lasne-Cardon).

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

ÉTUDES EN COURS ET À VENIR

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.

PETAL2 : programme d'éducation thérapeutique visant à l'amélioration de la qualité de vie des aidants et des patients laryngectomisés. (E. Babin)

Il s'agit d'un projet en 3 phases ayant obtenu deux PHRC (2012, 2018).

La première phase, dite pilote, avant comme principal objectif la création et la mise en place du programme PETAL dans le centre du coordonnateur de l'étude.

La deuxième phase correspond à la phase de réplification prospective interventionnelle. Elle vise à évaluer la qualité du programme et sa transférabilité dans trois autres centres.

La troisième phase correspond à la phase comparative. Elle correspond à une étude interventionnelle prospective et multicentrique (12 centres). Chacun de ces douze centres sera randomisé comme cas (programme PETAL) ou témoin (éducation habituellement pratiquée dans le centre). Le critère de jugement principal sera le score de l'échelle de Performance Status Scale For Head and Neck cancer patients évaluant la qualité de vie chez les patients atteints de cancer des VADS.

Toutes les informations sur www.petal.fr

CURVE : étude randomisée prospective multicentrique comparant la reconstruction par lambeau libre de péroné dans la reconstruction mandibulaire avec et sans planification pré opératoire dans les cancers de

la cavité orale et de l'oropharynx. (A. Bozec)

Cette étude a fait l'objet d'un PHRC 2019 avec acceptation de la lettre d'intention.

L'objectif principal de l'étude sera de comparer la qualité de vie des patients (oral health-related QoL) à un an de leur chirurgie chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale ou de l'oropharynx nécessitant une reconstruction par lambeau libre de fibula avec ou sans planification.

Les objectifs secondaires seront de comparer entre les deux groupes : temps entre la randomisation et la chirurgie, temps opératoire total et le temps d'ischémie, le taux de complications post opératoire immédiat et à long terme, les résultats fonctionnels, la réhabilitation prothétique, les résultats anesthésiques, morphologiques, la douleur et la qualité de vie.

La durée totale de l'étude par patient est évaluée à 14 mois, avec une période d'inclusion de 3 ans et un objectif d'inclusion de 132 patients.

Pour plus d'information : Alexandre.BOZEC@nice.univ-cancer.fr

Critères d'opérabilité T0-T2 N3 (F. Carsuzaa)

Après avoir réalisé une étude sur la prise en charge du primitif dans les carcinomes épidermoïdes T1-2 N3, nous nous sommes intéressés aux stratégies de prise en charge de l'adénopathie.

Il en ressort que la prise en charge dépend de l'opérabilité ganglionnaire. Or, dans la littérature, il n'est pas retrouvé de critères francs d'opérabilité d'une adénopathie N3.

Nous souhaiterions déterminer des critères forts d'opérabilité, afin de déterminer au mieux une stratégie de prise en charge des T0-2 N3.

Questionnaire listant différents critères d'opérabilité (pour lesquels il convient de tenir compte des possibilités de résecabilité, de la morbidité associée au geste et des possibilités de reconstruction) disponible dans un lien sur le site du GETTEC.

Florent Carsuzaa, Philippe Gorphe, Sébastien Vergez, Xavier Dufour, Juliette Thariat

Plus d'information: florent.carsuzaa@gmail.com

RCP NATIONALE RECONSTRUCTIONS COMPLEXES

En cancérologie des VADS, certains dossiers présentent des difficultés de choix en reconstruction (échec de premier ou plusieurs lambeau(x) libres, terrain complexe etc) pour lesquels il est utile d'avoir une concertation avec plusieurs interlocuteurs aguerris. Nous ne disposons pas toujours des différents experts au sein de nos centres.

Pour aider au choix décisionnel dans ces cas rares, nous avons mis en place une nouvelle RCP nationale reconstructions complexes en cancérologie des VADS.

Un quorum national d'une quinzaine d'experts a été identifié. Au moins 3 seraient connectés lors de chaque RCP.

Nous avons le support logistique du réseau de cancérologie Onco-occitanie. Mme Atika Ksakass,

assistante médicale – RCP recours, est en charge de cette nouvelle RCP. Chaque demandeur aura un accès dédié aux données de son patient. Mme Ksakass pourra aider à remplir les fiches RCP en ligne pour ceux qui en ont besoin.

La RCP aura lieu une fois par trimestre le mardi à partir de 17h30. Vous aurez également la possibilité de faire une requête de RCP additionnelle urgente, celle-ci sera réalisée dans les 10 jours maximum suivant votre demande.

La première RCP aura lieu le mardi 11 février 2020 à 17h30.

Pour toute demande d'avis merci d'adresser un mail à Mme Ksakass (atika.ksakass@onco-occitanie.fr) avec copie au Dr Dupret-Bories (dupret-bories.agnes@iuct-oncopole.fr) et au Pr Sébastien Albert (professeur.albert@gmail.com).

DEMI-JOURNÉE GETTEC QUALITÉ DE VIE

Malheureusement, nous avons été contraints d'annuler la demie journée **consacrée sur le thème de la qualité de vie à l'Institut Gustave Roussy** à cause des grèves.

Elle sera très **prochainement reprogrammée. Nous vous contacterons par mail pour vous en informer.**

JOURNÉE DES JEUNES CHIRURGIENS

La quatrième édition des « Journées des jeunes chirurgiens du GETTEC » a eu lieu en mars 2019 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 avec le soutien des laboratoires Merck. Elles s'adressent aux internes en fin de parcours et aux jeunes CCA/assistants.

Le programme et les informations pratiques sont disponibles sur le site (gettec.fr).

COTISATIONS

N'hésitez pas à régler votre cotisation 2020 qui s'élève à 70 euros.

- par chèque à l'ordre du GETTEC à adresser à Béatrix Barry : service ORL, Hôpital Bichat, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris
- par virement sur le compte

ASSOCIATION GETTEC LE CREDIT LYONNAIS
code banque 30002
code guichet 07344
numéro de compte 079124 D
clé RIB 25
IBAN : FR 93 3000 2073 4400 0007 9124 D 25
Bank Identifier Code CRLYFRPP

Si vous procédez par virement, n'hésitez pas à nous envoyer un mail pour nous tenir informés
joanne.guerlain@gmail.com

LE CALENDRIER DU GETTEC :

Congrès de la Société Francophone de Chirurgie Oncologique (Paris-Versailles) : **11-12 Juin 2020**

Prochaines journées de l'intergroupe : **18-19 juin 2020 à Nantes**

SFCCF 2020 à Grenoble : **20-21 novembre 2020**

Journées de l'intergroupe Décembre 2020 : **17-18 décembre à Gustave Roussy**

RAPPEL DU CAS

Patient âgé de 57 ans, en bon état général PS 0, et qui travaille depuis 40 ans dans l'industrie du bois, a présenté une obstruction nasale depuis 10 mois puis une épistaxis en février 2018 avant de consulter en ORL. Il est insulindépendant et édenté au maxillaire ; sans autre antécédent. Après examen ORL, scanner et IRM, mise en évidence d'une masse de l'ethmoïde envahissant la fente olfactive droite sans envahir l'orbite, sans extension intracrânienne.

Une résection est réalisée par voie endoscopique endonasale avec neuronavigation.

En peropératoire, la lésion apparaît centrée sur la fente olfactive droite et prend son insertion dans la partie haute et médiale du cornet supérieur droit, par un pied d'implantation de petite taille. Il est réalisé une ethmoïdectomie complète et une exérèse de fente olfactive droite. Les filets olfactifs sont sectionnés, la lame criblée est déhiscente et sectionnée jusqu'au sphénoïde avec une exérèse au ras de la méninge. Une sphénoïdotomie est réalisée pour exérèse de muqueuse antérieure et basse du sinus sphénoïde.

Une minime brèche méningée est coagulée et un lambeau libre de recouvrement (non microanastomosé) est rendu adhérent au lit opératoire.

Une exérèse cartographique pour le pathologiste et des recoupes orientées et annotées systématiques sont réalisées, qui permettent de guider le traitement adjuvant selon le schéma de Bastier 2016, Rhinology.

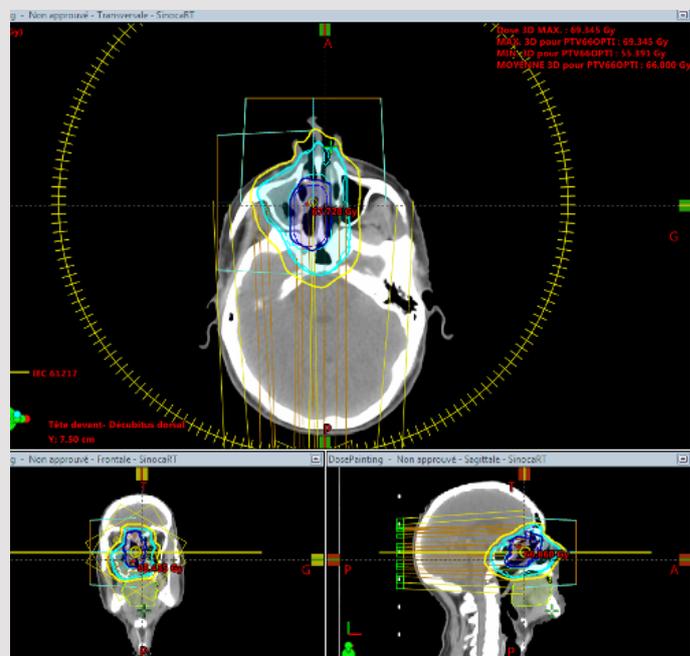
Il s'agit d'une chirurgie R0, avec des berges non atteintes et des marges de l'ordre du millimètre, d'un adénocarcinome de type intestinal (ITAC) pT3 classique vue l'anamnèse. Compte tenu de la faible lymphophilie de ces tumeurs, il n'y a, conformément aux recommandations REFCOR, pas eu de curage prophylactique. Le bilan d'extension est négatif.

Le dossier est discuté en RCP ORL 3 semaines après la chirurgie, en possession du compte rendu histologique définitif, et il est proposé la réalisation d'une radiothérapie adjuvante conformationnelle par modulation d'intensité si possible dans le cadre du protocole SANTAL, qui évalue le bénéfice de l'adjonction de cisplatine à la radiothérapie.

Le patient est randomisé dans le bras standard, il reçoit 65 Gy, du fait des marges considérées R0 millimétriques, sans chimiothérapie avec

un début de traitement 6 semaines après l'intervention. La morbidité chirurgicale a pu être réduite grâce à la chirurgie endoscopique (par rapport à une voie ouverte).

La toxicité aiguë est émaillée par une toxicité muqueuse induisant des croûtes endonasales et une toxicité cutanée de grade 1, une épiphora de grade 1. La toxicité tardive des tumeurs nasosiniennes est surtout marquée par des toxicités oculaires et endocriniennes. Le patient va bien à 1 an sans signe fonctionnel mais il conviendra de vérifier son bilan hypophysaire compte tenu d'une dose supérieure à 50 Gy à l'hypophyse dans son cas et son bilan visuel (acuité visuelle, champs visuels).



SUIVI DU CAS

À distance, le patient va bien, sans signes de récurrence.

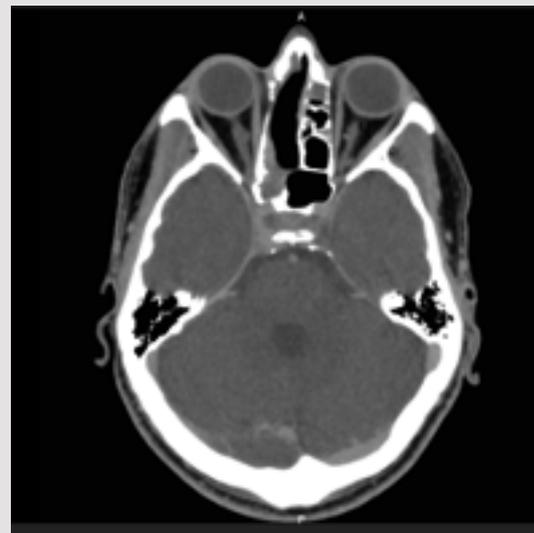
Les toxicités sont des croûtes nasales minimales ainsi qu'une hypothyroïdie centrale uniquement biologique liée à la dose reçue par l'hypophyse, aucune autre toxicité par ailleurs.

Juliette THARIAT

Oncologie radiothérapie, Caen

Contacts :

juliette.thariat@gortec.fr,



PROCHAIN RDV



La prochaine réunion semestrielle est prévue
les 18 et 19 juin 2020 à Nantes.

Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet
(www.gortec.fr).

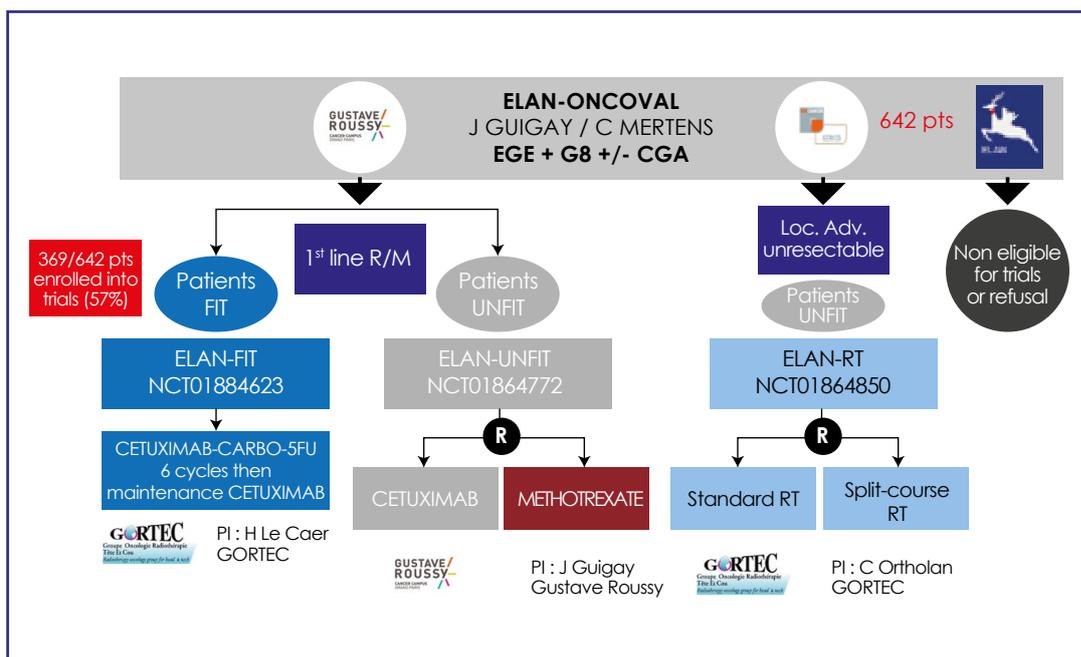
ESSAIS ELAN FIT ET UNFIT

JOËL GUIGAY⁽¹⁾,
HERVÉ LE CAER⁽²⁾,
CÉCILE MERTENS⁽³⁾,
CÉCILE ORTHOLAN⁽⁴⁾

L'étude ELAN (*ELderly heAd and Neck cancer study*), coordonnée par le Pr J 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 du GEFLUC, et le laboratoire Merck Serono a fourni 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. Le test GERICO s'appelle désormais EGE : Elan Geriatric Evaluation ! Les inclusions sont désormais terminées pour les essais ELAN FIT, ELAN UNFIT et ELAN RT et ELAN ONCOVAL continue.

Le programme ELAN est ouvert aux inclusions depuis 2013 et 644 patients ont été actuellement inclus dans ONCOVAL. Près de 60% des patients, soit 369, ont ensuite pu être inclus dans les essais.

Un point sur ELAN ONCOVAL

Les premiers résultats de l'étude ont été présentés en poster discussion à l'ESMO 2017 et cette année l'actualisation avec comparaison des tests G8 et EGE (le test GERICO) a été présentée en poster à l'ASCO 2019 par Cécile Mertens (J Clin Oncol 37, 2019 suppl ; abstr 11541) ; figure 2.

Les enseignements que l'on peut tirer dès à présent sont les suivants :

- Les patients âgés classés fragiles par l'EGE le sont bien. L'antécédent de chute justifie à lui seul le classement en UNFIT.
- Le test EGE est faisable en routine et a été effectué pour les 2/3 des patients par les médecins oncologues radiothérapeutes en 20 mn en moyenne -

- Le test EGE a une meilleure spécificité que le G8 en prenant comme gold standard l'évaluation gériatrique complète (EGA). Les interventions des gériatres se sont développées dans la majorité des centres du groupe grâce au programme ELAN. Près de la moitié des patients inclus dans ELAN Oncoval ont bénéficié d'une EGA et d'une prise en charge adaptée, sans être un frein dans les inclusions pour les essais. Les inclusions dans les essais ont été remarquables : 58% des patients inclus dans ELAN ONCOVAL

N'oubliez donc pas de continuer à inclure vos patients dans ELAN ONCOVAL afin de leur faire bénéficier de l'évaluation gériatrique GERICO EGE qui est donc plus adaptée que le test du G8 pour les patients ayant un cancer ORL.

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

- ▶ 85 patients inclus sur les 87 nécessaires
- ▶ Les résultats ont été présentés en oral au congrès de l'ESMO 2019 (J Guigay et al, Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5) : v449-v474). La présentation a été retenue en tant que « Best of the day » et sélectionnée dans les Highlights de l'ESMO.
- ▶ La conclusion essentielle de l'essai est que les patients âgés en rechute et/ou métastatique classés FIT avec l'aide de l'EGE peuvent tolérer

ELAN ONCOVAL : l'EGE est plus adapté que le G8 pour évaluer les fragilités

- Analyse comparative des tests G8 et EGE à partir de l'étude prospective multicentrique française ELAN ONCOVAL incluant 633 patients atteints de CETEC âgés de plus de 70 ans (médiane : 79 ans), localement avancés ou en rechute.
- Le score G8 n'est pas approprié pour les patients âgés avec CETEC
- L'ELAN Geriatrique Evaluation EGE, faisable en route par les oncologues, a une meilleure sensibilité et spécificité que le G8
- 58% des patients ont été inclus ensuite dans un essai thérapeutique ELAN

EGE :

- **Autonomie** : **ADL** (Activity of Daily Living)
- **Chute et support monopodal**
- **Cognitif** : **MMSE** (Mini Mental State)
- **Humeur** : **GDS 4** (Geriatric Depression Scale)
- **Comorbidités** : **Charlson**

Test	G8	EGE
Sensibilité	91%	95%
Spécificité	30%	60%

FIT	29%
UNFIT	71%

Figure 2 : comparaison G8 et EGE dans ELAN-ONCOVAL.

un schéma EXTREME (avec carboplatine AUC5, 5FU, cetuximab et support GCSF-EPO) avec des résultats d'efficacité qui apparaissent équivalents à ceux des plus jeunes. La médiane de survie globale observée est en effet de plus de 14 mois (14,7mois) et la médiane de survie sans progression de 7,2 mois (figure 4).

- L'analyse de la qualité de vie est en cours en vue de la publication avec tous les critères.

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

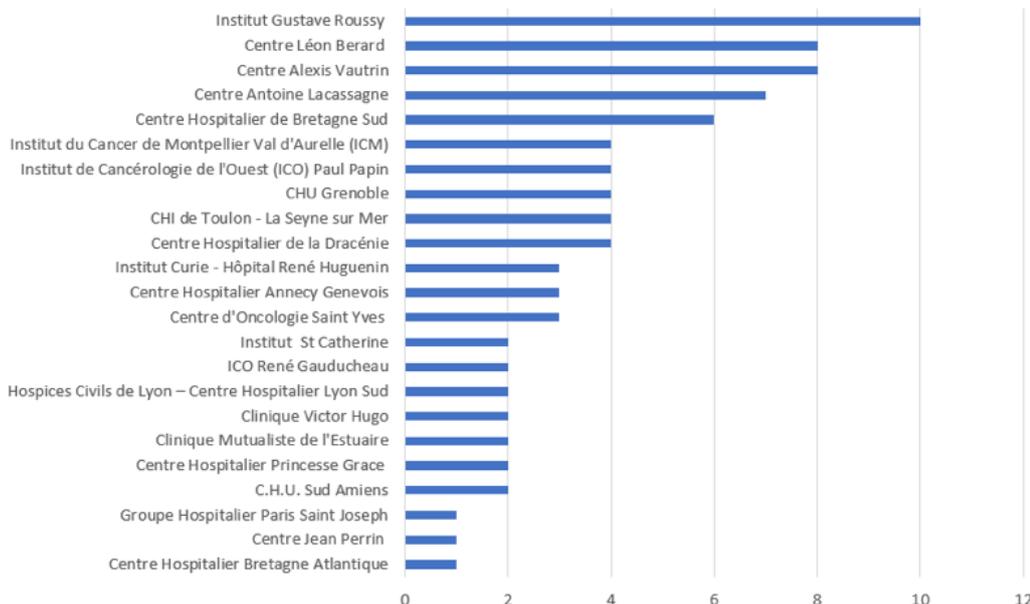
Compte-tenu de la lenteur du recrutement, une analyse de futilité a été menée et a montré que la poursuite des inclusions n'apporterait pas plus d'information. La

décision d'arrêter les inclusions a donc été prise par le promoteur et validée par l'IDMC. Les résultats de l'essai ont été présentés en oral à l'ESMO 2019, avec ceux de ELAN FIT (J Guigay et al, *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v449-v474).

Tout d'abord, l'étude a permis d'identifier deux groupes de patients âgés fragiles, selon le Performance Satus (PS) : ceux qui ont un PS de 0-1 et les PS 2. L'évaluation de l'EGE et du PS sont donc complémentaires. Pour les plus fragiles, PS 2, les monothérapies systémiques proposées (méthotrexate, cetuximab) n'ont pas apporté de bénéfice, avec des survies observées très courtes. A ce jour les seuls soins de support apparaissent plus utiles pour ces patients.

Figure 3 : inclusions dans l'essai ELAN FIT.

ELAN FIT_Centres actifs



ELAN-FIT : SURVIVAL

- **Median OS = 14.7 m [95% CI : 11.0 ; 18.1]**
- 1y OS = 57.9% [95% CI : 46.6% ; 68.4%]

- **Median PFS = 7.2 m [95% CI : 5.9 ; 8.4]**
- 1y PFS = 24.9% [95% CI : 16.5% ; 35.8%]

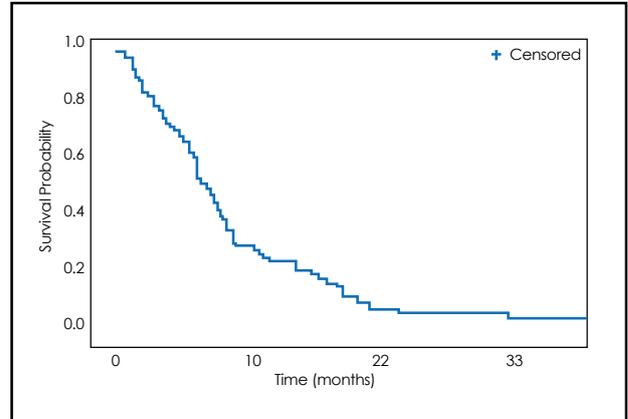
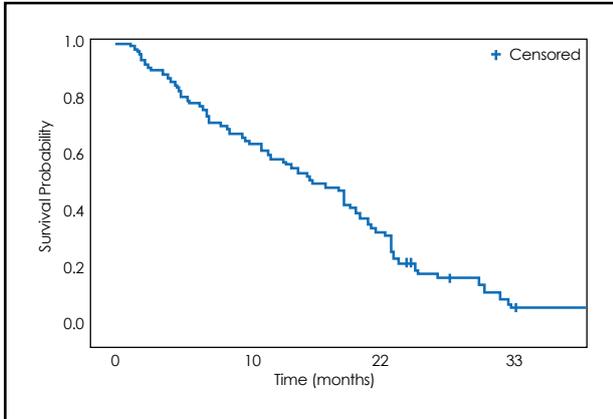
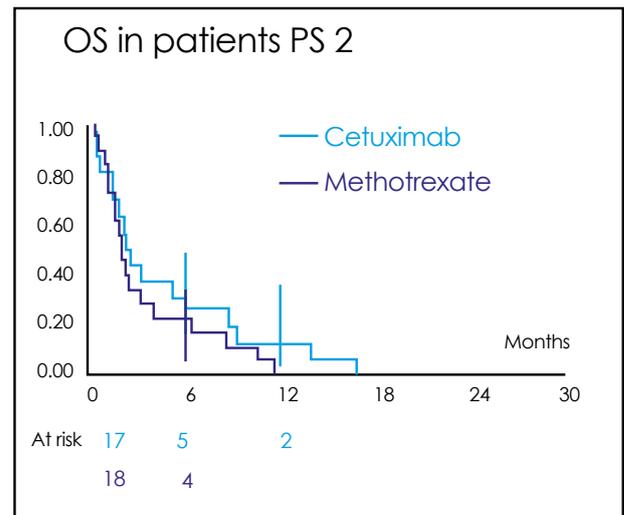
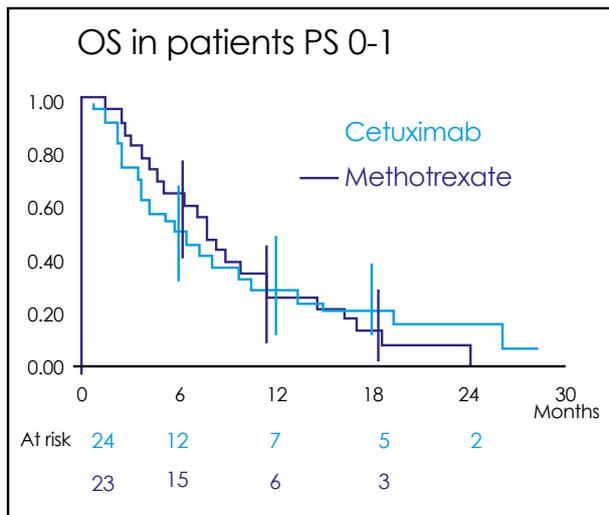


Figure 4 : ELAN-FIT : résultats d'efficacité.



PS 0 -1 : HR = 0.93 (95% CI : 0.51;1.72) } Interaction p-value = 0.60
 PS 2 : HR = 0.71 (95% CI : 0.35;1.44)

Figure 5 : ELAN-UNFIT : Survie globale selon le PS et le traitement.

Pour les patients PS 0-1, l'efficacité des deux traitements est équivalente, avec un résultat en termes de tolérance et de survie supérieur à celui observé chez les patients PS 2 (figures 5 et 6). C'est donc plutôt pour ce groupe de patients, âgés fragiles PS 0-1, qu'un nouveau traitement systémique de première ligne plus efficace et mieux toléré doit être évalué, avant tous les nouveaux agents d'immunothérapie.

Un point sur ELAN RT (401 centres participants, 202 patients ; figure 7)

- ▶ 202 patients inclus sur les 202 patients attendus
- ▶ Analyse des résultats en cours
- ▶ Merci de penser à la mise en ligne des données d'AGRT sur la plateforme dédiée et à l'envoi des lames à Gustave Roussy.

	ELAN FIT trial	ELAN UNFIT trial N=82			
	Carbo-5FU-cetux (n=78)	Cetuximab arm (n=41)	Methotrexate arm (n=41)	Pts PS ECOG 0-1 (n=47) (2 arms together)	Pts PS ECOG 2 (n=35) (2 arms together)
Adverse events ≥ grade 4	24%	27%	22%	13%	40%
Objective response rate	AI W12: 40% (central review)	12%	15%	13%	14%
OS median (months)	14.7 (95%CI=11.0-18.1)	4.6 (95%CI=2.4-7.3)	4.6 (95%CI=2.3-7.7)	7.3 (95%CI=4.6-9.6)	2.1 (95%CI=1.5-3.2)
1-year OS rate	57.9% (95%CI=46.6%-68.4%)	22.5% (95%CI=12.3%-37.5%)	14.6% (95%CI=6.9%-28.4%)	27.7% (95%CI=16.9%-41.8%)	14.6% (95%CI=1.6%-19.1%)
PFS median (months)	7.2 (95%CI=5.9-8.4)	2.4 (95%CI=1.5-3.8)	2.8 (95%CI=1.6-4.2)	3.8 (95%CI=2.6-5.5)	1.5 (95%CI=1.2-2.3)
1-year PFS rate	24.9% (95%CI=16.5%-35.8%)	7.5% (95%CI=2.6%-19.9%)	7.5% (95%CI=2.5%-19.4%)	12.8% (95%CI=6.0%-25.2%)	0%

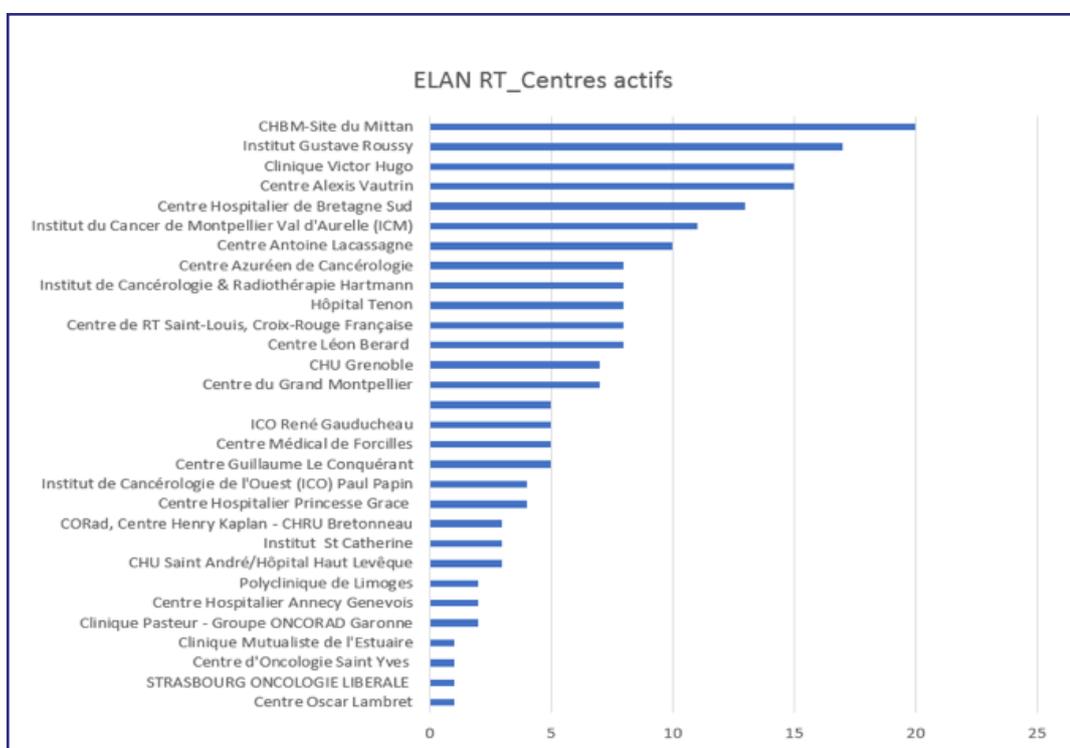


Figure 6 : ELAN FIT et UNFIT : synthèse des résultats de tolérance et efficacité.

Figure 7 : inclusions dans l'essai ELAN RT.

En résumé :

La prise en charge des patients (pts) âgés de 70 ans et plus atteints de cancers épidermoïdes tête et cou (CETEC) nécessite une évaluation de la fragilité adaptée à ce type de cancer et l'établissement de standards thérapeutiques. Dans le cadre du programme ELAN, l'étude de soins courants ELAN-ONCOVAL a inclus 642 pts et a permis de valider le test EGE (Elan Geriatric Evaluation) utilisable en routine par les oncologues, et plus adapté que le G8 dans cette population (C Mertens et al, ASCO 2019). Trois essais thérapeutiques ont été conduits chez 369 pts. La phase III ELAN-RT comparant 2 modalités de radiothérapie (RT) est en cours d'analyse. Les essais ELAN-FIT et UNFIT en première ligne de rechute/métastatique ont permis de montrer que les patients FIT peuvent bénéficier comme les plus jeunes d'un schéma EXTREME adapté, et de définir une

sous-population de pts classés EGE fragiles et PS 0-1 (J Guigay et al, ESMO 2019) (figure 6). De nouveaux traitements systémiques plus efficaces et mieux tolérés que la mono-chimiothérapie, notamment l'immunothérapie (IO) anti PD(L)1, pourraient être bénéfiques pour ces pts.

Et ensuite...

- ▶ Poursuite des inclusions dans ELAN ONCOVAL, notamment les patients âgés inclus dans les essais de l'intergroupe comme REACH ou FRAIL-IMMUNE.
- ▶ Etude Extension-ONCOVAL en cours afin de déterminer quelle stratégie a été mise en place pour les patients « non fragiles » relevant d'un traitement par radiothérapie
- ▶ Travail en cours avec les onco-gériatres de l'intergroupe DIALOG avec le GERICO pour améliorer

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

et simplifier le test EGE et proposer des essais thérapeutiques en ORL ciblant une population âgée (notamment les localement avancés FIT et les récidivants PS 0-1).

- ▶ Plaque explicative sur l'évaluation de la fragilité gériatrique et l'EGE en cours de réalisation pour diffusion à l'ensemble des membres de l'InterGroupe ORL
- ▶ Mise en place d'un nouvel Essai ELAN IMMUNE, pour évaluer le bénéfice d'une immunothérapie seule ou combinée en première ligne chez les patients âgés de 70 ans et plus, atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou inopérable et classés fragiles PS 0-1.

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.

Publications faisant référence au programme ELAN :
 - *Treatment of inoperable elderly head and neck cancer patients.* Guigay J, et al *Curr Opin Oncol.* 2019 May;31(3):152-159;
 - *Head and neck tumors in older adults: systemic treatments and combination with local strategies* Guigay J, et al, in *Geriatric Oncology*, Springer Ed.
 - *Hypofractionated radiotherapy for elderly with head and neck cancer.* Ortholan C et al, *Cancer Radiother.* 2018 Oct;22(6-7):640-643;
 - *A French multicenter research program for a personalized treatment of elderly head and neck cancer patient.* Guigay J, et al. *Mertens C, Bull Cancer.* 2017 Sep ;104(9) :816-819

Communications orales :
 CMertens et al, *J Clin Oncol* 37, 2019 suppl ; abstr 11541
 J Guigay et al, *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v449-v474

DEBIO 1143

JEAN BOURHIS⁽¹⁾

L'étude de phase II randomisée Debio 11-43 a été présentée à l'ESMO 2019 et un des highlights de la session ORL.

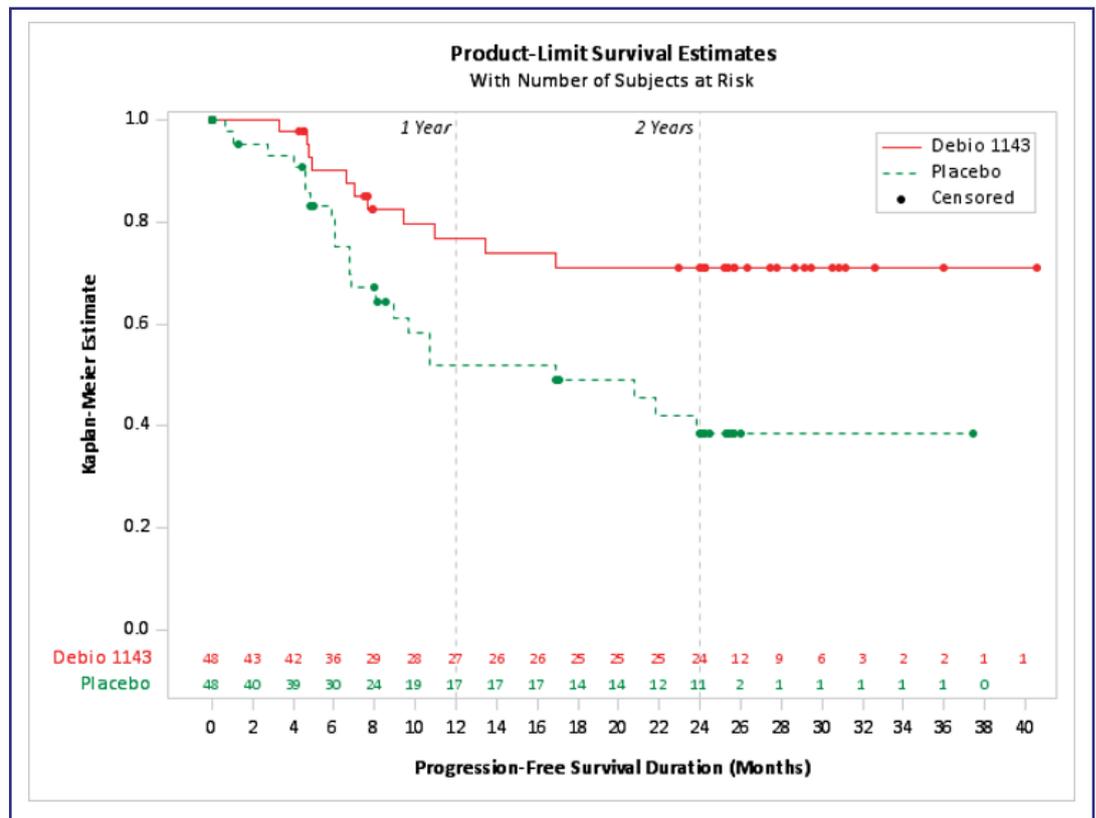
Il s'agit d'une étude menée en partenariat entre le GORTEC et Debiopharm qui évaluait dans un essai double aveugle contrôlé avec placebo, une association cisplatine-Radiothérapie +/- Debio 11-43 dans les cancers localement avancés, essentiellement p16 négatif.

Debio 11-43 est un "smac mimetic inhibitor avec un fort

rationnel issu des études expérimentales montrant dans de nombreux modèles une synergie avec le cisplatine et la radiothérapie.

Les résultats montrent pour les 96 patients randomisés une bonne tolérance de Debio 11-43 avec peu de différence en comparaison du placebo et une amélioration du contrôle locorégional (critère de jugement principal) de l'ordre de 21% à 18 mois, de la PFS (**figure 8**) et une tendance à l'amélioration de la survie globale. Une phase 3 devrait démarrer pour confirmer ces résultats.

Figure 8 : PFS de l'essai Debio.



1. Jean BOURHIS
 Oncologie Radiothérapie,
 Lausanne

Contact :
 jean.bourhis@chuv.ch

TREMLIN

GUILLAUME JANORAY⁽¹⁾

Contexte

En Europe, la chimiothérapie d'induction (TPF) suivie d'une radiothérapie est préférée à la radiochimiothérapie avec cisplatine pour éviter une laryngectomie totale chez les patients atteints d'un cancer épidermoïde localement avancé du larynx ou de l'hypopharynx. Par rapport à la radiothérapie conventionnelle, la bioradiothérapie avec le cetuximab améliore les taux de contrôle locorégional (CLR) et la survie globale (SG) sans augmentation de la toxicité de grade 3/4.

Méthodes

Les patients inclus présentaient un carcinome épidermoïde localement évolué du larynx ou de l'hypopharynx de stade III-IV, non métastatique. Les patients bons répondeurs après trois cycles de TPF (docetaxel et cisplatine, 75 mg/m² à J-1 et 5-fluorouracile, 750 mg/m²/jour pendant 5 jours) toutes les 3 semaines, ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie (70 Gy) avec du cisplatine concomitant (100 mg/m² les jours 1, 22 et 43 de la radiothérapie) ou du cetuximab (dose de charge de 400 mg/m², puis 250 mg/m²/semaine pendant la radiothérapie). Le critère d'évaluation principal était la préservation du larynx. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien (LEDFS), CLR et SG.

Résultats

153 patients ont été recrutés. Parmi 126 répondeurs au TPF, 116 ont été randomisés pour recevoir du cisplatine (n=60) ou du cetuximab (n=56). Le suivi médian était de 77,5 mois. Les taux de SG à 5 ans étaient de 66,6% [IC à 95%: 0,54-0,79] contre 66,9% [IC à 95%: 0,54-0,79] (p = 0,9), respectivement. Les taux de CLR à 5 ans étaient de 79,8% [IC à 95%: 69,5-90,0] contre

67,8% [IC à 95%: 55,1-80,5%] (p = 0,18). Les taux de LEDFS à 5 ans étaient de 62,2% [IC à 95%: 49,7-74,8%] contre 56,2% [IC à 95%: 43,0-69,4] (p = 0,38), **figure 9**. Lors d'une analyse en sous-groupe selon l'origine du cancer (larynx vs hypopharynx), il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras de traitement. Les carcinomes épidermoïdes du larynx semblaient avoir un meilleur pronostic que ceux de l'hypopharynx. Une toxicité tardive salivaire de grade 3/4 est survenue chez 10,3% contre 9,8% et une toxicité laryngée de grade 3/4 est survenue chez 6,8% contre 11,8% des patients recevant une radiothérapie au cisplatine par rapport au cetuximab, respectivement.

Conclusion

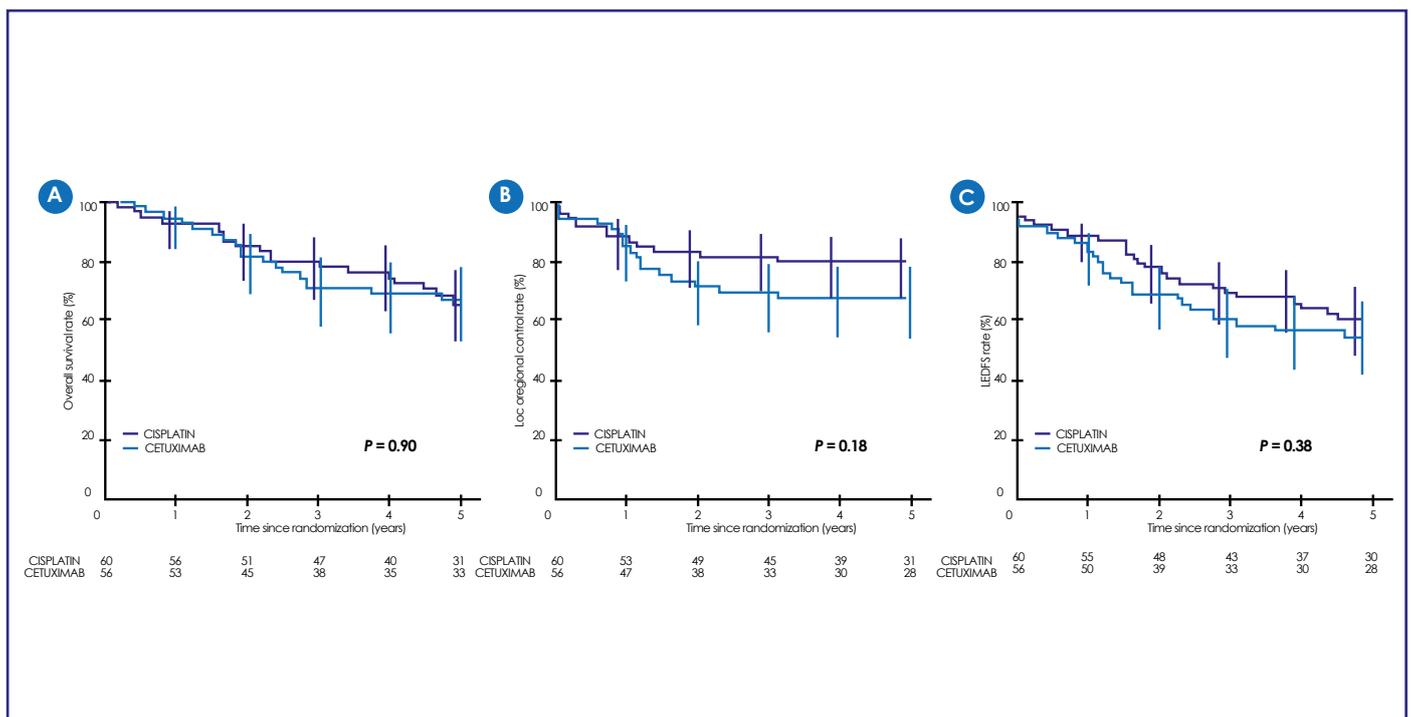
Aucune différence significative de LEDFS n'a été observée entre les deux bras. La chimiothérapie d'induction par TPF suivi d'une chimioradiothérapie conventionnelle ou d'une bioradiothérapie avec du cetuximab était faisable et la toxicité à long terme n'était pas statistiquement différente entre les deux bras. Dans cette étude, le taux de préservation laryngée stricte était supérieur dans le bras cisplatine par rapport au bras cetuximab (taux de préservation laryngée à 5-ans : 96.6% [IC à 95%: 0.88-0.99] vs. 81.1% [IC à 95%: 0.68-0.9] (p=0.02), respectivement). Le critère de préservation laryngée entendu comme la seule présence ou non de l'organe, sans information sur sa fonctionnalité et sur le contrôle de la maladie ne peut constituer un critère de jugement à long terme. La survie sans dysfonctionnement laryngo-oesophagien apparaît comme un critère de jugement plus pertinent sur le plan clinique à long terme. Il s'agit là, de la première étude prospective de préservation d'organe, qui avait prévu a priori l'évaluation de la fonctionnalité du larynx.

1. Guillaume JANORAY
Oncologie radiothérapie,
CHRU Bretonneau Tours

Contact :
guillaume.janoray@yahoo.fr

Figure 9 : courbes de l'essai TREMLIN.

- A = survie globale.
- B = taux de contrôle LocoRégional.
- C = survie sans dysfonction laryngée.



TOPNIVO

CAROLINE EVEN⁽¹⁾

1. Caroline EVEN
Oncologie médicale,
Gustave Roussy

Contact :
caroline.even@gustaveroussy.fr

Etude 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

Le nivolumab a démontré son efficacité comparé à la chimiothérapie (méthotrexate, docetaxel, cetuximab) dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des VADS en rechute ou métastatique résistants aux sels de platine avec une très bonne tolérance.

TOPNIVO est un essai de phase II évaluant le nivolumab dans cette même population. L'objectif de l'étude est de collecter des données supplémentaires de tolérance, de sécurité et d'efficacité du nivolumab en « vie réelle ». L'essai permettait notamment l'inclusion des patients OMS 0 à 2.

Le recrutement a pris fin en Novembre 2018 avec 353 patients inclus.

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

Les résultats sur les 200 premiers patients inclus ont été présentés à l'ASCO en 2019. Il n'a pas été mis en évidence de toxicité supplémentaire par rapport à l'étude Checkmate 141. La survie globale est de 7.7 mois. Les patients de > 70 ans semblent bénéficier autant du nivolumab que les patients plus jeunes. Les patients OMS 2 ont clairement un pronostic défavorable par rapport au groupe OMS 0-1. Les patients en rechute locorégionale +/- extension métastatique présentent une survie globale nettement diminuée par rapport aux patients en récurrence métastatique uniquement.

Les résultats sur les 353 patients sont attendus pour l'ESMO 2020.

ÉTUDE SALTORL

YOANN POINTREAU⁽¹⁾
FRÉDÉRIC ROLLAND⁽²⁾
GILLES CALAIS⁽³⁾
OLIVIER MALARD⁽⁴⁾

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMLIN (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 récurrence, 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 aiguës et tardives, 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 10**.

L'objectif était d'inclure 440 patients en 4 ans. Les inclusions sont effectives dans plusieurs centres (**figure 11**) avec un démarrage plus lent que prévu mais avec un rythme de croisière atteint bien qu'insuffisant ; conduisant à un total de 178 patients inclus en décembre 2019. On note une stabilité du rythme d'inclusion sur les 6 derniers mois. En effet, la proposition de faire une vidéoscopie de déglutition pour valider les critères d'inclusions complique la tâche car cet examen n'est pas standardisé. Compte tenu de ces informations, cette vidéoscopie est retirée des critères d'inclusion afin d'effectuer une randomisation plus rapide. Elle reste recommandée à la baseline dans la mesure du possible mais non obligatoire. De plus, une procédure visant à standardiser l'examen se poursuit

Les inclusions ont un objectif de 9 à 10 patients par mois ! Nous avons encore du retard mais si chacun des 29 centres inclus un patient tous les 2 mois, l'étude peut être terminée dans 1,5 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.

Par ailleurs, des amendements ont été validés :

- Recherche déficit en DPD par taux uracilémie dans le bras A TPF ;
- Mise à jour des mentions légales RGPD ;
- Prolongation de la durée d'inclusion à 8 ans (début Juin 2015) ;
- Ajout de centres/changements de PI et de co-investigateurs ;
- Changement de coordonnateur de l'étude.

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

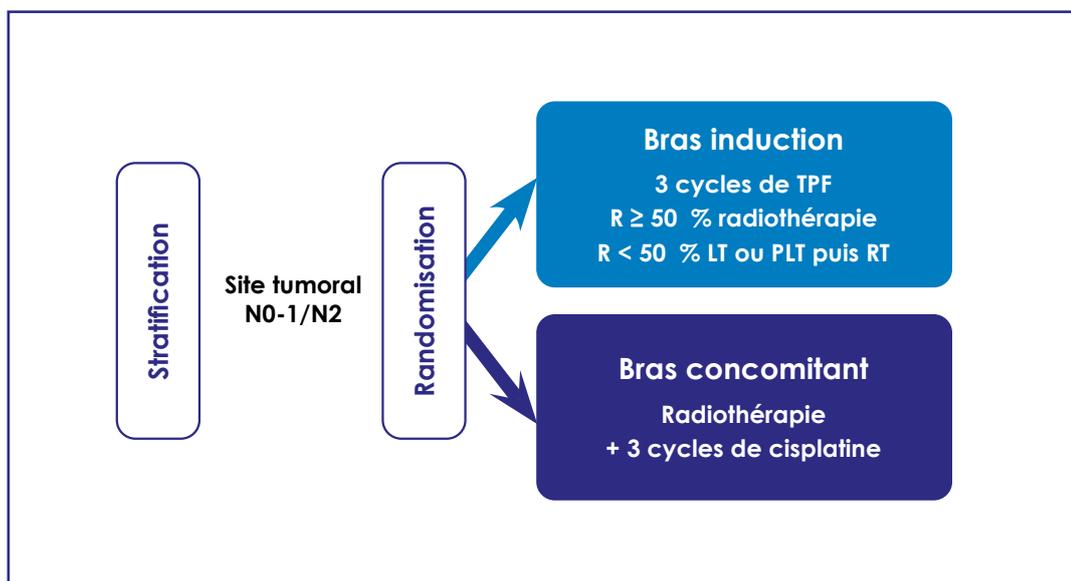
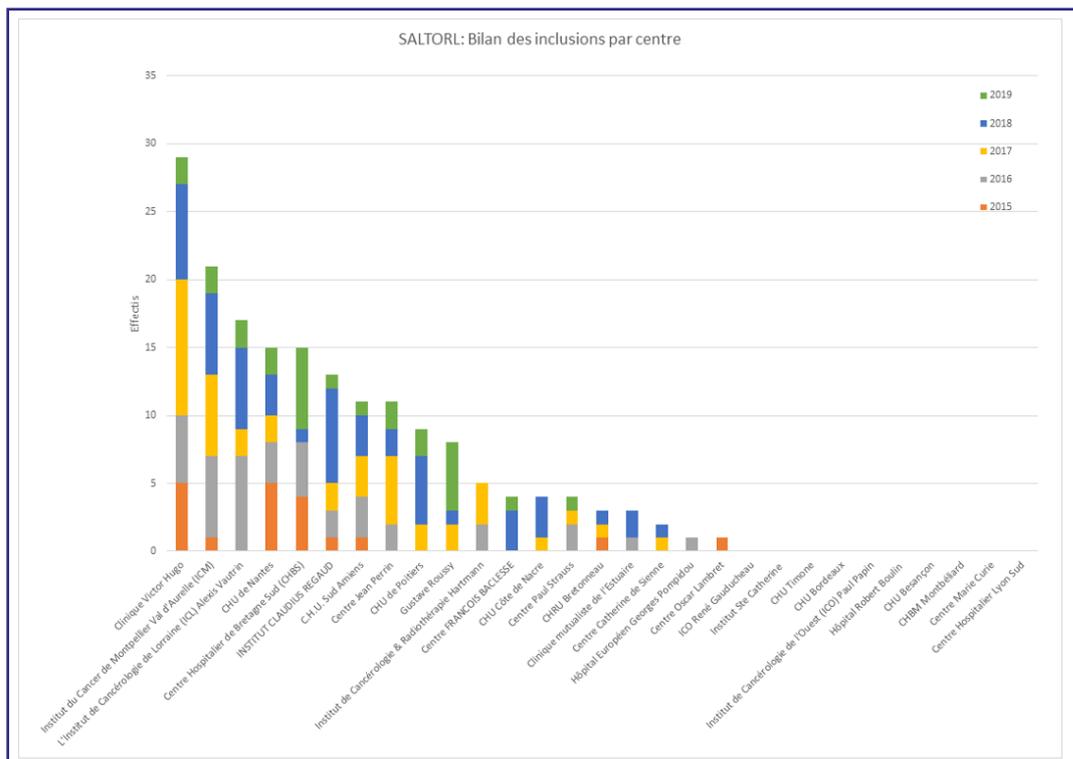


Figure 10 : design de l'essai SALTORL.

Figure 11 : inclusions dans l'essai SALTORL en décembre 2019.



STEREO-POST-OP

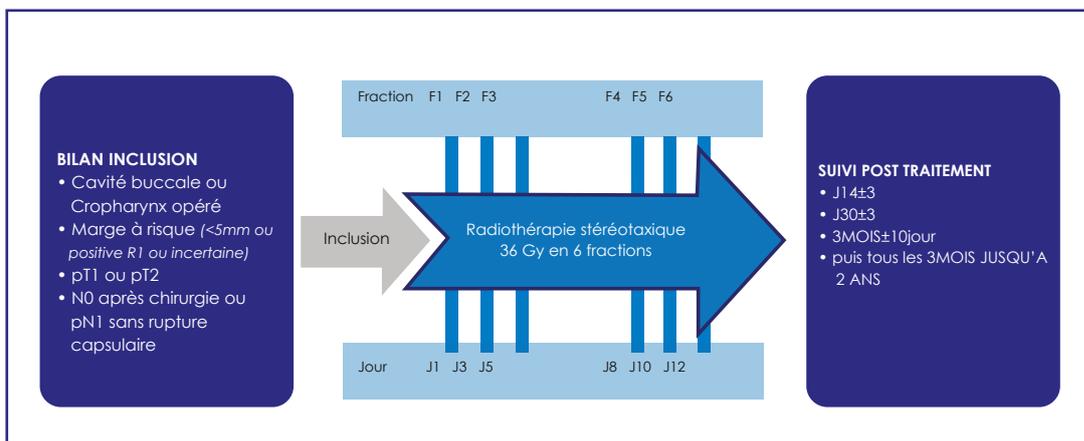
MICHEL LAPEYRE⁽¹⁾
JULIAN BIAU⁽¹⁾

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

Le schéma de l'étude est résumé dans la figure 12 REACH est un essai randomisé qui avec la radiothérapie

Figure 12 : design de l'essai stéréo-post-op.



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 récurrence, la survie globale, la qualité de vie des patients, l'impact nutritionnel (poids et sonde d'alimentation), la toxicité aiguë (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.

A ce jour, 53 patients sur les 90 patients prévus ont déjà été inclus. Nous remercions chaleureusement l'ensemble des investigateurs !

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.

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

Contact :
Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr

ESSAI REACH



JEAN BOURHIS⁽¹⁾

REACH

(Radiotherapy plus Erbitux and Avelumab for Cancer of the Head and neck)

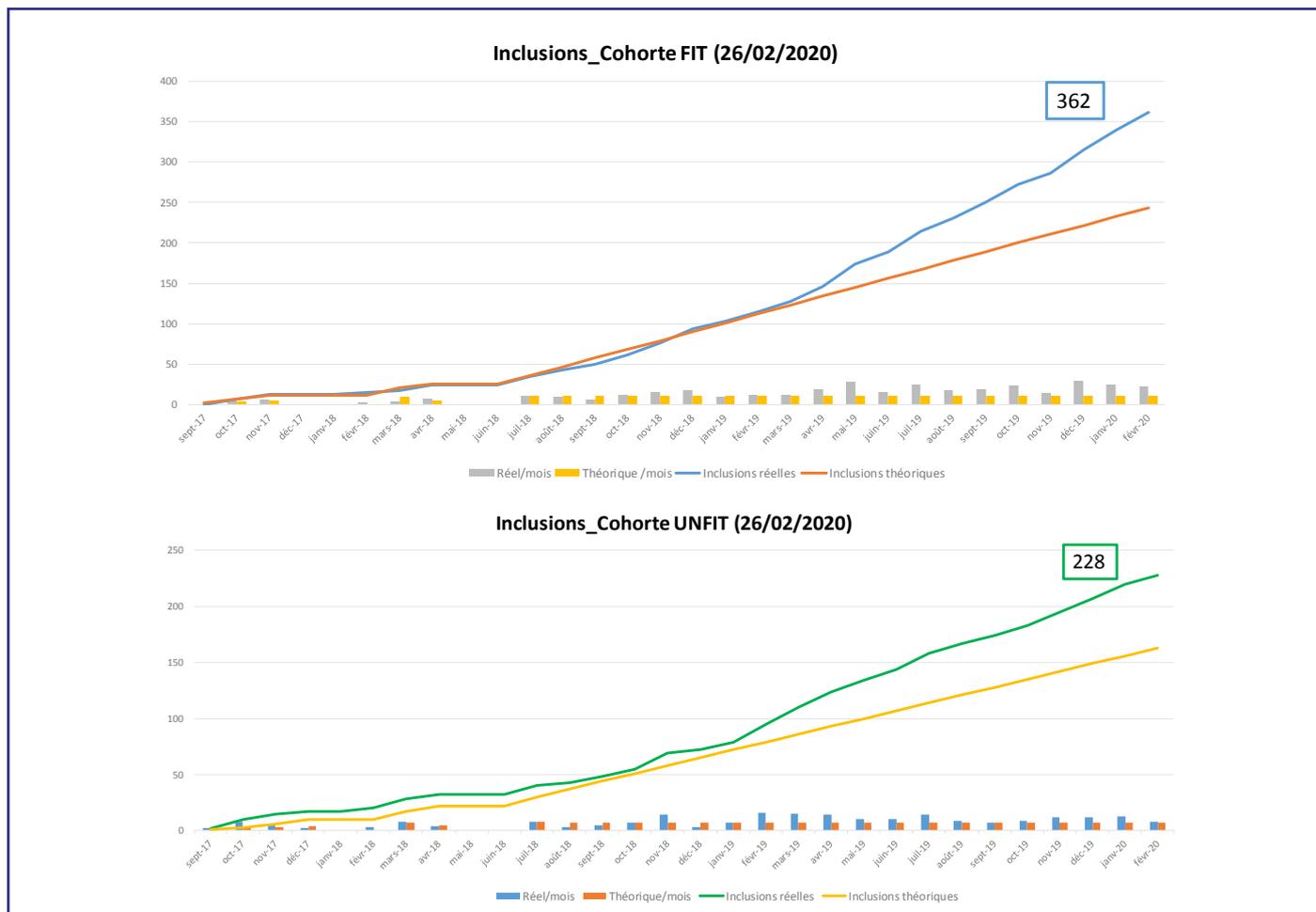
Phase III randomisée comparant avelumab-cetuximab-RT versus traitements standards pour les carcinomes des

VADS localement avancés, non opérés

L'étude REACH avance à grand pas avec un taux d'inclusion plus rapide que prévu !!

Un grand merci à tous les investigateurs pour cette incroyable dynamique ! Les inclusions sont rapportées dans la **figure 13**

Figure 13 : inclusions dans l'essai REACH.



un nouveau schéma d'avelumab-cetuximab versus deux standards de traitement bien établis les dans les carcinomes localement avancés des VADS

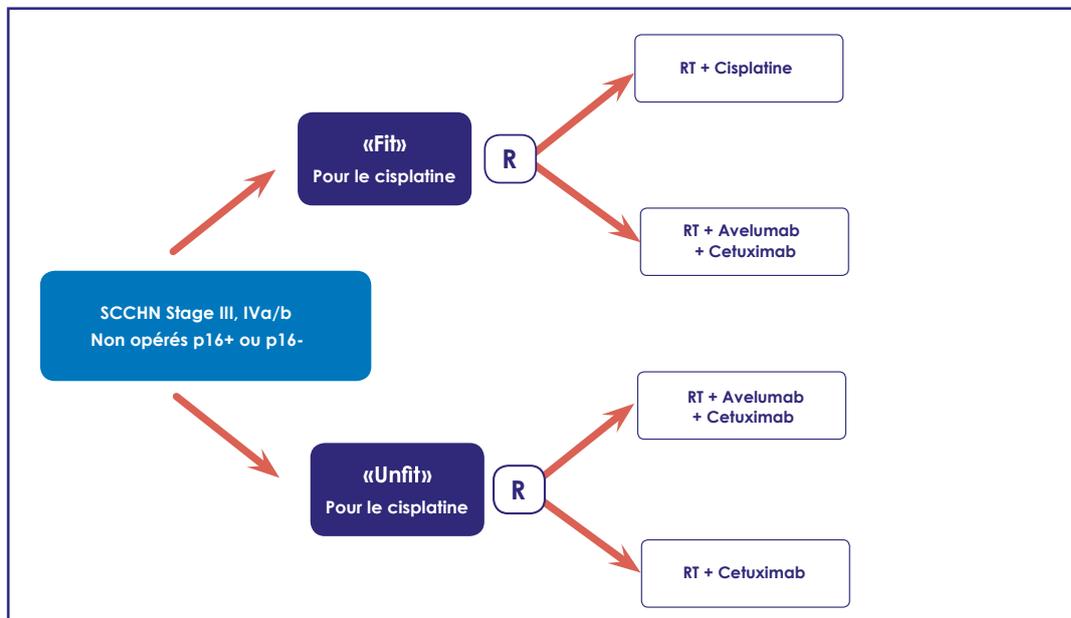
La randomisation se fait en effet dans deux cohortes distinctes (figure 14).

L'association cetuximab-avelumab-RT est plutôt bien tolérée, et les premiers résultats de la phase de Safety (81 patients randomisés) sont en cours de publication.

A noter 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.

Il est 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 afin de partager le cas échéant les éléments de safety.

Figure 14 : randomisation dans l'essai REACH.



Compte tenu de l'importance de cet essai et de la capacité le cas échéant à changer les pratiques, une exploration est en cours pour voir si on peut augmenter la puissance statistique de la cohorte Unfit ce qui augmenterait le cas échéant le nombre de patients en décalant la fin de l'étude.

Quel est le contact au sein du GORTEC ?

Laura SINIGAGLIA, Chef de Projet

Téléphone mobile : + 33 6 08 72 48 35 ; Téléphone 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

1. Jean BOURHIS

Oncologie Radiothérapie, Lausanne

Contact :

jean.bourhis@chuv.ch



XU SHAN SUN⁽¹⁾,
JULIETTE THARIAT⁽²⁾ &
JEAN BOURHIS⁽³⁾

Il est de ces ruptures technologiques qui induisent un changement des concepts de soins. La radiothérapie stéréotaxique des cibles mobiles en fait partie.

Des études multi organes ont montré un bénéfice en survie avec la radiothérapie stéréotaxique en situation oligométastatique. L'étude randomisée OMET est en droite ligne avec ces études dans le champ spécifique des

cancers ORL L'étude OMET teste s'il est possible de différer l'initiation d'un traitement systémique (EXTREME pour les patients OMS 0-1 ou adapté pour les patients OMS 2) et réaliser une stéréotaxie pour 1 à 3 métastases synchrones, en intégrant la qualité de vie, figure 15. L'objectif principal est d'évaluer le taux de survie globale sans détérioration définitive de la dimension de la qualité de vie globale du QLQC30 selon le traitement réalisé à un an.

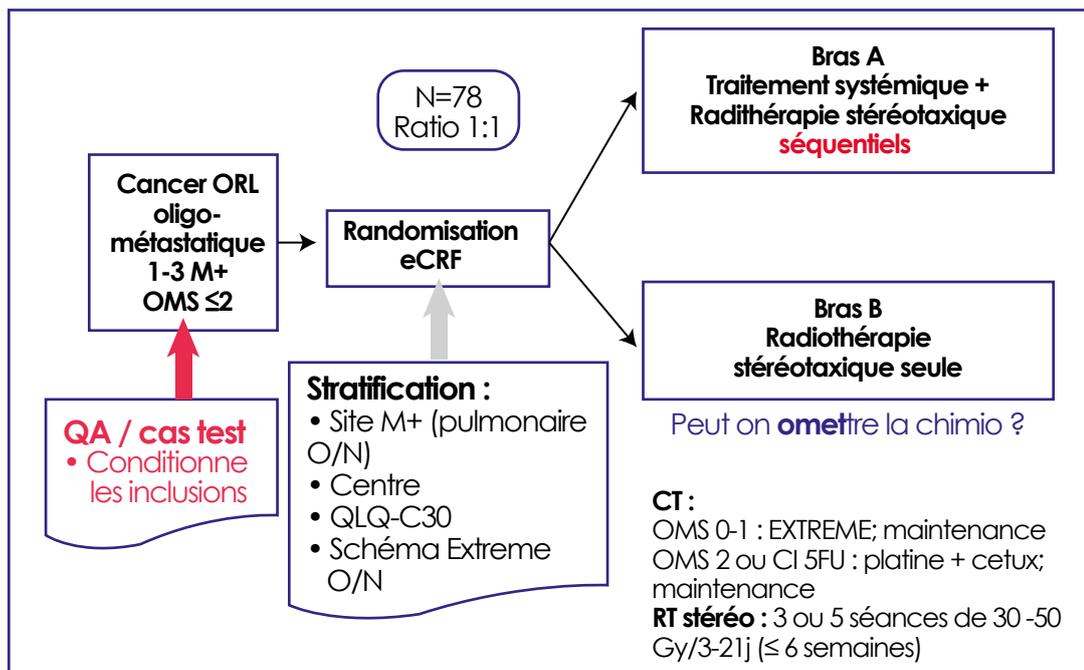


Figure 15 : design de l'essai OMET.

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

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

BRAVO : Plus de deux tiers des patients inclus : 52 patients sur 78 ont été inclus ! (figure 16 A&B).

Les critères d'inclusion sont :

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

N'oubliez pas LES QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE de vos patients. Si vous en avez oublié un, merci de le faire réaliser dès que possible +++

Les données dosimétriques **DICOM-RT des cas réels sont à poster sur la plateforme GORTEC le plus précocement possible** avec une courte fiche de données techniques. Merci de les poster au fur et à mesure.

Merci de poursuivre vos efforts et de continuer à inclure +++ **Nous avons besoin de vous !**

Pour toutes informations : Pr Juliette THARIAT, CFB, Caen. Contact: jthariat@gmail.com ; DR Xu Shan SUN, CHBM, Montbeliard, sun.xushan@wanadoo.fr, Ou Laura SINIGAGLIA, GORTEC, Tours. Contact : laura.sinigaglia@gortec.fr

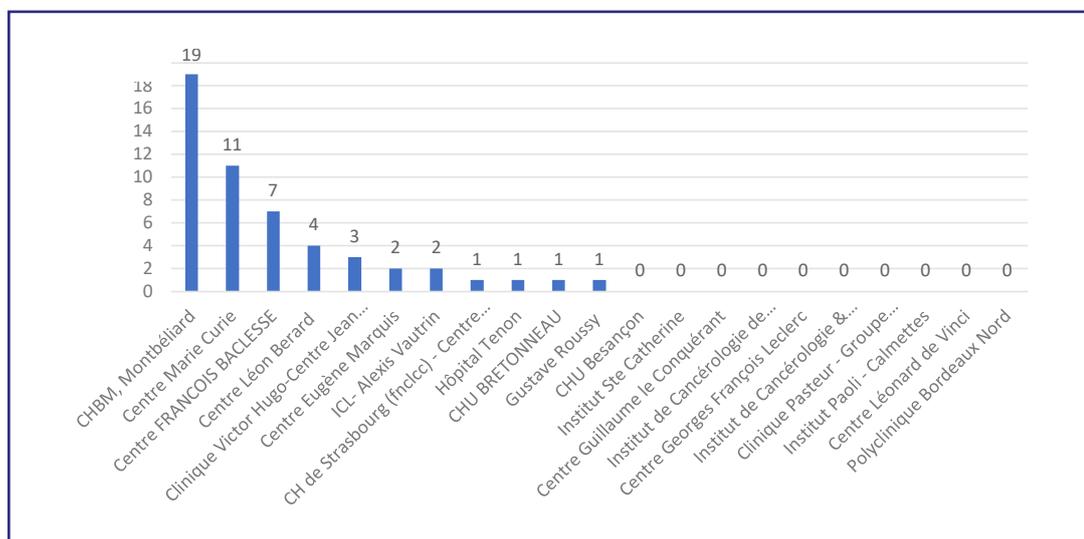


Figure 16 A : inclusions dans l'essai Omet.

Figure 16 B : inclusions dans l'essai Omet.

1. Xu Shan SUN

Service d'oncologie radiothérapie CH Montbelliard

2. Juliette THARIAT

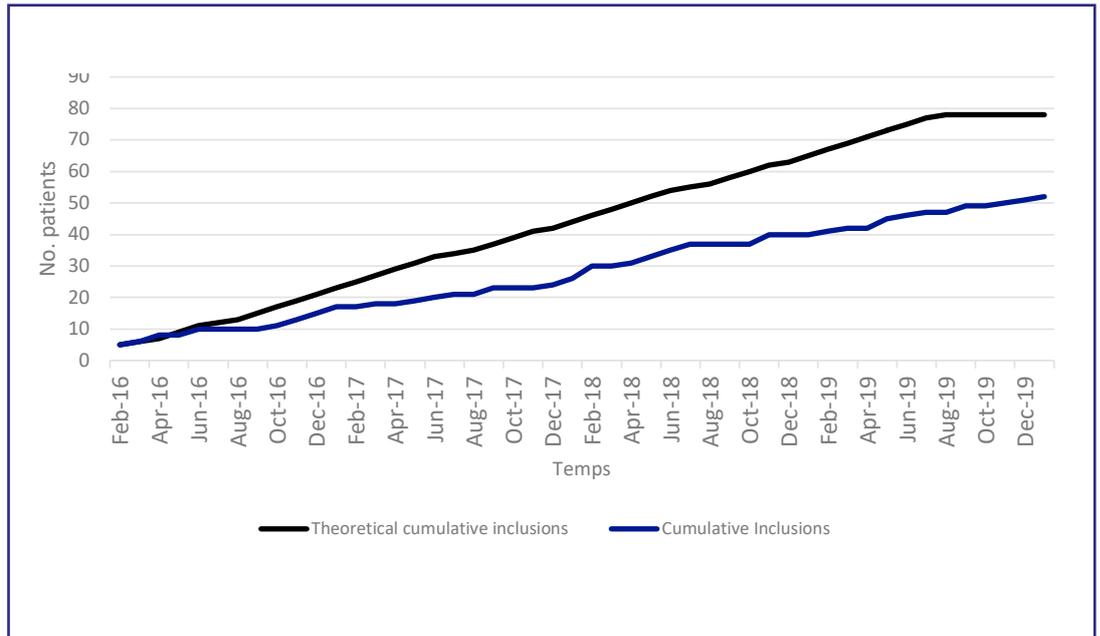
Oncologie Radiothérapie Centre François Baclesse Caen

3. Jean BOURHIS

Oncologie Radiothérapie Lausanne

Contacts :

sun.xushan@wanadoo.fr
jthariat@hotmail.com



1. François Régis FERRAND
Oncologie médicale

2. Juliette THARIAT

Oncologie Radiothérapie Centre François Baclesse Caen

Contacts :

francoisregisferrand@gmail.com
juliette.thariat@gortec.fr



FR FERRAND⁽¹⁾,
JULIETTE THARIAT⁽²⁾

L'essai de phase III randomisé SANTAL, labellisé REFCOR, intergroupe ORL et promu par le GORTEC concerne les **tumeurs rares des sinus et glandes salivaires (sauf carcinomes épidermoïdes et nasopharyngés)**.

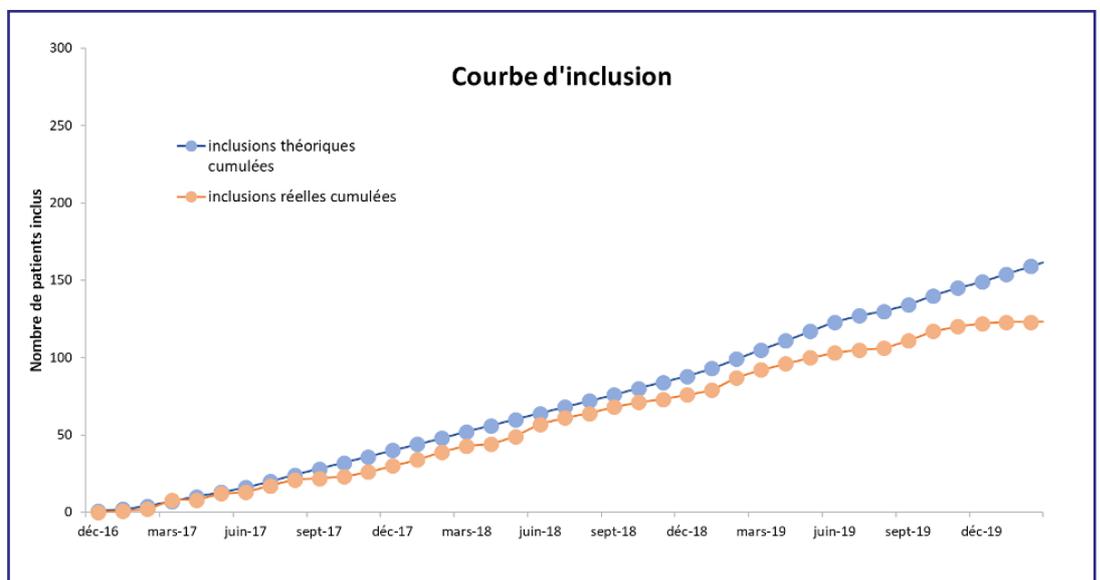
SANTAL pose la question de la **potentialisation de la radiothérapie** chez des patients à haut risque de rechute locorégionale justifiant ainsi **l'ajout du cisplatine** à haute dose en concomitant (J1, J22, J43). Cette étude prend en compte les facteurs pronostiques (résection R1, N+, T4, embolies, engainements) mais également les spécificités de ces tumeurs

(histologies multiples parfois agressives). Cette étude s'adresse principalement aux patients opérés mais il est également prévu d'intégrer des patients non opérables (bras distincts).

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

Merci à tous pour les **124 patients déjà inclus** dans l'essai et en particulier CHU Nantes, Centre Oscar Lambret à Lille, ICL à Nancy, Gustave Roussy et Centre Georges François Leclerc à Dijon. Nous sommes presque à la moitié des inclusions ! **Figure 17**

Figure 17 : inclusions dans l'essai SANTAL.



A noter : SANTAL a reçu un financement de l'International Rare Cancer Initiative (IRCI) en collaboration avec l'Institut National du Cancer (INCa) pour une ouverture à l'international. Cet essai sera ouvert prochainement en Belgique. L'étude ancillaire sur la radiosensibilité est momentanément suspendue.

Merci de bien vouloir :

- Compléter les schémas anatomopathologiques pour les tumeurs nasosinusales
- Télécharger les dosimétries des patients inclus
- Continuer le remplissage des CRF

ALDORJI

J. GUERLAIN⁽¹⁾
F. JANOT⁽¹⁾

ADJORJI est une étude de phase II évaluant l'immunothérapie adjuvante après chirurgie de rattrapage dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. L'objectif principal est la survie sans récurrence à 2 ans après chirurgie de rattrapage, définie comme l'intervalle de temps entre le début de l'immunothérapie et une récurrence loco-régionale ou métastatique, ou le décès quelle qu'en soit la cause, et de la comparer avec celle obtenue dans les deux essais de réirradiation après chirurgie de rattrapage. Il est prévu de réaliser deux cohortes séquentielles : la cohorte 1 qui inclura 70 patients qui recevront du Nivolumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 1 bis) et la cohorte 2 qui inclura 70 patients qui recevront une bithérapie Nivolumab + Ipilimumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 2 bis).

Les objectifs secondaires seront l'évaluation de la toxicité, de la survie globale, de la qualité de vie. La survie sans récurrence à 2 ans sera aussi évaluée dans les sous-groupes déterminés par l'expression de PDL1 et par l'immunoscoring, 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 : récurrence « à risque », c'est-à-dire cliniquement infiltrante, et/ou associée à une récurrence ganglionnaire et/ou signes histologiques de gravité ; chirurgie en territoire

irradiée, 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 (n=55, cohorte 1 et 2);

- D'autre part seront aussi évalués les patients opérés en situation de récurrence précoce, c'est-à-dire moins de 6 mois après la fin de la 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 (n=15, cohorte 1 bis et 2 bis).

Les inclusions de la cohorte 1 se sont terminées en novembre 2019. Il reste 5 places dans la cohorte 1 bis pour les récurrences précoces.

La cohorte 2, évaluant la bithérapie adjuvante Nivolumab + Ipilimumab pourra être débutée après l'autorisation de l'ANSM avec les résultats de l'analyse de futilité de la cohorte 1 et avec les connaissances des résultats de l'essai CA 209651, figure 18. L'objectif serait d'ouvrir cette deuxième cohorte début 2021.

1. J. GUERLAIN
Département de
Carcinologie Cervico-
Faciale, Gustave
Roussy, Villejuif.

Contact :
joanne.guerlain@
gustaveroussy.fr

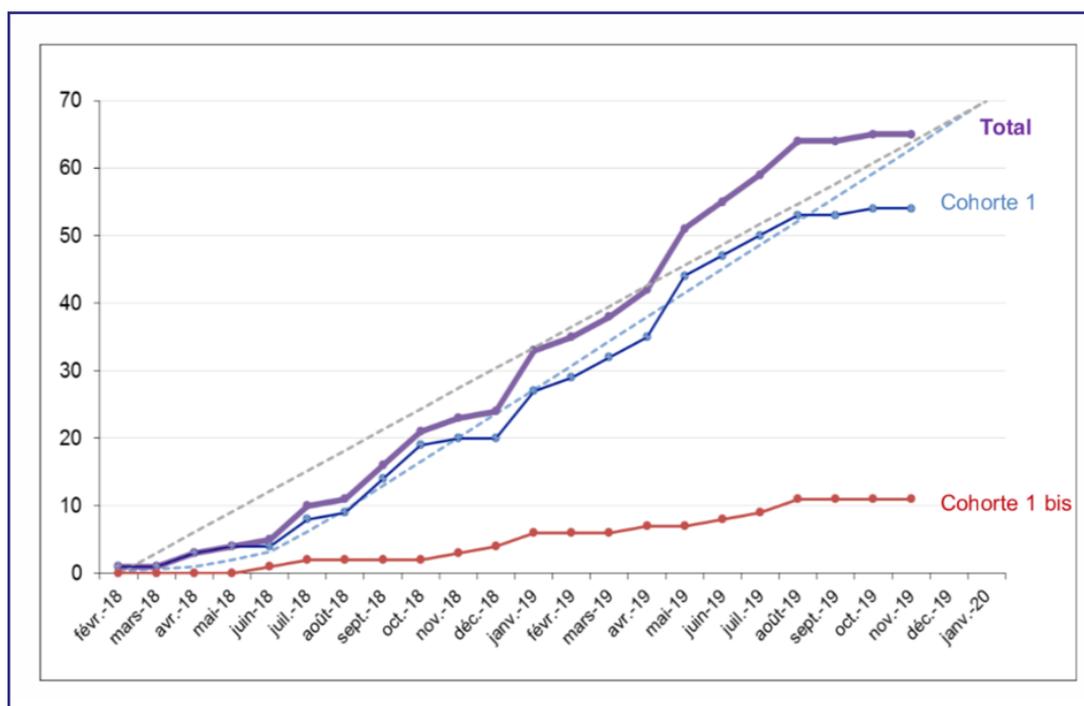


Figure 18 : inclusions dans l'essai ADJORJI.

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

NIVO POSTOP

**MORBIZE JULIERON⁽¹⁾
YUNGAN TAO⁽²⁾
JEAN BOURHIS⁽³⁾**

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. Pour les patients p16+, seuls les T3 ou T4 peuvent être inclus.

Comment l'association nivolumab-cisplatine-RT est-elle tolérée ?

Après inclusion des 120 premiers patients dans l'étude on note que le nivolumab n'augmente pas la toxicité de la radiothérapie associée au cisplatine. L'IDSMC de l'étude présidé par le Pr Vermorken se réunira en Juin 2020

Amendement approuvé par le CE et l'ANSM en fin 2019

Cet amendement vise à renforcer l'évaluation du critère principal (DFS), compte tenu de l'importance de l'étude qui est susceptible, à terme, de changer la pratique clinique

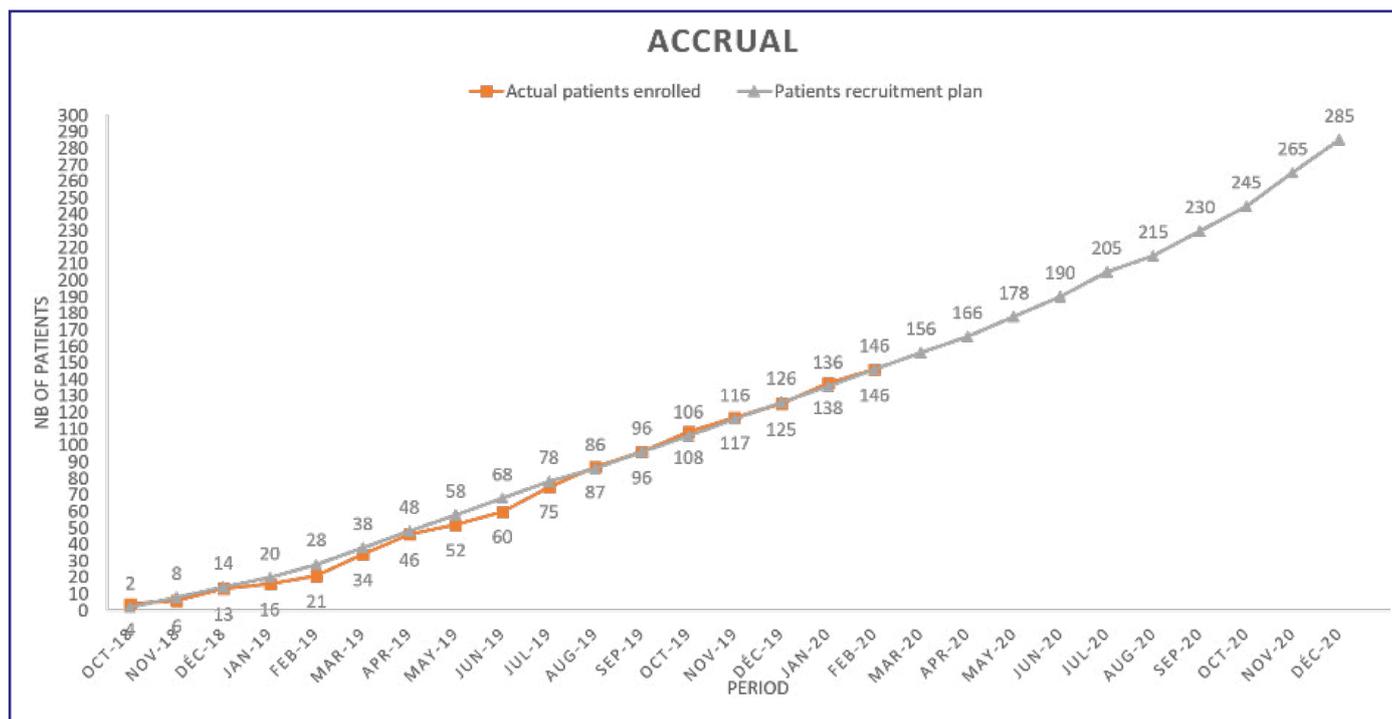
Pour un HR estimé à 0.65 avec nivolumab-cisplatine-RT en comparaison du cisplatine-RT, il est nécessaire de randomiser 680 patients avec une puissance de 90% (initialement 484 patients et puissance à 80%) Il est également prévu de renforcer l'analyse du critère principal via des imageries scanner plus fréquentes et une analyse centralisée de ces images (BICR Blinded Imaging Central Review) réalisée par un prestataire extérieur : BioClinica

Par ailleurs un suivi plus rapproché des questionnaires de QOL est également prévu. Des moyens supplémentaires seront mis à disposition de centres investigateurs pour faire face à l'augmentation de la charge en lien avec ces modifications.

Cet essai est tout à fait unique dans le panorama international et pourrait le cas échéant changer les pratiques. De ce fait il est important de renforcer ces aspects méthodologiques.

Recrutement : félicitations et un grand merci à tous les investigateurs pour l'inclusion des 146 premiers patients ! (figure 19)

Figure 19 : recrutement dans l'essai Nivo-postop.



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



1. Joel CASTELLI
Oncologie Radiothérapie,
RENNES

Contact :
j.castelli@rennes.
unicancer.fr

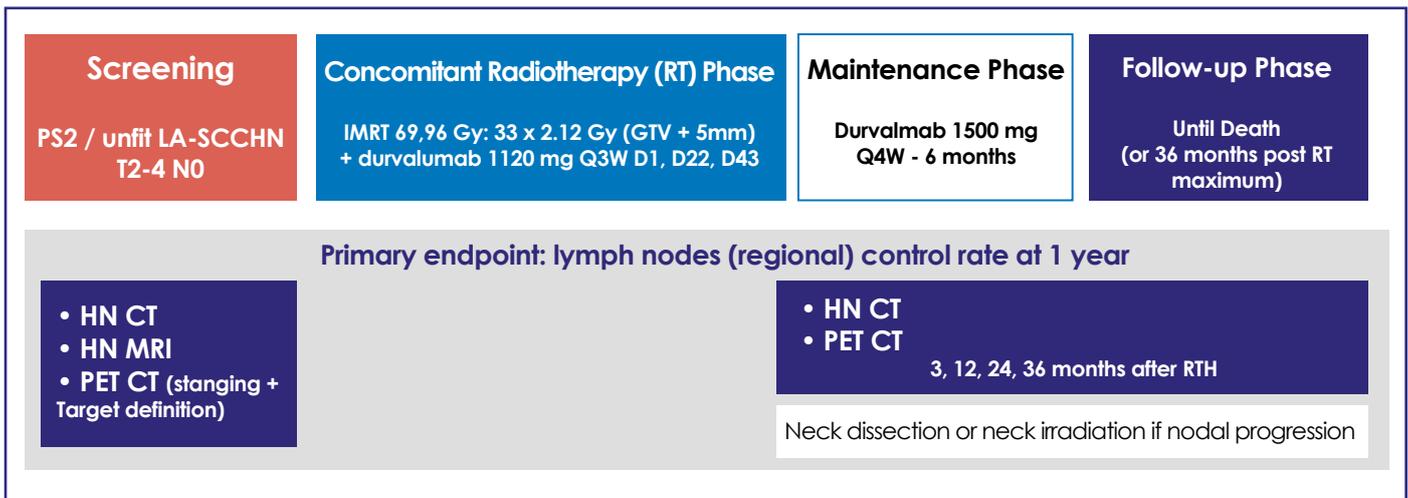
(RadioErapy Without pRophylactic neck IrradiATion in Head and Neck Cancer)

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. Il introduit un véritable changement conceptuel. En effet, de larges volumes 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 dans > 90% des cas dans la zone à forte dose.

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'influçait 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 sûr 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 %) ; **figure 20**



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. 12 centres sont prévus, avec une ouverture prévue pour le premier semestre 2019. Cinq centres sont actuellement ouverts et cinq patients ont été inclus.

Figure 20 : Schéma de l'étude REWRITE.

FRAIL IMMUNE

J. FAYETTE⁽¹⁾

1. Jérôme FAYETTE
Oncologie Médicale, LYON

Contact :
jerome.fayette@
lyon.unicancer.fr

Essai de phase II multicentrique, prospectif monobras évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association durvalumab, carboplatine et paclitaxel en 1^{ere} 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.

Ouverture en mai 2019. Huit patients inclus dans la première phase de safety run-in. IDMC en janvier. Reprise des inclusions fin janvier 2020 pour la phase 2.

L'ASNM a demandé de décaler la cohorte PS2 à l'issue du recrutement de la cohorte PS0-1 et de l'analyse de la toxicité.

IMMUNE BOOST ET PATHOS

Figure 21 : schéma de l'étude PATHOS.

Bas risque : T1/T2N0-N1, marge R0 (> 2mm),

Risque intermédiaire : marge R0 mais proche (<1mm) 2-4 N+, engrainements périnerveux, embolies vasculaires,

Haut Risque : marge positive, Rupture capsulaire, > 5N+

IMMUNEBOOST et PATHOS, deux essais cliniques dédiés aux cancers de l'oropharynx HPV-induits

Bien que les cancers de l'oropharynx (COP) HPV-induits constituent une entité à part au sein des cancers des VADS, leurs traitements demeurent identiques à ceux utilisés pour soigner leurs homologues causés par l'intoxication alcoolo-tabagique.

Des stratégies thérapeutiques spécifiques sont nécessaires afin de répondre aux problématiques soulevées par les COP HPV-induits. Les essais cliniques **PATHOS** et **IMMUNEBOOST** ont été développés dans cette optique.

PATHOS

Près de 80% des patients atteints d'un COP HPV-positif vont guérir et ce taux dépasse les 90% lorsque l'on se

focalise sur les patients non-fumeurs dont la maladie est peu avancée. Pour ces patients l'enjeu majeur est de maintenir ces bons résultats tout en réduisant les séquelles thérapeutiques.

Dans ce contexte, le développement récent de la chirurgie trans orale est une option intéressante notamment si les modalités des traitements post-opératoires sont revisitées. En effet, nos standards actuels ont été conçus à partir de données (EORTC-11934, RTOG 9501) provenant essentiellement de cancers liés à l'intoxication alcoolo tabagique dont le pronostic est bien plus réservé que celui des COP HPV-positifs. Une déflation prudente des traitements adjuvants représente une voie de recherche pertinente.

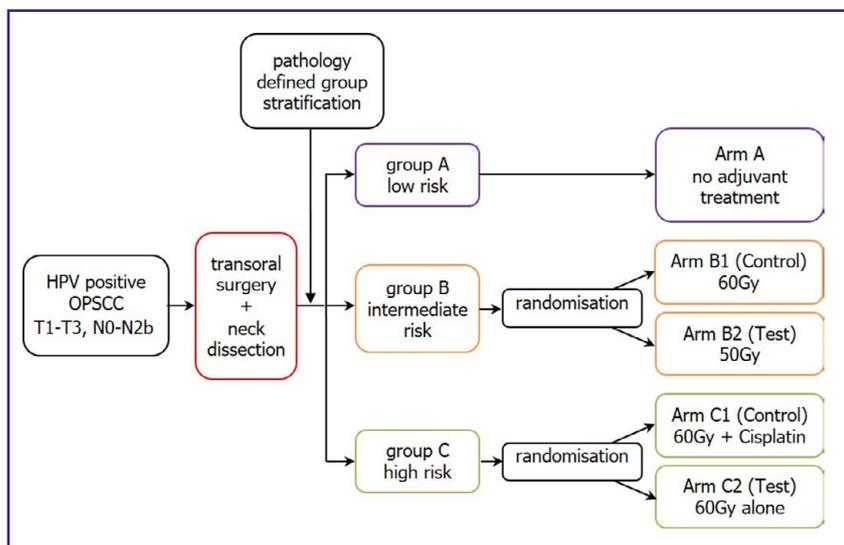
L'essai PATHOS (NCT 02215265) est une étude de phase III multicentrique dont l'objectif est de démontrer que la déflation des traitements post-opératoires permet d'améliorer la qualité de vie (déglutition+++), tout en maintenant de bons résultats oncologiques (**figure 21**). 1148 patients seront inclus en Europe dont 170 en France sur une période de 3 ans (financement assuré par un PHRC-K obtenu en 2018). L'essai est ouvert aux Royaume unis depuis 2015 et devrait débuter en France au 1^{er} trimestre 2020.

Principaux objectifs :

La déflation des traitements adjuvants n'altère pas la survie globale (non infériorité) et améliore les résultats fonctionnels (MDADI score, radio-cinéma de la déglutition, questionnaires EORTC QLQ C30 et HN35)

Principaux critères d'inclusion :

- Carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16-positif et ADN HPV-positif (ISH ou PCR)
- T1-3, N0-2b*, M0 accessible à une chirurgie de première intention par voie trans orale (selon TNM -7, * les patients N2b avec un tabagisme actif dans les 6 mois précédant le diagnostic ne peuvent être inclus)



Coordination de l'étude en France :

H.MIRGHANI⁽¹⁾ et P.Blanchard⁽²⁾

1- Service de chirurgie ORL et cervico-faciale - Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris (haitham.mirghani@aphp.fr)

2- Département de radiothérapie – Institut Gustave Roussy, Villejuif (pierre.blanchard@gustaveroussy.fr)

IMMUNEBOOST

Bien que le pronostic des COP HPV-positifs soit favorable, 20 à 25% des patients vont rechuter dans les 5 ans. Il s'agit essentiellement de patients fumeurs et/ou atteints d'un cancer de stade avancé (T4, N2-3, selon TNM-8). Pour ces malades, l'intensification thérapeutique représente une voie de recherche légitime.

L'essai IMMUNEBOOST est une étude de phase II multicentrique randomisée en ouvert dont l'objectif est de démontrer que l'administration de Nivolumab en néo adjuvant : 1) ne compromet pas la réalisation de la radio-chimiothérapie qui est le traitement de référence et 2) permet d'accroître la probabilité de guérison.

Dans cette étude 61 patients atteints d'un COP HPV-induits à haut risque d'échec oncologique (cf. critères d'inclusion) seront recrutés en 18 mois dans 10 centres en France. Ils seront randomisés (figure 22) entre un groupe témoin (RT-CT d'emblée, n=20) et un groupe expérimental (2 perfusions de Nivolumab avant RT-CT, n=41).

Cet essai comporte une étude ancillaire importante fondée sur des échantillons biologiques (tumeur, sang et selles) prélevés séquentiellement (avant le début des traitements, après Nivolumab (pour le groupe

expérimental) puis à l'issue de la RT-CT). Cette étude permettra de mieux caractériser les COP HPV-positifs ainsi que la réponse immune (locale et systémique). Elle permettra également d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse au Nivolumab chez des patients jamais traités.

Le financement de l'étude (hors étude ancillaires) est assuré par un PHRC-K obtenu en 2017. L'essai est en cours de déploiement depuis juin 2019.

Principaux objectifs :

- Evaluer la tolérance* et la toxicité du Nivolumab avant RT-CT
- Améliorer les résultats oncologiques de ce groupe de patients à haut risque de rechute
- Caractérisation de la biologie des COP HPV-induits et la réponse immune qu'ils suscitent. Identification de marqueurs prédictifs de réponse au Nivolumab.

*Taux de patients pouvant recevoir les 2 perfusions de Nivolumab (J1 et J15 +/-1j) suivi d'une RT-CT à J30 (-3/+7j) sans interruption de RT > 7j, avec une dose de RT >95% de la dose théorique et une dose de CT >200mg/m2

Principaux critères d'inclusion :

- Carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16-positif et ADN HPV-positif
- Lésion très avancée (T4NxM0, TxN3M0 et TxN2M0*) indépendamment du tabagisme
- Lésion moins avancée T1-3N1M0 et T3N0M0 si tabagisme > 10 paquets années (actif ou sévré).

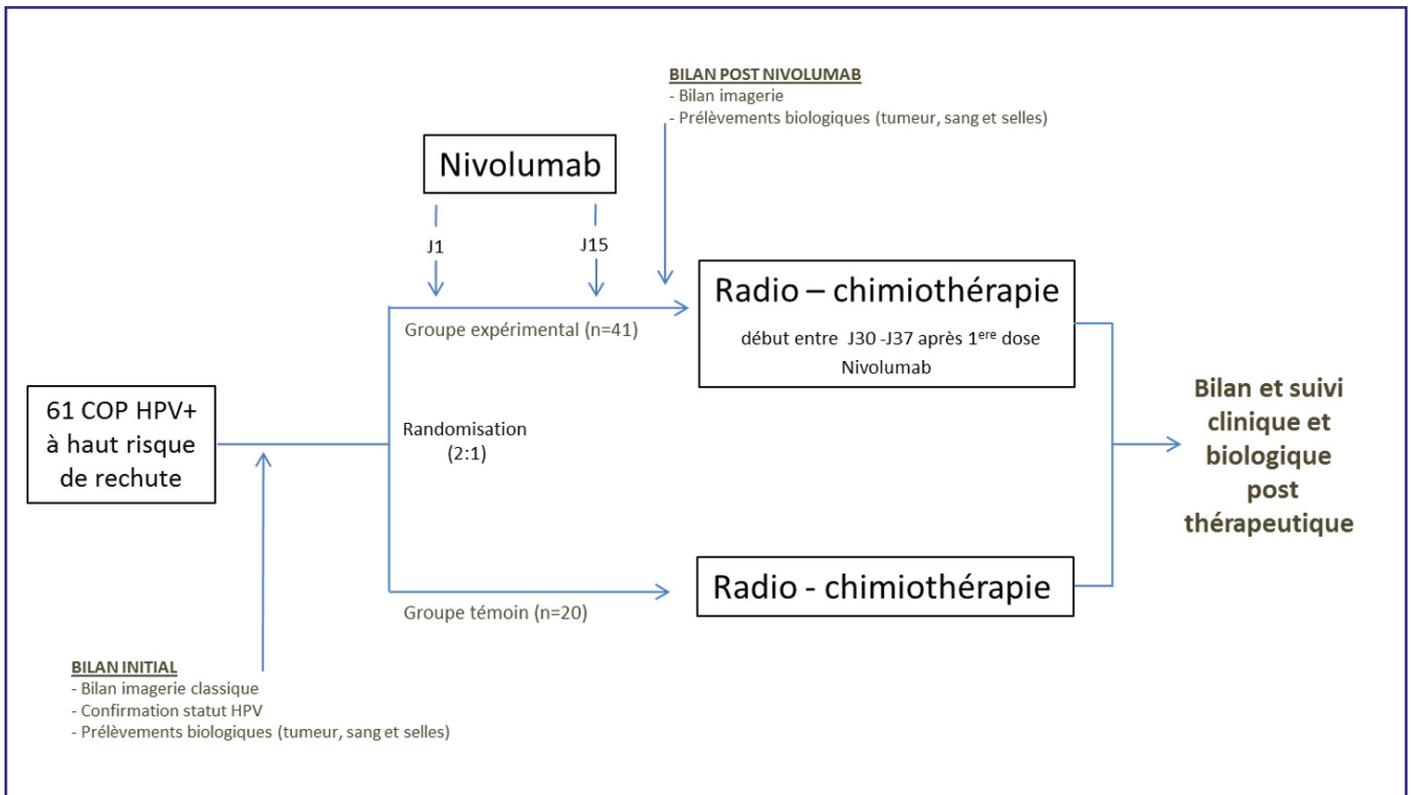


Figure 22 : schéma de l'étude IMMUNEBOOST.

LBA10, ASTRO 2019

NRG-HN002: A Randomized Phase II Trial for Patients With p16-Positive, Non-Smoking-Associated, Locoregionally Advanced oropharyngeal Cancer

S.S. Yom, P. Torres-Saavedra, J.J. Caudell, J.N. Waldron, M.L. Gillison, M.T. Truong, R. Jordan, R. Subramaniam, M. Yao, C. Chung, J.L. Geiger, J. Chan, B. O'Sullivan, D.M. Blakaj, L.K. Mell, W.L. Thorstad, C.U. Jones, R.N. Banerjee, C.E. Lominska, and Q.T. Le.

Il est désormais admis que le virus HPV est un facteur de risque des cancers des VADS, particulièrement de la sphère oropharyngée, mais aussi un facteur pronostique majeur faisant des patients non (ou faiblement) fumeurs HPV+, une catégorie de malades dont la survie à 5 ans est triplée en comparaison avec les patients fumeurs HPV-^(1,2).

Sur ces constatations, et devant la morbidité relative de l'association radiochimiothérapie, plusieurs protocoles dits de « dé-intensification » ont émergé, sans qu'aucun ne soit encore admis comme référence dans cette population grandissante de tumeurs HPV+. On pourrait lister : diminution des doses de radiothérapie (+/- chimiothérapie d'induction, ECOG-1308), remplacement du Cisplatine par le Cetuximab (De-ESCALaTE & RTOG-1016,^(3,4)), radiothérapie exclusive (présente étude), chirurgie suivie de radiochimiothérapie « faible dose » (ECOG-3311, Pathos) ou chirurgie seule.

La présente étude (NRG-HN002) est une phase II randomisée multicentrique (62 institutions) comparant, chez des patients porteurs de cancers oropharyngés p16+ & <10PA & T1-2 N1-2b ou T3 N0-2b (AJCC 7^{ème} ed) :

- Association RadioThérapie-ChimioThérapie (RTCT) : IMRT 60 Gy normofractionnée + Cisplatine hebdomadaire 40 mg/m²,
- vs radiothérapie exclusive : IMRT 60 Gy modérément accélérée (6 fractions / semaine).

Le design de cette étude visait à sélectionner la stratégie offrant la meilleure survie sans progression sans altération de la qualité de vie (MDADI composite score), co-critères de jugement principaux.

308 patients ont été randomisés (306 analysés) de 10/2014 à 02/2017 et répartis comme suit : 157 RTCT et 149 radiothérapies exclusives. La sélection des patients était équilibrée et on notera : 69.6% de non-fumeurs (OPA), 52.6% de tumeurs amygdaliennes, 48% de stades T2 et 61.4% N2b.

La compliance aux traitements était excellente dans les 2 bras puisque 97.8% des patients ont achevé leur radiothérapie et, dans le bras RTCT, 80.9% ont reçu au moins 5 cycles de Cisplatine et 72.6% une dose cumulée ≥ 200 mg/m².

Avec un suivi médian de 2.6 ans, le bras RTCT offrait une survie sans progression à 2 ans de 90.5% (95% CI 84.5-94.7%, p 0.035), supérieure au bras radiothérapie seule relevée à 87.6% (95% CI 81.1-92.5%, p 0.2284) (cf figures). Les récurrences loco-régionales ont concerné 7 patients en RTCT et 16 patients en radiothérapie exclusive (dont 10 récurrences locales « pures »).

Les toxicités aiguës G3-4 ont concerné 79.6% des patients en RTCT et 52.3% des patients en radiothérapie exclusive ; les toxicités tardives G3-4 étant respectivement de 21.3% et 18.1%. A 1 an, la proportion de patients nécessitant un support nutritionnel entéral ne différait pas entre les 2 bras (3 vs 2%) et le score MDADI était relevé à 85.3 pour le bras RTCT et 81.76 pour le bras radiothérapie exclusive (p 0.0755).

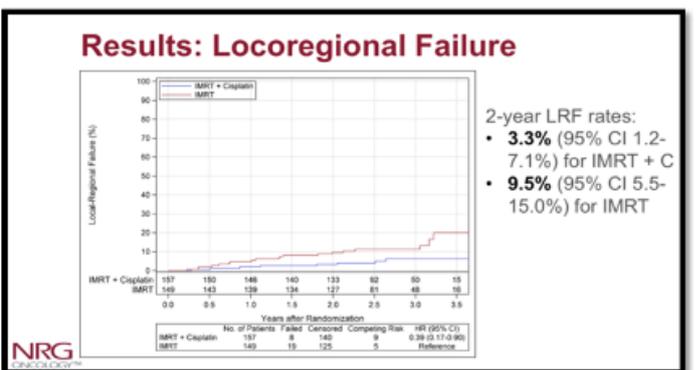
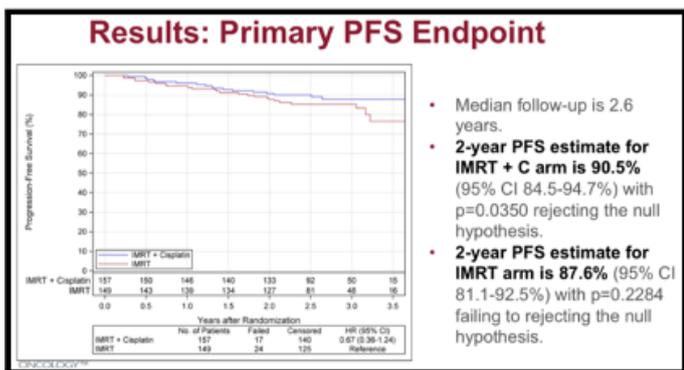
Les auteurs concluent que l'association RTCT répond aux deux co-critères, à la différence de la radiothérapie exclusive qui n'atteint pas le seuil de survie sans progression exigé initialement par les statisticiens. Cette étude devrait déboucher sur une phase III (NRG-HN005) comparant : RTCT 70 Gy vs RTCT 60 Gy vs RT-Nivolumab 60 Gy, les doses de Cisplatine vogueraient alors vers 100 mg/m² J1-22...

En discussion, il a été pointé que cette étude comparait « dé-intensification » vs « dé-intensification » et que la « dé-intensification » l'a emporté... Le standard actuel doit rester, en dehors d'essai clinique, l'association RTCT à 70 Gy. Pour terminer, une couverture vaccinale digne de ce nom permettra peut-être de rendre, dans les décennies à venir, ce type d'étude obsolète⁽⁵⁾

Références

- 1: Lassen P, Lacas B, Pignon JP, Trotti A, Zackrisson B, Zhang Q, Overgaard J, Blanchard P; MARCH Collaborative Group. Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiother Oncol.* 2018 Jan;126(1):107-115.
- 2: Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363(1):24-35.
- 3: Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, Dalby M, Mistry P, Sen M, O'Toole L, Al Booz H, Dyker K, Moleron R, Whitaker S, Brennan S, Cook A, Griffin M, Aynsley E, Rolles M, De Winton E, Chan A, Srinivasan D, Nixon I, Grumett J, Leemans CR, Buter J, Henderson J, Harrington K, McConkey C, Gray A, Dunn J; De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):51-60.
- 4: Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, Sturgis EM, Burtness B, Ridge JA, Ringash J, Galvin J, Yao M, Koyfman SA, Blakaj DM, Razaq MA, Colevas AD, Beitler JJ, Jones CU, Dunlap NE, Seaward SA, Spencer S, Galloway TJ, Phan J, Dignam JJ, Le QT. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):40-50.
- 5: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135747/fr/la-has-recommande-de-vacciner-aussi-les-garcons-contre-les-papillomavirus

Alexandre COUTE, Radiothérapie, Amiens





DOSSIER SPÉCIAL SUIVIS DES : "ARRÊTS SUR IMAGES"

Pour les 10 ans du *Journal du GORTEC* nous avons pris des nouvelles des patient(e)s ayant fait l'objet d'une publication dans la rubrique « arrêt sur images » ; ils sont repris par ordre chronologique.

Source : Journal n°4

Dr Pointreau, Tours.

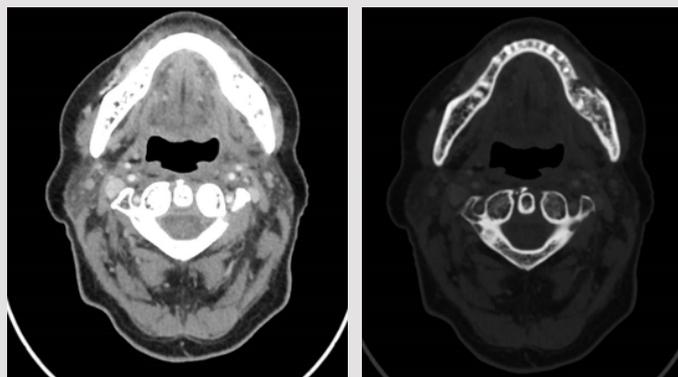
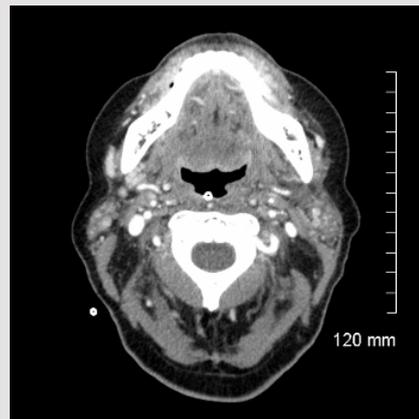
Essai 2007-01

Patiente de 61 ans, tabagisme sévère, sans consommation d'alcool franche. Apparition sur quelques mois de douleurs mises sur le compte d'une angine. Inefficacité des traitements antibiotiques l'amenant à consulter un ORL.

Découverte d'une lésion de la loge amygdalienne gauche, localisée, de type carcinome épidermoïde moyennement différencié, à bilan d'extension négatif finalement classée en RCP T3N1. Proposition de participation à l'essai GORTEC 2007-01 avec randomisation dans le bras radiothérapie + cetuximab. Traitement réalisé en modulation d'intensité jusqu'à 70 grays et administration de 8 injections de cetuximab avec une fin de traitement en Mars 2012. Traitement marqué par une folliculite de grade I, une épithélite de grade II, une mucite de grade III algique avec perte de 5 Kg, raison pour laquelle une alimentation sur sonde nasogastrique a été réalisée.

À 3 mois, aspect de rémission clinique et radiologique complète mais nécessitant encore une alimentation entérale. Dans le suivi, diagnostic d'une ostéoradionécrose en regard de la dent n° 35 en octobre 2015 traitée par le protocole PENTOCLO sans efficacité pour cette patiente. Proposition d'une prise en charge chirurgicale que la patiente a refusée. Traitement antalgique et antibiotiques selon la clinique.

Dernière consultation en septembre 2019 avec un scanner récent rapportant un aspect de rémission complète de la maladie et les images d'une radionécrose persistante. La patiente est alors OMS 1 avec un Karnofski à 90 et s'alimente de manière mixée.



Source : Journal n°5

Dr Drouet/Dr Bardet/Dr Rolland, Nantes.

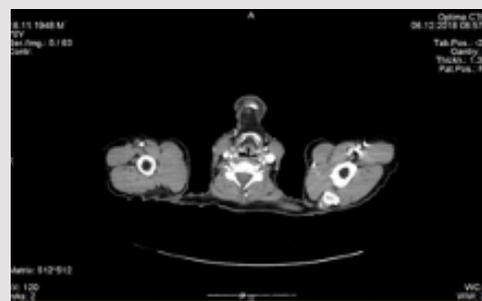
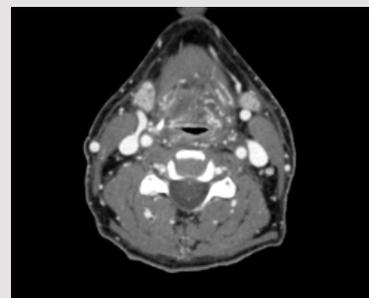
Essai 2007-01

Patient de 63 ans, non tabagique, pas d'éthylisme patent, sans antécédents en dehors de carcinomes cutanés traités par excrèses simples. Devant la persistance de douleurs pharyngées latéralisées à droite sans altération de l'état général, le patient consulte un ORL qui retrouve une tumeur de la vallécule droite dont les biopsies révéleront la présence d'un carcinome épidermoïde moyennement différencié (pas de recherche d'HPV, ni de p16). La lésion a été classée T3N0. Le bilan d'extension était négatif. La chirurgie n'a pas été retenue compte tenu de la topographie tumorale (infiltration base de langue, face laryngée de l'épiglotte, loge HTE) Proposition de participation à l'essai GORTEC 2007-01 avec randomisation dans le bras radiothérapie + cetuximab.

Au scanner d'évaluation à 2 mois post-traitement sont retrouvés des remaniements post-thérapeutiques sans signe suspect de poursuite évolutive locale.

La gastrostomie a été retirée à 3 mois de la fin du traitement, mais n'a été utilisée que pendant 2 mois au cours de la RTE. Constatation d'une rémission clinique complète à 6 mois post-traitement avec retour à une alimentation orale normale et persistance d'une simple xérostomie grade II résiduelle.

En novembre 2018, l'état général est conservé avec un KPS à 100. Pas de plainte douloureuse. Alimentation par voie haute nécessitant d'adapter les textures. La palpation cervicale ne retrouve pas d'adénopathie, pas de jabot sous mentonnier, bonne ouverture buccale, bonne protraction linguale, état dentaire sain, aspect cicatriciel de l'oropharynx droit.



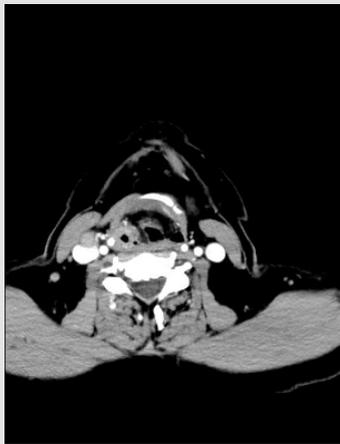
En fibroscopie, pas d'anomalie de la filière pharyngo-laryngée avec un larynx bien mobile.

AU TOTAL : Poursuite de la rémission complète ORL.

À noter que le 28/11/2018, a été diagnostiqué un carcinome épidermoïde du tiers moyen de l'œsophage T3N+, traité par chimio (avec énormes problèmes de toxicité) et radiothérapie externe, terminée le 09/07/2019. Le dernier bilan, toujours en cours, suspecte une persistance tumorale malgré la négativité des biopsies.

Source : Journal n°6

Dr Pointreau, Le Mans.

Essai 2007-02

Patient inclus dans l'essai GORTEC 2007-02 randomisé dans le bras ARCORO.

Patient de 57 ans ayant comme principal antécédent un séminome et choriocarcinome du testicule gauche en 1993 à bilan d'extension négatif. Traitement chirurgical puis par chimiothérapie en rémission clinique, biologique et radiologique depuis. Tabac sévère vers l'âge de 40 ans (estimé à environ 14 PA). Alcool sévère il y a 30 ans après une cure de désintoxication. Patient ayant des douleurs oropharyngées depuis plusieurs semaines, pour lesquelles il a eu des traitements

médicaux. Réalisation d'une échographie cervicale retrouvant un ganglion sous maxillaire et trois ganglions jugulo-carotidiens associés à un nodule thyroïdien. Le patient a eu une première consultation d'ORL avec scanner. Description d'une lésion du sinus piriforme droit, dans sa portion antérieure, mesurée à 34 mm de grand axe et des ganglions homolatéraux, des aires I1B et I1A, au moins au nombre de trois. Panendoscopie retrouvant une lésion végétante de 2 cm de grand axe de la paroi externe du sinus piriforme droit, dont les biopsies ont retrouvé un carcinome épidermoïde peu différencié. Réalisation d'un TEP-Scanner confirmant la présence de la tumeur et des adénomégalies homolatérales mais surtout



révélant une adénomégalies de l'aire IV controlatérale reclassant la lésion N2c. Décision d'un traitement non chirurgical et proposition d'une inclusion dans l'essai GORTEC 2007-02 (Randomisation dans le bras ARCORO).

Le traitement a été marqué par des toxicités muqueuses de grade III avec recours à la pose d'une sonde nasogastrique. A 3 mois, l'alimentation était mixée et la sonde toujours utilisée. Au scanner d'évaluation et à la TEP à 3 mois post-traitement, constatation d'une rémission quasi complète morphologique et complète métabolique.

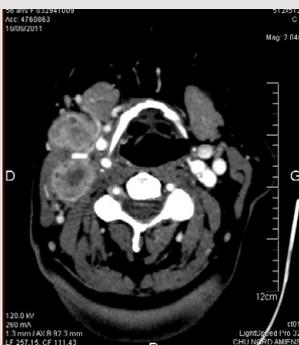
Dernier suivi en octobre 2019, à 6,5 ans de la fin du traitement. Patient en rémission clinique complète, OMS 0, 98 kg, s'alimente normalement, décrit quelques fausses routes matinales. Il décrit essentiellement des crampes cervicales et des épaules. Le scanner ne retrouve pas de signe évolutif locorégional ou à distance de sa maladie, séquelle d'occlusion de sa carotide interne gauche.

Source : Journal n°7

Dr Coutte, Amiens.

Essai 2007-02

Patiente incluse dans l'essai GORTEC 2007-02 randomisée dans le bras ARCORO.



Patiente de 56 ans avec tabagisme sévère avant la première consultation (estimé à 50 paquets/année) et une exogénose chronique non sévère.

Elle se plaint depuis 5 mois de troubles de déglutition et depuis un mois elle constate l'apparition d'une masse cervicale avec otalgie droite.

Mise en évidence par l'ORL d'une lésion tumorale envahissant l'ensemble du voile du palais, la loge amygdalienne droite, le pôle supérieur de l'amygdale gauche et s'étendant vers le sillon

glosso amygdalien droit et en arrière la paroi pharyngée latérale ; s'y associait, cliniquement, 2 adénopathies du groupe II droit. La biopsie concluait à un carcinome épidermoïde bien différencié. Le scanner retrouvait 2 volumineux ganglions nécrotiques de près de 3 cm de diamètre chacun, siégeant en zone II droite associés à une tumeur oropharyngée bilatérale de près de 4 cm de grand axe transversal, 5 cm longitudinal ; sans métastases.

La lésion a été classée T4 N2b M0 et la patiente incluse dans l'essai GORTEC 2007-02.

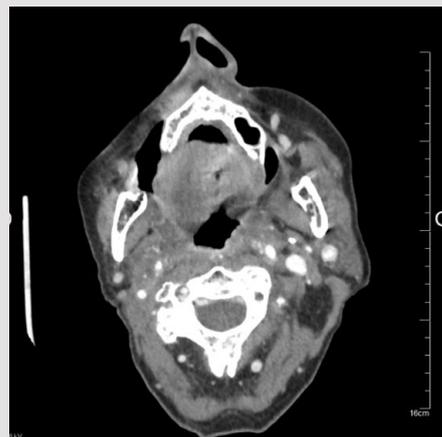
Traitement par chimioradiothérapie jusqu'au 8 septembre 2011 à la dose de 70 Gy associé à seulement 2 cycles de carboplatine - 5FU (neutropénie non fébrile rendant impossible le 3^{ème} cycle protocolaire).



Le bilan scanographique puis TEP-scanner (non réalisé initialement) réalisé 2 mois et demi après la fin de l'association chimio-radiothérapie confirmait un résidu ganglionnaire cervical droit de la zone II isolé. Elle a donc eu un curage de rattrapage 3 mois et demi après la fin de la chimioradiothérapie et il a été décelé sur l'examen anatomopathologique des amas de cellules tumorales résiduelles, l'exérèse était jugée complète en marges saines. À 2 ans et 3 mois de recul par rapport à la fin de la chimioradiothérapie, le scanner montre les stigmates de la radiothérapie sous la forme de remaniements fibreux sous cutanés et de plages œdémateuses du pharyngolarynx, sans syndrome de masse pouvant faire évoquer une récurrence locorégionale ou à distance. Les principales séquelles tardives sont la xérostomie de grade II et une fibrose cervicale droite de grade II. Le poids est de 61 kg contre 86 kg au début de la maladie, stabilisé depuis maintenant 1 an.

À la dernière consultation du 10 Mai 2019, la patiente est en rémission complète clinique.

Elle est devenue Korsakoff et institutionnalisée depuis début d'année 2015. Le poids est stable, OMS 2. Les effets indésirables tardifs sont stables avec fibrose et xérostomie G2. Pas de troubles de déglutition. Aspect de rémission également au scanner du 6 septembre 2019.



Source : Journal n°8

Dr Sun, Montbéliard.

Essai 2009-01



Patient de 67 ans ayant pour antécédents un diabète non insulino-dépendant, une BPCO sur un terrain de tabagisme estimé à 50PA. Patient OMS=1.

En avril 2013, apparition d'une dyspnée sur 1 mois ayant nécessité une trachéotomie en urgence le 08 mai 2013 permettant de porter le diagnostic de carcinome épidermoïde du sinus piriforme avec atteinte de la vallécule droite s'étendant jusqu'au niveau de la portion supérieure de la trachée, et envahissement du cartilage thyroïdien droit (atteignant la bouche œsophagienne en endoscopie) ; description de plusieurs ganglions

arrondis niveau II et III bilatéraux. La lésion a été classée T4b N2c M0. Proposition d'une chimiothérapie première par TPF puis radiothérapie associée au cetuximab dans le cadre du protocole GORTEC 2009-01 - étude épidermite avec le RGTA.

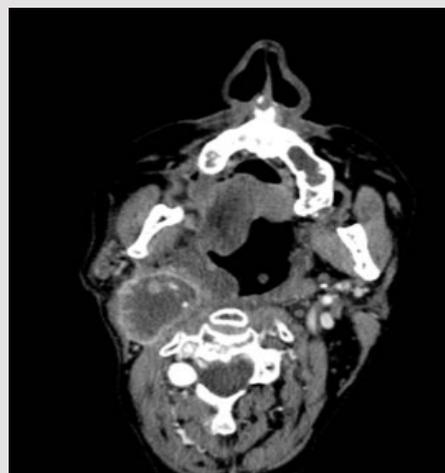
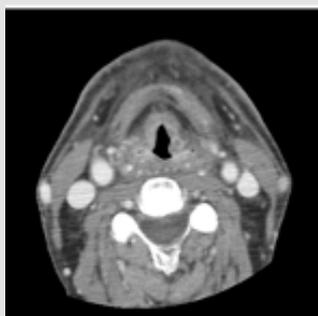
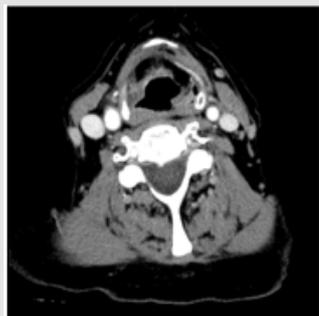
Du 12.08.2013 au 01.10.2013, le patient reçoit une radiothérapie effectuée selon le protocole défini ci-dessus à la dose de 70 Gy en 35 fractions et 7 semaines ; il a reçu ses 8 injections de cetuximab.

Le 8 octobre 2013, l'ablation de canule avec fermeture de trachéotomie est réalisée.

Le bilan scanographique réalisé le 16 janvier 2014 soit 2 mois et demi après la fin de l'association radiothérapie-cetuximab montre une rémission complète, qui a été confirmée par la fibroscopie laryngée effectuée le 17 janvier 2014 et la TEP du 04 mars 2014. Réalisation d'une triple endoscopie le 02 juin 2014 a montré une rémission complète avec un discret œdème de grade 1 au niveau de la margelle laryngée.

À la consultation du 21 Juillet 2014, soit à 9 mois de recul par rapport la date de fin de radiothérapie, le patient est OMS=1, poids est à 54 kg contre 55 kg au début de la maladie. Les principales séquelles tardives sont la xérostomie de grade 1, et une fibrose cervicale bilatérale de grade 2.

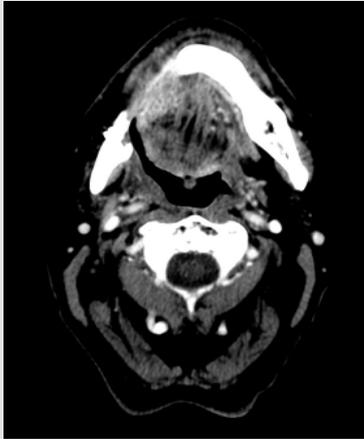
En février 2015, l'état général du patient s'est dégradé avec apparition de douleurs au niveau cervical droit. Une grosse récurrence ganglionnaire cervicale droite a été découverte. L'examen clinique a montré une tuméfaction cervicale droite, mal limitée, au niveau des aires ganglionnaires II-III à droite confirmant une récurrence par le contrôle scanographique. L'adénopathie étant non opérable, une ré-irradiation selon le mode bi-fractionné associant cisplatine ou cetuximab lui a été proposé. Malheureusement, le patient est décédé (à la suite des métastases cérébrales) le 11 mars 2015 avant de recevoir la radiothérapie.



Source : Journal n°9

Dr Martin, Le Havre.

Essai 2008-01

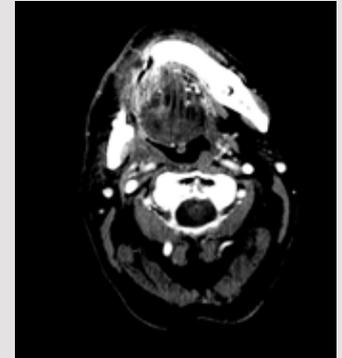
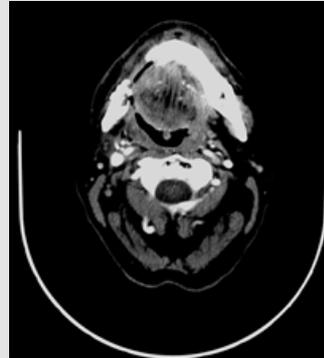


Patiente âgée de 66 ans, vivant seule, non alcool tabagique. Découverte en 2006 d'une lésion du plancher buccal droit T1 N0 traité par exérèse simple (refus de la patiente d'un geste complémentaire). Récidive locale en 2008 sous la forme à nouveau d'une lésion de moins de 2 cm et sans atteinte ganglionnaire. Traitement par radiothérapie exclusive de la région tumorale (70 Gy / 7 semaines) et des aires ganglionnaires (50 Gy). Aspect de rémission complète. Pa-

tiente perdue de vue pendant 2 ans. En 2014, elle consulte pour douleur de la gencive droite. Aspect de lésion ulcéro infiltrante de la jonction langue mobile et plancher droit, dans le site des localisations précédentes. La douleur est cotée à EVA = 8. Elle reste en très bon état général, IK = 90, pas de dénutrition, alimentation mixée du fait de la douleur, 48 Kg pour 1 m 58.

Lésion mesurée à 25 mm en antéropostérieur x 15 mm de largeur x 15 mm de hauteur. Lésion unique sur le bilan d'extension, notamment au TEP SCAN. La patiente refuse l'intervention chirurgicale mais accepte une ré-irradiation. La totalité de la lésion actuelle est dans une région ayant déjà reçue une dose de 70 Gy, la sclérose sous cutanée est minime grade 1, la xérostomie est minime grade 1, il n'y a pas de mucite tardive. La patiente est éligible dans l'étude GORTEC 2008 - 01 de réirradiation bifractionnée associée au cetuximab. Elle accepte de participer et signe le consentement. Pose d'une sonde d'alimentation par gastrostomie *per endoscopique*.

Traitement mené sans déviation, sans réaction aigüe en dehors



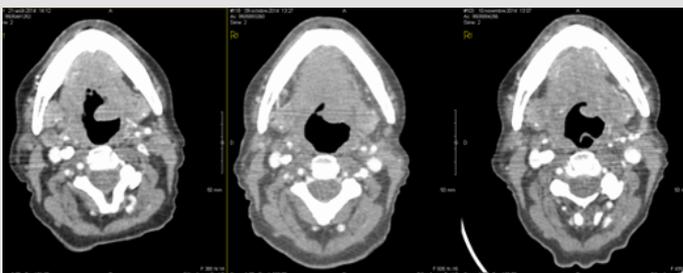
d'un érythème localisé grade 1, et sous couvert de gastrostomie. Cliniquement, disparition à 4 semaines post-traitement de l'ulcération tumorale remplacée par une infiltration mal limitée. Quasi disparition des douleurs et disparition des phénomènes inflammatoires cutanés pré-thérapeutiques. Le scanner à 6 semaines montre la disparition de la prise de contraste initiale (figure 2 - image 2). La rémission complète apparente est confirmée à 3 mois avec une IRM qui montre l'absence de prise de gadolinium dans le lit tumoral initial (figure 2 - image 3).

Huit mois après la fin de la réirradiation réapparition d'une douleur maxillaire droite. Cliniquement pas de signe objectif de reprise évolutive dans le plancher ou dans la langue mobile. Le TEP scan est non contributif. À 10 mois aggravation des douleurs et réapparition d'une inflammation cutanée en regard du lit tumoral. Le scanner met en évidence une reprise évolutive locale dans le site initial (figure 2 - image 4). Le bilan d'extension retrouve des localisations pulmonaires multiples. La patiente ne souhaite plus d'attitude thérapeutique active. Décision de soins palliatifs. La patiente décède 13 mois après la fin de la réirradiation par évolution locale et métastatique

Source : Journal n°10

Drs Boisselier et Cupissol, Montpellier.

Essai TAPIS



Patient présentant un carcinome épidermoïde moyennement différencié de la base de langue T4 envahissant les muscles de la langue, étendue jusqu'à la zone des trois replis à droite et jusqu'à la vallécule dépassant la ligne médiane, avec atteinte ganglionnaire N2c M0, p16+.

Le scanner cervico-thoraco-abdominal du 21/08/2014 décrit une lésion oropharyngée de 50 x 47 x 47 mm, infiltrant la base de langue, la loge HTE, la face antérieure de l'épiglotte, la paroi pharyngée latérale à droite, et des adénomégalies en loge II, bilatérales, mesurées à 12 mm à droite et 13 mm à gauche, des adénomégalies de la loge III bilatérales, mesurées à 12 mm, des adénomégalies de la loge IV droite de 18 mm, bilan viscéral négatif avec l'absence de métastase (image de gauche).

Le patient est inclus dans le protocole TAPIS avec chimiothérapie néo-adjuvante par cisplatine - docétaxel - afatinib. Le cycle 1 est réalisé le 02/09/2014 et le cycle 2 le 23/09/2014.

La réévaluation après ces 2 cycles décrit une bonne réponse. Le scanner cervico-TAP du 09/10/2014 décrit une formation polypoïde latéralisée à gauche au-dessus de l'os hyoïde mesurant 17 mm, une disparition de l'adénopathie cible IV droite, l'absence de formation ganglionnaire résiduelle au niveau des

lésions non cibles II A droites, une formation ganglionnaire non cible de 13 mm III droite passe de 12 mm à 8 mm, l'absence d'adénopathie résiduelle II B gauche (**image centrale**).

Le Troisième cycle est donc réalisé le 14/10/2014 avec une dernière évaluation scannographique le 10/11/2014 décrivant la persistance seulement d'un bourgeon polypôïde oropharyngé latéral gauche, mesuré à 16 mm, l'absence de formation ganglionnaire résiduelle et l'absence de métastases.

Un traitement complémentaire par chimioradiothérapie est débuté le 27/11/14.



Radiochimiothérapie concomitante, chimiothérapie par CIS-PLATINE 100 mg/m², 2 cures : le 24/11/2014 et le 28/12/2014, irradiation en IMRT mode RapidArc®, en 35 fractions étalées sur 52 jours du 24/11/2014 au 14/01/2015, en technique SIB 70 Gy sur le volume cible tumoral et ganglionnaire initial, 63 Gy sur le volume adjacent à haut risque (1,8 Gy par fraction), 56 Gy de manière bilatérale aux 1er et 2nd relais ganglionnaires (1,6 Gy par fraction). Concernant la chimiothérapie, la seconde cure de CISPLATINE a été reportée de 2 semaines en raison d'une neutropénie de grade 3 (PNN 0,9 G/L) puis de grade 1. La 3^{ème} cure n'a donc pas été réalisée du fait que la radiothérapie était terminée. La définition balistique de l'irradiation avait été optimisée avec fusion multimodalité : IRM en position de traitement (figure 3B à gauche), scanner initial du 21/08/2014 (**figure 2A à gauche**), scanner à l'issue de la chimiothérapie (**figure 2B à droite**).

Sur le plan nutritionnel, il n'a pas été nécessaire d'instaurer de nutrition entérale via une gastrostomie mise en place de façon préventive. En effet, les apports oraux, associant alimentation enrichie et fractionnée et compléments alimentaires, couvraient les besoins nutritionnels. Le patient a pu bénéficier d'un suivi nutritionnel régulier avec conseils diététiques et prescriptions de compléments alimentaires oraux au cours et au décours de l'irradiation.

Au sortir de l'irradiation, il présentait outre une dysgueusie grade 2 une dysphagie de grade 2 avec une alimentation exclusivement orale, odynophagie de grade 2 nécessitant un traitement antalgique de palier 3 (SKENAN 40 mg matin et soir et ACTISKENAN 10 mg à la demande). En bouche, on notait une mucite grade 2 associée à une xérostomie grade 2, la dermatite était de grade 2 également.

Au printemps, le patient a retrouvé son poids de forme, avec une alimentation orale normale et diversifiée, non complétée (EVA des ingesta est à 9/10) ; la gastrostomie (qui n'a finalement jamais été utilisée) avait été retirée fin mars.

Depuis la prise en charge carcinologique, il a bénéficié en avril 2015 d'un double pontage coronarien, avec une évolution au décours tout à fait favorable. À noter que les sevrages tabagique et alcoolique dataient respectivement de plus de 20 et 5 ans.

Sur le plan biologique, le bilan de juin 2015 est tout à fait rassurant : NFS normale, Hb = 11.5 g, fonction rénale normale avec une clairance selon MDRD à 66 ml/min, stable par rapport à mai 2015, bilan hépatique normal, bilan thyroïdien normal.

Le bilan scanographique effectué à la même époque est normal (**figure 3B**), il est toujours noté une discrète prise de contraste oropharyngée résiduelle de 14 mm qui est stable par rapport à mars 2015, pas d'adénopathie cervicale, pas d'anomalie thoracique et au niveau médiastinal les ganglions sont superposables en taille et localisation par rapport au précédent bilan.

Le contrôle clinique et endoscopique d'août 2015 est tout à fait rassurant, sans maladie locale ou régionale résiduelle, avec simplement comme séquelle un jabot grade 1 et une xérostomie grade 1. Le patient est considéré en rémission complète à 8 mois de la fin de la séquence thérapeutique.

Suivi à distance en décembre 2015 satisfaisant, chez un patient asymptomatique présentant simplement une dysgueusie et une xérostomie résiduelle de grade 1 et une discrète dysphagie aux solides mais avec une alimentation orale normale, non moulinée et diversifiée. Cliniquement, OMS 0, 68 kg ce qui correspond à son poids de forme, aucune anomalie en bouche, base de langue bien souple et bonne mobilité linguale, pas d'adénopathie cervicale, à noter quelques télangiectasies au niveau cervical gauche et un lymphœdème cervical de grade 1.

L'imagerie du 04/12/2015 est rassurante, sans aucun signe d'évolutivité locale, régionale ou à distance (**figure 5**).



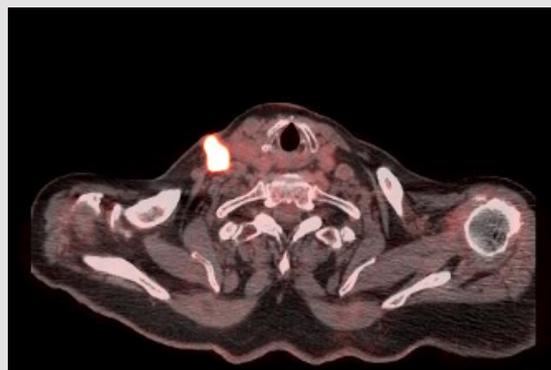
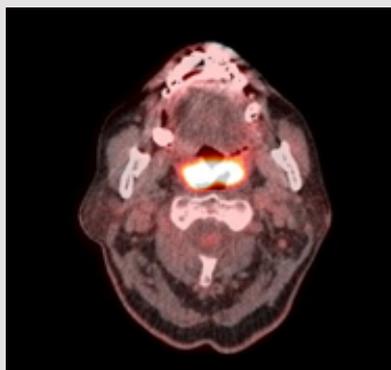
Le patient est donc considéré en rémission clinique et radiologique à 15 mois de la prise en charge initiale.

Malheureusement, il décédera brutalement le 27 janvier 2016, à 69 ans, dans les suites immédiates d'une chirurgie coronarienne motivée après un bilan cardiaque réalisé début janvier.

Source : Journal n°11

Dr Ortholan, Monaco.

Essai ELAN-RT



Ce cas concerne Mme D., 87 ans, qui a pour seul antécédent une cécité d'origine probablement tuberculeuse, depuis l'âge de 35 ans, à laquelle elle s'est très bien adaptée. Elle vit seule à son domicile, son fils vient la voir tous les jours, et bénéficie d'une aide-ménagère et de plateaux repas. Depuis un an apparition d'une dysphagie, perte de 8 kg au cours des 3 derniers mois (poids actuel 68 kg pour 1m70), mais elle reste en très bon état général. Le bilan montre un carcinome épidermoïde bien différencié du voile, qui atteint l'ensemble du palais mou, les deux amygdales et les sillons amygdaloglosses, jusqu'à la vallécule. La base de langue est libre. Présence d'adénopathies cervicales bilatérales supra centimétriques, dont la plus grosse sus clavulaire droite mesure 3 cm et est fistulisée à la peau (figure 1). Sur le PET scanner, présence d'adénopathies axillaires droites centimétriques hypermétaboliques, qui sont palpables cliniquement et probablement métastatiques de la lésion oropharyngée. La lésion est classée T3N2cM1. Indication en RCP d'un traitement local par radiothérapie malgré le statut métastatique de la tumeur, en raison du caractère très symptomatique de la lésion. La patiente est incluse dans ELAN ONCOVAL, et est classée UNFIT par le radiothérapeute : le G8 classait la patiente "fragile", l'évaluation gériatrique par le radiothérapeute retrouvait comme seul critère de fragilité des antécédents de chute à domicile dans l'année écoulée. Le gériatre confirme également que la patiente est fragile, mais uniquement sur le score IADL qui est élevé. La patiente est incluse dans ELANRT, dans le bras «hypofractionné» : 2 fois 2 semaines de traitement, espacées d'un arrêt de 2-3 semaines (au total 20 séances de radiothérapie en IMRT : 2,75 Gy

par fraction sur la tumeur primitive et les ganglions atteints, et 2,2 Gy sur les volumes traités à visée prophylactique). À la fin de la première série d'irradiation, la patiente a perdu 1 kg, présentait une dysphagie et une mucite de grade II et était gênée par une hypoacousie. Le traitement a repris après cicatrisation complète de sa mucite, après 3 semaines de repos. La réponse thérapeutique était excellente. A la 13ème séance, la patiente a fait une chute accidentelle à domicile, est restée 3 heures au sol et a été hospitalisée pour rhabdomyolyse sans insuffisance rénale. Au cours de l'hospitalisation, apparition d'un syndrome de glissement, de troubles du comportement, d'une détérioration de l'état général avec perte d'autonomie. La patiente a poursuivi la radiothérapie jusqu'à son terme et est sortie en maison de repos. La perte d'autonomie et l'altération de l'état général se sont accentuées et le retour à domicile n'a pas été possible. Sur le plan local, on notait une réponse thérapeutique clinique complète mais le bilan de réévaluation par imagerie n'a pas été réalisé en raison de l'état général très détérioré. La patiente est décédée 4 mois après la fin de la radiothérapie, de cause intercurrente.

Ce cas illustre bien la fragilité de ces patients âgés. Cette patiente était classée UNFIT avec très peu de critères de fragilité (seul antécédent : chute dans l'année écoulée), et, hors essai, il aurait été possible de lui proposer un fractionnement conventionnel. Cependant, l'évolution clinique avec chute, perte d'autonomie puis décès rapidement après la fin du traitement démontre qu'une radiothérapie hypofractionnée était justifiée.

Source : Journal n°12

Dr Pointreau, Le Mans.

Essai SALTORL

Patient de 62 ans sans antécédent d'allergie. Antécédents de dyslipidémie, d'hypertension artérielle et de double fracture de jambe droite avec prothèse. Patient Célibataire, un fils. Tabagisme actif à 30 cigarettes par jour estimé à 50 paquets/année, consommation d'environ 3 bières par jour, pas d'apéritif, pas d'alcool fort.

Le patient a vu apparaître un ganglion sous-digastrique droit évoluant depuis environ un an, qui s'est aggravé progressivement. Il a donc consulté avec découverte à l'examen ORL d'une lésion du sinus piriforme droit. Le bilan a été complété par un scanner retrouvant une asymétrie du sinus piriforme droit et une adénopathie droite. Pan-endoscopie retrouvant une lésion du sinus piriforme droit touchant la paroi pharyngée postérieure dont les biopsies retrouvent un carcinome épidermoïde moyennement différencié avec emboles, p16 négatif. TEP-scanner retrouvant une fixation du sinus piriforme droit de SUV à 7,5, fixation d'un ganglion de l'aire II droite de 40 mm de SUV à 12,9.

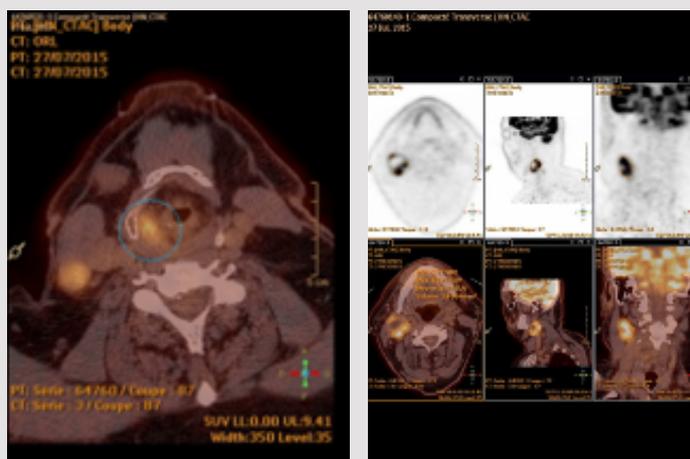
L'examen clinique retrouve un OMS 0, taille de 1m76 pour un poids de 98 kg habituel soit un IMC à 31,6. L'examen somatique est normal, la palpation cervicale retrouve un ganglion droit d'environ 4,5 cm. L'examen endobuccal retrouve une édentation complète, le patient s'alimente normalement, il n'a pas de troubles de protraction. L'examen au miroir retrouve une lésion du sinus piriforme droit d'un peu plus de 2 cm. Le larynx est normal et mobile.

Le patient a eu un audiogramme normal et un bilan de déglutition prétraitement normal.

Patient classé T2N2b avec inclusion dans le protocole SALTORL avec randomisation dans le bras induction.

Scanner avant le traitement par TPF.

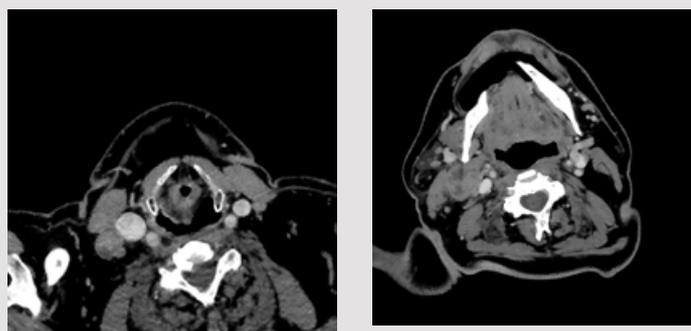
Bilan mettant en évidence un épaississement dessinant les reliefs du sinus piriforme droit avec une asymétrie par rapport au côté controlatéral. Adénopathie jugulocarotidienne droite de 49 X 39 mm.



TEP-scanner avant le traitement par TPF.

Renforcement de fixation en regard de la région du sinus piriforme droit d'origine primitive de SUVmax7,5. Lésion métabolique ganglionnaire sous-angulo-maxillaire droite mesurée à 40 mm de hauteur SUVmax12,9.

Le patient a reçu 2 cycles d'induction par TPF sans aucune toxicité clinique en dehors d'une alopecie, ni biologique sous couverture de facteurs de croissance systématique (G-CSF).



La réévaluation clinique retrouve une réponse complète de la lésion du sinus piriforme droit et l'adénopathie est encore palpable sous la forme d'un empatement de 1,5 cm.

Scanner après le 2^{ème} cycle de TPF.

Légende : Nette amélioration de l'épaississement muqueux des reliefs du sinus piriforme droit qui paraît normal ce jour et parfaitement symétrique par rapport au précédent scanner. L'adénopathie jugulocarotidienne est mesurée à 22 x 15 mm contre précédemment à 49 x 39 mm.

La réponse est évaluée comme supérieure à 50%. Le patient reçoit le 3^{ème} cycle prévu par TPF selon les mêmes modalités avec une excellente tolérance. Et programmé en parallèle la planification de la radiothérapie qui s'est terminée à la dose de 70 Gy. Il a présenté une épithélite de grade 2 et une mucite de grade 1.

À l'évaluation à 3 mois, l'examen retrouvait un OMS à 0, un poids à 90Kg, un examen clinique en réponse complète tumorale (avec un œdème) et ganglionnaire.



Le scanner retrouvait des remaniements ORL post-thérapeutiques avec œdème ainsi que des nodules pulmonaires non spécifiques et une surrenale droite hypertrophique (ces lésions pulmonaires et surrenalienne existait a posteriori sur la TEP mais ne fixaient pas). La vidéoscopie à 3 mois était en attente. Scanner à 3 mois de la fin de la radiothérapie.

Scanner à 3 ans de la fin de la radiothérapie.



Dernière consultation en février 2019, OMS 0, 80 kg, s'alimente de manière solide. Décrit toujours quelques crampes cervicales sans autre toxicité. Examen ORL, tant cervical qu'endobuccal est strictement rassurant ainsi que le scanner réalisé qui retrouve un aspect de rémission complète. Il a toujours une intoxication tabagique à 10 – 15 par jour pour lequel il a toujours un projet de sevrage en tête mais qui est relativement difficile.

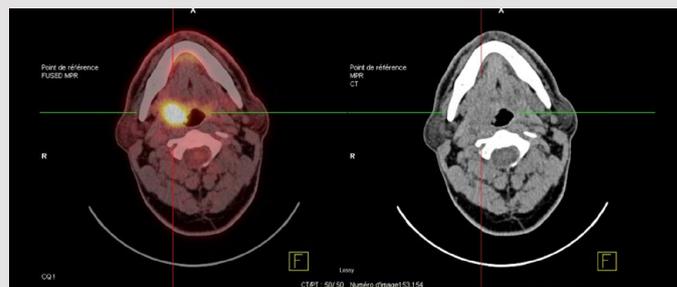
Source : Journal n°13

Drs Borel et Guihard, Strasbourg.

Essai CisFrad

Il s'agit d'un patient de 52 ans, non-fumeur, sans consommation régulière d'alcool, sans antécédent hormis une hypercholestérolémie traitée. Il consulte son ORL, adressé par son médecin traitant pour une dysphagie évolutive sur les deux derniers mois. L'examen clinique visualise une tumeur bourgeonnante centrée sur l'amygdale droite, atteignant le sillon amygdaloglosse et étendue à la base de langue et au pilier antérieur. La biopsie réalisée lors de la panendoscopie révèle un carcinome épidermoïde moyennement différencié sans embole avec une surexpression de p16. Le bilan iconographique confirme l'envahissement oropharyngé sans atteinte de l'espace parapharyngé. A l'IRM la tumeur mesure 4 cm de grand axe, le scanner et le PET-TDM sont en faveur d'une atteinte de trois ganglions cervicaux droits infracentimétriques. La tumeur est classée T3 N2b M0 (UICC 7^{ème} édition). La RCP propose une radiochimiothérapie exclusive et la pose d'une gastrostomie d'alimentation. A l'examen clinique, le jour de la consultation, Mr M. pèse 75 kgs pour 170 cm, soit un IMC de 26. L'examen clinique est conforme à la description endoscopique, les ganglions ne sont pas palpables. Le performans status est à 0, la dysphagie de grade 1, l'état dentaire est correct. L'audiogramme est normal, le bilan biologique ne révèle pas d'insuffisance rénale. Le patient est inclus dans l'essai CISFRAD et randomisé dans le bras standard : cisplatine 100 mg/m² J1, J22 et J43 de la radiothérapie.

La tolérance clinique du traitement a été médiocre avec une mucite clinique de grade 2, une mucite fonctionnelle de grade 3 ayant nécessité une nutrition parentérale pendant quatre semaines avec une perte de poids de 6 Kgs en fin de traitement, le patient ayant refusé la pose

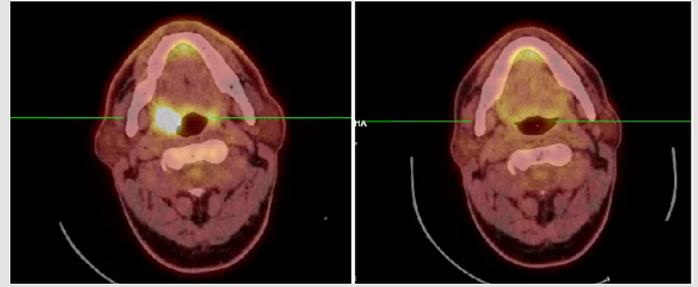


TEP-TDM avant le traitement par radiochimiothérapie. Hyperfixation de l'oropharynx droit, SUV 15. Adénopathies cervicales droites hyperfixantes, SUV maximal mesurée à 6.

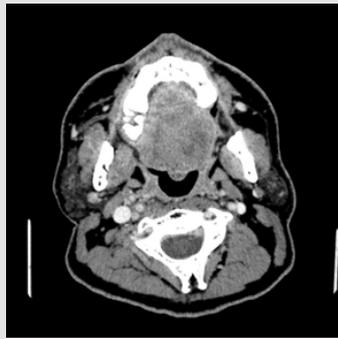
de gastrostomie initialement. La dermite radique était gradée à 1. La tolérance hématologique et la tolérance néphrologique étaient bonnes sans toxicité relevée. En cours de traitement une réponse complète était observée. Les suites de l'association chimioradiothérapie étaient marquées par une cicatrisation muqueuse et cutanée rapide mais également par la persistance d'une dysphagie de grade 3 et d'une dysgueusie importante, le sevrage de la nutrition parentérale s'est avérée difficile. A trois mois un PET TDM montrait une réponse morphologique complète et une réponse métabolique également complète. Cliniquement persistait un petit œdème au niveau du repli ary-épiglottique droit sans lésion suspecte.

La dysphagie de grade 1 rapportée par le patient et la xérostomie de grade 2 étaient considérées comme séquentielles, l'audiogramme ne montrait pas d'altération de l'audition. Le questionnaire de qualité de vie révélait une altération dans le domaine de la vie sociale, le patient n'a pas pu reprendre d'activité professionnelle. A six mois le contrôle carcinologique était excellent, la dysphagie et la xérostomie étaient identiques à celles constatées à 3 mois et le patient a repris son activité professionnelle antérieure à plein temps.

Le patient a été suivi pendant 5 ans avant d'être confié à son ORL pour la suite de la surveillance. Le module standardisé de recueil de toxicité de MOSAIQ (projet Data-Gortec) a été utilisé pour enregistrer les toxicités et le contrôle tumoral à chaque consultation avec la production d'un courrier automatisé. Le poids est remonté à son niveau préthérapeutique de 70 kg, la dysgueusie de grade 1 a disparu deux ans après le traitement, la xérostomie est stable (grade 2) depuis la fin du traitement. Les dents sont en excellent état malgré, l'absence d'utilisation de la fluoruration dentaire dont la nécessité a été rappelée à chaque consultation. A l'examen physique est notée l'apparition d'une fibrose cervicale de grade 1, cinq ans après la fin du traitement. Le reste du set de toxicité standardisé est normal (douleur, dysphonie, dysphagie, hypothyroïdie, plexopathie brachiale, mycose buccale, ostéonécrose, trismus, mobilité laryngée, radiation recall, hyperpigmentation, œdème du site traité, télangiectasie). Il n'est pas noté de début d'éthylisme ou de tabagisme chez ce patient non consommateur initialement. Les audiogrammes sont normaux. Au niveau social le patient poursuit sa carrière normalement sans modification de sa situation familiale.



PET TDM au FDG initiale (à gauche) et à 3 mois post-thérapeutique (à droite) montrant une réponse complète morphologique et métabolique.



Coupe cervicale de la TDM de surveillance 5 ans post traitement.

Diagnostic: T.M. DE LA BASE DE LA LANGUE [C01]
Histologie: Squamous cell carcinoma, NOS [80703.00]

S	CW	Lab	Signes vitaux	Evaluations	G	Dosi	Feuille Saumon	Recherche Clinique
Date								
Heure								
Initiales								
Date de la consultation								
Délai depuis la dernière RT								
Performance Status								
Poids actuel								
Douleur pic site traité (0-10)								
Traitement médicamenteux								
Tabagisme : cigarettes/j								
Ethylisme								
Alcool : nb unités/j								
Signes fonctionnels								
Dysgueusie								
Xérostomie								
Dysphagie								
CNO nb/j								
Gastrostomie								
Sonde naso gastrique								
Dysphonie (Altération voix)								
Larynx en place								
Etat dentaire								
Fluoruration dentaire								
Hypothyroïdie								
Plexopathie brachiale								
Examen clinique								
Mycose buccale								
Ostéonécrose de la mâchoire								
Trismus								
Mobilité laryngée								
Oedème laryngé								
Dermite radique								
Radiation recall(sd rappel RT)								
Hyperpigmentation								
Oedème (site traité)								
Induration / fibrose								
Télangiectasies								
Statut clinique locorégional								
Notes								
Examens complémentaires								
IRM								
TDM								
TEP TDM								
Radiographie Thoracique								
Evolution de la maladie								
Date éval récidive locale								
Récidive locale								
Date éval récidive régionale								
Récidive régionale								
Date éval récidive à distance								
Récidive à distance								

Capture d'écran du dossier médical avec les toxicités (ctcae v4).

Source : Journal n°14

Dr Tao, Villejuif.

Essai DEBIO

Patient âgé de 54 ans ayant des antécédents de tabagisme chronique, estimé à 40PA, sevré au moment du diagnostic, et d'alcoolisme sévère 15 ans auparavant après une cure de désintoxication.

Il a présenté 5 mois avant sa consultation une gêne pharyngée suivie de l'apparition un mois plus tard d'une odynophagie associée à des otalgies droites. Lors de la panendoscopie, mise en évidence d'une lésion centrée sur la vallécule, atteignant la totalité de l'épiglotte, s'étendant à la base de langue et dont les biopsies ont montré un carcinome épidermoïde bien différencié et infiltrant, p16 négatif.

Présence d'adénopathies bilatérales dont la plus grande mesurait 2 cm de diamètre. L'IRM a par ailleurs mis en évidence une atteinte du muscle génioglosse. Le TEP-Scanner a confirmé la présence de la tumeur et des adénopathies et l'absence de localisations à distance permettant ainsi de classer la lésion en T4aN2cM0.

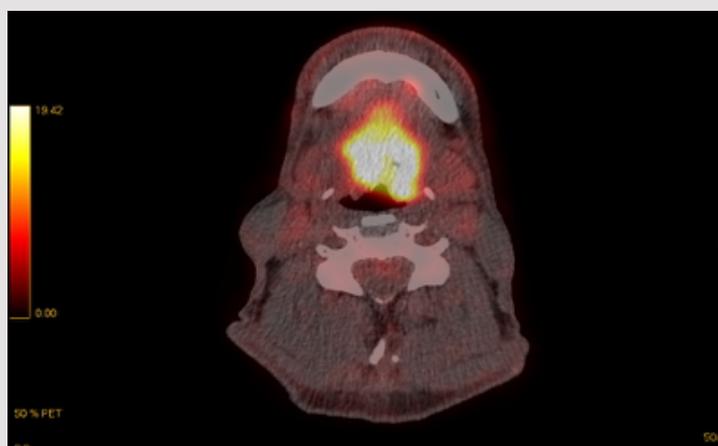
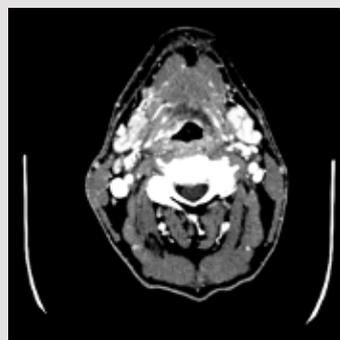
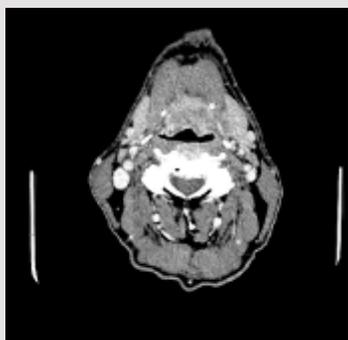
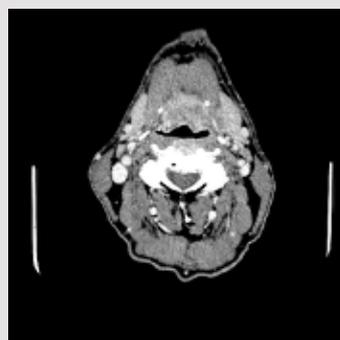
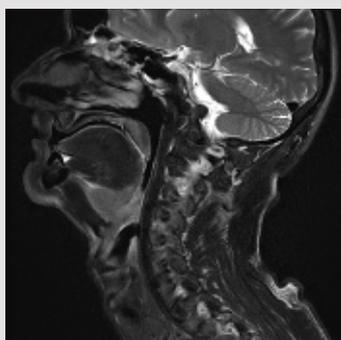
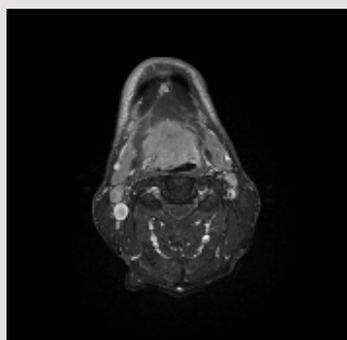
Il a été décidé un traitement par chimioradiothérapie concomitante avec proposition d'une inclusion dans l'essai DEBIO 1143.

Patient âgé de 54 ans ayant des antécédents de tabagisme chronique, estimé à 40PA, sevré au moment du diagnostic, et d'alcoolisme sévère 15 ans auparavant après une cure de désintoxication.

Il a présenté 5 mois avant sa consultation une gêne pharyngée suivie de l'apparition un mois plus tard d'une odynophagie associée à des otalgies droites. Lors de la panendoscopie, mise en évidence d'une lésion centrée sur la vallécule, atteignant la totalité de l'épiglotte, s'étendant à la base de langue et dont les biopsies ont montré un carcinome épidermoïde bien différencié et infiltrant, p16 négatif.

Présence d'adénopathies bilatérales dont la plus grande mesurait 2 cm de diamètre. L'IRM a par ailleurs mis en évidence une atteinte du muscle génioglosse. Le TEP-Scanner a confirmé la présence de la tumeur et des adénopathies et l'absence de localisations à distance permettant ainsi de classer la lésion en T4aN2cM0.

Il a été décidé un traitement par chimioradiothérapie concomitante avec proposition d'une inclusion dans l'essai DEBIO 1143.



Imagerie préthérapeutique (en haut) et à 3 mois post-thérapeutique (en bas) montrant une réponse complète.



Le scanner cervico-thoracique du 16 juin 2017 a montré une adénopathie nécrotique cervicale gauche de 20 mm, au contact de la carotide externe et de la carotide interne gauche. Cette adénopathie était non-résécable.

Le patient a reçu une 1ère ligne de chimiothérapie par TPEx et devant la progression ganglionnaire cervicale, il a eu une 2^{ème} ligne nivolumab (arrêté en mars 2018).

Décès lié à la progression de la maladie le 21/05/2018.

Source : Journal n°15

Dr Pointreau, Le Mans.

Essai SALTORL

Patient inclus dans l'essai SALTORL et randomisé dans le bras chimioradiothérapie concomitante.

Patient de 66 ans n'ayant aucun antécédent en dehors d'une appendicectomie et qui ne prend aucun traitement en dehors d'antalgiques. Tabac estimé à 50 ans en cours de sevrage. Alcool sevré il y a 40 ans.

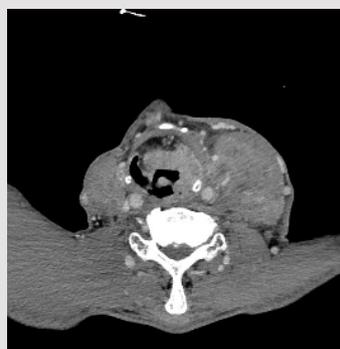
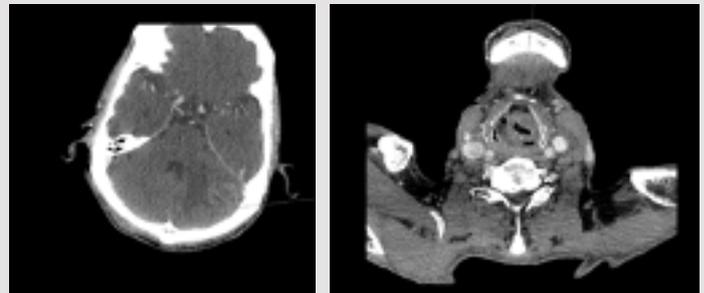
Le patient a vu apparaître une dysphonie sur 3-4 mois avec une perte de poids sur plusieurs mois et l'apparition d'adénopathies cervicales. Réalisation d'un scanner retrouvant une lésion pharyngolaryngée gauche avec adénopathies bilatérales. Réalisation d'un panendoscopie retrouvant une lésion glottique gauche de la bande ventriculaire, de la face laryngée de l'épiglotte étendue à la margelle gauche pour lesquels les biopsies ont retrouvé un carcinome épidermoïde peu différencié. Le Tep scan retrouvait le foyer hyper-métabolique laryngé suspect avec atteinte épiglottique, atteintes ganglionnaires latérocervicales bilatérales étagées sous la forme d'un conglomérat de plusieurs ganglions, principalement à gauche, des micronodules pulmonaires infracentimétriques à surveiller.

La RCP avait proposé un traitement conservateur. Décision d'un traitement non chirurgical et proposition d'une inclusion dans l'essai SALTORL avec randomisation dans le bras concomitant.

L'évaluation fonctionnelle à la vidéoscopie de déglutition de retrouve pas de fausses routes mais des intrusions systématiques au-dessus des cordes vocales qui sont systématiquement bien chassées par les mouvements de déglutition et quelques stases en regard de la tumeur. Le score de pénétration *Aspiration Scale* est de 2, les scores DHI et VHI respectivement de 68 et 20.

Le patient a eu sa radiothérapie associée à 3 cycles de cisplatine concomitants terminés en septembre 2017 avec une odynophagie de grade II, une mucite de grade II et une épithélite grade II. A la réévaluation de décembre 2017, il décrit l'apparition d'une tuméfaction sternale. Le patient est alors OMS 0, il pèse 61 kg, les constantes sont satisfaisantes, il existe cette voussure sternale clinique, sensible à la palpation. L'examen endobuccal et O.R.L. ainsi que cervical est plutôt rassurant. Il a bénéficié de sa vidéoscopie de déglutition qui retrouve quelques intrusions de liquide, un score d'aspiration à 2 et un score VHI à 11 et DHI à 23. À noter, qu'on retrouve, à l'auscultation pulmonaire, des ronchi bilatéraux. Le patient a diminué sa consommation de tabac à 10 cigarettes/jour, pas consommation d'alcool.

Le scanner réalisé retrouve une très bonne réponse des lésions tumorales ORL et des adénopathies cervicales, par contre il existe une lyse sternale en rapport avec la voussure, des nodules pulmonaires bilatéraux associés à une adénopathie de la loge de Baréty et également un doute sur une lésion cérébelleuse gauche de 27 mm (examen neurologique normal).



Une IRM cérébrale complémentaire a retrouvé une lésion cérébelleuse gauche unique et le Pet-scan de multiples localisations pulmonaires secondaires bilatérales réalisant un aspect de lâcher de ballon, un envahissement ganglionnaire médiastinal étagé, et des localisations osseuses secondaires multiples (crâne, sternum, bassin) avec une lésion très évoluée sur le sternum. Présence d'une localisation secondaire cérébelleuse gauche

Le patient a eu une irradiation cérébelleuse et a débuté une chimiothérapie de première ligne par carboplatine-erbitux. Il décède 2 mois après le début de sa chimiothérapie.

Source : Journal n°16

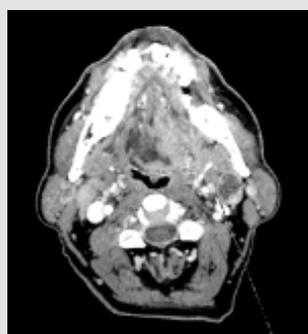
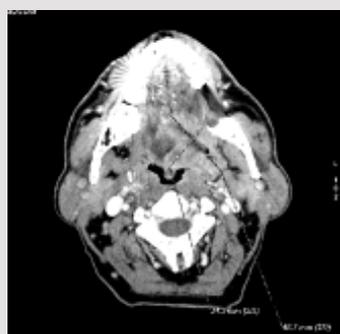
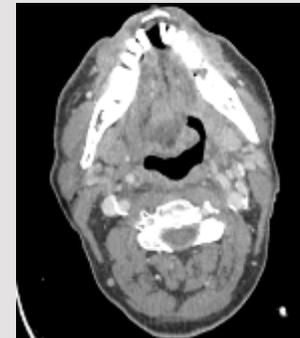
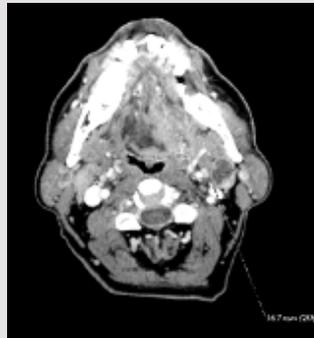
Dr Alfonsi, Avignon.

Essai DEBIO

Il s'agit d'un homme de 46 ans sans antécédent mais alcool tabagique moyen avec 30 PA, porteur d'un carcinome épidermoïde bien différencié non kératinisant p16 négatif de la base de langue gauche classé T3N2bM0.

Il s'agissait d'une tumeur volumineuse ulcérée, creusante et douloureuse de la base de langue gauche, dépassant la ligne médiane, intéressant également le sillon amygdalolingual gauche et remontant vers la fosse amygdalienne avec plusieurs adénopathies sous angulomaxillaires et jugulo-carotidiennes hautes gauches.

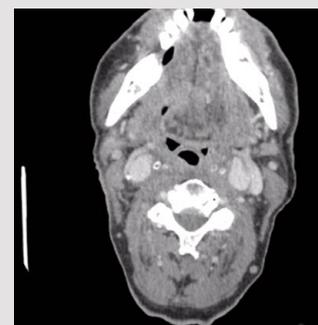
Un traitement par chimioradiothérapie a été retenu et le patient a été inclus dans l'essai DEBIO.



Il a été traité par chimioradiothérapie dans le cadre du protocole DEBIO du 08/08/2016 au 28/09/2016 avec des réactions maximales d'épidermite grade 2 et mucite grade 3 avec conservation d'une alimentation orale adaptée et maintien d'un poids entre 63kg et 60kg.

À l'évaluation, il est considéré en rémission complète avec vérification scan et Pet scan. À l'examen perte de substance de la base de langue et déformation anatomique sans infiltration ni d'évolutivité. Poids à 63kg.

À 2 ans, le patient est en rémission complète locorégionale mais apparition de deux métastases pulmonaires, une à gauche traitée par chirurgie pour vérification histologique et une à droite traitée secondairement par radiothérapie stéréotaxique.



À 3 ans, le patient est en rémission complète.

Source : Journal n°17

Drs Bera et Sire, Lorient.

Essai Nivo postop

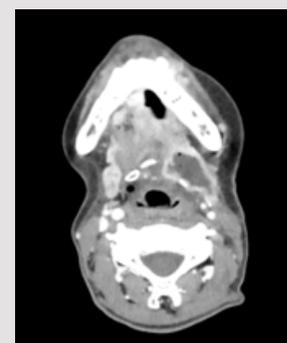
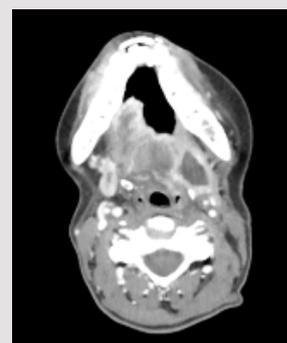
Il s'agit d'une patiente de 32 ans sans antécédent, non éthylo-tabagique, suivie depuis mars 2017 pour un carcinome épidermoïde de la langue mobile postérieure gauche envahissant les muscles profonds classé T4 N+.

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 résecable. Un traitement selon le protocole EXTREME est débuté avec une tolérance clinique difficile.

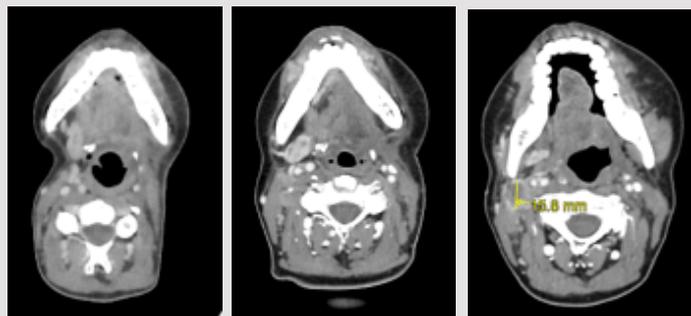
Devant la toxicité, l'absence de réponse après 2 cures et le caractère symptomatique de la maladie, une deuxième ligne de traitement est retenue et la patiente est incluse dans l'essai TOP-NIVO.



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.



Février 2018

Juin 2018

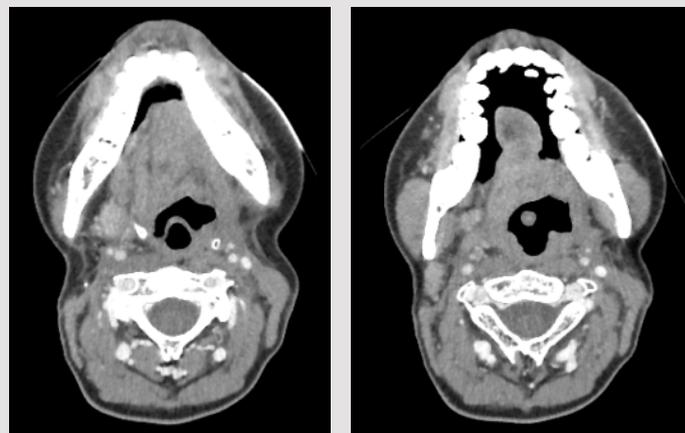
Août 2018

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 avec dernière cure de nivolumab le 23/07/2018

Dans le même temps, le scanner de contrôle réalisé en août 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 sur les 6 adénopathies.

TDM septembre 2019 :



Une réirradiation postopératoire avait d'abord été envisagée, finalement refusée devant l'apparition rapide post opératoire de multiples adénopathies cervicales droites sur le scanner de centrage.

La prise en charge s'est alors orientée vers une 3ème ligne de traitement de type carboplatine + paclitaxel + cetuximab entre octobre et décembre 2018.

Au terme des 4 cures, la patiente était considérée en rémission complète sur le plan iconographique. Un traitement par perfusion de cetuximab en entretien tous les 15 jours a ensuite été débuté, ininterrompu à ce jour.

Aux dernières nouvelles, la patiente est toujours considérée en réponse complète.

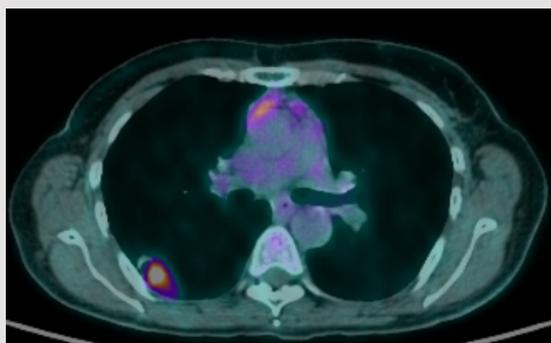
Source : Journal n°18

Dr Sun, Montbéliard.

Essai OMET

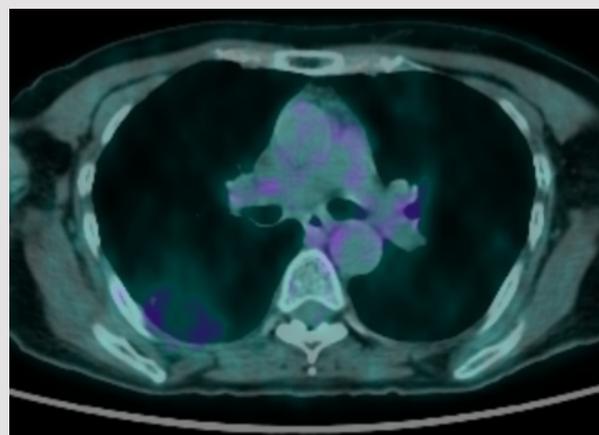
Patiente qui présente, à 50 ans, un carcinome épidermoïde de l'amygdale droite, T3 N1 M0, et est mise en rémission après radiochimiothérapie concomitante dans le protocole GORTEC 2007-01 (Bras cetuximab + radiothérapie).

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

La patiente présente une réponse complète et une excellente tolérance. Elle présente un autre nodule du lobe inférieur gauche pulmonaire 6 mois plus tard, traité par radiothérapie stéréotaxique. Deux ans plus tard, elle est en rémission et en bon état général.



Suivi à 6 mois au 07.03.2017.

En octobre 2019, l'état général de la patiente était bien conservé. Son poids était à 50 kg stable, OMS 0. Elle n'a pas eu de plainte fonctionnelle particulière tant sur le plan O.R.L que sur le plan respiratoire.

L'examen a confirmé une poursuite de la rémission complète au niveau ORL et pulmonaire.



Scanner du 18/10/2019

Source : Journal n°19

Pr Thariat, Caen.

Essai SANTAL

Ce suivi est situé dans la partie classique de cette rubrique.

Merci à l'ensemble des investigateurs d'avoir contribué à ce dossier spécial.

Yoann POINTREAU Oncologie Radiothérapie

Coordonnateur journal GORTEC

ILC-Institut inter-régional de Cancérologie-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

MERCK



Alors que certains ne voient que les défis liés au cancer,
nous voyons l'espoir d'une science émergente.

Nous croyons au potentiel de découverte de nouvelles approches
thérapeutiques, et c'est cette conviction qui nous anime.
Là où les grandes avancées naissent, l'espoir grandit.

Merck
www.merck.fr

