

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

OCTOBRE
2020
Semestriel

NUMERO

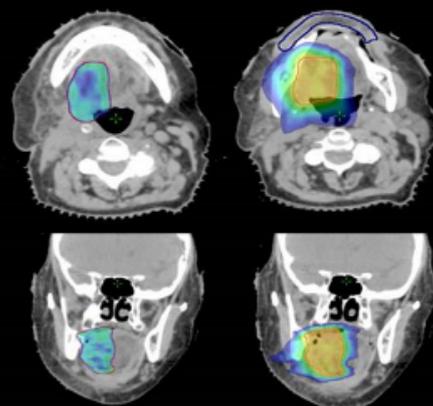
21

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications



Isodose 36Gy

Isodose 15Gy

SUIVI POST-ARRÊT SUR IMAGE



Scannez-moi

GORTEC

Directeur de la publication

Pascale RAOUL

Rédacteur en chef

Yoann POINTREAU

Contribution directe à la rédaction

Juliette THARIAT

Julian BIAU

Christian BOREL

Philippe GORPHE

Camille VIDAUD

Comité de rédaction

Julian BIAU

Christian BOREL

Jean BOURHIS

Jérôme FAYETTE

François Régis FERRAND

Joanne GUERLAIN

Philippe GORPHE

Joël GUIGAY

Michel LAPEYRE

Hervé LE CAER

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

Actualités p. 5

Arrêt sur image p. 6

Prochain RDV et photo du groupe p. 7

Post ASCO p. 8

Les essais terminés p. 13

PEMBRORAD p. 13

CISFRAD p. 14

TPEXTREME p. 16

Les essais en cours p. 17

Etude SALTORL p. 17

STEREO-POST-OP p. 18

REACH p. 19

OMET p. 21

SANTAL p. 23

ADJORLI p. 24

NIVO POSTOP p. 25

REWRITE p. 27

FRAIL-IMMUNE p. 27

TORPHYNX p. 28

IMMUQ p. 29

Les nouveaux essais qui débutent p. 30

IMMUNE BOOST p. 30

PATHOS p. 30

TPFm p. 31



ÉDITO

Ce numéro fait suite à la dernière réunion du 18 juin 2020 qui a eu lieu dans les locaux du GORTEC à Tours dans un format inédit. Cette réunion a eu lieu en Live Stream sur YouTube devant l'impossibilité de se réunir physiquement dans le contexte de pandémie COVID-19 et juste après la levée du confinement.

La pandémie COVID aura été l'occasion de mettre en place un recueil des données de nos patients ORL infectés via la cohorte GCO-002 CACOVID. Les membres de l'intergroupe ont saisi des données patients et leur exploitation fera l'objet d'une prochaine publication.

Cette réunion a toutefois été un véritable succès avec une excellente organisation logistique du service informatique du GORTEC, le soutien des équipes opérationnelles et la présence de quelques-uns d'entre nous sur place pour présenter nos études et celles de nos collègues absents. Ce fût un très beau succès avec 160 visionnages au plus haut pour plus d'une centaine en moyenne sur les 3 heures de direct !

La logistique étant différente, les docteurs Borel, Biau et Gorphe ont rejoint les rangs du Pr Juliette Thariat pour la participation active à la rédaction de ce journal. La réalisation de ce numéro a également impliqué activement Me Camille Vidaud, chargée de missions pour l'intergroupe ORL.

Malgré ce contexte particulier, la qualité des présentations, la structuration du programme par le conseil scientifique, les échanges et les discussions auront permis de beaux débats et d'avancer encore dans le développement des nouveaux projets.

Fait INÉDIT : La prochaine réunion est programmée à Nantes, les 3 et 4 décembre 2020 et sera l'occasion de fêter les 25 ans du GORTEC.... Nous vous préparons quelques surprises...

Vous retrouverez au décours les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 22.

Enfin, le 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 électronique 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.

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.

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,

Malgré les difficiles circonstances Covid-19, nous avons eu une très belle réunion Intergroupe ORL, inédite dans son format électronique !

Un grand merci à Philippe Gorphe, Juliette Thariat, Yoann Pointreau, Yun

Gan Tao, Jean Pierre Pignon, Christian Borel, Julian Biau qui ont animé cette réunion ainsi qu'à la formidable équipe opérationnelle du GORTEC. Un grand bravo aussi à l'équipe informatique qui a bien assuré le coup ... !

Tous ensemble nous avons fait de cette «réunion virtuelle» un très beau succès avec près de 160 connexions au maximum et, pour ceux qui n'ont pas pu se connecter, un replay est disponible le cas échéant ... !

Ensemble nous poursuivons sur notre lancée grâce à la formidable dynamique en place autour du GORTEC, d'Unicancer, du GETTEC, du GERCOR et du Refcor ...

Un grand merci à tous et rendez-vous à notre prochaine réunion les 03 et 04 décembre 2020 espérons ... en réel cette fois ... ! À Nantes pour les 25 ans du GORTEC !

Jean BOURHIS,
Président du GORTEC

L'INTERGROUPE ORL ET SON CONSEIL SCIENTIFIQUE



Juliette THARIAT
Oncologie radiothérapie, Caen

Philippe GORPHE
Chirurgie ORL, Gustave Roussy, Villejuif

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

Né d'une volonté des principaux groupes coopérateurs en cancérologie Tête et Cou et officiellement labellisé intergroupe coopérateur par l'INCa, l'Intergroupe ORL a pour vocation de faciliter la communication et la coordination entre les groupes coopérateurs et les principaux acteurs de la recherche clinique en cancérologie de la Tête et du Cou. L'intergroupe ORL regroupe aujourd'hui la coordination entre le GORTEC, le GETTEC, le GERCOR, le Groupe Tête et Cou d'Unicancer, et depuis 2018 le REFCOR réseau national des tumeurs rares de la tête et du cou. Le comité est appelé **Figure 1**.

L'intergroupe ORL totalise aujourd'hui plus de 30 essais concrétisés depuis sa création en 2012. Il a su acquérir grâce au travail accompli une reconnaissance et une visibilité internationale. Par exemple, l'essai SANTAL illustrant la démarche tumeurs rares au sein de l'intergroupe ORL, a été sélectionné par l'International Rare Cancer Initiative (IRCI) en collaboration avec l'Institut National du Cancer (INCa) pour un financement permettant de s'ouvrir à d'autres pays : Belgique, Espagne et Italie.

Une vingtaine de publications ont été publiées ainsi que plusieurs communications orales sur les principaux congrès

internationaux. Durant la crise sanitaire du COVID-19, le GCO a fait la démarche avec le GORTEC et l'intergroupe ORL de lancer une cohorte multicentrique Cancers et Covid-19 sur l'ensemble du territoire national : GCO-002 CACOV19.

Venez découvrir nos actualités, publications et nos missions (ex : obtention d'une labellisation « Intergroupe » pour les Appels à Projets scientifiques, gage de respect de pratiques listées dans la lettre d'intention et soutien par les groupes coopérateurs et les membres de l'intergroupe ORL, etc...) sur le site intergroupe ORL <http://www.intergroupeorl.fr/>, et faites partie de nos followers sur Twitter @IntergroupeORL !

Notre prochain appel à projets Intergroupe ORL est ouvert jusqu'au 16 novembre ! La prochaine session du conseil scientifique aura lieu le 26 novembre 2020.

Contactez Mme Camille VIDAUD par email camille.vidaud@intergroupeorl.fr pour toute information sur l'appel à projets et l'intergroupe ORL.

Figure 1 : membres du comité scientifique de l'Intergroupe ORL.

Comité Scientifique Intergroupe ORL

GORTEC

-  Pr Jean BOURHIS, or
-  Dr Pierre BLANCHARD, or
-  Dr Yoann POINTREAU, or
-  Dr Yungan TAO, or
-  Dr Jérôme FAYETTE, om

GETTEC

-  Dr Stéphane TEMAM, chir
-  Dr Agnès DUPRET-BORIES, chir
-  Pr Alexandre BOZEC, chir

unicancer

-  Pr Joël GUIGAY, onc
-  Dr Valentin CALUGARU, or
-  Dr Didier CUPISSOL, om

GERCOR

-  Dr Sandrine RICHARD, om
-  Dr Benoist CHIBAUDEL, om
-  Dr Sébastien SALAS, om
-  Dr Amaury DASTE, om
-  Dr Florence HUGUET, or

REFCOR

-  Pr Ludovic DE GABORY, chir
-  Dr Benjamin VERILLAUD, chir
-  Dr Laurence DIGUE, om

Statistique/Méthodologie

-  Dr Anne AUPERIN
-  Laurent GIBEL

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

Présidente IG/Secrétaire Gortec : Juliette THARIAT VP Unicancer ORL : Gilles DOLIVET
 Trésorier Gortec : Yoann POINTREAU Directrice Gercor : Christine DELPEUT
 Coordination CS : Camille VIDAUD CoPil UniCancer H&N : Claire JOUFFROY

Ne manquez pas l'occasion de participer à ces 2 prochains congrès : ESMO ET SFRO 2020 !

Cette nouvelle rubrique fait l'objet pour cette première fois d'une communication sur l'ESMO 2020 où a eu lieu 4 présentations orales dans les sessions *Head and Neck* pour les études GORTEC/Unicancer et de la promotion du congrès de la SFRO.



GORTEC parmi
les speakers
cette année !

Cette année le congrès a été virtuel et il a été présenté de nouveaux développements prometteurs visant à améliorer les soins aux patients atteints de Cancer.

GORTEC a présenté 4 abstracts :

A) Cancers localement avancés :

Deux Late Breaking abstracts :

1) PEMBRORAD cetuximab-RT versus pembrolizumab-RT

L'étude PEMBRORAD avait démarré en mai 2016 pour atteindre rapidement son objectif en 17 mois seulement ! 133 patients randomisés inclus, soit environ 8 patients/mois. Sur les 29 centres ouverts, 27 ont été actifs. Les résultats ont démontré qu'il n'y avait pas de différence de contrôle locorégional à 15 mois entre le pembro-RT et le cetux RT, mais le pembro-RT est moins toxique.

2) DEBIOPHARM en partenariat avec le GORTEC

L'étude Debio 1143 a été actualisée et présentée à l'ESMO avec 3 ans de suivi. Elle évalue l'apport d'un inhibiteur des IAPs (inhibiteur des protéines de l'apoptose) Debio 1143 chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé ayant un pronostic défavorable (stade IV, HPV-, fumeurs pour la plupart).

Cette étude Debio 1143-201 a inclus 96 patients qui étaient traités par radiochimiothérapie avec cisplatine plus placebo versus Debio 1143.

Cette actualisation présentée à l'ESMO 2020 montre un gain en service global avec un risque de décès divisé par 2. Le bénéfice sur la survie sans progression reste très important avec un risque de progression à 3 ans réduit de 65%. Il s'agit probablement de l'un des premiers schémas thérapeutiques à montrer une efficacité supérieure pour la survie dans ce contexte LA-HNSCC par rapport à un comparateur de chimioradiothérapie cisplatine à haute dose dans un essai randomisé. Les résultats suggèrent que l'inhibition des protéines

inhibitrices de l'apoptose est une approche nouvelle et prometteuse dans cette population de mauvais pronostic et justifie une confirmation dans une étude de phase 3 actuellement en cours (étude TRILYNX), toujours en partenariat avec le GORTEC.

Article publié le 3 août 2020 dans la revue *The Lancet oncology* : [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30327-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30327-2/fulltext) »

Une troisième étude a été présentée par Christian Borel :

3) GORTEC 2015-02 : cisplatine-RT fractionnée versus cisplatine-RT standard 100 mg / m² Q3W

En conclusion, le fractionnement de la dose de cisplatine sur 4 jours permet de délivrer une dose cumulée plus élevée concomitamment à la radiothérapie avec une toxicité globale plus faible. La survie sans récurrence loco-régionale, la PFS et l'OS ne sont pas significativement différents entre les deux bras. Le cisplatine fractionné sur 4 jours devrait être considéré comme une alternative au cisplatine haute dose standard en potentialisation de la radiothérapie.

B) Récurrent / métastatique seconde ligne :

4) Focus sur l'étude Unicancer de Caroline Even Topnivo : étude de phase 2 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.

Les résultats de l'analyse finale de TOPNIVO sur les 353 patients traités confirment les données de toxicité de l'étude CHECKMATE 141. TOPNIVO démontre par ailleurs que les patients âgés de plus de 70 ans et les patients OMS 2 ne présentent pas plus d'effets secondaires liés à l'immunothérapie que les autres. L'étude permet aussi de confirmer les données d'efficacité du nivolumab dans cette indication (survie globale 7,5 mois, taux de réponse 16%) en vie réelle. Elle met en évidence une efficacité supérieure chez les patients en rechute uniquement métastatique et chez les femmes.

Présidé cette
année par
notre secrétaire
générale,
Pr Juliette Thariat !



Nous lui souhaitons bon courage pour cette dernière ligne droite en pleine épidémie de COVID-19 ; son agilité sera au rendez-vous !

Cette année, le congrès de la SFRO innove et vous emmène vers une nouvelle manière d'échanger et de partager nos connaissances. Le congrès reposera sur un contenu digital et interactif. Il restera accessible en ligne pendant trois mois.

Ce 31^{ème} congrès traitera 2 sujets ORL qui vous concerne :

« Les essais cliniques en radiothérapie qui ont changé les pratiques (2010-2020) ». Le Dr Julian Biau interviendra sur les cancers ORL ;

« Faut-il revisiter le CTV postopératoire ? » : le Pr Juliette

Thariat et le Dr Benjamin Vérillaud feront un focus sur le CTV après chirurgie endoscopique endonasale et le Dr Audrey Lasne-Cardon avec le Dr Séverine Racadot sur le CTV après lambeaux en ORL. (voir article <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.08.025>).

Le Pr Juliette Thariat, vous invite également à la session « Protonthérapie, position de la France à l'échelle européenne ».

Découvrez le programme scientifique du congrès avec les détails des sessions, speakers et horaires sur la page : <https://www.sfro2020.com/programme-scientifique/5>

Vous n'êtes pas encore inscrit ? Faites-le maintenant en cliquant ici : <https://www.sfro2020.com/inscriptions-hebergement/10>

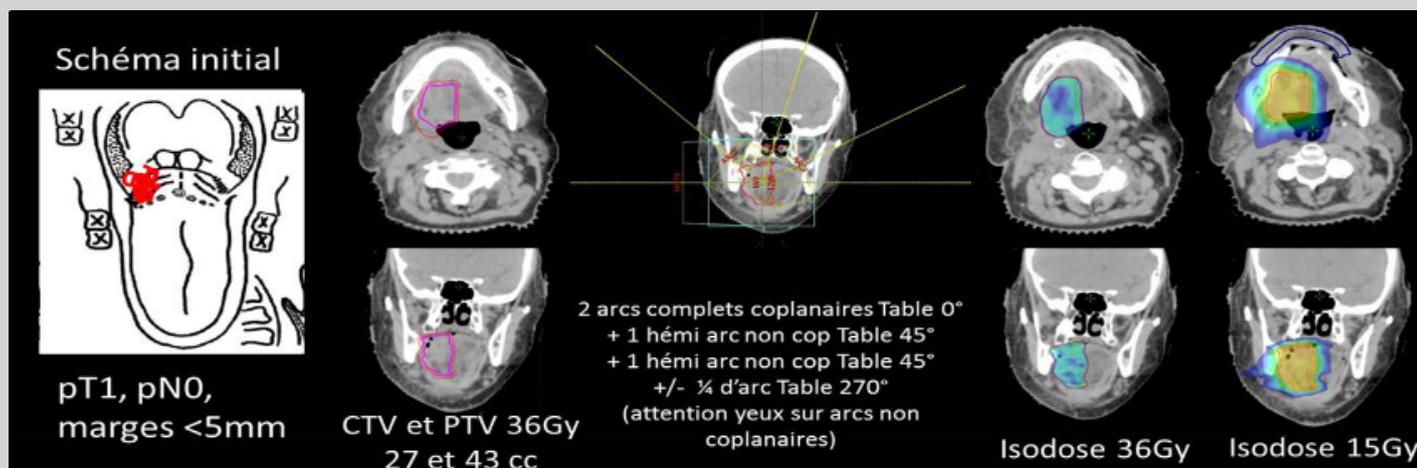
ARRÊT SUR IMAGE

Patiente de 52 ans, tabagisme sevré à 25 PA, éthyliisme chronique (1 litre de bière par jour), présente une tumeur de petite taille située à la jonction base de langue, langue mobile à droite. Pas d'adénopathie retrouvée à l'imagerie diagnostique, lésion classée cT1N0M0.

Décision en RCP de chirurgie avec curage cervical bilatérale. L'anatomo-pathologie définitive est en faveur d'un carcinome épidermoïde moyennement différencié, p16-, de 1,8 cm de plus grand axe. Les curages sont négatifs (0 ganglion positif sur 22 prélevés à droite, et

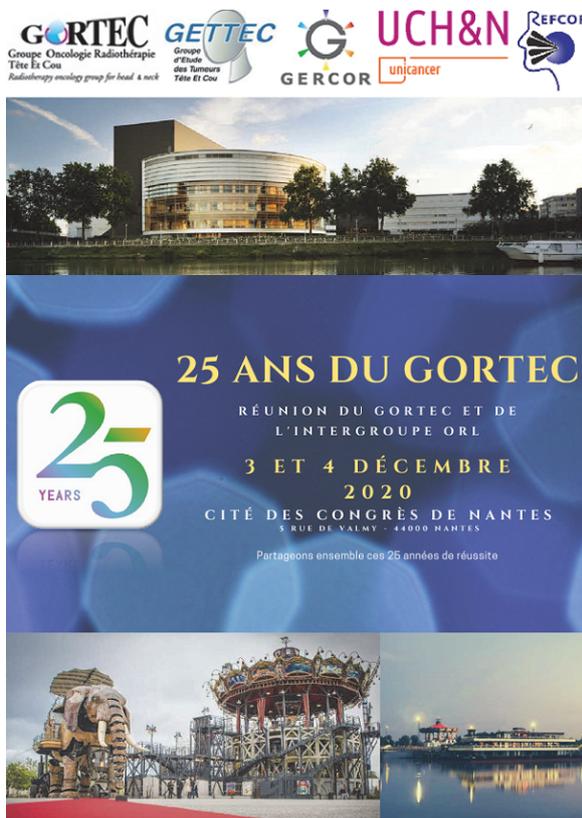
0 ganglion positif sur 18 prélevés à gauche). Présence de nombreux engainements périnerveux. La marge profonde est à 2 mm. Décision de RCP : irradiation du lit opératoire avec proposition d'inclusion dans le protocole STEREO POSTOP devant les nombreux engainements périnerveux et la marge profonde limite (2 mm).

Pas de toxicité particulière durant les 2 semaines de radiothérapie (6x6 Gy). La patiente sera revue 10 j après la dernière séance pour une mucite de grade 3 douloureuse (introduction d'Efferalgan codéiné), résolutive à 1 mois.



Julian BIAU
Service de radiothérapie, Centre Jean Perrin Clermont-Ferrand
Contact : julian.biau@clermont.unicancer.fr

PROCHAIN RDV



Chers Tous,

Nous avons le plaisir de vous convier à **la réunion du GORTEC et de l'Intergroupe** qui se déroulera les **3 et 4 décembre prochain** à La Cité des Congrès de **NANTES**.

2020 est une année anniversaire et nous serions ravis de vous compter parmi nous pour célébrer les 25 ans du GORTEC !

Il vous est possible de vous inscrire dès maintenant : <https://tinyurl.com/y55mza48>

Le programme vous sera transmis ultérieurement.

Nous vous informons qu'il est toujours possible d'adhérer ou de renouveler votre adhésion (maintenue à 30 €) au GORTEC via le lien suivant : <https://gortec.net/index.php/fr/le-gortec/adhesion/reglement-adhesion>.

Votre participation vous permettra d'assister aux différentes manifestations organisées par le GORTEC, d'accéder à la partie privée du site et d'obtenir une prise en charge de l'hébergement ainsi que de la soirée de gala lors des réunions annuelles.

Nous restons à votre disposition pour toute question en contactant Stéphanie Roy : stephanie.roy@gortec.fr

POST-ASCO 2020

Localement avancé (LA)

► **Chimioradiothérapie (CRT) postopératoire dans les LA-HNSCC : cisplatine hebdomadaire 40 mg/m² (40/w) vs 100 mg/m² toutes les 3 semaines (100/3w). N. Kiyota et al., abstract 6502.**

C'est l'une des communications les plus importantes car ses résultats impliquent **un changement de pratique**. Il s'agit d'un essai de phase II puis de phase III randomisant deux modalités d'administration du cisplatine : 40 mg/m² hebdomadaire versus 100 mg/m² toutes les 3 semaines (SOC) concomitamment à une RT standard de 66 Gy en 33 fractions en traitement post-opératoire des carcinomes épidermoïdes (cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx) localement avancés à haut risque (marges positives et envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire). Objectif principal de **non-infériorité en survie globale**. 261 malades ont été randomisés : 129 dans le bras 40/w et 132 dans le bras 100/3w.

L'objectif principal de non-infériorité est très nettement atteint avec 72% de survie à 3 ans dans le bras 40w vs 59% dans le bras 100/3w. Le HR est de 0,69 (99%CI : 0,37-1,27) et donc la limite de non-infériorité de 1,32 est franchie (p=0,00272), **figure 2**. La survie sans récurrence loco-régionale (HR : 0,73 (95%CI : 0,47-1,13)) ainsi que la RFS (HR : 0,71 (95%CI : 0,48-1,06)) sont aussi plus favorables dans le bras 40/w mais la borne supérieure de l'IC franchit la barre du 1 si bien que la supériorité n'est pas atteinte.

Ce qui fait tout l'intérêt du schéma 40/w c'est sa moindre toxicité avec donc une efficacité au moins équivalente. Si l'on compare les toxicités de grade III-IV 40/w vs 100/3w elles sont significativement moindres dans les domaines suivants : Neutropénie (35%/49%), infections (7%/12%), nausées-vomissements (5%/13%), Insuffisance rénale : tous grades (30%/40%), toxicité auditive tous grades (7%/17%), dysphagie (12%/19%). Ceci conforte, en ce qui concerne la toxicité, les résultats de l'étude Indienne de V. Noronha (ASCO 2017

et JCO 2018) qui avec 30 mg/m² hebdomadaire de cisplatine montre une diminution de toxicité du même ordre de grandeur dans les mêmes domaines. Mais avec une médiane de 210 mg/m² cumulés de CDDP le schéma 30/w est inférieur en contrôle loco-régional au schéma standard 100/3w alors qu'avec une médiane de 240 mg/m² cumulés le schéma 40/w lui est non inférieur. Ceci conforte donc la dose cumulée de cisplatine administrée pendant la radiothérapie comme une variable pronostique majeure d'efficacité en accord avec la méta-analyse de P. Strojan qui montre un gain absolu de 2,2% de survie tous les 10 mg/m² supplémentaires de cisplatine cumulé (Head & Neck 2016).

Le schéma standard du cisplatine 100/3w, qui date des essais de l'EORTC et du RTOG de 1995, semble donc avoir vécu, tout au moins dans l'indication post-opératoire. Effectivement on ne peut pas extrapoler ces résultats à la CRT des tumeurs en place. Pour les tumeurs en place il pourrait être plus intéressant de s'approcher des 300 mg/m² cumulés car dans le bras standard la dose cumulée est de 280 mg/m². Ceci fait tout l'intérêt de l'essai CisFRad 2015-02 qui comporte 60% de tumeurs en place et a permis de délivrer 290 mg/m² cumulés dans le bras 25mg/m²X4 q3w.

► **Méta-analyse en réseau de chimiothérapie dans les carcinomes nasopharyngés (MAC-NPC) : mise à jour sur 8214 patients. C. Petit et al., abstract 6523.**

Le bénéfice de la CT ajoutée à la RCT, qu'elle soit d'induction (IC) ou adjuvante (AC) reste peu clair dans les carcinomes nasopharyngés.

L'objectif est de comparer l'efficacité des différents timings de CT par rapport à la RCT en utilisant une méta-analyse en réseau d'essais randomisés sur des données individuelles avec calcul d'un HR pour chaque comparaison et détermination du P score : probabilité d'être le meilleur traitement. Au total avec 28 essais, 36 comparaisons groupées sont effectuées en 8 modalités.

Survie Globale (**tableau 1**).

Figure 2 : survie globale selon les bras de traitement.

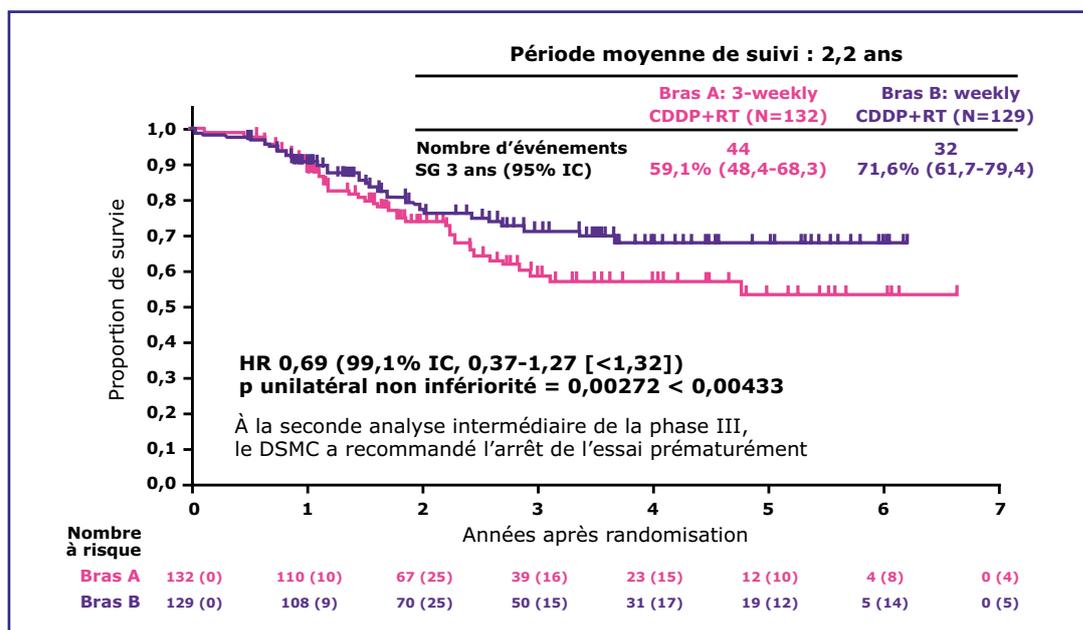


Tableau 1 : survie globale.

	Analyse principale	
Données	28 essais 8214 patients 3073 évènements	
P value hétérogénéité	0,18	
P value incohérence	0,10	
	HR [95 % CI]	p-score
CRT	Référence	46,3 %
ICtax-CRT	0,75 [0,59-0,96]	92 %
IC-CRT	0,81 [0,69-0,95]	87 %
CRT-AC	0,88 [0,75-1,04]	72 %
IC-RT	1,01 [0,83-1,22]	45,7 %

L'addition d'une IC ou d'une AC à la CRT est supérieure à la CRT seule non seulement pour l'OS mais aussi pour la PFS et le LRC.

Il n'y a pas de différence d'efficacité entre IC et AC en ce qui concerne PFS et OS.

Cette méta-analyse valide une attitude que l'on avait déjà en RCP cad l'utilisation d'une CT en plus de la RCT et préférentiellement en induction pour des raisons de tolérance et donc de faisabilité.

► **Place du ganglion sentinelle pour les petites tumeurs N0 de la cavité buccale et de l'oropharynx.** R. Garrel et al., abstract 6501.

Étude française évaluant l'intérêt du **ganglion sentinelle** en comparaison avec un curage ganglionnaire pour des tumeurs T1-T2 N0 de la cavité orale et de l'oropharynx (OC).

25 à 30 % des OC cT1-T2N0 vont présenter des **micro-métastases ganglionnaires**, justifiant d'un curage ganglionnaire systématique (D'Cruz, NEJM 2015). Cependant ce curage ganglionnaire est associé à une **morbidity évitable pour 2/3 des patients qui sont réellement N0**. La technique du **ganglion sentinelle**, qui consiste à repérer et prélever uniquement le 1^{er} relais ganglionnaire, permet de ne réaliser un curage qu'en cas d'envahissement de ce 1^{er} relais.

Critères d'éligibilité : cT1-T2 N0 (défini par CT et/ou IRM) de la cavité orale ou de l'oropharynx (AJCC 7^e édition) accessible à une chirurgie et accessible à l'injection du radiotraceur pour la lymphoscintigraphie.

Randomisation en 2 bras 1 : 1 : ganglion sentinelle +/- curage si ganglion positif (bras expérimental), curage ganglionnaire systématique.

Objectif principal : taux de rechute ganglionnaire à 2 ans. 307 patients ont été inclus et 279 analysés, 139 dans le bras curage systématique (pN+ : 21,6%) et 140 dans le bras ganglion sentinelle (pN+ : 23,6%).

14 (10,1 %) rechutes cervicales dans le bras curage systématique contre 13 (9,3%) dans le bras ganglion sentinelle, **figure 3 : objectif principal atteint (équivalence des 2 bras de traitement). Pas de différence en survie globale, en survie sans maladie et en survie sans rechute cervicale.** Diminution de la morbidité dans la 1^{ère} année suivant la chirurgie pour le bras ganglion sentinelle.

La technique du ganglion sentinelle doit donc désormais être considérée comme le nouveau standard de prise en charge de ces patients T1T2N0 de la cavité buccale et de l'oropharynx.

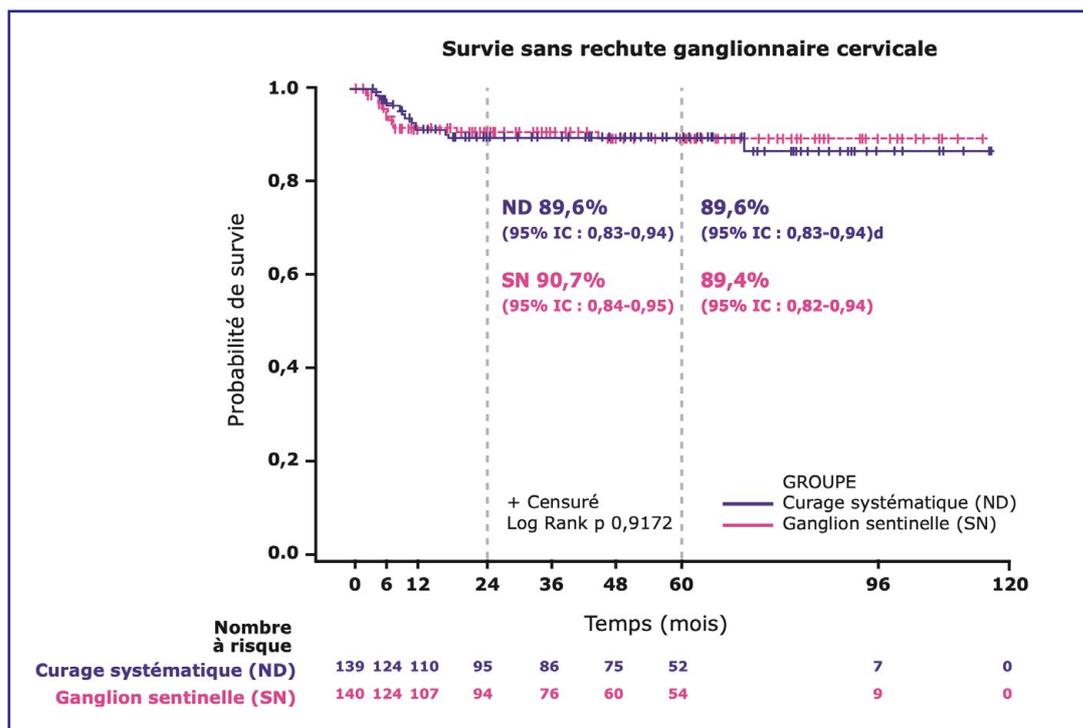
Récidivant/Métastatique (R/M) HNSCC

► **Impact de la deuxième ligne de traitement dans les études KEYNOTE-048 (K. Harrington et al., abstract 6505) et TPEXTREME (J. Guigay et al., abstract 6507).**

L'étude Keynote-048 (B. Burtness ESMO 2018 et Lancet 2019, D Rishin ASCO 2019) a permis d'établir le pembrolizumab (P) pour les CPS ≥ 1 et la combinaison pembrolizumab + Chimiothérapie (P+C (platine /5Fu)) pour la population totale comme nouveaux standards de première ligne, la survie globale (OS) étant supérieure avec P ou P+C vs EXTREME (E) (P : 12,3 mois vs 10,3 mois HR: 0,78 (95%CI: 0,64-0,96) p=0,0086 ; P+C : 13,6 mois versus 10,4 mois HR : 0,65 (95%CI: 0,53-0,8) p<0,0001).

L'étude TPEXTREME (ASCO 2019) comparant un schéma de type TPEx (cisplatine/docetaxel /CTX) au standard E mais avec cisplatine n'a pas permis d'établir une supériorité en survie globale du TPEx vs E (OS médiane : 14,5 mois vs 13,4 mois HR: 0,89 p=0,23) mais confirme une survie médiane élevée dans le bras TPEx et supérieure à ce qui est habituellement rapporté dans le bras standard (J. Vermorken N Engl J Med 2008 et KEYNOTE-048). Ceci soulève la question de la nature des deuxième lignes utilisées et de leurs fréquences tant dans la KEYNOTE-048 que dans TPEXTREME.

Figure 3 : probabilité de survie.



Dans l'étude KEYNOTE-048 a été choisi pour évaluer l'impact de la deuxième ligne, la PFS2 c'est-à-dire le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de progression consécutive à la deuxième ligne de traitement ou le décès quel qu'en soit la cause. Les PFS2 sont significativement supérieures quand l'immunothérapie (IO) est utilisée en première ligne que ce soit pour P vs E CPS ≥ 1 [9,4 mois versus 8,8 mois HR : 0,8 (95%CI : 0,66-0,96)] ou P+C vs E dans la population totale [10,3 mois versus 9,0 mois HR : 0,74 (95%CI : 0,62-0,88)]. Ceci tend à montrer que l'IO utilisée dès la première ligne impacte favorablement le temps de contrôle de la maladie quelle que soit la deuxième ligne utilisée en rattrapage. Cependant la KEYNOTE-048 n'est pas un essai de séquence, moins de 50% des malades ayant reçu une deuxième ligne et seulement 16% une IO en deuxième ligne après EXTREME.

L'étude TPEXTREME quant à elle, montre comme attendu qu'une deuxième ligne par IO (17% des malades) donne une meilleure OS que par CT (19,5 mois vs 16,2 mois), mais surtout que l'OS est encore meilleure quand l'IO est effectuée après TPEX vs E autrement dit quand l'IO est consécutive à l'utilisation d'un taxane plutôt que de 5Fu (21,7 mois vs 19,4 mois). À noter que dans TPEXTREME 64% des malades ont reçu une deuxième ligne dans les 2 bras versus 48% dans la KEYNOTE-048 ce qui peut en partie expliquer la meilleure performance du bras standard dans TPEXTREME.

Ceci pose le problème de l'importance de la séquence et idéalement afin de déterminer quelle est la meilleure stratégie il faudrait construire un essai comparant P+C vs TPEX suivi d'un anti-PD (L)1 ou d'une maintenance renforcée [CTX + anti-PD-(L)1] sans attendre la progression.

► **La charge mutationnelle plasmatique (bTMB) est un marqueur prédictif de d'OS et de PFS dans l'essai de phase 3. Eagle. W. Li et al., abstract 6511.**

L'étude EAGLE comparant en 2^{ème} ligne stricte après platine une IO par durvalumab (D) ou D + trémelumab (D+T) à une CT standard (MTX, TXL, CTX ou 5Fu) est

négative (objectif principal : OS, ASCO 2019, Ferris RL Ann Oncol 2020) en partie dû à une « surperformance » du bras standard et à un excès de décès précoce dans les bras IO car en définitive le D donne des résultats comparables à ceux du nivolumab (CM-141) et du pembrolizumab (KN-040) avec une survie médiane de 7,6 mois et à 1 an de 37% alors que l'ajout du trémelumab n'apporte rien.

Sur 736 pts randomisés dans l'étude EAGLE 247 (34%) avaient une bTMB analysable. Il n'y a pas d'association entre bTMB et statut PD-L1 ou HPV. En revanche une bTMB élevée semble corrélée avec le tabagisme et une progression dans les 6 mois d'une RCT.

Il existe un bénéfice en PFS et OS de l'IO par D ou D+T vs CT standard chez les patients présentant une bTMB élevée ($\square 16$ mut/Mb). La survie médiane passe de 4 mois avec la CT standard à 7,6 mois avec D+T (HR : 0,38(95%CI : 0,19-0,78) p=0,0061) et 8,1 mois avec D (HR : 0,39(95%CI : 0,2-0,76) p=0,0044), (figure 4).

C'est la première étude en HNSCC qui montre une corrélation entre bTMB et survie avec un traitement par IO vs CT. Voilà comment un facteur prédictif de valeur peut transformer une étude négative en une étude positive !!

Une étude de validation prospective est maintenant justifiée.

► **Activité du TIPIFARNIB dans les R/M HNSCC avec mutation HRAS Alan L. HO et al., abstract 6504.**

Le proto-oncogène HRAS est surexprimé et muté essentiellement dans les HNSCC et dans les cancers urothéliaux. L'activation de la protéine HRAS nécessite une farnésylation. Le tipifarnib est un inhibiteur puissant et sélectif de farnésyl-transférase.

Les résultats préliminaires d'activité du tipifarnib sont rapportés sur une cohorte de 21 pts mutés HRAS lourdement prétraités par platine (90%), IO (62%) et CTX (52%). Sur 18 patients évaluables, 9 réponses sont obtenues sous tipifarnib avec une durée médiane particulièrement élevée de 14,7 mois. La PFS est de 5,9 mois alors qu'elle n'est que de 2,8 mois avec la ligne de traitement

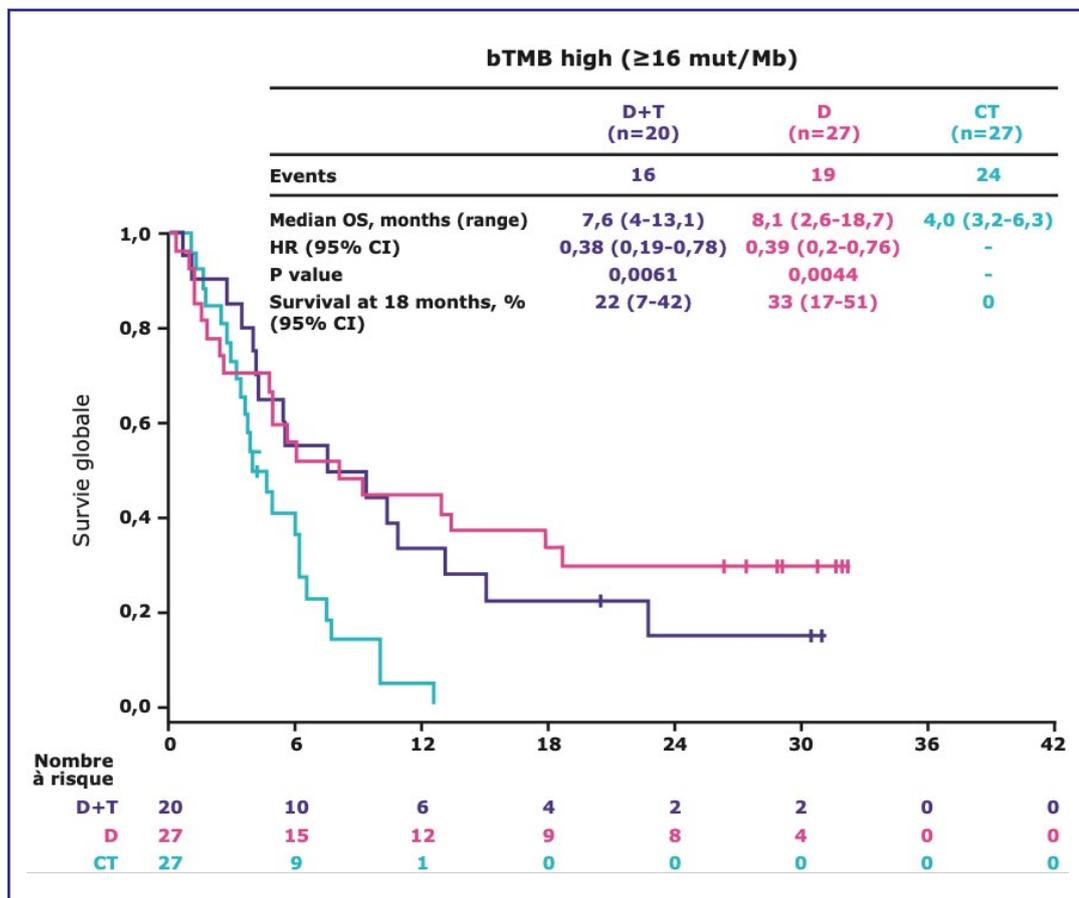


Figure 4 : charge mutationnelle (bTMB) et survie en fonction du TT.

précédente. La médiane de survie de 15,4 mois (95%CI : 7,0-46,4) est remarquable pour des patients au moins en deuxième ligne. Une étude d'enregistrement internationale est en cours de recrutement (NCT 03719690). Malgré sa relative rareté (6%), une mutation HRAS mérite d'être systématiquement recherchée dans nos screening moléculaires étant donné l'impact thérapeutique.

► **Axitinib dans les carcinomes adénoïdes kystiques récidivants/métastatiques (R/M-ACC) : phase 2 randomisée versus placebo. B. Keam., abstract 6503.**

Les ACC sont des cancers rares des glandes salivaires d'évolutivité très variable. L'efficacité de la CT et des thérapies ciblées (anti-angiogéniques) est faible avec un ORR de 0 % à 15 % et une PFS médiane de 5 à 17 mois. Les essais de phase 2 non randomisés de TKI multikinases apportent des informations limitées car une SD est la réponse la plus fréquente : il est alors impossible

de distinguer entre un contrôle évolutif dû à une activité pharmacologique et l'histoire naturelle d'une maladie particulièrement indolente.

Axitinib : inhibiteur multikinase en particulier de VEGFR 1, 2, 3 : effet anti-angiogénique : ORR 9,1 % et médiane PFS de 5,7 mois dans une précédente phase 2 conduisant à la réalisation d'un essai de phase 2 randomisé axitinib (5mg 2X/j) vs observation avec le taux de survie sans progression à 6 mois comme objectif principal. 60 patients présentant un ACC R/M évolutif dans les 9 mois ont été randomisés. L'objectif principal est largement atteint puisque la PFS à 6 mois est de 73% dans le bras axitinib versus 23% dans le bras observation (HR : 0,25 (95%CI : 0,14-0,48) p<0,0001). Il n'y a pas de différence en survie étant donné le cross-over autorisé (26 malades du bras observation ont reçu de l'axitinib après progression). L'activité antitumorale de l'axitinib dans les R/M-ACC est ainsi démontrée et justifie un essai de phase 3.

Christian BOREL
Service d'oncologie
médicale, Centre Paul
Straüss Strasbourg

Contact :
c.borel@cans.eu

LES ESSAIS

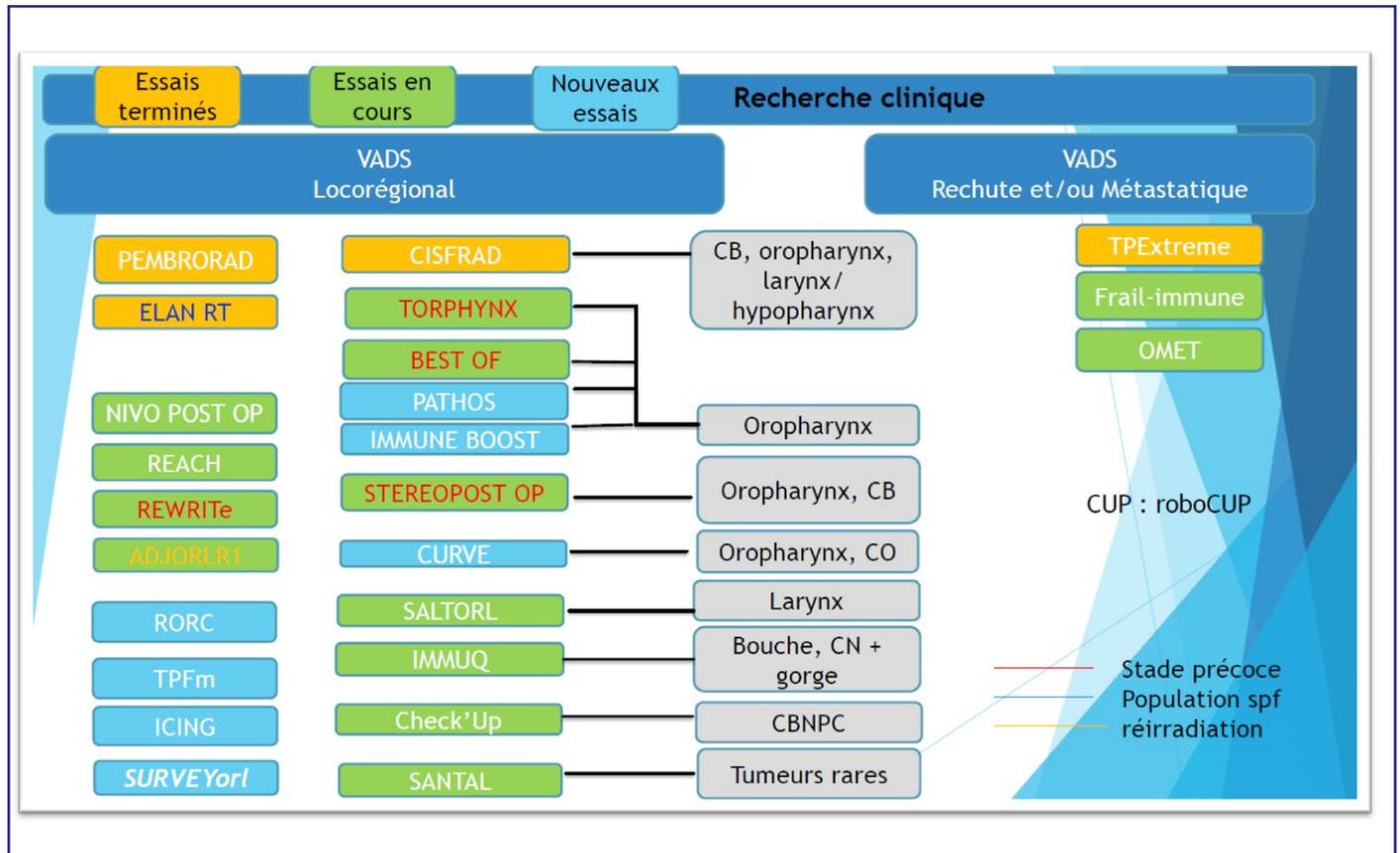


Figure 5 : panorama des essais GORTEC/Intergroupe ORL.

PEMBRORAD

Figure 6 : design de l'étude PEMBRORAD.

L'étude PEMBRORAD avait démarré en mai 2016 pour atteindre rapidement son objectif en 17 mois seulement !

133 patients inclus, soit environ 8 patients/mois. Sur les 29 centres ouverts, 27 ont été actifs. L'étude PembroRad était un essai de phase II, randomisé, multicentrique et international (France et Suisse), comparant la tolérance et l'efficacité du pembrolizumab versus cetuximab, en association avec la radiothérapie chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou. L'objectif principal était d'évaluer le taux de contrôle locorégional à 15 mois post radiothérapie. Le design est présenté à la figure 6 suivante.

La compliance au traitement est résumée ci-dessous :

- 92% des patients ont reçu au moins 33 fractions et 69,9 Gy dans les 2 bras ;
- 4 (6%) patients ont eu des réactions anaphylactiques au cetuximab conduisant à une interruption définitive du cetuximab ;
- 75% des patients ont reçu au moins 7 administrations de cetuximab ;
- 88% des patients ont reçu 3 administrations de pembrolizumab.

Les effets indésirables les plus fréquents (figure 7).

Les résultats carcinologiques avec un suivi médian de 26 mois ont été présentés à l'ESMO par le Dr Tao et ont montré qu'il n'y avait pas de différence de contrôle locorégional à 15 mois entre pembro-RT et cetux RT et pas de différence de PFS ni de survie globale (figure 8). À noter que les effets secondaires sont différents entre les 2 bras (plus de dermatite et mucite dans le bras cetuximab et de dysthyroïdie dans le bras pembrolizumab).

Au total, pas de différence d'efficacité mais plus d'effets secondaires de grade ≥ 3 dans le bras cetuximab. L'analyse en fonction de l'expression de PDL1 est en cours.

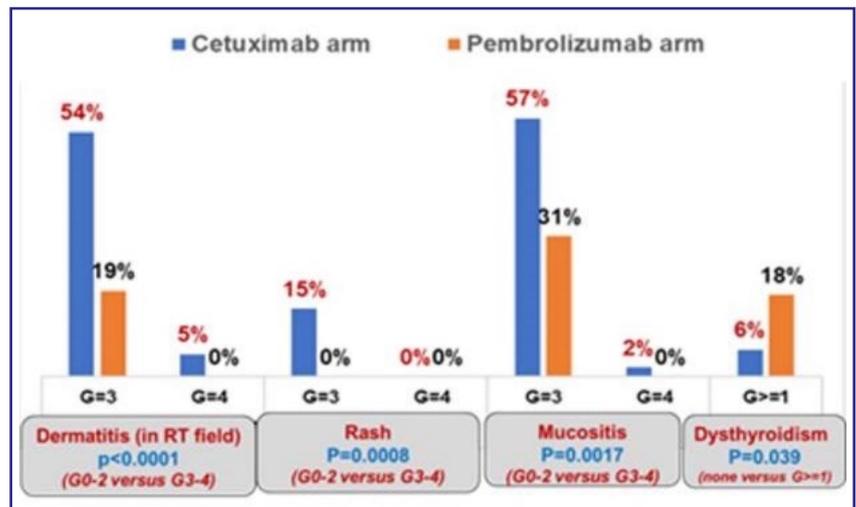
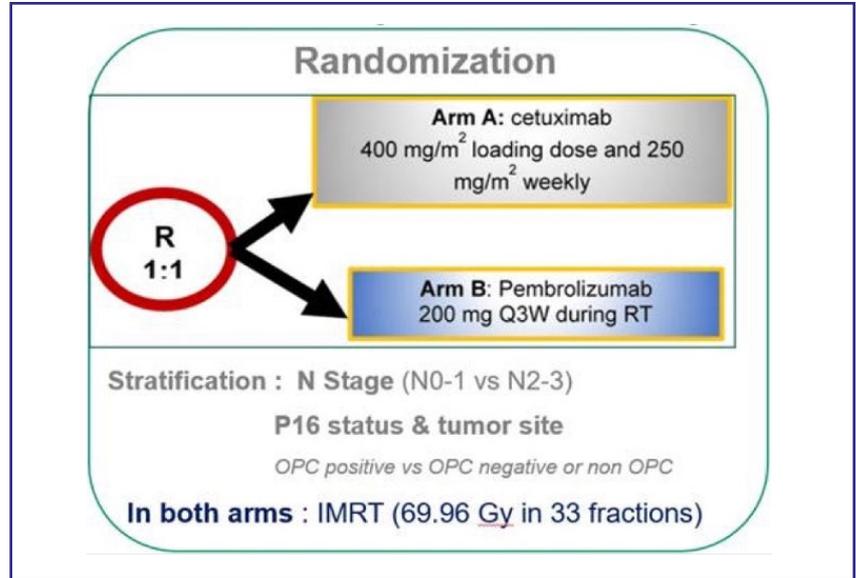


Figure 7 : effets indésirables les plus fréquents.

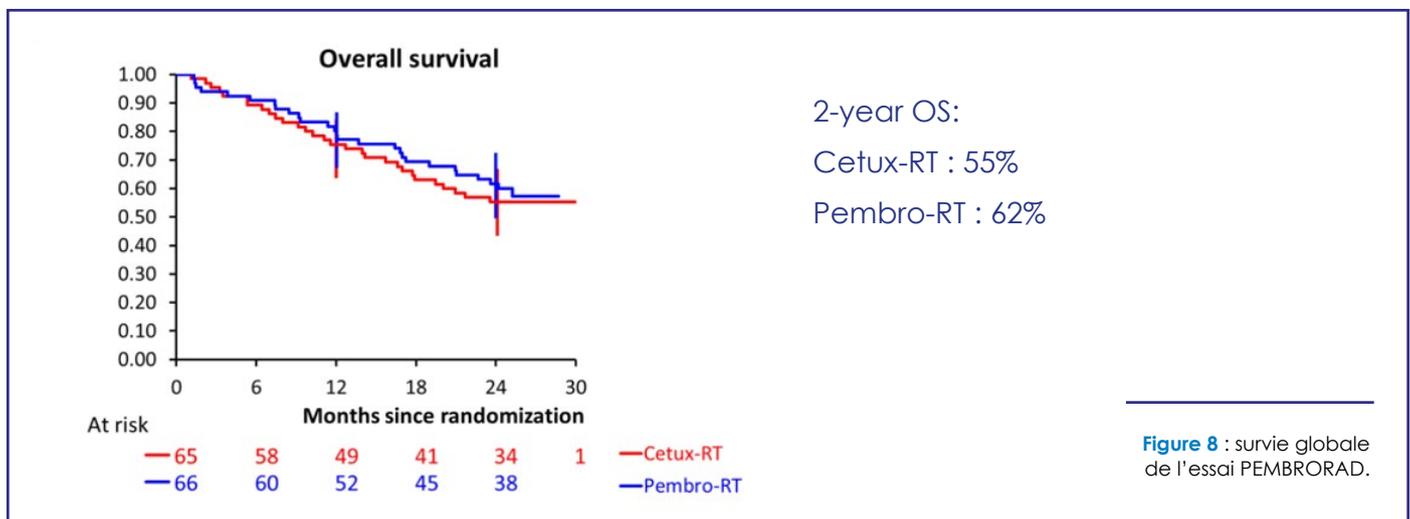


Figure 8 : survie globale de l'essai PEMBRORAD.

CISFRAD

CisFRad GORTEC 2015-02
Essai de fractionnement du cisplatine concomitant à la radiothérapie
C. Borel, M.H. Girard-Calais, J.P. Pignon, M. Wanneveich

Contexte

La chimioradiothérapie (CRT) avec du cisplatine à haute dose à 100 mg/m² toutes les 3 semaines (3 cycles) est le traitement standard (SOC) des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés (LA-HNSCC). La dose cumulée de cisplatine administrée est pronostique de la survie avec un gain absolu de 2,2% tous les 10 mg/m² cumulés supplémentaires entre 150 et 280 mg/m² (P. Strojan Head and Neck 2016). Cependant la toxicité élevée du cisplatine haute dose compromet son administration. Le fractionnement de la dose de cisplatine permet, en diminuant son pic de concentration, de diminuer la toxicité. À ce jour aucune comparaison directe n'a été effectuée entre le traitement standard et le cisplatine haute dose fractionné (FHD Cis) ce qui a conduit le GORTEC à effectuer cet essai de phase 2 randomisé.

Méthodes

L'essai est stratifié sur l'indication post-opératoire ou « tumeur en place » de la radiothérapie et compare le traitement standard au cisplatine fractionné (25 mg/m²/J J1-4 toutes les 3 semaines (3 cycles) concomitamment à la RT : 70 Gy/7 semaines « tumeurs en place » et 66 Gy/6,5 semaines en post-opératoire. L'objectif principal est la dose de cisplatine cumulée administrée concomitamment à la radiothérapie.

Résultats

Un total de 124 patients ont été randomisés et analysés (Intent to treat) entre 2015 et 2018 sur 10 centres (Strasbourg (C. Borel), Montbéliard (X. Sun), Besançon (X. Sun), Amiens (A. Coutte), Lorient (G. Bera et C. Sire), Dijon (S. Zanetta), Avignon (M. Alfonsi), Tours (G. Janoray), Saint-Nazaire (T. Chatellier) et Libourne (M. Garcia-Ramirez)) : 65 malades dans le bras standard et

59 dans le bras fractionné (ce léger déséquilibre est dû à la stratification par centre du fait que certains centres n'ont pas terminé les blocs de randomisation alloués). Principales caractéristiques des patients : l'âge médian est de 60 ans, sexe masculin : 85%, ECOG 0 : 50%, Stade IV : 77%, RT tumeurs en place : 58%, oropharynx : 51% (p16+ : 43%), fumeurs (> 10 paquets –années) : 89% avec une médiane de 40 paquets-années, toutes bien équilibrées entre les 2 bras.

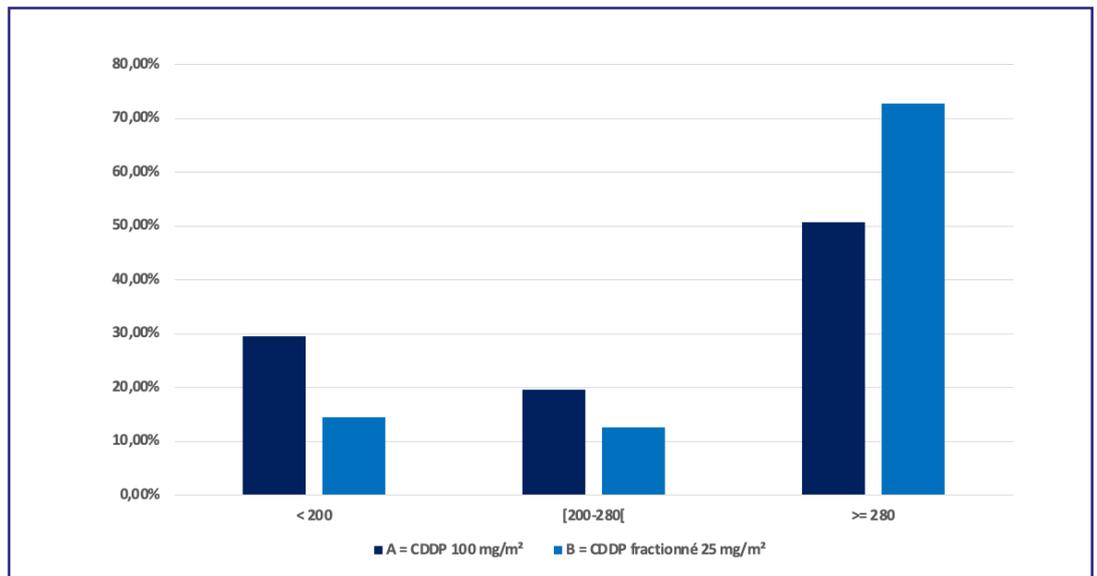
L'objectif principal est atteint : la dose de cisplatine délivrée cumulée médiane est de 291 mg/m² (interquartile (IQ) : 256-298) dans le bras fractionné versus 280 mg/m² (IQ : 199-295) p=0,03. Les médianes peuvent sembler proches mais en fait la différence se fait surtout sur le premier quartile et en définitive 84% des malades du bras fractionné recevront le troisième cycle de cisplatine vs 67% du bras standard (p=0,03) et il y a 2 fois moins de malades du bras fractionné qui reçoivent une dose cumulée de cisplatine inférieure à 200 mg/m² (15% vs 30%), (figure 9).

Globalement il y a 2 fois moins de toxicités de grade III-IV dans le bras cisplatine fractionné que dans le bras standard (50 vs 91 p<0,001) résultant en 19 SAEs dans le bras fractionné vs 32 dans le bras standard (p=0,07) (tableau 2).

Par manque de puissance il n'y a pas de différence significative pour les toxicités de tous grades rénales (26% bras fractionné vs 35% bras standard p=0,30) et auditives (12% bras fractionné vs 23% bras standard p=0,14). Effectivement l'étude JCOG 1008 présentée à l'ASCO 2020, avec 2 fois plus de malades et des différences du même ordre de grandeur est significative pour les toxicités rénales et auditives en faveur du bras hebdomadaire. Avec un recul médian de 2,2 ans (0-3,4), la survie sans récurrence loco-régionale est de 57% vs 59% (HR=1,04 (95%CI : 0,60-1,80) p=0,89), la PFS de 51% versus 55% (HR=1,07 (95%CI : 0,63-1,81) p=0,80) et l'OS de 69% vs 67% (HR=0,85 (95%CI=0,46-1,55) p=0,59) dans le bras cisplatine fractionné vs dans le bras standard à 2 ans respectivement (figure 10).

Les données de PK sur le platine ultra-filtrable (forme

Figure 9 : doses cumulées de cisplatine.



Grade III-IV toxicities		SOC	FHD Cis	p
CDDP related	Neutropenia	14	5	0.03
	Anemia	8	0	0.006
	Thrombocyt.	2	0	NS
	Renal imp.	2	1	NS
	Na	2	0	NS
	K	2	0	NS
	Mg	1	0	NS
	Albumine	1	0	NS
	Transaminase	1	0	NS
	Hearing imp.	2	0	NS
	Nausea	3	3	NS
CRT related	Mucositis	14	12	NS
	Dysphagia	19	17	NS
	Cutaneous	11	4	0,07
	Sepsis	9	8	NS
TOTAL	91	50	<0.001	

Tableau 2 : toxicités de Grade III-IV.

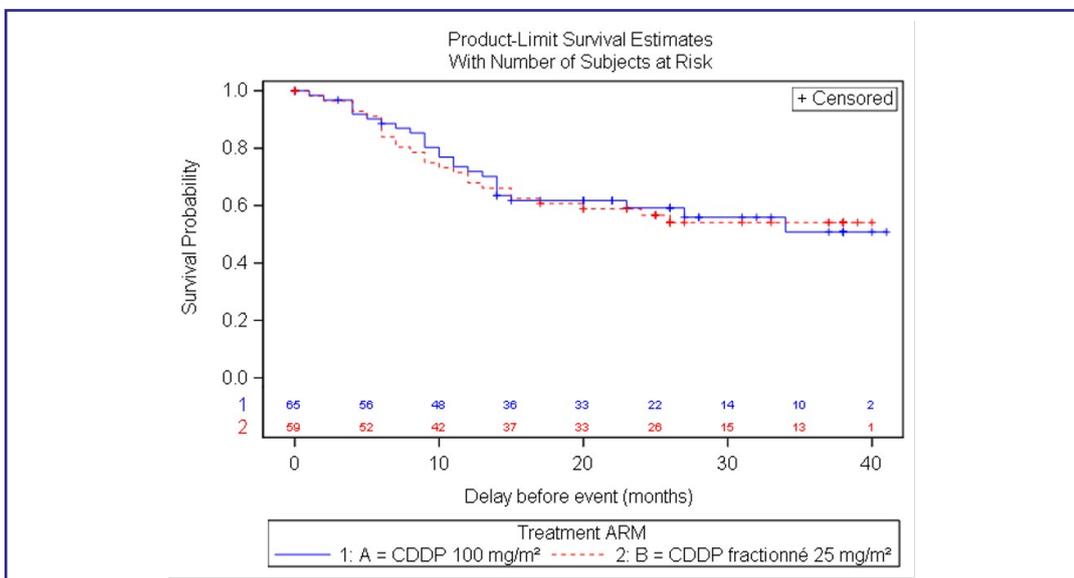


Figure 10 : survie sans récurrence loco-régionale.

active non liée aux protéines) ont pu être mesurées chez 10 malades du bras standard et 12 malades du bras fractionné : le pic de concentration est comme attendu plus élevé dans le bras standard : 1153 g/l (SD : 116) versus 846 g/l (SD : 90) dans le bras fractionné ($p < 0,0001$), mais surtout l'AUC extrapolée sur 4 jours est supérieure dans le bras fractionnée : 5103 g/l.h (SD : 918) vs 3789 g/l.h (SD : 1029) dans le bras standard ($p = 0,0027$). Autrement dit on augmente l'exposition tumorale au cisplatine en fractionnant la dose.

Conclusion

Le fractionnement de la dose de cisplatine sur 4 jours permet de délivrer une dose cumulée plus élevée concomitamment à la radiothérapie avec une toxicité globale plus faible. La survie sans récurrence loco-régionale, la PFS et l'OS ne sont pas significativement différents entre les deux bras. Le cisplatine fractionné sur 4 jours devrait être considéré comme une alternative au cisplatine haute dose standard en potentialisation de la radiothérapie.

Christian BOREL
Service d'oncologie médicale, Centre Paul Straüss Strasbourg

Contact :
c.borel@icans.eu

TPEXTREME

Le traitement systémique des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) en première ligne de rechute et/ou métastatique (R/M) repose sur les standards EXTREME (cetuximab-platine-5FU) et depuis peu l'association pembrolizumab-platine-5FU pour les patients dont la tumeur est PD-L1 positif (en attente de remboursement pour le pembrolizumab).

Plusieurs travaux ont montré que la substitution du 5-FU par un taxane offrait plusieurs avantages : synergie d'action avec le cetuximab, traitements plus courts, plus faciles à administrer et avec moins de contre-indications, compte tenu des comorbidités fréquentes dans cette indication.

La combinaison TPEX (4 cycles de docétaxel-cisplatine-cetuximab avec G-CSF suivis d'une maintenance par cetuximab 500 mg/m² toutes les 2 semaines) a été tout d'abord évaluée dans un essai du GORTEC en phase II, avec des résultats d'efficacité et de tolérance prometteurs.

L'essai international TPExtreme promu par le GORTEC pour la France, conduit avec l'Unicancer H&N group et les groupes TTCC en Espagne et AIO en Allemagne, a donc comparé le schéma TPEX au standard EXTREME (figure 11). Les résultats ont été présentés en session orale lors des congrès ASCO 2019 et 2020.

Résumé des résultats

Cet essai a inclus 539 patients atteints de CETEC R/M non accessible à un traitement locorégional qui ont été randomisés entre les bras TPEX et EXTREME (6 cycles de 5FU-cisplatine-cetuximab suivis de cetuximab hebdomadaire 250 mg / m² en maintenance). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : patients aptes à recevoir du cisplatine, indice de performance (PS) ≤ 1, clairance de la créatinine > 60 ml / min et âge <70 ans. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG). Les principaux paramètres secondaires étaient la survie sans progression (SSP), la toxicité et la qualité de vie évaluées par QLQ-C30.

Dans le bras EXTREME, 44% des patients ont reçu tous les cycles de chimiothérapie (CT) comme prévu vs 72% dans le bras TPEX (p <0,0001). La SG n'était pas significativement différente entre les bras : HR = 0,89 (IC à 95% : 0,74-1,08, p = 0,23), la SG médiane était de 13,4 mois dans le bras EXTREME vs 14,5 dans le bras TPEX. Il n'y avait pas de différence significative entre les bras pour la SSP (HR = 0,88 (IC à 95% 0,74-1,04, p = 0,14). Concernant le traitement de deuxième ligne, les patients ayant reçu une immunothérapie (anti PD-1 / PD-L1) après TPEX ont eu la SG médiane la plus élevée, de 21,9 mois (IC à 95% = 15,9 ; 35,0).

La toxicité a été plus faible dans le bras TPEX, 36% de grade ≥ 4 vs 52% (p <0,002). Une meilleure qualité de vie a été observée dans le bras TPEX par rapport au bras EXTREME pour plusieurs scores dont l'état de santé global (p = 0,03).

Conclusion

Ce large essai randomisé européen a confirmé les résultats de survie encourageants du schéma TPEX. Malgré l'absence d'augmentation significative de la SG, le schéma TPEX est apparu supérieur au standard EXTREME pour l'observance, la toxicité et la qualité de vie.

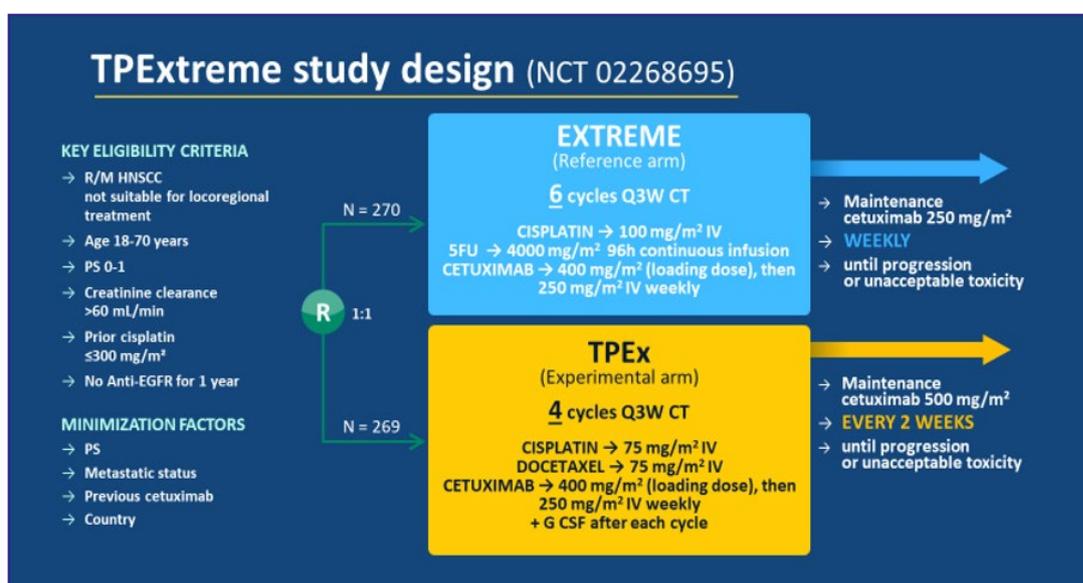
La combinaison TPEX constitue une nouvelle option en première ligne de R/M chez les patients en forme, aptes à recevoir une polychimiothérapie avec cisplatine : en particulier pour ceux qui ont un score PDL-1 CPS négatif et/ou présentant une masse tumorale importante ou symptomatique chez qui une réponse rapide est un objectif thérapeutique clé, ainsi que pour les patients présentant une contre-indication au 5-FU. Les données de survie, avec une médiane de plus de 21 mois non atteinte dans les études randomisées précédentes, suggèrent également que la séquence TPEX suivi d'anti PD-1/PD-L1 est la plus efficace et que les inhibiteurs de PD-1 / PD-L1 pourraient déjà être introduits à un stade plus précoce dès la phase de maintenance.

Référence. : Guigay J et al. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 1941-1947. Guigay J et al. *J Clin Oncol* 2019 ;37 : abstr 6002 et ASCO 2020. Abstract No. 6507.

Figure 11 : design de l'étude TPEXTREME.

Pr Joël GUIGAY
Centre Antoine-Lacassagne
Président d'Unicancer H&N Group

Contact :
joel.guigay@nice.unicancer.fr



ÉTUDE SALTORL

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 cetuximab, 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 résectables, 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.

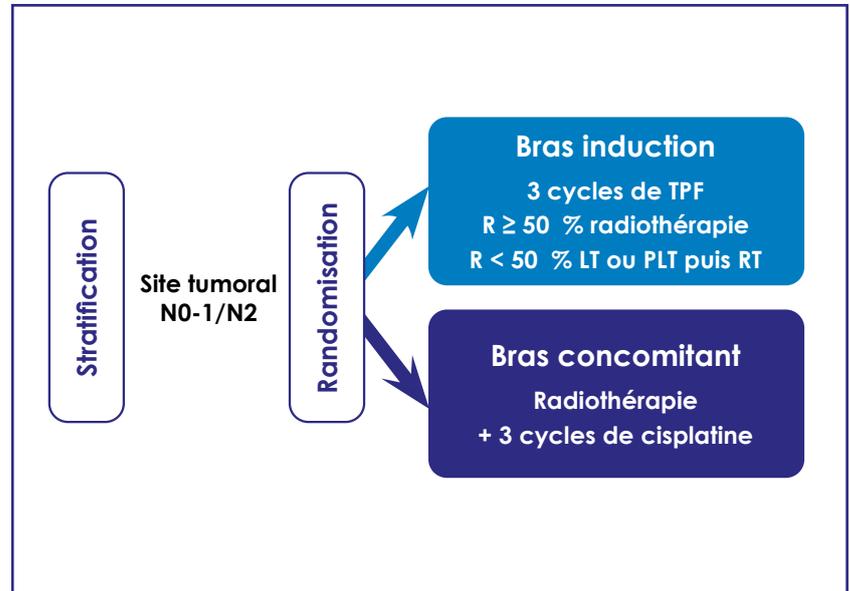
L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec lénograstim systématique) suivis en cas de réponse objective – c'est-à-dire avec une réponse de plus de 50% et une remobilisation au moins partielle (à noter que les patients seront 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 12**.

L'objectif était d'inclure 440 patients en 4 ans.

Les inclusions sont effectives dans plusieurs centres (**figure 13**) avec un démarrage plus lent que prévu mais avec un rythme de croisière atteint bien qu'insuffisant ; conduisant à un total de 190 patients inclus en juin 2020. On note un ralentissement 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. **Une procédure visant à standardiser l'examen a été adressée à tous les centres ouverts.**

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 3 mois, l'étude peut être terminée dans 2,8 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.

Il est important pour la qualité des données de bien respecter les points suivants :

- ▶ **Les patients seront revus tous les trois mois les deux premières années puis tous les six mois pendant trois ans avec :**
 - examen clinique complet avec recueil et gradation de la toxicité du traitement;
 - examen naso-fibroscopique.
- ▶ **À 3 mois et 24 mois (objectif principal) :**
 - scanner cervico-thoraco abdominal à réaliser;
 - une évaluation fonctionnelle avec vidéoscopie de la déglutition;
 - faire compléter au patient les QQV et les questionnaires VHI et DHL.
- ▶ **Gradation de la toxicité clinique de la RTE en cours de RTE et dans le suivi.**

Par ailleurs, des amendements ont été validés sur des changements de PI et de co-investigateurs.

Figure 12 : design de l'essai SALTORL.

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

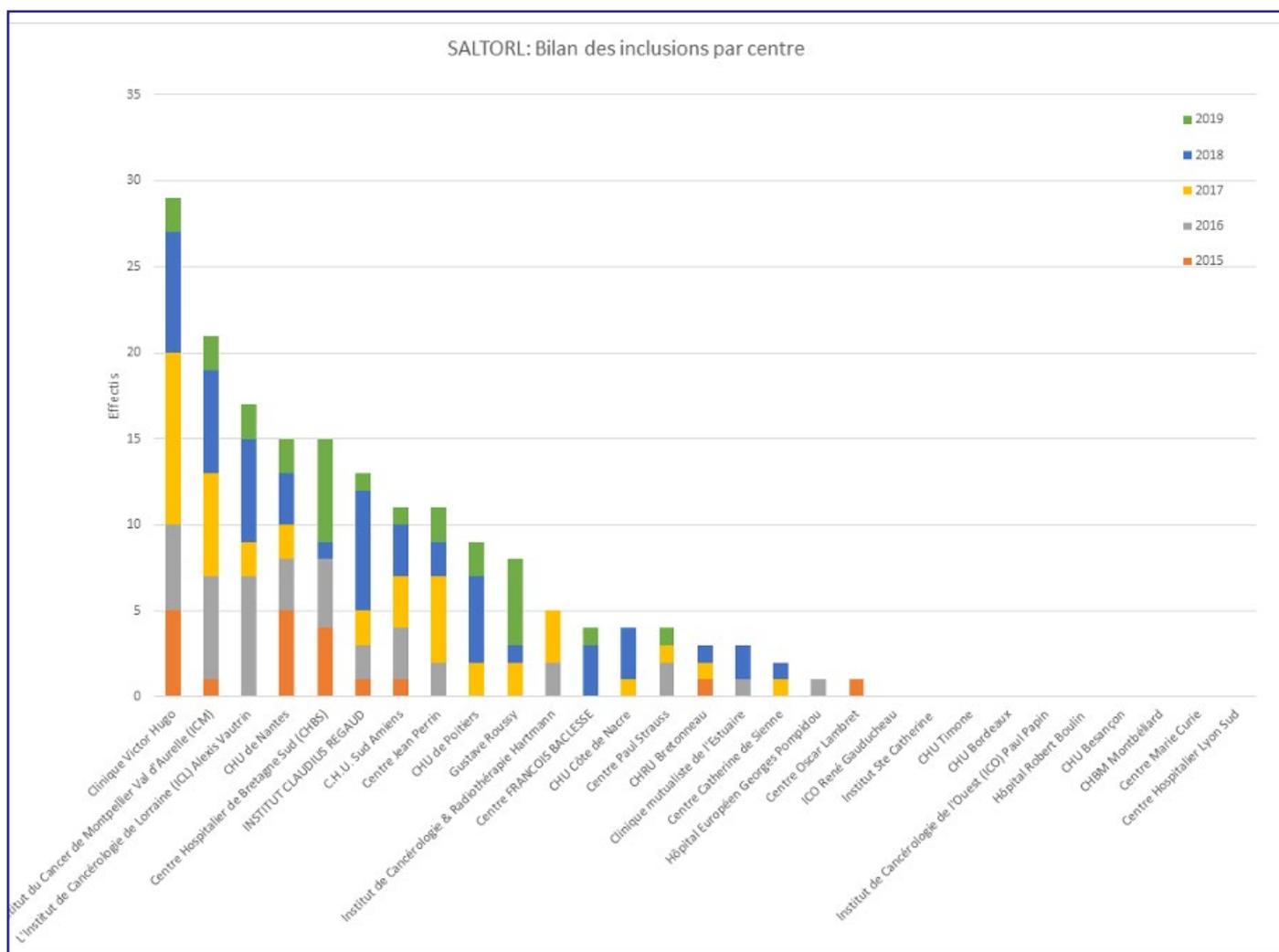


Figure 13 : inclusions dans l'essai SALTORL en juin 2020.

STEREO-POST-OP

L'étude GORTEC 2017-03-STEREO-POSTOP est une étude de phase 2 multicentrique nationale financée dans le cadre d'un PHRC. La promotion est assurée par le Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand. Les investigateurs principaux sont les Dr J Biau et le Dr M Lapeyre. Dans cette étude, nous faisons l'hypothèse que le profil de tolérance et d'efficacité d'une radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire dans les cancers localisés de la cavité buccale et de l'oropharynx avec marges à risque sera similaire à celui des autres techniques de radiothérapie : curiethérapie ou RCMI normofractionnée. Les critères d'inclusion comprennent toutes les indications d'irradiation du lit opératoire [R1, marges < 5 mm, marges incertaines ou estimés à risque en RCP (engainements périnerveux...)] sans indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

La radiothérapie stéréotaxique pourrait devenir la troisième option thérapeutique dans cette indication. Les bénéfices attendus pour le patient sont :

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

Le schéma de l'étude est résumé dans la **figure 14** :

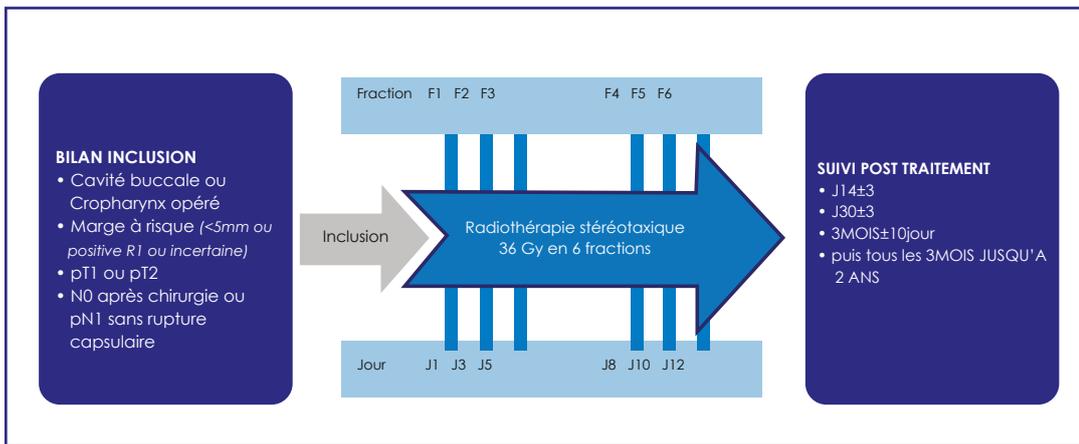


Figure 14 : schéma de l'essai STEREO POSTOP.

Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire des cancers localisés de l'oropharynx et de la cavité buccale avec marges à risque.

L'objectif principal est d'évaluer la toxicité tardive de cette modalité thérapeutique avec comme critère d'évaluation le taux de patients avec une toxicité tardive à 2 ans de grade ≥ 3 selon la classification NCI - CTCAE V4.03. Les objectifs secondaires sont d'évaluer le contrôle local, le contrôle locorégional, la survie sans 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.

À ce jour, 67 patients sur les 90 patients prévus ont déjà été inclus, et le comité indépendant a validé la poursuite de l'essai. 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.

Michel LAPEYRE, Julian BIAU
Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand

Contact :
Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr

ESSAI REACH



REACH

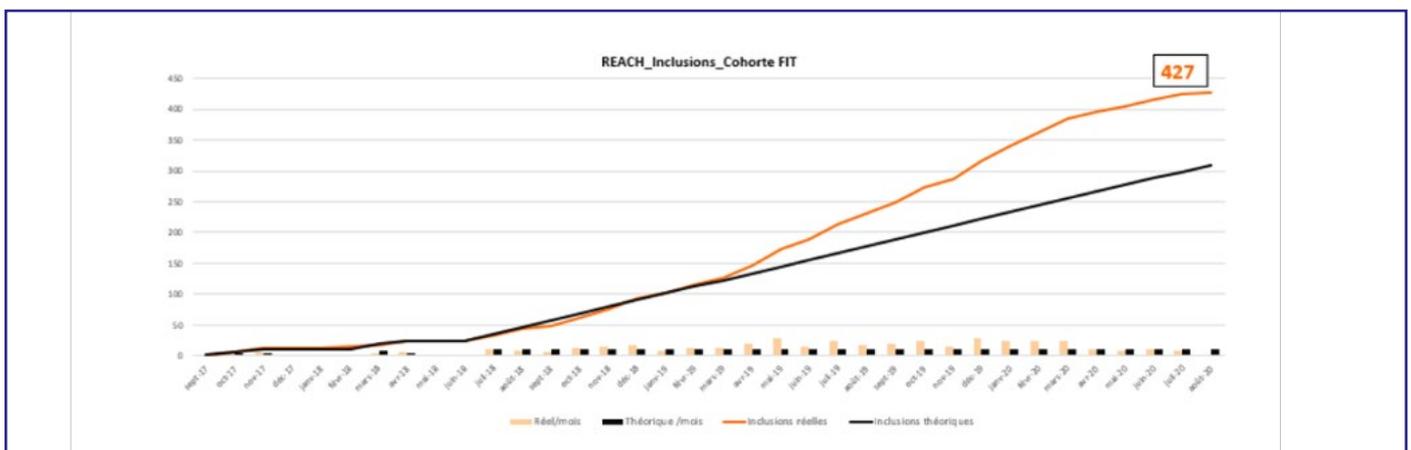
(Radiotherapy plus Erbitux and Avelumab for Cancer of the Head and neck)

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, et maintenant une fin programmée dans l'été 2020 !! Les courbes des inclusions dans les cohortes FIT et UNFIT sont reprises figures 15 et 16.

Figure 15 : inclusions dans la cohorte FIT de l'essai REACH.



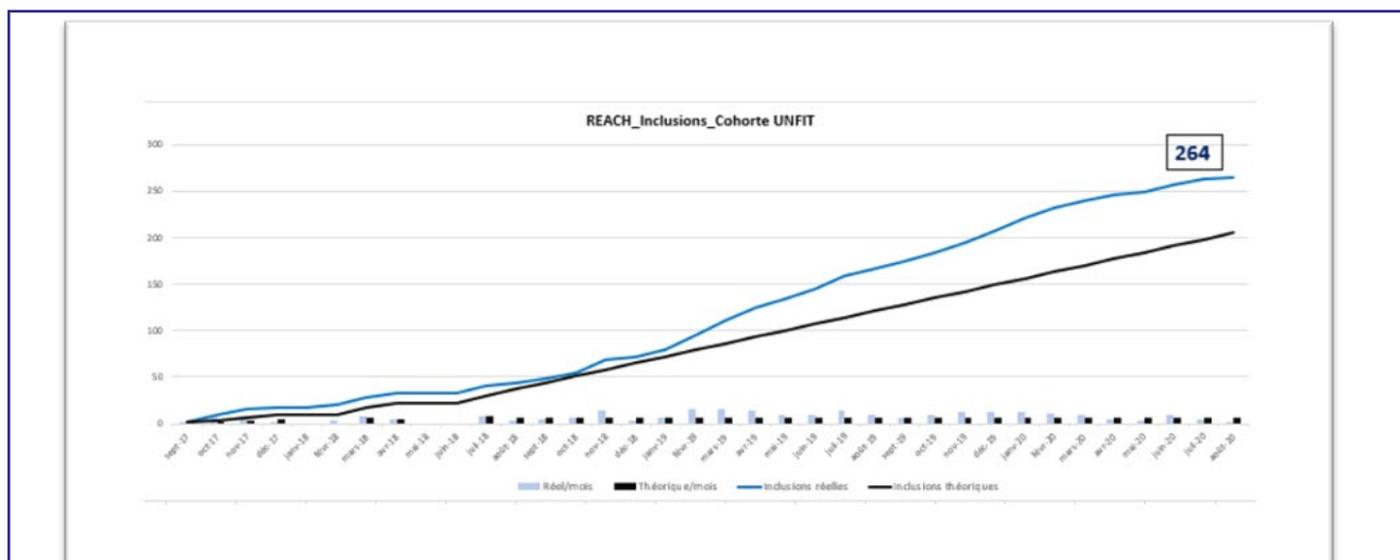


Figure 16 : inclusions dans la cohorte UNFIT de l'essai REACH.

Un grand merci à tous les investigateurs pour cette incroyable dynamique qui a persisté malgré les circonstances de la COVID-19.

REACH est un essai randomisé qui associe la radiothérapie à un nouveau schéma d'avelumab-cetuximab versus deux standards de traitement bien établis dans les carcinomes localement avancés des VADS.

La randomisation se fait dans deux cohortes distinctes selon le schéma ci-dessous (figure 17).

Comme prévu par le protocole, après atteinte d'un certain nombre d'évènements dans chacune des cohortes, une analyse de futilité a été programmée au mois d'août 2020. Un comité

d'expert va donc se réunir courant septembre-octobre 2020, afin de discuter ces premiers résultats.

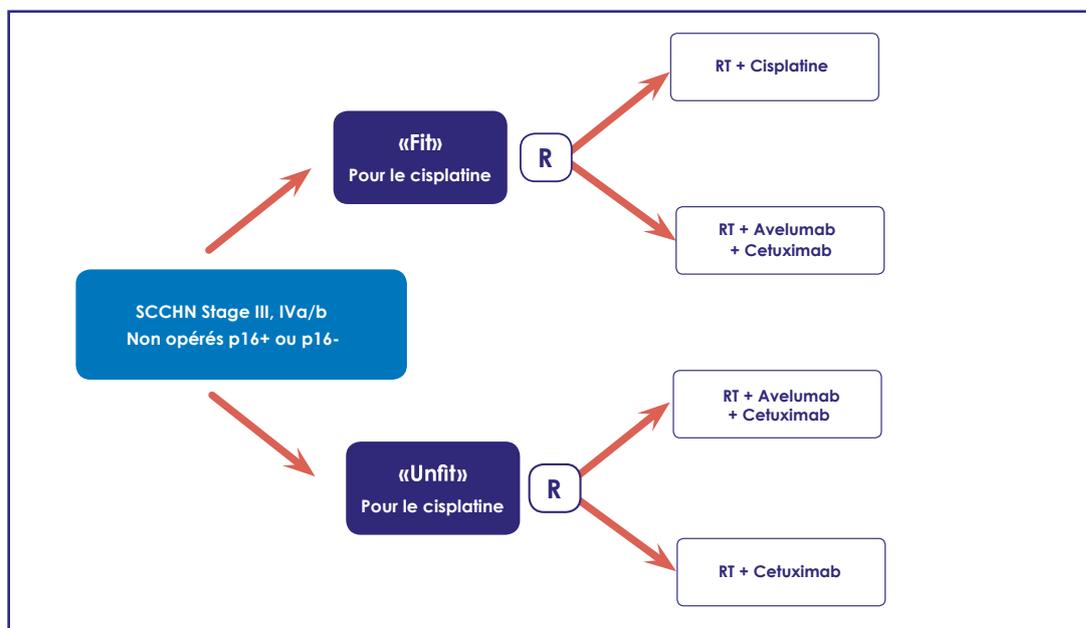
Aussi, nous tenions à remercier l'ensemble des équipes pour leur disponibilité et leur travail durant cette période, nous permettant ainsi de mener à bien cette analyse.

Contacts 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

Adeline Péchery
 ARC coordinatrice: REACH
 Port.: 06.49.21.06.07

Figure 17 : randomisation dans l'essai REACH.



Les Investigateurs coordonnateurs 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 le data management par Clarisse Moreau.

OMET

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 18**.

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.

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), le rythme d'administration de la maintenance est au choix de l'investigateur.

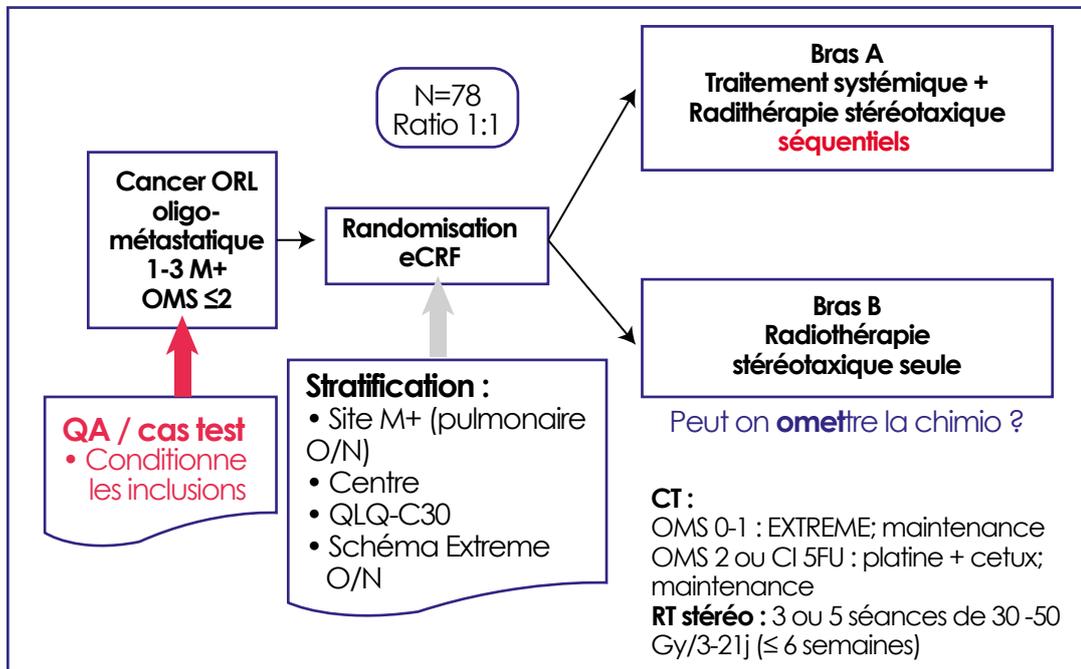


Figure 18 : design de l'essai OMET.

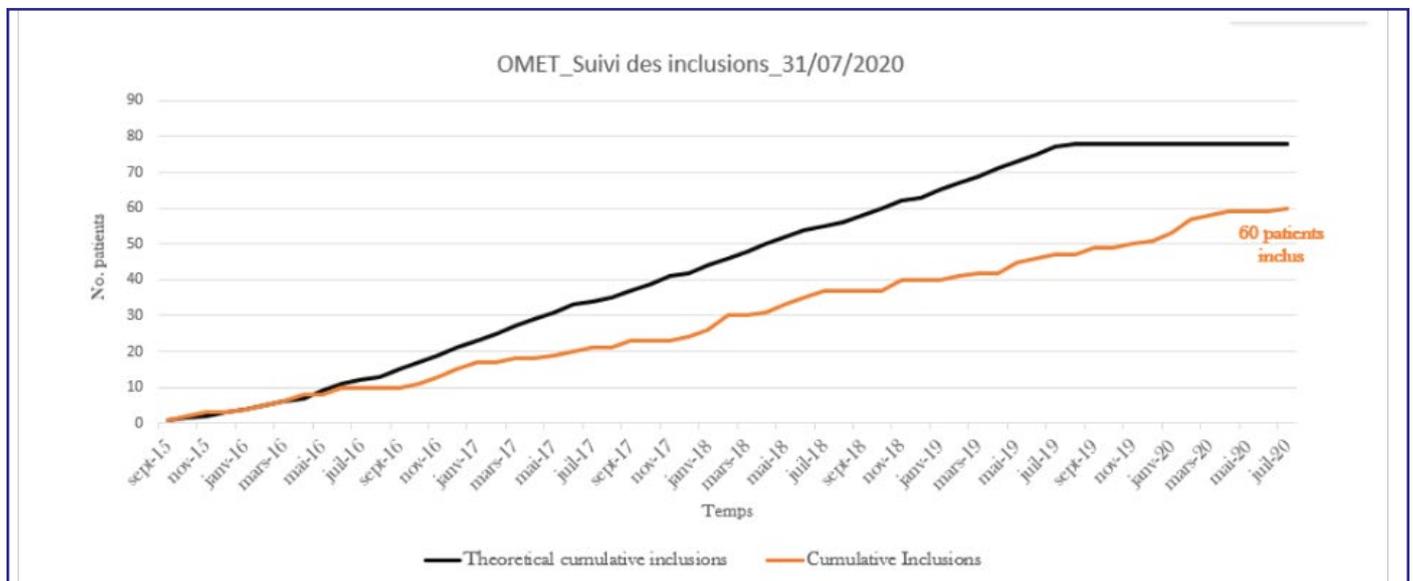


Figure 19 : nombre d'inclusions au 31/07/2020.

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

Les inclusions sont en cours (figures 19 et 20).

Il ne reste plus que 18 patients à inclure, soit moins d'un quart du nombre d'inclusions prévues (total 78) !

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 +++

En rappel, les questionnaires QLQC30, H&N35 et EQ-5D sont à compléter par les patients :

- bras A : avant le début de la chimio puis au C2 (15 jrs après RT), après C4 et après C6. Toutes les 12 semaines pendant la maintenance cetuximab. Après la fin du traitement à 3, 6, 9 et **12 mois**;
- bras B : avant le début de la RT stéréotaxique. Après la fin du traitement à 15 jours puis à 3, 6, 9 et à 12 mois.

Une analyse intermédiaire est prévue pour septembre 2020 afin d'évaluer le taux de survie sans détérioration du score de QdV globale 12 mois après l'initiation du traitement (critère principal).

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, Montbéliard, contact : sun.xushan@wanadoo.fr,

Ou Laura SINIGAGLIA, GORTEC, Tours. Contact : laura.sinigaglia@gortec.fr

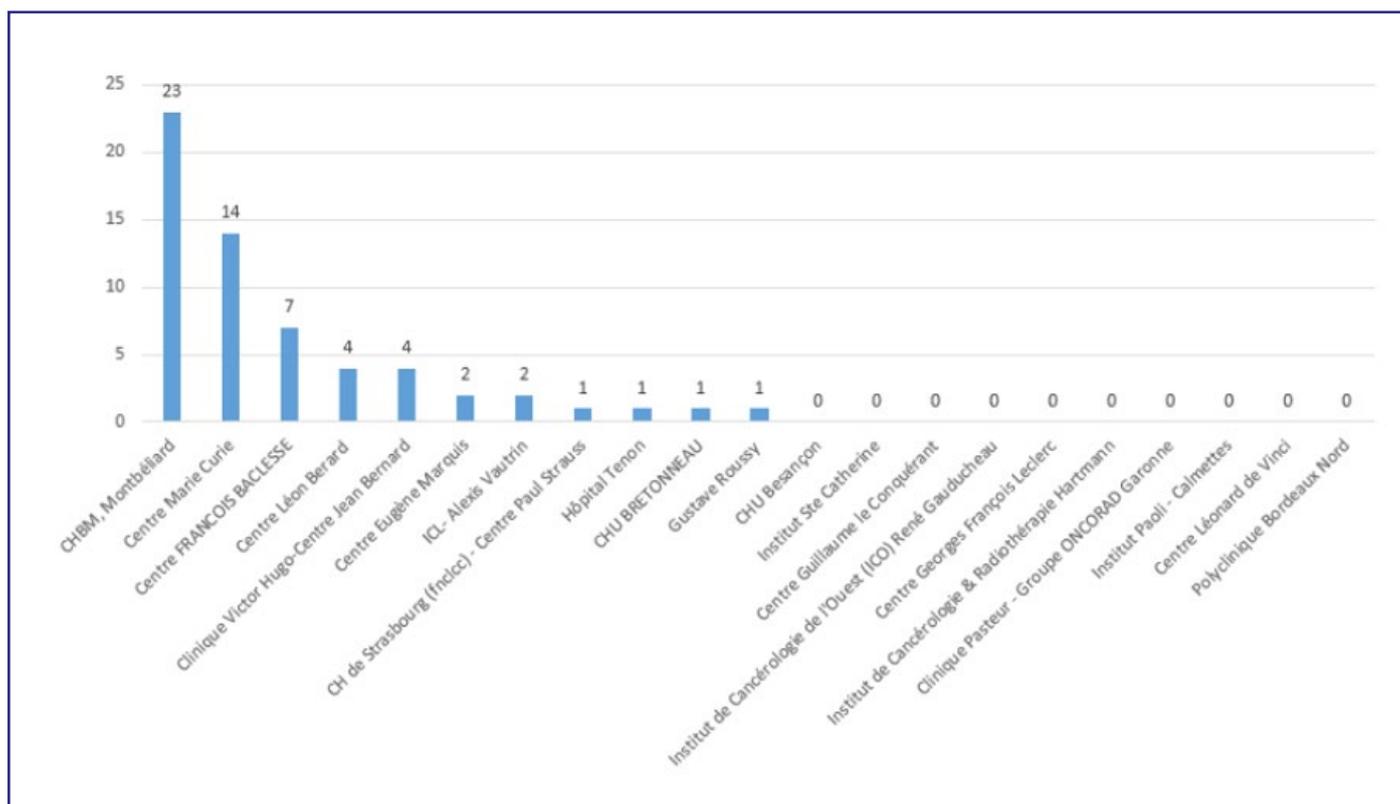


Figure 20 : 11 centres actifs pour les 60 inclusions.

SANTAL

L'essai de phase 3 randomisé SANTAL, labellisé REFCOR, intergroupe ORL et promu par le GORTEC concerne les **carcinomes rares des sinus et glandes salivaires (sauf 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) ; **figure 21**. Cette étude prend en compte les facteurs histopronostiques (résection R1, N+, T4, emboles, engainements) mais également les spécificités de ces tumeurs (histologies multiples

parfois agressives). Cette étude s'adresse principalement aux patients opérés mais il est également possible 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 !

La moitié des inclusions a été effectuée, soit 145 patients au total (135 patients opérés sur les 260 prévus), **figures 22 et 23**.

Merci à tous les centres de continuer à inclure.

Figure 21 : design de l'essai SANTAL.

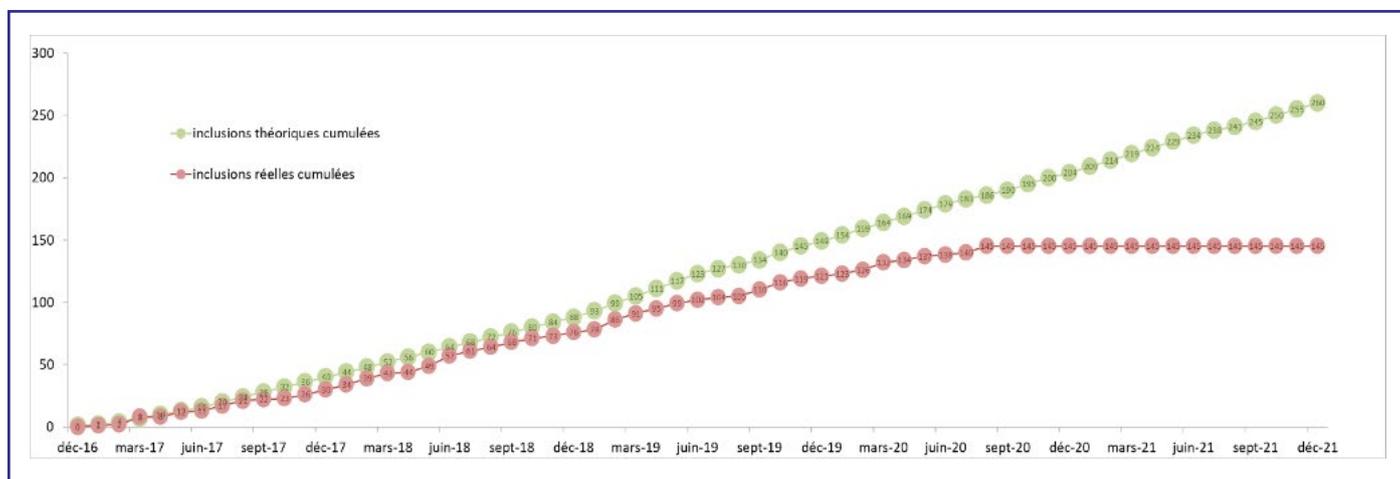
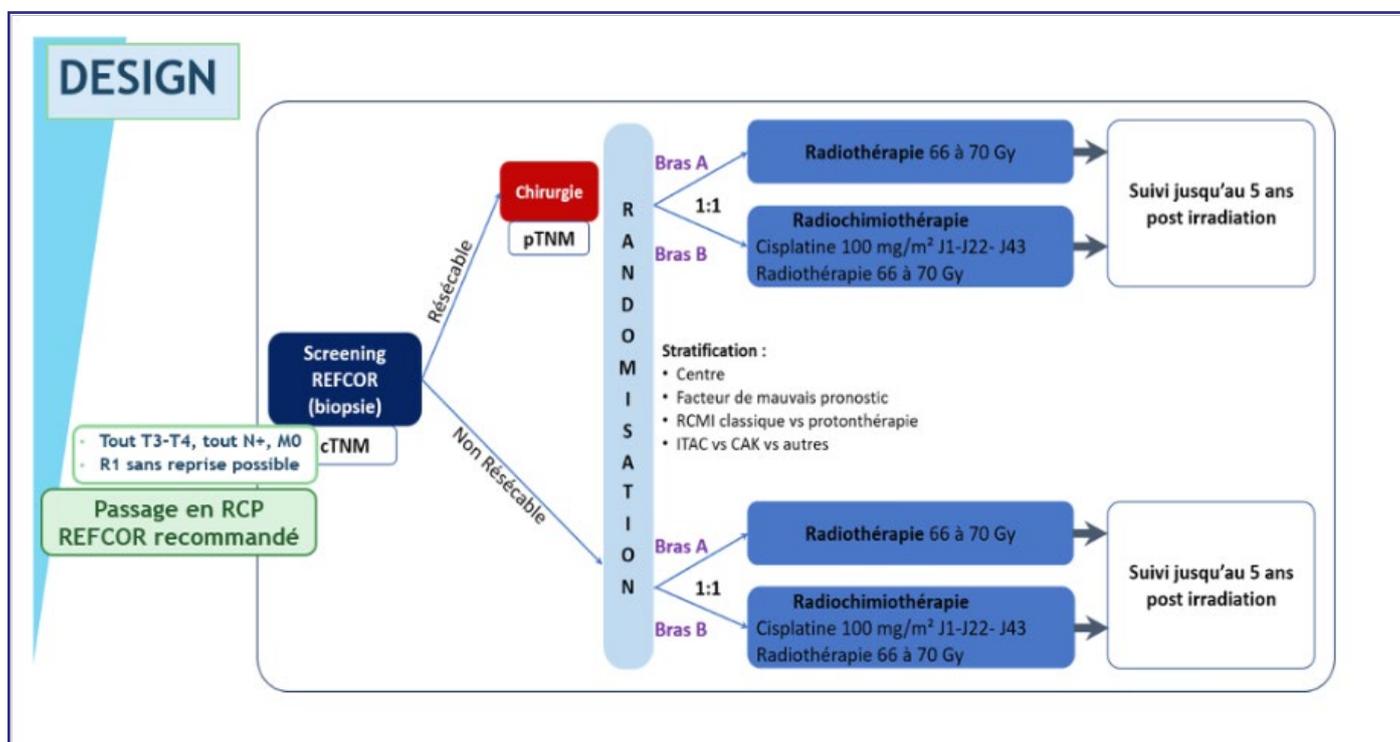


Figure 22 : inclusions de l'étude SANTAL.

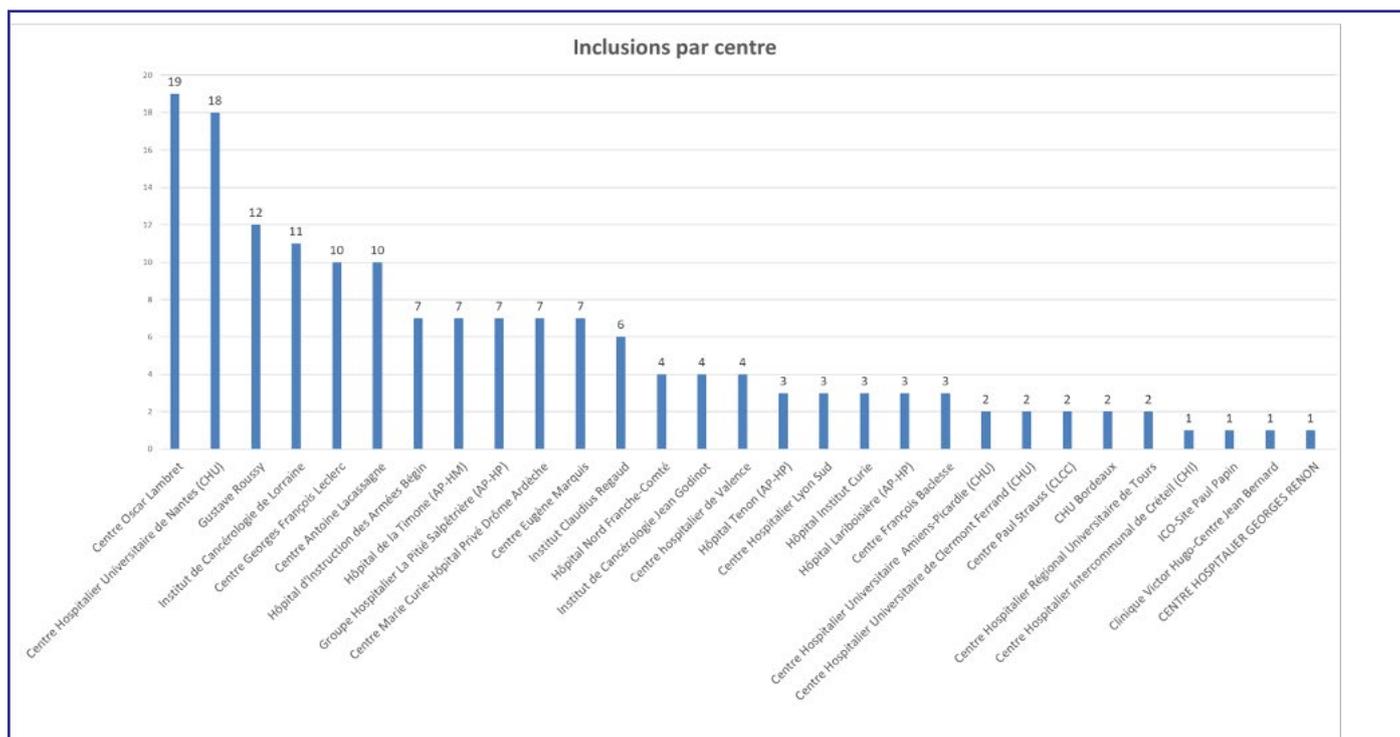


Figure 23 : inclusions par centre.

À 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 (dernier trimestre 2020).

L'étude ancillaire sur la radiosensibilité est momentanément suspendue.

Merci de bien vouloir :

- **merci de télécharger les comptes rendus opératoires et anapath pour tous les patients;**

- compléter les schémas anatomopathologiques pour les tumeurs nasosinusiennes;
- télécharger les dosimétries des patients inclus;
- continuer le remplissage des CRF.

Contacts :

Oncologie médicale

François-Régis FERRAND : francoisregisferrand@gmail.com

Radiothérapie

Juliette THARIAT juliette.thariat@gortec.fr



ADJORLI est un essai de phase II non randomisé 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 comprend 70 patients recevant du nivolumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 1bis), et la cohorte 2 qui inclura 70 patients qui recevront une bithérapie nivolumab + ipilimumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 2bis). Les objectifs secondaires sont 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'immunoscore, un test basé sur le type et la localisation des lymphocytes infiltrant la tumeur.

Les critères d'inclusion sont :

- d'une part les critères des précédents essais de réirradiation post opératoire : 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 irradié, macroscopiquement suffisante, avec cicatrisation suffisante pour commencer un traitement adjuvant 6 à 10 semaines après la chirurgie ; absence de séquelles majeures liées à la première irradiation, état général compatible avec une réirradiation. La survie de ces patients sera comparée à la survie obtenue dans les essais de réirradiation post opératoire (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 mars 2020. Il reste 1 place dans la cohorte 1 bis pour les récurrences précoces (figure 24).

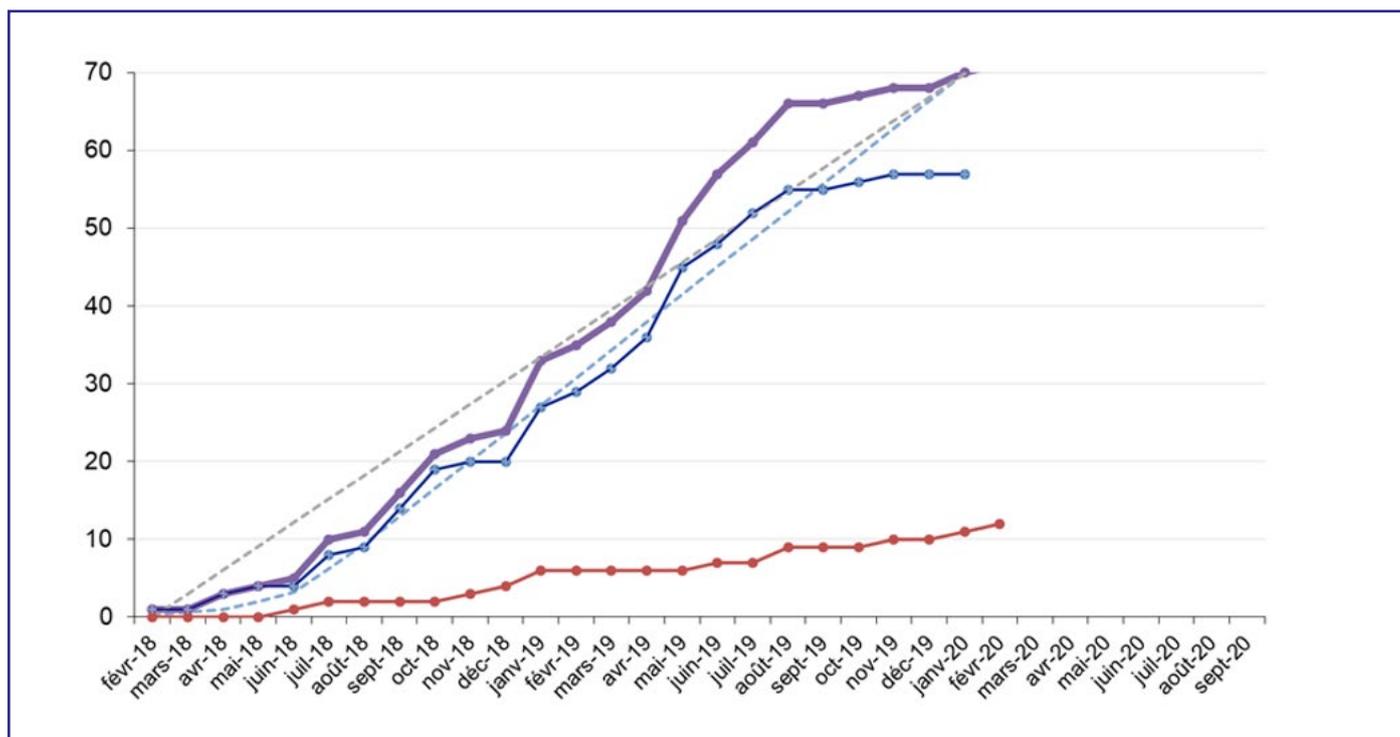
Les résultats de toxicité sur la cohorte 1 sont en cours d'analyse. Ils concernent 56 patients (un patient a été inclus en excès), dont 79% inclus pour récurrence sur première localisation, et 21% pour deuxième localisation. 17 sont encore en cours d'immunothérapie, 39 ont terminé dont 20 arrêts prématurés (médiane de traitement des arrêts prématurés 59 jours) pour progression (11), toxicité (5), retrait du consentement (1), détérioration des symptômes (2), infection pulmonaire (1, monitoring prévu).

Parmi les 5 toxicités, il y a eu 1 pancréatite de grade 3, 1 myosite et myocardite G4, 1 choc cardiogénique G4 non imputable et augmentation de lipase G3 imputable, un diabète G2, et une toxicité non renseignée. 13/5 patients ont présenté des toxicités G3/4.

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 CA209651 (RCT nivolumab+ipilimumab versus EXTREME en première ligne). L'objectif serait d'ouvrir cette deuxième cohorte début 2021.

Joanne Guerlain, Département de Carcinologie Cervico-Faciale, Gustave Roussy, Villejuif.
Contact : joanne.guerlain@gustaveroussy.fr

Figure 24 : inclusions dans l'essai ADJORL1.



NIVO POSTOP

Essai randomisé avec nivolumab-RT-cisplatine en post-opératoire

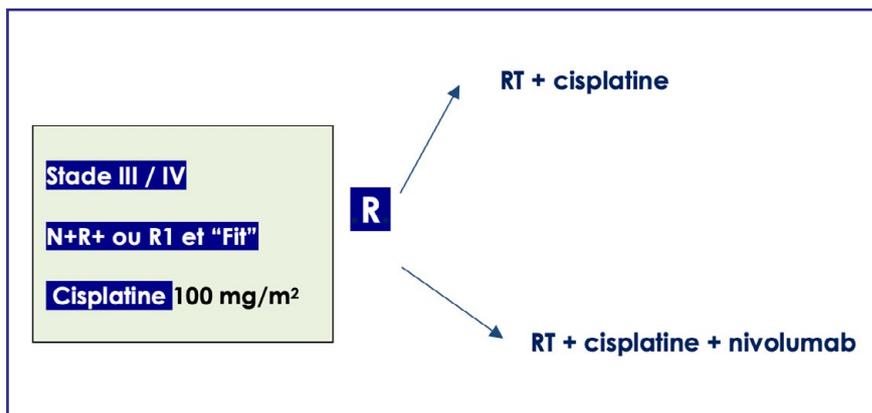
Phase 3 randomisée comparant en post-opératoire nivolumab-cisplatine-RT versus RT-cisplatine pour les carcinomes des VADS localement avancés à haut risque de rechute.

Une étude en co-promotion GORTEC-Unicancer

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



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

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 Novembre 2020.

Recrutement

Durant période difficile de la COVID-19 en cours, seulement une partie des centres investigateurs ont pu poursuivre les inclusions. Toutes nos félicitations à ces équipes et un grand merci à tous les investigateurs pour l'inclusion des 195 premiers patients ! (figure 25).

La Belgique, la Suisse et l'Espagne sont en train de rejoindre l'étude et viennent d'être ouvert au recrutement (figure 26). Prochainement, la Grèce, le Pologne et les Pays-Bas pourraient également suivre.

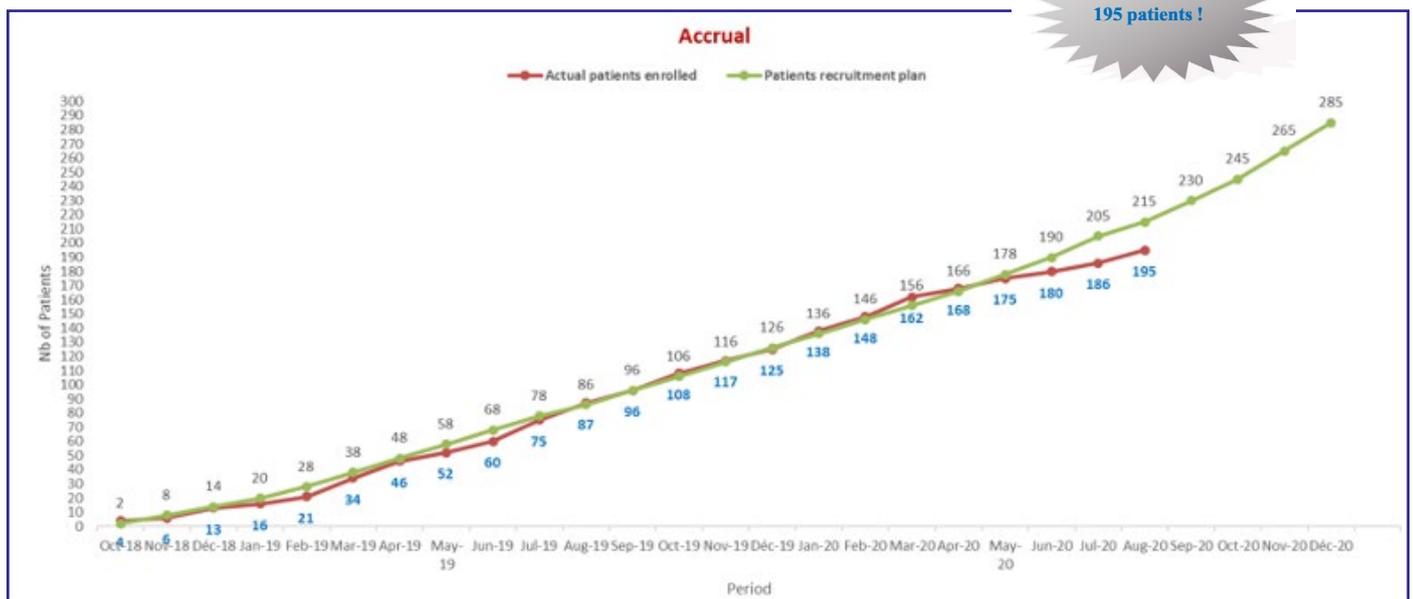


Figure 25 : recrutement dans l'essai NIVO-POSTOP.

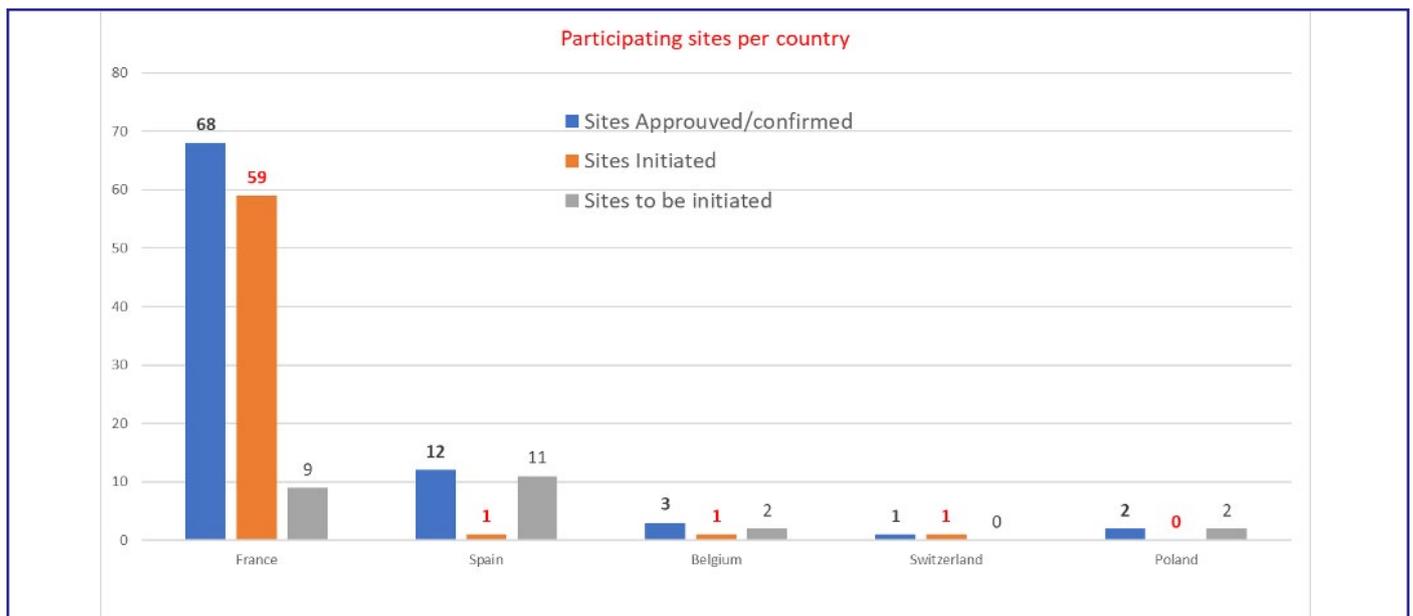


Figure 26 : nombre de centres investigateurs par pays.

REWRITE

(Radiotherapy Without Prophylactic Neck Irradiation in Head and Neck Cancer)



L'essai REWRITE est un essai de phase 2 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 récurrences 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 lymphopiles 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'influencerait pas la réponse au traitement. Ces grands volumes d'irradiation sont par ailleurs à l'origine d'une augmentation de la toxicité et d'une diminution de la réponse immunitaire. Dans le même temps, le blocage de l'interaction PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 peut réactiver la surveillance immunitaire et susciter une activité antitumorale, comme le suggèrent les principaux signes d'activités cliniques récemment observées pour le SCCHN en rechute/ métastatique utilisant plusieurs anticorps qui bloquent la voie PD1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab ...).

Ceci suggère qu'un traitement sans irradiation

prophylactique associé à une immunothérapie pourrait être sûre et ne pas générer de risque substantiel pour les patients.

L'hypothèse de l'étude est que l'association du durvalumab à une RT limitée au site tumoral et au premier niveau ganglionnaire cervical adjacent devrait permettre d'obtenir un taux de contrôle régional (cervical) similaire au traitement standard par RT incluant une irradiation cervicale prophylactique large (récidive régionale < 10 %) ; **figure 27**.

Cette étude multicentrique monobras de phase 2 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).

À ce jour, 7 patients ont été inclus. Un amendement est en cours afin de pouvoir élargir les critères d'inclusion, en incluant des patients avec faible atteinte ganglionnaire.

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.

1. Joel CASTELLI
Oncologie Radiothérapie,
RENNES

Contact :
j.castelli@rennes.unicancer.fr

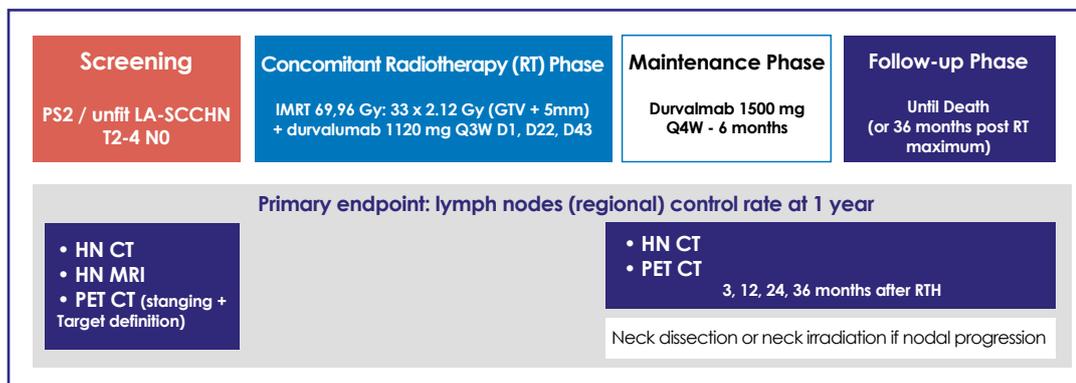


Figure 27 : schéma de l'étude REWRITE.

FRAIL IMMUNE

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

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

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.

Jérôme FAYETTE
Oncologie Médicale,
Centre Léon Bérard, LYON

Contact :
jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

Ouverture en mai 2019. Phase de *safety run-in* validée : pas de signal de toxicité. Fin juin, environ 20 patients randomisés (2 décédés). Les inclusions sont reprises dans la **figure 28**.

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.

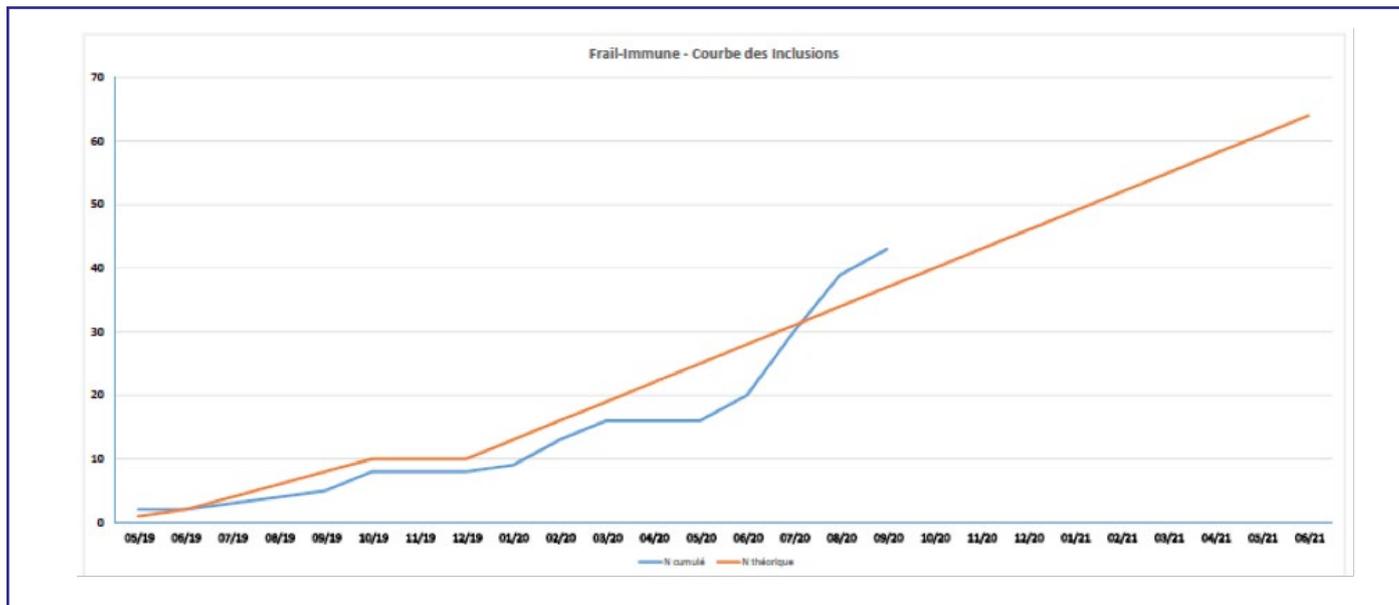


Figure 28 : inclusions dans l'étude FRAIL-IMMUNE.

Philippe GORPHE

Département de
Carcinologie Cervico-Faciale,
Gustave Roussy, Villejuif.

Contact :

Philippe.gorphe@
gustaveroussy.fr



TORPHYNX est une étude prospective comparative non randomisée entre IMRT et chirurgie transorale première dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de stade précoce de l'oropharynx. L'objectif principal est la déglutition 2 ans après le début du traitement, évalué par le score du MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI). IL s'agit d'un auto-questionnaire robuste et reproductible, utilisé de façon internationale, et de version Française validée. Il comprend vingt questions qui évaluent l'impact de la dysphagie sur la qualité de vie des patients traités pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures. Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récurrence, le taux d'échec locorégional, la qualité de vie évaluée par questionnaires EORTC-QLQC30 et -HN35, les taux de trachéotomie et de nutrition entérale, la toxicité, et une étude médico-économique en deux phases : une étude de microcosting du coût hospitalier de la chirurgie transorale, et une étude comparative du ratio coût-utilité entre les deux stratégies pour le système de santé par une évaluation en QALY.

Les critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx T1-T2, N0-N1 selon la 7^{ème} édition de la classification TNM, quel que soit le statut HPV ; une localisation identifiable d'amygdale ou de base de langue, ou de sillon amygdalo-glosse si la tumeur est caractérisable comme à point de départ préférentiel sur la loge amygdalienne ou la base de langue ; une tumeur primitive opérable et accessible à une chirurgie transorale (conventionnelle, endoscopique laser, ou assistée par robot).

L'inclusion est faite avant le début des traitements. Le choix

entre un traitement par radiothérapie première ou par chirurgie transorale première est fait en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction des habitudes du centre, du choix du médecin référent, et de la préférence du patient. Les traitements sont réalisés conformément à la pratique courante de chaque centre. L'IMRT est réalisée en techniques statiques ou rotationnelles (VMAT, tomothérapie) selon les standards de contournage GORTEC-EORTC. L'ajout de chimiothérapie concomitante est à la discrétion de l'équipe pluridisciplinaire, notamment pour les patients N1 et pour les patients présentant une grosse tumeur T2 de base de langue notamment infiltrante. La technique de chirurgie transorale est laissée au choix du chirurgien selon l'équipement et l'expérience de l'équipe. Un curage sélectif (aires II à IV) est réalisé de façon unilatérale ou bilatérale selon la localisation tumorale. L'indication à une radiothérapie ou une radiochimiothérapie postopératoire est consensuelle selon les marges microscopiques, la présence d'une rupture capsulaire, le nombre d'adénopathies envahies, l'existence d'engainements périnerveux ou d'embolies lymphatiques ou vasculaires.

Il est prévu 150 patients, dont 75 patients dans chaque bras, pour une durée d'inclusion initialement prévue de 3 ans, et un suivi de 5 ans. L'ouverture des centres a été beaucoup plus lente et progressive qu'attendue. Neuf centres sont ouverts, dont 7 ont commencé les inclusions. Trois centres supplémentaires sont à ouvrir prochainement, et l'étude reste accessible à la participation de nouveaux centres.

Les inclusions sont reprises dans la **figure 29**.

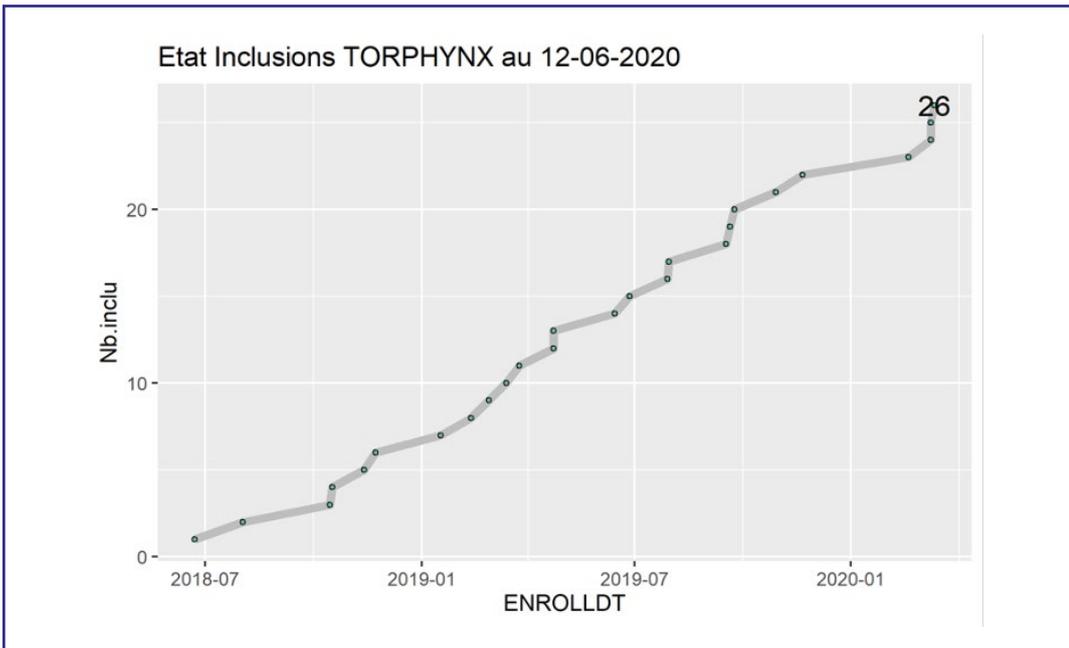


Figure 29 : état d'inclusions au 12 juin 2020.

IMMUQ

IMMUQ est un essai multicentrique de phase 2 monobras évaluant le bénéfice d'une immunothérapie néoadjuvante et de maintenance avant et après chirurgie et radiothérapie postopératoire d'un mélanome muqueux. L'objectif principal est la survie sans récurrence à 2 ans. Les objectifs secondaires sont la survie globale, le contrôle locorégional, l'efficacité évaluée selon critères RECIST1.1, la tolérance – toxicité. Des études translationnelles sont prévues pour évaluer la valeur prédictive de biomarqueurs dans les prélèvements tumoraux avant et après immunothérapie (PD1, PDL1, taux de cellules vivantes, infiltrat lymphocytaire, taux de nécrose tumorale) pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. Les critères d'inclusion sont un mélanome muqueux des voies aérodigestives supérieures, ou un mélanome muqueux des voies basses ; une maladie résecable ;

l'absence de métastase distante au diagnostic ; une maladie accessible à un traitement curatif. Quatre injections de pembrolizumab espacées de 3 semaines sont administrées avant la chirurgie carcinologique puis la radiothérapie postopératoire. Un mois après la radiothérapie débute la maintenance par pembrolizumab, une injection toutes les trois semaines, pendant un an. Il est prévu d'inclure 50 patients sur une période de 5 ans, avec une période de traitement de 18 mois et un suivi minimum de 24 mois. Trois centres sont actuellement ouverts : Gustave Roussy, CHI Créteil, et HCLyon (Sud+Nord). Le CHU Pellegrin de Bordeaux est en attente d'activation. Un amendement est en cours pour ajouter pembrolizumab + lenvatinib.

Les inclusions sont reprises dans la figure 30.

Antoine MOYA-PLANA
Département de
Carcinologie Cervico-Faciale,
Gustave Roussy, Villejuif.

Contact :
antoine.moya-plana@gustaveroussy.fr

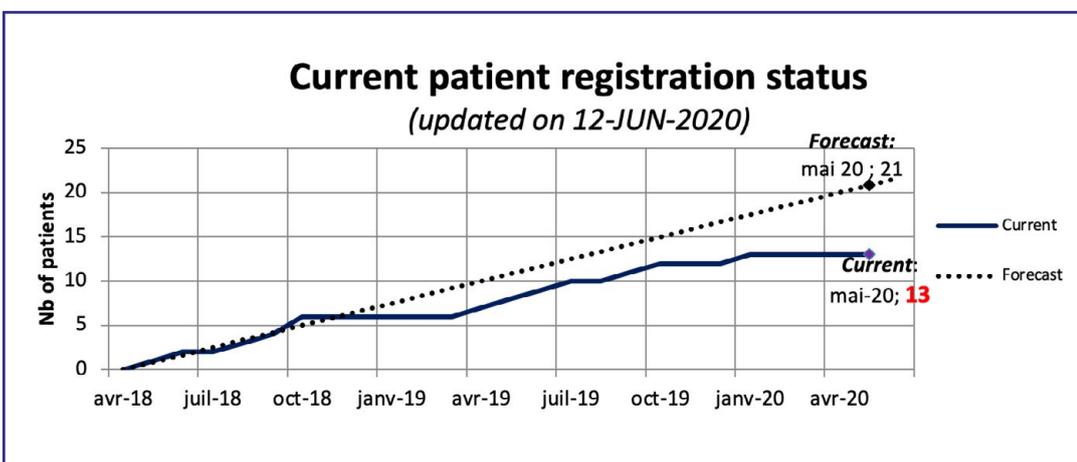


Figure 30 : nombre de patients inclus dans l'essai IMMUQ.

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

H MIRGHANI

Service de chirurgie ORL et cervico-faciale
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Contact :

haitham.mirghani@aphp.fr

P BLANCHARD

Département de radiothérapie – Institut Gustave Roussy, Villejuif

Contact :

pierre.blanchard@gustaveroussy.fr

C EVEN

Département d'oncologie médicale – Institut Gustave Roussy, Villejuif

Contact :

caroline.even@gustaveroussy.fr

IMMUNE BOOST ET PATHOS

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 alcool-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

L'essai PATHOS (NCT02215265) est une étude de phase 3 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 31). 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 au Royaume-Uni depuis 2015 et est en cours d'ouverture en France.

L'objectif principal est composite : démontrer que la déflation des traitements adjuvants n'altère pas la survie globale (non-infériorité en survie globale) et améliore les résultats fonctionnels (supériorité au MDADI score, radiocinéma de la déglutition, et questionnaires EORTC QLQ C30 et HN35).

Les Principaux critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16-positif et ADN HPV-positif (ISH ou PCR) ; de stade 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 :

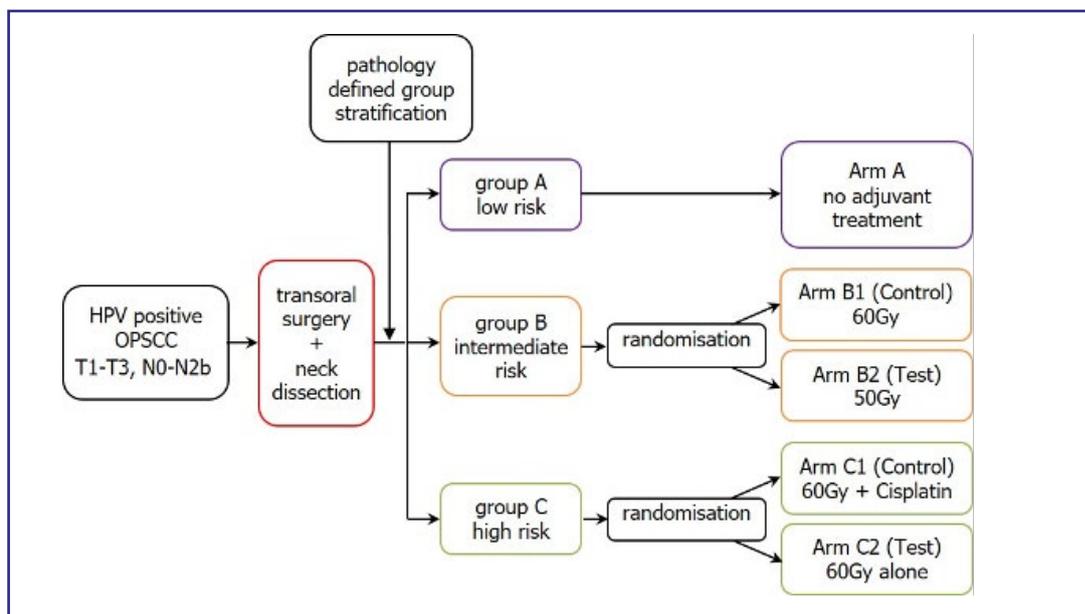
H. Mirghani⁽¹⁾ et P. Blanchard⁽²⁾

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)

Figure 31 : design de l'essai PATHOS.

Bas risque : T1/T2N0-N1, marge R0 (> 2mm), Risque intermédiaire : marge R0 mais proche (<1mm) 2-4 N+, engainements périnerveux, embolies vasculaires, Haut Risque : marge positive, Rupture capsulaire, > 5N+.

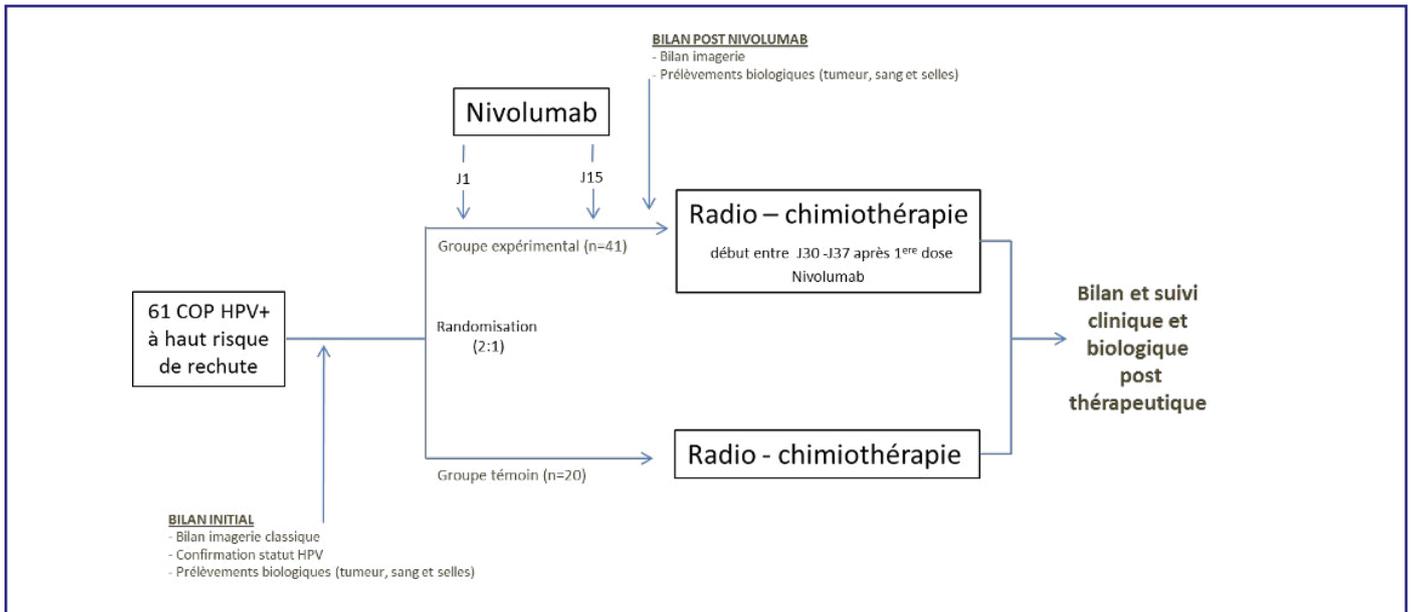


IMMUNEBOOST

L'essai IMMUNEBOOST est un essai de phase 2 multicentrique randomisé 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.

Les objectifs sont d'évaluer la tolérance (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) et la toxicité du nivolumab avant RT-CT, d'améliorer les résultats oncologiques de ce groupe de patients à haut risque de rechute. 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.

Les principaux critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16-positif et ADN HPV-positif ; une lésion très avancée (T4NxM0, TxN3M0 et TxN2M0*) indépendamment du tabagisme ; une lésion moins avancée T1-3N1M0 et T3N0M0 si tabagisme > 10 paquets années (actif ou sevré)

Dans cette étude 61 patients atteints d'un COP HPV-induits à haut risque d'échec oncologique (cf. critères d'inclusion) sont recrutés, pour une période prévue de 18 mois dans 10 centres en France. Ils sont randomisés 2/1 (**figure 32**) entre un groupe témoin (RT-CT d'emblée, n=20) et un groupe expérimental (2 perfusions de nivolumab avant RT-CT, n=41).

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.

Figure 32 : design de l'essai IMMUNEBOOST.



Etude de Phase II randomisée non comparative, évaluant une chimiothérapie d'induction associant le cisplatine, le 5-Fluorouracile et le docétaxel à doses adaptées (TPFm) chez des patients avec un cancer épidermoïde ORL localement avancé.

Schéma

TPF modifié (CDDP et docétaxel 40mg/m2, 5FU 1000 mg/m2/j 48 heures) J1=J14, 6 cycles versus TPF standard (75, 75, 750/j 5 jours ; J1=J21 ; 3 cycles)

Population cible : patient éligible au TPF et dont la RCP a recommandé une chimiothérapie d'induction.

Objectif : démontrer que TPFm moins toxique et aussi efficace que TPF.

Critère de jugement principal :

Le taux de patient en succès à 8 semaines ± 3 jours. Un scanner plus précoce supplémentaire est autorisé à 6 semaines pour organiser la suite du traitement, à la discrétion de l'investigateur.

- Un succès est défini comme un patient en réponse objective complète ou partielle selon les critères

RECIST 1.1 et sans toxicité ayant entraîné le report ou l'arrêt définitif du traitement.

- Un report est un ajournement de 8 jours ou plus de la date d'administration d'une cure de chimiothérapie par rapport à la date théorique prévue.

Statistiques :

Randomisation 2 : 1. Plan de phase 2 de Fleming à 1 étape

π : probabilité de réponses objectives sans toxicité entraînant l'arrêt du traitement à 8 semaines. $\pi_0 = 60\%$; $\pi_1 = 75\%$; $\alpha = 5\%$; puissance 80 % :

61 patients dans le bras expérimental pour rejeter l'hypothèse nulle H_0 . 66 patients inclus (8% de perdus de vue).

Le « témoins (TPF standard) » servira à valider la mesure critère principal à 8 semaines observé dans le bras expérimental (la randomisation élimine les biais de sélection). D'où le choix d'une randomisation 2 : 1 (minimisation), 33 patients.

Au total, 99 patients (66 + 33) seront inclus dans l'essai.

Autorisations obtenues (ANSM, CPP).

Mise en place été 2020.

Jérôme FAYETTE
Oncologie Médicale,
Centre Léon Bérard, LYON

Contact :
jerome.fayette@lyon.unicancer.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

