

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

MARS
2021
Semestriel

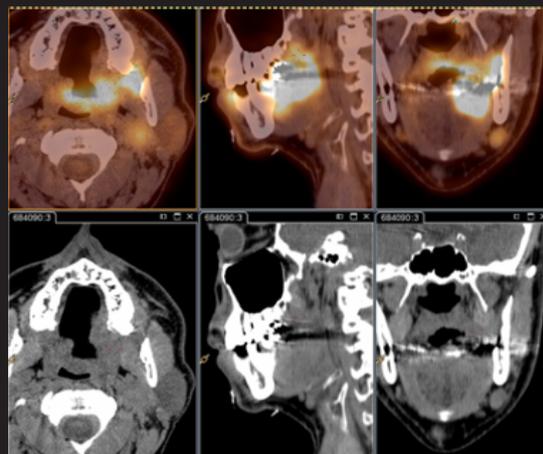
NUMERO
22

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications



Scannez-moi

GORTEC

Directeur de la publication

Pascale RAOUL

Rédacteur en chef

Yoann POINTREAU

Contribution directe à la rédaction

Juliette THARIAT

Julian BIAU

Esma SAADA

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

Haiitham MIRGANI

Cécile ORTHOLAN

Yoann POINTREAU

Frédéric ROLLAND

Laura SINIGAGLIA

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 editrice.*

SOMMAIRE

Éditorial p.3

Mot du président p.3

L'intergroupe ORL et son conseil scientifique p.4

Actualités p.5

Prochain RDV et photo du groupe p.6

Les essais terminés p.7

PEMBRORAD p.8

REACH p.9

Les essais en cours p.11

Étude SALTORL p.11

STEREO-POST-OP p.12

OMET p.13

SANTAL p.15

ADJORLI p.16

NIVO POSTOP p.17

REWRITE p.19

FRAIL-IMMUNE p.21

TORPHYNX p.22

IMMUQ p.23

IMMUNE BOOST p.24

PATHOS p.24

TPFm p.25

TRILYNX p.26

Les nouveaux essais qui débutent/En réflexion p.27



ÉDITO

Ce numéro fait suite à la dernière réunion du 3 décembre 2020 qui a de nouveau eu lieu dans les locaux du GORTEC à Tours. Cette réunion a été réalisée en Live Stream sur YouTube car une réunion présentielle n'était pas envisageable durant la pandémie COVID-19.

Cette réunion a encore été un véritable succès avec une parfaite organisation logistique du service informatique du GORTEC (encore plus aboutie qu'en juin 2020), 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 150 visionnages au plus haut et 110 en moyenne pendant les 3 heures de direct !

La logistique étant la même qu'en juin, les docteurs Saada, 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. 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.

Notre 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
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,

Dans les difficiles circonstances de la pandémie Covid-19 que nous traversons, nous avons tenu début décembre une seconde réunion GORTEC-Intergroupe ORL, dans son format électronique !

Un grand merci à Philippe Gorphe, Caroline Even, Esma Saada, Yoann Pointreau, Yun Gan Tao, Jean Pierre Pignon, Julian Biau qui ont animé cette réunion ainsi qu'à la formidable contribution de l'équipe opérationnelle du GORTEC. Un grand bravo aussi à l'équipe informatique qui a permis de réaliser ce meeting dans d'excellentes conditions techniques.

Tous ensemble nous avons fait de cette « réunion virtuelle » un très beau succès avec près de 150 connexions et, pour ceux qui n'ont pas pu se connecter, un replay est le cas échéant disponible ... !

Le GORTEC et l'Intergroupe ORL ont été particulièrement bien représentés à l'ESMO 2020 (TopNivo, PembroRad, Debio 1143, Cisfrad).

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 17 et 18 juin 2021 espérons ... en réel cette fois, à Tours ... ! La réunion à Nantes étant reportée à 2020 pour les 27 ans du GORTEC !

Jean BOURHIS

Oncologie Radiothérapie,
Lausanne
jean.bourhis@chuv.ch

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

Cette année 2020, l'intergroupe ORL a été très sollicité sur les appels à projets. Une vingtaine de lettres d'intention ont été déposées et toutes ont reçu un avis favorable du comité scientifique. Continuez à être nombreux pour participer aux appels à projets !

Voici le calendrier pour 2021

Dates limites de soumission AAP	Dates des réunions du comité scientifique
29 janvier 2021	11 février 2021
7 mai 2021	20 mai 2021
27 août 2021	09 septembre 2021
12 novembre 2021	25 novembre 2021

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 !

De plus, l'intergroupe publiera 4 newsletters à partir de l'année 2021. Elles seront diffusées sur les réseaux sociaux mais aussi à tous les membres par contact email.

Le comité scientifique s'est agrandi. Cinq nouveaux membres nous ont rejoint ! (cf. figure 1)

Pour finir, l'intergroupe qui est membre du board HNCIG (Head and Neck Cancer International Group) participe, depuis peu, en tant que co-chairs, à plusieurs comités de ce groupe (scientific, protocols & guidelines, etc...). Nous vous communiquerons plus de détails dans le prochain Journal du Gortec et à travers nos réseaux sociaux.

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

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

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

Pr Ludovic DE GABORY, chir

Dr Benjamin VERILLAUD, chir

Dr Laurence DIGUE, om

Pr Caroline EVEN, om

GETTEC

Dr Stéphane TEMAM, chir

Dr Agnès DUPRET-BORIES, chir

Pr Alexandre BOZEC, chir

Dr Audrey LASNE-CARDON, chir

Erwan PUJOL DE MONES, chir

Sabrina LE BARS, présidente Corasso

unicancer

Pr Juliette THARIAT
Présidente IG

Pr Joël GUIGAY, onc

Dr Valentin CALUGARU, or

Dr Didier CUISSOL, om

Dr Ingrid BREUSKIN, chir

Dr Marion CLASSE, path

GERCOR

Dr Philippe GORPHE
Président CS

Dr Sandrine RICHARD, om

Dr Benoist CHIBAUDEL, om

Dr Sébastien SALAS, om

Dr Amaury DASTE, om

Dr Florence HUGUET, or

REFCOR

Dr Anne AUPERIN

Laurent GIBEL

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
Trésorier Gortec : Yoann POINTREAU
Coordination CS : Camille VIDAUD

VP UniCancer ORL : Ingrid BREUSKIN
Directrice Gercor : Christine DELPEUT
CoPil UniCancer H&N Laure MONARD

LES ENTREPRISES UNIES CONTRE LE CANCER ORL – J BIAU

« Les entreprises unies contre les cancers ORL » : projet d'information et des préventions des cancers ORL en entreprises.

Ce projet est coordonné par le Dr Ingrid Breuskin, et est issu d'un partenariat entre le groupe Head and Neck d'Unicancer, le GEFLUC (dans lequel le Dr Didier Cupissol est très impliqué), et la campagne Make Sense.

Unicancer a identifié comme axe fort de travail le développement de la prévention des cancers. Les cancers ORL sont naturellement un modèle fort de possible prévention. L'objectif de ce projet est donc de développer une campagne d'information et de prévention des cancers ORL dans les entreprises partenaires du GEFLUC (Groupement des Entreprises Françaises dans la Lutte contre le Cancer). Un diaporama unique « clé en main » est fourni aux animateurs. Les visites sont soit en présentiel, soit en Live Stream, sur le temps de travail des salariés. Chaque intervention dure environ 45 minutes, et si possible, est réalisée par un duo entre l'addictologue et un référent de pathologie ORL (chirurgien, oncologue médical, radiothérapeute...). Les premières interventions ont eu lieu en septembre et vont se poursuivre en 2021. À moyen terme, d'autres actions sont envisagées comme l'initiation de sevrage tabagique en entreprise, des campagnes d'information dans les transports en commun (déjà prévu à Montpellier), ainsi que le développement d'une application d'évaluation du risque de cancer. À plus long terme, d'autres publics cibles, ou d'autres thématiques pourraient être abordés. Cette campagne est bien évidemment rendue plus difficile dans le contexte sanitaire actuel. Les volontaires pour participer à ces animations peuvent se rapprocher d'Ingrid Breuskin.

Publications dans le Lancet Oncol de TPEXTREME et DEBIO

DEBIO – J BIAU

L'essai de phase 2 randomisé testant l'association du Debio 1143 à une radiochimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes ORL localement avancés a été publié en septembre 2020 dans le Lancet Oncology.

Pour rappel, le Debio 1143 est un antagoniste de l'inhibition de l'apoptose utilisé dans le but d'augmenter l'activité anti-tumorale du cisplatine et de la radiothérapie. Cette étude a été menée dans 19

centres français et suisse sous l'égide du GORTEC. Les patients éligibles devaient avoir entre 18 et 75 ans, un carcinome épidermoïde localement avancé ORL (stade III, IVa ou IVb) non métastatique, avec un historique de gros fumeur (> 10 paquets/année). Les patients étaient randomisés pour recevoir le Debio 1143 (200 mg par jour du 1 au 14^{ème} jour, renouvelé toutes les 3 semaines, pour 3 cycles) ou un placebo. Tous les patients recevaient une radiochimiothérapie avec du cisplatine haute dose (100 mg/m², S1, S4, S7). L'objectif principal était le contrôle locorégional à 18 mois.

Entre janvier 2016 et avril 2017, 48 patients ont été inclus dans chaque bras. Le contrôle locorégional était de 54% à 18 mois dans le bras Debio et de 33% à 18 mois dans le bras placebo ($p=0.026$). La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe Debio vs. 16.9 mois dans le groupe placebo ($p=0.0069$). Il n'y avait pas de différence significative de toxicité sévère entre les 2 groupes.

La publication de cet essai a suscité beaucoup d'enthousiasme, puisque c'est la première fois qu'un essai montre la potentielle supériorité d'une molécule en combinaison à une radiochimiothérapie avec cisplatine. Ces résultats seront confirmés par une étude de phase 3 internationale Trilynx qui est en cours, en partenariat avec le Gortec.

TPEXTREME – E SAADA

Après avoir été présentée en session orale aux congrès de l'ASCO 2019 puis 2020, l'analyse finale de l'étude TPExtreme (GORTEC 2014-01) vient d'être publiée sous forme d'article original dans le prestigieux journal *The Lancet Oncology*. Si cet essai ne montre pas de supériorité statistiquement significative du TPEX (docétaxel-cisplatine-cetuximab) sur le schéma EXTREME (SGm= 30,2 vs. 34,4 mois, $p=0,23$), il est indéniable que les résultats de TPExtreme changent déjà nos pratiques. Pour les patients CETEC RM 1^{ère} ligne éligibles au cisplatine à haute dose, le TPEX est associé à une diminution significative des effets secondaires sévères (grade \geq 3 : 81% vs. 93%, $p<0,0001$) lorsqu'il est comparé au schéma EXTREME. Le taux de réponse objective élevé (57%) place également le TPEX comme alternative de choix dans les situations où le pembrolizumab utilisé en monothérapie ne paraît pas indiqué (CPS=0, lésion rapidement évolutive ou menaçante). Un grand bravo aux équipes qui ont permis de mener à bien ce travail collaboratif avec des retombées internationales.

PROCHAIN RDV



La prochaine réunion semestrielle est prévue
les **17 et 18 juin 2021 à Tours**.
Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet
(www.gortec.fr).

LES ESSAIS

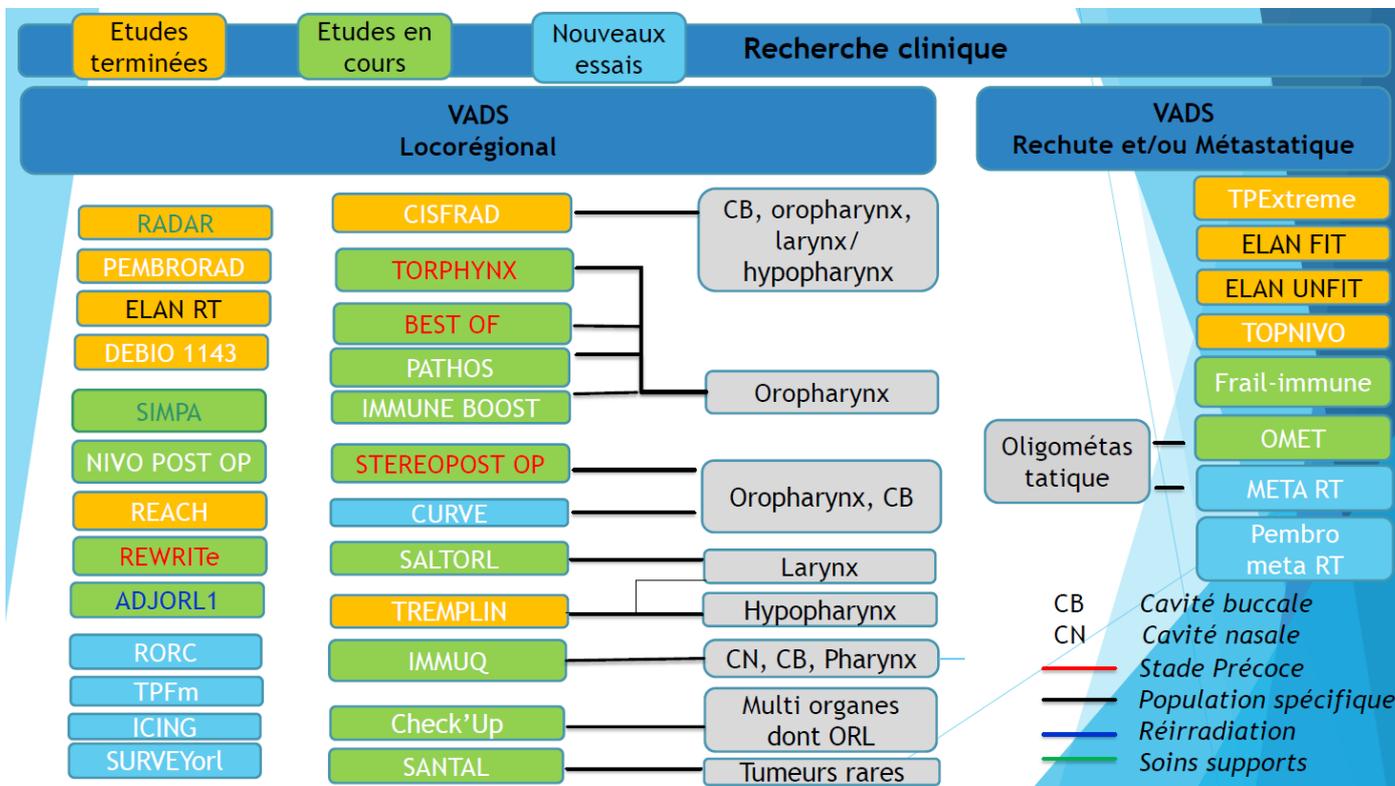


Figure 2 : panorama des essais GORTEC/Intergroupe ORL.

PEMBROAD

JEAN BOURHIS

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

Cent trente-trois patients inclus dans 27 centres. L'étude PembroRad est un essai de phase 2, 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 schéma de l'étude est présenté à la **figure 3**. Les effets indésirables les plus fréquents (**figure 4**).

Les résultats carcinologiques avec un suivi médian de 26 mois ont été présentés à l'ESMO 2020 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 5** ci-dessous).

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) (**figure 3** ci-dessus).

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, mais ne montre pas de tendance très claire (J. Biau).

Figure 3 : schéma de l'étude PembroRad.

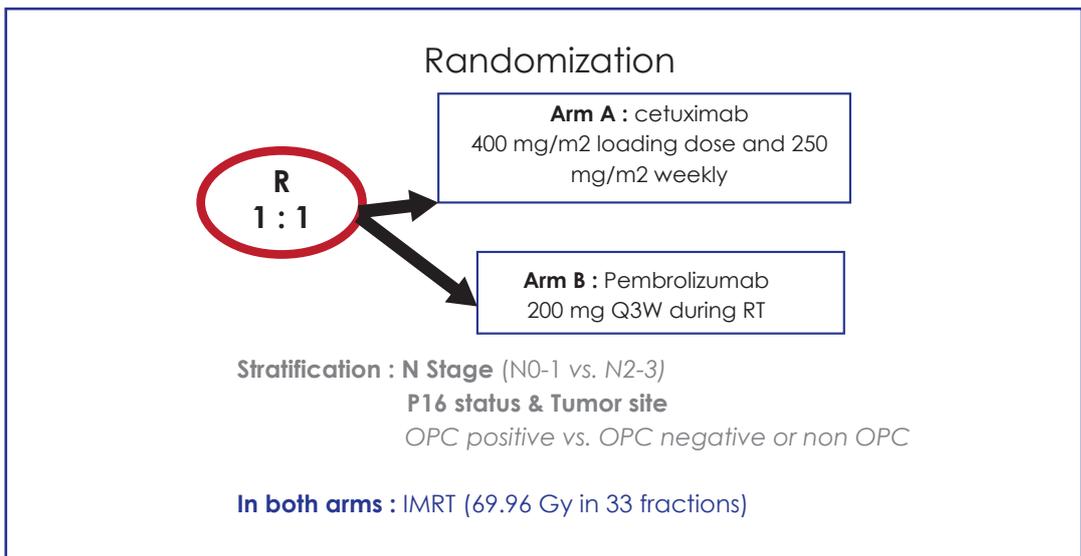
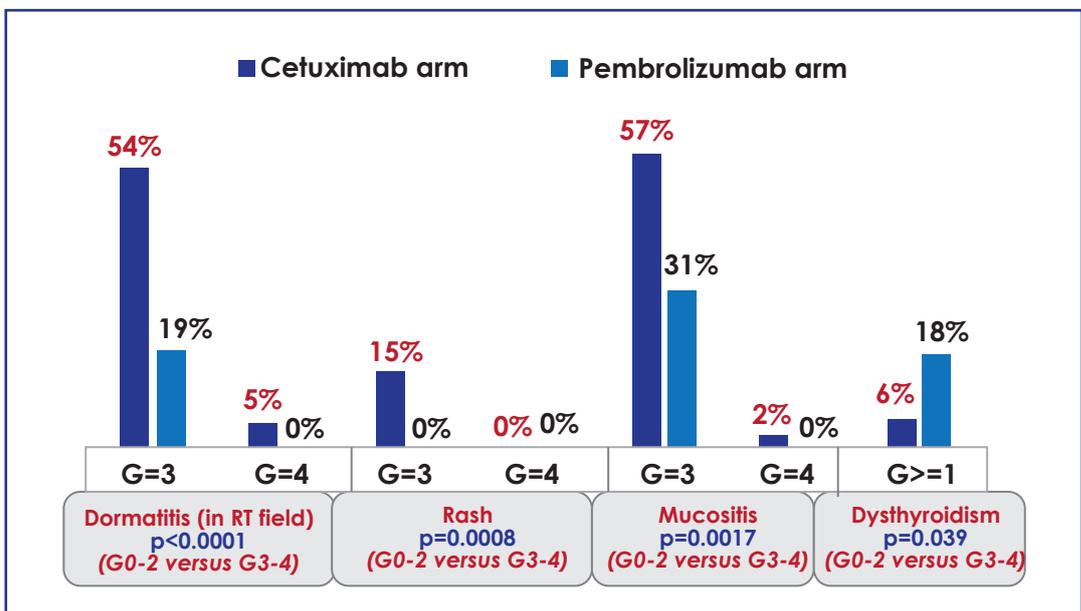


Figure 4 : effets secondaires dans l'étude PembroRad.



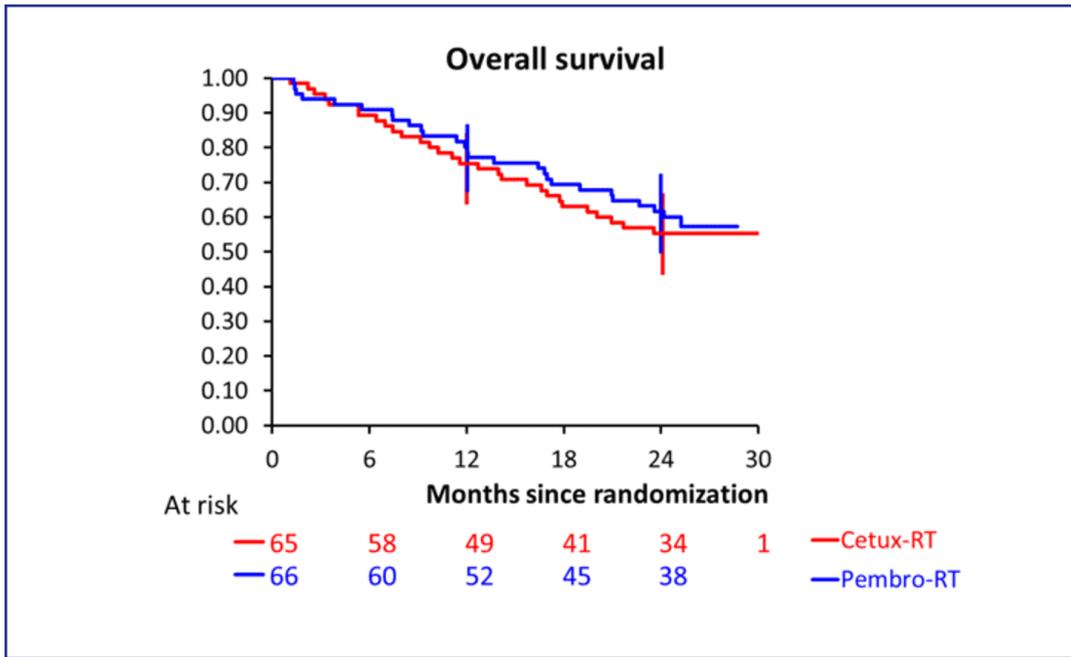


Figure 5 : survie globale de l'essai PEMBRO-RT.

Contact :
 jean.bourhis@chuv.ch;
 yungan.tao@gustave-roussy.fr; anne.auperin@gustaveroussy.fr

Jean BOURHIS
 Oncologie Radiothérapie
 Lausanne

ESSAI REACH



JEAN BOURHIS

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

Phase 3 randomisée comparant avelumab-cetuximab-RT versus traitements standards pour les carcinomes des VADS localement avancés, non opérés

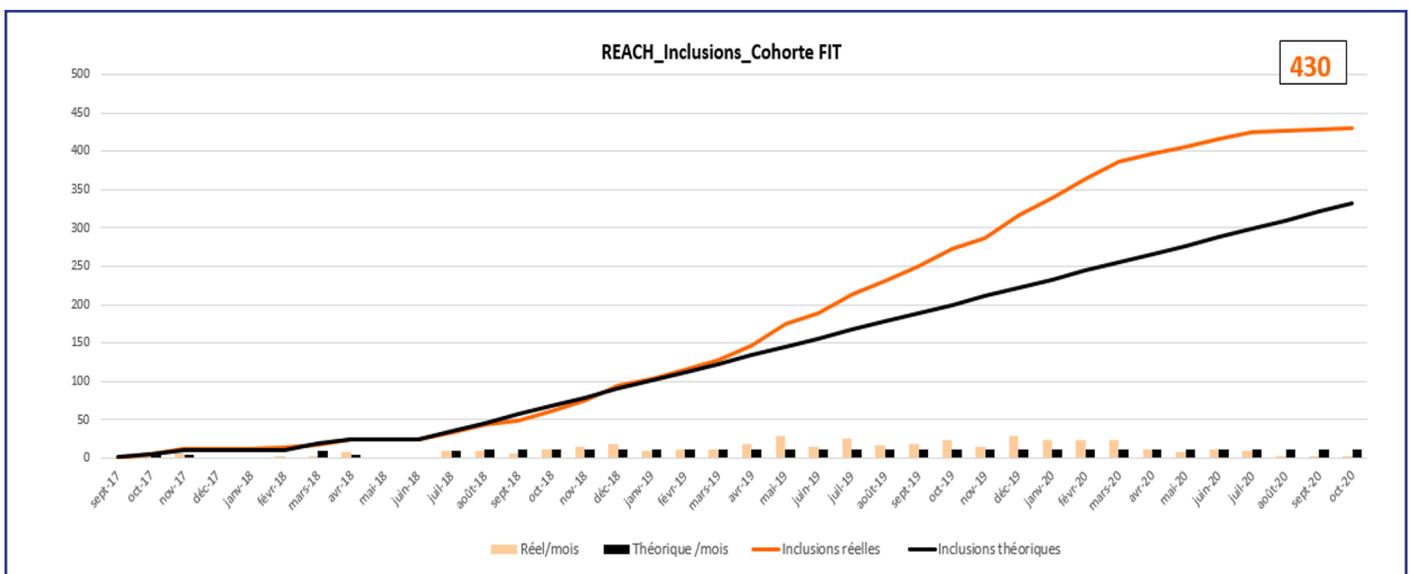
Avec 707 patients inclus dans l'essai REACH, celui-ci est désormais fermé aux inclusions. Nous remercions l'ensemble des équipes ayant participé pour la dynamique

exceptionnelle du rythme des inclusions avec environ 20 patients par mois randomisés dans l'étude, figures 6 et 7.

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 8).

Figure 6 : inclusions dans la cohorte FIT de l'essai REACH.



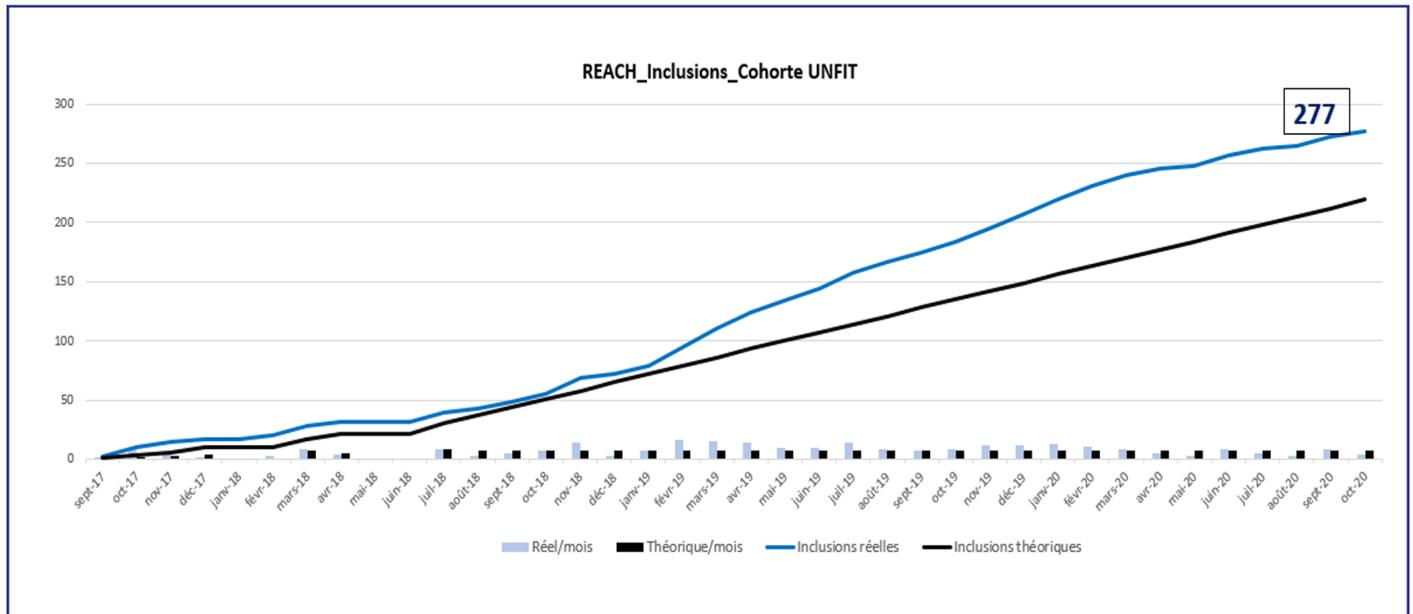
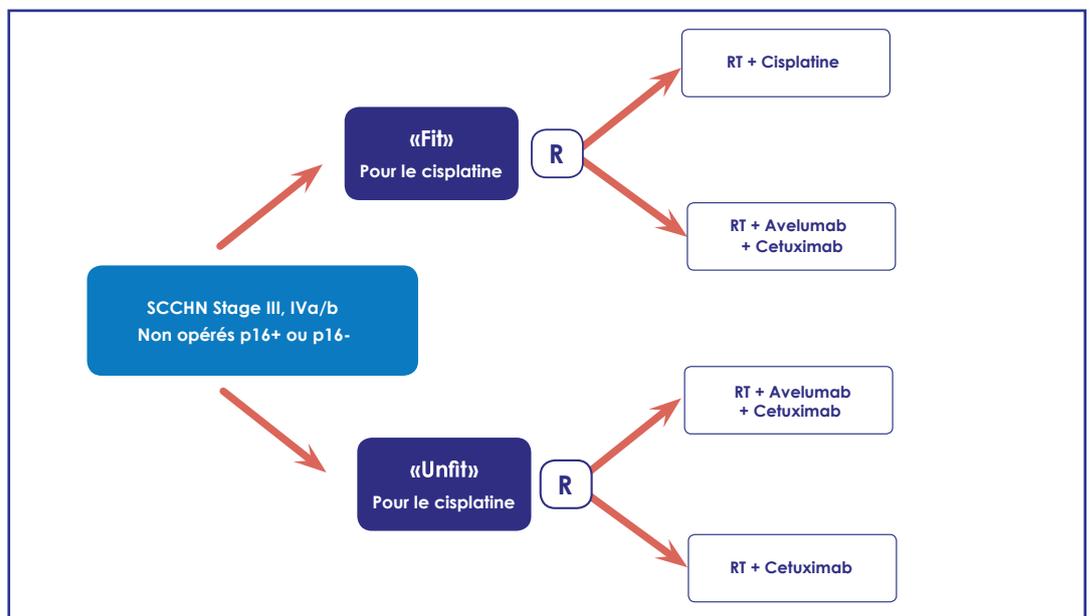


Figure 7 : inclusions dans la cohorte UNFIT de l'essai REACH.

Figure 8 : randomisation dans l'essai REACH.



Comme prévu par le protocole, après atteinte d'un certain nombre d'évènements dans chacune des cohortes, une analyse de futilité a été réalisée au mois d'août 2020 et le comité d'experts s'est réuni le 06/10/2020 (IDSMC).

Les résultats montrent que la futilité a été atteinte dans les 2 cohortes et les inclusions ont été stoppées (707 patients inclus sur 708 attendus). La décision a été prise de poursuivre le traitement des patients inclus dans l'essai tel que prévu dans le protocole avec un suivi attentif des patients inclus dans la cohorte UNFIT.

La prochaine étape à venir dans l'essai REACH est l'analyse très prochaine du critère principal de la cohorte UNFIT. À cet effet, l'ensemble des données devront être saisies et validées dans le CRF. Une activité importante sur l'essai REACH et une sollicitation de vos équipes est donc à attendre pour ce début d'année 2021. Nous vous remercions par avance pour votre collaboration dans cette étape importante.

Afin de réaliser l'analyse en fonction de PDL1 nous vous remercions de réaliser les envois des blocs tumoraux de l'ensemble de vos patients inclus dans l'étude. N'hésitez pas à contacter l'équipe opérationnel (contacts ci-dessous) pour tout renseignement lié à la procédure.

Contacts au sein du GORTEC ?
 Laura Sinigaglia Chef de Projet
 Tel : 06 08 72 48 35 / 02 42 06 01 86
 Mail : laura.sinigaglia@gortec.fr

Adeline Péchery ; ARC coordinatrice
 Tel.: 06.49.21.06.07
 Mail : adeline.pechery@gortec.fr

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.

Jean BOURHIS
 Oncologie Radiothérapie
 Lausanne

Contact :
 jean.bourhis@chuv.ch

ÉTUDE SALTORL

**YOANN POINTREAU,
FRÉDÉRIC ROLLAND,
GILLES CALAIS,
OLIVIER MALARD**

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMPIN (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 3 randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résécables, sans métastases à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une (pharyngo)laryngectomie totale. Les patients peuvent avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1.

L'objectif principal est la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne (incluant une vidéoscopie dynamique de la déglutition obligatoire), avec, pour la première fois un **endpoint fonctionnel** comme demandé dans les recommandations internationales incluant des questionnaires et une vidéoscopie de la déglutition (à la baseline, à 3 et 24 mois).

Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récidive, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguë et tardive, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage, et la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne.

L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec 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 débiter 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 schéma de l'étude est présenté **figure 9**.

L'objectif était d'inclure 440 patients en 4 ans. Les inclusions sont effectives dans plusieurs centres (**figure 10**)

avec un démarrage plus lent que prévu mais avec un rythme de croisière atteint bien qu'insuffisant ; conduisant à un total de 204 patients inclus en décembre 2020. On note une discrète accélération 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 22 centres actifs inclus un patient tous les 3 mois, l'étude peut être terminée dans 2,6 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 qui suivent.

► **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-fibrosopique.

► **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 DHI.

► **Gradation de la toxicité clinique de la RTE en cours de RTE et dans le suivi.**

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

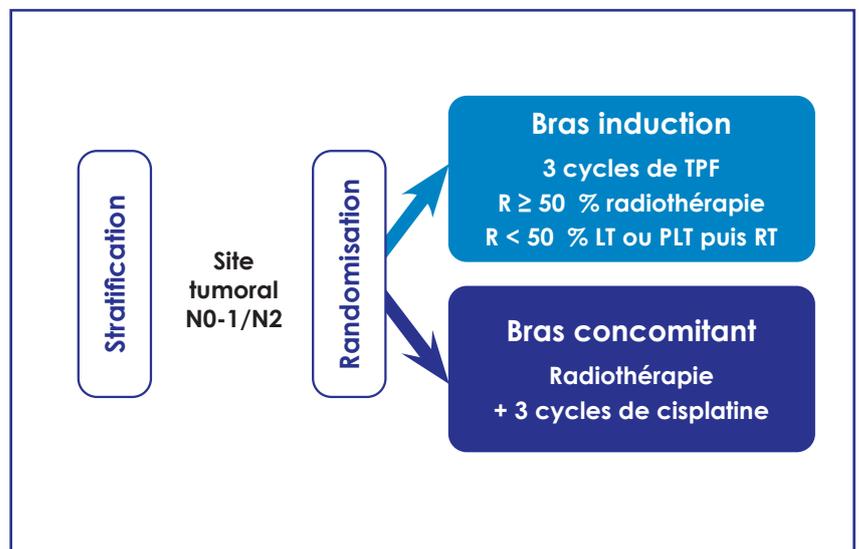
Contact :
pointr_y@yahoo.fr

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 9 : schéma de l'essai SALTORL.



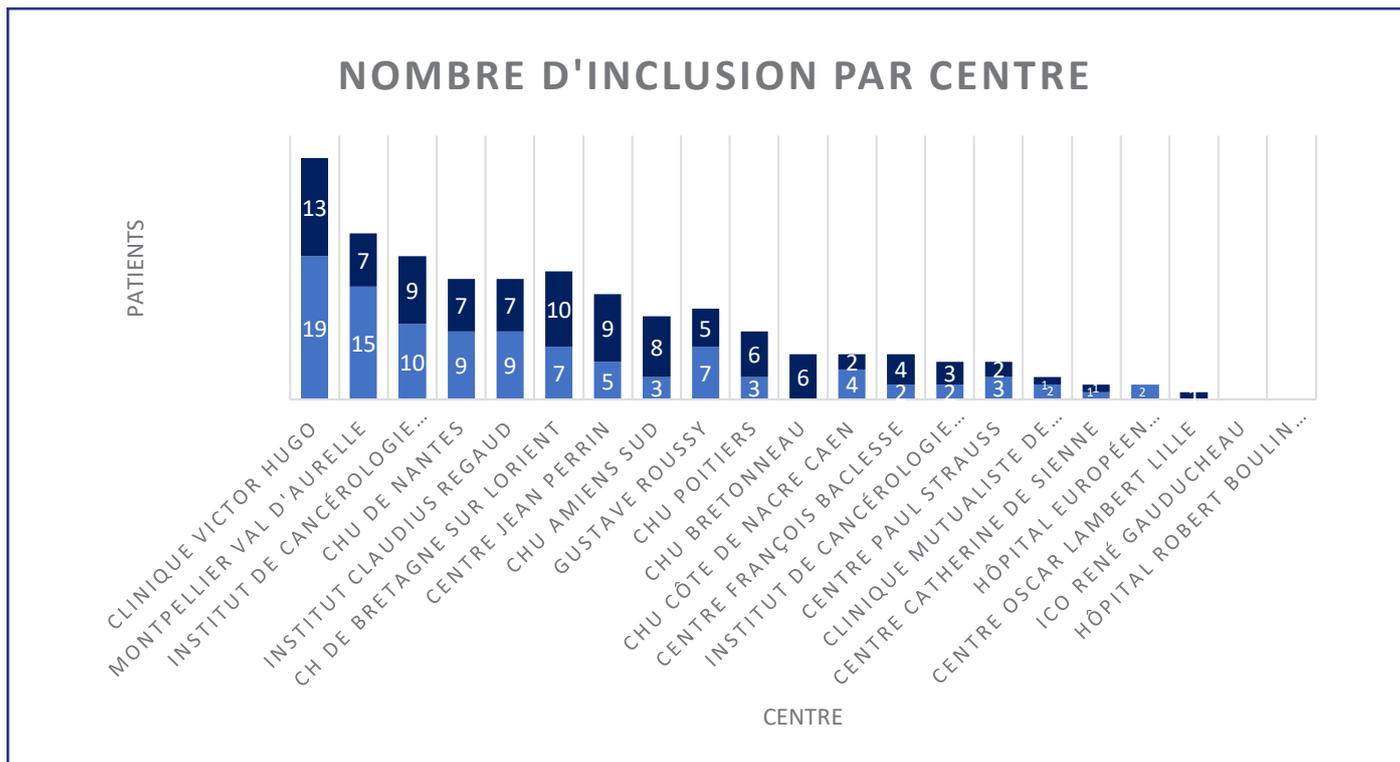


Figure 10 : inclusions dans l'essai SALTORL en juin 2020.

STEREO-POST-OP

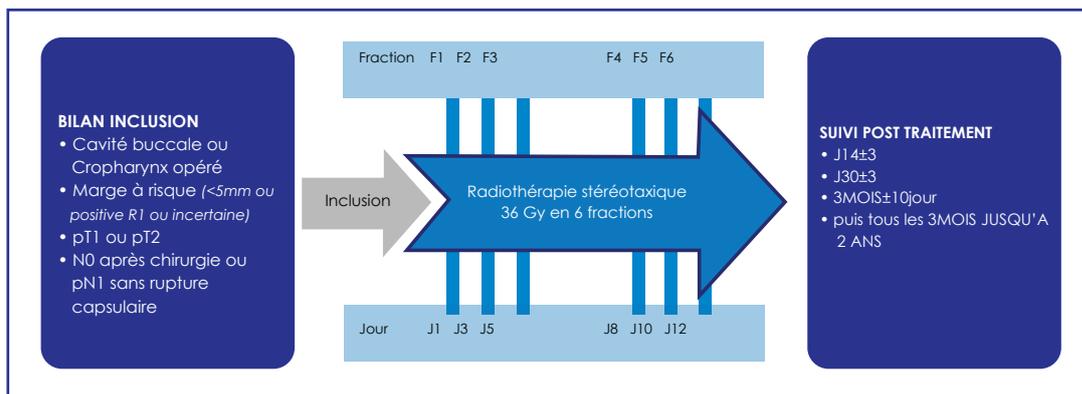
L'étude GORTEC 2017-03-STEREO-POSTOP est une étude de phase 2 multicentrique nationale financée dans le cadre d'un PHRC. La promotion est assurée par le Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand. Les investigateurs principaux sont les Dr J Biau et le Dr M Lapeyre. Dans cette étude, nous faisons l'hypothèse 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 11**.

Figure 11 : 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, 78 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 ! Nous devrions pouvoir clore les inclusions en 2021 !

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

OMET

**XU SHAN SUN,
JULIETTE THARIAT,
JEAN BOURHIS**

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 12**.

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.

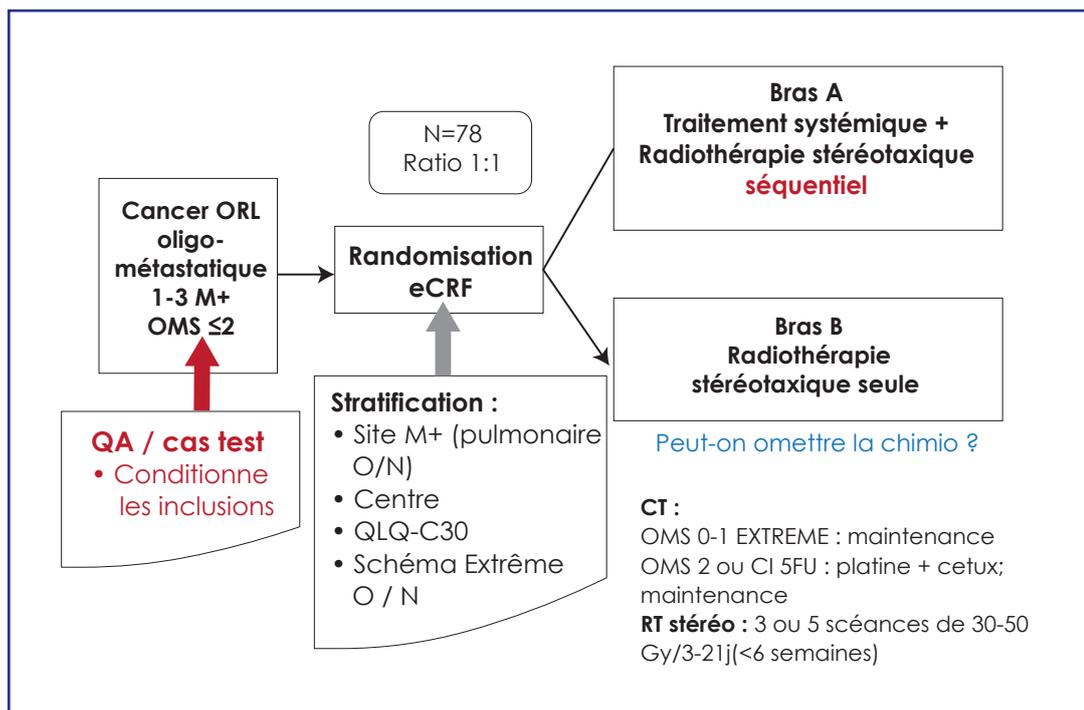


Figure 12 : schéma de l'essai OMET.

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

Les critères d'inclusion sont :

- OMS ≤ 2 ;
- espérance de vie ≥ 6 mois ;
- maladie locorégionale contrôlée ;
- 1-3 métastases (confirmation TEP, tous sites M+) ;
- grand diamètre cumulé GTV dans un seul organe ≤ 6 cm ;

- histologie : carcinome épidermoïde. Les patients ayant plusieurs primitifs ORL sont éligibles ;
- nécessitant 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 13 et 14)

Figure 13 : nombre d'inclusions au 31/12/2020.

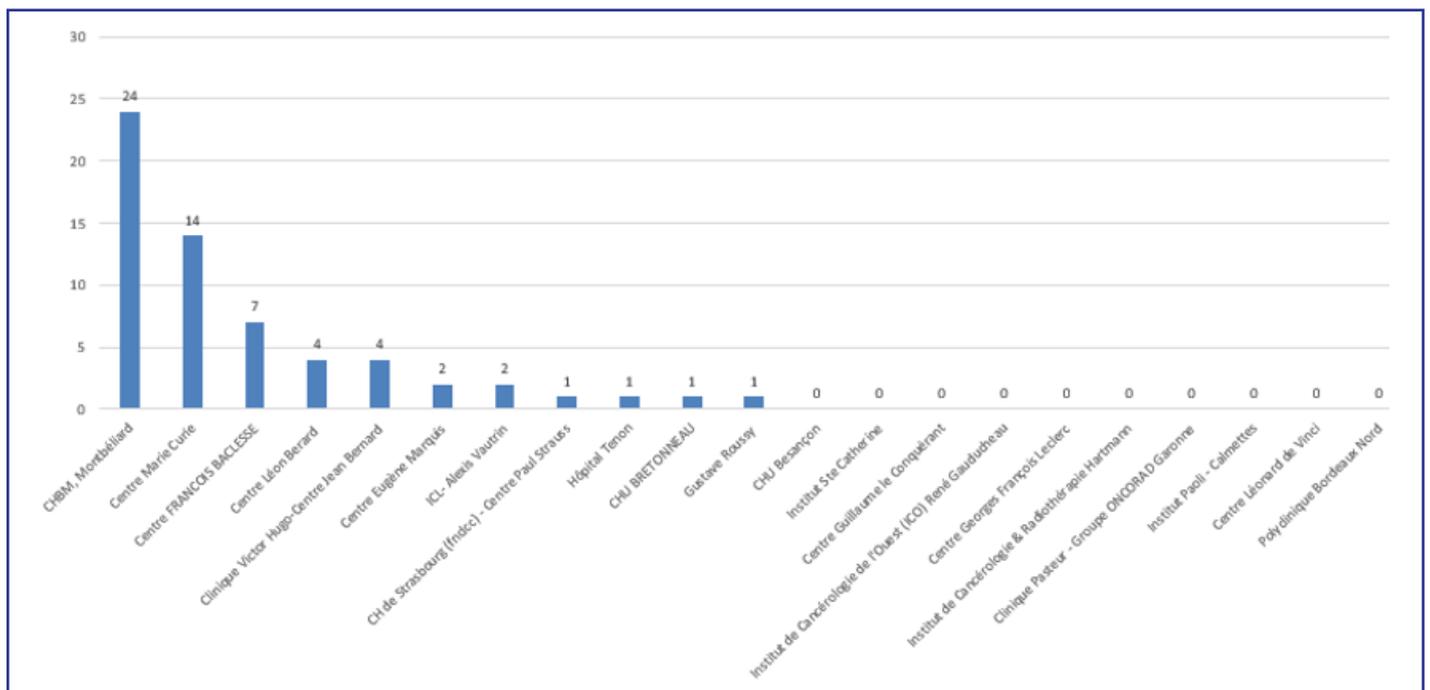
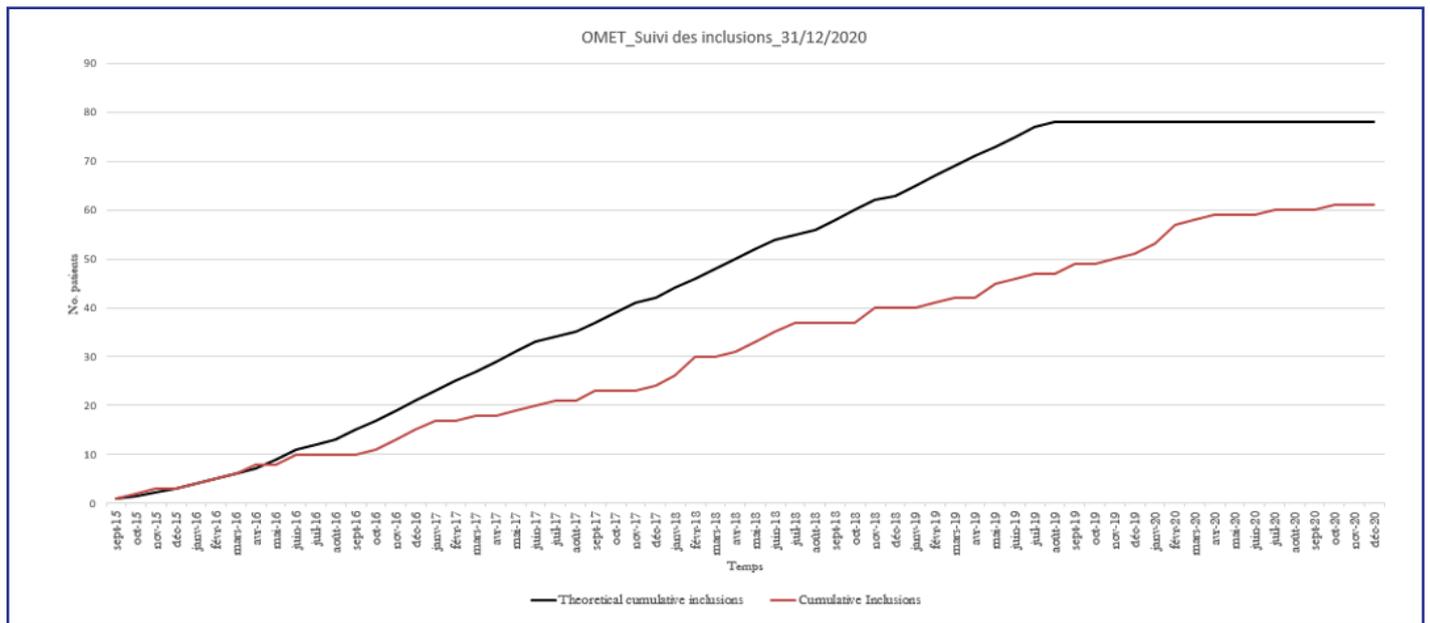


Figure 14 : 11 centres actifs pour les 61 inclusions.

Il ne reste plus que 17 patients à inclure, soit moins d'un quart du nombre d'inclusions prévues (total 78) !

N'oubliez pas LES QUESTIONNAIRES DE QUALITÉ 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**.

À noter que ce calendrier est à respecter même après progression, afin de pouvoir recueillir l'information à 12 mois nécessaire à l'analyse intermédiaire notamment.

Cette analyse intermédiaire était initialement 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).

Celle-ci devrait finalement être réalisée Q1 2021. Pour cela, l'ensemble des données à jour doivent être saisies dans le CRF. Nous vous remercions pour votre collaboration qui nous permettra de mener celle-ci à bien.

Également, 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



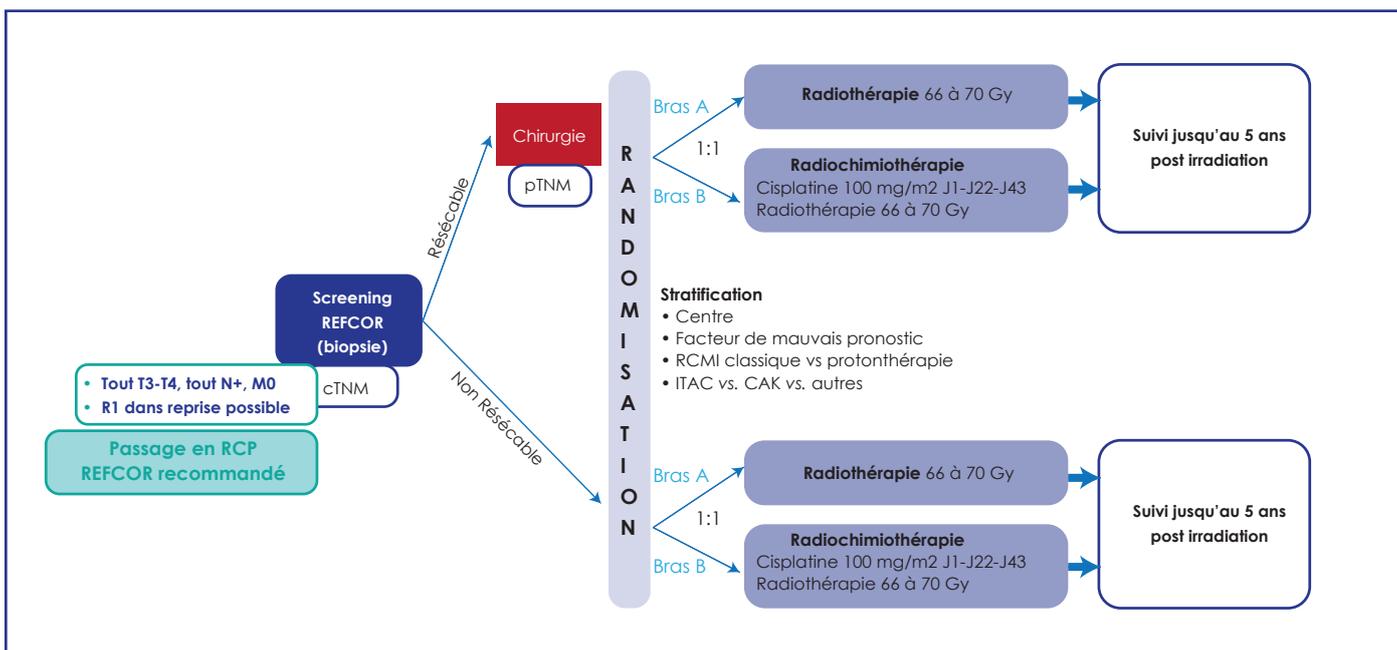
**FR. FERRAND
J. THARIAT**

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 15**. 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).

Figure 15 : schéma de l'essai SANTAL.



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 17).

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 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 vs. Extreme en première ligne). L'objectif serait d'ouvrir cette deuxième cohorte début 2021.

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

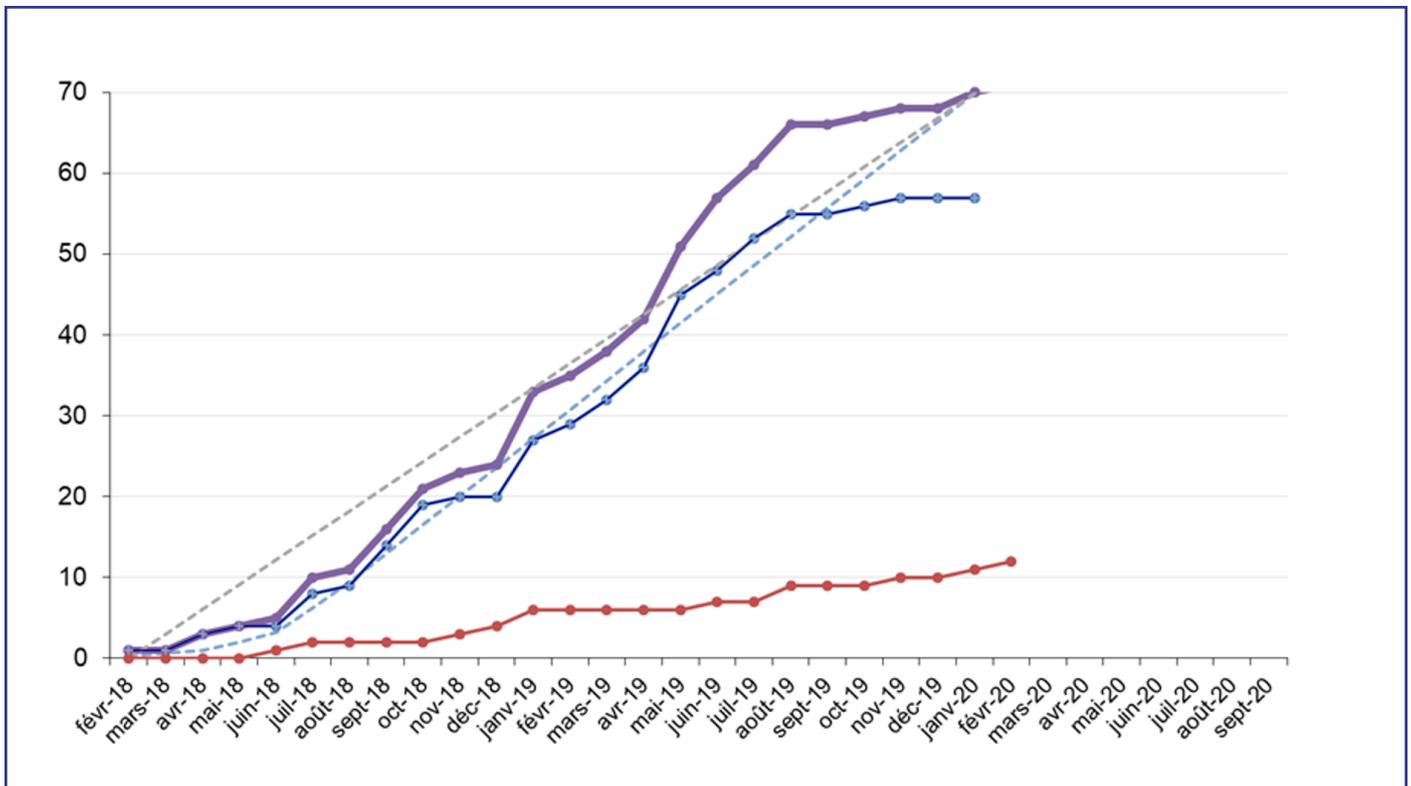
Joanne GUERLAIN

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

Contact :

joanne.guerlain@gustaveroussy.fr

Figure 17 : inclusions dans l'essai ADJORL1.



NIVO POSTOP

**MORBIZE JULIERON
YUNGAN TAO
JEAN BOURHIS**

Phase 3 randomisée comparant en post-opératoire nivolumab – cisplatine-Radiothérapie versus radiothérapie – cisplatine pour les carcinomes des VADS localement avancés à haut risque de rechute. Étude en co-promotion GORTEC – UNICANCER.

Rationnel

L'essai NIVOPOST-OP pose la question de la potentialisation de l'association RT-Cisplatine chez des patients opérés à haut risque de rechute justifiant ainsi l'ajout d'un anti-PD1 : le nivolumab (figure 18 : schéma de l'étude).

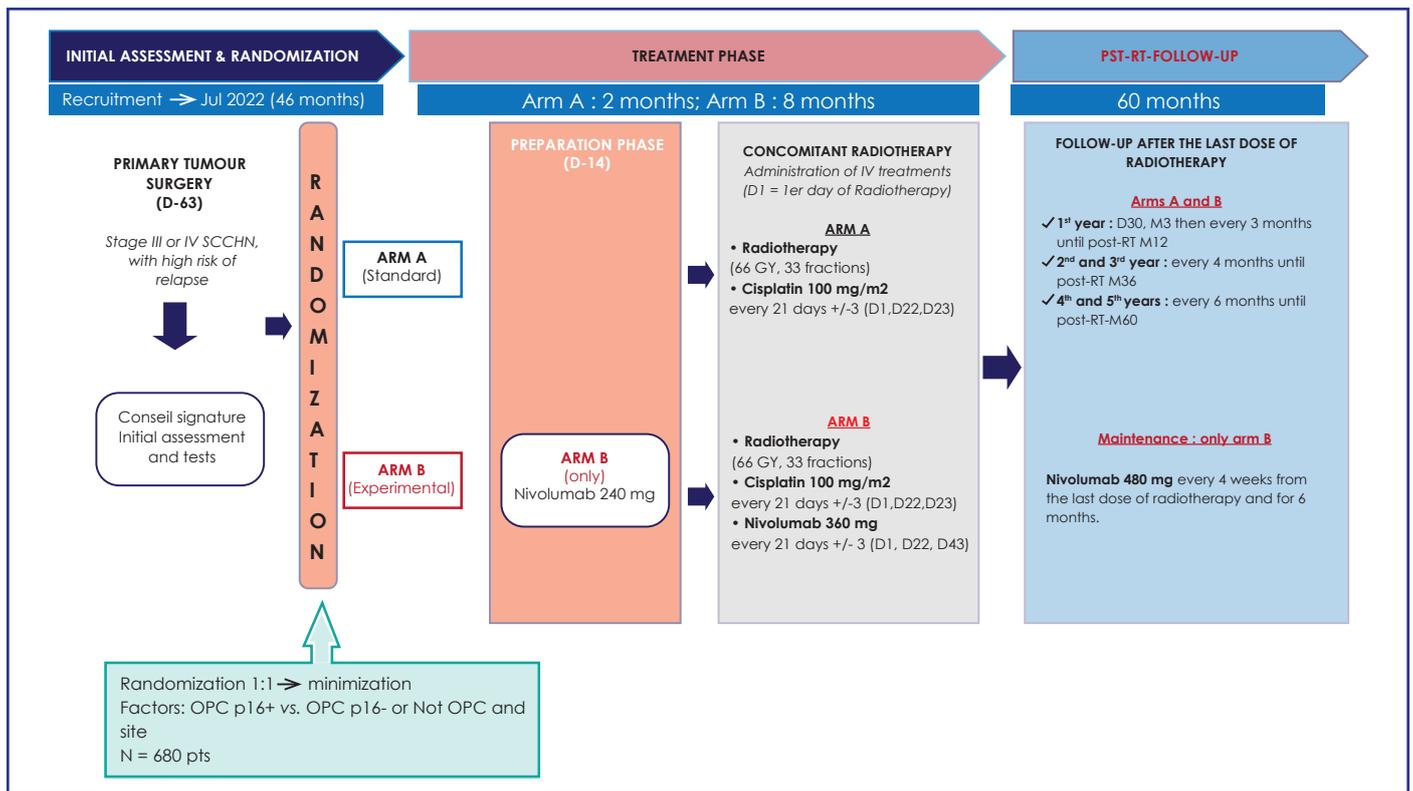


Figure 18 : schéma de l'étude nivopostop.

Critères d'éligibilité

Sont éligibles, les patients ayant signé le consentement éclairé, avec un statut ECOG ≤ 1 et présentant un carcinome localement avancé des VADS opérés stade III / IV avec au moins un facteur de risque de rechute (N+, R+, marge positive (marge ≤1mm, R1) et/ou EPN+) et free of disease ; pour les oropharynx p16+, les stade II (T3N1 ou T4N1) avec statut tabagique ≥ 20 PA sont éligibles.

Ouverture & Activation des centres

À ce jour, l'étude est activée dans 4 pays (France, Belgique, Suisse et Espagne), avec au total de 70 centres ouverts (tableau 1 et figure 19).

La soumission en Pologne et en Grèce est prévue dans les semaines à venir.

Recrutement (figure 19)

Le nombre de patients prévus est de 680. À ce jour, 244 patients ont été randomisés depuis le début de l'étude.

Malgré le contexte difficile de la Covid19 qui a perturbé l'année 2020, 114 patients ont été randomisés par 42 sites. Ces chiffres montrent que les inclusions étaient effectives dans les centres bien que le rythme des inclusions reste insuffisant (9,5 patients/mois versus 20 patients /mois). Toutes nos félicitations à ces équipes et un grand merci à tous les investigateurs. Nous comptons sur vous pour booster les inclusions et nous aider à atteindre notre objectif de 20 patients /mois, voire faire mieux.

Monitoring de la tolérance nivolumab + RT – cisplatine
Conformément au protocole, les données de toxicités des 125 premiers patients ont été revues par l'IDMC le 06/11/2020, qui a recommandé la poursuite de l'étude.

Assurance Qualité

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

Morbize JULIERON

Département de chirurgie, Lille

Yungan TAO

Oncologie Radiothérapie, Gustave Roussy

Jean BOURHIS

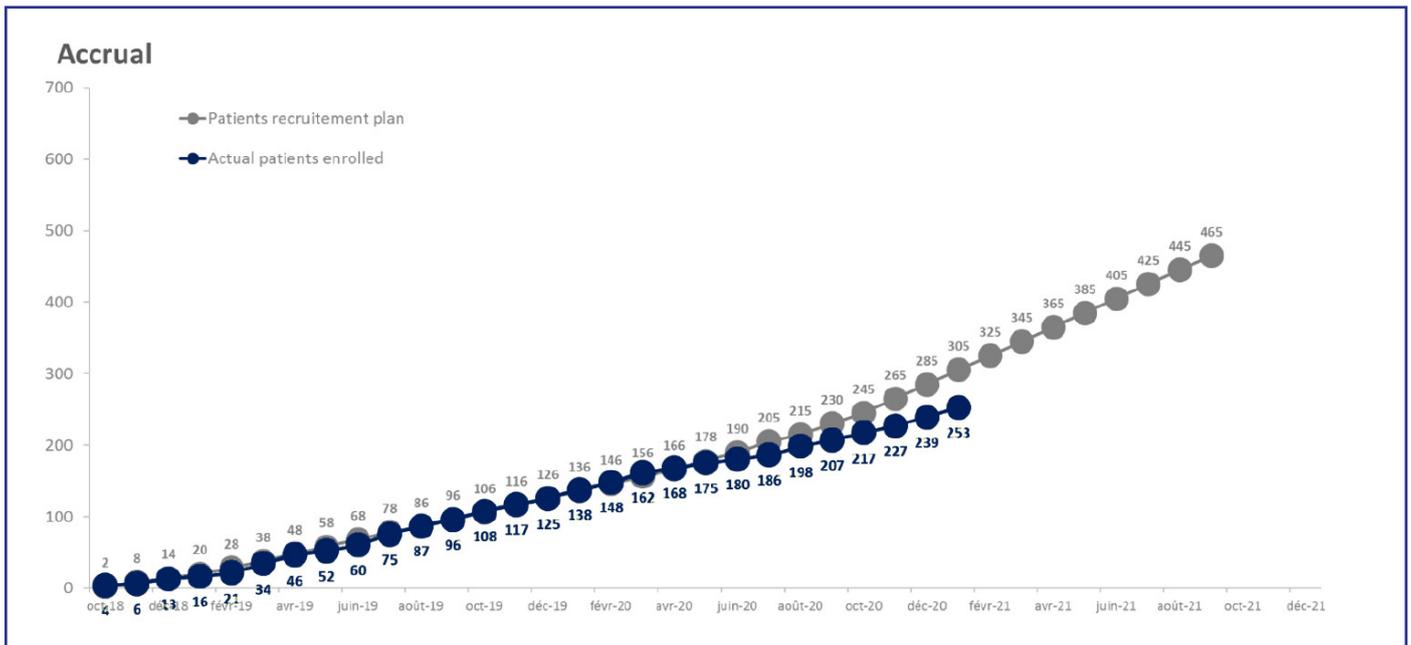
Oncologie Radiothérapie, Lausanne

Contacts :

M-Julieron@o-lambref.fr ;
jean.bourhis@chuv.ch ;
Yungan.TAO@gustaveroussy.fr

Country activation: 67% Site activation: 76%

Pays	Status	Nb of sites			Contract process	Total expected
		Activated	Initiated not activated	To be initiated		
France		61	2	3	6	71
Belgium		2	0	1	0	3
Spain		2	2	6	2	12
Switzerland		1	0	0	0	1
Poland		-	-	-	-	2
Greece		-	-	-	-	2
Total		66	4	9	9	91



- avant toute randomisation, merci de bien vérifier que le patient est *free of disease* et respecte tous les critères d'éligibilité ;
- faire compléter au patient les QdV au *screening*, J43 de la RT et aux suivis M3 à M36 post-RT. La raison de chaque manquement doit être documentée dans le dossier médical ;
- suivi post-RT (FU M3 à M60 en absence de récurrence) : Réaliser les évaluations de la maladie par imagerie lors de chaque visite ;
- toxicités : pour chaque EI, merci de bien documenter dans le dossier médical le grade (selon CTCAE v5.0) et les imputabilités.

Figure 19 : inclusion au 31/01/2021.



JOEL CASTELLI

(RadioTherapy Without prophylactic neck Irradiation in Head and Neck Cancer)

Initialement, 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 premier 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 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'influait 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.

Un amendement vient d'être autorisé par les autorités afin de pouvoir élargir les critères d'inclusion, en incluant des patients avec faible atteinte ganglionnaire, et présentant un critère de fragilité.

L'hypothèse de l'étude reste inchangée : l'association du durvalumab à une RT limitée au site tumoral et au niveau ganglionnaire cervical adjacent, sans irradiation prophylactique des régions N0 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**.

1. Joel CASTELLI
Oncologie Radiothérapie,
RENNES

Contact :
j.castelli@rennes.unicancer.fr

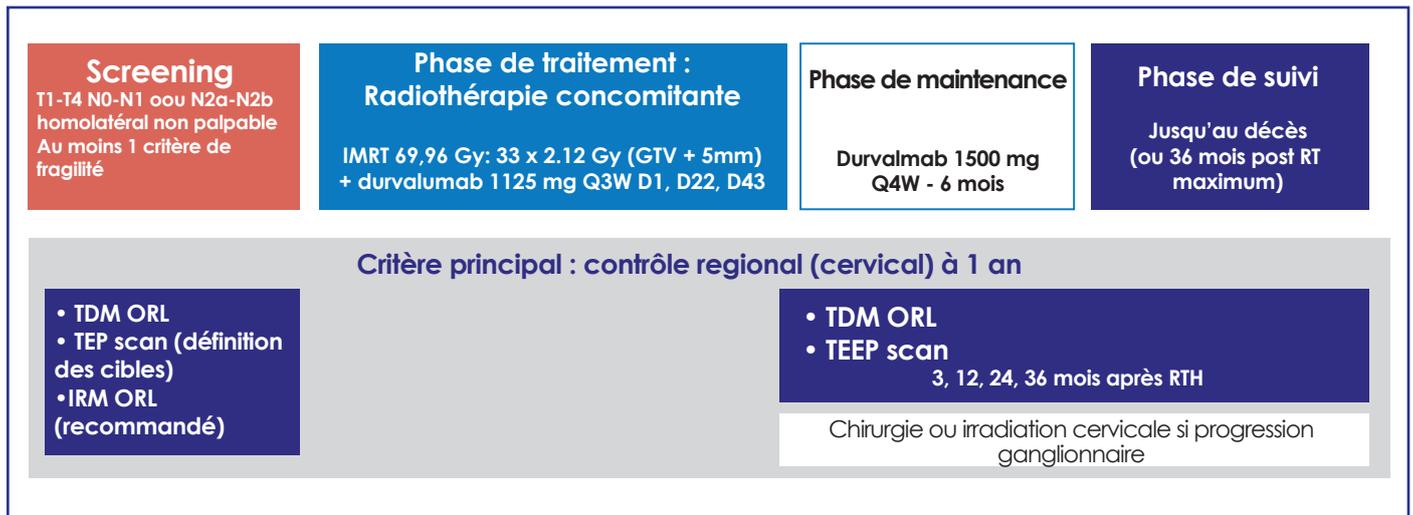


Figure 20 : schéma de l'étude REWRITE.

Cette étude multicentrique monobras de phase 2 inclura 73 patients T1 à T4, N0-N1 clinique ou N2a-N2b (ganglions homolatéraux à l'imagerie), histologiquement prouvé et non préalablement traité. Ces patients présenteront au moins un critère de fragilité (PS2, comorbidités, âge...).

Tous les patients seront suivis jusqu'au décès ou au moins 36 mois après la fin de RT.

Les patients recevront une radiothérapie à 69,96 Gy 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, dans la région N0 non irradiée.

À ce jour, 16 patients ont été inclus et 2 patients sont en cours de screening (figure 21).

11 centres sont actuellement ouverts et 3 nouvelles ouvertures de centres sont prévues très prochainement.

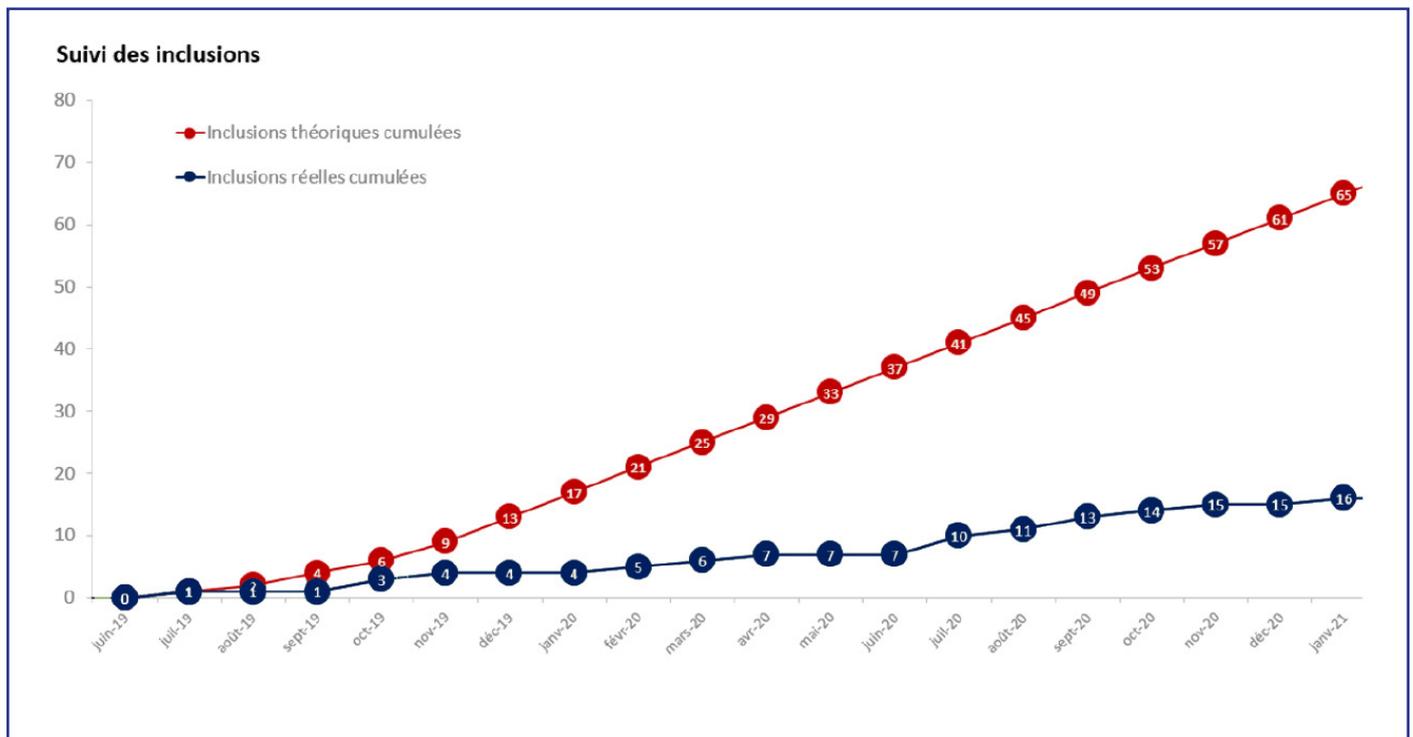


Figure 21 : évolution des inclusions dans l'étude REWRITE.

FRAIL IMMUNE

Essai de phase 2 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.

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. Phase de *safety run-in* validée : pas de signal de toxicité.
 L'ANSM a demandé de décaler la cohorte B (PS2) à l'issue du recrutement de la cohorte PS0-1 et de l'analyse de la toxicité.

Le recrutement de la cohorte A est terminé en janvier 2021. Une soumission ANSM est prévue en février 2021 pour ouvrir la cohorte B dès autorisation (**figures 22 et 23**).

1. Jérôme FAYETTE
 Oncologie Médicale, LYON

Contact :
 jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

Figure 22 : recrutement dans l'étude FRAIL-IMMUNE, cohorte A.

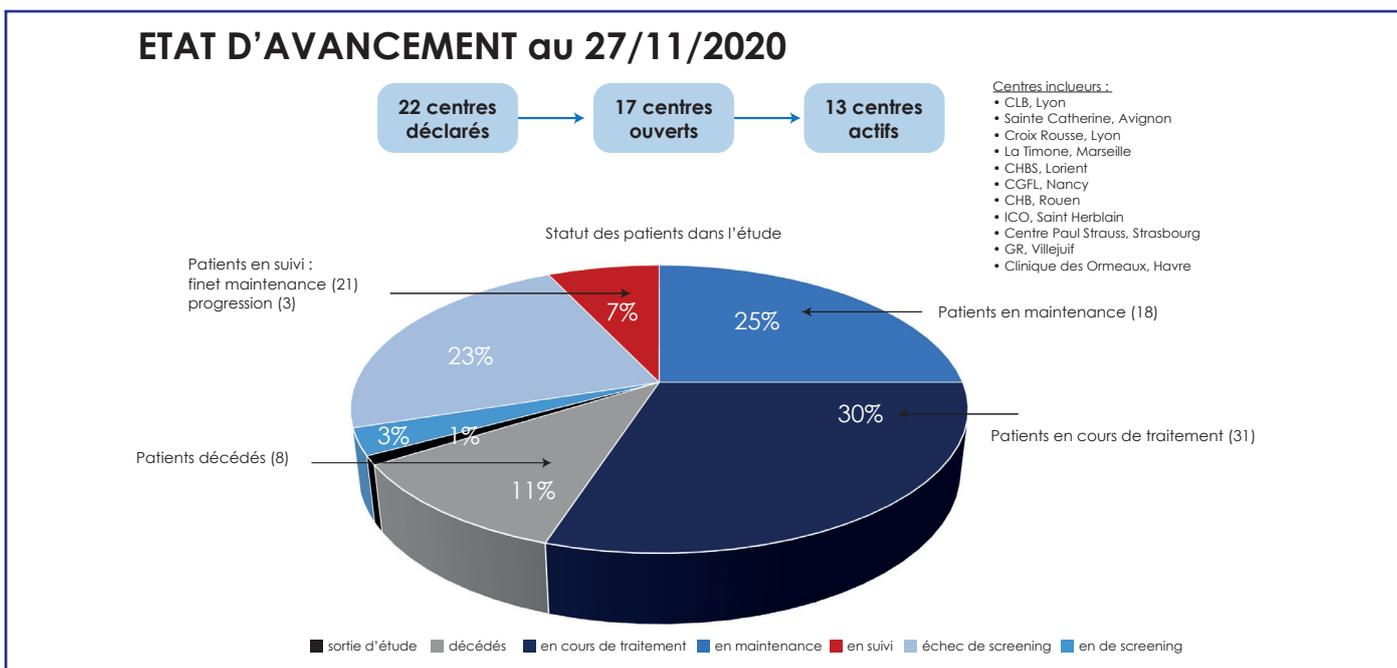
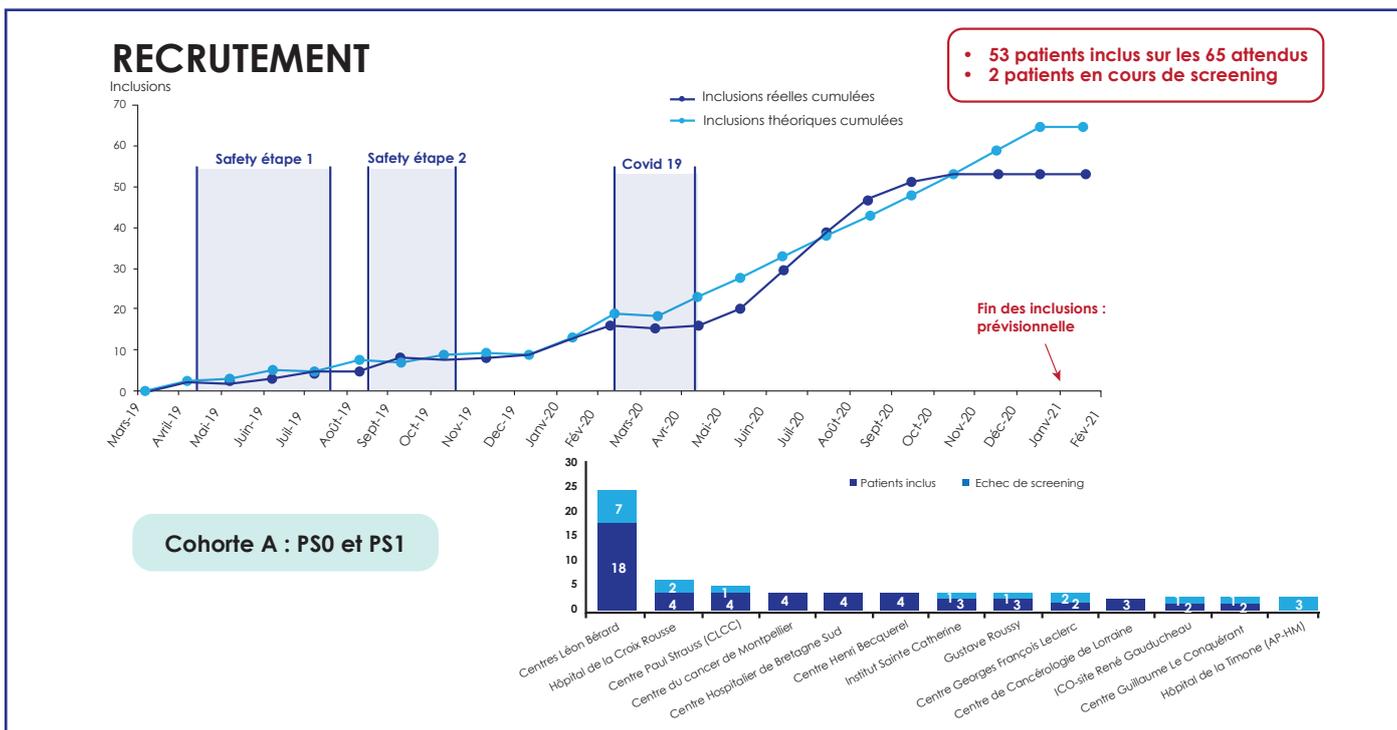


Figure 23 : état d'avancement de l'étude Frail Immune au 27/11/2020.

TORPHYNX

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

Contact :
Philippe.gorphe@
gustaveroussy.fr

**PHILIPPE GORPHE,
YUNGAN TAO**

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.

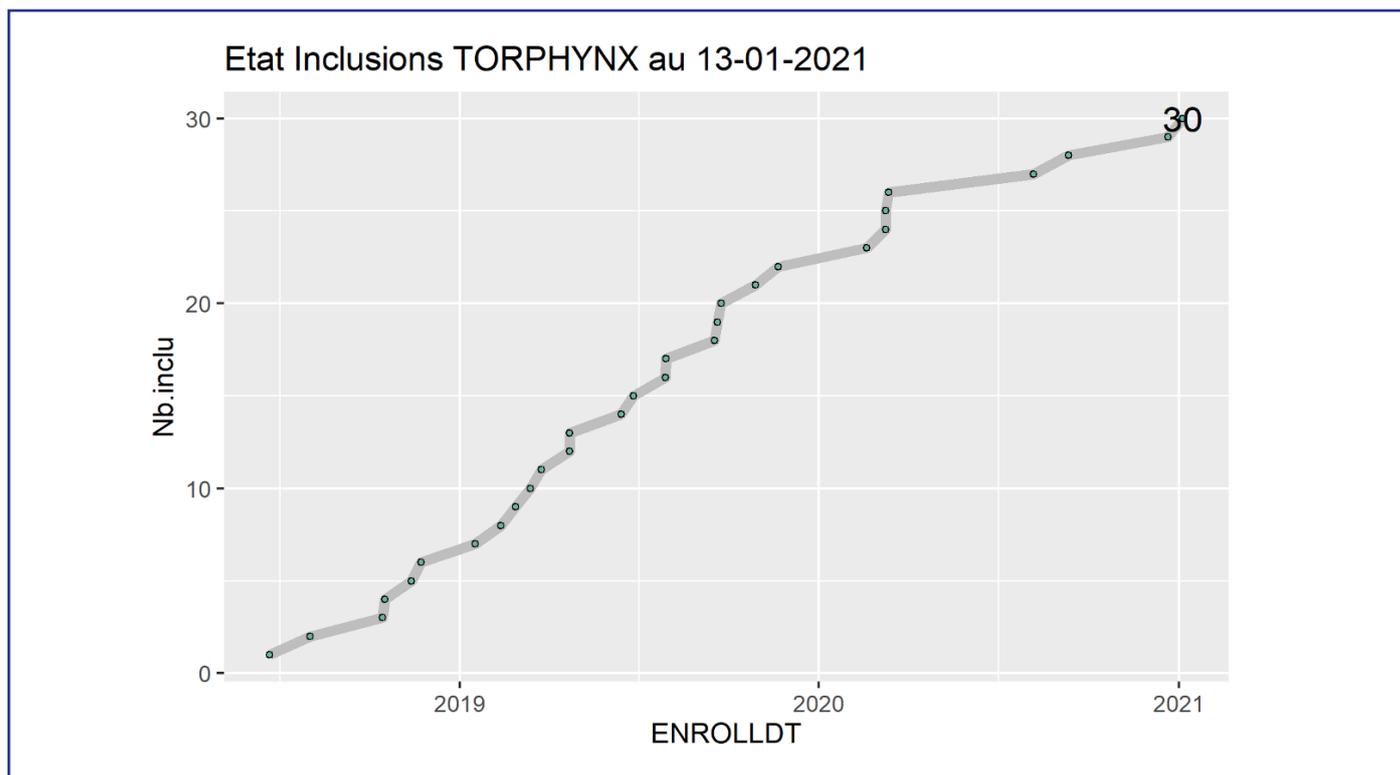
Les critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx T1-T2, N0-N1 selon la 7^{ème} édition de la classification TNM, quel que soit le statut HPV ; une localisation identifiable d'amygdale ou de base de langue, ou de sillon amygdaloglosse si la tumeur est caractérisable comme à point 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 contourage 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. 10 centres sont ouverts, dont 8 ont commencé les inclusions. L'étude reste accessible à la participation de nouveaux centres.

Figure 24 : état d'inclusions au 13 janvier 2021.

Les inclusions sont reprises dans la **figure 24**.



IMMUQ

ANTOINE MOYA-PLANA

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 résécable ; 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 25**.

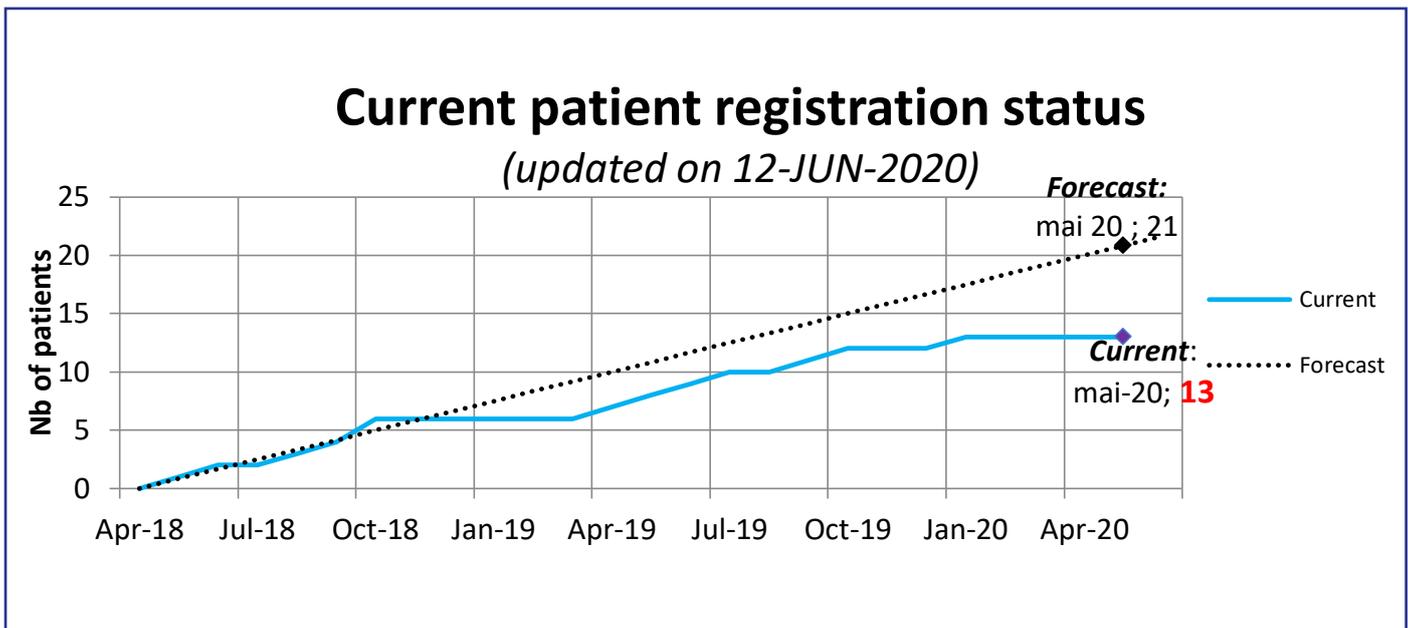
Antoine MOYA-PLANA

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

Contact :

**antoine.moya-plana@
gustaveroussy.fr**

Figure 25 : nombre de patients inclus dans l'essai IMMUQ.



H MIRGHANI

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

Contact :

haltham.mirghani@aphp.fr

P BLANCHARD

Département de
radiothérapie – Institut
Gustave Roussy, Villejuif

Contact :

pierre.blanchard@
gustaveroussy.fr

C EVEN

Département d'onco-
logie médicale – Institut
Gustave Roussy, Villejuif

Contact :

caroline.even@gus-
taveroussy.fr

IMMUNE BOOST ET PATHOS

**H. MIRGHANI⁽¹⁾,
P. BLANCHARD⁽²⁾
ET C. EVEN⁽³⁾**

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.

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.

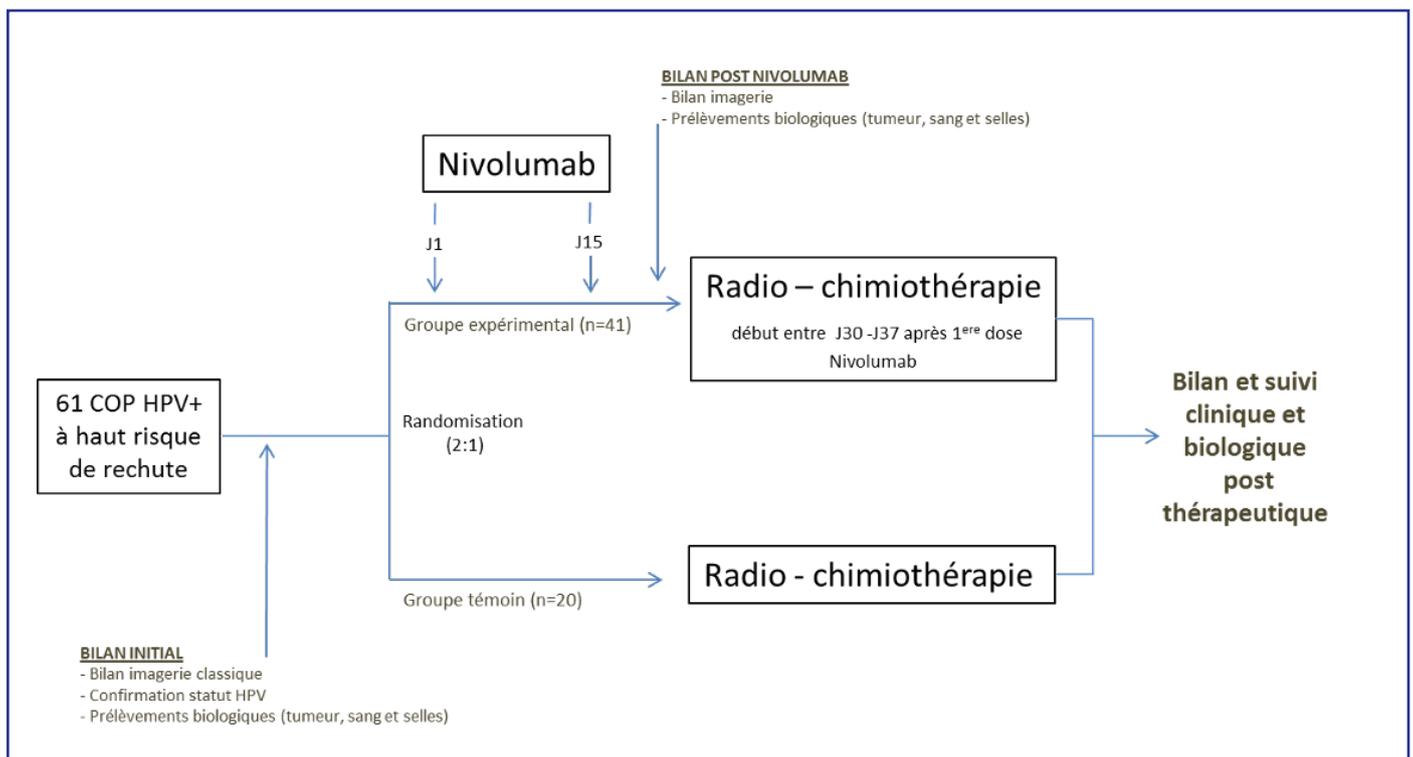
Les objectifs sont d'évaluer la tolérance (taux de patients pouvant recevoir les 2 perfusions de

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 26**) 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 26 : schéma de l'essai IMMUNEBOOST.



PATHOS

L'essai PATHOS (NCT02215265) est une étude de phase 3 multicentrique dont l'objectif est de démontrer que la déglutition des traitements post-opératoires permet d'améliorer la qualité de vie (déglutition) tout en maintenant de bons résultats oncologiques (figure 27).

Mille cent-quarante-huit 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 déglutition 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).

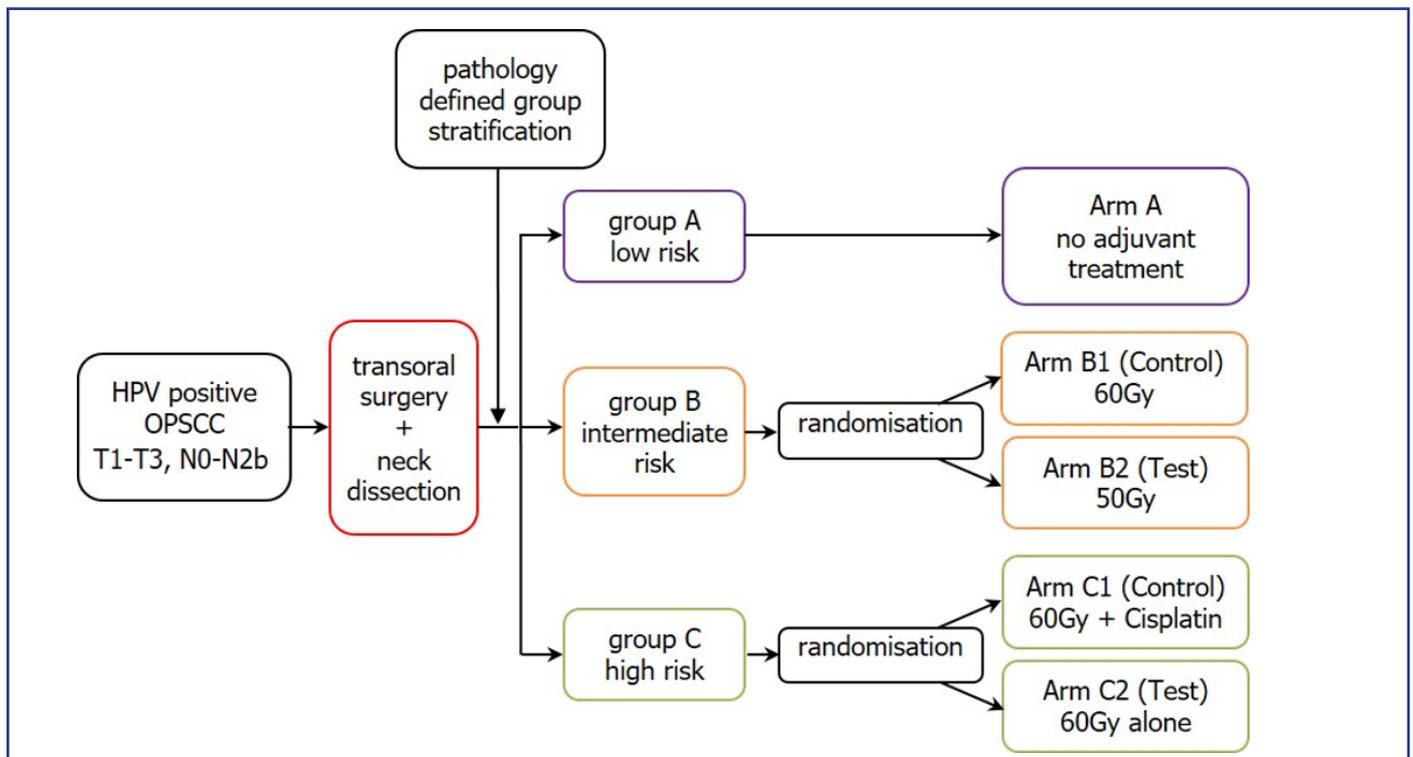
Les Principaux critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16-positif et ADN HPV-positif (ISH ou PCR) ; de stade T1-3, N0-2b*, M0 ; accessible à une chirurgie de première intention par voie trans-orale (selon TNM -7, * les patients N2b avec un tabagisme actif dans les 6 mois précédant 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 27 : schéma 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+



TPFM

JÉRÔME FAYETTE

Étude de phase 2 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 : patients éligibles 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).

Activation du premier centre le 03/02/2021.



JEAN BOURHIS

TRILYNX est une étude internationale, dont le promoteur est Debiopharm, et qui est réalisée en partenariat avec le GORTEC.

Il s'agit d'une étude de phase III faisant suite aux excellents résultats de la phase II (DEBIO 1143-201) qui ont montré une augmentation statistiquement significative de la survie sans progression et de la survie globale par rapport au groupe placebo.

Ce nouvel essai de phase 3, randomisé avec placebo en double aveugle, est mené afin de démontrer l'efficacité du xevinapant (DEBIO 1143) par rapport au placebo lorsqu'il est ajouté à la chimioradiothérapie

concomitante chez les patients à haut risque atteints d'un cancer de la tête et du cou (oropharynx-HPV-négatif, hypopharynx et larynx).

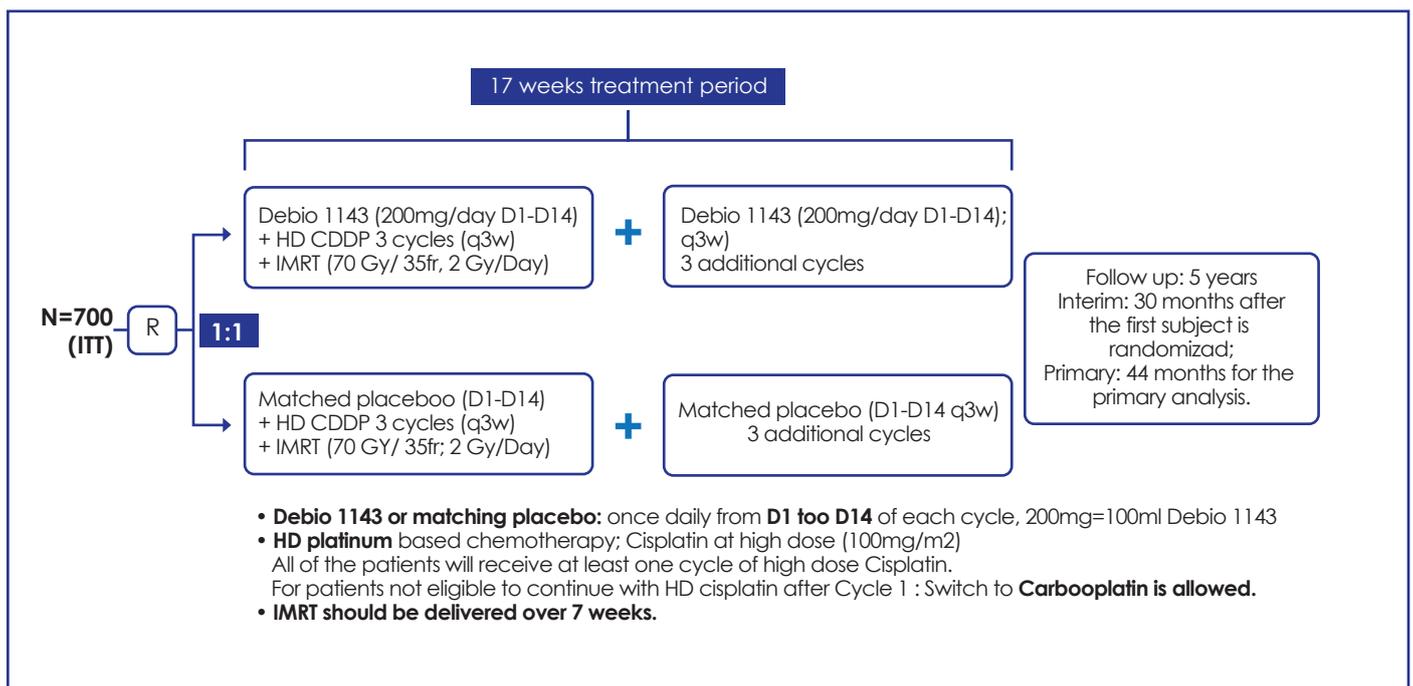
Les patients reçoivent le xevinapant ou un placebo, en combinaison avec la chimioradiothérapie. (figure 28).

Cette étude sera menée sur 211 sites, à travers 25 pays afin d'atteindre l'objectif d'inclusion de 700 patients (875 patients screennés).

Quinze pays ont actuellement initié l'essai (dont Australie, Géorgie, Hongrie, Espagne, Suisse, États-Unis et 6 pays suivront prochainement dont France, Autriche, Belgique, Pologne, Corée du Sud).

Au 30 Nov. 2020, 10 patients sont déjà randomisés dans l'essai.

Figure 28 : schéma de l'essai TRILYNX.



Cette partie permet de faire un point sur les essais qui viennent de débiter ou qui vont rapidement débiter ainsi que ceux en réflexion.

La réunion a permis d'évoquer certaines réflexions de projets d'essais. Cependant, aucun n'est encore totalement à maturation et seront présentés dans un numéro ultérieur.

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

