

Le journal du

# GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

NOVEMBRE  
2022  
Semestriel

NUMERO  
25

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

## Rédacteur en chef

Julian BIAU

## Contribution directe à la rédaction

Juliette THARIAT

Esmâ SAADA

Yoann POINTREAU

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

Haiitham MIRGANI

Cécile ORTHOLAN

Yoann POINTREAU

Frédéric ROLLAND

Esmâ 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

Éditorial p. 3

Mot du président p. 3

Prochain RDV et photo du groupe p. 4

L'intergroupe ORL et son conseil scientifique p. 5

Comité translationnel p. 5

**Les essais terminés p. 6**

REACH p. 6

STEREO-POST-OP p. 6

IMMUNE BOOST p. 7

PEVO sq p. 8

ICING p. 10

**Les essais en cours p. 11**

Étude SALTORL p. 12

NIVO POSTOP p. 13

TRILYNX p. 14

OMET p. 14

SANTAL p. 16

ADJORLI p. 18

REWRITE p. 18

FRAIL-IMMUNE p. 19

TORPHYNX p. 20

PATHOS p. 21

TPFm p. 22

CURVE p. 22



## ÉDITO

La dernière édition des journées du GORTEC et de l'intergroupe s'est déroulée en présentiel à Nantes. Une très belle ambiance et des partages de qualité. Il y a eu une excellente organisation par les équipes du GORTEC et de Nantes. Le fait que ces belles journées se passent à Nantes ont été l'occasion de rendre un hommage appuyé à Etienne Bardet. Ce numéro fait donc suite à cette dernière

réunion tenue en juin dernier.

Ce premier éditorial est pour moi l'occasion de remercier Yoann POINTREAU qui a passé 12 ans à la tête de ce journal et qui me

permet de reprendre les rênes. Ce journal est le reflet du dynamisme du groupe et de ces nombreux essais et projets.

Le journal 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.

**Julian BIAU**

Oncologie Radiothérapie, Clermont-Ferrand  
Co-rédacteur en chef du *Journal du GORTEC*  
Contact : [Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr](mailto:Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr)



## LE MOT DU PRÉSIDENT

Chers collègues, chers amis

Le GORTEC et l'intergroupe ORL sont de nouveau sur les rails, avec une magnifique réunion à Nantes en Juin dernier ... Un grand merci à nos Collègues Nantais pour la qualité de leur accueil !

Portés par la forte implication de nos investigateurs et par l'équipe opérationnelle du GORTEC, nous conservons une très belle dynamique pour faire avancer nos principaux essais cliniques. !

Sur cette lancée, nous allons proposer en 2022 et 2023 plusieurs nouveaux

projets innovants dont l'essai XXL testant le Xevinapant, nouveau radio-et chimio-sensibilisant particulièrement prometteur qui sera testé en association avec le cetuximab et la radiothérapie,

En Octobre, nous organisons avec Yoann Pointreau, un séminaire regroupant anciennes et nouvelles générations ... pour « brainstormer » sur les opportunités futures pour le GORTEC et l'intergroupe.

Une bonne fin d'année à tous et au plaisir de vous retrouver et de partager tout cela à notre réunion de Décembre à Villejuif !

Bien cordialement,

**Jean Bourhis,**  
Président du GORTEC

## PROCHAIN RDV



La prochaine réunion semestrielle est prévue  
**les 08 et 09 Décembre 2022**  
en présentiel à Villejuif.

# 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

**Juliette THARIAT**  
Oncologie radio-  
thérapie, Caen

**Ingrid BREUSKIN**  
Chirurgie ORL, Gustave  
Roussy, Villejuif

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

## Comité Scientifique Intergroupe ORL

Pr Jean Bourhis, or

Dr Philippe Gorphe, chir

Pr Joël Guigay, om

Dr Sandrine Richard, om

Pr Ludovic De Gabory, chir

Pr Pierre Blanchard, or

Pr Alexandre Bozec, chir

Dr Valentin Calagaru, or

Dr Benoit Chibaudel, om

Pr Caroline Even, om

Dr Jérôme Fayette, om

Dr Agnès Dupret-bories, chir

Dr Didier Cupissol, om

Dr Amaury Dasté, om

Dr Laurence Digue, om

Dr Yoann Pointreau, or

Dr Audrey Laine-Cardon, chir

Pr Florence Huguet, or

Dr Benjamin Verillaud, chir

Dr Yun Gan Tao, or

Dr Erwan De Mones del Pujol, chir

Dr Sébastien Salas, om

Dr Antoine Moya-Plana, chir

Pr Sabrina Le Bars, Présidente Corasso

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

Scientifique/Méthodologie :  
Dr Anne Aspéritin / Mathilde Wannoverich

VP Unicancer ORL : Gilles Delvert  
Directrice GERCOR : Christine Delpont  
Co-PI Unicancer HRN : Claire Jouffroy

## COMITÉ TRANSLATIONNEL PR CHRISTOPHE LE TOURNEAU (INSTITUT CURIE) ET PR ELLEN VAN OBERGHEN (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 le Pr Christophe Le Tourneau (Institut Curie) et le Pr Ellen van Obberghen (Nice).

# ESSAI REACH



JEAN BOURHIS

**Jean BOURHIS**

Oncologie Radiothérapie, Lausanne.

**Contact :**

[jean.bourhis@chuv.ch](mailto:jean.bourhis@chuv.ch)

Les Investigateurs Principaux sont le Dr Y 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 A Aupérin.

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

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

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.

Une relecture centralisée des blocs tumoraux est en cours notamment pour intégrer PDL-1.

**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**

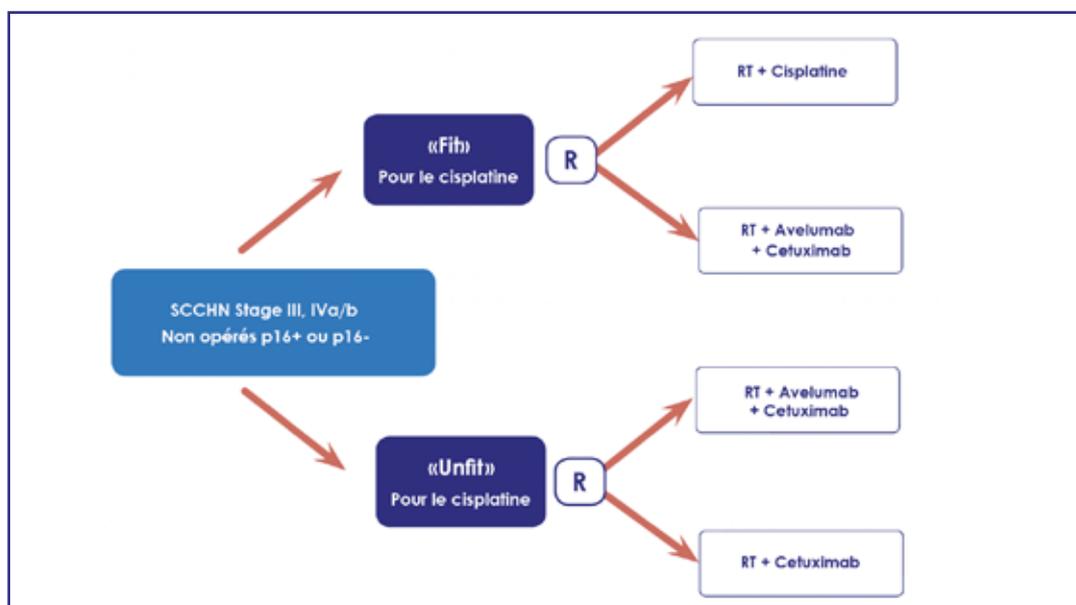
Laura SINIGAGLIA, Chef de Projet.

Téléphone mobile : + 33 6 08 72 48 35 ;

Téléphone fixe : + 33 2 42 06 01 86 ; Fax : 02 42 06 01 76 ;

E-mail : [laura.sinigaglia@gortec.fr](mailto:laura.sinigaglia@gortec.fr)

Figure 1 : schéma de l'essai REACH.



**Michel LAPEYRE,**

**Julian BIAU**

Oncologie Radiothérapie, Clermont-Ferrand

**Contacts :**

[julian.biau@clermont.unicancer.fr](mailto:julian.biau@clermont.unicancer.fr) ;

[michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr](mailto:michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr)

[michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr](mailto:michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr)

# 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 le 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 sommes en train de préparer une première publication concernant les effets aigus notamment en attendant les résultats de l'objectif principal d'ici 1 an. 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 comprenaient toutes les indications d'irradiation du lit opératoire (R1, marges < 5 mm, marges incertaines ou estimés à risque en RCP [engainements périnerveux...]) sans indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

La radiothérapie stéréotaxique pourrait devenir la troisième option thérapeutique dans cette indication.

Les bénéfices attendus pour le patient sont :

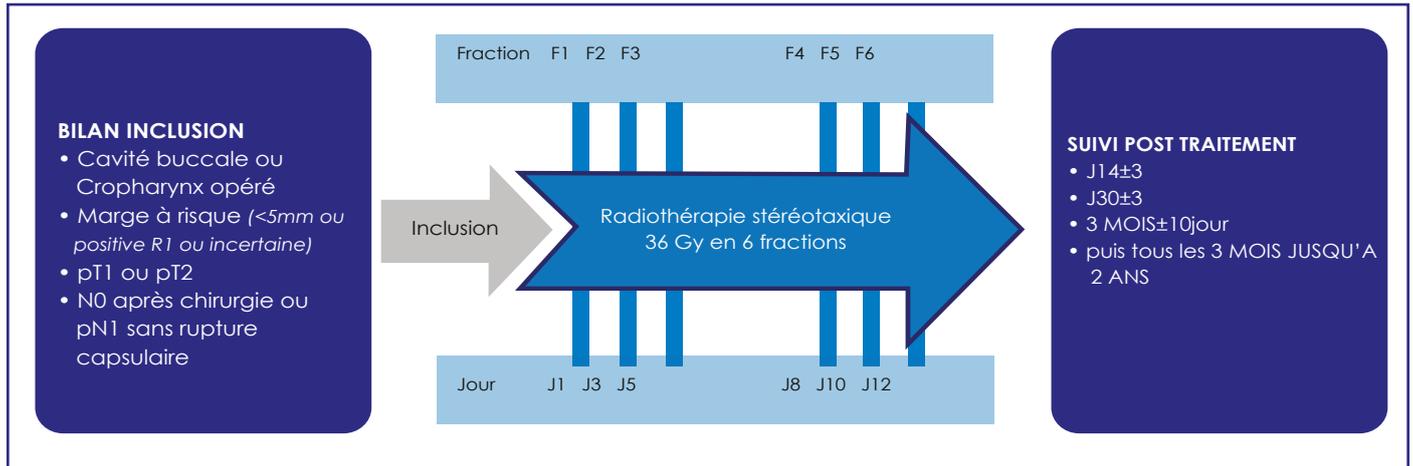
1. Traitement plus court qu'une RCMI normofractionnée : 2 semaines *versus* 6-7 semaines ;
2. Traitement moins lourd qu'une curiethérapie : pas d'hospitalisation ni d'anesthésie générale ;
3. Maintien d'une bonne qualité de vie durant le traitement ;
4. Profils d'efficacité et de tolérance au moins équivalents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

Le schéma de l'étude est résumé dans la **figure 2** :

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.

**Figure 2** : schéma de l'étude 2017-03-STEREO-POSTOP.



## IMMUNE BOOST

H. MIRGHANI  
P. BLANCHARD  
C. EVEN

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 IMMUNE BOOST 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.

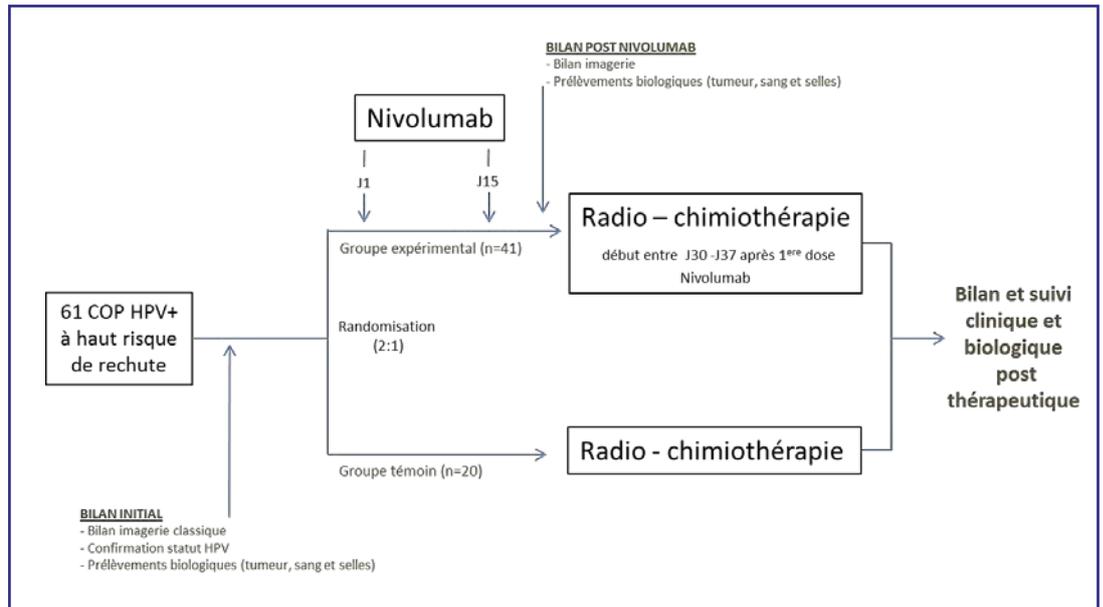
Les principaux critères d'inclusions sont :

- COP p16-positif et ADN HPV-positif ;
- maladie très avancée 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 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.**

Figure 3 : schéma de l'essai IMMUNE BOOST.



Une communication a été effectuée à l'ESMO 2022.

**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**

COMMUNICATIONS

ESMO 2022 : abstract

From Jul. 2019 to Sept. 2021, 61 patients were enrolled (41 in Nivolumab arm).

5 patients in the Nivolumab arm did not reach the primary endpoint:

- 4 patients received cisplatine < 200mg/m<sup>2</sup> (2 kidney failures, 2 ototoxicity)
- 1 patient had RT-delay (day 38, logistical issues).
- 1 patient in the control arm had a 9-day RT break (hemorrhage).

14 N-related AE in 8 patients including 5 SAE (ankylosing spondylitis flare-up, hepatic cytolysis, 2 colitis, diabetic ketoacidosis).

➢ After Nivolumab, 2 patients had a partial response.

➢ After RT-CT (3 months), rates of complete and partial responses were :

- 53% and 45% in the Nivolumab arm
- 65% and 35% in the control arm.



At baseline, HPV16<sub>ct</sub> DNA was positive in 34 of 47 tested patients.

Among them, DNA ranged from 33 to 38275 copies/mL and for 21 patients tested after RT-CT : complete clearance.

Neoadjuvant Nivolumab did **not** reach the expected feasibility aim, due to decreased cisplatine dose (renal/ototoxicity), potentially related to Nivolumab. Progression-free and overall survival will be evaluated in both arms.

PEVDSq

CHRISTOPHE LETOURNEAU

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 (figure 4).

**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.

**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).

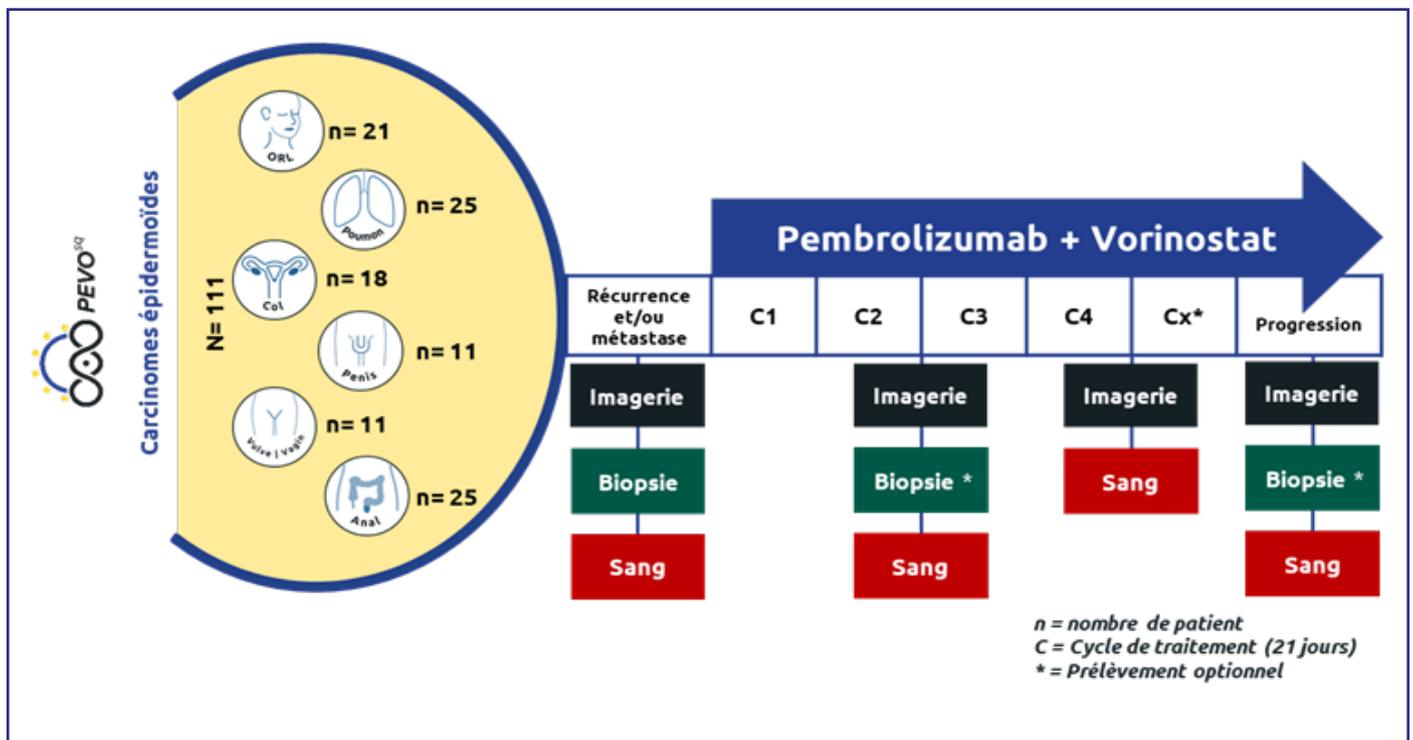
**Critère de jugement principal**

· ORR selon RECIST 1.1

**Statistiques (tableau 1)**

Cohorte	p0	p1	Alpha	Power	Nb de pts évaluable / 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

Tableau 1 : statistiques.



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

Nous vous remercions pour votre implication.

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 totalité des cohortes sont terminées.

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

Figure 4 : schéma de l'étude PEVOsq.

# ICING

CHRISTOPHE LE TOURNEAU

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 résecable et non traité

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

**Promoteur :** UNICANCER

**Schéma (figure 5) :**

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 récurrence 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.

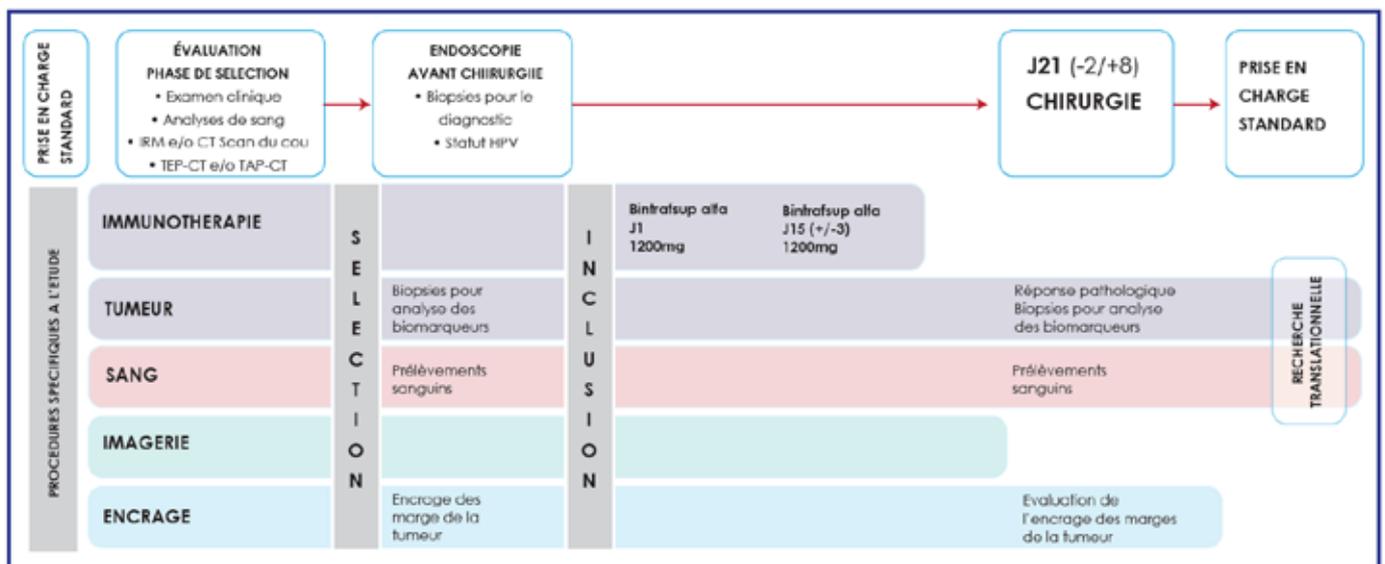
Objectif exploratoire : évaluer la pharmacodynamie de biomarqueurs potentiels en comparant des échantillons de sang et de tumeurs avant et après traitement.

Critère de jugement principal : (mettre en gras comme pour Objectifs)

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).

Figure 5 : schéma de l'étude ICING.



**Statistiques :**

L'étude prévoyait 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  $H_0: p \leq 30\%$  par rapport à l'alternative  $H_1: p \geq 50\%$  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  $p \leq 30\%$  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 évaluable (10%), nous incluons quatre autres patients.

Quarante-trois patients seront inclus dans la cohorte A.

Un schéma en une étape sera utilisé 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.

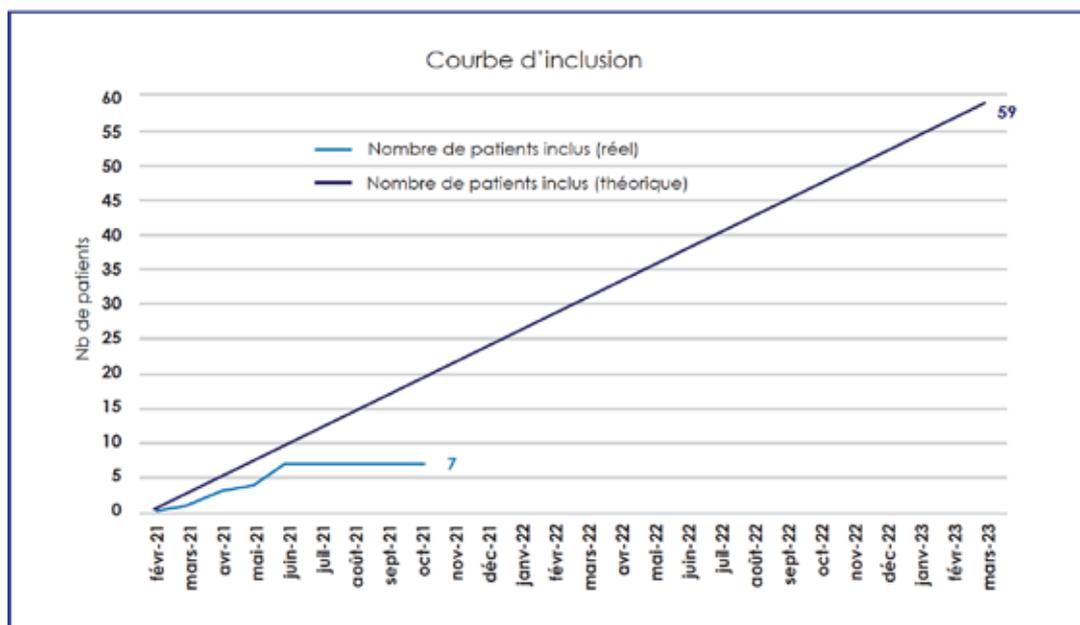
**Mise en place :**

Six centres sur 7 sont ouverts aux inclusions (**figure 6**).

1<sup>ère</sup> mise en place = 22/09/2020.

**Recrutement :**

Décision conjointe du promoteur et des investigateurs coordonnateurs : arrêt des inclusions depuis le 08/10/2021.



**Figure 6 :** courbe d'inclusions au 08/10/2021.

Le recrutement a été arrêté depuis le 8 octobre 2021. L'analyse finale est prévue pour fin 2022.

hoffmann@curie.fr) et Pr Christophe Le Tourneau (christophe.letourneau@curie.fr)

**Contact :**

Équipe ICING : icing@unicancer.fr  
 Coordinonateurs : Dr Caroline Hoffmann (caroline.

**Christophe LE TOURNEAU**

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

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

# ÉTUDE SALTORL

YOANN POINTREAU  
FRÉDÉRIC ROLLAND  
GILLES CALAIS  
OLIVIER MALARD

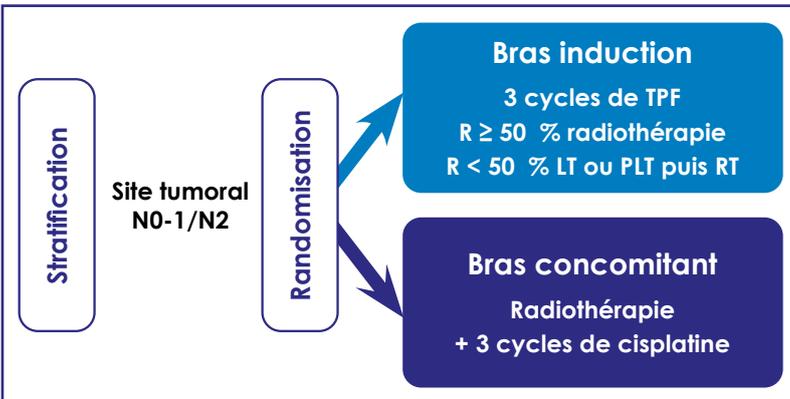
Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMPIN (TPF suivi de radiothérapie potentialisée par cisplatine versus cetuximab, sans bénéfice en faveur d'un des deux bras), et sur la base des données du RTOG 91-11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

Figure 7 : schéma de 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.

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

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).

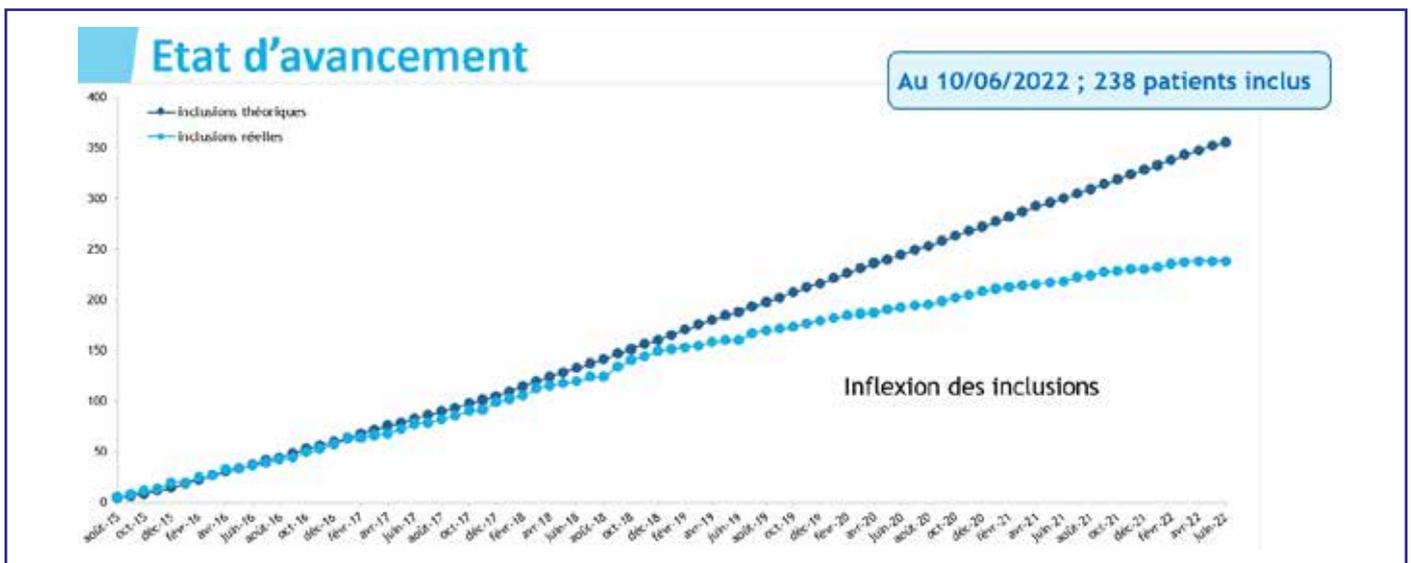
Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récurrence, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguës et tardives, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage,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

L'étude 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**.

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 238 patients inclus en juin 2022. Nous avons dépassé la moitié des inclusions et il y a au final plus de malade inclus que dans les précédents essais sur cette thématique...



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.

**Yoann POINTREAU** Oncologie Radiothérapie  
 Coordonnateur journal GORTEC  
 ILC-Institut inter-régional de Cancérologie-Centre Jean Bernard / Clinique Victor Hugo 72000 Le Mans

Service de radiothérapie, Centre de Cancérologie Henry S. Kaplan CHU de Tours, 37000 Tours  
 Contact : pointr\_y@yahoo.fr

**Frédéric ROLLAND** Oncologie Médicale  
 Institut de Cancérologie de l'Ouest / Gauducheau Nantes

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

**Olivier MALARD** Chirurgie Cervico-Faciale CHU Nantes

# 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 (figure 9).

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

**Au 15 juin 2022, un total de 455 patients sur les 680 prévus ont été randomisés. L'étude comprend 97 sites ouverts dans 6 pays : France, Belgique, Grèce, Pologne, Espagne et Suisse. Une fin de recrutement est espérée pour le dernier trimestre 2023. Un processus d'assurance qualité de la radiothérapie est mené sous l'égide de la Pr Juliette Thariat.**

**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

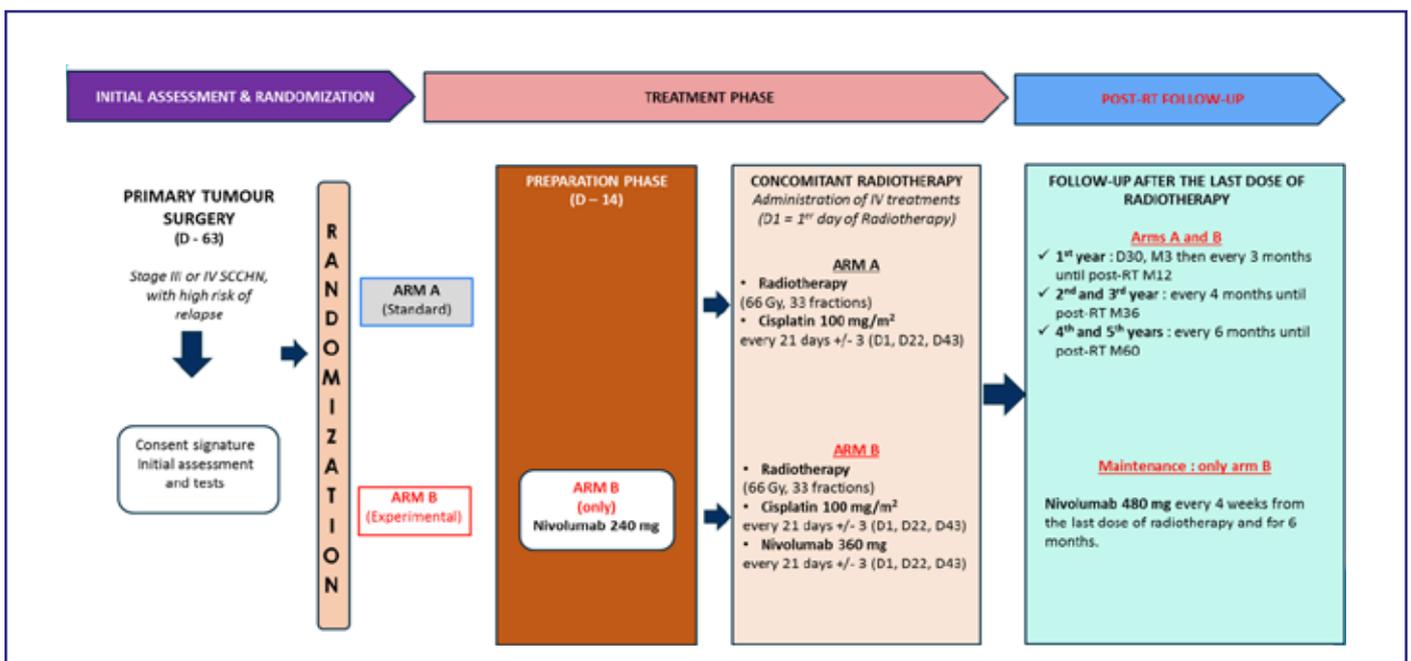


Figure 9 : schéma de l'étude NIVO POST-OP.

# TRILYNX

JEAN BOURHIS

Essai de phase III multicentrique, international randomisé comparant la chimioradiothérapie avec cisplatine associée ou non au xevinapant dans les tumeurs localement avancées (figure 10).

La suite dans le prochain numéro...

Figure 10 : schéma de l'essai TRILYNX.

**Inclusions :**

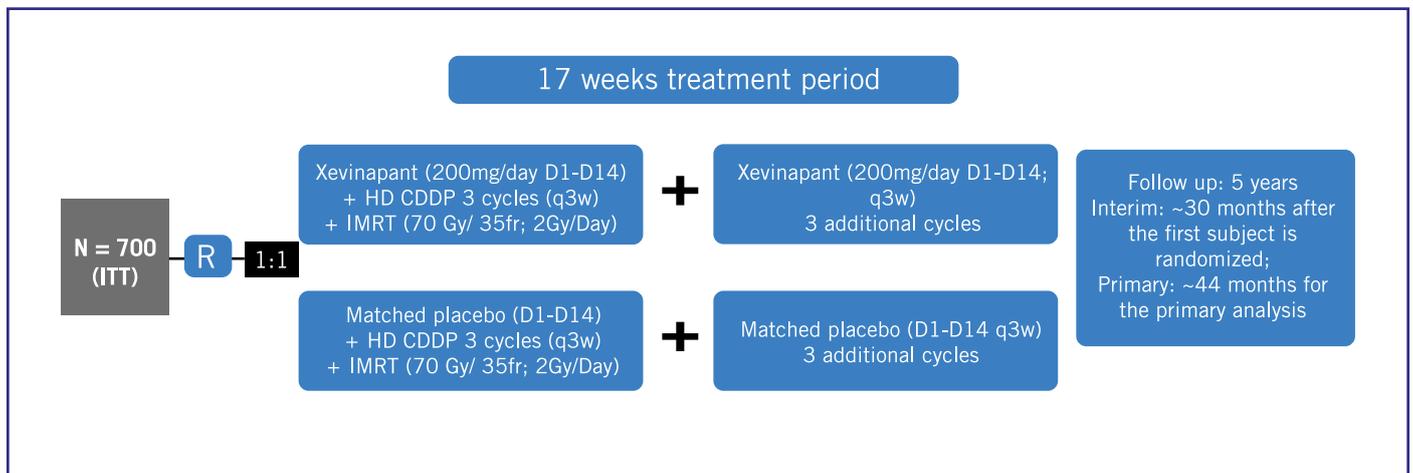
Au moment de la réunion de juin 2022, 397 patients étaient inclus dont 86 en France.

**Jean BOURHIS**

Oncologie radiothérapie

LAUSANNE

Contact : [jean.bourhis@chuv.ch](mailto:jean.bourhis@chuv.ch)



# OMET

XU SHAN SUN  
 JULIETTE THARIAT  
 JEAN BOURHIS

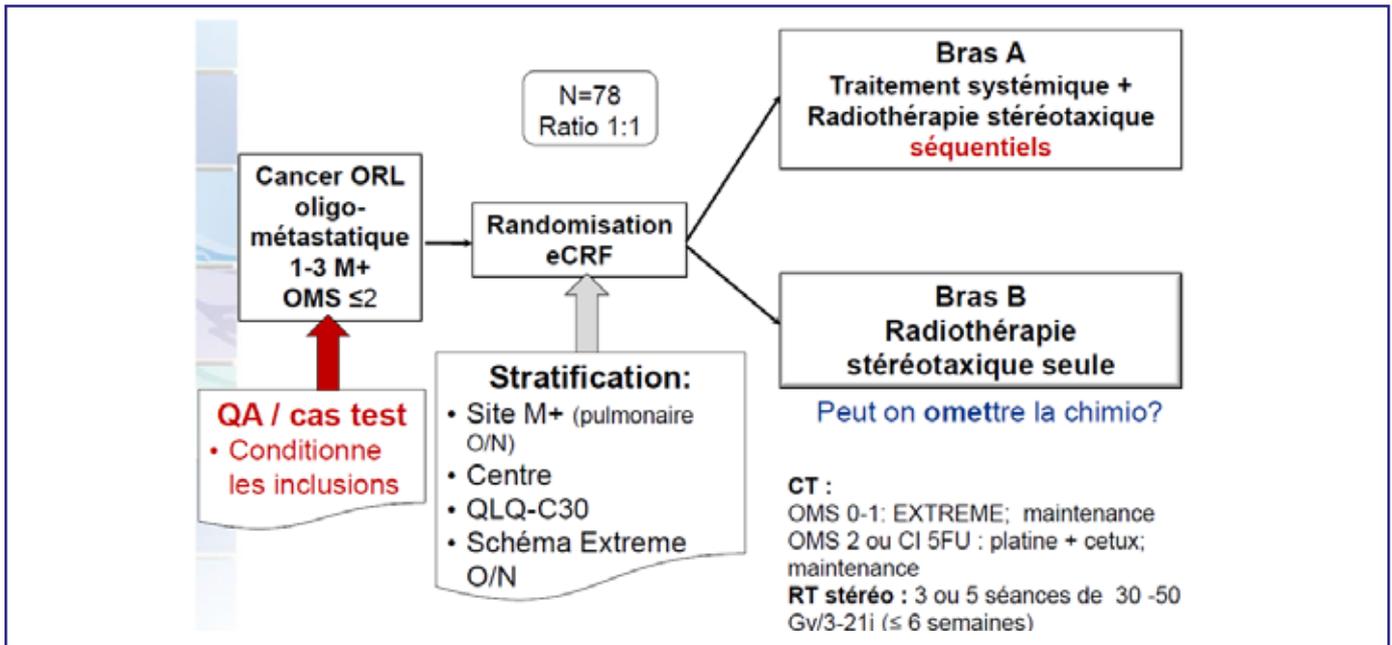
Il est de ces ruptures technologiques qui induisent un changement des concepts de soins. La radiothérapie stéréotaxique (SBRT) des oligométastases en fait partie. Plusieurs études multi-organes randomisées de radiothérapie stéréotaxique ont montré un bénéfice en survie ces deux dernières années mais 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 11).

L'objectif principal est d'évaluer le **taux de survie globale sans détérioration définitive de la dimension de la qualité de vie globale** du QLQC30 selon le traitement réalisé à un an.



Dans le bras A, la 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).

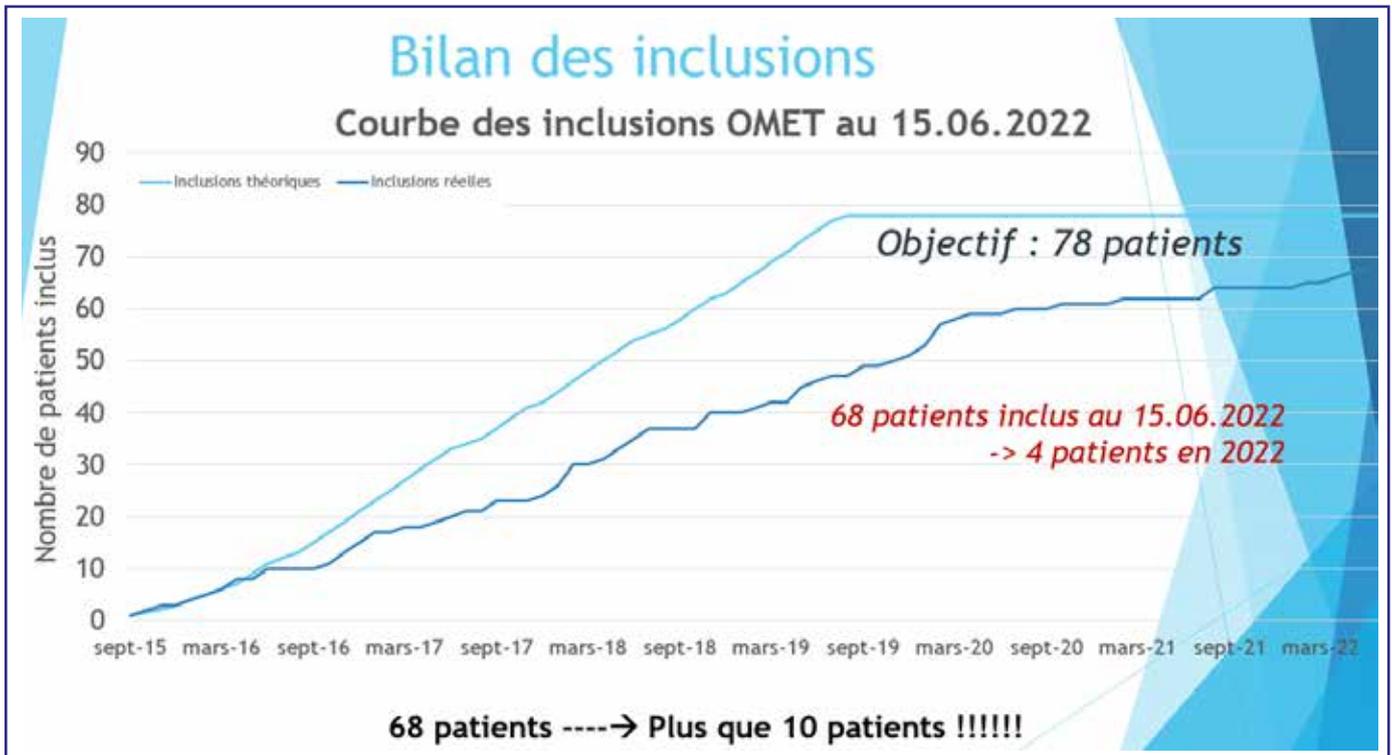
Figure 11 : schéma de l'essai OMET.

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 12 et 13) :

Figure 12 : nombre d'inclusions au 15/06/2022



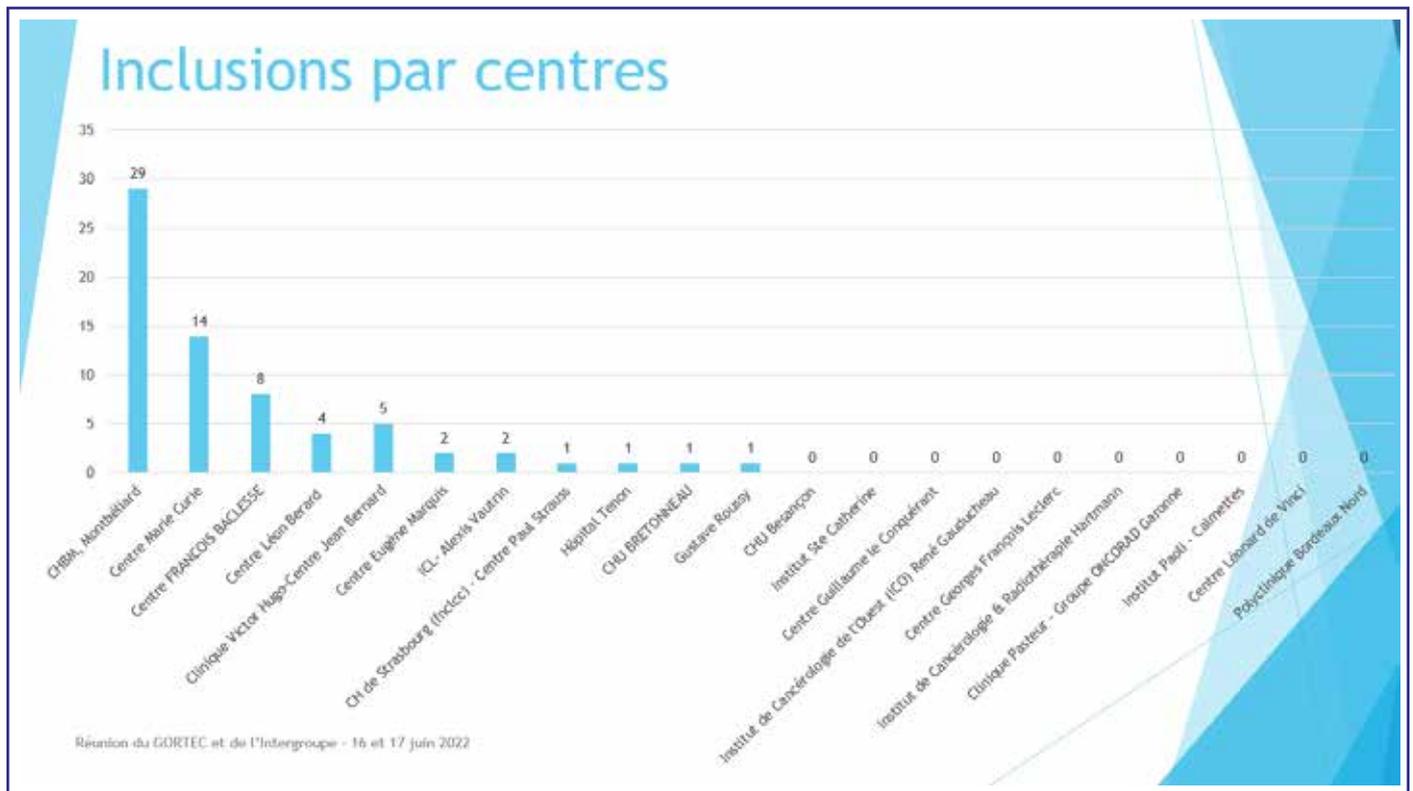


Figure 13 : centres actifs pour les 68 inclusions.

! 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 :

1/Pr Juliette THARIAT, CFB, Caen. Contact: [jthariat@gmail.com](mailto:jthariat@gmail.com) ;

2/Dr Xu Shan SUN, CHBM, Montbeliard, [sun.xushan@wanadoo.fr](mailto:sun.xushan@wanadoo.fr),

Ou Laura SINIGAGLIA, GORTEC, Tours. Contact : [laura.sinigaglia@gortec.fr](mailto:laura.sinigaglia@gortec.fr)

**François Régis FERRAND**  
Oncologie médicale

**Juliette THARIAT**  
Oncologie Radiothérapie  
Centre François  
Baclesse Caen

**Contacts :**  
[francoisregisferrand@gmail.com](mailto:francoisregisferrand@gmail.com)  
[juliette.thariat@gortec.fr](mailto:juliette.thariat@gortec.fr)



**FR FERRAND  
JULIETTE THARIAT**

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 14).**

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, embolies, 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 14**).

SANTAL permet de traiter en protons (strate IMRT ou protons). Les inclusions avancent (**figure 15**).

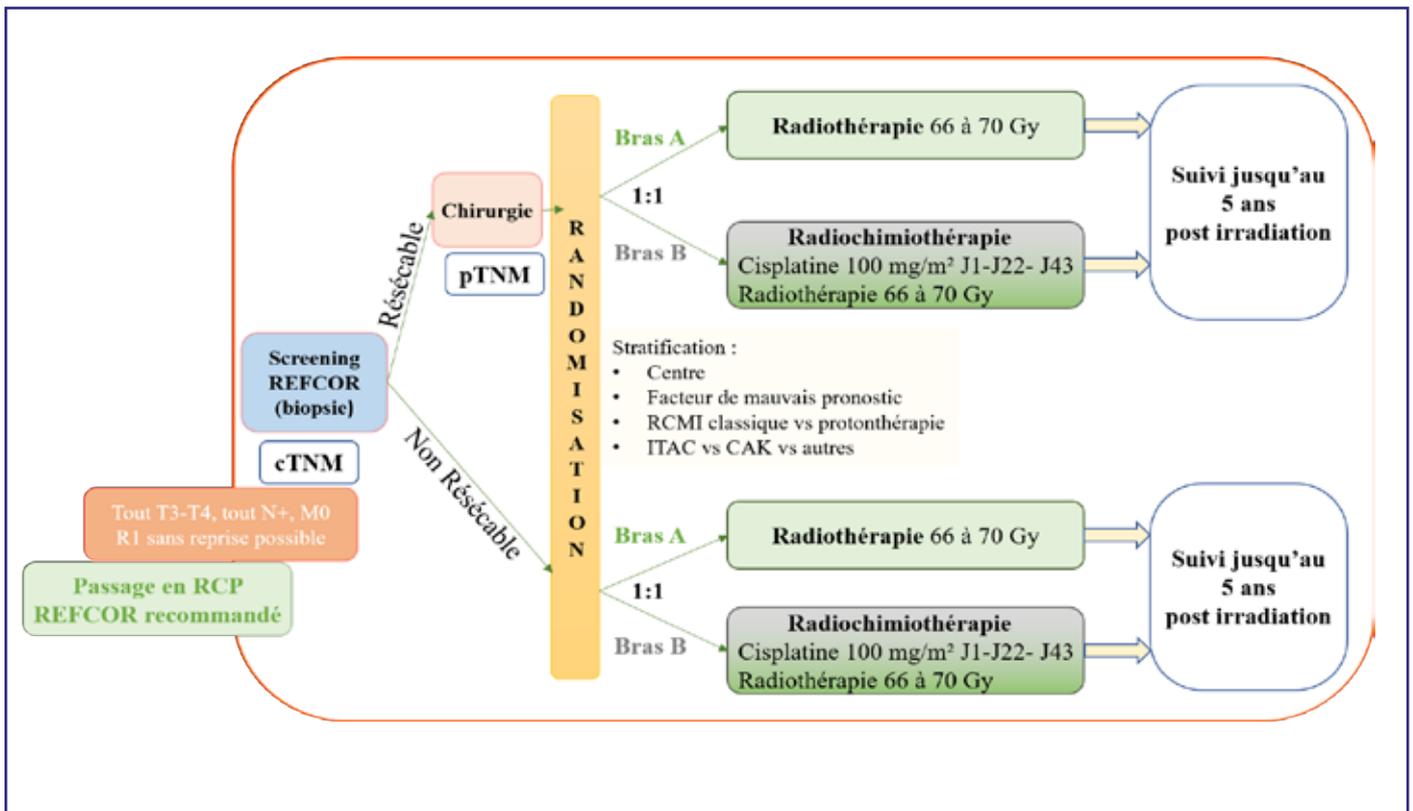


Figure 14 : schéma de l'essai SANTAL.

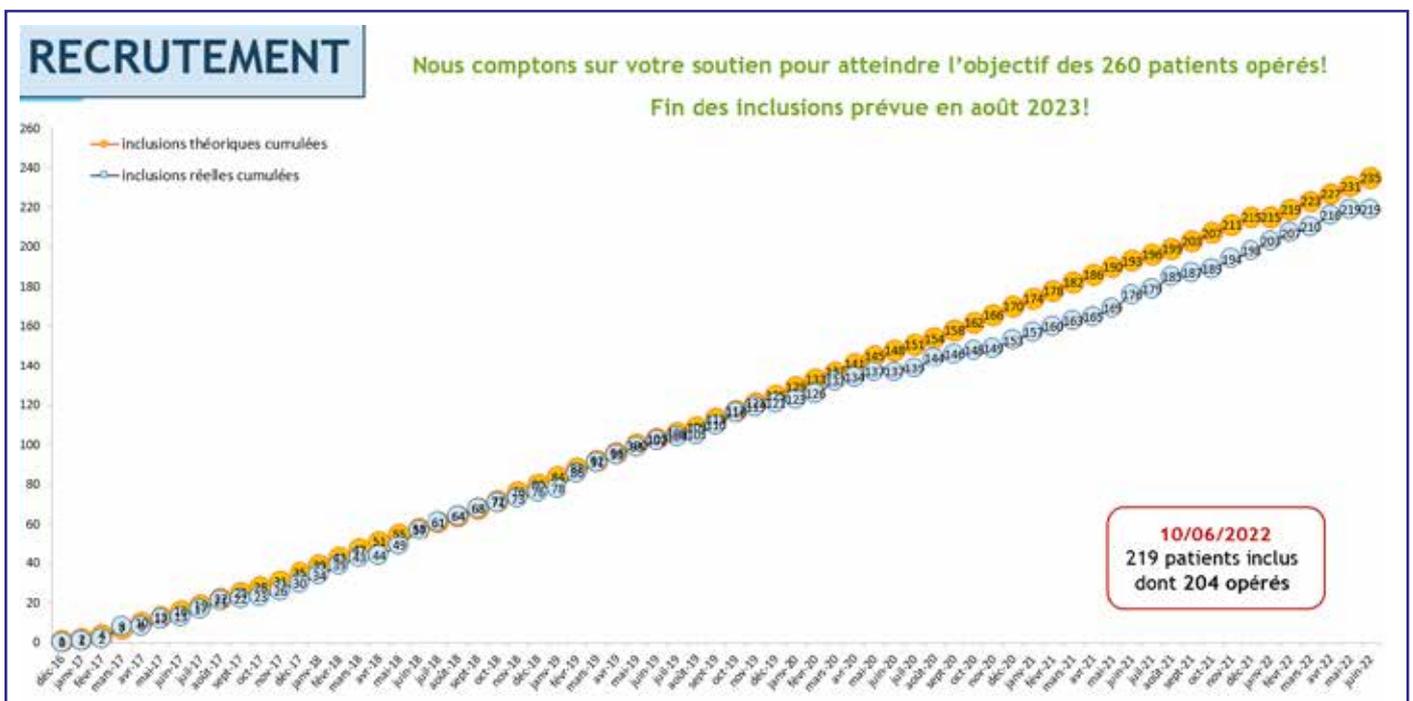


Figure 15 : inclusions de l'étude SANTAL.

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

## ADJORL1

J. GUERLAIN

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 PDL1 et par l'immunoscore, un test basé sur le type et la localisation des lymphocytes infiltrant la tumeur. Les critères d'inclusion sont :

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

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

- d'autre part seront aussi évalués les patients opérés en situation de récurrence précoce, c'est-à-dire moins de 6 mois après la fin de la radiothérapie, et qui ne seraient donc pas candidats à une réirradiation. Comme ils pourraient quand même bénéficier d'une immunothérapie, ils seront évalués dans des cohortes séparées (n=15, cohorte 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 a débuté en mars 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 versus EXTREME en première ligne).

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

**Contact : joanne.guerlain@gustaveroussy.fr**

## REWRITE

JOEL CASTELLI

### (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'influencerait pas la réponse au traitement.

Ces grands volumes d'irradiation sont par ailleurs à l'origine d'une augmentation de la toxicité et d'une diminution de la réponse immunitaire. Dans le même temps, le blocage de l'interaction PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 peut réactiver la surveillance immunitaire et susciter une activité antitumorale, comme le suggèrent les principaux signes d'activités cliniques récemment observées pour le SCCHN en rechute/métastatique utilisant plusieurs anticorps qui bloquent la voie PD1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab ...). Ceci suggère qu'un traitement sans irradiation prophylactique associé à une immunothérapie pourrait être 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 16**.

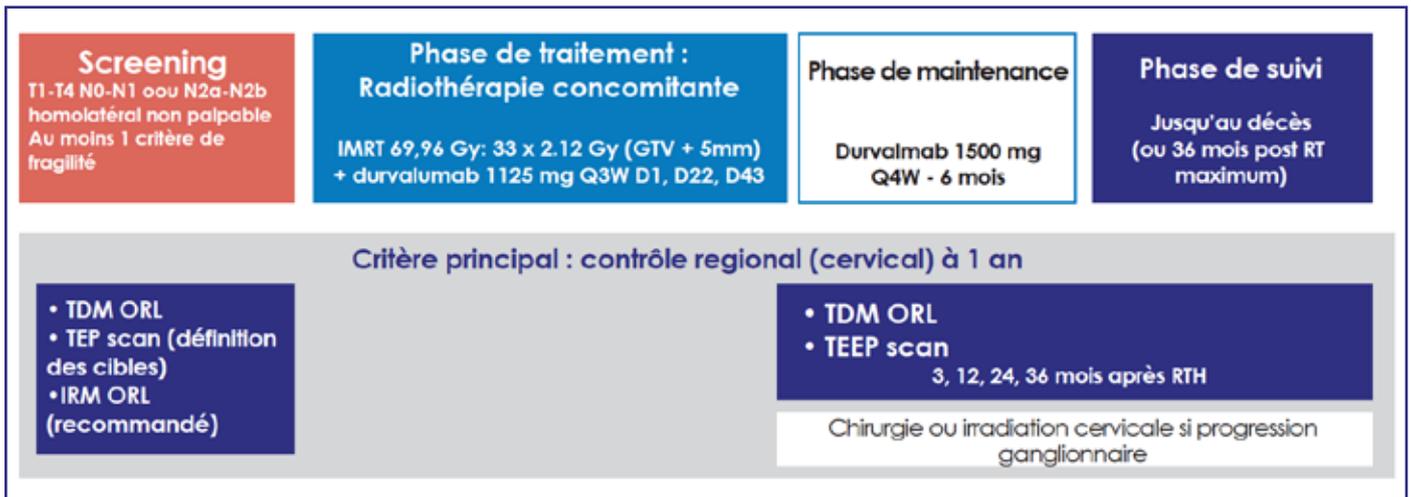


Figure 16 : schéma de l'étude REWRITE.

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 juin 2022, 43 patients ont été inclus. Il reste donc 17 patients à inclure d'ici à fin 2022.

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.

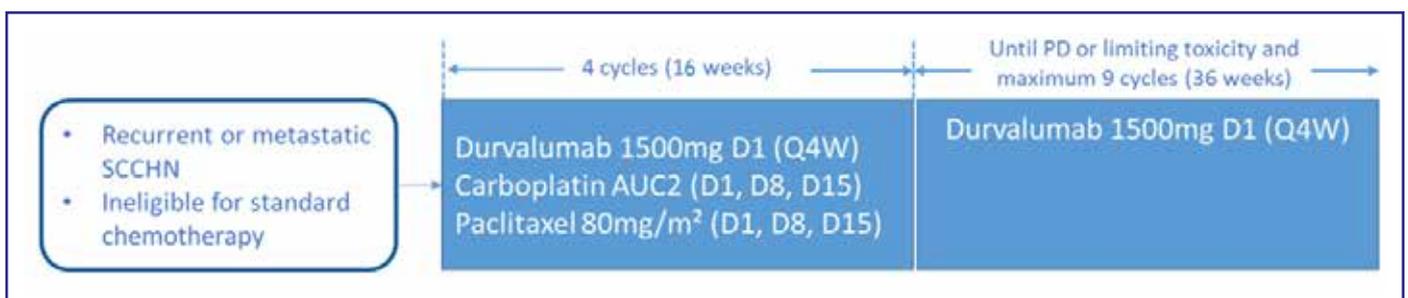
**Joël CASTELLI**  
Oncologie Radiothérapie, RENNES  
Contact : [j.castelli@rennes.unicancer.fr](mailto:j.castelli@rennes.unicancer.fr)

## FRAIL IMMUNE

J. FAYETTE

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 (figure 17).



**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.

cohorte des patients PS2 devant l'absence de signal de toxicité observé dans la cohorte 1 et des résultats prometteurs.

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

Actuellement 26 patients dans la cohorte 2 avec un PS2 sur les 38 patients attendus. Merci de votre soutien à tous.

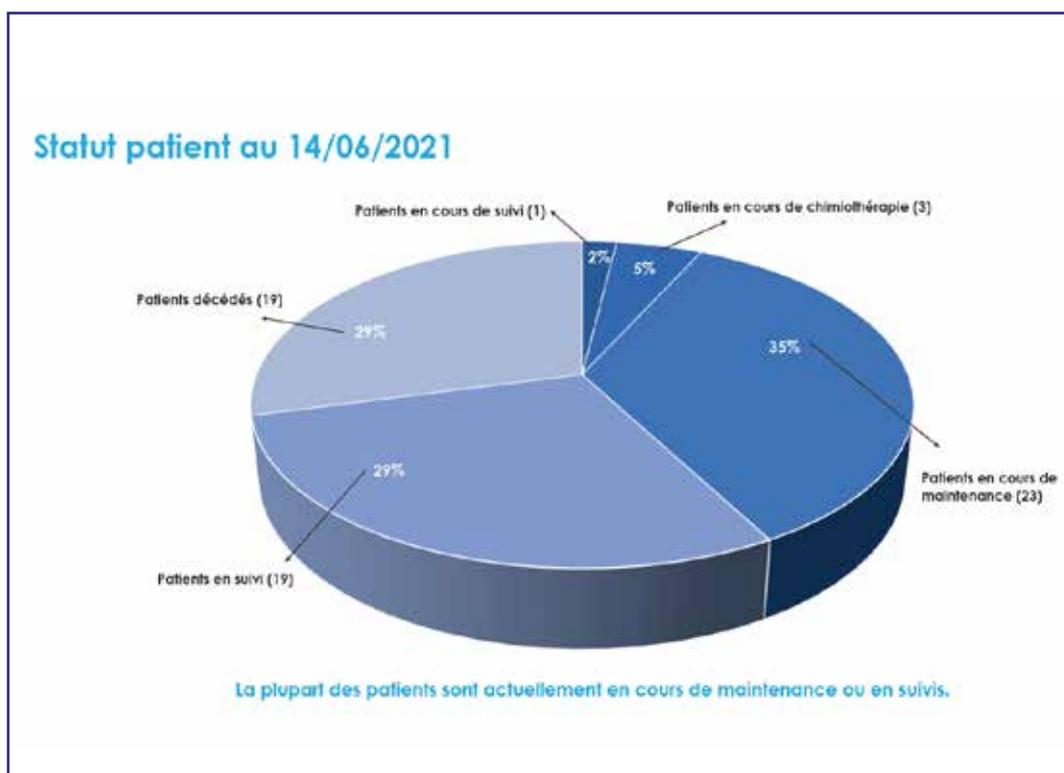
Ouverture en mai 2019. Recrutement de la cohorte 1 terminée en mars 2021. Le critère principal doit être atteint en mars 2022, une analyse sera donc prévue fin 2022.

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 encore. L'ASN a donné son autorisation pour l'ouverture de la

**Jérôme FAYETTE**  
Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, LYON  
Contact : [jerome.fayette@lyon.unicancer.fr](mailto:jerome.fayette@lyon.unicancer.fr)

Figure 17 : schéma de l'étude FRAIL IMMUNE.

Figure 18 : Live Stream de la réunion du GORTEC et de l'Inter-groupe - 17 juin 2021.



## 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 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.

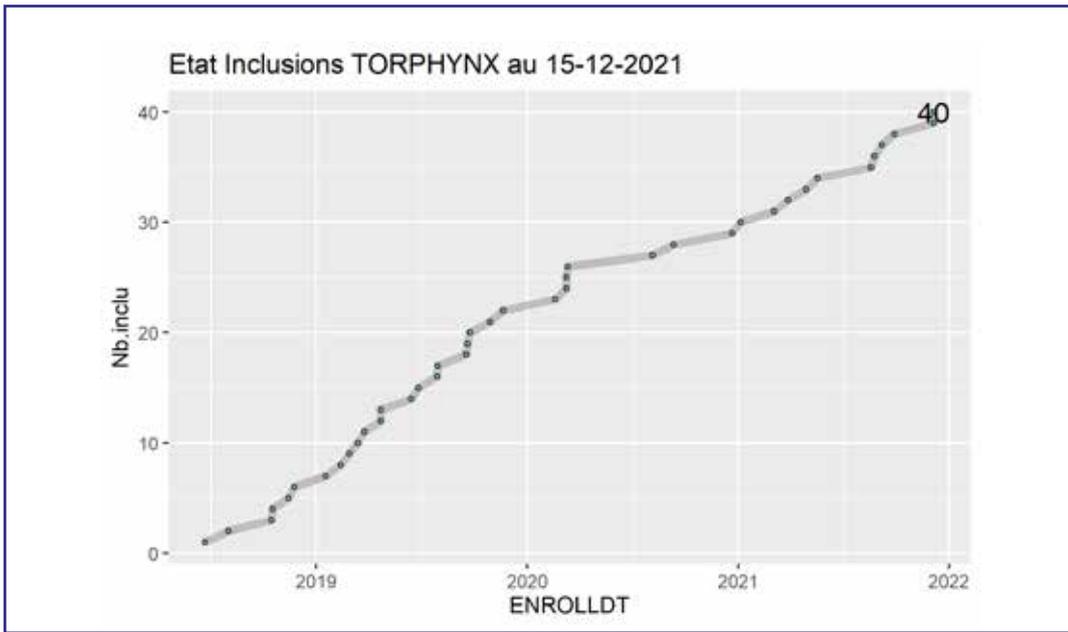
Les critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx T1-T2, N0-N1 selon la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM, quel que soit le statut HPV ; une localisation identifiable d'amygdale ou de base de langue, ou de sillon amygdalo-glosse si la tumeur est caractérisable comme 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 contournement 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'engagements 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 19.



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

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

**Figure 19 :** état d'inclusions au 15 décembre 2021.

# PATHOS

**H. MIRGHANI,  
P. BLANCHARD  
C. EVEN**

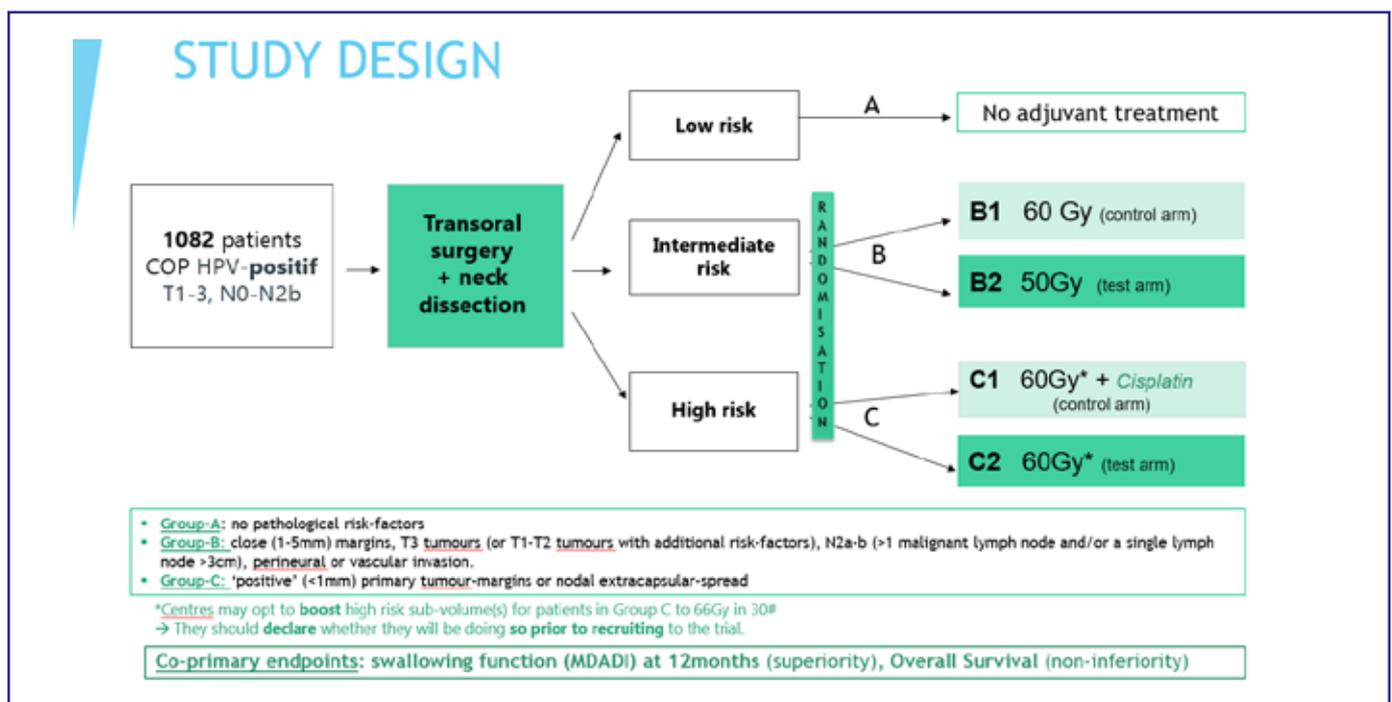
L'essai PATHOS (NCT02215265) est une étude de phase III multicentrique dont l'objectif est de démontrer que la déflation des traitements post-opératoires permet d'améliorer la qualité de vie (déglutition) tout en maintenant de bons résultats oncologiques (figure 20). Mille-cent-quarante-huit patients 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).

**Figure 20 :** schéma de l'essai PATHOS.



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

Un total de 425 patients randomisés était atteint en juin 2022 dont 19 en France.

**Coordination de l'étude en France :**

**H. Mirghani et P. Blanchard**

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)

**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**



**JÉRÔME FAYETTE**

**Jérôme FAYETTE**

Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, LYON

**Contact :**

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

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 (**figure 21**).

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 % :

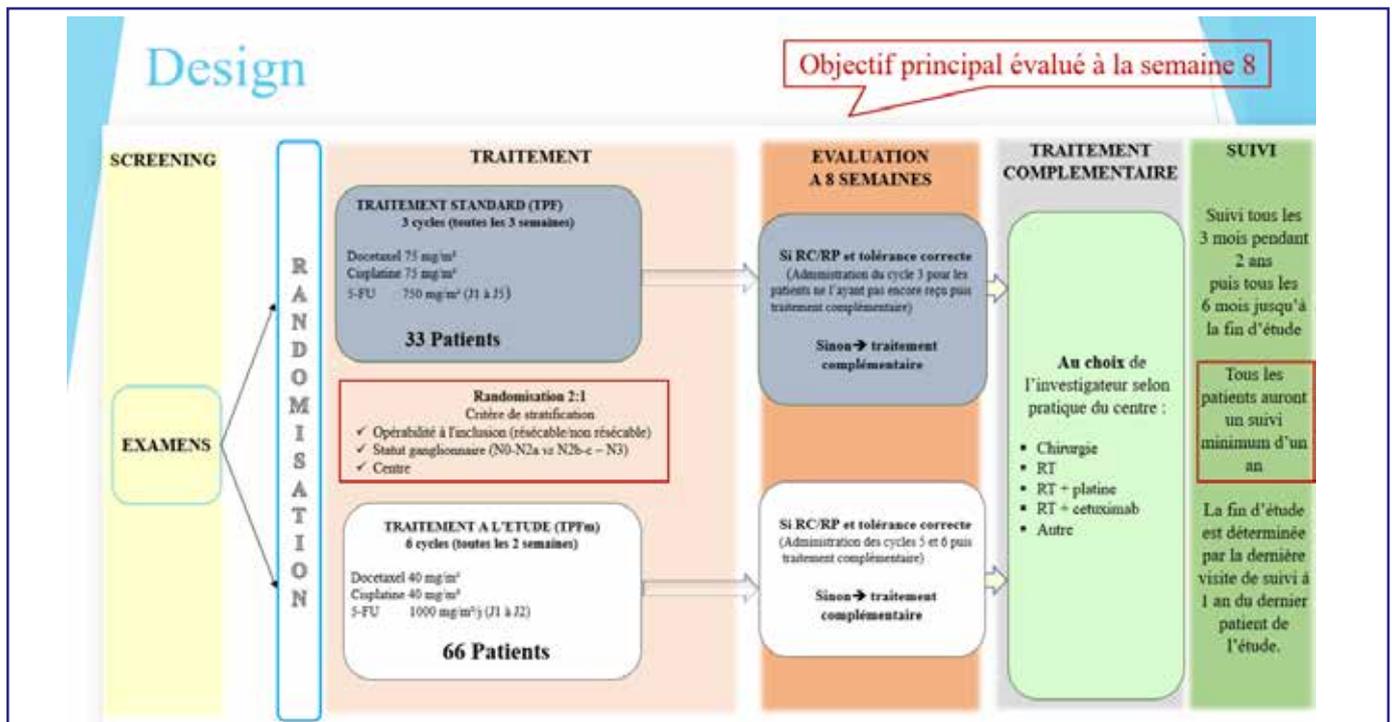
61 patients dans le bras expérimental pour rejeter l'hypothèse nulle  $H_0$ . 66 patients inclus (8% de perdus de vue).

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 juin 2022, 62 patients inclus pour une théorie de 58. Merci à tous pour votre implication dans cet essai.

**Figure 21** : schéma de l'essai TPFm.



# CURVE

ALEXANDRE BOZEC

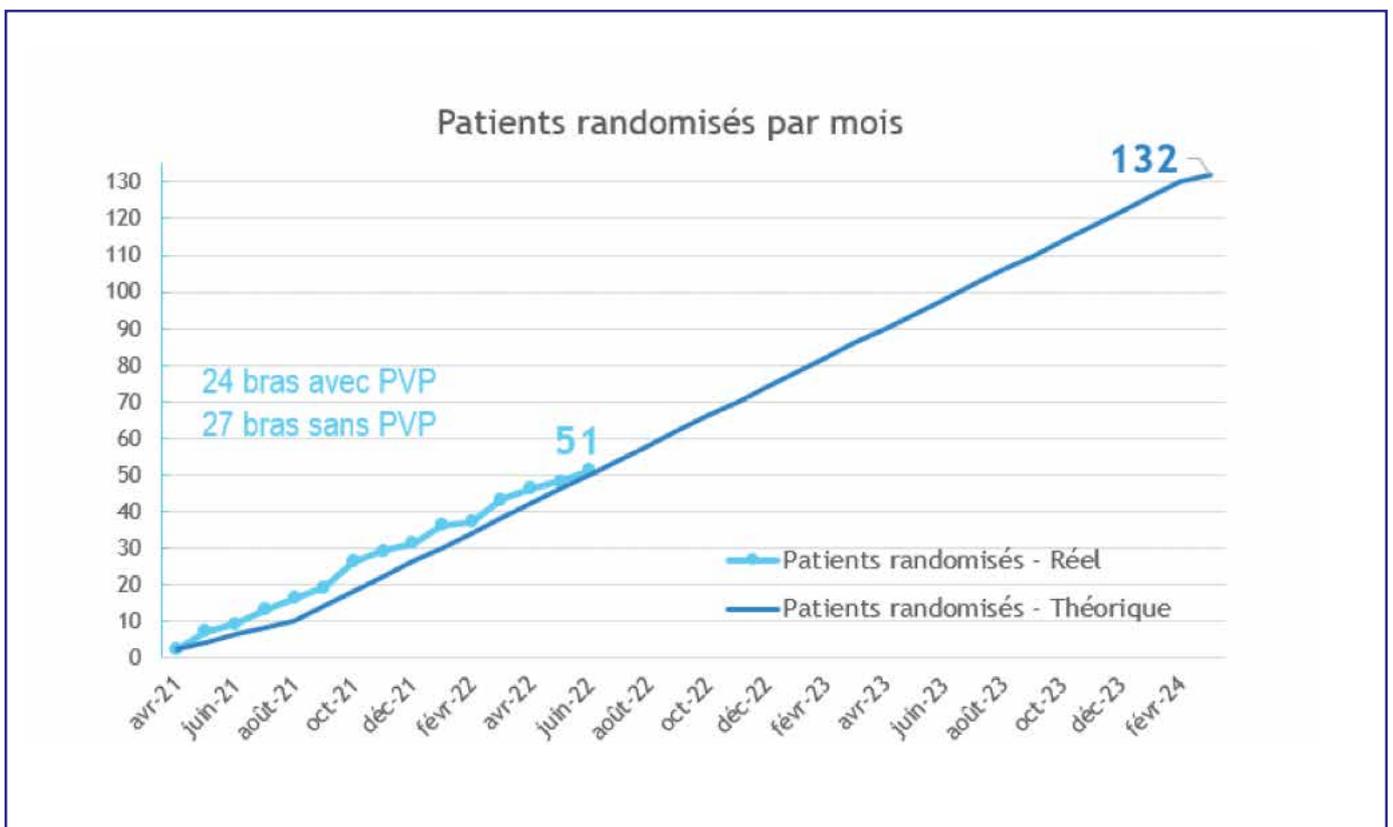
Investigateur coordonnateur : Pr. Alexandre BOZEC (IUFC, Nice, alexandre.bozec@nice.unicancer.fr)  
 Promoteur : UNICANCER.  
 Cheffe de projet : Florence GARIC (f-garic@unicancer.fr).

CURVE est une 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 51 patients randomisés au 15 juin 2022 (**figure 22**).

Figure 22 : inclusions dans l'étude CURVE.



**MERCK**



# RAISONNER EN SÉQUENCE, C'EST GARDER UN COUP D'AVANCE

**Face au cancer des VADS récidivant et/ou métastatique, adoptez une stratégie de séquence sur plusieurs lignes.**

Au cours des dernières années, l'arsenal thérapeutique contre les cancers des VADS s'est enrichi avec les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Il est désormais possible de proposer à chaque patient une séquence personnalisée sur plusieurs lignes de traitement.

Engagé depuis plus de 15 ans au côté des professionnels de santé en ORL, Merck poursuit son action au quotidien pour accompagner ce changement de pratiques.

[www.MERCK.fr](http://www.MERCK.fr)



**Information médicale/Pharmacovigilance**

pour les patients, les aidants et les professionnels de santé

0 800 888 024 (Service & appel gratuit)

E-mail : [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com)

Merck Serono s.a.s.

37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon