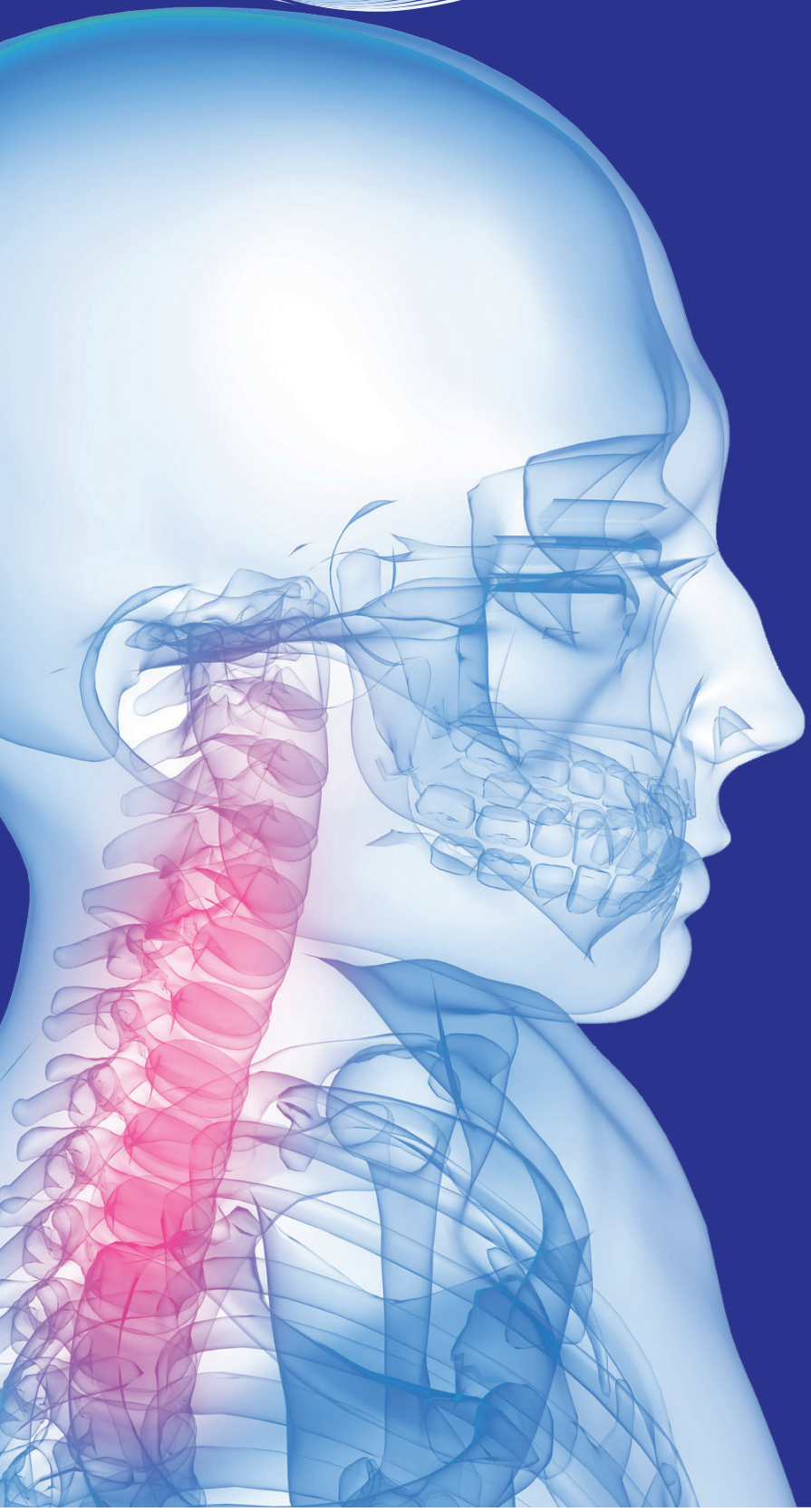
Le journal du GORTEC
et de l'InterGroupe ORL

NOVEMBRE 2021
Semestriel

NUMERO 23

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

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

Comité de rédaction p. 2

Éditorial p. 3

Mot du président p. 3

L'intergroupe ORL et son conseil scientifique p. 4

Comité translationnel p. 4

Post ASCO 2021 p. 5

Prochain RDV et photo du groupe p. 6

Les essais terminés p. 7
- REACH p. 7
- STEREO-POST-OP p. 8

Les essais en cours p. 10
- Etude SALTORL p. 10
- NIVO POSTOP p. 11
- OMET p. 12
- SANTAL p. 14
- ADJORL1 p. 17
- REWRITE p. 17
- FRAIL-IMMUNE p. 18
- TORPHYNX p. 19
- IMMUQ p. 20
- PATHOS p. 21
- IMMUNE BOOST p. 22
- TPFm p. 22
- ICING p. 23
- PEVOsq p. 25
- CURVE p. 26

Les nouveaux essais qui débutent/En réflexion p. 26
- Essai 312 Nanobiotix p. 26
- Perspectives Xevinapant p. 27

ÉDITO

Ce numéro fait suite à la dernière réunion du 17 juin 2021 qui a eu lieu de nouveau dans les locaux du GORTEC à Tours. Cette réunion a eu lieu en Live Stream sur YouTube devant la persistance de l'impossibilité de se réunir physiquement dans le contexte de pandémie COVID-19.

Cela se produit pour la troisième fois et espérons la dernière…

Cette réunion a toutefois été un véritable succès avec toujours 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.

De nouveau, nous ont rejoint les docteurs Esma Saada, Julian Biau et Philippe Gorphe pour la participation active à la rédaction de ce journal.

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.

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

En juin dernier, le GORTEC et l'Intergroupe ORL se sont réunis pour la troisième fois consécutive sur un mode virtuel ... Une belle réunion, certes, mais nous espérons qu'elle sera la dernière sur ce format virtuel et que nous pourrons enfin nous rencontrer sur place lors de la prochaine réunion, prévue en décembre prochain à Villejuif.

Durant la difficile période du Covid, portés par l'enthousiasme et la ténacité de nos investigateurs, nous avons pu maintenir une belle dynamique autour de nos principaux essais cliniques. L'essai NIVO-POST OP a ainsi récemment franchi le cap de plus de la moitié des patients inclus.

Le GORTEC s'est aussi illustré à l'ESMO 2021 au cours duquel l'essai REACH a été présenté pour la première fois. Cet essai réalisé en un temps record est un formidable succès collectif qui illustre l'efficacité de notre intergroupe, C'est aussi l'occasion de remercier chaleureusement tous les participants et investigateurs pour leurs précieuses contributions.

L'essai montre un effet favorable de l'ajout de l'avelumab au cetuximab, sans cependant atteindre les objectifs statistiques sur le critère principal.

Dans les années qui viennent nous poursuivrons dans cette dynamique pour tenter de valoriser ce qu'est devenu le GORTEC et l'intergroupe : une très belle plateforme de recherche clinique oncologique ORL, devenue incontournable sur la scène internationale. Nous aurons aussi le plaisir d'accueillir les nouvelles générations de chirurgiens, radio-oncologues et oncologues médicaux à qui nous espérons bientôt transmettre le flambeau pour qu'ils mettent en œuvre les progrès thérapeutiques de demain. Dans ce sens, une réunion spéciale « Young Bright Guys » est prévue au printemps prochain.

Bien sincèrement.

Jean Bourhis,
Président du GORTEC

L'INTERGROUPE ORL ET SON CONSEIL SCIENTIFIQUE

Juliette THARIAT
Oncologie radio-thérapie, Caen

Philippe GORPHE
Chirurgie ORL, Gustave Roussy, Villejuif

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

Le prochain conseil scientifique de l'Intergroupe ORL de 2021 aura lieu le jeudi 18 novembre. L'appel à projets est en cours, continuez à proposer vos idées et projets d'avenir !

Les dates de 2022 seront bientôt communiquées.

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 !

Mme Camille VIDAUD a quitté l'Intergroupe ORL, pour toute question en attendant la nomination d'un nouveau chef de projet vous pouvez contacter Mme Stéphanie ROY.

COMITÉ TRANSLATIONNEL

Pr. Christophe Le TOURNEAU (Institut Curie) et Pr. Ellen VAN OBBERGHEN (Nice).

Le comité translationnel de l'intergroupe a été créé sous l'impulsion du Pr Joël Guigay qui dirige le groupe Head and Neck de UNICANCER. Les objectifs de ce groupe sont :

1. permettre de réaliser des projets de recherche translationnelle à partir des échantillons collectés dans les essais promus par l'intergroupe ;
2. anticiper la collecte d'échantillons pour de futures recherches translationnelles lors du montage d'essais cliniques.

Ce groupe est composé d'experts dans tous les aspects de la recherche translationelle (pathologistes, biologistes, immunologistes) et des soins courants (oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens). Ce groupe est bien entendu ouvert à tous ceux qui souhaitent proposer des projets et/ou assister aux réunions. De premiers travaux sont déjà en cours sur 2 thématiques : l'identification de biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie (avec AAP SIGN'T remporté en 2021) et l'analyse des tumeurs des glandes salivaires dont les carcinomes adénoïdes kystiques. Ce groupe est actuellement dirigé par Pr. Christophe Le Tourneau (Institut Curie) et Pr. Ellen van Obberghen (Nice).

POST ASCO 2021

S'il y a une seule information à retenir de l'ASCO 2021 en carcinologie cervico-faciale, c'est bien la confirmation de l'activité des anti-PD1 dans les prises en charge des carcinomes indifférenciés du rhinopharynx liés à l'EBV (UCNT) en rechute et/ou métastatique. Les anticorps anti-PD1 étaient connus pour être associés à des taux de réponses de l'ordre de 20% lorsqu'utilisés en monothérapie chez des patients suivis pour un UCNT RM prétraités [1-3]. Deux phases 3 randomisées ont testé l'ajout d'un anticorps anti-PD1 à un doublet de cisplatine-gemcitabine chez des patients UCNT RM non prétraités.

L'essai JUPITER-02 (LBA2) a testé l'ajout de toripalimab 240 mg ou son placebo concomitant de 6 cycles de chimiothérapie suivis dans un entretien de toripalimab ou son placebo jusqu'à progression. 289 patients ont été inclus, 146 dans le bras expérimental et 143 dans le bras standard. L'essai est positif sur son critère de jugement principal avec une SSPm=11,7 mois *vs.* 8,0 mois (HR=0.52, p=0,0003) en faveur du toripalimab. Le taux de SSP à 1 an=49,4% dans le bras toripalimab *vs.* 27,9% dans le bras placebo. Cette différence était significative quel que soit le sous-groupe analysé (âge, sexe, PS, R *vs.* M, nombre de copies de l'EBV, le niveau d'expression de PDL1). L'analyse en SG montrait une différence non significative en faveur du bras toripalimab, données qui pourraient devenir significatives avec un plus grand recul (taux de SG à 1 an=91,6 *vs.* 87,1, HR=0,603, IC 95% [0,364-0,997], p=0,0462).

Le deuxième essai a testé l'ajout du camrelizumab versus placebo associé à la gemcitabine et au cisplatine, 4 à 6 cycles, suivi d'une maintenance par camrelizumab 200 mg toutes les 3 semaines ou son placebo. La stratification portait sur la présence de métastases hépatiques, un antécédent de radio-chimiothérapie concomitante (RTCT), l'ECOG (0 *vs.* 1). Cent trente-quatre patients ont été inclus dans le bras expérimental, 129 dans le bras placebo. L'essai est également positif sur son critère de jugement principal, la médiane de SSP=10,8m *vs.* 6,9m, (HR=0,51, IC 95% [0,37-0,69], p<0,0001). Le taux de SSP à 1 an=45,8% vs 20,5%, cette différence étant maintenue dans le temps (taux de SSP à 18 mois=34,8% *vs.* 12,7%). Les données sont également immatures pour la SG, mais il existe aussi une tendance au prolongement de la SG par l'ajout de l'anti-PD1, la médiane de SG n'étant pas atteinte au moment de l'analyse pour le camrelizumab *vs.* 22,6 mois pour le placebo (HR=0,67, IC 95% [0,41-1,11] ; p=0,0576).

Ces résultats concernant l'effet des anti-PD1 dans le traitement des UCNT RM sont d'autant plus encourageants qu'ils sont rapportés dans différents essais. Ces résultats devraient aboutir à un changement des pratiques et donner une place aux anti-PD1 en monothérapie chez les patients UCNT RM prétraités. Pour la 1ère ligne, le changement de standard sera d'autant plus acquis que l'efficacité sera démontrée sur la SG.

Pour les UCNT localement avancés, deux essais ont testé l'effet de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante après RTCT avec cisplatine. Le premier essai a évalué une chimiothérapie métronomique par capécitabine 650 mg/m² deux fois par jour pendant 1 an après RTCT *vs.* surveillance, **(abstract 6003)**, 204 patients dans le bras CT métronomique *vs.* 202 patients dans le bras standard. L'essai est positif en faveur de l'ajout d'une CT métronomique (SSP à trois ans, 85 *vs.* 75%, HR=0,50, p=0,002).

Le second essai **(abstract 6005)** comparait l'ajout d'une CT adjuvante par capécitabine 1000 mg/m² J1-J14, J1=J21, 8 cycles *vs.* observation après une RTCT. 180 patients ont été randomisés, 90 dans chaque bras. Seuls 85 patients ont effectivement démarré une chimiothérapie adjuvante dans le bras expérimental, 71 patients ont complété les 8 cycles prévus. L'essai est également positif en faveur de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante : taux de SSP à 3 ans : 87% *vs.* 73%, HR=0,52, p=0,037.

Des limites communes à ces deux essais sont l'absence de comparaison à un placebo ou d'une revue indépendante des données. Malgré tout, ces résultats sont cohérents avec la grande radio et chimio-sensibilité de ces tumeurs qui est bien connue. Une conclusion raisonnable qui est faite par les auteurs est que la CT adjuvante peut être proposée aux UCNT LA à haut risque de récidive chez qui une CT d'induction n'a pas pu être réalisée.

Pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou métastatique (CETEC RM), 3 essais de phase 2 ont retenu l'attention en évaluant :
- le ficlatizumab, un anticorps anti HGF (abstract 6015), qui a été associé au cetuximab. Si le taux de réponse objective RO=19% (6/12), toutes les réponses ont été observées dans le groupe HPV-négatif (6/16=ORR=38%) ;
- l'ajout de l'EphB4-albumine (récepteur de l'Ephrin-B2) au pembrolizumab **(abstract 6016)** qui permet une RO=32% (8/25) avec ici encore un taux de RO plus élevé chez les HPV-négatifs (47% *vs.* 10% chez les HPV positif) ;
- l'ajout de cetuximab au nivolumab **(abstract 6017)** associé à un taux de RO=24% (5/21) chez les p16+ et 48% (15/31) chez les p16-.

Ces données sont intéressantes et ces associations semblent faire mieux que l'utilisation d'un anti-PD1 utilisé seul, y compris dans une population sélectionnée sur le CPS. Une limite commune à ces essais de phase 2 est leur effectif modeste et leur caractère non comparatif.

Enfin, on peut noter les résultats préliminaires d'une approche originale rapportée par C Letourneau **(abstract 6051)**. Cet essai de phase 1 d'escalade de dose a testé chez des patients CETEC LA contrindiqués pour l'utilisation du cisplatine la potentialisation de la RT par l'injection de doses croissantes de nanoparticules d'oxide d'hafnium (NBTXR3). 53 patients fragiles ont été inclus. La procédure est faisable bien qu'associée à un risque important de toxicité qui est essentiellement lié à la RT chez ces sujets fragiles. 606 évènements indésirables ont été enregistrés dont 20% de grade 3-4, 50% reliés à la RT et 1.3% reliés à la procédure d'injection intra-tumorale. Dix décès liés au traitement ont été rapportés dont 4 liés à la RT, 1 potentiellement lié à l'injection de nanoparticules, les autres décès étant rattachée à la tumeur ou à la décompensation de comorbidités. Le taux de réponse objective était égal à 82% (33/40 patients évaluables). Ces résultats sont suffisamment intéressants pour justifier d'une poursuite du développement du NBTXR3 dans le cadre d'essais randomisés avec des patients sélectionnés.

Esma SAADA
Oncologie Médicale
Centre Antoine Lacassagne, NICE

Contact :
esma.saada-bouzid@nice.unicancer.fr

Références :

1-Ma BY et al. JCO 2017, 36 :1412-1418.
2-Hsu C et al, JCO 2017, 35 : 4050-4056.
3-Wang F et al, JCO 2021, 39 :704-712.

PROCHAIN RDV

La prochaine réunion semestrielle est prévue
les 16 et 17 Décembre 2021
en présentiel à Gustave Roussy.

ESSAI REACH

JEAN BOURHIS

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

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

L'étude REACH a été fermée aux inclusions juste après l'été 2020 et les premiers résultats présentés à l'ESMO 2021. Un grand MERCI à tous les investigateurs pour cette incroyable dynamique qui a permis de réaliser cette étude dans un temps record !

REACH est un essai randomisé qui compare l'association avelumab-cetuximab-radiothérapie aux standards de traitement pour les cancers localement avancés des VADS. La randomisation s'est faite dans deux cohortes distinctes selon le schéma ci-joint **(figure 1) :**

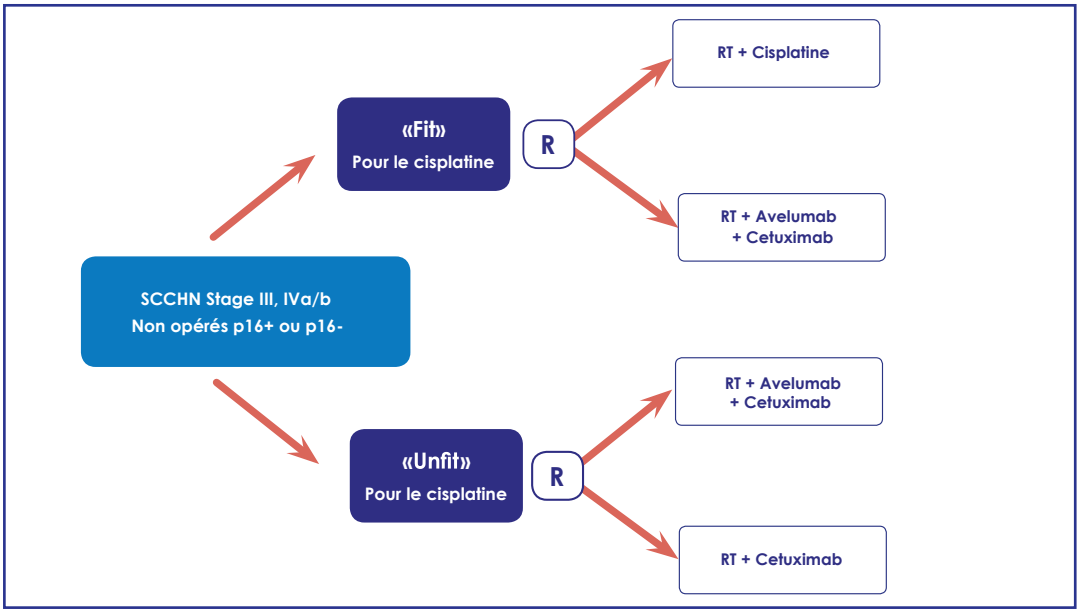


Figure 1 : design de l'essai REACH.

Les résultats complets seront présentés à la réunion Intergroupe de décembre 2021.
Pour la cohorte *Unfit*, les premiers résultats (ESMO 2021) montrent un effet favorable de l'addition de l'avelumab, sans toutefois atteindre la significativité statistique **(figure 2)**.

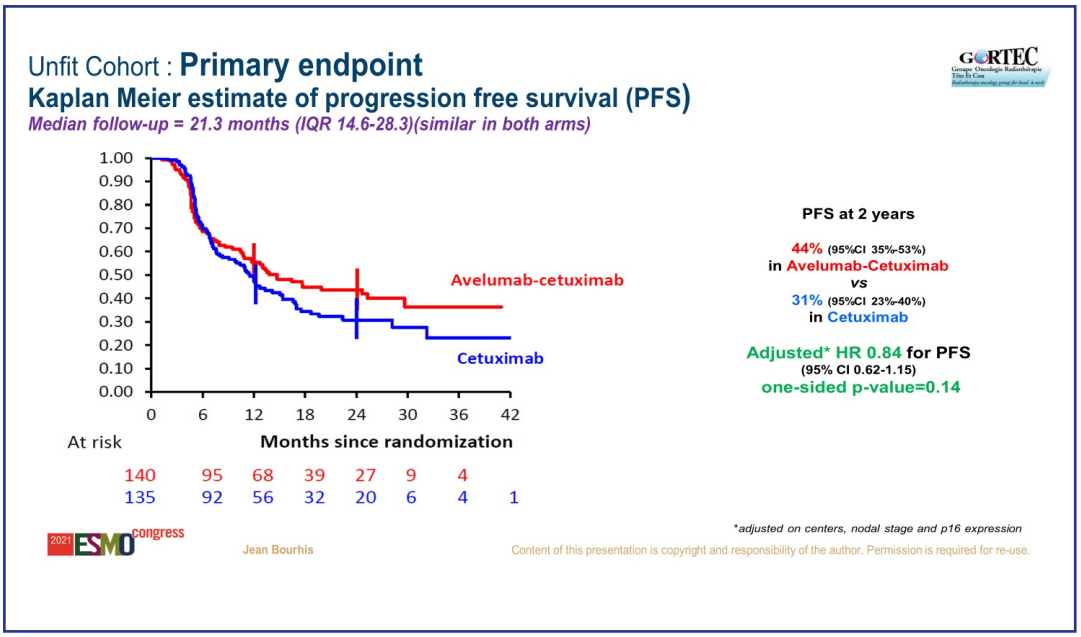


Figure 2 : PFS de la cohorte *Unfit* de l'essai REACH.

Pour la cohorte *Fit,* le nombre d'évènement n'est pas atteint et les résultats préliminaires résumés ci-dessous **(figure 3)**.

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

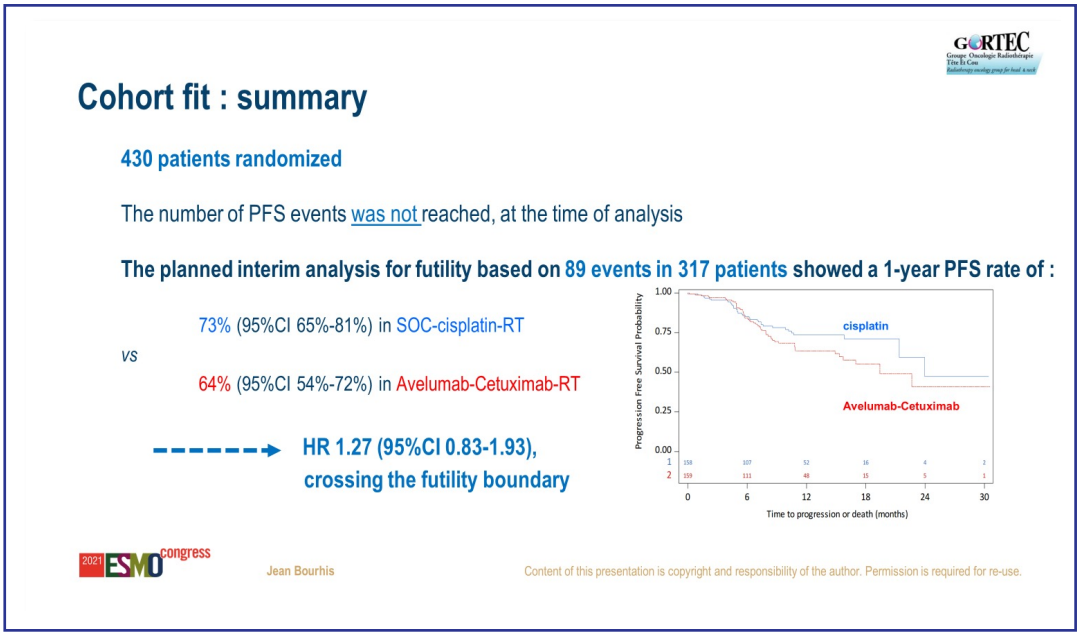


Figure 3 : PFS de la cohorte fit de l'essai REACH.

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

Les Investigateurs Principaux sont le Dr Yungan Tao et le Dr YS Sun, le Pr Guigay ; la coordination globale de l'étude est assurée par le Pr J Bourhis et la coordination statistique par le Dr Anne Aupérin.

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

STEREO-POST-OP

MICHEL LAPEYRE
JULIAN BIAU

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

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

Le schéma de l'étude est résumé dans la **figure 4**.

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

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

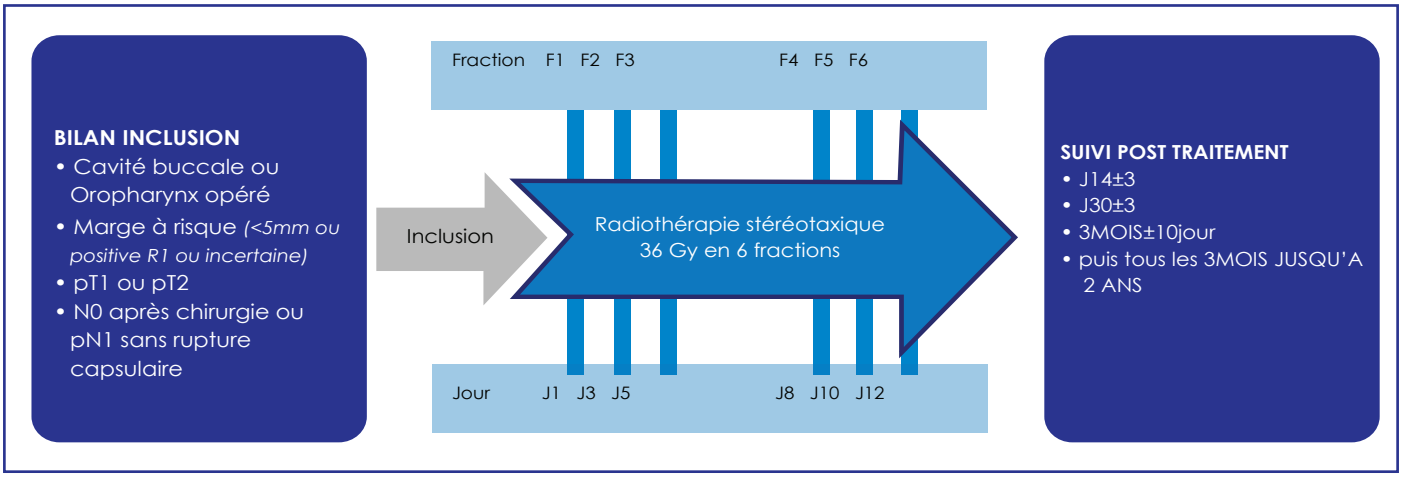


Figure 4 : schéma de l'essai STEREO POSTOP.

la survie globale, la qualité de vie des patients, l'impact nutritionnel (poids et sonde d'alimentation), la toxicité aigüe (grade ≥ 3 survenant pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement) et de déterminer les facteurs cliniques et dosimétriques prédictifs de toxicité.

L'ensemble des 90 patients prévus ont déjà été inclus en août 2021. Nous remercions chaleureusement l'ensemble des investigateurs !

Nous allons préparer une première publication concernant les effets aigus notamment en attendant les résultats de l'objectif principal d'ici 2 ans.

Michel LAPEYRE, Julian BIAU
Oncologie Radiothérapie, Clermont-Ferrand
Contacts: **julian.biau@clermont.unicancer.fr** ; **michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr**

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

ÉTUDE SALTORL

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

1. Yoann POINTREAU
Oncologie Radiothérapie
Coordonnateur journal GORTEC
Centre Jean Bernard
Clinique Victor Hugo
72000 Le Mans
Service de radiothérapie,
Centre de Cancérologie
Henry S. Kaplan CHU
de Tours, 37000 Tours

Contact :
pointr_y@yahoo.fr

2. Frédéric ROLLAND
Oncologie Médicale
Institut de Cancérologie
de l'Ouest /
Gaudducheau Nantes

3. Gilles CALAIS
Oncologie Radiothérapie
Service de radiothérapie,
Centre de Cancérologie
Henry S. Kaplan CHU
de Tours, 37000 Tours

4. Olivier MALARD
Chirurgie Cervico-Faciale
CHU Nantes

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF *versus* TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMPLIN (TPF suivi de radiothérapie potentialisée par cisplatine *versus* 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 a lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTORL.

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résécables, sans métastases à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une (pharyngo)laryngectomie totale. Les patients peuvent avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1.

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

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

L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec 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 5.**

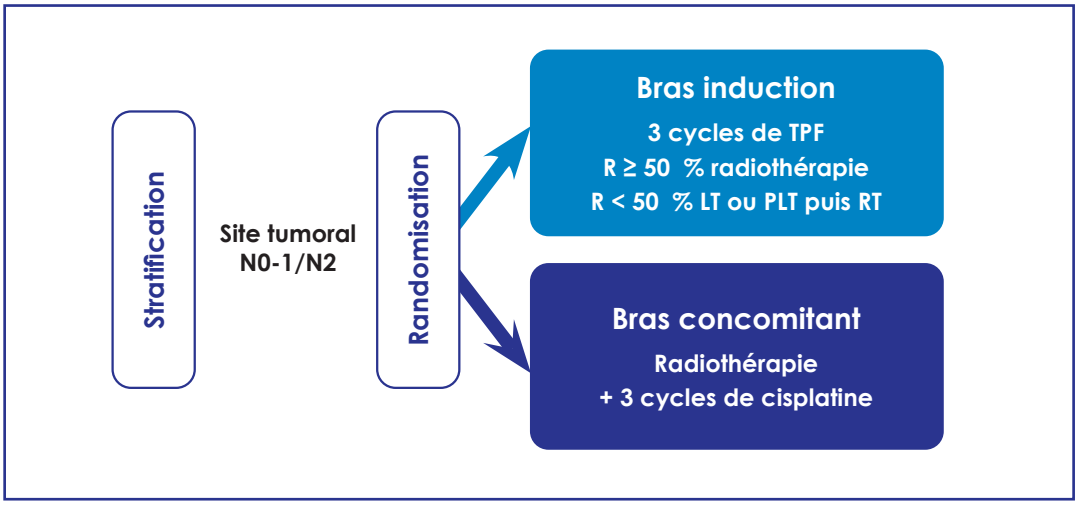


Figure 5 : design de l'essai SALTORL.

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

Les inclusions sont effectives dans plusieurs centres **(figure 6)** avec un démarrage plus lent que prévu mais avec un rythme de croisière atteint bien qu'insuffisant ; conduisant à un total de 216 patients inclus en juin 2021. Nous allons atteindre la moitié des inclusions…

Les inclusions ont un objectif de 9 à 10 patients par mois ! Nous avons encore du retard mais si chacun des centres inclut un patient tous les 3 mois, l'étude peut être terminée dans 2 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.

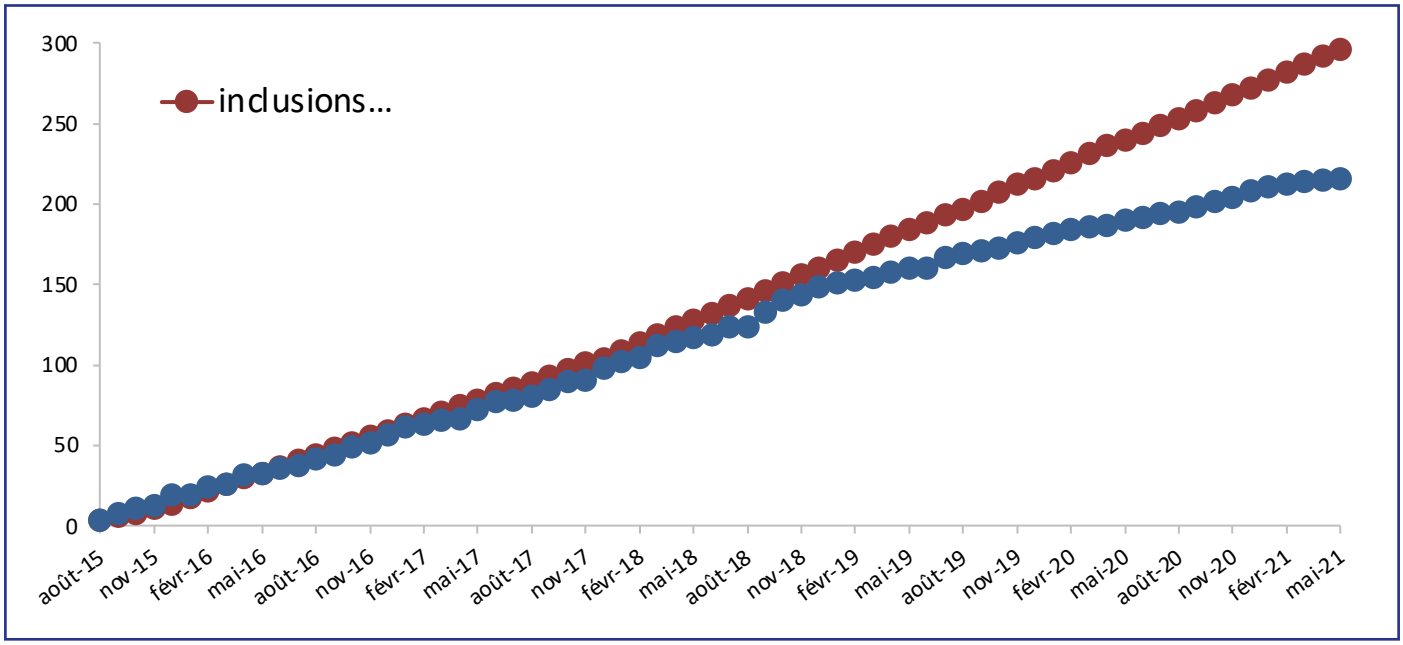


Figure 6 : inclusions dans l'essai SALTORL en juin 2021.

NIVO POST-OP

MORBIZE JULIERON, YUNGAN TAO, JEAN BOURHIS

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

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

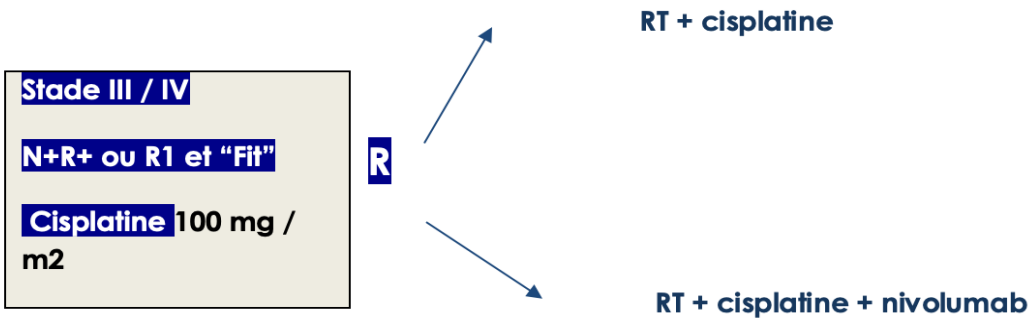
Une étude en co-promotion GORTEC-Unicancer

Rationnel

L'hypothèse est que l'association nivolumab-cisplatine-RT sera supérieure au standard actuel cisplatine-RT chez les patients à haut risque de rechute après chirurgie. Le nivolumab est un anticorps anti-PD1 actif chez les patients avec rechute ou métastase et son intérêt potentiel en adjuvant après chirurgie reste une question clé, qui fait de l'étude NIVO POST-OP une étude tout à fait unique.

Critères d'inclusion

Les critères retenus permettent d'inclure les patients présentant un carcinome localement avancé des VADS opéré avec N+R+ et/ou R1 et qui peuvent recevoir du cisplatine à 100 mg/m2 x 3 cycles. Pour les patients p16+, seuls les T3 ou T4 peuvent être inclus.



Quatre pays participent à l'étude (France, Espagne, Belgique, Suisse), la Pologne ainsi que la Grèce vont être ouverts prochainement.

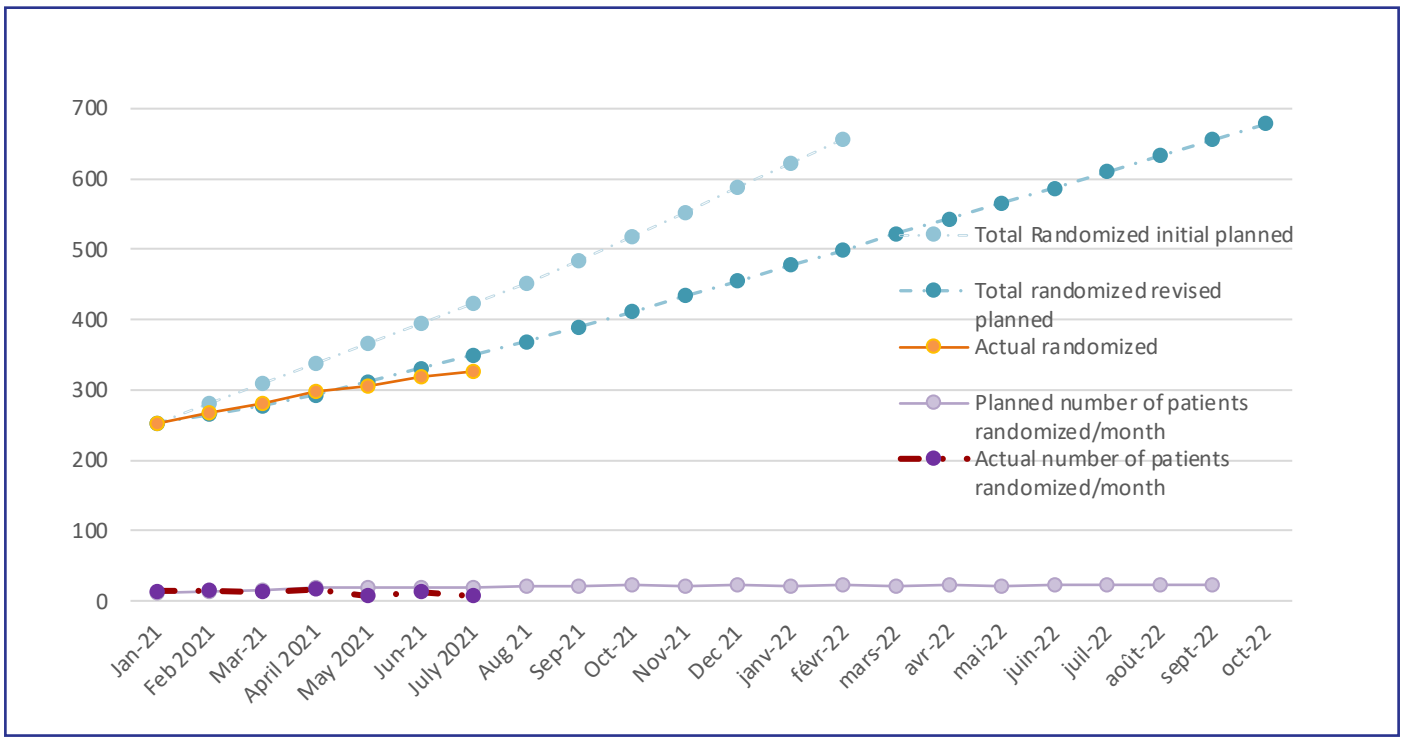


Figure 5 : Inclusion de l'essai NIVO POSTOP.

Toutes nos félicitations et un très grand merci à tous les investigateurs et aux équipes des 60 centres qui ont participé à l'inclusion des 330 premiers patients **(figure 7)** et un grand bravo à l'IGR (Dr Tao et Dr Even), Strasbourg (Dr Borel), Lille (Dr Julieron et Dr Liem) et Nice (Dr Saada et Pr Guigay) qui caracolent en tête des recrutements !

Les Investigateurs Principaux sont le Dr YG Tao et le Dr M Julieron ; la coordination de l'étude est assurée par le Pr J. Bourhis pour le GORTEC, Pr J Guigay pour Unicancer, Pr Mesia (Spain), Pr A Psyrri (Greece), Pr JP Machiels (Belgium), Pr J Kaźmierska (Poland) et la coordination statistique par le Dr A Aupérin avec un data management effectué au GORTEC par P Adam

Morbize JULIERON
Département de chirurgie, Lille

Yungan TAO
Oncologie Radiothérapie, Gustave Roussy

Jean BOURHIS
Oncologie Radiothérapie, Lausanne

Contacts :
m-julieron@o-lambret.fr
jean.bourhis@chuv.ch
yungan.tao@gustaveroussy.fr

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

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 (SBRT) des oligométastases en fait partie. Plusieurs études multi-organes randomisées de radiothérapie stéréotaxique ont montré un bénéfice en survie ces deux dernières années mais comportent trop peu de patients atteints de cancers ORL. Or, cette thématique reste totalement d'actualité, même avec l'immunothérapie et la publication de COMET.

"Oligometastatic Disease Management: Finding the Sweet Spot "par Vermorken et al 2021 = "SABR/SBRT has emerged as a viable alternative... Aggressive treatment of synchronous metastases early in the disease course should be weighed against the risk of futile interventions in a disease with already multimetastatic microscopic dissemination. "

"Dissemination patterns and chronology of distant metastasis affect survival of patients with head and neck squamous cell carcinoma" par l'équipe de Rotterdam 2021: 35% d'oligométastases parmi les patients métastatiques ORL ==> ça existe!

==> **L'essai randomisé OMET** répond à un besoin spécifique en posant la question **d'omettre la chimiothérapie** en utilisant la SBRT en cas d'oligométastases afin de préserver la qualité de vie des patients atteints de cancer ORL, généralement déjà multi traités et fragiles **(figure 8)**. 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.

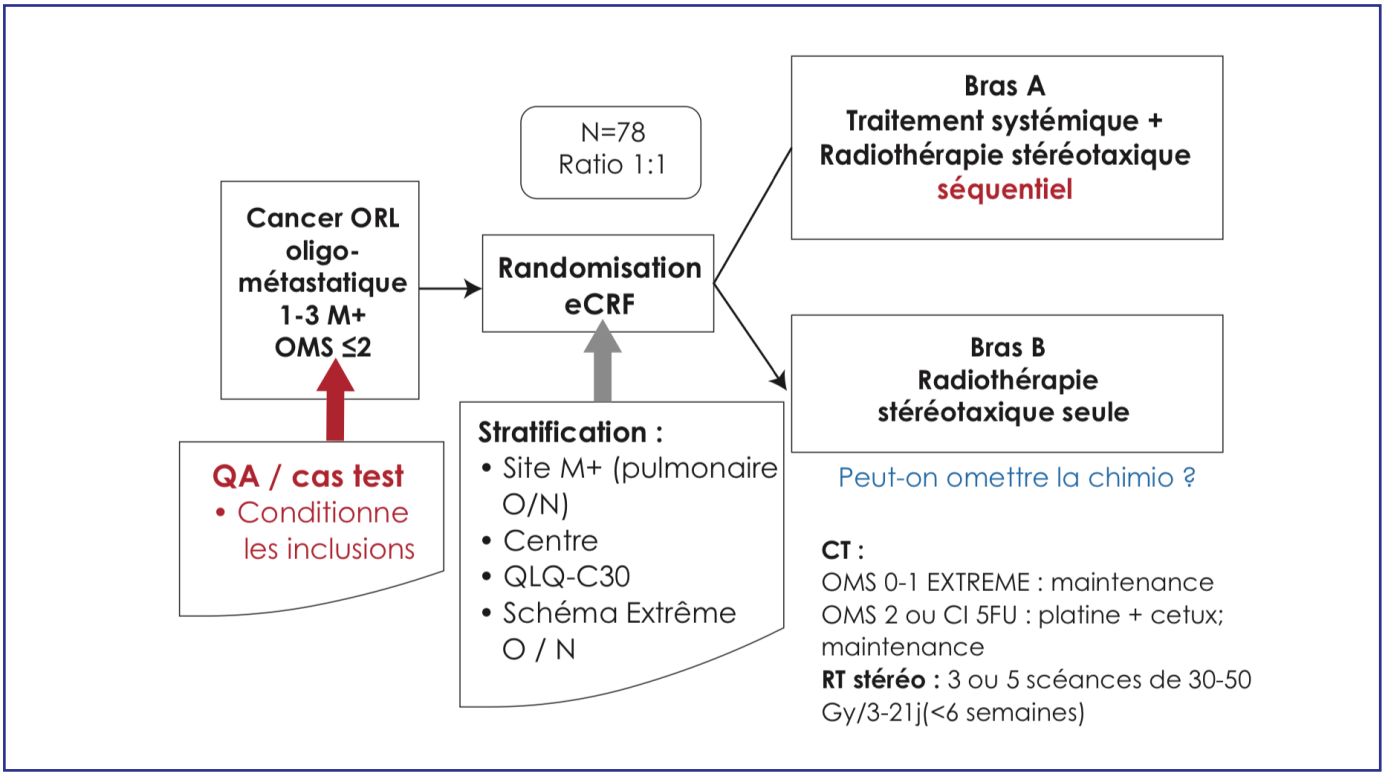


Figure 8 : design de l'essai OMET.

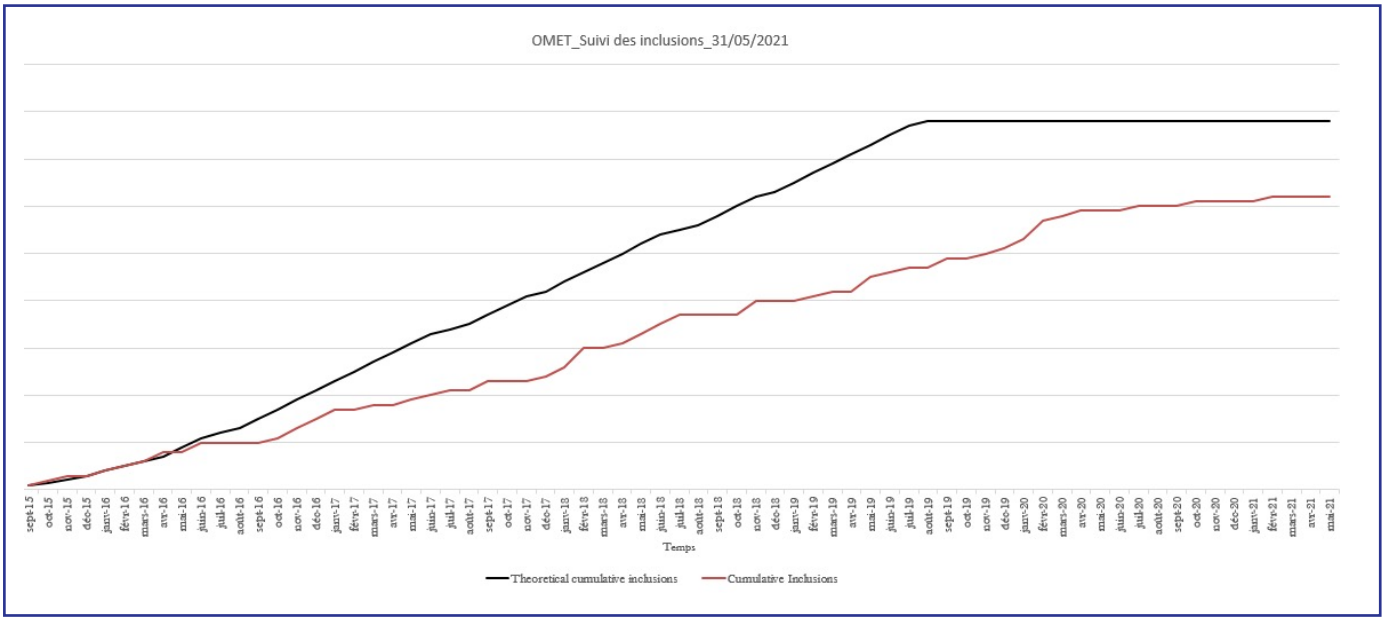
Dans le bras A, la SBRT débute à C1J21 (+7 jours, soit C1J28 max.). Le cycle 2 est prévu entre 15 et 30 jours après la SBRT. Le cetuximab n'est pas administré durant la SBRT. Au total, 3-6 cycles sont administrés, suivis d'une maintenance par cetuximab (250 mg/m² hebdomadaire ou 500 mg/m² bi-mensuel).

Il est ainsi essentiel de réaliser LES QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE (QLQC30, H&N35 et EQ-5D) à :

inclusion (Bras A & B) ;
fin des cycles 2, 4, 6 (Bras A) ;
toutes les 12 semaines pendant la maintenance (Bras A) ;
15 jours post traitement (Bras A & B) ;
3 mois post traitement (Bras A & B) ;
puis tous les 3 mois pendant 1 an (Bras A & B) :
Calendrier à respecter même après progression ;
Si questionnaires non faits, merci de les rattraper au fil de l'eau.

(Figures 9 et 10) :

Figure 9 : nombre d'inclusions au 31/05/2021 : encore 16 patients à inclure.



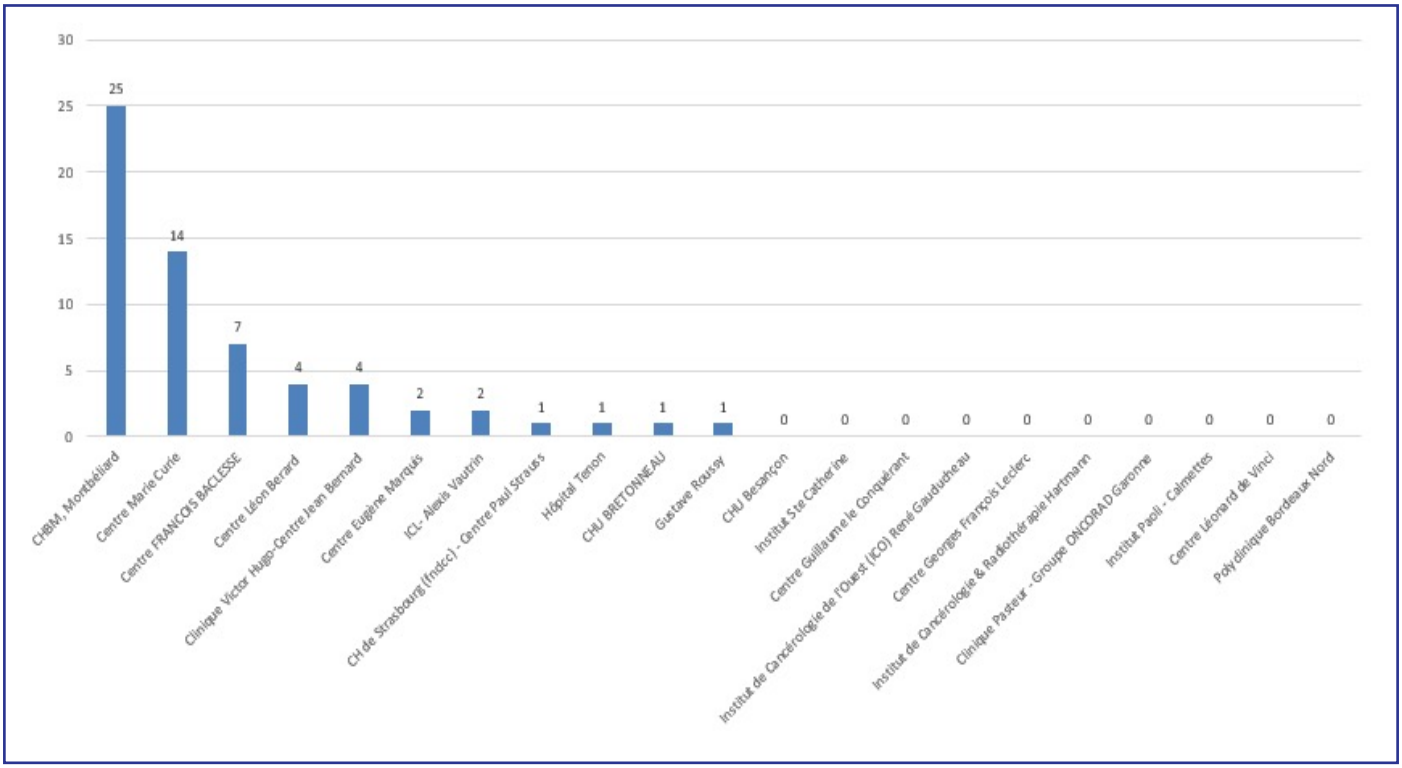


Figure10 : 11 centres actifs pour les 62 inclusions.

! Analyse intermédiaire en cours
Merci de récupérer les QoL et remplir les eCRF avec les événements carcinologiques et les toxicités.

! Étude dosimétrique des cas réels en cours
Merci de poster les DICOM-RT de tous les patients sur la plateforme GORTEC avec la fiche de données techniques.

Un grand merci à tous de poursuivre vos efforts et de continuer à inclure : **OMET a 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

SANTAL

FR FERRAND[1], JULIETTE THARIAT[2]

1. François Régis FERRAND
Oncologie médicale

2. Juliette THARIAT
Oncologie Radiothérapie
Centre François
Baclesse Caen

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

SANTAL est un essai de phase III randomisé international du REFCOR et de l'Intergroupe ORL, promu par le GORTEC, soutenu par l'INCa – IRCI (International Rare Cancer Initiative) et CORasso (association de patients) pour des tumeurs ORL "rares", **les carcinomes (non épidermoïdes) des sinus et glandes salivaires (figure 11).**

SANTAL évalue l'impact d'une **potentialisation par cisplatine** (J1, J22, J43) de la radiothérapie sur la **survie sans progression** chez des patients à **haut risque de rechute locorégionale.**

Le risque de rechute prend en compte les facteurs histopronostiques classiques (résection R1, N+, T4, emboles, engainements) ET les spécificités de ces carcinomes (grade, caractère solide adénoïdes kystiques).

La cohorte principale concerne les patients opérés ; les patients non opérables sont dans une cohorte indépendante **(figure 11).**

SANTAL permet de traiter en protons (strate IMRT ou protons).

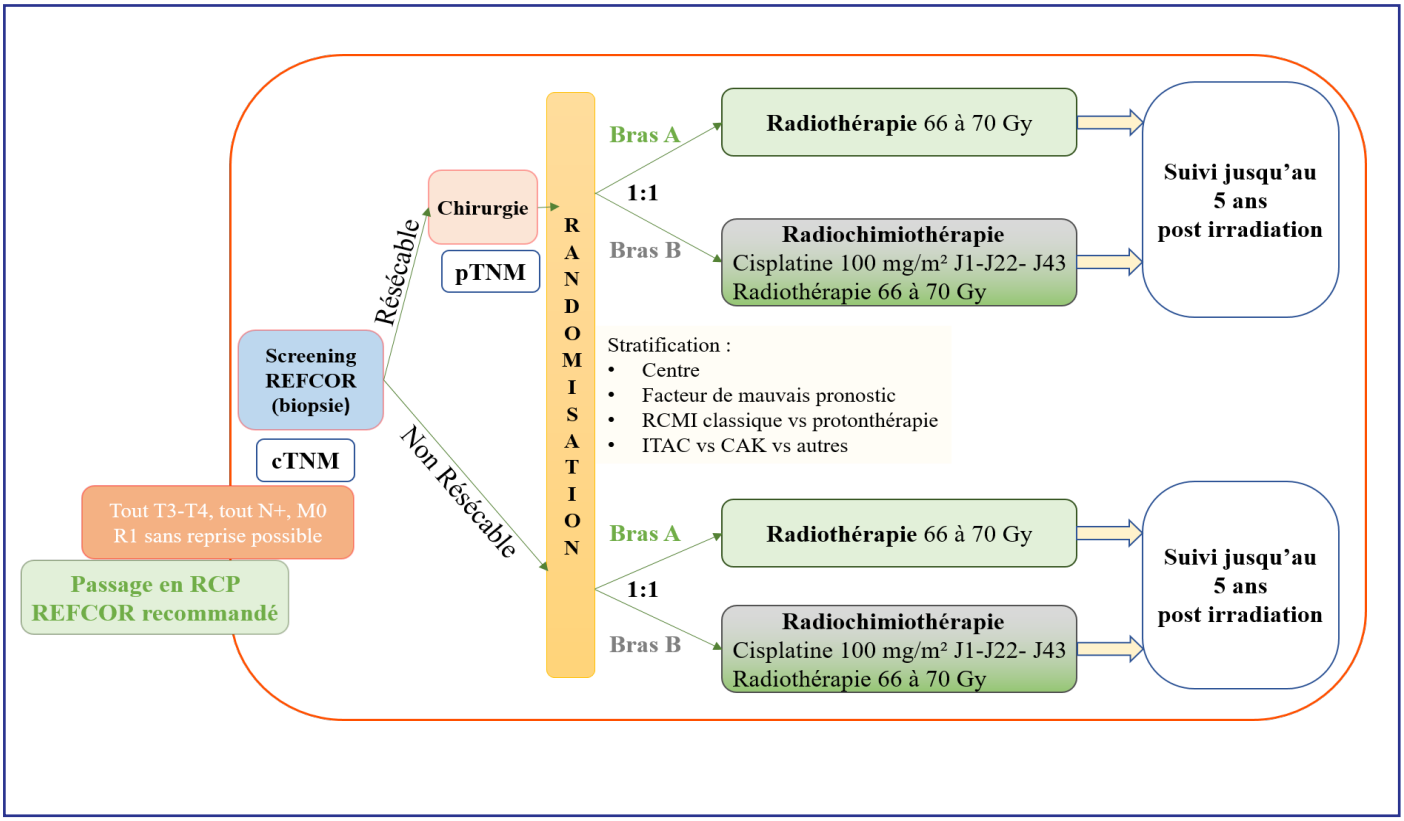


Figure11 : design de l'essai SANTAL.

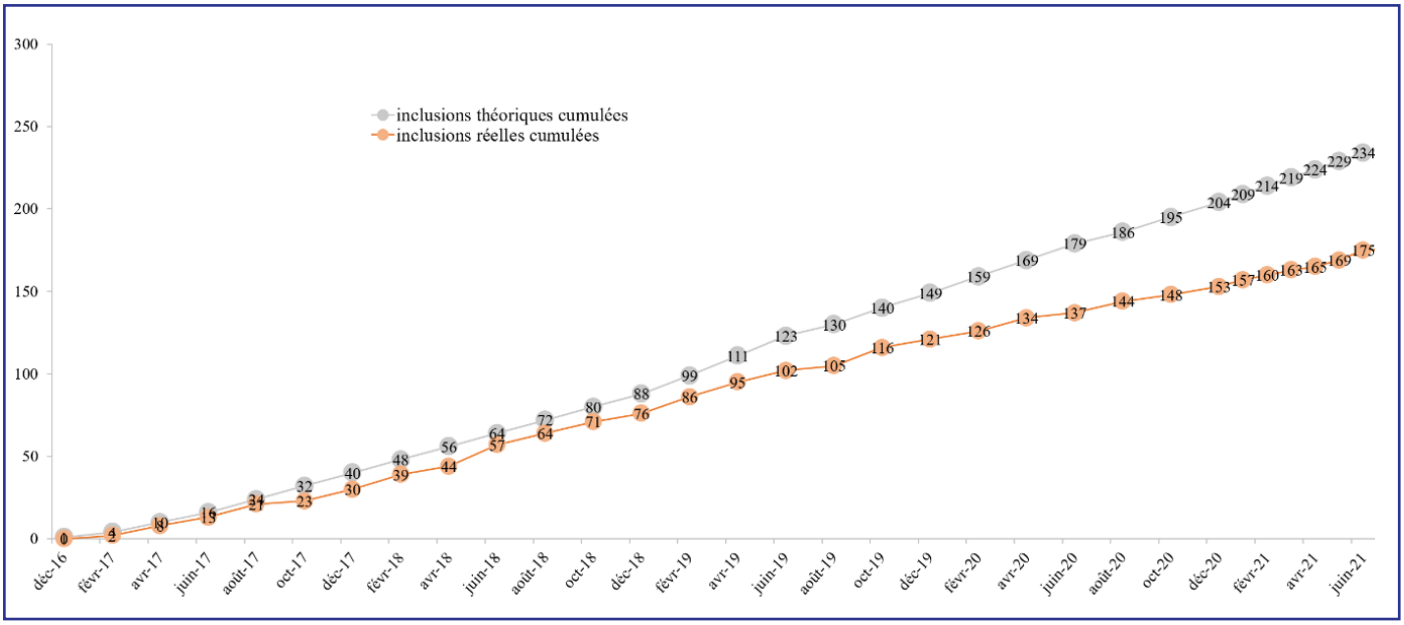


Figure12 : inclusions de l'étude SANTAL.

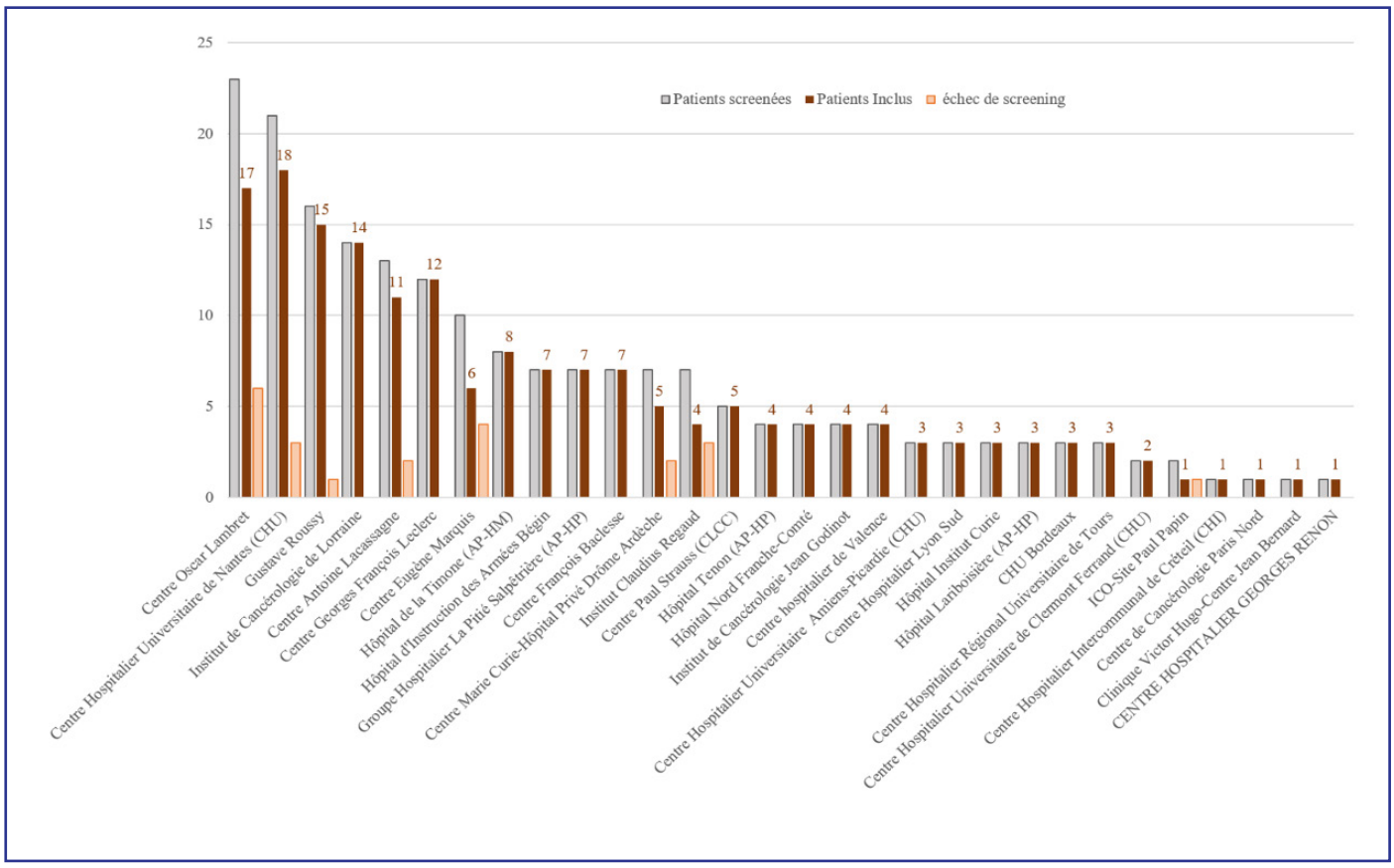


Figure13 :patients screenés, inclus et en échec de screening, par centre.

MERCI : 175 patients au total (163 patients opérés sur les 260 prévus) pour 30 centres actifs **(figures 12 et 13). INCLUEZ.** N'hésitez pas à nous solliciter pour toute **question. Nous vous répondons dans la journée.**

À NOS AMIS CHIRURGIENS : le délai maximal souhaité est de 8 semaines entre chirurgie et radiothérapie.
Aidez-nous svp en référant les patients en consultation de radiothérapie le plus tôt possible.
Même avant la chirurgie ou au décours immédiat (la radiothérapie sera ainsi planifiée et le radiothérapeute vérifiera la cicatrisation avant d'irradier).
Même avant RCP définitive.

ET
Nous vous encourageons à discuter votre dossier à la **RCP REFCOR** bi-mensuelle ouverte à tous.
Étude « radiosensibilité des tissus sains » (partenariat Néolys) Simplifiée
un prélèvement sanguin avant traitement ou + de 6 mois après le traitement.

Qualité de vie
QLQ-C30 et H&N35 à l'inclusion, au début et en fin de traitement, puis au cours du suivi (tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois), y compris a progression.
Schémas anatomopathologiques pour les tumeurs naso-sinusiennes
Compte-rendu opératoire et histologique avec cartographie histochirurgicale précise en cas de chirurgie endoscopique endonasale : très utile aux radiothérapeutes pour définir les volumes cibles.
DICOM RT : c'est maintenant ! Téléchargez svp les dosimétries des patients inclus.
Bienvenue aux patients et à nos collègues Belges.

Contacts :
Oncologie médicale François-Régis FERRAND :
francoisregisferrand@gmail.com
Radiothérapie : Juliette THARIAT
juliette.thariat@gortec.fr

ADJORL1

J. GUERLAIN,
C. EVEN,
F. JANOT

ADJORL1 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 récidive à 2 ans après chirurgie de rattrapage, définie comme l'intervalle de temps entre le début de l'immunothérapie et une récidive locorégionale 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 récidives précoces correspondant à la cohorte 1bis), et la cohorte 2 qui inclura 70 patients qui recevront une bithérapie nivolumab + ipilimumab (dont 15 récidives 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 récidive 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 : récidive « à risque », c'est-à-dire cliniquement infiltrante, et/ou associée à une récidive ganglionnaire et/ou signes histologiques de gravité ; chirurgie en territoire irradiée, macroscopiquement suffisante, avec cicatrisation suffisante pour commencer un traitement adjuvant 6 à 10 semaines après la chirurgie ; absence de séquelles majeures liées à la première irradiation, état général compatible avec une réirradiation. La survie de ces patients sera comparée à la survie obtenue dans les essais de réirradiation post opératoire (n=55, cohorte 1 et 2) ;
d'autre part seront aussi évalués les patients opérés en situation de récidive 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 1bis et 2 bis).

Les inclusions de la cohorte 1 se sont terminées en mars 2020 et celles de la cohorte 1bis depuis mars 2021.

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 données de *safety* de la CA209651 (nivolumab+ipilimumab *vs.* Extreme en première ligne).

L'objectif serait d'ouvrir cette deuxième cohorte fin 2021.

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

REWRITe

Joel CASTELLI [1]

(RadiothErapy Without pRophylactic neck IrradiaTion in Head and Neck Cancer)

L'essai REWRITe est un essai de phase II visant à évaluer le contrôle régional (cervical) d'un traitement par durvalumab associé à une radiothérapie du site tumoral et du 1er relais ganglionnaire (sans irradiation prophylactique cervicale) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou sans atteinte majeure au niveau ganglionnaire.

Il introduit un véritable changement conceptuel.
En effet, de larges volumes d'irradiation prophylactique sont utilisés dans la prise en charge des cancers ORL, alors que la grande majorité des récidives dans les carcinomes de la tête et du cou traités par RT se produisent dans > 90% des cas dans la zone à forte dose.

Il est intéressant de noter que dans d'autres types de cancers lymphophiles tels que le lymphome ou le cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) présentant un risque élevé d'envahissement ganglionnaire microscopique, il a été démontré que l'absence d'irradiation prophylactique ganglionnaire n'influençait pas la réponse au traitement.

Ces grands volumes d'irradiation sont par ailleurs à l'origine d'une augmentation de la toxicité et d'une diminution de la réponse immunitaire. Dans le même temps, le blocage de l'interaction PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 peut réactiver la surveillance immunitaire et susciter une activité antitumorale, comme le suggèrent les principaux signes d'activités cliniques récemment observées pour le SCCHN en rechute/ métastatique utilisant plusieurs anticorps qui bloquent la voie PD1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab ...). Ceci suggère qu'un traitement sans irradiation prophylactique associé à une immunothérapie pourrait être sûre et ne pas générer de risque substantiel pour les patients.

L'hypothèse de l'étude est que l''association du durvalumab à une RT limitée au site tumoral et au premier

1. Joel CASTELLI
Oncologie Radiothérapie, RENNES

Contact :
j.castelli@rennes.unicancer.fr

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 14.**

Cette étude multicentrique monobras de phase II inclura 57 patients avec un SCCHN T1-T4, N0 à N2b (homolatéral, purement radiologique), 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 fragilité (âge, PS, ou comorbidité) pouvant rendre difficile une irradiation grand champ, une lésion T1-T4 N0-N2b radiologique.
À ce jour, 30 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.

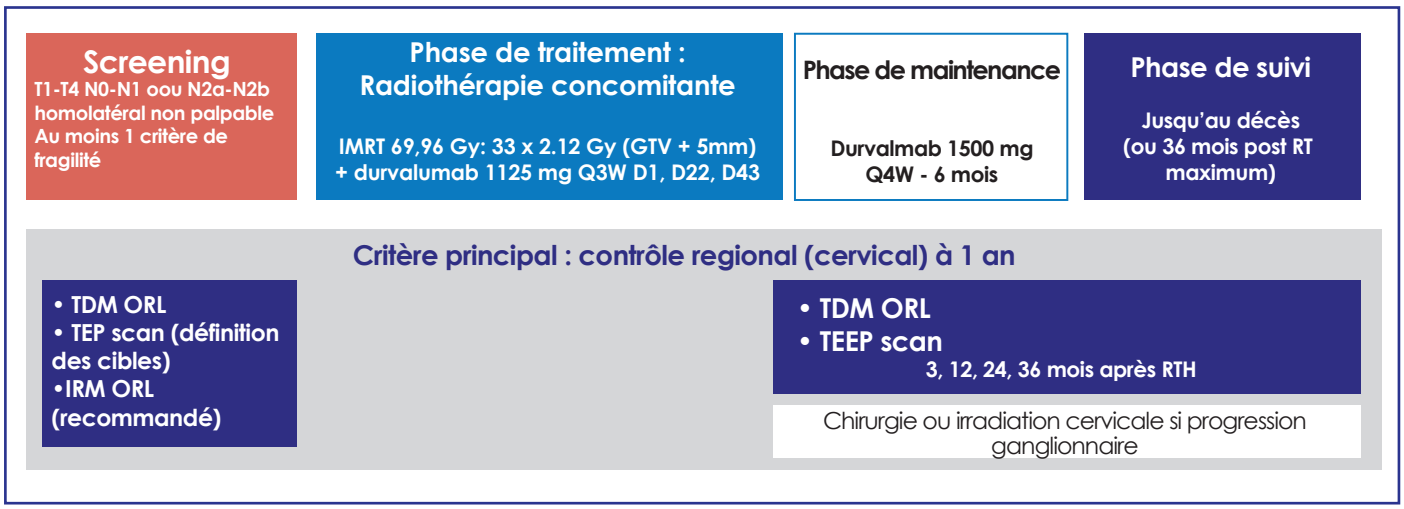


Figure14 : schéma de l'étude REWRITE.

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.

Joël CASTELLI
Oncologie Radiothérapie, RENNES
Contact : **j.castelli@rennes.unicancer.fr**

FRAIL IMMUNE

J. FAYETTE[1]

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

Schéma
Carbo AUC2 et paclitaxel 80 mg/m² J1 J8 J15, 4 cycles de 28 jours.
Durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines, 1 an.

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

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

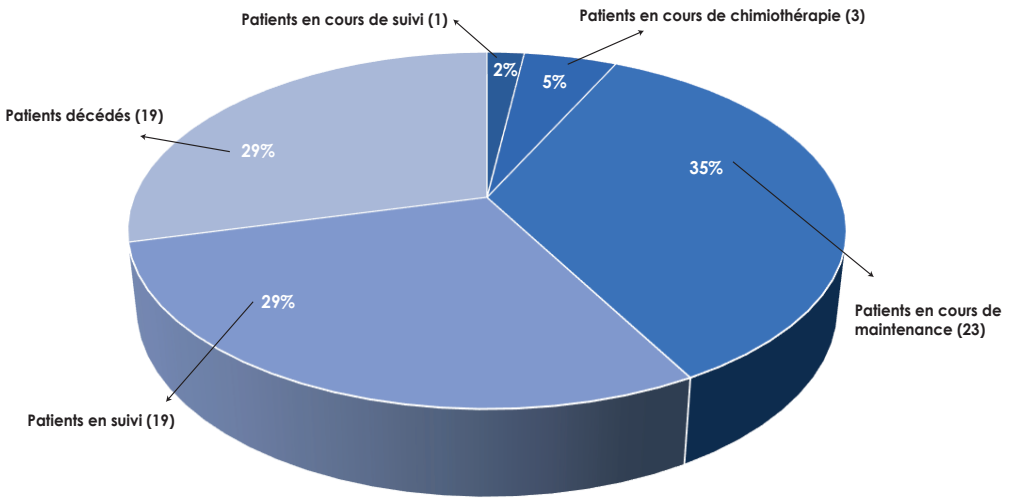
Ouverture en mai 2019. Recrutement de la cohorte 1 terminée en mars 2021 **(figure 15)**.

À la suite des résultats négatifs de KETSREL, AstraZeneca a réfléchi à suspendre l'essai mais celui-ci est finalement poursuivi et AstraZeneca nous soutient pour environ 6 à 9 mois supplémentaires.

L'ASNM a donné son autorisation pour l'ouverture de la cohorte des patients PS2 devant l'absence de signal de toxicité observé dans la cohorte 1 et des résultats prometteurs.

Jérôme FAYETTE
Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, LYON
Contact: **jerome.fayette@lyon.unicancer.fr**

Statut patient au 14/06/2021



La plupart des patients sont actuellement en cours de maintenance ou en suivis.

Figure 15 : inclusions dans l'étude FRAIL-IMMUNE.

TORPHYNX

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 récidive, 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 7ème 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 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'emboles 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 16**.

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

Contact :
Philippe.gorphe@gustaveroussy.fr

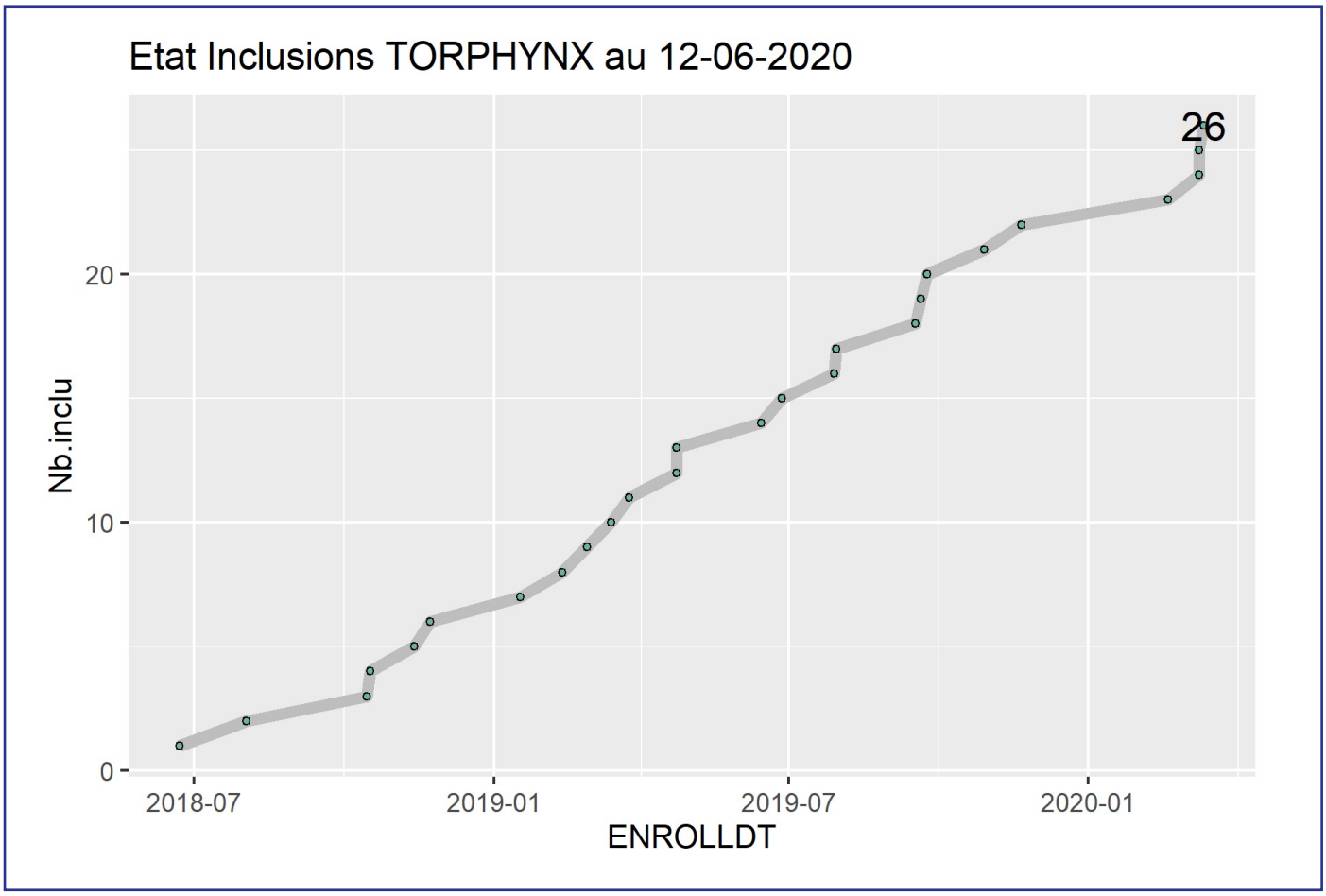


Figure 16 : état d'inclusions au 12 juin 2020.

IMMUQ

ANTOINE MOYA-PLANA

IMMUQ est un essai multicentrique de phase II 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 récidive 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. a

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.

Les inclusions sont en cours.

Antoine MOYA-PLANA,
Département de Carcinologie Cervico-Faciale, Gustave Roussy, Villejuif.
Contact : **antoine.moya-plana@gustaveroussy.fr**

IMMUNE BOOST ET PATHOS

H. MIRGHANI[1],
P. BLANCHARD[2]
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.

PATHOS

L'essai PATHOS (NCT02215265) est une étude de phase III multicentrique dont l'objectif est de démontrer que la déflation des traitements post-opératoires permet d'améliorer la qualité de vie (déglutition) tout en maintenant de bons résultats oncologiques **(figure 17)**. 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 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).

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

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**).

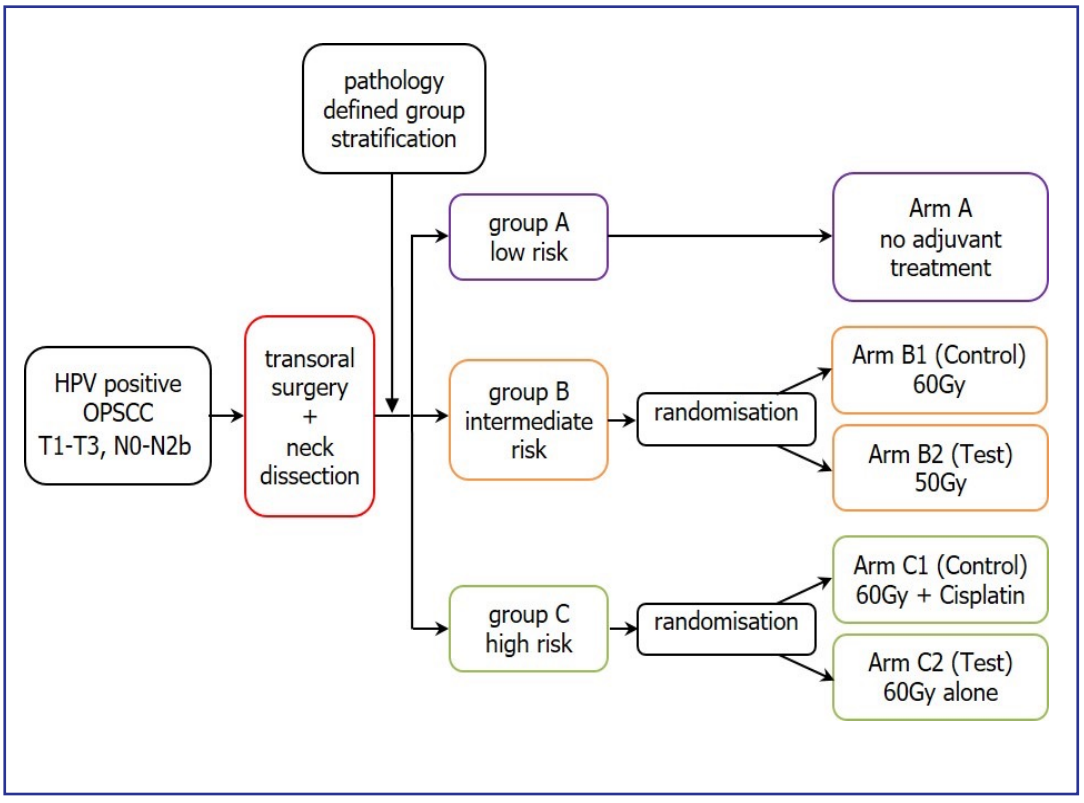


Figure 17 : design de l'essai PATHOS.

IMMUNEBOOST

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**

L'essai IMMUNEBOOST est un essai de phase II 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 1) la tolérance (taux de patients pouvant recevoir les 2 perfusions de nivolumab à 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), 2) la toxicité du nivolumab avant RT-CT et 3) d'améliorer les résultats oncologiques de ce groupe de patients à haut risque de rechute.

Cet essai comporte des études ancillaires fondées 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). Ces études permettront de mieux caractériser les COP HPV-positifs ainsi que la réponse immune (locale et systémique). Elles permettront également d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse au Nivolumab chez des patients jamais traités.
Les principaux critères d'inclusions sont :
- COP p16-positif et ADN HPV-positif ;
- maladie très avancé avancée (T4NxM0, TxN3M0 et TxN2M0*) indépendamment du tabagisme ;
- maladie moins avancée T1-3N1M0 et T3N0M0 si tabagisme > 10 paquets années (actif ou sevré).

Dans cette étude 62 patients atteints d'un COP HPV-induits à haut risque d'échec oncologique ont été recrutés, dans 11 centres en France. Ils ont été randomisés 2/1 **(figure 18)** entre un groupe témoin (RT-CT d'emblée, n=20) et un groupe expérimental (2 perfusions de nivolumab avant RT-CT, n=41).

Le dernier patient a été randomisé le 20/9/2021. L'objectif est de présenter en 2022 les premiers résultats de toxicité, voire le critère de jugement principal, dans la mesure où il s'agit d'un critère assez précoce à obtenir. Un suivi prolongé et des analyses ancillaires sont prévues.

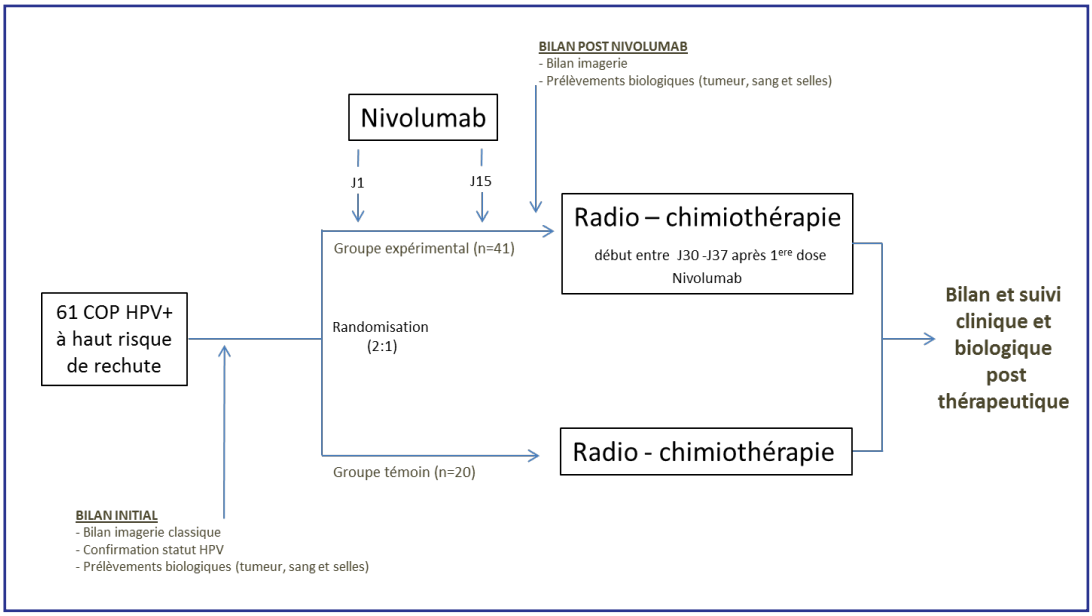


Figure 18 : design de l'essai IMMUNEBOOST.

TPFM

JÉRÔME FAYETTE

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 docetaxel 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 est 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 entrainé 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 II de Fleming à 1 étape.

π : probabilité de réponses objectives sans toxicité entrainant l'arrêt du traitement à 8 semaines. π0 = 60 %; π1 = 75 % ; alpha 5 % ; puissance 80 % :

61 patients dans le bras expérimental pour rejeter l'hypothèse nulle H0. Soixante-six 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.

Ouverture en février 2021. En mai 2021, déjà 19 patients inclus pour une théorie de 8. Merci à tous pour votre implication dans ce recrutement dynamique. À poursuivre.

Jérôme FAYETTE
Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, LYON
Contact : **jerome.fayette@lyon.unicancer.fr**

ICING

CHRISTOPHE LETOURNEAU[1]

ORL12 – ICING - Essai de phase II évaluant le traitement bintrafusp alfa, une protéine de fusion bifonctionnelle ciblant le TGF-β et le PD-L1, dans un cadre préopératoire chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou résécable et non traité
Coordonnateurs de l'étude = Dr Caroline Hoffmann et Pr Christophe Le Tourneau
Promoteur = Unicancer

Schéma :

Il s'agit d'une étude de phase II, prospective, non randomisée, multicentrique évaluant l'efficacité du bintrafusp alfa dans un contexte pré-opératoire.

- Cohorte A (43 patients): Carcinome épidermoïde non-oropharyngé, oropharyngé HPV négatif, ou oropharyngé HPV positif et fumeur ≥ 20PA.
- Cohorte B (16 patients): Carcinome épidermoïde oropharyngé HPV positif et non-fumeur ou fumeur < 20PA (ancien ou actif).

Toutes les procédures de l'étude seront strictement similaires entre ces 2 cohortes.

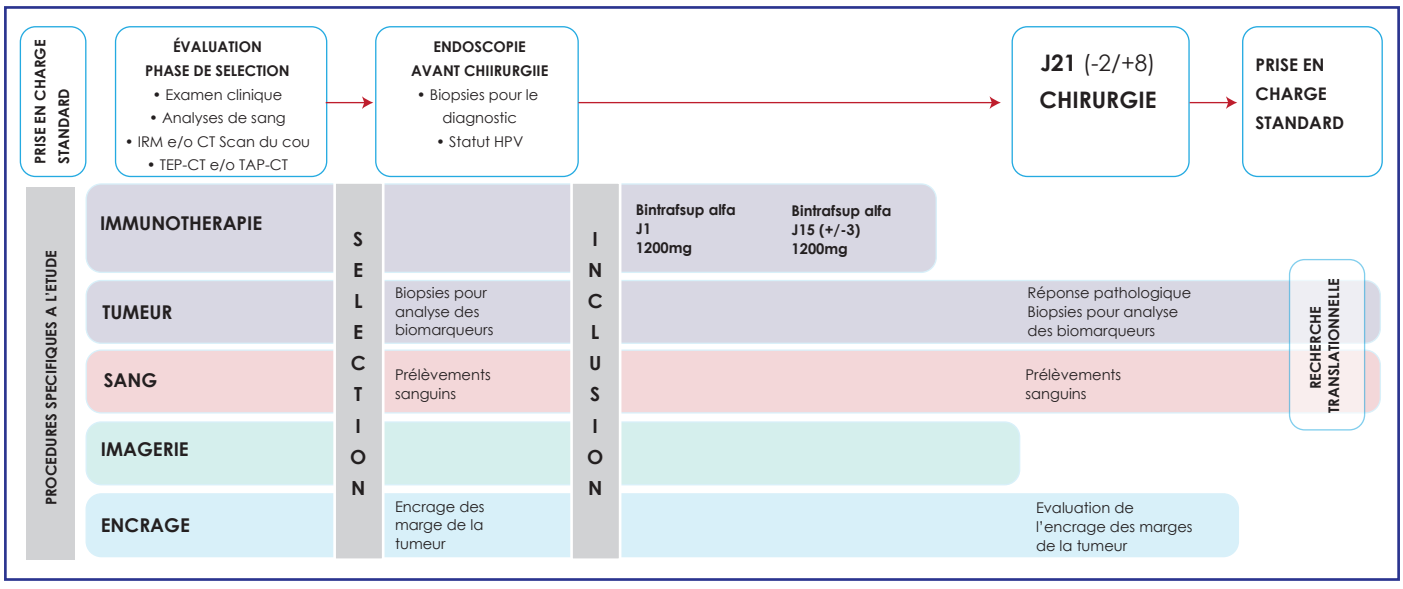
Population cible :

Patients présentant un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, confirmé (histologiquement ou cytologiquement) et jamais traité, avec une indication de chirurgie en première intention.

Les patients avec un diagnostic de carcinome épidermoïde de siège primitif inconnu de la tête et du cou ne seront pas inclus.

Objectifs :

Objectif principal = évaluer l'efficacité du bintrafusp alfa, mesurée par la réponse pathologique (PathR) dans un contexte préopératoire.



Objectifs secondaires =
1/ Évaluer l'efficacité du bintrafusp alfa :

a) la réponse pathologique, en utilisant un seuil alternatif de mort des cellules tumorales par rapport à celui utilisé dans l'objectif principal ;

b) le taux de réponse selon le niveau d'expression de PD-L1 ;

c) le taux de réponse selon le statut HPV dans la cohorte A ;

d) la réponse clinique selon les critères RECIST v1.1 ;

e) taux de survie sans maladie, taux de survie globale, taux de survie sans récidive loco-régionale et taux de survie sans métastase à distance à 12, 18, 24 et 36 mois après la chirurgie ;

2/ Évaluer le profil de tolérance et de sécurité du bintrafusp alfa.

3/ Évaluer l'impact de l'encrage des marges de la tumeur pendant l'endoscopie de la phase de sélection sur les modifications du plan chirurgical potentiellement induites par le rétrécissement de la tumeur pendant le traitement.

Objectif exploratoire = évaluer la pharmacodynamique de biomarqueurs potentiels en comparant des échantillons de sang et de tumeurs avant et après traitement.

Critère de jugement principal :

Taux de réponse pathologique défini comme le pourcentage de nécrose de la tumeur et / ou de réaction des cellules géantes / histolytiques aux débris kératiniques dans ≥ 10% de la surface tumorale.

La mesure de la réponse pathologique sera effectuée sous la responsabilité d'un pathologiste par centre dès que le dernier patient aura subi sa chirurgie (dans un délai d'un mois).

Statistiques :

L'étude prévoit l'inclusion de 59 patients au total :

- 43 patients dans la cohorte A ;
- 16 patients dans la cohorte B.

L'analyse du critère d'évaluation principal, qui est la mesure de la réponse pathologique, se fera sous la responsabilité d'un pathologiste par centre. L'intervalle de confiance à 95% du taux de réponse pathologique sera rapporté pour les deux cohortes de façon indépendante.

Pour la cohorte A, la méthode minimax de Simon à 2 étapes (Simon, 1989) sera utilisée, avec un taux de réponse pathologique inacceptable de 30% ou moins et un taux de réponse pathologique réel hypothétique de 50% ou plus. La taille de l'échantillon a été déterminée en testant l'hypothèse nulle H0 : p ≤30% par rapport à l'alternative H1: p ≥50% à un niveau de signification unilatéral de 0,1 et une puissance de 0,9.

Dans la 1ère étape, 28 patients seront recrutés. Si sept patients (ou moins) présentent une réponse pathologique alors on conclura à l'inefficacité du traitement et les inclusions dans cette cohorte seront arrêtées. Si huit patients ou plus présentent une réponse pathologique, onze patients supplémentaires seront comptabilisés (deuxième étape), ce qui portera le nombre total de patients à n = 39. L'hypothèse nulle de p ≤ 30% sera rejetée et le bintrafusp alfa sera considéré comme efficace si au moins seize patients présentent une réponse pathologique. Pour tenir compte des patients non évaluables (10%), nous inclurons quatre autres patients.

Quarante-trois patients seront inclus dans la cohorte A.

Un schéma en 1 étape sera utilisée pour la cohorte B.

Le recrutement des patients dans chacune des cohortes continuera jusqu'à ce que les règles d'arrêt, ou jusqu'à ce que la taille maximale de l'échantillon soient atteintes. L'estimation de la taille de l'échantillon pour la cohorte B a été complétée en utilisant la méthode IC à 95%.

Autorisations obtenues (ANSM, CPP) :
Autorisation ANSM = 13/05/2020 ;
Avis favorable du CPP = 3107/2020.

Mise en place :

6 centres sur 7 sont ouverts aux inclusions **(figure 19)** ;
1ère mise en place = 22/09/2020.

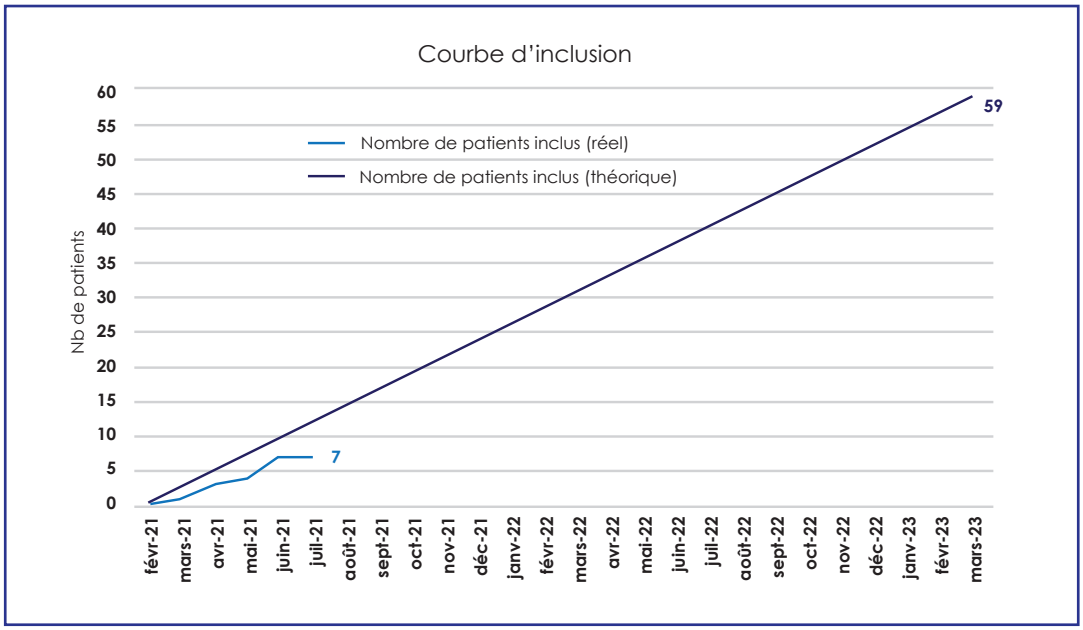


Figure 19 : courbe d'inclusion au 30/07/2021.

PEVOSQ

CHRISTOPHE LETOURNEAU[1]

Étude BASKET de phase 2 évaluant l'efficacité de la combinaison de pembrolizumab et de vorinostat chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde récurrent et/ou métastatique.

Schéma
Étude de phase II, multicentre, ouvert, non randomisée, basket : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines + vorinostat 400 mg /jour.

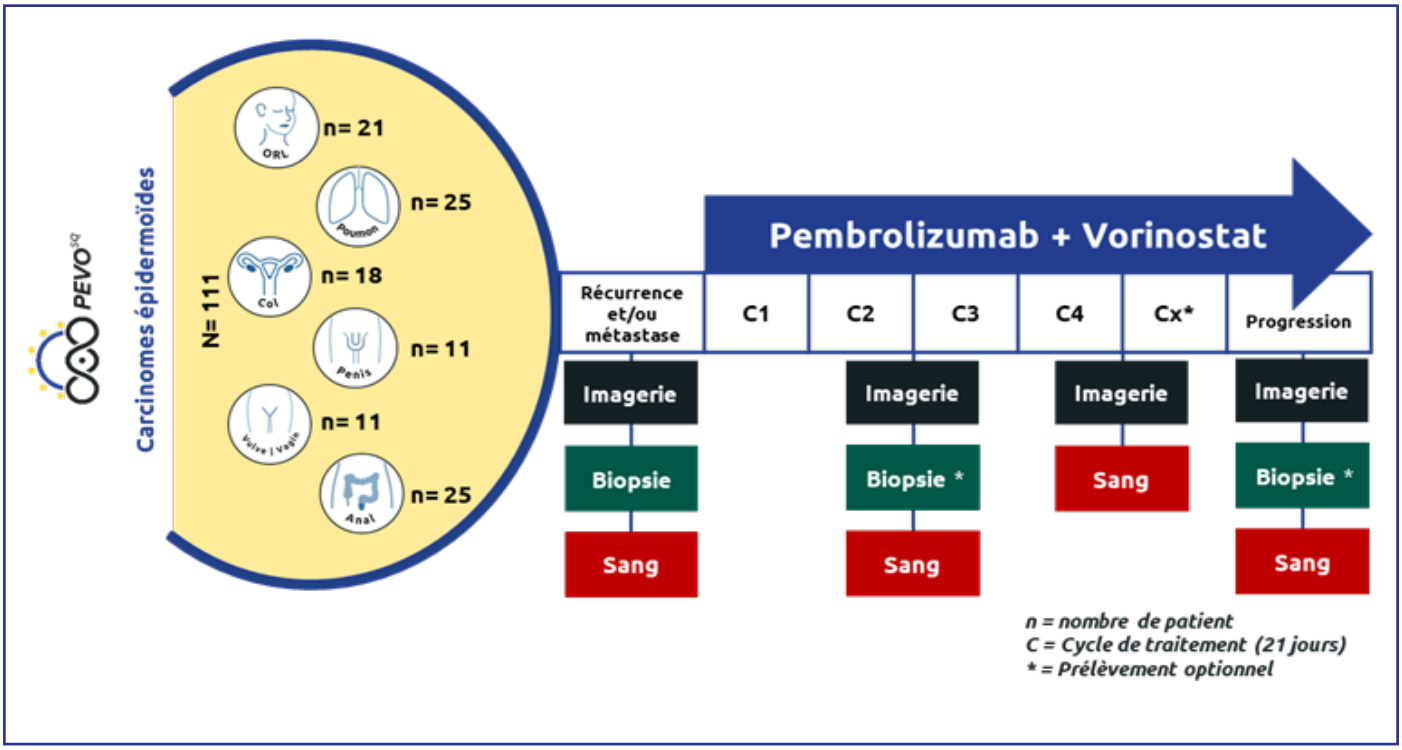
Population cible :
Patient atteint d'un cancer épidermoïde récurent ou métastatique de la tête et du cou, du col, du poumon, du canal anal, de la vulve/vagin et du pénis.

Objectif :
Évaluer l'activité anti-tumorale du pembrolizumab en combinaison avec le vorinostat chez des patients atteint d'un cancer épidermoïde récurent ou métastatique de la tête et du cou, du col de l'utérus, du poumon, du canal anal, de la vulve/vagin et du pénis, en déterminant l'ORR durant le traitement (évaluation de l'investigateur).

Critère de jugement principal :
· ORR selon RECIST 1.1.

Statistiques : (voir tableau)
Autorisations obtenues (ANSM, CPP) ANSM 15/05/2020,

Cohorte	p0	p1	Alpha	Power	Nb de pts évaluables / inclus	Suffisamment actif
Tête et cou	10%	35%	5%	85%	19 / 21	≥5 CR/PR
Col de l'utérus	5%	30%	5%	90%	16 / 18	≥3 CR/PR
Poumon	15%	40%	5%	85%	23 / 25	≥7 CR/PR
Canal anal	15%	40%	5%	85%	23 / 25	≥7 CR/PR
Pénis	5%	30%	10%	85%	10 /11	≥2 CR/PR
Vulve/vagin	5%	30%	10%	85%	10 / 11	≥2 CR/PR



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

CURVE

ALEXANDRE BOZEC[1]

Investigateur coordonnateur : Pr. Alexandre BOZEC (IUFC, Nice, **alexandre.bozec@nice.unicancer.fr**)
Promoteur : UNICANCER
Cheffe de projet : Florence GARIC (**f-garic@unicancer.fr**)

CURVE est étude prospective multicentrique randomisée comparant la reconstruction mandibulaire (RM) par lambeau libre de fibula avec ou sans planification virtuelle préopératoire (PVP) chez les patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx. L'objectif principal est de comparer la qualité de vie liée à la santé buccale à l'aide du questionnaire GOHAI (General Oral Health Assessment Index) dans les 2 groupes de patients (RM avec ou sans PVP) à 1 an postopératoire. Les objectifs secondaires comprennent notamment le délai entre randomisation et chirurgie, la durée opératoire, les taux de complications postopératoires, les résultats fonctionnels (questionnaires spécifiques : PSS-HN, DHI, SHI, statut dentaire…), morphologiques (comparaisons scanner 3D pré et post op) et esthétiques (EVA).

Les principaux critères d'inclusion sont : cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx non prétraité ou récidivant, chirurgie oncologique comprenant une mandibulectomie segmentaire, RM par lambeau libre de fibula nécessitant au moins une ostéotomie intermédiaire (2 fragments). Les patients sont randomisés en 2 groupes avec un ratio de 1/1 : bras expérimental (RM avec PVP) et bras standard (RM sans PVP).

L'étude a débuté en Avril 2021 et 8 centres sont actuellement ouverts aux inclusions avec un total de 21 patients randomisés au 15 Octobre 2021 **(figure 20)**.

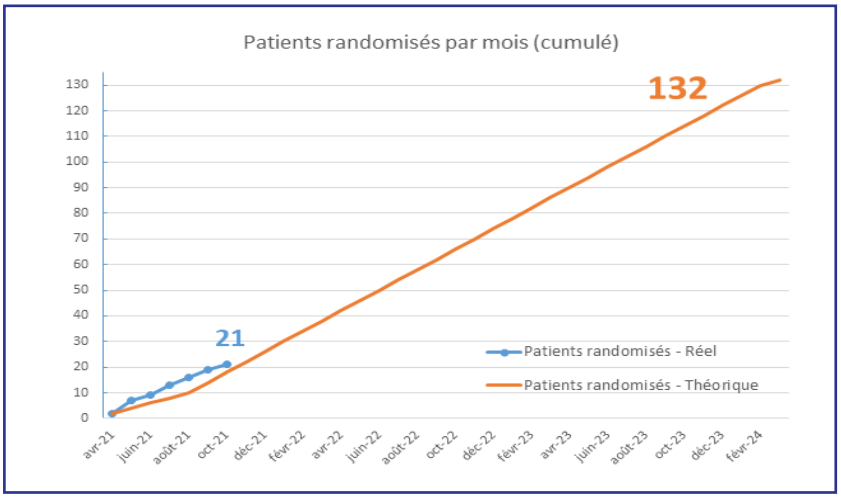


Figure 20 : inclusions dans l'étude CURVE.

ESSAI 312 NANOBIOTIX

CHRISTOPHE LETOURNEAU[1]

L'essai 312 est un essai de phase III d'enregistrement promu par Nanobiotix qui évalue l'injection intratumorale de nanoparticules d'hafnium NBTXR3 précédant une radiothérapie avec ou sans cetuximab au choix de l'investigateur chez des patients âgés de plus de 65 et/ou ayant une contre-indication au cisplatine et ayant un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, oropharynx ou hypopharynx. Cet essai piloté par Prof. Yom Sue et Prof. Christophe Le Tourneau a été monté dans les suites de l'essai de phase I évaluant dans cette même population une radiothérapie seule précédée d'une injection intratumorale de NBTXR3. L'hypothèse est que la présence de NBTXR3 démultiplie l'effet de la radiothérapie par une production accrue d'électrons lors de la radiothérapie. Cet essai avec escalade de dose et expansion de cohorte avait retrouvé un profil de tolérance acceptable et des signes d'efficacité encourageants en termes de taux de réponse dans une population de patients de mauvais pronostic (Hoffmann et al. Eur J Cancer 2021;146:135-144). A la différence de l'essai de phase I, cet essai de phase III autorisera l'utilisation de cetuximab concomitant pour répondre aux habitudes des centres l'utilisant au-delà de 65 ans. Cet essai international devrait démarrer début 2022.

1/ Christophe LETOURNEAU
Service Oncologie, institut Curie, Paris
Contact : **christophe.letourneau@curie.fr**

PERSPECTIVES XEVINAPANT ESSAI TRILYNX

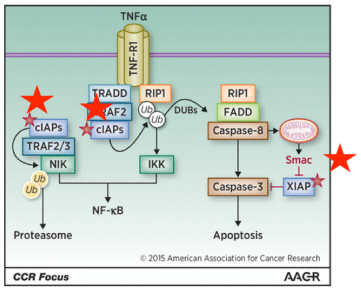
JEAN BOURHIS[1]

Xevinapant (ex Debio 11-43) : quelles perspectives dans les cancers localement avancés ?

Pr J Bourhis, Dr JP Pignon, Dr YG Tao, Pr C Letourneau, Dr XS Sun, Pr J Guigay, Pr J Thariat, Dr Y Pointreau, F Louat & A Pechery

Xevinapant (ex Debio 11-43) : un puissant inhibiteur de IAPs *(inhibitor of Apoptosis Proteins)*

- **IAPs** sont exprimés à haut niveau dans de nombreux cancers et confèrent aux cellules tumorales une résistance à l'apoptose
- Xevinapant = un **IAPs inhibiteur oral, qui cible** cIAP1/2 and XIAPs
- **Effet synergique avec le platine et l'irradiation dans plusieurs modèles pré-cliniques**



***IAPs also regulate** proliferation, differentiation & migration + pro-inflammatory and immune responses (through NFkB)*

Cai Q et al. J Med Chem. 2011;54(8):2714-2726
Matzinger O et al. 2015;116(3):495-503.
Thibault B et al. Sci Rep. 2018;8(1):17862

Take home messages de l'étude phase II randomisée réalisée en collaboration avec le GORTEC (I)

(XS Sun, Lancet Oncol 2020 ; N = 96 pts)

(I) Un profil de toxicité favorable

Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomised, phase 2 study

Summary

Xevinapant bien toléré avec le Cisplatine-RT,

Compliance au cisplatine-RT = comparable au placebo

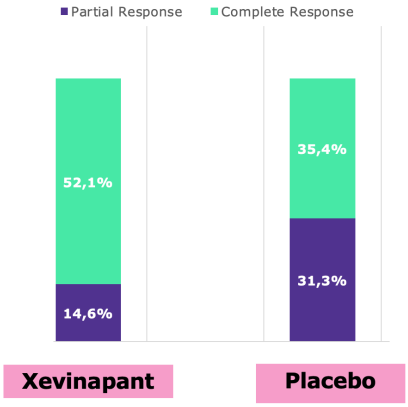
Toxicité sévère = similaire au placebo

Sun XS et al ; Lancet Oncol 2020.21:1173-1187

Take home messages de l'étude phase II randomisée réalisée en collaboration avec le GORTEC (II)

(XS Sun, Lancet Oncol 2020 ; N = 96 pts)

(II) Un taux de rémission complète qui double @ 6 months

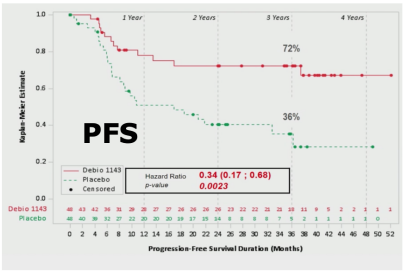


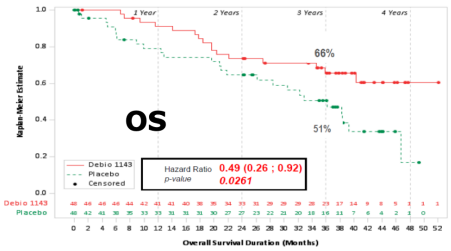
Sun XS et al ; Lancet Oncol 2020 21:1173-1187

Take home messages de l'étude phase II randomisée réalisée en collaboration avec le GORTEC (III)

(XS Sun, Lancet Oncol 2020 ; N = 96 pts)

(III) Première étude randomisée montrant une supériorité en PFS et OS par rapport au cisplatine-RT





Sun XS et al ; Lancet Oncol 2020 21:1173-1187

Perspectives Xevinapant (MERCK) : LA-SCCHN stages III / IV

More effective treatments are needed

Xevinapant used "in addition" to SOC *versus* SOC

Fit for high dose (HD) cisplatin

Definitive RT-CT :
Trilynx = confirmatory phase III trial
ongoing, in collaboration with GORTEC

High risk after surgery

Old, fragile patients + co-morbidities, unfit for HD cisplatin
Stronger unmet need (+ 15% relapse compared to platin-eligible patients)
Only well tolerated treatments can be used

Definitive RT
SOC cetuximab-RT *versus* SOC + Xevinapant

High risk after surgery
SOC RT alone *versus* SOC + Xevinapant

Discussions ongoing with MERCK for potential collaboration with GORTEC

Jean BOURHIS
Oncologie Radiothérapie, LAUSANNE

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

3177 - FR/NONO/1119/0051 – Janvier 2020