

Le journal du

# GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

AVRIL  
2022

Semestriel

NUMERO

# 24

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications



Scannez-moi

The logo for GORTEC, featuring the word "GORTEC" in a bold, sans-serif font. The letter "O" is replaced by a stylized globe icon with red and blue segments.

## Directeur de la publication

Pascale RAOUL

## Co-Rédacteurs en chef

Yoann POINTREAU  
Julian BIAU

## Contribution directe à la rédaction

Juliette THARIAT  
Esma SAADA  
Philippe GORPHE

## Comité de rédaction

Julian BIAU  
Pierre BLANCHARD  
Jean BOURHIS  
Alexandre BOZEC  
Joël CASTELLI  
Caroline EVEN  
Jérôme FAYETTE  
François Régis FERRAND  
Joanne GUERLAIN  
Philippe GORPHE  
Michel LAPEYRE  
Christophe LE TOURNEAU  
Haitham MIRGANI  
Cécile ORTHOLAN  
Yoann POINTREAU  
Frédéric ROLLAND  
Esma SAADA  
Xu Shan SUN  
Yungan TAO  
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

Hommage à Étienne BARDET p.4

L'intergroupe ORL et son conseil scientifique p.5

Comité translationnel p.6

Post ESMO 2021 p.7

Prochain RDV et photo du groupe p.6

Les essais terminés p. 8

REACH p. 8

STEREO-POST-OP p. 8

IMMUNE BOOST p. 9

ELAN-RT p. 11

Les essais en cours p. 13

Étude SALTORL p. 13

NIVO POSTOP p. 14

TRILYNX p. 16

OMET p. 16

SANTAL p. 18

ADJORLI p. 20

REWRITE p. 20

FRAIL-IMMUNE p. 21

TORPHYNX p. 22

PATHOS p. 23

TPFm p. 24

ICING p. 25

PEVQsq p. 27

CURVE p. 28

Perspectives Xevinapant p. 29



## ÉDITORIAL

La dernière édition des journées du GORTEC et de l'intergroupe ORL ont pu de nouveau se tenir en présentiel à Villejuif. Une ambiance enfin retrouvée pour des partages de qualité. Ce numéro fait donc suite à cette dernière réunion tenue en décembre dernier.

Cette réunion a été un grand succès avec un bel enthousiasme. Il y a eu une excellente organisation par les équipes du GORTEC et de Gustave Roussy.

L'équipe éditoriale de ce journal se pérennise avec les participations des docteurs Esma Saada, Julian Biau et Philippe Gorphe ainsi que de Juliette Thariat. Mais elle va se modifier davantage à partir du prochain numéro, car après 12 années passées à la tête de ce journal au titre de rédacteur en chef après l'avoir créé, je laisse ma place à Julian Biau. Il a accepté de prendre ce rôle d'abord de co-rédacteur en chef pour ce numéro puis de rédacteur en chef. Je resterai en soutien et en backup pour transmettre et aider à la coordination.

Le Journal du GORTEC et de l'intergroupe ORL poursuit donc 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  
Co-rédacteur en chef

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**

**Julian BIAU** - Oncologie Radiothérapie, Clermont-Ferrand – Co-rédacteur en chef  
**Contact: Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr**



## LE MOT DU PRÉSIDENT

Chers collègues, chers amis

En décembre dernier, le GORTEC et l'intergroupe ORL se sont réunis pour la première fois depuis 2 ans en mode présentiel...

Malgré la persistance de nombreuses restrictions liées à la situation Covid, cette réunion a connu un beau succès,

avec près de 120 participants, un programme scientifique très riche, ainsi qu'une magnifique soirée au théâtre du Palais Royal !

Portés par la motivation et l'engagement de nos investigateurs et de l'équipe opérationnelle du GORTEC, nous avons pu conserver tout au long de la période Covid une belle dynamique autour de nos principaux essais cliniques. L'essai nivo-post-op a ainsi récemment franchi le cap des 400 patients inclus !

Dans les années qui viennent nous poursuivrons nos efforts pour valoriser notre intergroupe ORL qui est maintenant devenu un acteur important sur la scène internationale. Dans ce sens, nous lancerons en 2022 plusieurs nouveaux essais innovants dont un essai testant le xevinapant, nouveau radio- et chimio-sensibilisant particulièrement prometteur. Nous organisons également sous la coordination de Yoann Pointreau, un séminaire pour préparer le futur du GORTEC avec les nouvelles générations de chirurgiens, radio-oncologues et oncologues à qui nous espérons bientôt transmettre le flambeau (« *Young Bright people meeting in fall* »).

Bien cordialement

**Jean BOURHIS**  
Président du GORTEC.

## HOMMAGE À ÉTIENNE BARDET

---



Mon cher Étienne,

C'est avec beaucoup d'émotion que, par ces quelques mots je voudrais, au nom du GORTEC, te rendre hommage et te témoigner toute notre reconnaissance et notre amitié

Sur le plan professionnel, tu étais avant tout un expert en cancérologie ORL, un expert reconnu, sur lequel tes collègues savaient pouvoir s'appuyer, un expert qui, fort de son expérience, savait également encourager et entourer les plus jeunes.

Dans les années 1990, tu as été à l'origine du GORTEC, avec Gilles Calais, Michel Lapeyre, Pierre Verrelle et moi-même. Notre devise pour assurer le succès de nos essais cliniques était : " Un pour tous et ... Tous pour un ... ! ".

Tu en a été le trésorier jusqu'en 2017 et a toujours œuvré pour le GORTEC avec un engagement et un dynamisme tout à fait remarquables. Nous avons pu apprécier ta bienveillance, ton intégrité, ta modestie, et ta considération envers autrui.

Au sein du groupe, tu as porté haut et fort les valeurs de solidarité et de dévouement afin de faire avancer nos thématiques de recherche.

Au nom de tous je salue ton engagement, ta volonté et ton charisme qui ont joué un rôle essentiel dans le succès du groupe. Par ton *leadership*, tu as su stimuler les projets, motiver tes collègues et affronter les difficultés lorsque c'était nécessaire.

Tu as été un compagnon de route, par ton engagement, ton énergie et ton humanité, mais aussi par ta bonne humeur communicative et ton humour qui a su faire progresser notre collectif.

C'est avec beaucoup de tristesse et de compassion que nous présentons à ton épouse Danièle, à tes enfants Estelle, Antoine et Lucien nos plus sincères condoléances et à qui nous témoignons de notre soutien dans ce moment douloureux.

Étienne, un grand merci pour tout ce que tu nous as apporté. Tu vas nous manquer.

Jean BOURHIS.

# L'INTERGROUPE ORL ET SON CONSEIL SCIENTIFIQUE



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 !

Pour toute question en attendant la nomination d'un nouveau chef de projet vous pouvez contacter Mme Stéphanie ROY [stephanie.roy@gortec.fr](mailto:stephanie.roy@gortec.fr)

## Comité Scientifique Intergroupe ORL



**Dr Philippe GORPHE**  
Président CS



**Pr Jean BOURHIS, or**



**Dr Pierre BLANCHARD, or**



**Dr Yoann POINTREAU, or**



**Dr Yungan TAO, or**



**Dr Jérôme FAYETTE, om**





**Dr Stéphane TEMAM, chir**



**Dr Agnès DUPRET-BORIES, chir**



**Pr Alexandre BOZEC, chir**



**Dr Audrey LASNE-CARDON, chir**



**Erwan PUJOL DE MONES, chir**





**Pr Joël GUIGAY, onc**



**Dr Valentin CALUGARU, or**



**Dr Didier CUISSOL, om**



**Dr Ingrid BREUSKIN, chir**



**Dr Marion CLASSE, path**





**Dr Sandrine RICHARD, om**



**Dr Benoist CHIBAUDEL, om**



**Dr Sébastien SALAS, om**



**Dr Amaury DASTE, om**



**Dr Florence HUGUET, or**





**Pr Ludovic DE GABORY, chir**



**Dr Benjamin VERILLAUD, chir**



**Dr Laurence DIGUE, om**



**Pr Caroline EVEN, om**





**Sabrina LE BARS, présidente Corasso**



**Statistique/Méthodologie**



**Dr Anne AUPERIN**



**Laurent GIBEL**

**Les réunions du CS sont ouvertes aux membres du bureau intergroupe ORL et représentants opérationnels des groupes :**  
Présidente IG/Secrétaire Gortec : **Juliette THARIAT** VP UniCancer ORL : **Ingrid BREUSKIN**  
Trésorier Gortec : **Yoann POINTREAU** Directrice Gercor : **Christine DELPEUT**  
Coordination CS : **Camille VIDAUD** CoPil UniCancer H&N : **Claire JOUFFRO**

**Juliette THARIAT**  
Oncologie radiothérapie, Caen

**Philippe GORPHE**  
Chirurgie ORL, Gustave Roussy, Villejuif

**Contacts :**  
[juliette.thariat@gortec.fr](mailto:juliette.thariat@gortec.fr),  
[Philippe.GORPHE@gustaveroussy.fr](mailto:Philippe.GORPHE@gustaveroussy.fr)

# 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 translationnelle (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).

## PROCHAIN RDV



Les prochaines journées sont fixées les **16 & 17 juin 2022, en présentiel** à Nantes.  
Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet ([www.gortec.fr](http://www.gortec.fr)).

Trois essais randomisés auront retenu notre attention, malheureusement tous trois négatifs.

Le premier est la Checkmate-651, essai de phase 3 randomisé promu par BMS, qui a inclus des patients suivis pour un CETEC en Rechute-Métastatique 1<sup>ère</sup> ligne et qui comparait une combinaison de nivolumab (3mg/kg/2sem)+ipilimumab (1mg/kg/6sem) au schéma EXTREME (carboplatine/cisplatine+5FU+cetuximab), standard au moment de l'initiation de cet essai. Les patients réfractaires aux sels de platine (progression dans les 6 mois après chimioradiothérapie concomitante) n'étaient pas éligibles et la stratification était faite selon l'expression de P16 pour les oropharynx, le statut PDL1 (TPS<1% vs. ≥1%) et l'exposition préalable à une chimiothérapie. Les deux objectifs principaux étaient la survie globale (SG) dans toute la population et la SG dans le sous-groupe avec CPS≥20 (hypothèses testées indépendamment l'une de l'autre, avec un  $\alpha=0,025$  chacune). Les principaux facteurs pronostiques étaient répartis de manière homogène, le sous-groupe CPS≥20, correspondant à 40% de la population totale. L'essai est négatif sur ses deux objectifs principaux :

- SG médiane dans la population globale : 13,9m vs. 13,5m, HR=0,95, IC95% [0,8-1,13],  $p=0,49$  ;
- SGm dans le sous-groupe CPS≥20 : 17,6m vs. 14,6m, HR=0,78, IC95% [0,59-1,03],  $p=0,0469$ .

On note que le bras Extreme est associé à des chiffres de SG supérieurs aux données historiques (Vermorken *NEJM* 2008), ce qui peut être expliqué par l'amélioration des soins de support (chiffres équivalents à ceux retrouvés dans l'essai TPExtreme, Guigay *et al*, *Lancet oncol* 2021) mais également à une meilleure exposition à l'immunothérapie après chimiothérapie, puisque celle-ci concernait 46% des patients du bras EXTREME vs. 16 % après EXTREME dans la Keynote 048 (Burtness *et al*, *Lancet* 2019).

Concernant les objectifs secondaires, la combinaison d'immunothérapie ne faisait pas mieux que le schéma EXTREME dans la population globale en termes de survie sans progression (SSP médiane=3,3 vs. 6,7m, HR=1,41, IC 95% [1,21-1,65]) ou de réponse objective (24% vs. 37%). Cependant la durée de réponse était nettement améliorée chez les répondeurs avec l'immunothérapie (durée médiane de réponse = 16,6m vs. 5,9m). Le même constat a été fait dans le sous-groupe avec CPS≥20 (SSPm = 5,4m vs. 7,0m ; taux de réponse=34% vs. 36%, durée de réponse = 32,6m vs. 7,0m).

La combinaison nivolumab + ipilimumab était beaucoup mieux tolérée avec des effets indésirables de grade 3-4 = 28% pour l'immunothérapie et 71% pour l'EXTREME. En synthèse il s'agit d'un essai indéniablement négatif mais qui fait écho aux résultats des essais Keynote-048 et TPExtreme et fournit des éléments supplémentaires à la réflexion en cours sur la meilleure séquence thérapeutique chez ces patients.

Le second essai est REACH, essai de phase 3 promu par le GORTEC et présenté par le Pr J. Bourhis, essai qui a inclus des patients suivis pour un CETEC localement avancé et comparé une potentialisation de la radiothérapie (IMRT 70Gy/6,5 sem) par la combinaison avelumab (anticorps anti-PDL1) et du cetuximab aux bras standards, le cisplatine haute dose (100 mg/m<sup>2</sup>, J1=J21) pour les patients « fit » et cetuximab hebdomadaire pour

les patients « unfit » (schéma Bonner). L'objectif principal était la SSP. Entre 2017 et 2020, 707 pts ont été randomisés, 60% étaient éligibles au cisplatine haute dose. Dans le groupe *unfit*, la SSP à 2 ans était de 44% dans le bras avelumab-cetuximab vs 31% dans le bras cetuximab (HR=0,84, IC95% [0,62-1,15],  $p=0,14$ ). De manière intéressante, l'incidence cumulée de métastases à distance était plus élevée dans le bras cetuximab (14,3%) que dans le bras avelumab-cetuximab (5,4%) avec une différence significative (HR=0,31, IC95% [0,13-0,72],  $p=0,007$ ). Il a été observé également un sur-risque de décès précoce, non lié à la progression tumorale ni à la toxicité directe des anticorps, dans le bras avelumab-cetuximab (16%) en comparaison au bras cetuximab seul (11%). Les SG étaient équivalentes avec des courbes superposées au moment de l'analyse de ces données (SG à 2 ans=58% pour avelumab-cetuximab vs 54% pour le cetuximab,  $p=0,69$ ). Dans le groupe *fit* pour le cisplatine, l'essai a été arrêté pour futilité après la première analyse intérimaire (89 événements observés chez 317 pts). Le taux de SSP à 1 an était de 73% dans le bras cisplatine vs 64% dans le bras avelumab-cetuximab (HR=1,27, IC 95% [0,83-1,93], données franchissant le seuil de futilité pour le bras expérimental. En synthèse, le cisplatine reste le standard encore indétrônable pour la potentialisation de la radiothérapie des tumeurs localement avancées chez des patients *fit*. Les données réactualisées après un plus long suivi seront probablement intéressantes à analyser dans le groupe *unfit*.

Enfin le 3<sup>ème</sup> essai est la Keynote-122, phase 3 qui a inclus des UCNT RM pré-traités par sels de platine et randomisé du pembrolizumab 200 mg/3sem (N = 117) au choix de l'investigateur pour les chimiothérapies (docétaxel, gemcitabine, capécitabine ; N = 116). Les patients étaient en bon état général (PS = 0-1), la stratification se faisait sur la présence ou l'absence de métastases hépatiques. L'essai est négatif sur son critère de jugement principal, la SGm = 17,2m avec le pembrolizumab vs. 15,3m avec la chimiothérapie (HR=0,9, IC 95% [0,67-1,19],  $p=0,226$ ). Curieusement, les analyses de sous-groupes montrent une supériorité du pembrolizumab dans le groupe avec un CPS<10 (HR=0,58 [0,39-0,87] mais la statut PDL1 n'était pas nécessaire à l'inclusion et le statut recueilli en post-hoc. On ne constate pas non plus de différence avec la SSP (médiane=4,1m pour le pembrolizumab vs. 5,5m pour la chimiothérapie) ou le taux de réponse objective (21% pour le pembrolizumab vs. 23% pour la chimiothérapie), chiffres qui rappellent les données effectivement rapportées dans les essais de phase 2 mono-bras avec un anti-PD1 chez les patients prétraités (essai NCI-9742, nivolumab ORR= 21% ; Keynote-028 : ORR=26%). Il n'y avait pas d'alerte de safety, l'hypothyroïdie étant l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté avec l'anti PD1). Si l'activité des anti-PD1 dans les UCNT RM n'est pas remise en question par cet essai, celui-ci fait s'interroger sur leur positionnement dans les séquences thérapeutiques au stade R/M. Les essais présentés en sessions plénière et orale au meeting annuel de l'ASCO 2021 (Xu RH *et al*, LBA2 ; Zhang L *et al*, abst. 6000) auraient-ils été positifs si l'entretien par anti-PD1 après chimio-anti PD1 s'était comparé à une poursuite d'une chimiothérapie de maintenance dans le bras standard ?

<sup>(1)</sup>Esma SAADA

Oncologie Médicale,  
Centre Antoine  
Lacassagne, Nice.

Contact :

esma.saada-bouzig@  
nice.unicancer.fr

**Jean BOURHIS**  
Oncologie Radiothérapie  
Lausanne

**Contact :**  
jean.bourhis@chuv.ch

## 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

REACH est une phase III qui compare avelumab-cetuximab-radiothérapie aux standards de traitement pour les cancers localement avancés des VADS dans deux cohortes distinctes selon le schéma ci-joint (figure 1):

Pour la **cohorte Unfit**, les premiers résultats (ESMO 2021) montraient un effet favorable de l'addition de

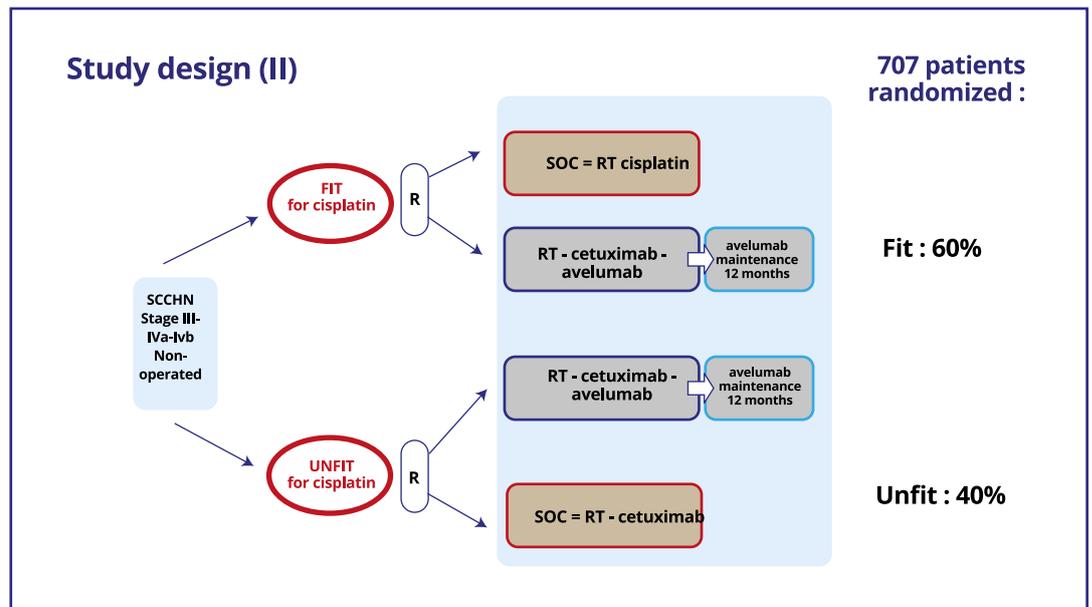
l'avelumab, sans toutefois atteindre la significativité statistique. Les résultats définitifs seront présentés à la Réunion GORTEC-Intergroupe ORL de Juin 2022.

Pour la **cohorte Fit**, la première analyse sera effectuée en Q3 2022.

Toutes nos félicitations et un chaleureux merci à toutes les équipes et investigateurs pour avoir mené à bien cette très belle étude.

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

Figure 1 : design de l'essai REACH.



Les Investigateurs Principaux sont le 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

## STEREO-POST-OP

**MICHEL LAPEYRE<sup>(1)</sup>,**  
**JULIAN BIAU<sup>(2)</sup>**

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. 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. Dans cette étude, nous avons fait 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, à savoir la 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 le **figure 2** :

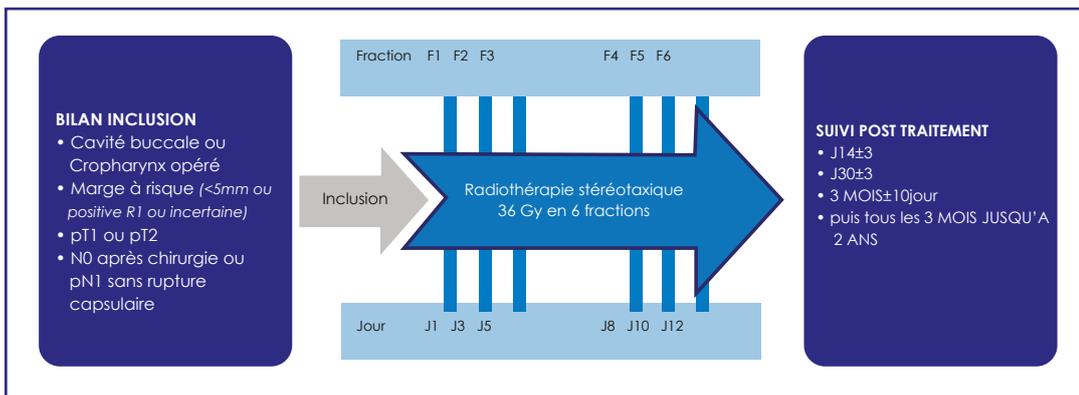
Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire des cancers localisés de l'oropharynx et de la cavité buccale avec marges à risque.

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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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.



**Figure 2** : schéma de l'essai STEREO POSTOP.

<sup>(1)</sup> Michel LAPEYRE,  
<sup>(2)</sup> Julian BIAU  
Oncologie Radiothérapie,  
Clermont-Ferrand

**Contact :**  
Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr

## IMMUNE BOOST

HAITHAM MIRGHANI<sup>(1)</sup>,  
PIERRE BLANCHARD<sup>(2)</sup> ET  
CAROLINE EVEN<sup>(3)</sup>

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

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/m<sup>2</sup>), **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 avancée (T4NxM0, TxN3M0 et TxN2M0\*) indépendamment du tabagisme ;
- maladie moins avancée T1-3N1M0 et T3N0M0 si tabagisme > 10 paquets années (actif ou sévré).

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.

<sup>(1)</sup> H MIRGHANI  
Service de chirurgie  
ORL et cervico-faciale  
Hôpital Européen Georges  
Pompidou, Paris

**Contact :**  
haitham.mirghani@aphp.fr

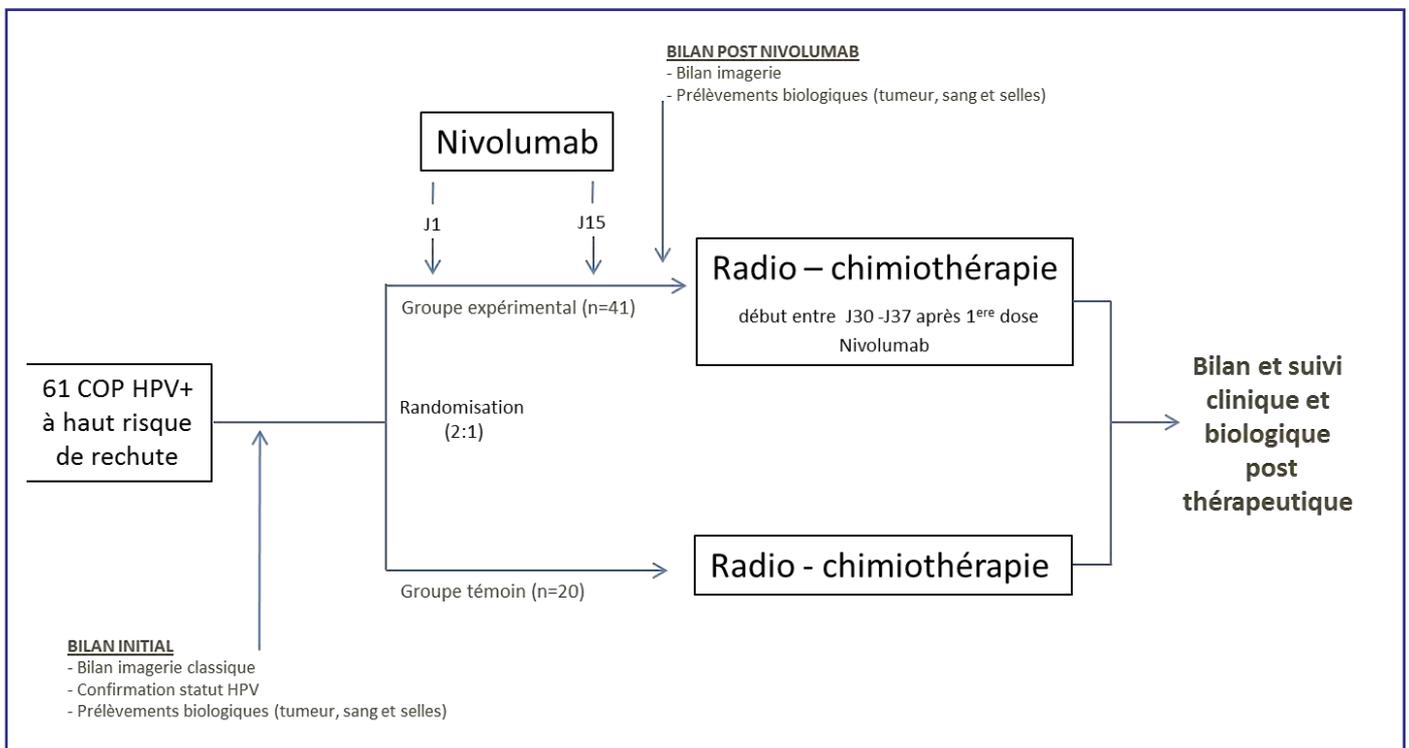
<sup>(2)</sup> P BLANCHARD  
Département de  
radiothérapie – Institut  
Gustave Roussy, Villejuif

**Contact :**  
pierre.blanchard@  
gustaveroussy.fr

<sup>(3)</sup> C EVEN  
Département d'onco-  
logie médicale – Institut  
Gustave Roussy, Villejuif

**Contact :**  
caroline.even@gus-  
taveroussy.fr

Ils ont été randomisés 2/1 (**figure 3**) 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.**



Un e-Poster a été communiqué à l'ASCO.

Figure 3 : design de l'essai IMMUNEBOOST.

## COMMUNICATIONS

### ASCO 2021 : ePOSTER

**Results:**

From Jul. 2019 to Sept. 2020, 30 patients were enrolled:

- 19 in Nivolumab arm
- 11 in the control arm

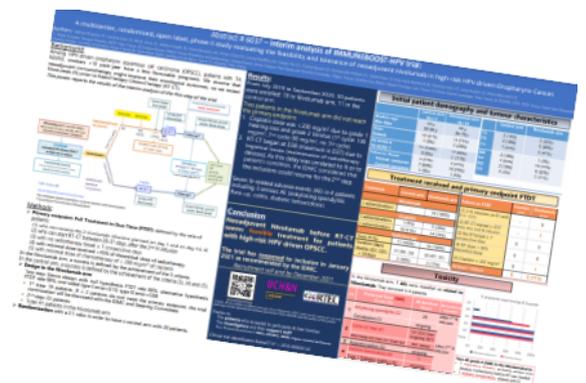
**2 patients in the Nivolumab arm did not reach the primary endpoint:**

1. Cisplatin dose was <200 mg/m<sup>2</sup> due to grade 1 hearing loss and grade 2 tinnitus (1st cycle: 100 mg/m<sup>2</sup> , 2nd cycle: 80 mg/m<sup>2</sup> , no 3rd cycle)
2. RT-CT began at D38 (max is D37) due to logistical issues (maintenance of radiotherapy devices). As this delay was unrelated to N or to patient's condition, the IDMC considered that the inclusions could resume for the 2nd step.

7 N-related AE in 4 patients including 3 serious AE (ankylosing spondylitis flare-up, colitis, diabetic ketoacidosis).

**Conclusion:**

Neoadjuvant Nivolumab before RT-CT **seems feasible** treatment for patients with high-risk HPV driven OPSCC. *The trial has reopened to inclusion in January 2021 as recommended by the IDMC.*



CÉCILE ORTHOLAN<sup>(1)</sup>

# ELAN-RT

L'essai ELAN RT fait partie du programme de gériatrie ELAN, évaluant un traitement personnalisé en fonction de l'évaluation gériatrique chez les patients de 70 ans et plus avec un cancer ORL non opérable. Les patients étaient tout d'abord inclus dans l'étude ONCOVAL, qui classait les patients en « FIT » et « UNFIT » en fonction d'une évaluation gériatrique réalisée par les oncologues ou les radiothérapeutes : l'évaluation EGE (*Elan Geriatric Evaluation*). Les patients ne relevant pas d'un traitement local étaient inclus dans les essais de chimiothérapie ELAN FIT et ELAN UNFIT. Les patients candidats à une radiothérapie locale classés UNFIT étaient inclus dans l'essai de phase III ELAN RT, comparant deux types de fractionnement : radiothérapie en fractionnement standard (SF-RT) 70 Gy, 35 séances vs. radiothérapie hypofractionnée *split course* (HSC-RT) : 55 Gy en 20 séances, 10 séances-2 semaines de pause-10 séances (figure 4).

Les critères d'inclusions étaient : patients de 70 ans et plus, PS 0 à 2, classés UNFIT par l'EGE, présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou stade II à IV, traités à visée curative. Le critère d'évaluation primaire était le taux de patients vivants en réponse loco régionale complète à 6 mois. Il s'agissait d'un essai de non-infériorité, avec pour hypothèse statistique 70% de patients vivants en réponse loco régionale complète à 6 mois, et une marge de non-infériorité de 16%. 202 patients ont été inclus en 2013 et 2018.

L'âge médian de la population était de 82 ans, 76% des patients étaient PS 0 ou 1, avec un nombre moyen de fragilités de 2,3. La majorité des tumeurs étaient de stade III-IV. Concernant la radiothérapie, dans les deux groupes, 88% des patients avaient reçu l'ensemble des

séances prévues. La durée totale du traitement était plus longue de plus de 7 jours par rapport à la durée prévue chez 16% des patients du bras HSC-RT et 31% du bras SF-RT, montrant une meilleure compliance au schéma prévu dans le bras HSC-RT. Les toxicités aiguës étaient similaires dans les deux bras, excepté pour la toxicité cutanée, qui était significativement plus faible dans le bras HSC-RT.

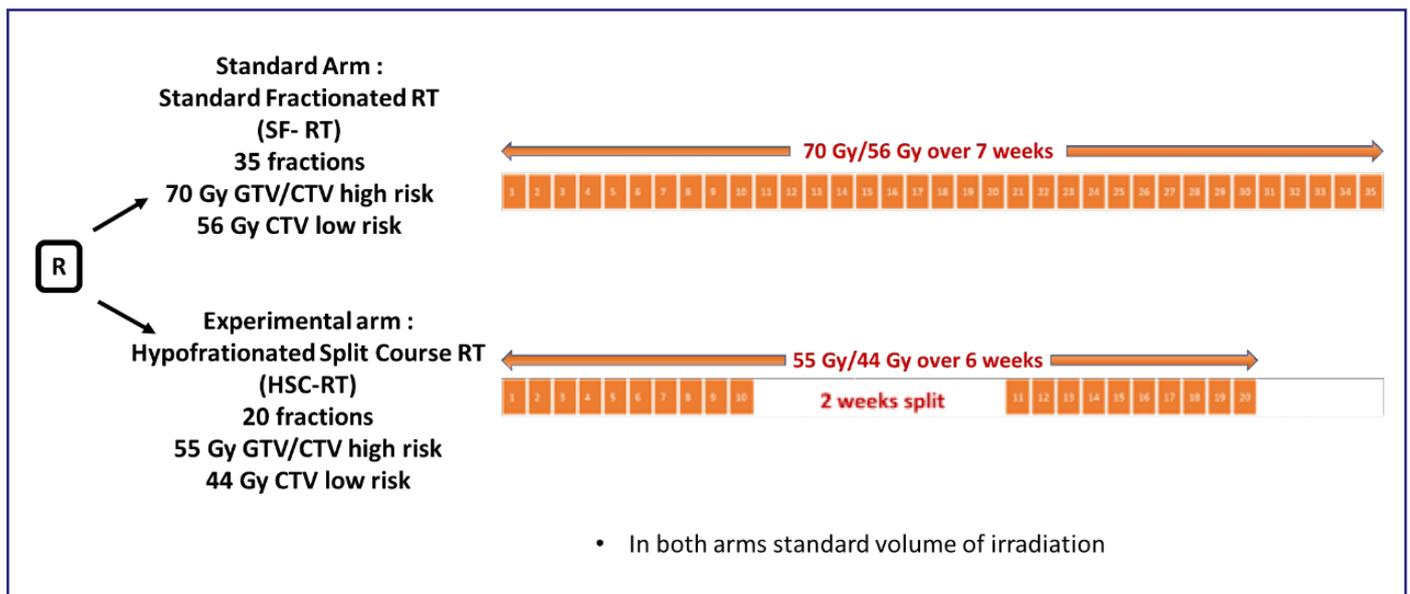
Le suivi médian était de 56,6 mois. À 6 mois, le taux de patients vivant en réponse locorégionale complète était de 35% dans le bras HSC-RT et de 34% dans le bras SF-RT, validant l'hypothèse de non-infériorité ( $p = 0.01$  pour la non-infériorité). Cependant, le taux observé pour le critère primaire était très inférieur à celui de l'hypothèse de départ, qui était de 70%. La survie sans progression médiane était de 7,9 mois dans le bras HSC-RT et de 11,5 mois dans le bras SF-RT (HR = 1.24 [IC 95% : 0.91-1.67],  $p = 0.12$  - figure 5), et la survie globale de 13 mois vs 18,9 mois respectivement (HR = 1.32 [IC 95% : 0.97-1.81],  $p = 0.055$  - figure 6). Il y avait donc une tendance statistique pour une meilleure survie globale dans le bras SF-RT. Il n'y avait pas d'interaction entre la survie globale et l'âge ou le PS.

Cet essai, premier essai de radiothérapie mené dans une population gériatrique UNFIT, montre des résultats mitigés. La radiothérapie hypofractionnée *split course* est un peu mieux tolérée que la radiothérapie standard, et est non inférieure en termes de taux de patients vivants en réponse complète à 6 mois. Cependant la survie globale semble être un peu meilleure dans le bras SF-RT. De ce fait, la radiothérapie hypofractionnée *split course* ne doit être proposée qu'aux patients non-candidats à une radiothérapie standard.

<sup>(1)</sup> Cécile ORTHOLAN  
Oncologie Radiothérapie.  
Centre Princesse  
grasse, MONACO.

Contact :  
cecile.ortholan@chpg.mc

Figure 4 : design de l'essai ELAN-RT.



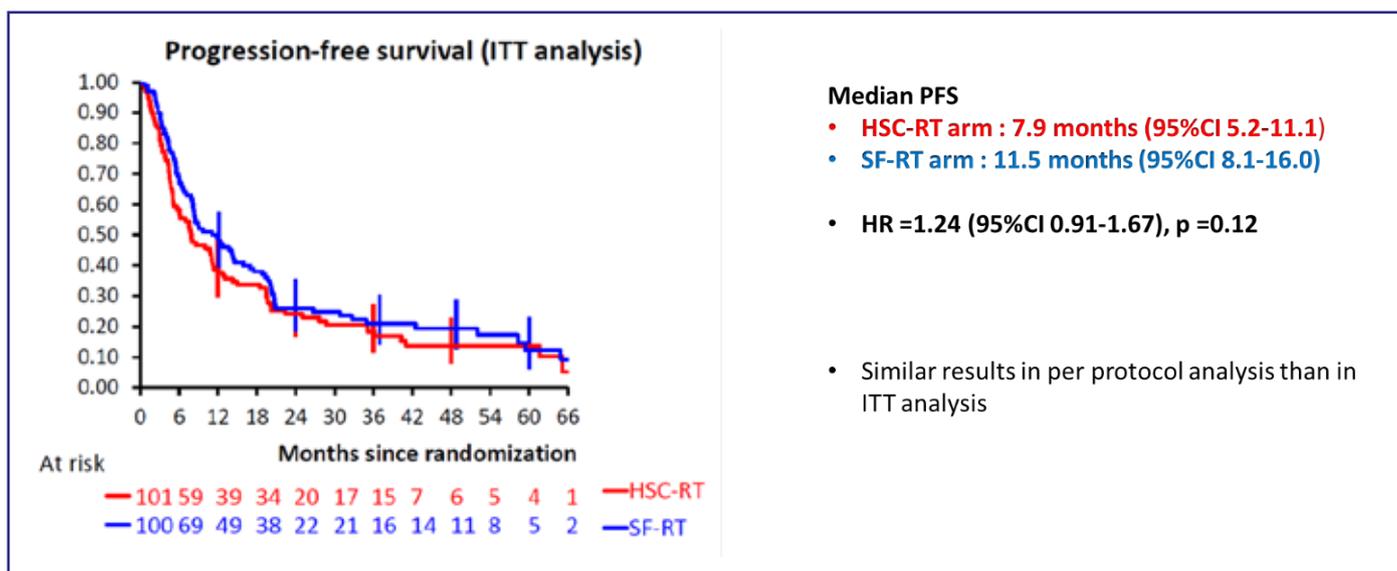


Figure 5 : PFS de l'essai ELAN-RT.

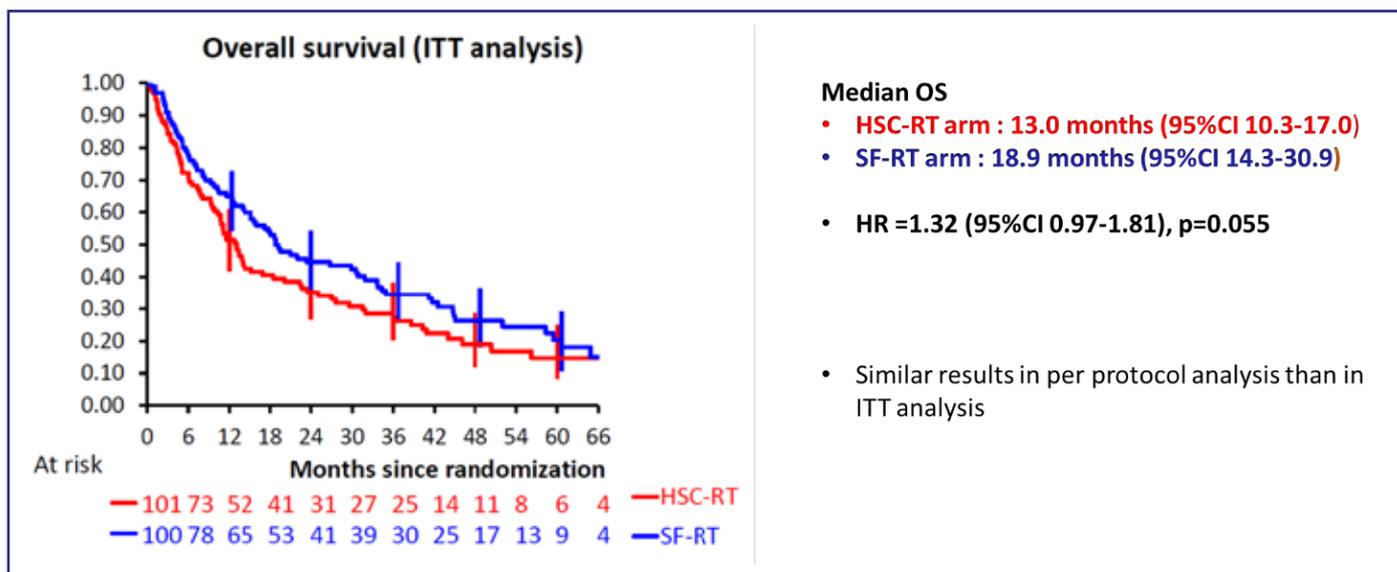


Figure 6 : survie globale de l'essai ELAN-RT.

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

# ÉTUDE SALTORL

YOANN POINTREAU<sup>(1)</sup>,  
FRÉDÉRIC ROLLAND<sup>(2)</sup>,  
GILLES CALAIS<sup>(3)</sup>, OLIVIER MALARD<sup>(4)</sup>

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMLIN (TPF suivi de radiothérapie potentialisée par cisplatine versus cetuximab, sans bénéfice en faveur d'un des deux bras), et sur la base des données du RTOG 91-11 (chimioradiothérapie concomitante versus PF suivi de radiothérapie versus radiothérapie seule – avec bénéfice en faveur du concomitant), l'intergroupe à lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTORL.

Il s'agit d'une étude challengeant les *Standard Of Care*, 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 résecables, 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 idéalement une vidéoscopie de la

déglutition (à la baseline, à 3 et 24 mois, et plus récemment également à 5 et 10 ans).

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 aiguës et tardives, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage, et la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne.

L'étude compare les 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/m<sup>2</sup> 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 7**.

**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

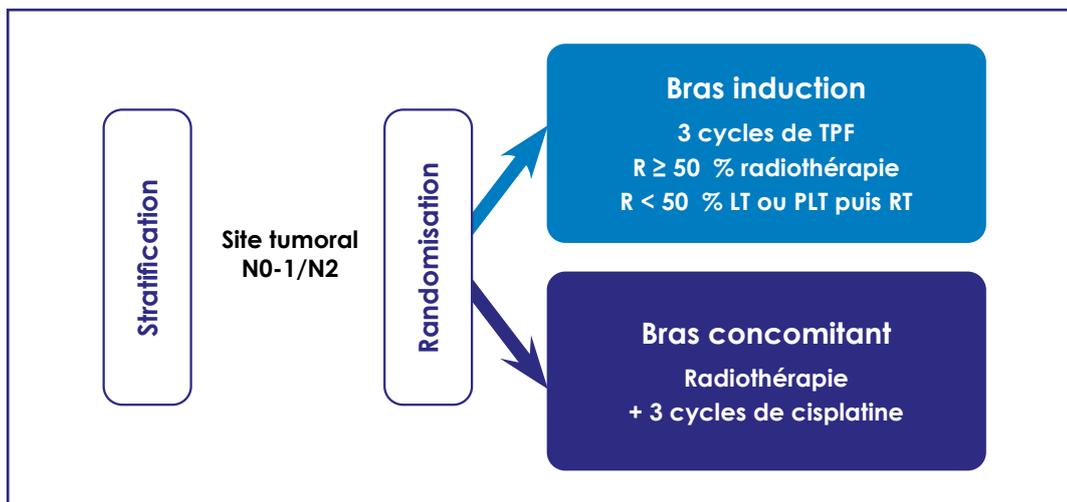
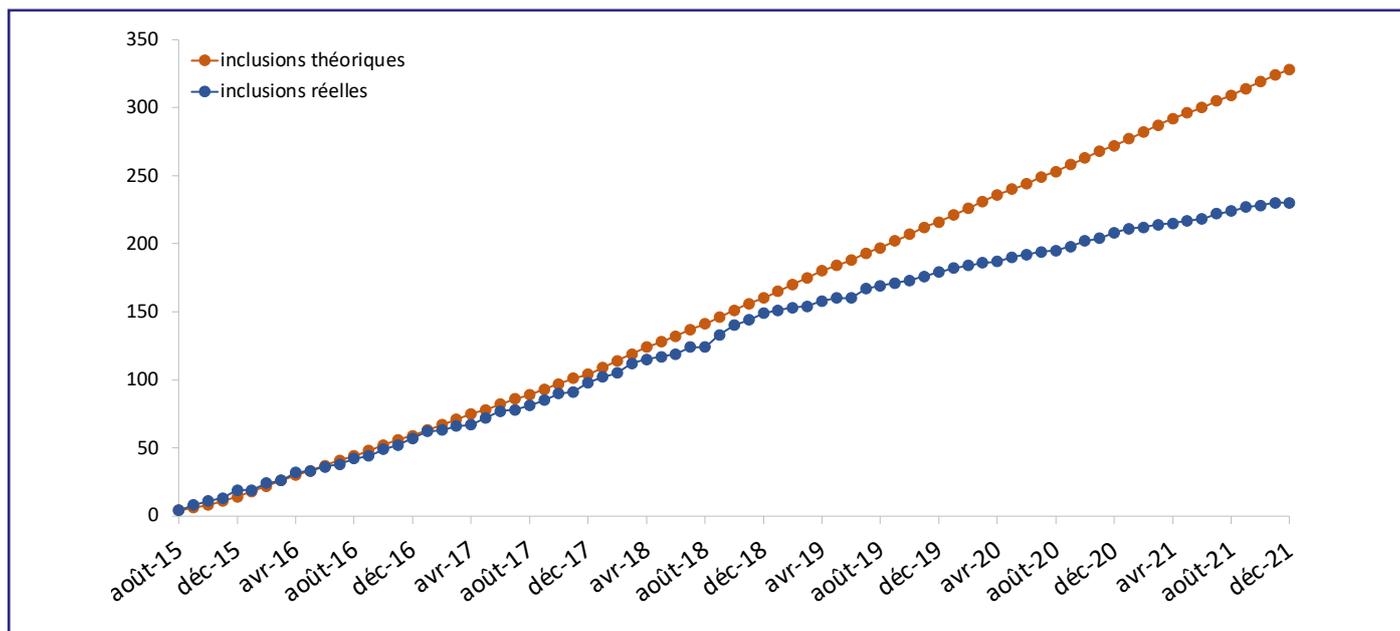


Figure 7 : *design* de l'essai SALTORL

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

Les inclusions sont effectives dans plusieurs centres (**figure 8**) avec un taux plus lent que prévu mais avec un rythme qui diminue et qui reste insuffisant, probablement par un

nombre de patients éligibles qui diminue avec le temps ; conduisant à un total de 230 patients inclus en décembre 2021. Nous avons dépassé la moitié des inclusions et il y a au final plus de malade inclut que dans les précédents essais sur cette thématique...



**Figure 8** : inclusions dans l'essai SALTORL en décembre 2021.

Les inclusions ont un objectif de 9 à 10 patients par mois ! Nous avons encore du retard mais on peut faire mieux en ne ratant aucune inclusion possible et si chacun des centres inclus un patient tous les 3 mois, l'étude peut être terminée dans environ 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. Une réflexion est toutefois en cours pour une analyse de futilité.

## 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**

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.

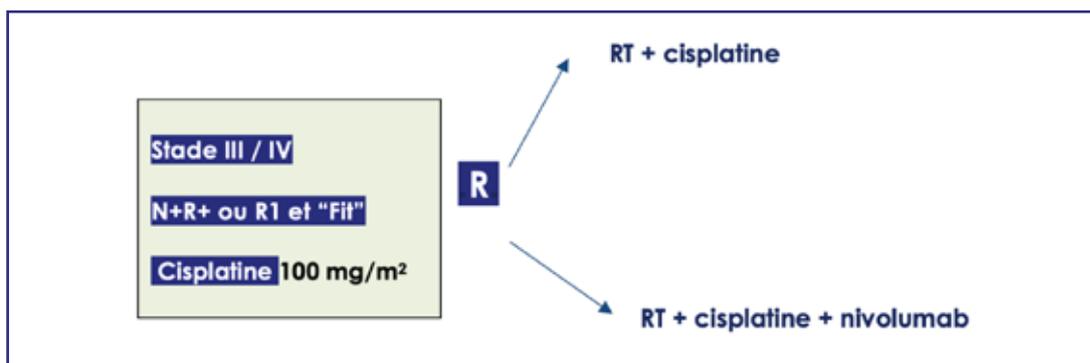
*Une étude en co-promotion GORTEC-Unicancer*

**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

**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/m<sup>2</sup> x 3 cycles. Pour les patients p16+, seuls les T3 ou T4 peuvent être inclus.



## Newsletters

# 401

## Randomized Patients

Dear Investigators, Dear Colleagues and Friends

401 patients have been randomized in the NIVOPOST-OP study ! a warm thank you to all the investigators for this enormous achievement

Congratulations to Hospital Universitario de Cruces – Bilbao (Spain); CH Victor DUPOUY - Argenteuil (France) ; Centre Pierre Curie– Beuvry (France); Hospital Vall d'Hebron - Barcelona (Spain) and CH Sainte Musse – Toulon (France) for the recruitment of their first patient !

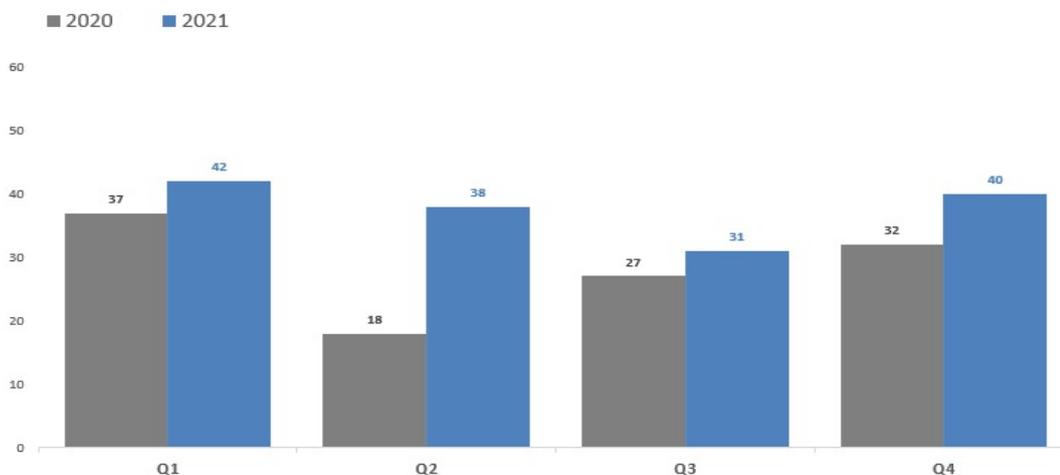
Two new countries have joined: Greece and Poland and we warmly welcome Pr Amanda Psyrri (Greece) and to Dr Joanna Kazmierska (Poland) who are coordinating the study in their country.

The opening of all these new sites should contribute to boost the trial recruitment.

Pr Jean Bourhis, on behalf of the GORTEC



Number of randomisation by quarter  
2020 vs 2021



<sup>(1)</sup>Morbize JULIERON  
Département de chirurgie, Lille.

<sup>(2)</sup>Yungan TAO  
Oncologie Radiothérapie,  
Gustave Roussy.

<sup>(3)</sup>Jean BOURHIS  
Oncologie Radiothérapie,  
Lausanne.

**Contacts :**

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

**Jean BOURHIS**  
Oncologie Radiothérapie  
Lausanne

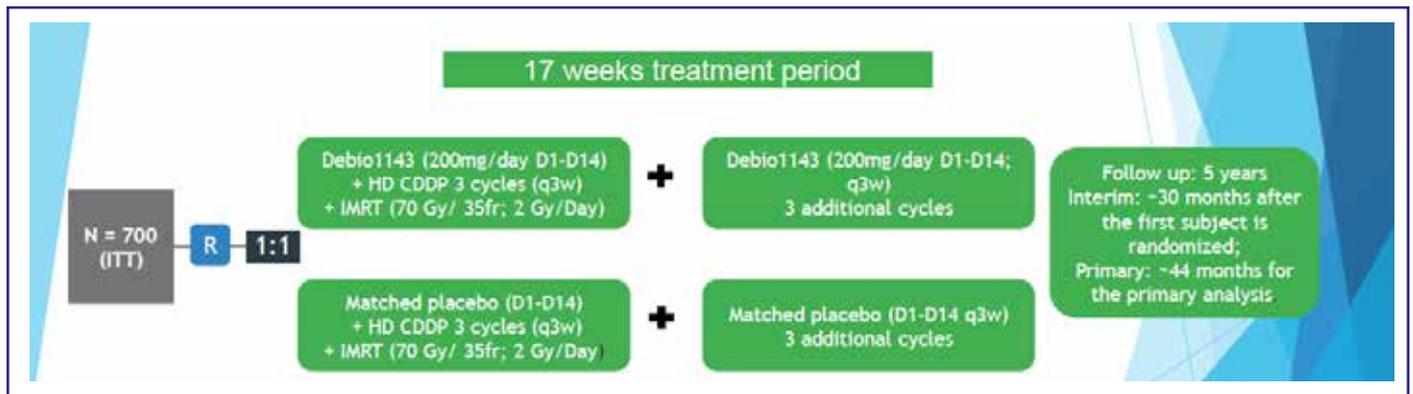
**Contact :**  
jean.bourhis@chuv.ch

# TRILYNX

Essai de phase III multicentrique, international randomisé comparant la chimioradiothérapie avec cisplatine associée ou non au xevinapant dans les tumeurs localement avancées (**figure 9**).

**Inclusions :**

Au moment de la réunion de décembre, 222 patients étaient inclus dont 50 en France et 2 en Suisse. La suite dans le prochain numéro...



**Figure 9 :** design de l'essai TRILYNX.

# OMET

**XU SHAN SUN<sup>(1)</sup>,  
ULIETTE THARIAT<sup>(2)</sup>, JEAN BOURHIS<sup>(3)</sup>**

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 10**).

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.

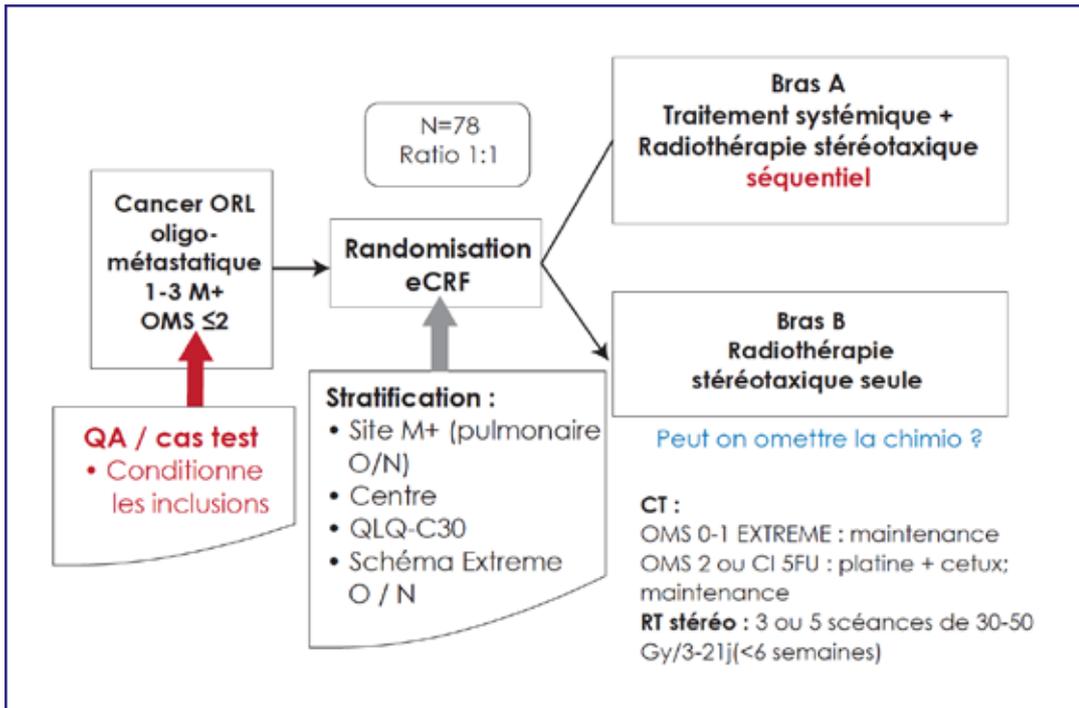


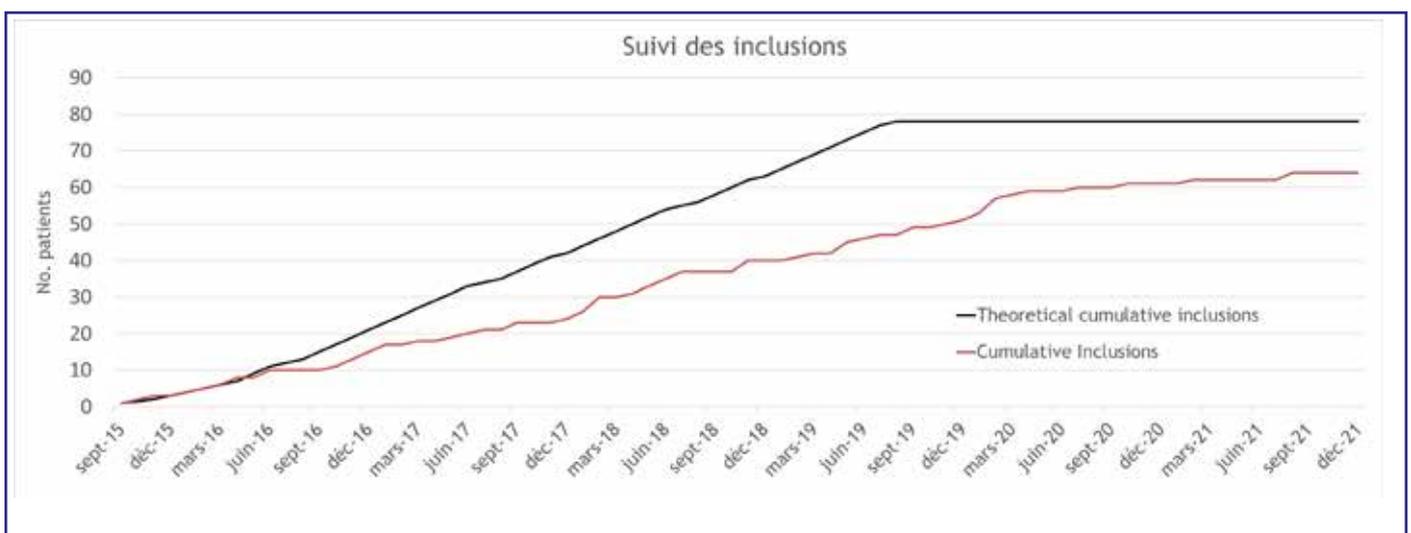
Figure 10 : design de l'essai OMET.

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/m<sup>2</sup> hebdomadaire ou 500 mg/m<sup>2</sup> 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.**

Figure 11 : Nombre d'inclusions au 17/12/2021 : encore 14 patients à inclure



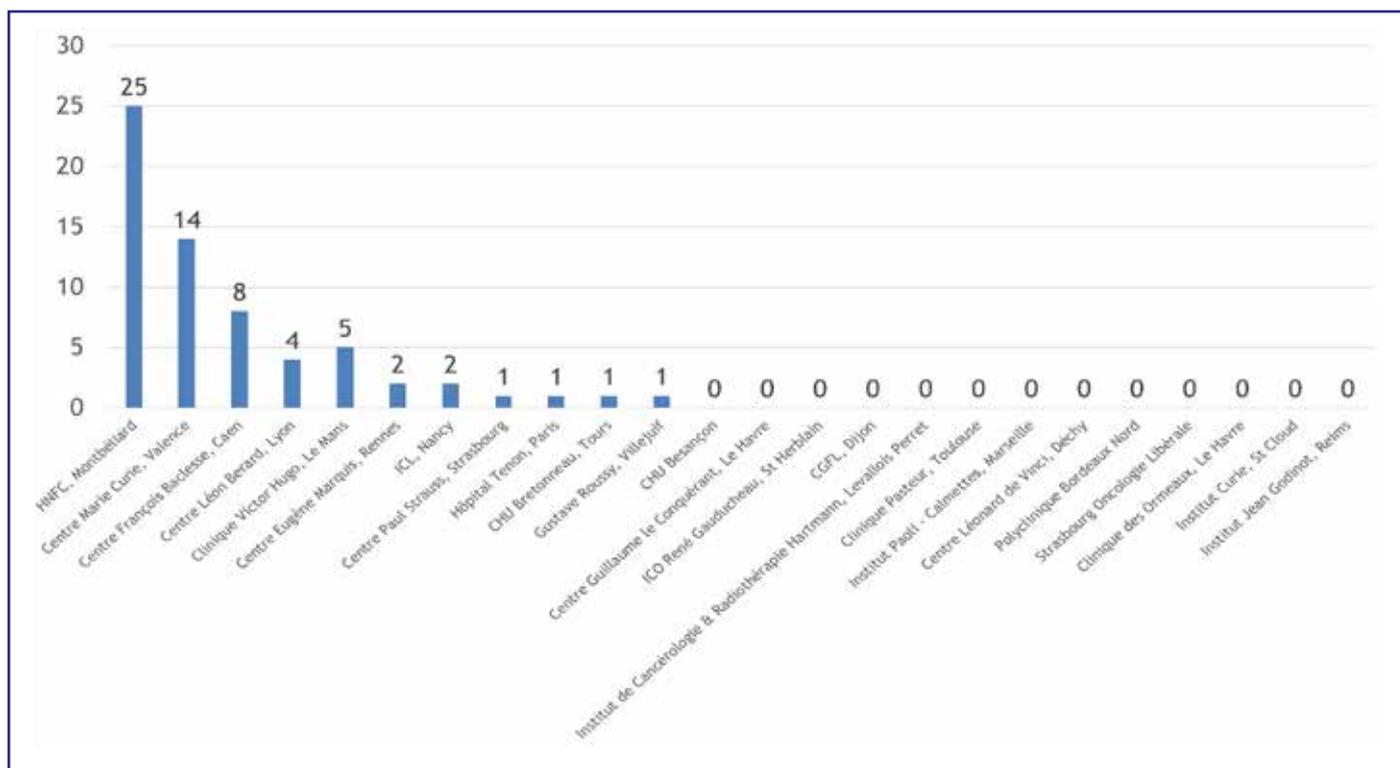


Figure 12 : centres actifs pour les 64 inclusions.

- ⚠ 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.**

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

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

<sup>(1)</sup>François-Régis FERRAND  
 Oncologie médicale  
<sup>(2)</sup>Juliette THARIAT  
 Radiothérapie

**Contact :**  
 francoisregisferrand@gmail.com  
 juliette.thariat@gortec.fr



FR. FERRAND<sup>(1)</sup>, J. THARIAT<sup>(2)</sup>

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 13).**

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 13).

SANTAL permet de traiter en protons (strate IMRT ou protons). Les inclusions avancent (figure 14).

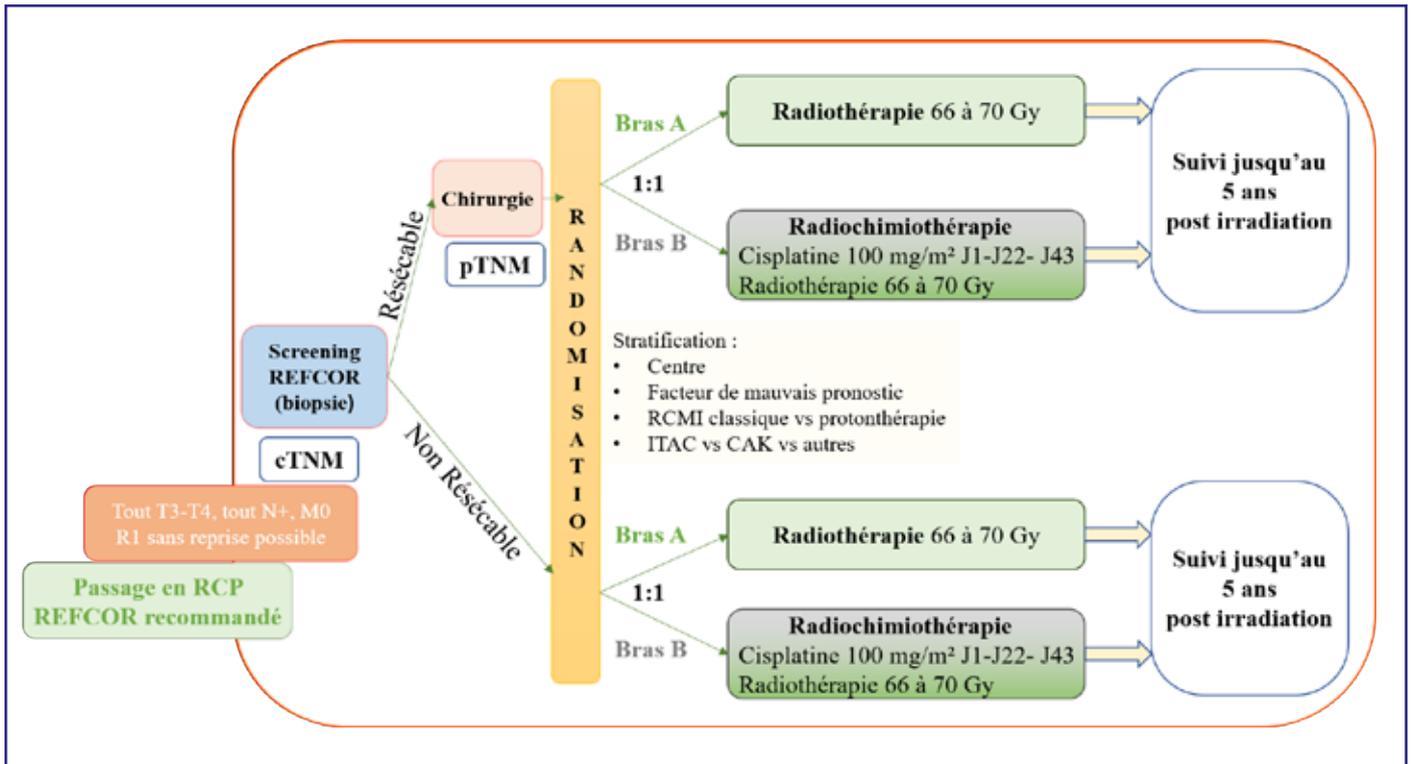
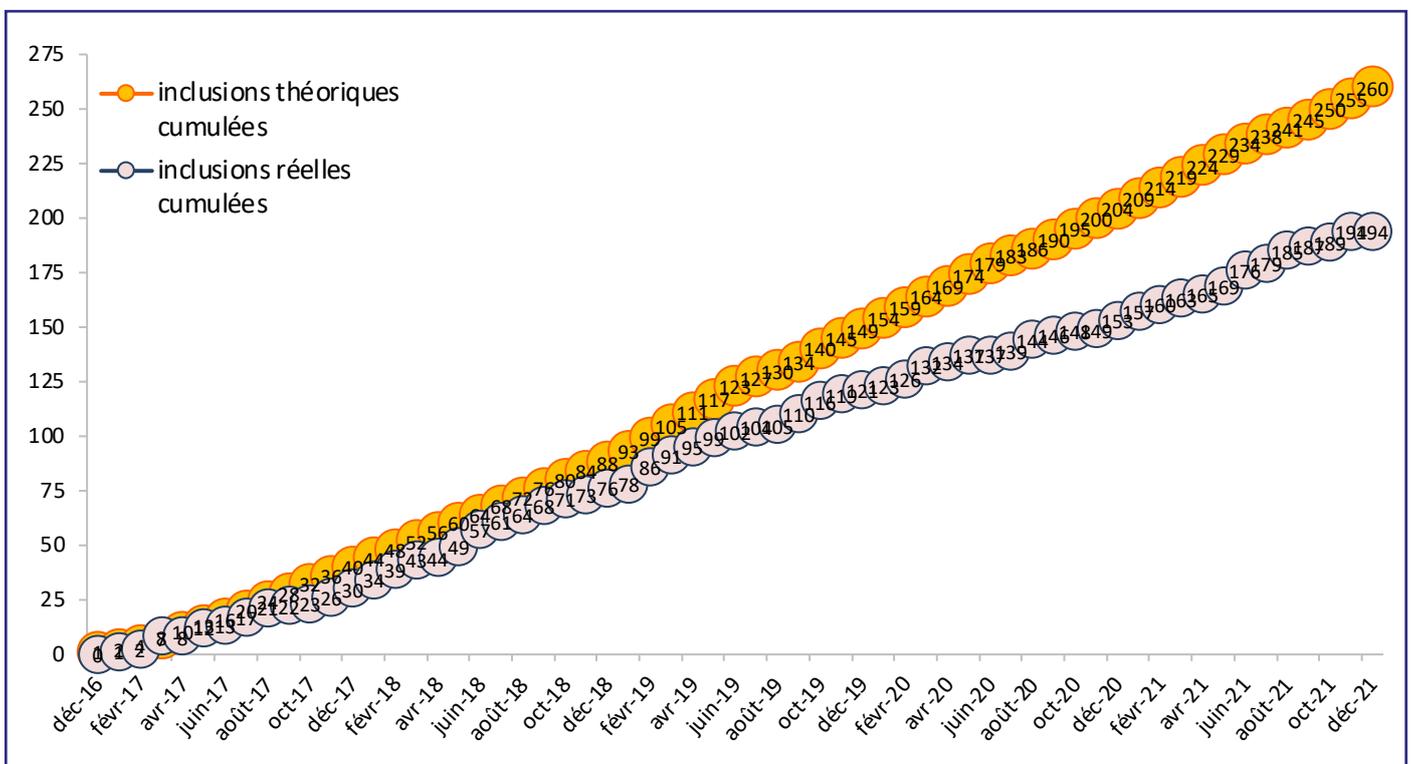


Figure 13 : design de l'essai SANTAL.



Nous comptons sur votre soutien pour atteindre l'objectif des 260 patients opérés ! N'hésitez pas à nous contacter !

Figure 14 : inclusions de l'étude SANTAL.

## ADJORL1

J. GUERLIN

**Joanne GUERLAIN**

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

**Contact :**

**joanne.guerlain@  
gustaveroussy.fr**

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 récurrence à 2 ans après chirurgie de rattrapage, définie comme l'intervalle de temps entre le début de l'immunothérapie et une récurrence loco-régionale ou métastatique, ou le décès quelle qu'en soit la cause, et de la comparer avec celle obtenue dans les deux essais de réirradiation après chirurgie de rattrapage.

Il est prévu de réaliser deux cohortes séquentielles : la cohorte 1 comprend 70 patients recevant du nivolumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 1bis), et la cohorte 2 qui inclura 70 patients qui recevront une bithérapie nivolumab + ipilimumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 2bis). Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la toxicité, de la survie globale, de la qualité de vie.

La survie sans récurrence à 2 ans sera aussi évaluée dans les sous-groupes déterminés par l'expression de PD-L1 et par l'immunoscore, un test basé sur le type et la localisation des lymphocytes infiltrant la tumeur.

Les critères d'inclusion sont :

- d'une part les critères des précédents essais de réirradiation post opératoire : récurrence « à risque », c'est-à-dire cliniquement infiltrante, et/ou associée à une récurrence ganglionnaire et/ou signes histologiques de gravité ; chirurgie en territoire

irradiée, macroscopiquement suffisante, avec cicatrisation suffisante pour commencer un traitement adjuvant 6 à 10 semaines après la chirurgie ; absence de séquelles majeures liées à la première irradiation, état général compatible avec une réirradiation. La survie de ces patients sera comparée à la survie obtenue dans les essais de réirradiation post opératoire (n=55, cohorte 1 et 2) ;

- d'autre part seront aussi évalués les patients opérés en situation de récurrence précoce, c'est-à-dire moins de 6 mois après la fin de la radiothérapie, et qui ne seraient donc pas candidats à une réirradiation. Comme ils pourraient quand même bénéficier d'une immunothérapie, ils seront évalués dans des cohortes séparées (n=15, cohorte 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 va débuter début 2022 après l'autorisation de l'ANSM suite aux résultats de l'analyse de futilité de la cohorte 1 qui a retrouvé une efficacité et l'absence de perte de chance ; et suite aux données de *safety* de la CA209651 (nivolumab+ipilimumab vs. Extreme en première ligne).

## REWRITE

JOËL CASTELLI<sup>(1)</sup>



<sup>(1)</sup> **Joel CASTELLI**

Oncologie Radiothérapie,  
RENNES

**Contact :**

**j.castelli@rennes.  
unicancer.fr**

**(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.

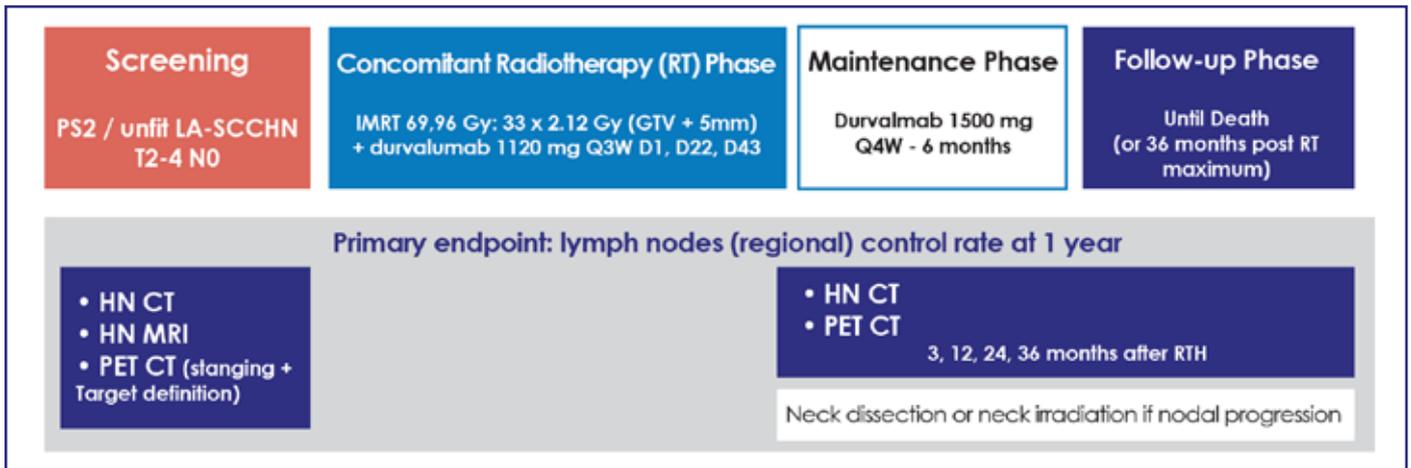
En effet, de larges volumes d'irradiation prophylactique sont utilisés dans la prise en charge des cancers ORL, alors que la grande majorité des récurrences dans les carcinomes de la tête et du cou traités par RT se produisent dans > 90% des cas dans la zone à forte dose.

Il est intéressant de noter que dans d'autres types de cancers lymphopiles tels que le lymphome ou le cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) présentant un risque élevé d'envahissement ganglionnaire microscopique, il a été démontré que l'absence d'irradiation prophylactique ganglionnaire n'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 PD-1 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 PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab, etc.).

Ceci suggère qu'un traitement sans irradiation prophylactique associé à une immunothérapie pourrait être sûr et ne pas générer de risque substantiel pour les patients.

L'hypothèse de l'étude est que l'association du durvalumab à une RT limitée au site tumoral et au premier niveau ganglionnaire cervical adjacent devrait permettre d'obtenir un taux de contrôle régional (cervical) similaire au traitement standard par RT incluant une irradiation cervicale prophylactique large (récurrence régionale < 10 %) ; **figure 15**.



Cette étude multicentrique monobras de phase II inclura 60 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. En décembre 2021, 31 patients ont été inclus.

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.

Figure 13 : schéma de l'étude REWRITE.

## FRAIL IMMUNE

JÉRÔME FAYETTE<sup>(1)</sup>

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

### SCHÉMA

Carbo AUC2 et paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> 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.

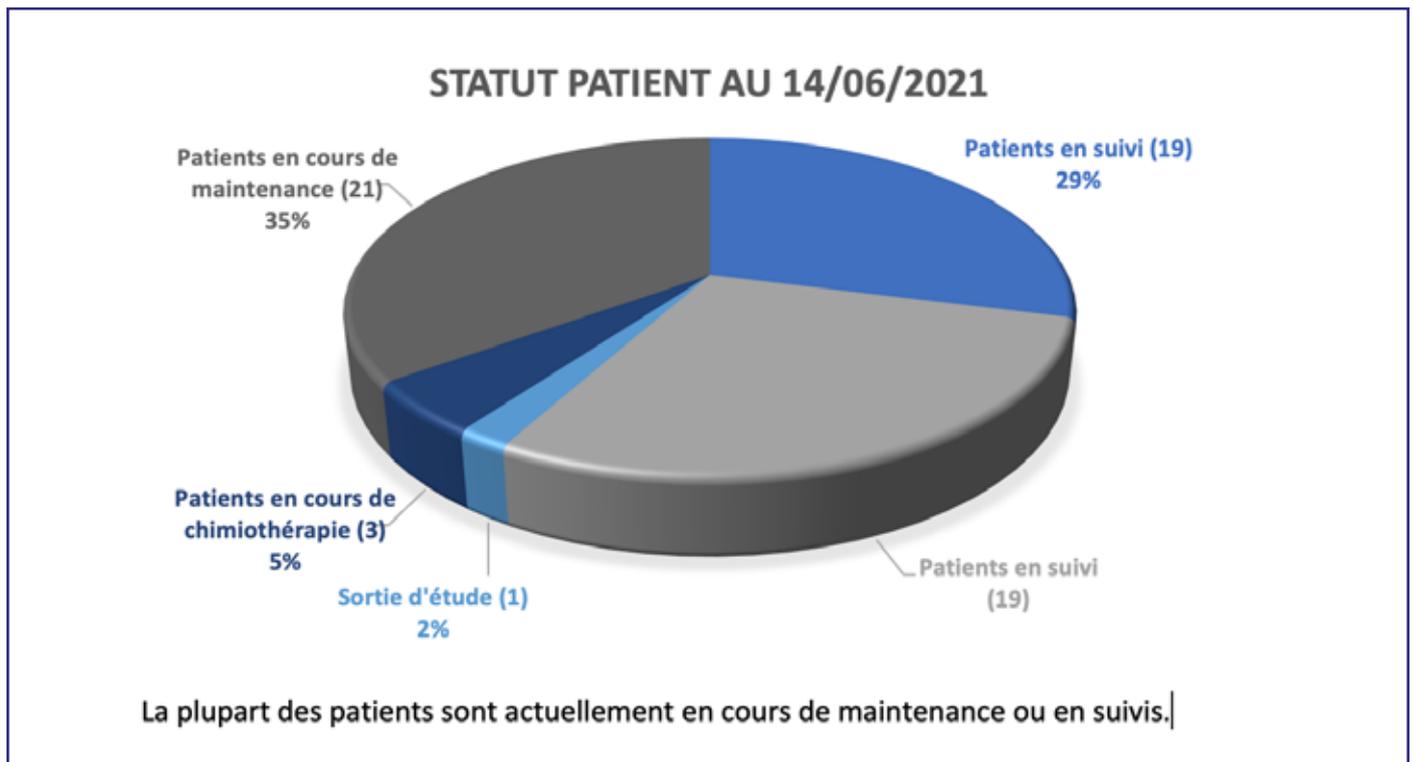
Ouverture en mai 2019. Recrutement de la cohorte 1 terminée en mars 2021 (figure 16).

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'ASNМ 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.

<sup>(1)</sup>Jérôme FAYETTE  
Oncologie médicale  
Centre Léon Bérard, Lyon.

**Contact :**  
jerome.fayette@lyon.unicancer.fr



**Figure 16** : inclusions dans l'étude FRAIL-IMMUNE.

38 patients à inclure dans la cohorte 2 avec un PS2. Merci de votre soutien à tous.



**PHILIPPE GORPHE**

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

**Contact :**  
**Philippe.gorphe@**  
**gustaveroussy.fr**

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

Les critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx T1-T2, N0-N1 selon la 7<sup>ème</sup> 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

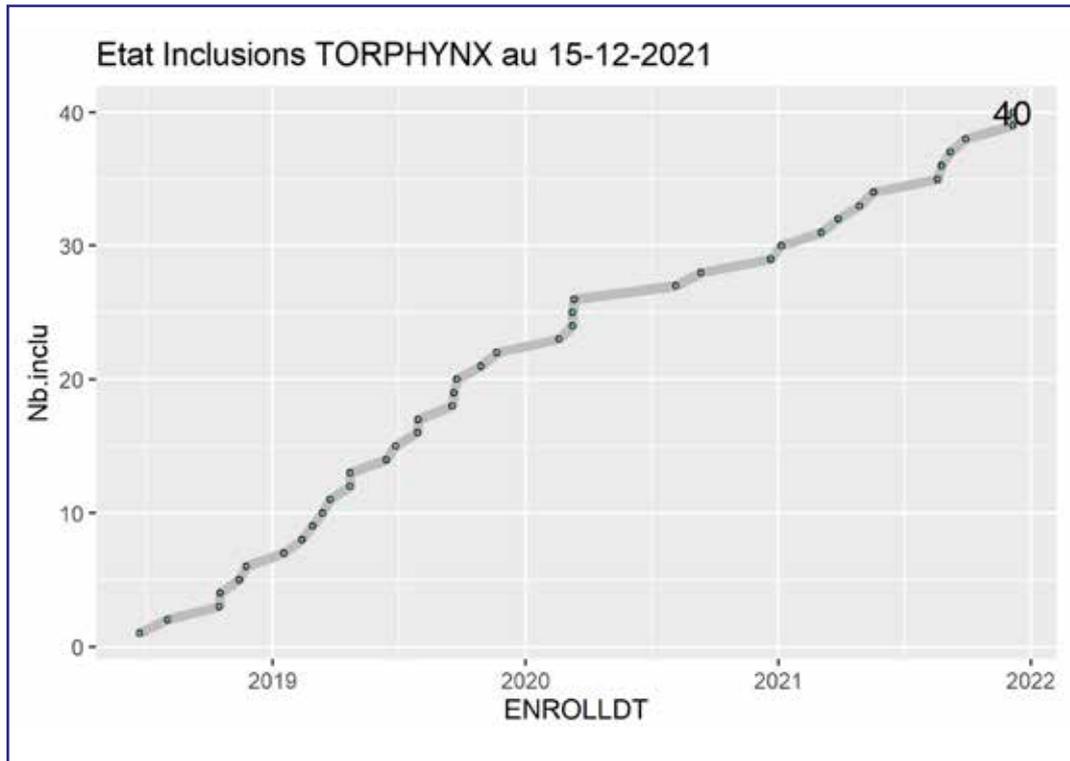
sur la loge amygdalienne ou la base de langue ; une tumeur primitive opérable et accessible à une chirurgie transorale (conventionnelle, endoscopique laser, ou assistée par robot).

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'embolies lymphatiques ou vasculaires.

Il est prévu 150 patients, dont 75 patients dans chaque bras, pour une durée d'inclusion initialement prévue de 3 ans, et un suivi de 5 ans. L'ouverture des centres a été beaucoup plus lente et progressive qu'attendue. Neuf centres sont ouverts, dont 7 ont commencé les

inclusions. Trois centres supplémentaires sont à ouvrir prochainement, et l'étude reste accessible à la participation de nouveaux centres.

Les inclusions sont reprises dans la **figure 17**.



**Figure 17** : état d'inclusions au 15 décembre 2021.

## PATHOS

**HAITHAM MIRGHANI<sup>(1)</sup>,  
PIERRE BLANCHARD<sup>(2)</sup> ET  
CAROLINE EVEN<sup>(3)</sup>**

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 18**). 1148 patients seront inclus en Europe dont 170 en France sur une période de 3 ans (financement assuré par un PHRC-K obtenu en 2018). L'essai est ouvert au Royaume-Uni depuis 2015 et est en cours d'ouverture en France.

L'objectif principal est composite : démontrer que la déflation des traitements adjuvants n'altère pas la survie

globale (non-infériorité en survie globale) et améliore les résultats fonctionnels (supériorité au MDADI score, radiocinéma de la déglutition, et questionnaires EORTC QLQ C30 et HN35).

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

<sup>(1)</sup> **H MIRGHANI**  
Service de chirurgie  
ORL et cervico-faciale  
Hôpital Européen Georges  
Pompidou, Paris

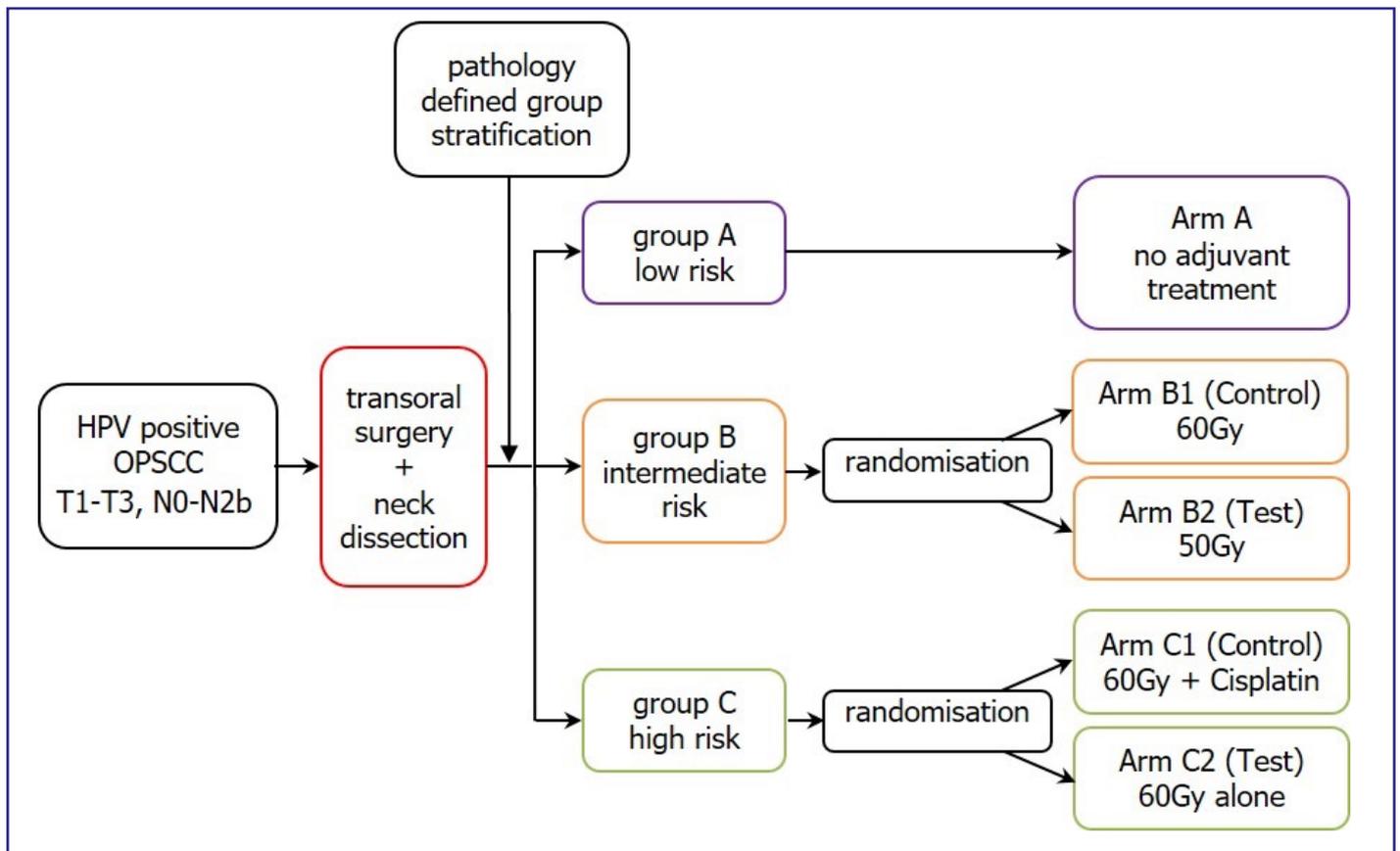
**Contact :**  
[haitham.mirghani@aphp.fr](mailto:haitham.mirghani@aphp.fr)

<sup>(2)</sup> **P BLANCHARD**  
Département de  
radiothérapie – Institut  
Gustave Roussy, Villejuif

**Contact :**  
[pierre.blanchard@gustaveroussy.fr](mailto:pierre.blanchard@gustaveroussy.fr)

<sup>(3)</sup> **C EVEN**  
Département d'onco-  
logie médicale – Institut  
Gustave Roussy, Villejuif

**Contact :**  
[caroline.even@gustaveroussy.fr](mailto:caroline.even@gustaveroussy.fr)



**Figure 18** : design de l'essai PATHOS.

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

Un total de 375 patients randomisés était atteint en décembre 2021 dont 11 en France.

**Coordination de l'étude en France** : H. Mirghani<sup>1</sup> et P. Blanchard<sup>2</sup>

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)



JÉRÔME FAYETTE<sup>(1)</sup>

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

**Schéma**

TPF modifié (CDDP et docétaxel 40mg/m<sup>2</sup>, 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/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 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 II de Fleming à 1 étape

$\pi$  : 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. Ouverture en février 2021. En décembre 2021, 34 patients inclus pour une théorie de 37. Merci à tous pour votre implication dans cet essai.

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



**CHRISTOPHE LE TOURNEAU**

**ORL12-ICING** - Essai de phase II évaluant le traitement bintrafusp alfa, une protéine de fusion bifonctionnelle ciblant le TGF- $\beta$  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

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  $\geq 20$ PA.
- Cohorte B (16 patients) : carcinome épidermoïde oropharyngé HPV positif et non-fumeur ou fumeur  $< 20$ PA (ancien ou actif).

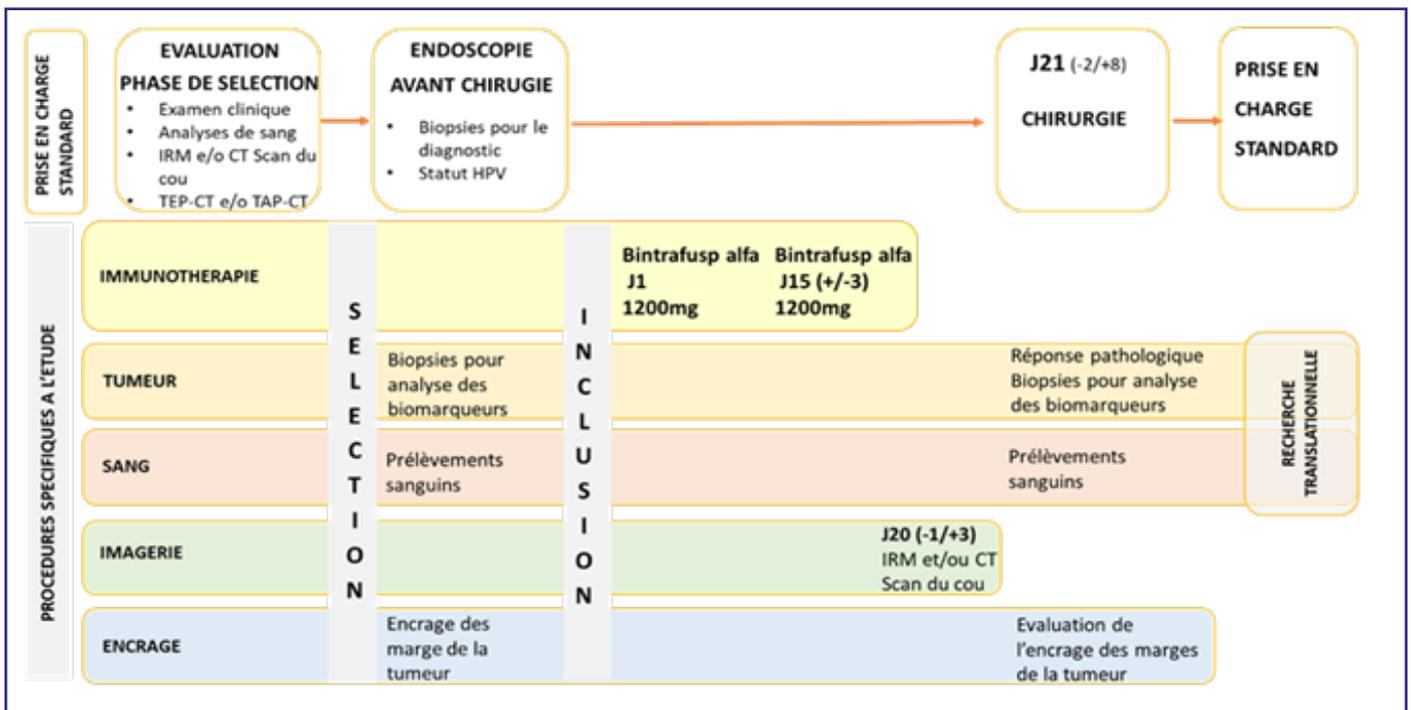
**Coordonnateurs de l'étude :** Dr Caroline Hoffmann et Pr Christophe Le Tourneau

**Christophe LE TOURNEAU**  
 Oncologie Médicale, Curie.  
**Contact :**  
**christophe.letourneau@curie.fr**

**Promoteur =** Unicancer

**SCHÉMA**

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.

**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 :

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



# PEVOsq

**Christophe LE TOURNEAU**  
Oncologie Médicale, Curie.

**Contact :**  
[christophe.letourneau@curie.fr](mailto:christophe.letourneau@curie.fr)

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.

Autorisations obtenues (ANSM, CPP) ANSM 15/05/2020, CPP 18/05/2020.

Voilà déjà bientôt un an et demi que l'étude PEVOsq a inclus son premier patient.

La fin des inclusions est prévue fin Avril 2022 et la majorité des cohortes sont terminées

**SCHÉMA**

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

Cohorte Ouvertes :  
- pénis : 3 places ;  
- ORL : 1 places.

**Population cible :**

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

Cohortes temporairement fermées (derniers patients en cours de screening) :

- col ;  
- vulve/vagin.

**Objectif :**

Évaluer l'activité anti-tumorale du pembrolizumab en combinaison avec le vorinostat chez des patients atteint d'un cancer épidermoïde récurrent 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).

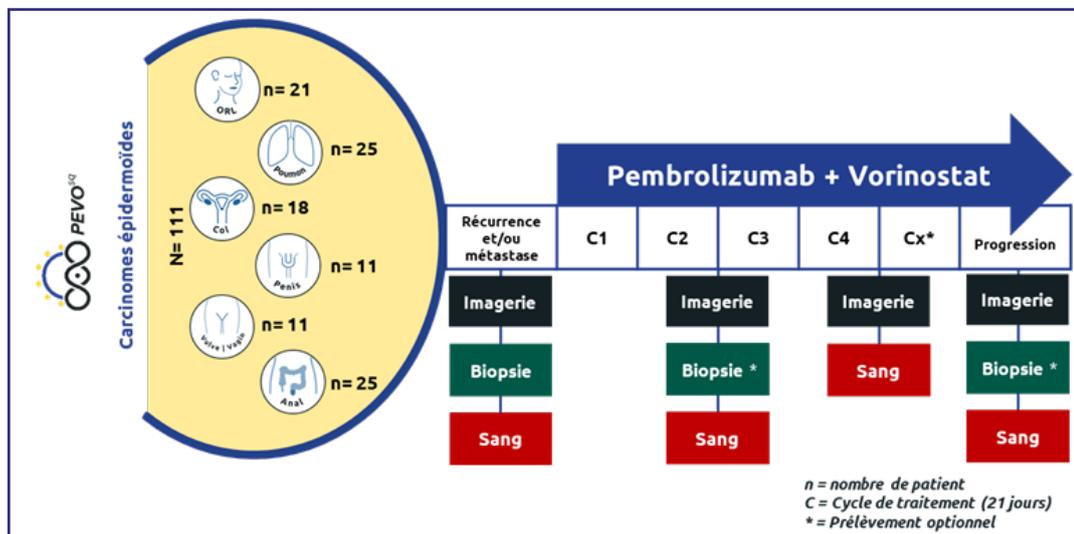
Cohorte définitivement fermée :  
- anus.

Nous vous remercions pour votre implication et cette dernière ligne droite pour les inclusions !

Critère de jugement principal : ORR selon RECIST 1.1

**Statistiques :**

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



# CURVE

ALEXANDRE BOZEC

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

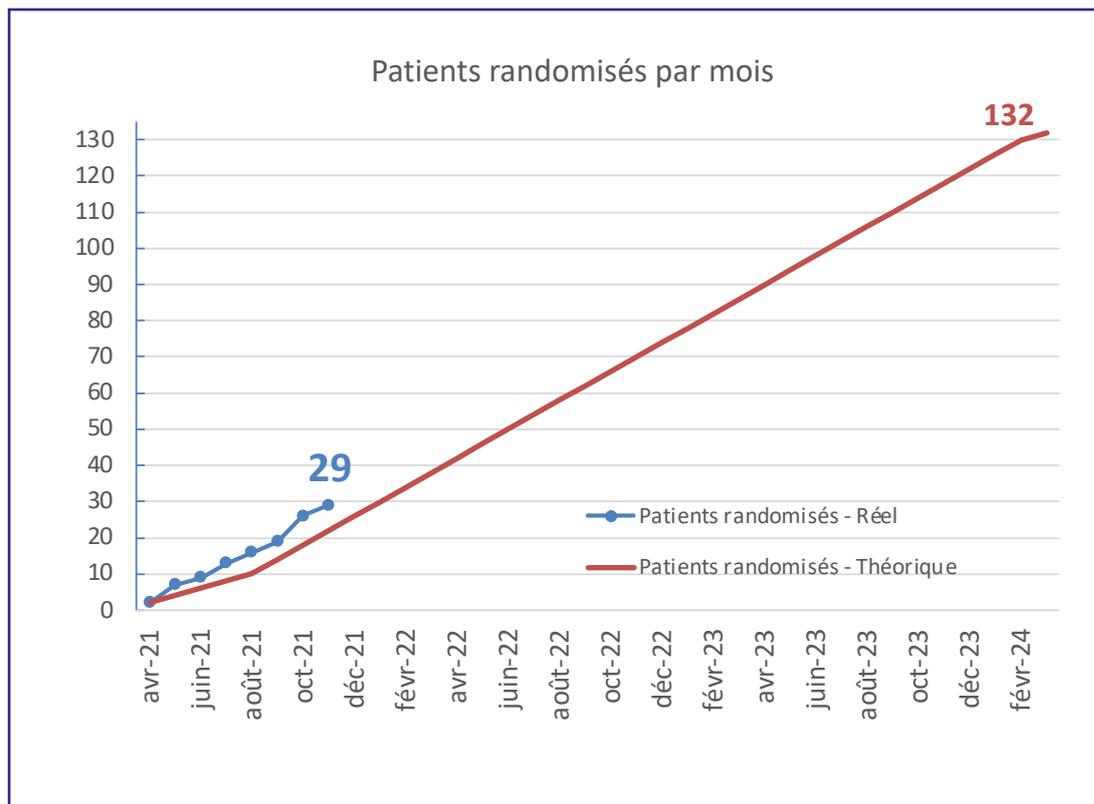
CURVE est étude prospective multicentrique randomisée comparant la reconstruction mandibulaire (RM) par lambeau libre de fibula avec ou sans planification virtuelle préopératoire (PVP) chez les patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx. L'objectif principal est de comparer 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, etc.), 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 29 patients randomisés au 15 décembre 2021 (cf. **figure 20**).

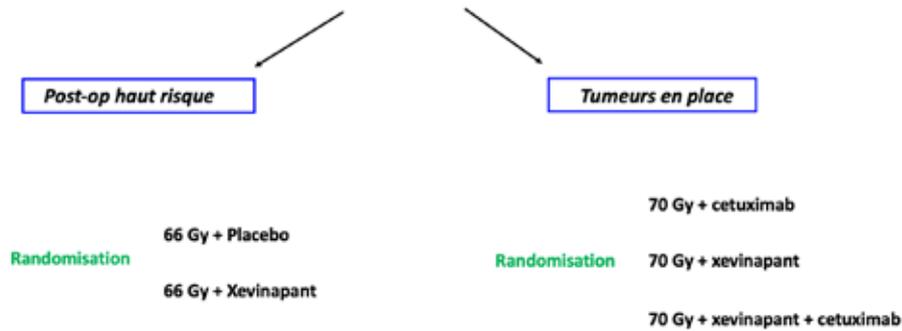
**Figure 20** : inclusions dans l'étude Curve.



# PERSPECTIVES XEVINAPANT

Jean BOURHIS  
Oncologie Radiothérapie  
Lausanne.

## Projets en discussion avec MERCK pour le Xevinapant dans les carcinomes localement avancés, **Unfit for cisplatine**



## Phase II randomisée avec le GORTEC (XS Sun, Lancet Oncol 2020 ; N = 96 pts)

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

Xu-Shan Sun\*, Yungang Tao\*, Christophe Le Tourneau, Yoann Paindaveau, Christian Sire, Marie-Christine Kaminsky, Alexandre Coutte, Marc Alfonsi, Pierre Baisredde, Laurent Martin, Jessica Mirat, Jean-François Barrois, Jean-Pierre Deford, Florian Clatot, Frédéric Bollaud, Julie Villa, Nicolas Magne, Olgun Elcin, Elisabeta Ghenghe, France Nguyen, Cedrick Lefond, Guillaume Berni, Valentin Calogaru, Lionel Geoffroy, Bruno Chauffert, Angela Zubel, Claudio Zanoni, Silvano Bionzo, Philippe Crompton, Elisabeth Rivits, Kathrin Gollner, Sergio Syllingemajni, Jean Bourhis

- Xevinapant bien toléré avec le Cisplatine-RT
- Amélioration de PFS, LRC, OS
- **Etude confirmatoire Trilynx** phase III international **en cours**, en partenariat avec le GORTEC (290 patients inclus / 740) Promoteur MERCK

## Xevinapant (ex Debio 11-43) = puissant inhibiteur de IAPs (inhibitor of Apoptosis Proteins)

IAPs surexprimés dans de nombreux cancers et confèrent aux cellules tumorales une résistance à l'apoptose

Xevinapant = un IAPs inhibiteur oral qui a un effet synergique avec le platine et l'irradiation dans plusieurs modèles pré-cliniques (Cai 2011; Matzinger 2015, Thibault 2018)

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





**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](http://www.merck.fr)

