

Le journal du

# GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

AVRIL  
2023  
Semestriel

NUMERO  
26

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications

Revue de presse

Workshop



Scannez-moi

GORTEC

## Directeur de la publication

Pascale RAOUL

## Rédacteur en chef

Julian BIAU

## 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 MIRGHANI  
Yoann POINTREAU  
Frédéric ROLLAND  
Xu Shan SUN  
Yungan TAO  
Juliette THARIAT

## Maquette

Claire GOULET

## Imprimeur

INTERCOM Santé

## Publié par INTERCOM Santé

2, rue de Penthièvre  
75008 Paris  
Tél : 01 47 42 32 75  
intercom@intercomsante.fr

Semestriel gratuit  
ISSN : 2112-7409  
Dépot légal : à parution

Les articles publiés dans  
Le journal du GORTEC et de  
l'Intergroupe ORL le sont sous  
la seule responsabilité de  
leurs auteurs et n'engagent en  
aucune façon la société editrice.

# SOMMAIRE

Comité de rédaction p. 2

Éditorial p. 3

Mot du président p. 3

L'intergroupe ORL et son conseil scientifique p. 4

Comité translationnel p. 4

Prochain RDV et photo du groupe p. 5

Revue de presse p. 6

Retour sur le Workshop *Young investigators* p. 9

## Les essais terminés p. 10

REACH p. 10

STEREO-POST-OP p. 10

IMMUNE BOOST p. 11

REWRITE p. 12

OMET p. 13

## Les essais en cours p. 16

Étude SALTORL p. 16

NIVO POSTOP p. 18

TRILYNX p. 19

SANTAL p. 19

ADJORLI p. 21

FRAIL-IMMUNE p. 22

TORPHYNX p. 23

PATHOS p. 25

TPFm p. 26

CURVE p. 27



## ÉDITO

La dernière édition des journées du GORTEC et de l'intergroupe s'est déroulée en présentiel à l'IGR en décembre 2022. Ce numéro fait donc suite à cette dernière réunion, riche en échanges et partages de qualité. Ce journal est le reflet est le reflet du dynamisme du groupe et de ces nombreux essais et projets.

Comme vous le verrez, je vous propose une nouvelle rubrique *Revue de Presse*, qui reprendra une synthèse sur des sujets d'actualité. Pour cette première, j'aborde le sujet de l'immunothérapie et de la radiothérapie Tête et Cou avec une synthèse des essais parus dernièrement et une discussion autour de ces résultats mitigés.

Vous trouverez également un résumé des échanges qui ont eu lieu lors du Workshop *Young investigators* qui a eu lieu les 07 et 08 octobre derniers au Domaine de Suzel près de Lyon.

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.

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

Après toutes ces années Covid, notre réunion de l'intergroupe ORL de Décembre 2022 a été un très beau succès !

Portés par le dynamisme de nos investigateurs et de l'équipe opérationnelle du GORTEC, 2023 s'ouvre sur un nouvel élan avec plusieurs projets innovants avec le xevinapant (étude XXL) et d'autres essais qui vont débiter (vaccin anti HPV, antibody drug conjugate pour les adénoïdes kystiques etc.).

Il nous reste aussi à terminer NIVO POST-OP et nous approchons du but (540 patients inclus et il reste 140 patients à randomiser !)  
Un grand merci à tous !

Bien cordialement.

**Jean BOURHIS,**

Président du GORTEC.



## Intergroupe ORL

GORTEC - GETTEC - GERCOR - UNICANCER - REFCOR

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)

**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 Juliette Thariat**,  
Présidente CA, or



**Dr Ingrid Breuskin**,  
Présidente CS, chir

**GORTEC**

**GETTEC**  
Groupe  
d'Etude  
des Tumeurs  
Tête Et Cou

**UCH&N**  
unicancer

**GERCOR**

**REFCOR**



**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 Calugaru**, or



**Dr Benoist Chibaudel**, om



**Pr Caroline Even**, om



**Dr Jérôme Fayette**, om



**Dr Agnès Dupret-bories**, chir



**Dr Didier Cupissol**, om



**Dr Amaury Daste**, om



**Dr Laurence Digue**, om



**Dr Yoann Pointreau**, or



**Dr Audrey Lasne-Cardon**, chir



**Dr Didier Cupissol**, om



**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



**Sabrina Le Bars**,  
Présidente Corasso

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

Statistique/Méthodologie :  
Dr Anne Aupérin / Mathilde Wanneveich

VP Unicancer ORL : Gilles Deliver  
Directrice GERCOR : Christine Delpout  
CoPil Unicancer H&N : 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).

# PROCHAIN RDV



Les prochaines journées sont fixées les  
15 & 16 juin 2023, **en présentiel** à Lausanne.



# ASSOCIATION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE et de la radiothérapie dans les cancers de la tête et du cou : OÙ EN SOMMES-NOUS ?

J. BIAU

Parmi les patients nouvellement diagnostiqués avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC), environ 60 % présentent une maladie localement avancée [1]. La radiochimiothérapie (RCT) s'est imposée comme un traitement standard pour les patients inopérables [8,9]. Cependant les taux d'échec loco-régional restent élevés entre 35 et 65% et le taux d'évolution métastatique peut également être relativement élevé [1,6,7,16], et l'amélioration de cette prise en charge est essentielle.

Le rôle du système immunitaire est important à la fois dans l'initiation et le développement des CETEC [17]. Divers checkpoints immunitaires ont été découverts et sont exploités par les cellules cancéreuses pour échapper à la réponse immunitaire [18]. Dans ce contexte, des anticorps inhibiteurs des checkpoints immunitaires ou immunothérapies ont été développés pour palier à l'échappement immunitaire des cellules tumorales et sont actuellement utilisés en clinique dans de nombreuses indications dont les CETEC. De plus, le système immunitaire semble jouer un rôle important dans la réponse à la RT. Bien que l'efficacité antitumorale de la RT repose principalement sur sa toxicité au niveau de l'ADN, des études ont suggéré que cette efficacité repose également sur les interactions entre la tumeur et son microenvironnement. Ainsi, l'action cytotoxique de la RT sur les cellules tumorales apporte aux lymphocytes T des néoantigènes tumoraux, et libère des cytokines pro-inflammatoires qui favorisent la réponse immunitaire. La mort cellulaire induisant ce type de réponse immunitaire est appelée mort immunogénique. C'est dans ce contexte que l'association de l'immunothérapie et de la radiothérapie a suscité de nombreux espoirs, malheureusement déçus à ce jour, pour améliorer la réponse antitumorale, via la modulation du système immunitaire [19,20].

## ESSAIS CLINIQUES COMBINANT RADIOTHÉRAPIE ET IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU

À ce jour, plusieurs études cliniques ont rapporté les résultats de combinaisons d'immunothérapies avec la radiothérapie avec des résultats plutôt décevants.

### Patients éligibles au cisplatine, tumeurs en place

Pour les patients avec un CETEC localement avancé non opérables éligibles à une chimiothérapie concomitante avec cisplatine (RCT standard), 3 grands essais de phase III ont récemment rapporté leurs résultats testant l'adjonction d'immunothérapie dans cette stratégie. L'essai JAVELIN H&N 100 a inclus 697 patients [36]. Les patients étaient randomisés entre un traitement de RCT standard avec cisplatine vs. ce même traitement en combinaison avec une immunothérapie anti PD-L1, l'avelumab, en concomitant et en adjuvant (1 an). Il n'y avait aucune sélection des patients selon le statut tumoral PD-L1. Cet essai a été arrêté prématurément après une analyse intermédiaire de futilité. Au moment de cette analyse il y avait eu 118 événements oncologiques dans le groupe avelumab vs. 106 dans le groupe standard. L'ajout d'avelumab n'augmentait pas significativement la tolérance du traitement. Dans le sous-groupe de patients présentant un PD-L1  $\geq$  25%, la survie sans progression à 2 ans était de 72% dans le bras avelumab vs. 52% dans le bras standard (non significatif).

L'essai KEYNOTE 412 a inclus 804 patients [37]. Les patients étaient randomisés entre un traitement de RCT standard avec cisplatine vs. ce même traitement en combinaison avec une immunothérapie anti PD-1, le pembrolizumab, en concomitant et en adjuvant. Dans cet essai il n'y avait pas non plus de sélection des patients selon le statut

PD-L1. La médiane de survie sans progression était de 46.6 mois dans le groupe standard vs. non atteinte dans le groupe pembrolizumab, mais la différence était non significative.

Une stratégie différente était testée dans l'essai GORTEC-REACH [38]. Dans la cohorte fit au cisplatine, 430 patients ont été inclus. Les patients étaient randomisés entre un traitement par CRT standard avec cisplatine vs. un bras sans chimiothérapie, combinant cetuximab et avelumab avec la radiothérapie. Une analyse de futilité a été défavorable pour le bras expérimental dans cette cohorte, la survie sans progression à 1 an étant de 64% dans le bras expérimental vs. 73% dans le bras standard.

### Patients non éligibles au cisplatine, tumeurs en place

Des essais cliniques ont également été réalisés pour des patients avec CETEC localement avancé non opérables mais non éligibles à une chimiothérapie standard par cisplatine.

L'essai GORTEC-PEMBRORAD est un essai de phase II qui a randomisé 133 patients entre une radiothérapie avec cetuximab vs. une radiothérapie avec pembrolizumab (sans maintenance). Il n'y avait aucune différence significative en termes de contrôle locorégional, de survie sans progression ou de survie globale entre les 2 groupes. Il y avait moins de toxicité dans le bras avec pembrolizumab avec 74% de toxicité de grade  $\geq$  3 vs. 92% dans le bras avec cetuximab ( $p=0.006$ ).

L'essai NRG-HN004 est un essai de phase II qui a randomisé 186 patients entre une radiothérapie avec cetuximab vs une radiothérapie avec durvalumab concomitant et adjuvant. Avec un suivi médian de 1,2 an, ni la médiane de survie sans récidive, ni le contrôle locorégional, n'étaient améliorés dans le bras expérimental.

L'essai GORTEC-REACH comportait également une cohorte de patients unfit au cisplatine. 277 patients ont été inclus dans cette cohorte. Les patients étaient randomisés entre un bras standard traité par radiothérapie et cetuximab vs. un bras expérimental traité par radiothérapie et cetuximab + avelumab. La survie sans progression à 2 ans était de 44% dans le bras avec cetuximab+avelumab vs. 31% dans le bras avec cetuximab seul ( $p=0.15$ ). Le taux de métastases à distance était significativement plus faible dans le bras cetuximab+avelumab.

### Situation post-opératoire

Dans le contexte postopératoire, l'essai randomisé de phase III GORTEC 2018-01 NIVOPOSTOP vise à évaluer le bénéfice de l'ajout de nivolumab à un CT-RT à base de cisplatine à haute dose pour les patients opérés à haut risque. Les patients sont programmés pour une radiothérapie de 66 Gy et sont randomisés soit dans le bras standard avec cisplatine seul (100 mg/ m<sup>2</sup> SC aux jours 1, 22, 43 de la radiothérapie) soit dans le bras expérimental avec cisplatine (100 mg/ m<sup>2</sup> SC aux jours 1, 22, 43 de la radiothérapie) et nivolumab (214 mg 14 jours avant la radiothérapie, 360 mg aux jours 1, 22 et 43 de la radiothérapie suivis de 6 mois de nivolumab adjuvant 480mg Q4W). Cet essai est actuellement en cours.

## COMMENT EXPLIQUER LES RÉSULTATS DÉCEVANTS DE LA COMBINAISON IMMUNOTHÉRAPIE ET RADIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS TÊTE ET COU ?

Ces études suggèrent que les inhibiteurs de checkpoint immunitaire, malgré un profil de tolérance favorable, ont une efficacité décevante en combinaison avec la radiothérapie dans les CETEC localement avancés. Ces résultats contrastent avec les résultats obtenus dans d'autres cancers comme les cancers pulmonaires non à petites cellules ou les cancers de l'œsophage. En effet, dans l'essai de phase III PACIFIC, l'ajout de

durvalumab (anti PD-L1) adjuvant, après une radiochimiothérapie pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade 3, a montré une amélioration de la survie globale [39,40]. L'essai CHECKMATE 577 a montré qu'un traitement adjuvant par nivolumab chez des patients traités par radiochimiothérapie puis chirurgie améliorait la survie globale [41]. Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer les résultats décevants de l'immunothérapie dans les CETEC localement avancés avec la radiothérapie.

Premièrement, le traitement prophylactique ganglionnaire durant la radiothérapie pourrait diminuer l'efficacité de l'immunothérapie. En effet, le traitement ganglionnaire par radiothérapie à dose prophylactique (~50Gy) est souvent large et inclus la plupart du temps une irradiation bilatérale du cou. Cette irradiation large permet de diminuer le risque de récurrence ganglionnaire, mais augmente les taux de lymphopénie et d'immunosuppression locale en éradiquant les lymphocytes régionaux [42]. L'irradiation prophylactique ganglionnaire dans les CETEC pourrait inhiber le recrutement des lymphocytes T et leur priming, ou éradiquer les lymphocytes T effecteurs dans le MET. A contrario, ces larges irradiations ganglionnaires prophylactiques ne sont pas pratiquées dans la radiothérapie des cancers du poumon ou de l'œsophage pouvant expliquer les résultats positifs des essais PACIFIC et CHECKMATE 577.

Deuxièmement, les essais PACIFIC et CHECKMATE 577 ont testé l'immunothérapie après le traitement par CRT au lieu de concomitant. Il est possible que le fait de laisser le temps au MET de « récupérer »

avant l'initiation d'un traitement par immunothérapie pourrait favoriser son efficacité. Une récente étude de phase II serait en faveur de cette hypothèse [43]. Cette étude a randomisé 80 patients atteints d'un CETEC localement avancé et recevant une CRT définitive, entre une immunothérapie par pembrolizumab concomitant vs séquentiel. Le pembrolizumab a été commencé une semaine avant la CRT dans le bras concomitant, et deux semaines après la CRT dans le bras séquentiel. La survie sans progression à 1 et 2 ans était numériquement supérieure (mais pas significative) dans le bras séquentiel vs. concomitant : 89% et 89% vs 82% et 78%. La survie à 1 et 2 ans était de 94% et 94% pour le pembrolizumab séquentiel et de 82% et 78% pour le pembrolizumab concomitant. L'étude de phase III en cours IMv010 (NCT03452137) teste un concept similaire [44]. Les patients avec CETEC localement avancé sont traités par un traitement local définitif, qui peut inclure une CRT définitive ou une chirurgie suivie d'une CRT ou d'une RT seule. Les patients sont ensuite randomisés entre l'atezolizumab adjuvant et un placebo.

Troisièmement, il est possible également que la problématique provienne de la sélection des patients. En effet, les études JAVELIN, KEYNOTE 412, et GORTEC-REACH (cohorte fit) se sont toutes intéressées aux cas les plus défavorables, HPV- pour la grande majorité des patients. Il n'y avait également aucune sélection selon le statut PD-L1.

## CONCLUSION

La combinaison de la radiothérapie et de l'immunothérapie dans les CETEC a montré, malgré un rationnel fort et un profil de tolérance favorable, des résultats oncologiques plutôt décevants. Ces résultats pourraient s'expliquer par une irradiation ganglionnaire large dans ce contexte, un timing d'administration inadéquat, et/ou une mauvaise sélection des patients. Plusieurs essais sont encore en cours pour améliorer les connaissances dans le domaine.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Grégoire V, Lefebvre J-L, Licita L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2010;21 Suppl 5:v184-186. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq185>.

[2] Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:4550-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3870>.

[3] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.

[4] Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31:744-54. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.09.011>.

[5] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>.

[6] Geoffroy L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;JCO2017762591. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.2591>.

[7] Tao Y, Auperin A, Sire C, Martin L, Khoury C, Maingon P, et al. Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;JCO2017762518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.2518>.

[8] Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2009;92:4-14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>.

[9] Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2011;100:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.036>.

[10] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>.

[11] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70311-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70311-0).

[12] Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:86-100. <https://doi.org/10.1038/nponc0714>.

[13] Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70346-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70346-1).

[14] Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257-64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70011-1).

[15] Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III Randomized Trial of Induction Chemotherapy in Patients With N2 or N3 Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2735-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.6309>.

[16] Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32:2940-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5633>.

[17] Solomon B, Young RJ, Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.01.008>.

- [18] Manukian G, Bar-Ad V, Lu B, Argiris A, Johnson JM. Combining Radiation and Immune Checkpoint Blockade in the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2019;9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00122>.
- [19] Golden EB, Apetoh L. Radiotherapy and immunogenic cell death. *Semin Radiat Oncol* 2015;25:11–7. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.07.005>.
- [20] Rao YJ, Goodman JF, Haroun F, Bauman JE. Integrating Immunotherapy into Multimodal Treatment of Head and Neck Cancer. *Cancers* 2023;15:672. <https://doi.org/10.3390/cancers15030672>.
- [21] Kabiljo J, Harpain F, Carotta S, Bergmann M. Radiotherapy as a Backbone for Novel Concepts in Cancer Immunotherapy. *Cancers* 2019;12. <https://doi.org/10.3390/cancers12010079>.
- [22] Matlung SE, Wilhelmina van Kempen PM, Bovenschen N, van Baarle D, Willems SM. Differences in T-cell infiltrates and survival between HPV+ and HPV- oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Future Sci OA* 2016;2:FSO88. <https://doi.org/10.4155/fso.15.88>.
- [23] Keck MK, Zuo Z, Khattri A, Stricker TP, Brown CD, Imanguli M, et al. Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21:870–81. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2481>.
- [24] Wood O, Woo J, Seumois G, Savelyeva N, McCann KJ, Singh D, et al. Gene expression analysis of TIL rich HPV-driven head and neck tumors reveals a distinct B-cell signature when compared to HPV independent tumors. *Oncotarget* 2016;7:56781–97. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10788>.
- [25] Mandal R, Şenbabaoğlu Y, Desrichard A, Havel JJ, Dalin MG, Riaz N, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1:e89829. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89829>.
- [26] Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *The Oncologist* 2018;23:1079–82. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0674>.
- [27] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>.
- [28] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.008>.
- [29] Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2014;110:501–9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.640>.
- [30] Balermipas P, Rödel F, Rödel C, Krause M, Linge A, Lohaus F, et al. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes in relation to HPV status and clinical outcome in patients with head and neck cancer after postoperative chemoradiotherapy: A multicentre study of the German cancer consortium radiation oncology group (DKTK-ROG). *Int J Cancer* 2016;138:171–81. <https://doi.org/10.1002/ijc.29683>.
- [31] Badoual C, Hans S, Rodriguez J, Peyrard S, Klein C, Agueznay NEH, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2006;12:465–72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1886>.
- [32] Stangl S, Tontcheva N, Sievert W, Shevtsov M, Niu M, Schmid TE, et al. Heat shock protein 70 and tumor-infiltrating NK cells as prognostic indicators for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck after radiochemotherapy: A multicentre retrospective study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). *Int J Cancer* 2018;142:1911–25. <https://doi.org/10.1002/ijc.31213>.
- [33] Fiedler M, Weber F, Hautmann MG, Haubner F, Reichert TE, Klingelhöffer C, et al. Biological predictors of radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig* 2018;22:189–200. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2099-x>.
- [34] Ou D, Adam J, Garberis I, Blanchard P, Nguyen F, Levy A, et al. Clinical relevance of tumor infiltrating lymphocytes, PD-L1 expression and correlation with HPV/p16 in head and neck cancer treated with bio- or chemoradiotherapy. *Oncoimmunology* 2017;6:e1341030. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1341030>.
- [35] Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl* 2019;394:1915–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7).
- [36] Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:450–62. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30737-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30737-3).
- [37] Machiels J-P, Tao Y, Burtneess B, Tahara M, Rischin D, Alves GV, et al. LBA5 Primary results of the phase III KEYNOTE-412 study: Pembrolizumab (pembro) with chemoradiation therapy (CRT) vs placebo plus CRT for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Ann Oncol* 2022;33:S1399. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.029>.
- [38] Bourhis J, Tao Y, Sun X, Sire C, Martin L, Liem X, et al. LBA35 Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial. *Ann Oncol* 2021;32:S1310. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2112>.
- [39] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
- [40] Spigel DR, Faire-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2022;40:1301–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308>.
- [41] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191–203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>.
- [42] Lin AJ, Rao YJ, Chin R-I, Campian J, Mullen D, Thotala D, et al. Post-operative radiation effects on lymphopenia, neutrophil to lymphocyte ratio, and clinical outcomes in palatine tonsil cancers. *Oral Oncol* 2018;86:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.008>.
- [43] Clump DA, Zandberg DP, Skinner HD, Ohr J, Fenton MJ, Normolle DP, et al. A randomized phase II study evaluating concurrent or sequential fixed-dose immune therapy in combination with cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in intermediate- or high-risk, previously untreated, locally advanced head and neck cancer (LA SCCHN). *J Clin Oncol* 2022;40:6007–6007. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.6007](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6007).
- [44] Haddad R, Wong DJ, Guo Y, Fayette J, Cohen EEW, Kowgier M, et al. 1117TiPiMvoke010: Randomized phase III study of atezolizumab (atezo) as adjuvant monotherapy after definitive therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol* 2018;29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy287.074>.

Julian BIAU

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

# RETOUR SUR LE WORKSHOP *YOUNG INVESTIGATORS*

J. BIAU

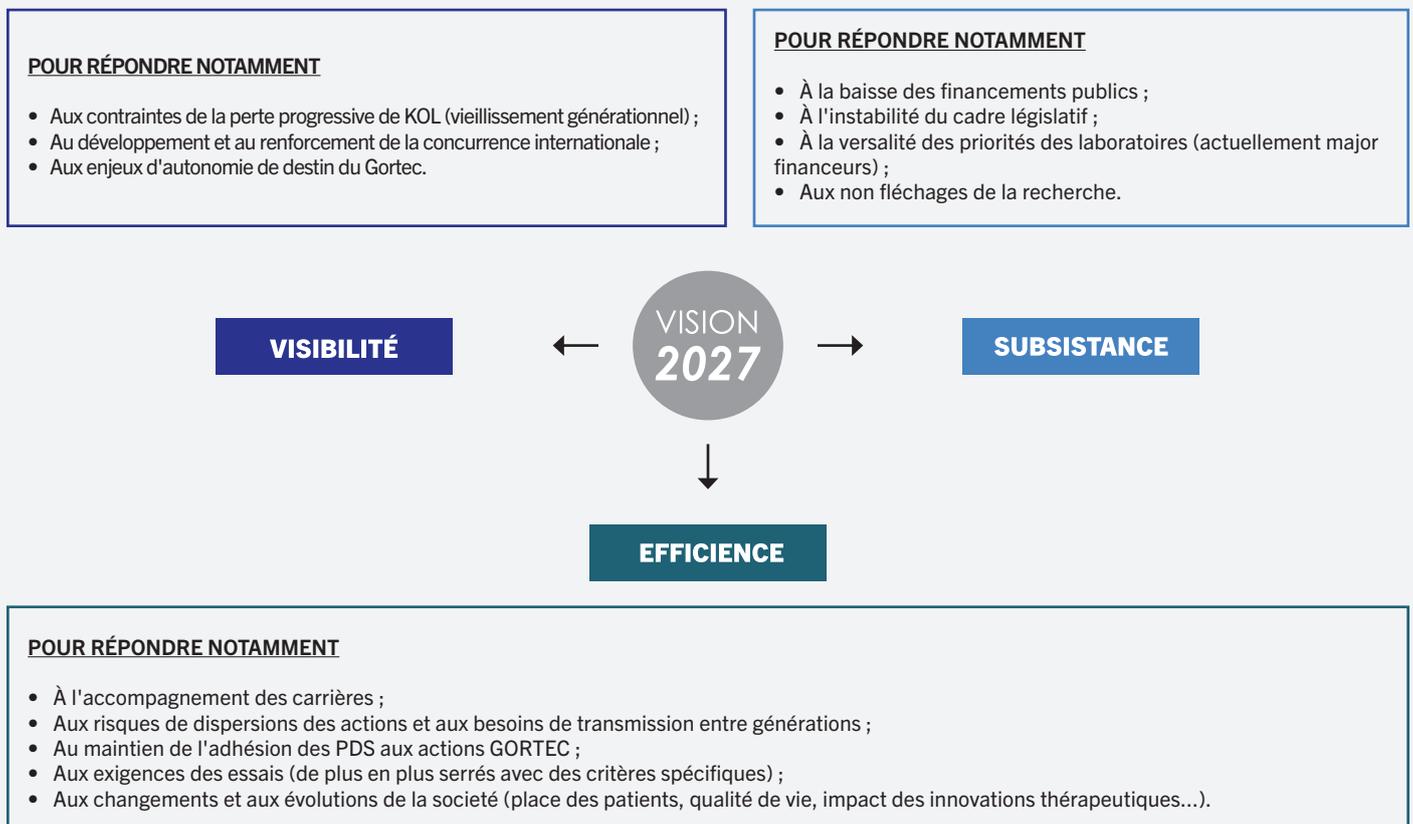
Ce workshop s'est déroulé les 07 et 08 octobre 2022 au Domaine de Suzel, près de Lyon, organisé notamment par Yoann Pointreau et Jean Bourhis. Ce workshop était multidisciplinaire, incluant oncologues-radiothérapeutes, oncologues médicaux et chirurgiens et avait pour but de faire se rencontrer et réfléchir différentes générations sur l'avenir du GORTEC.

Trois enjeux majeurs ont émergé des discussions :

1. Être et un groupement de référence sur le plan international suffisamment influent pour être en capacité à faire évoluer les pratiques ;
2. Rester multidisciplinaire, ouvert et attractif ;
3. Savoir garder un fonctionnement et des valeurs à hauteur d'Homme.

Ces trois enjeux clés sont à relever dans le contexte résumé dans la figure ci-après.

## TROIS ENJEUX CLÉS À RELEVER...



Au terme des discussions, 5 chantiers ont été identifiés avec appel à candidatures pour y participer :

- 1/Chantier Développement International : charte collaborateur Jeune/Expérimenté ; créer des partenariats européens et internationaux, faire émerger des leaders d'opinion, conduire des projets internationaux ;
- 2/ Chantier Identité/Communication : logo et charte graphique, diapotheque/slide kit, notoriété ;
- 3/ Chantier Diversification des Ressources : appels à projets dont européens, réduire la dépendance à l'industrie, fondation ;
- 4/ Chantier Digital : application volet professionnel, application volet patients, réflexion création application GORTEC ;
- 5/ Chantier Socle d'Intervention : maintenir la présence territoriale, élargir les spécialités impliquées au GORTEC, démarcher des Start up/ cellule de veille, développer des groupes et maintien de l'Intergroupe, assurer les liens entre les générations.

**Julian BIAU**

Oncologie Radiothérapie, Clermont-Ferrand.

Rédacteur en chef du *Journal du GORTEC*.

Contact : [Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr](mailto:Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr)

# ESSAI REACH



J. BOURHIS

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 A. Aupérin.

**Jean BOURHIS**  
Oncologie Radiothérapie, Lausanne.

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

Figure 1 : schéma de l'essai REACH.

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

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

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-dessous (figure 1).

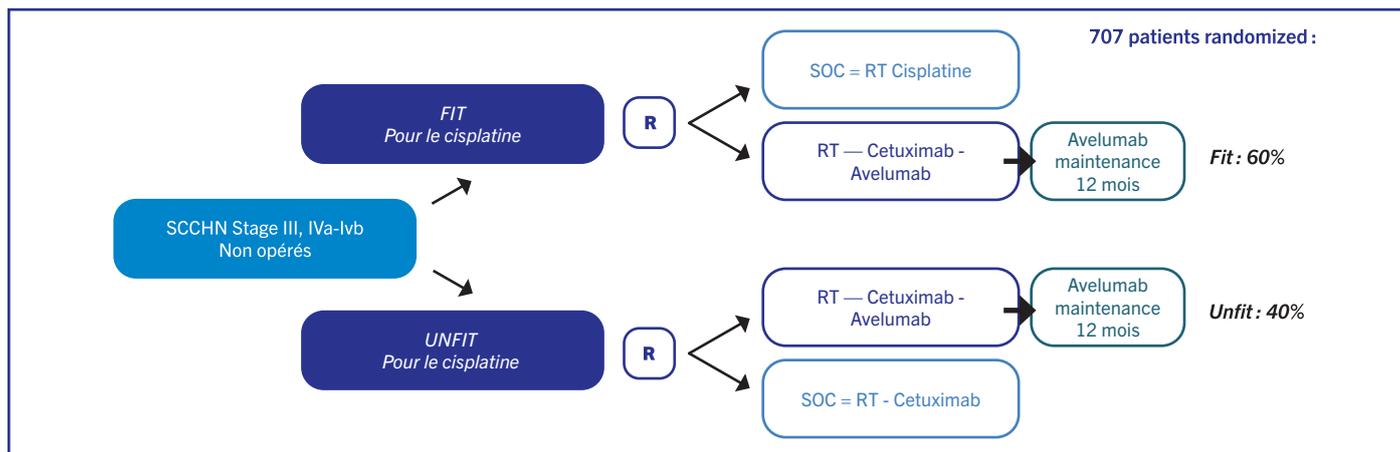
Pour la cohorte **Unfit**, les premiers résultats (ESMO 2021) montraient un effet favorable de l'addition de l'avelumab, sans toutefois atteindre la significativité statistique. Une relecture centralisée des blocs tumoraux est en cours notamment pour intégrer PDL-1. 277 patients ont été inclus dans cette cohorte. La survie sans progression à 2 ans était de 44% dans le bras avec cetuximab+avelumab vs. 31% dans le bras avec cetuximab seul (p=0.15). Le taux de métastases à

distance était significativement plus faible dans le bras cetuximab+avelumab.

Pour la cohorte **Fit**, 430 patients ont été inclus. Une analyse de futilité a été défavorable pour le bras expérimental dans cette cohorte, la survie sans progression à 1 an étant de 64% dans le bras expérimental vs. 73% dans le bras standard.

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)



**Michel LAPEYRE,**  
**Julian BIAU**  
Oncologie Radiothérapie,  
Clermont-Ferrand

**Contacts :**  
julian.biau@clermont.unicancer.fr ;  
michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr

# STEREO-POST-OP

**M. LAPEYRE**  
**J. BIAU**

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

L'analyse des premiers résultats semblent montrer un profil de tolérance favorable avec majoritairement des mucites de grade 2 et 3 mais aussi quelques douleurs.

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 RCM1 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.

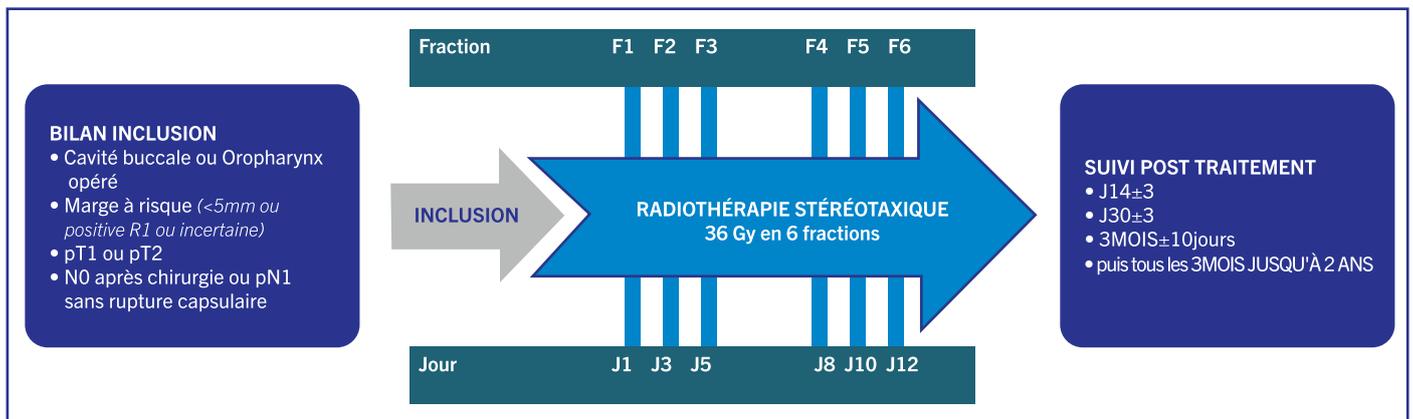
Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire des cancers localisés de l'oropharynx et de la cavité buccale avec marges à risque.

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.

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

**Figure 2** : schéma de l'étude STEREO-POST-OP.



## 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 radiochimiothérapie qui est le traitement de référence ;
- 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 ;
- 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).

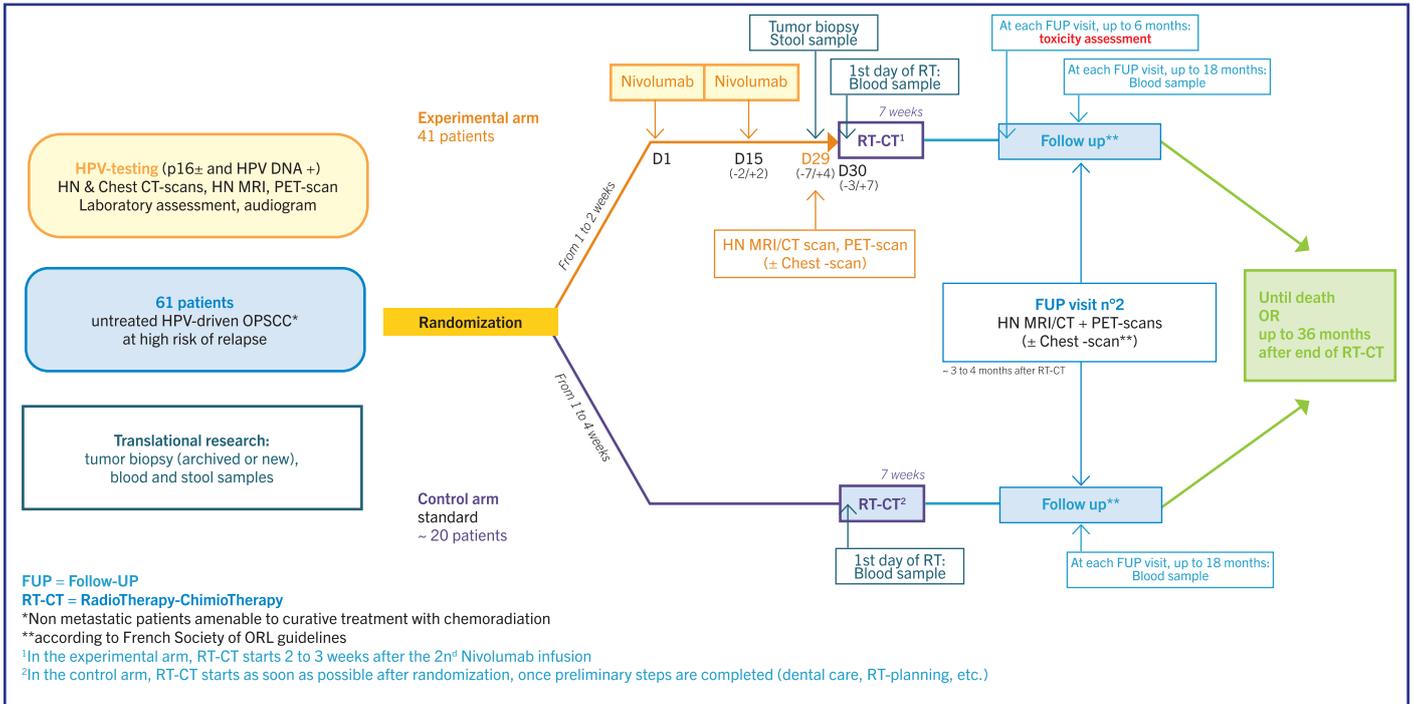
Dans cette étude 62 patients atteints d'un COP HPV-induits à haut risque d'échec oncologique ont été recrutés, dans 11 centres en France. Ils ont été randomisés 2/1 (**figure 3**) entre un groupe témoin (RT-CT d'emblée, n=20) et un groupe expérimental (2 perfusions de nivolumab avant RT-CT, n=41).

**Le dernier patient a été randomisé le 20/9/2021.**

**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**



Une communication a été effectuée à l'ESMO 2022.

Figure 3 : schéma de l'essai IMMUNE BOOST.

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 cisplatin <200mg/m (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).

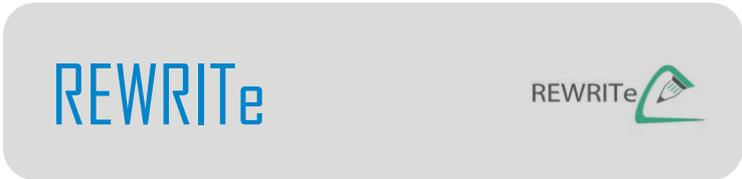
14 N-related AE in 8 patients including 5 SAE (ankylosing spondylitis flare-up, hepatic cytolysis, 2 colitis, diabetic ketoacidosis).

- > 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 cisplatin dose (renal/ototoxicity), potentially related to Nivolumab.  
Progression-free and overall survival will be evaluated in both arms.

J.CASTELLI



**Joël 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 lymphophiles tels que le lymphome ou le cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) présentant un risque élevé d'envahissement ganglionnaire microscopique, il a été démontré que l'absence d'irradiation prophylactique ganglionnaire n'influçait 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, etc.). Ceci suggère qu'un traitement sans irradiation prophylactique associé à une immunothérapie pourrait être sûre et ne pas générer de risque substantiel pour les patients. L'hypothèse de l'étude est que l'association du



durvalumab à une RT limitée au site tumoral et au premier niveau ganglionnaire cervical adjacent devrait permettre d'obtenir un taux de contrôle régional (cervical) similaire au traitement standard par RT incluant une irradiation cervicale prophylactique large (récidive régionale < 10 %) ; **figure 4**.

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.

Figure 4 : schéma de l'étude REWRITE.

Cette étude multicentrique monobras de phase II inclura 60 patients avec un SCCHN T1-T4, N0

En décembre 2022, les 60 patients prévus ont été inclus.

# OMET

XS. SUN  
J. THARIAT  
J. BOURHIS

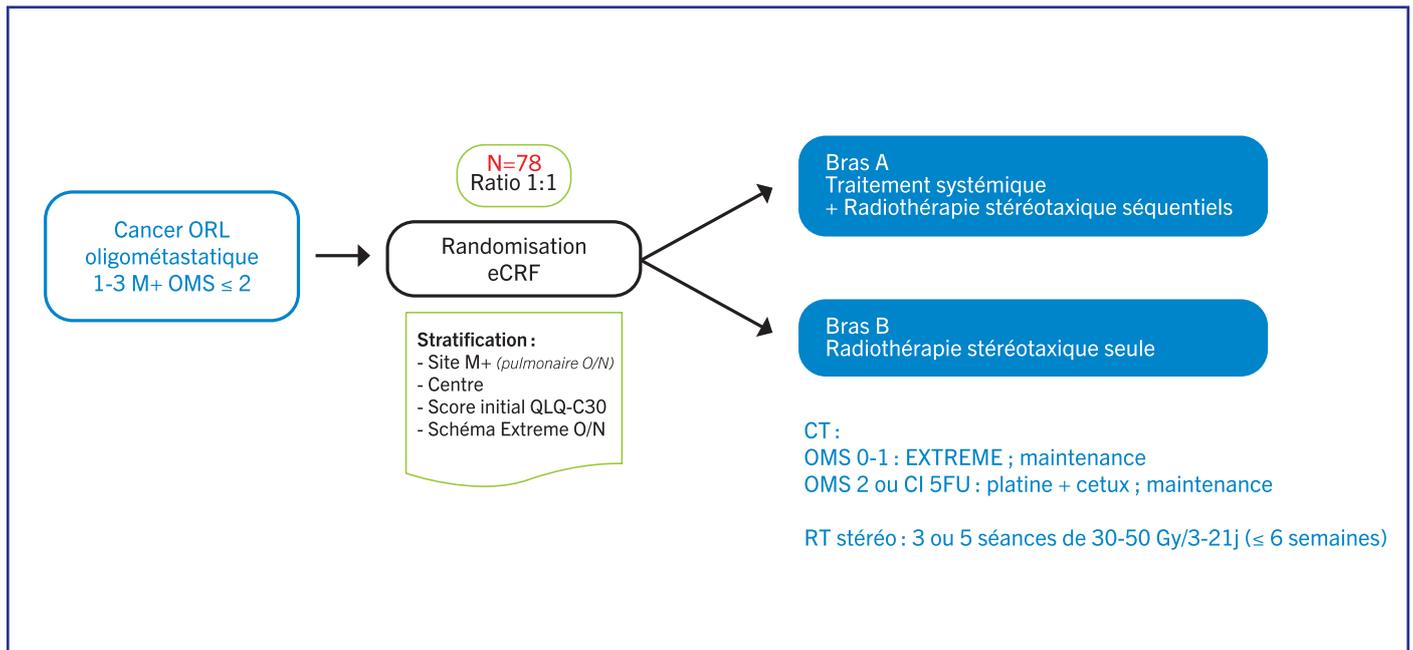
Il est de ces ruptures technologiques qui induisent un changement des concepts de soins. La radiothérapie stéréotaxique (SBRT) des oligométastases en fait partie. Plusieurs études multi-organes randomisées de radiothérapie stéréotaxique ont montré un bénéfice en survie ces deux dernières années mais 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 5**).

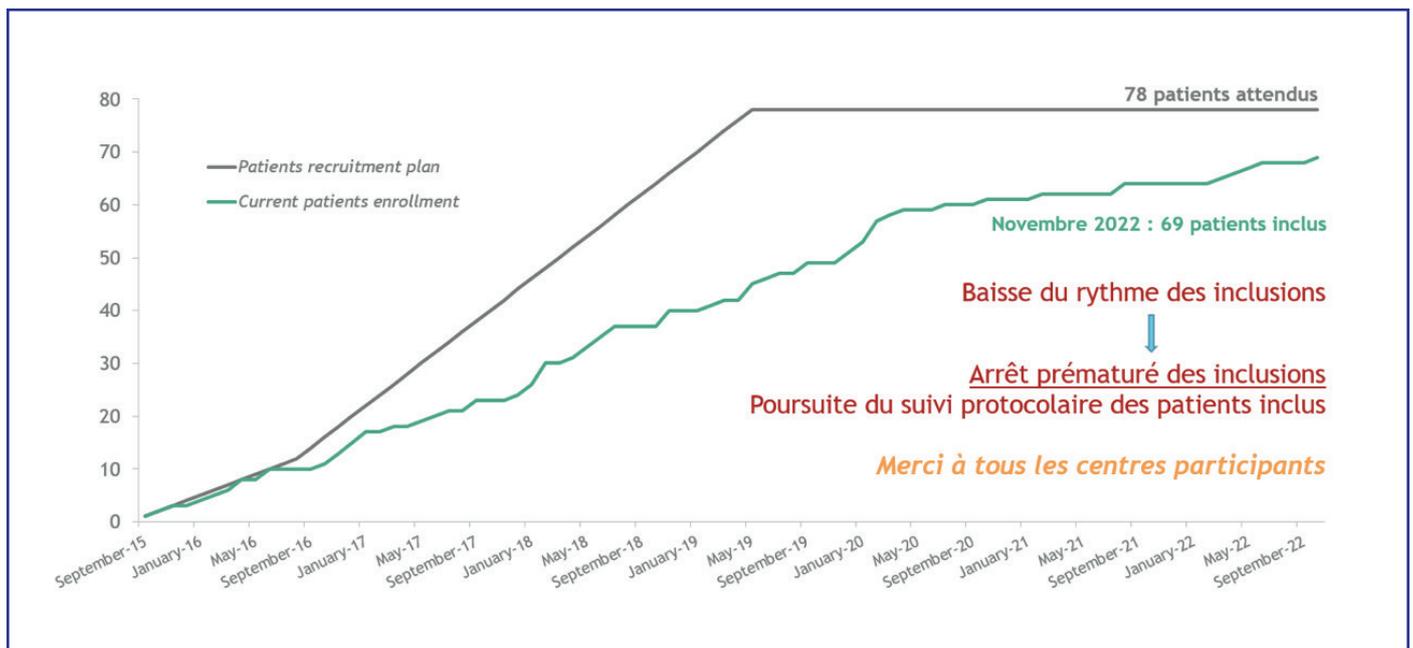
L'objectif principal est d'évaluer le **taux de survie globale sans détérioration définitive de la dimension de la qualité de vie globale** du QLQC30 selon le traitement réalisé à un an.



Il est ainsi essentiel de réaliser LES QUESTIONNAIRES DE QUALITÉ DE VIE (QLQC30, H&N35 et EQ-5D) à (figure 6) :

Figure 5 : schéma de l'essai OMET.

- 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) :
  - o calendrier à respecter même après progression ;
  - o si questionnaires non faits, merci de les rattraper au fil de l'eau.



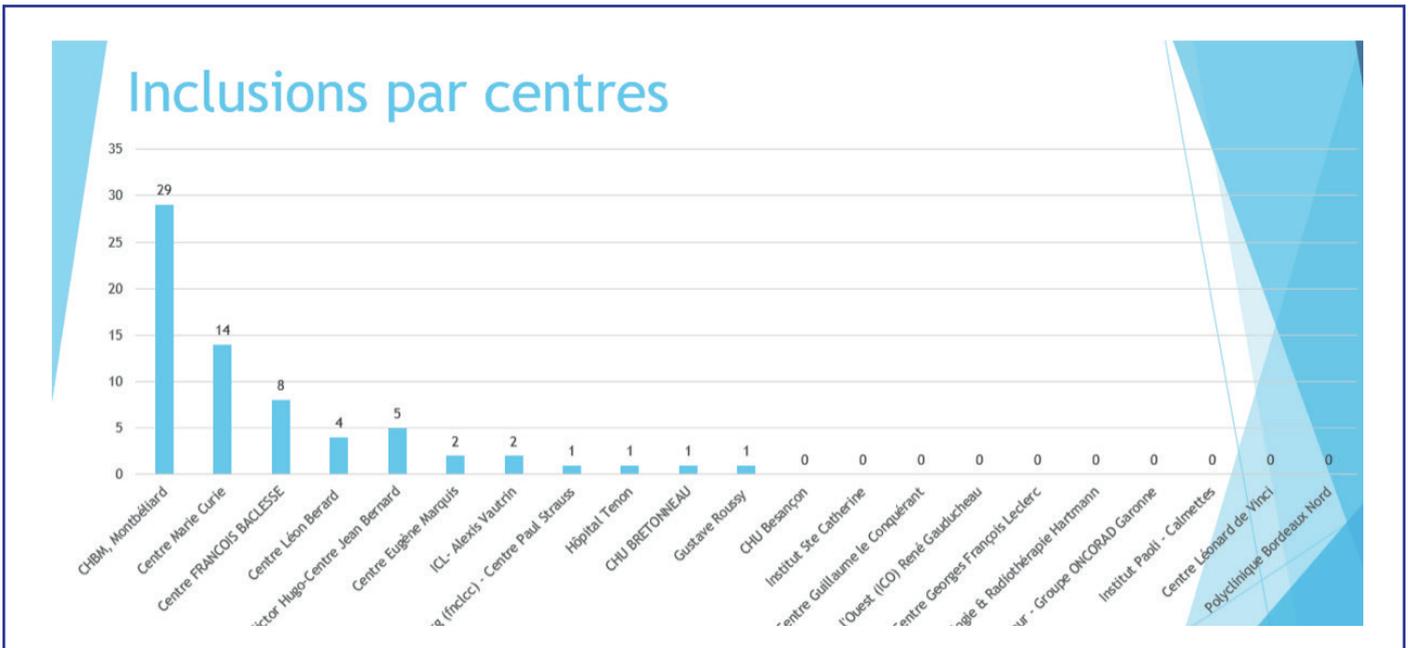


Figure 6 : bilan des inclusions.

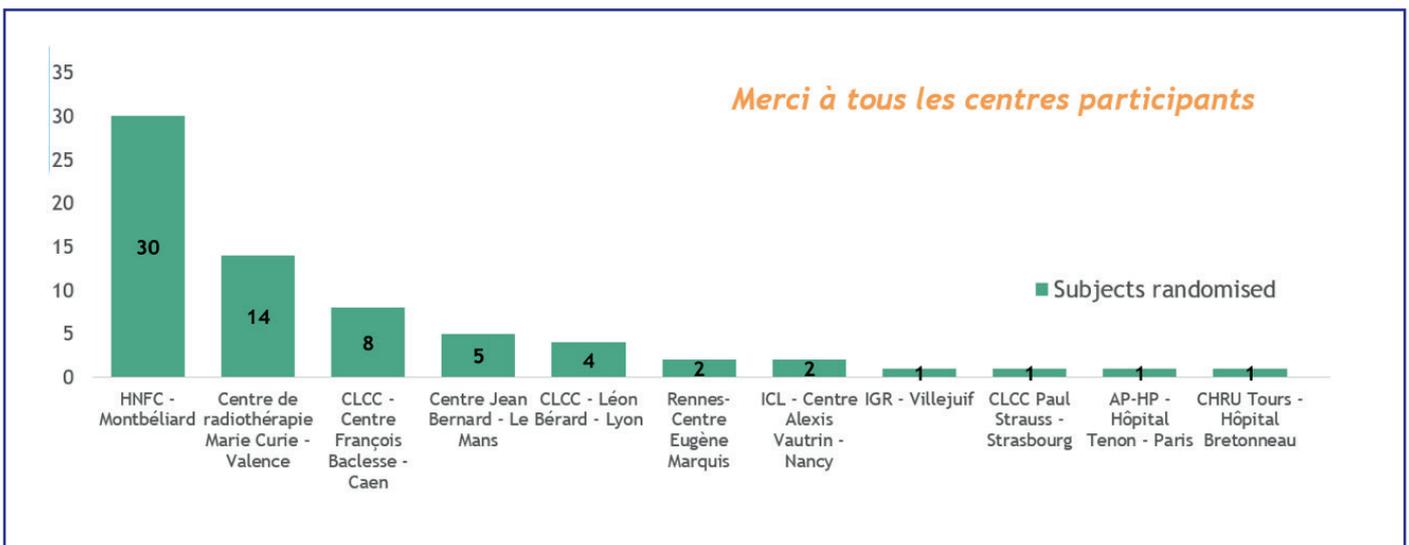


Figure 7 : centres actifs pour les 69 inclusions.

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

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

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

Pour toutes informations :

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

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

# ÉTUDE SALTORL

Y. POINTREAU  
F. ROLLAND  
G. CALAIS  
O. MALARD

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMPAIN (TPF suivi de radiothérapie potentialisée par isplatine 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).

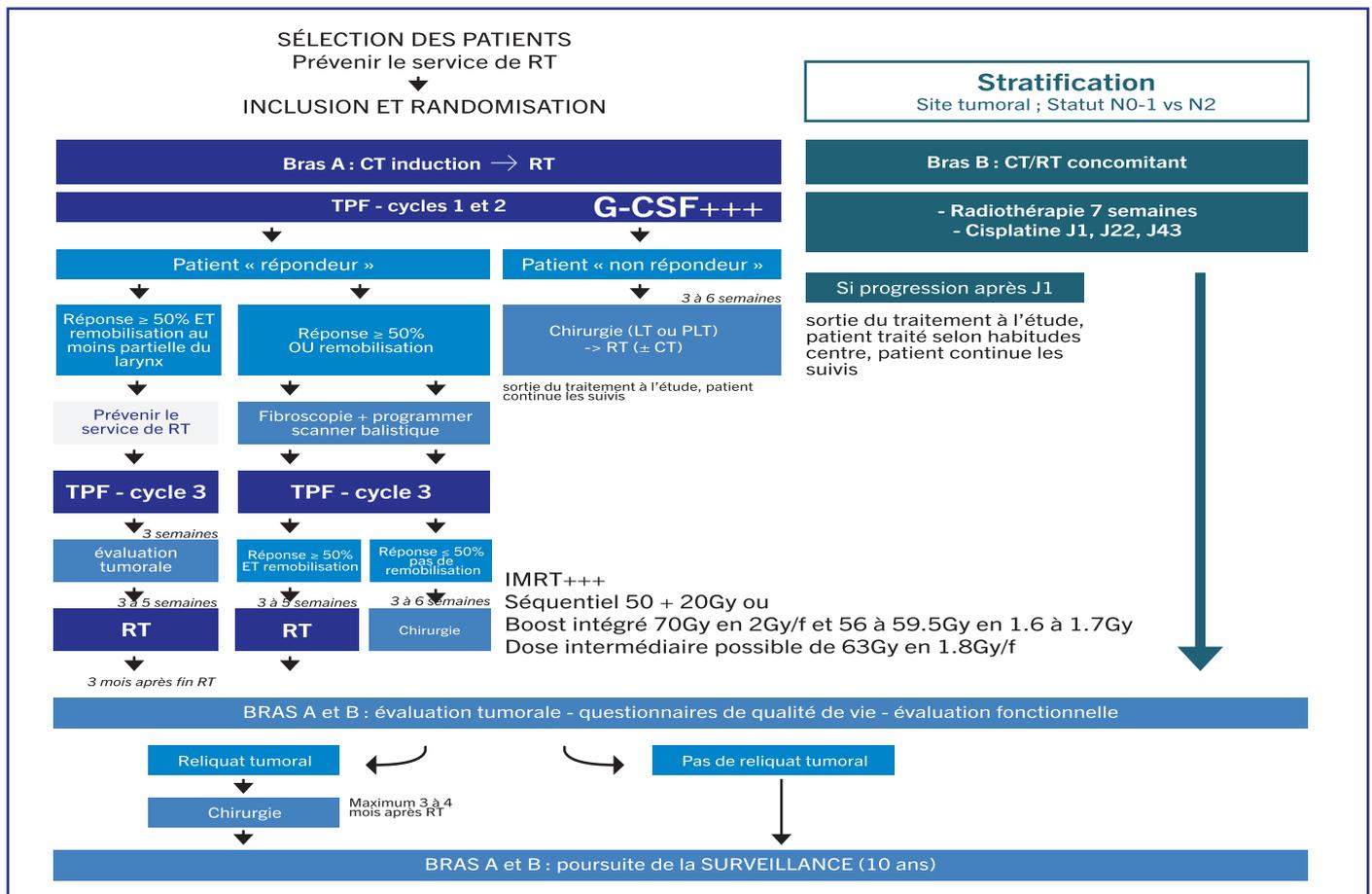
Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récurrence, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguës et tardives, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage,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

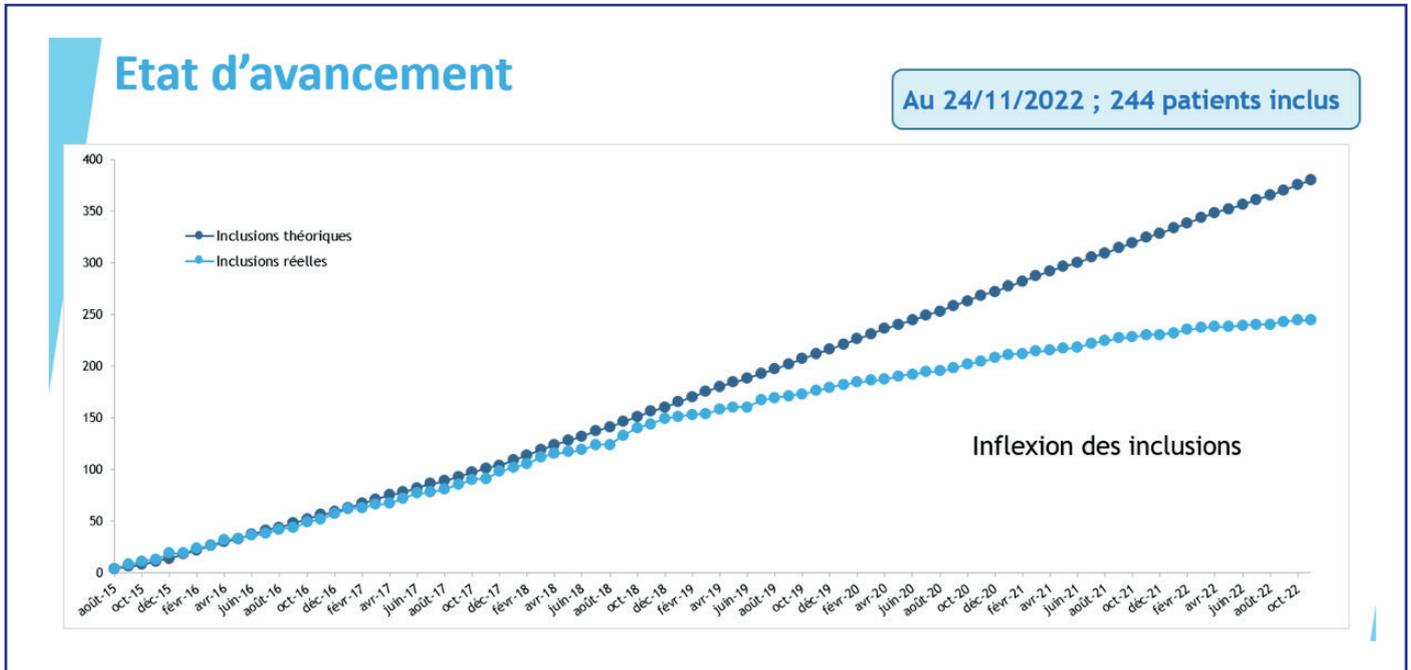
Le schéma de l'étude est présenté **figure 8**.

Figure 8 : schéma de l'essai SALTORL.



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

Les inclusions sont effectives dans plusieurs centres (figure 9) 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 244 patients inclus en novembre 2022. 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...



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.

Figure 9 : inclusions dans l'essai SALTORL en décembre 2021.

**Yoann POINTREAU**

Oncologie Radiothérapie,  
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

M. JULIERON  
Y. TAO  
J. BOURHIS

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

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

Une étude en co-promotion GORTEC-Unicancer

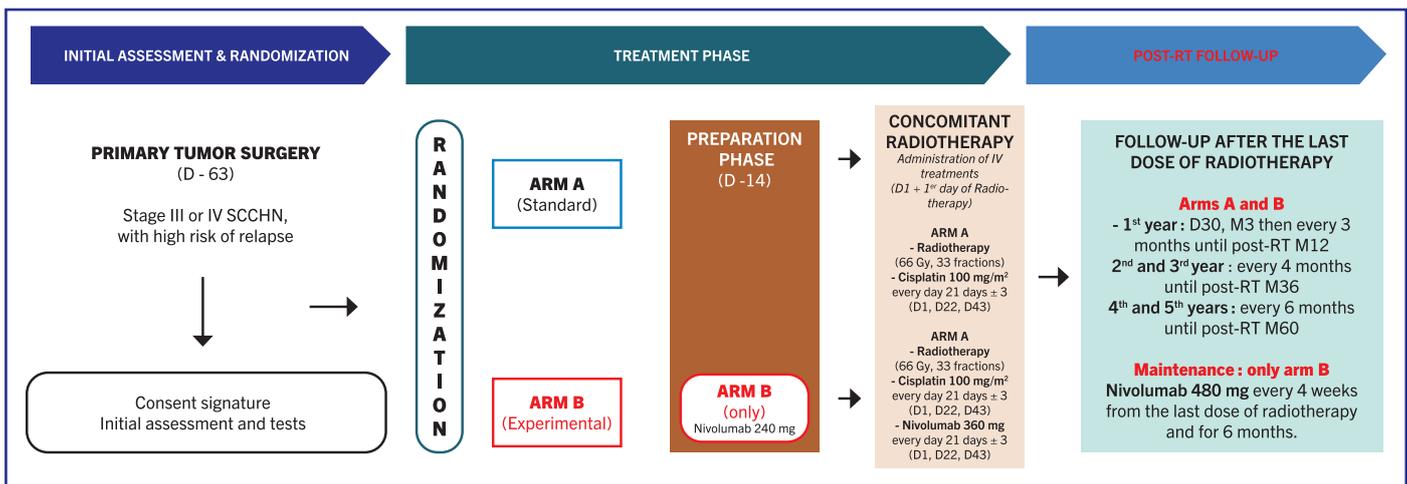
### Rationnel

L'hypothèse est que l'association nivolumab-cisplatine-RT sera supérieure au standard actuel

cisplatine-RT chez les patients à haut risque de rechute après chirurgie. Le nivolumab est un anticorps anti-PD1 actif chez les patients avec rechute ou métastase et son intérêt potentiel en adjuvant après chirurgie reste une question clé, qui fait de l'étude nivo post-op une étude tout à fait unique.

### Critères d'inclusion

Les critères retenus permettent d'inclure les patients présentant un carcinome localement avancé des VADS opéré avec N+R+ et/ou R1 et qui peuvent recevoir du cisplatine à 100 mg/m<sup>2</sup> x 3 cycles. Pour les patients p16+, seuls les T3 ou T4 peuvent être inclus.



Au 8 décembre 2022, un total de 507 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 Pré Juliette Thariat.

Figure 10 : schéma de l'essai NIVO POSTOP.

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

# TRILYNX

J. BOURHIS

Essai de phase III multicentrique, international randomisé comparant la chimioradiothérapie avec cisplatine associée ou non au xevinapant dans les tumeurs localement avancées (figure 11).

avec une survie globale quasiment doublée à 5 ans de 53% vs. 28%.

**Inclusions :**

Au moment de la réunion de décembre 2022, il ne restait que quelques patients à inclure. Les inclusions devraient clore au premier trimestre 2023.

Cet essai de phase 3 fait suite à l'étude de phase 2 randomisée qui avait un design relativement similaire. Un update des résultats à plus long de la phase 2 vient d'être publié dans l'*European Journal of Cancer*. Il y a confirmation de l'effet bénéfique à long terme

**Jean BOURHIS**

Oncologie radiothérapie,  
LAUSANNE.

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

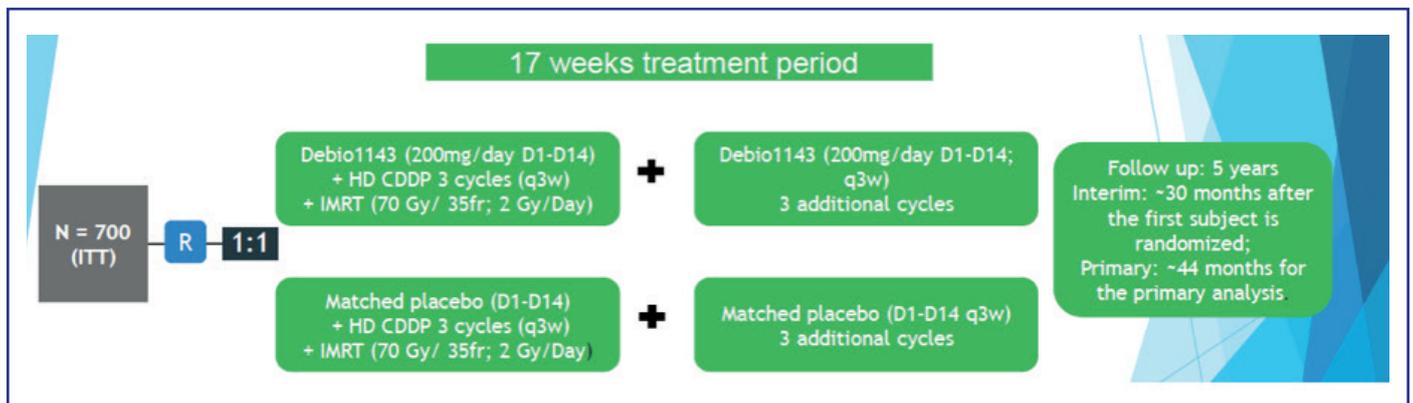


Figure 11 : schéma de l'essai TRILYNX.

# SANTAL

FR. FERRAND  
J. 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 12).

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.

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

Les inclusions avancent (figure 13).

Figure 12 : schéma de l'essai SANTAL.

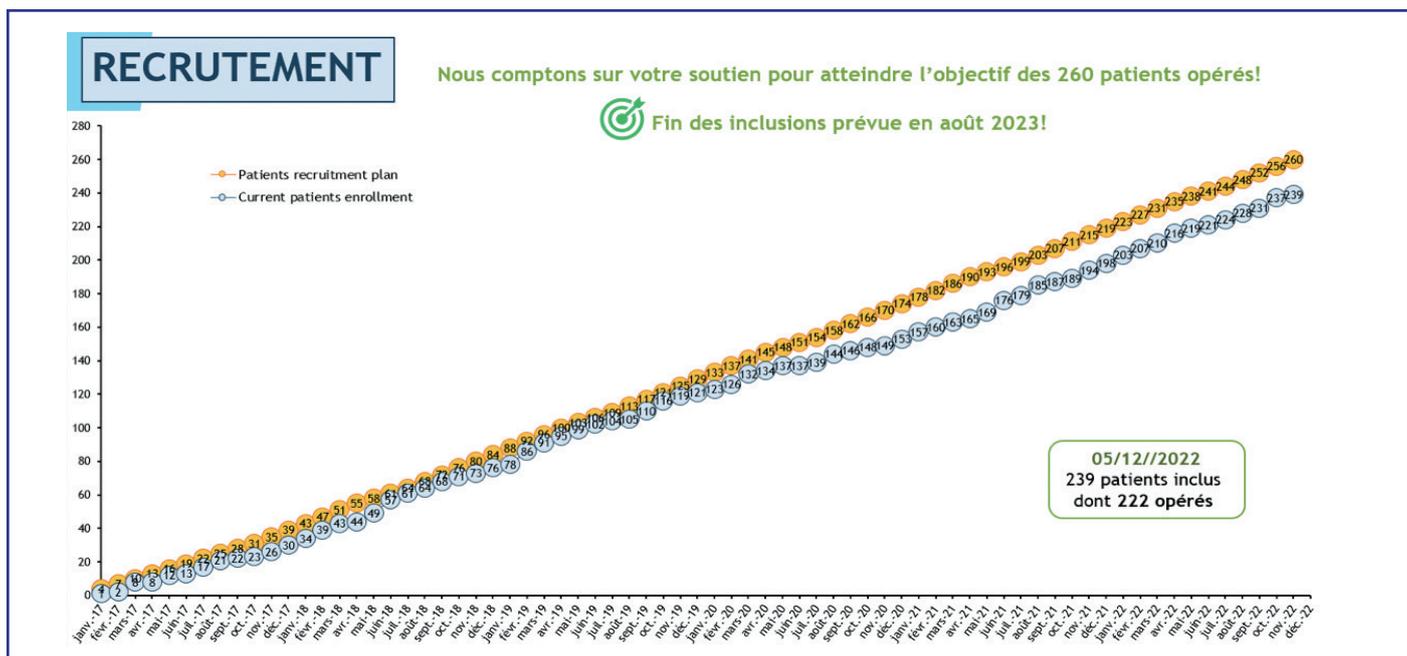
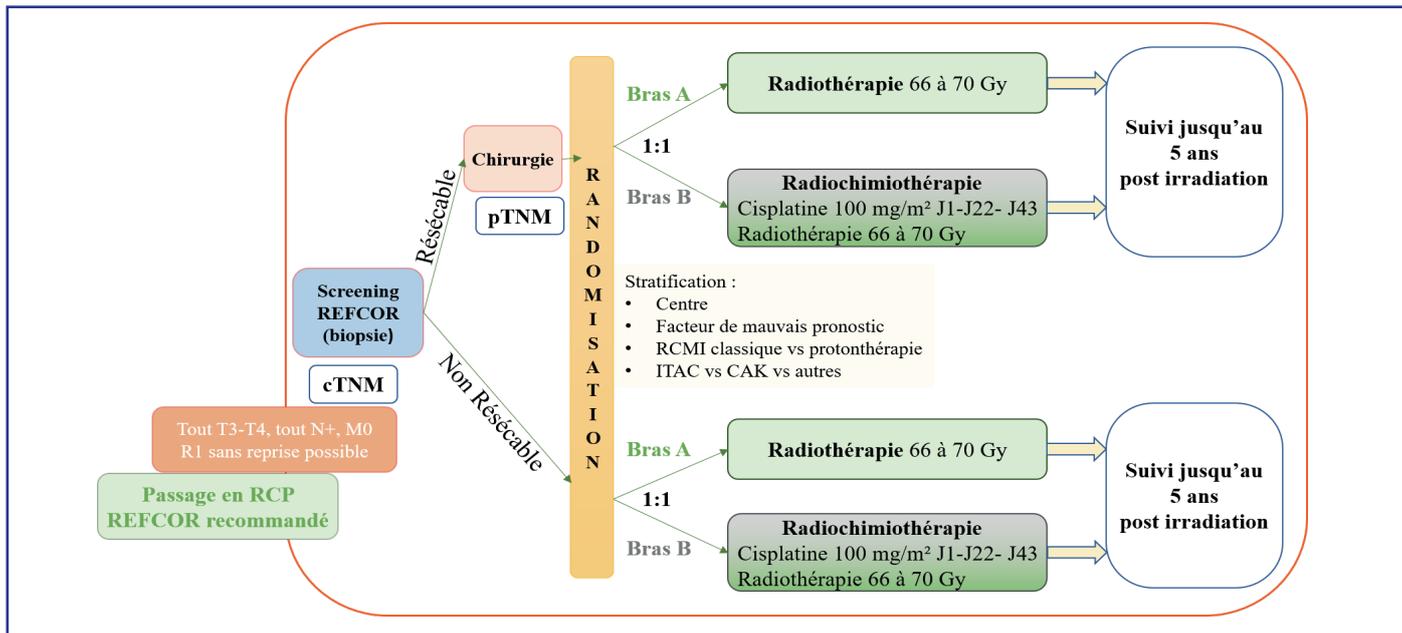


Figure 13 : inclusions de l'étude SANTAL.

**François Régis FERRAND**  
Oncologie médicale  
Contacts : francoisregisferrand@gmail.com

**Juliette THARIAT**  
Oncologie Radiothérapie  
Centre François Baclesse Caen  
Contacts : 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'immunoscoring, 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. Les premiers résultats concernant la cohorte 1 sont attendus pour 2023.

La cohorte 2, évaluant la bithérapie adjuvante nivolumab + ipilimumab a débuté en mars 2022 après l'autorisation de l'ANSM à la suite des résultats de l'analyse de futilité de la cohorte 1 qui a retrouvé une efficacité et l'absence de perte de chance ; et à la suite des données de safety de la CA209651 (nivolumab+ipilimumab vs. EXTREME en première ligne). Une vingtaine de patients ont déjà été inclus dans la cohorte 2.

---

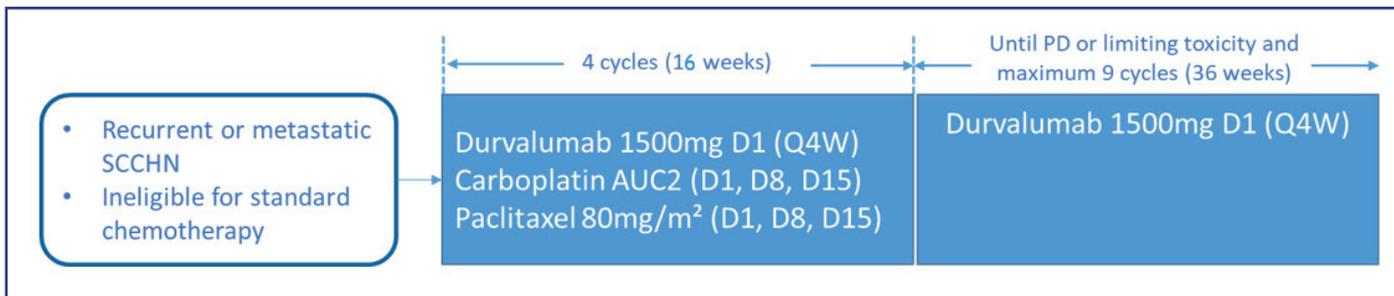
Joanne GUERLAIN, Département  
de Carcinologie Cervico-Faciale,  
Gustave Roussy, Villejuif.

Contact : [joanne.guerlain@gustaveroussy.fr](mailto:joanne.guerlain@gustaveroussy.fr)

J. FAYETTE

# FRAIL IMMUNE

Essai de phase II multicentrique, prospectif monobras évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association durvalumab, carboplatine et paclitaxel en 1ère ligne de cancers ORL métastatiques ou récidivants inéligibles au cisplatine (figure 14).



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.

L'ASN 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.

Figure 14 : schéma de l'étude FRAIL IMMUNE.

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. Le critère principal doit être atteint en mars 2022, une analyse sera donc prévue fin 2022. En décembre 2022, il restait un seul patient à recruter dans la cohorte 2.

À la suite des résultats négatifs de KETSREL, AstraZeneca avait réfléchi à suspendre l'essai mais celui-ci a finalement été poursuivi.

Jérôme FAYETTE

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

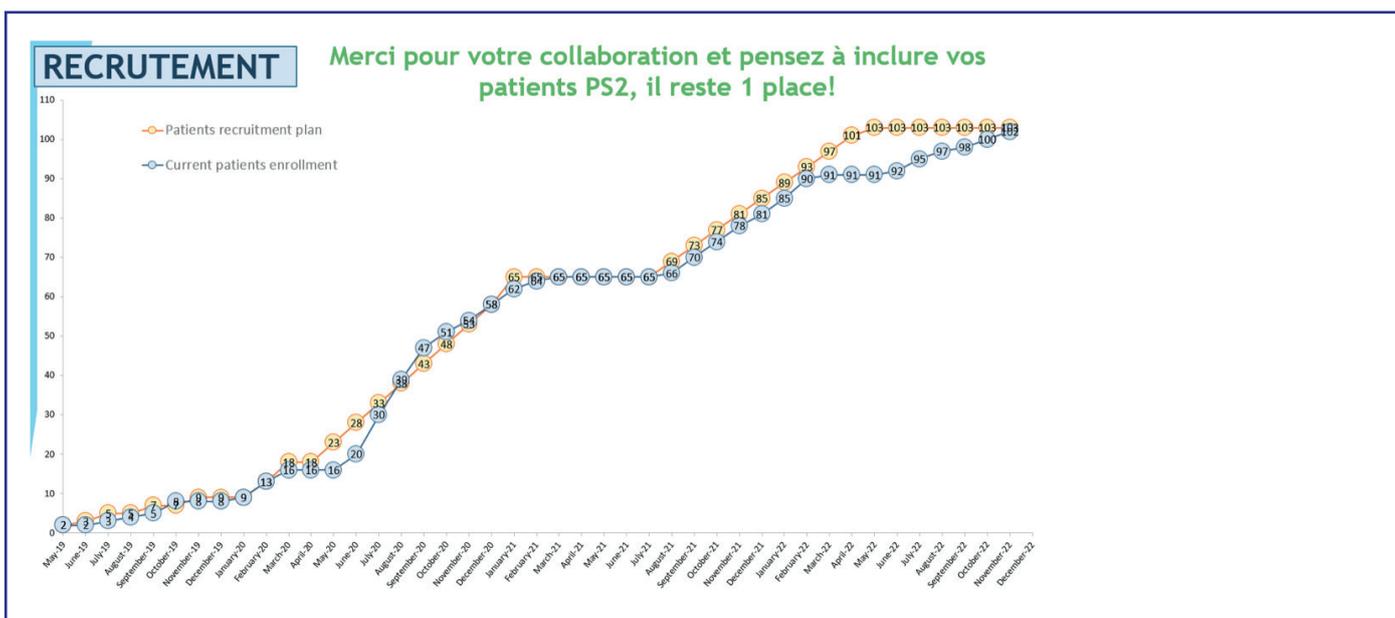


Figure 15 : inclusions dans l'étude FRAIL-IMMUNE.

P. GORPHE

# TORPHYNX

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.

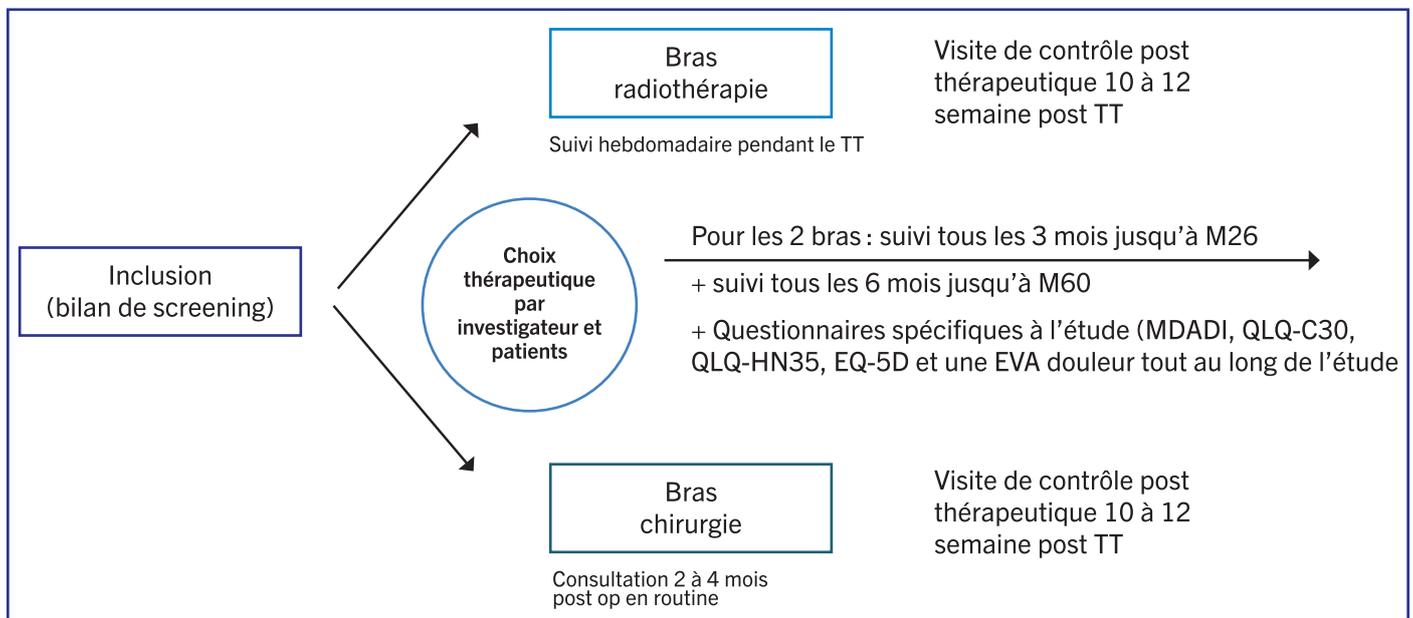
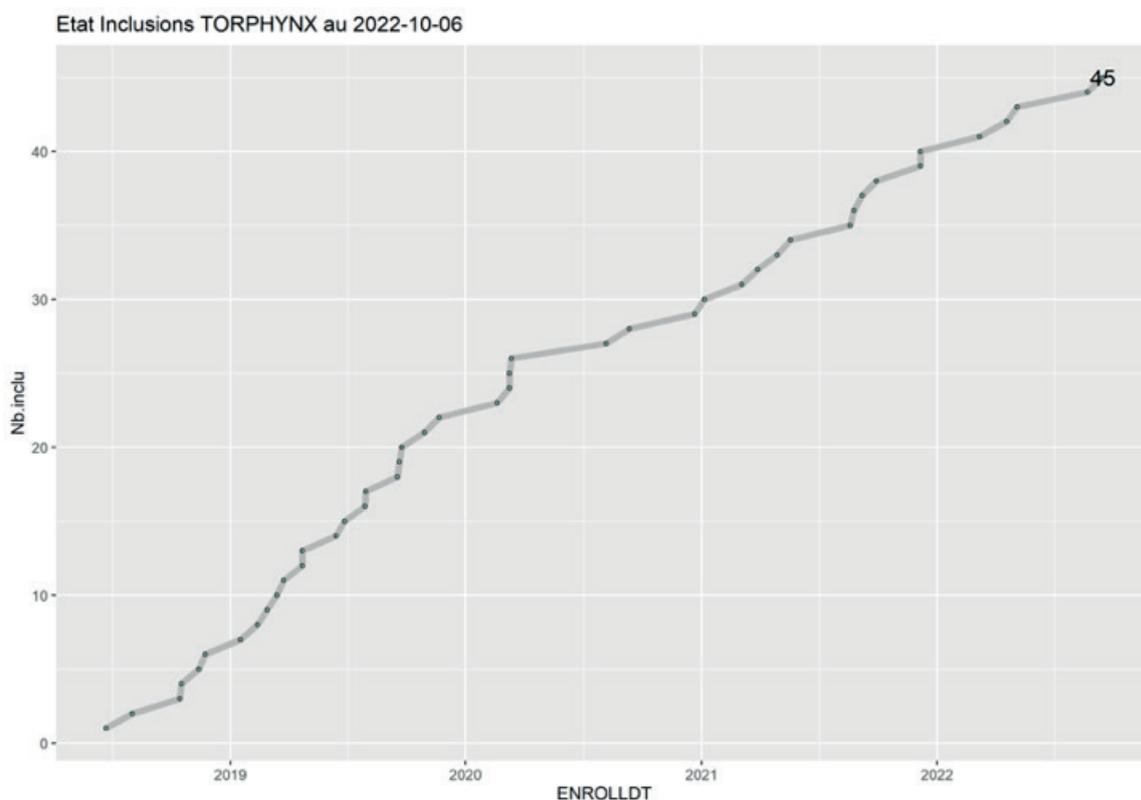


Figure 16 : schéma de l'essai TORPHYNX.

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.



SITEC	Nb.inclu	Freq
001-GUSTAVE ROUSSY	14	31,11
002-CHU MONTPELLIER	2	4,44
003-INSTITUT FACE ET COU	4	8,89
004-CHU de Tours	6	13,33
005-CHU NANTES	3	6,67
006-ICR TOULOUSE	5	11,11
007-CHU LYON	7	15,56
008-CHU Conception	4	8,89

Figure 17 : état des inclusions.

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

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

# PATHOS

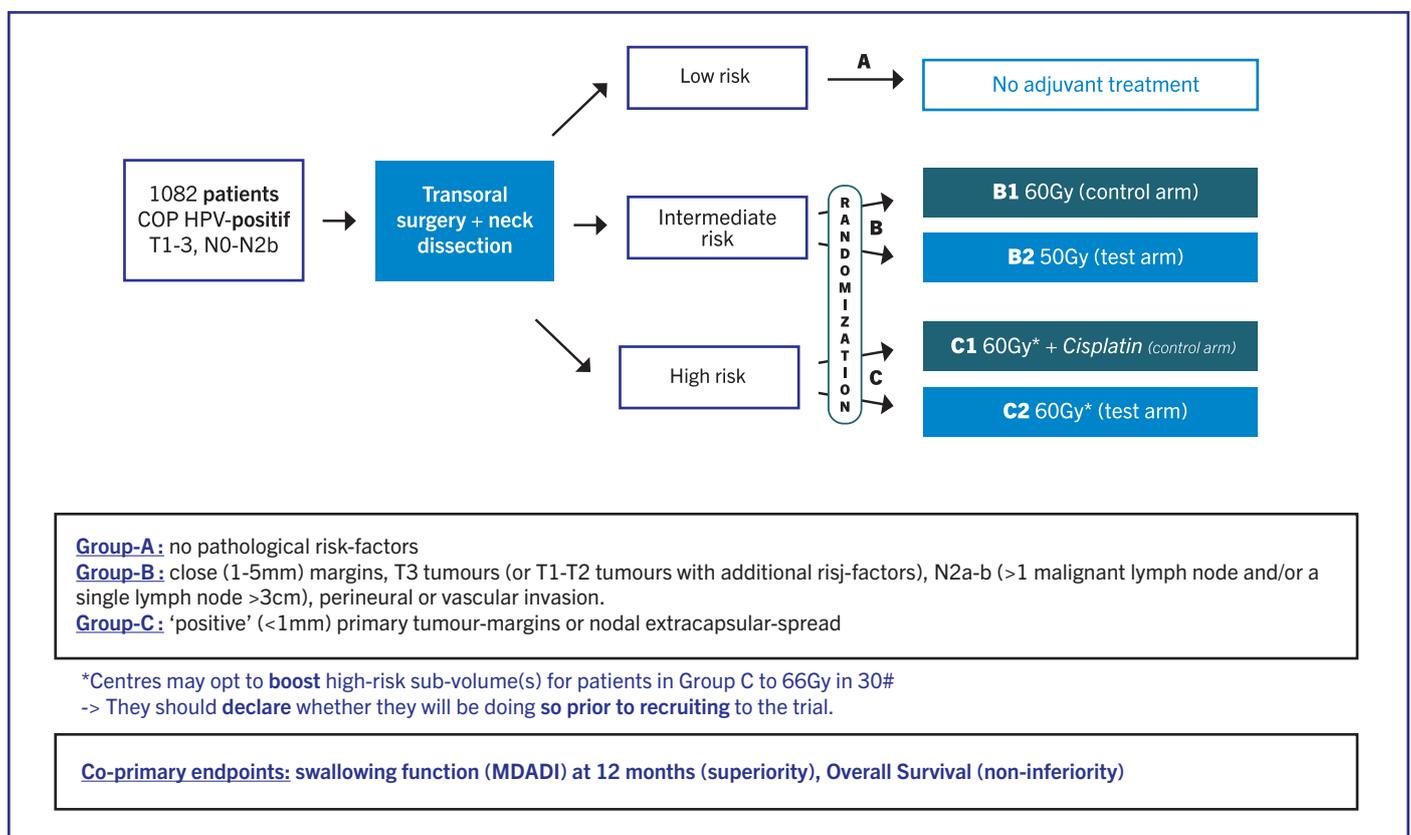
H. MIRGHANI,  
P. BLANCHARD  
C. EVEN

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 18). 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. 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 18** : 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 32 patients étaient randomisés en France en décembre 2022, sur un total de près de 600 randomisés au total.

**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)

**1/H MIRGHANI**

Service de chirurgie ORL et cervico-faciale - Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris  
**Contact :** haitham.mirghani@aphp.fr

**2/P BLANCHARD**

Département de radiothérapie – Institut Gustave Roussy, Villejuif  
**Contact:** pierre.blanchard@gustaveroussy.fr

**3/C EVEN**

Département d'oncologie médicale– Institut Gustave Roussy, Villejuif  
**Contact :** caroline.even@gustaveroussy.fr



**Jérôme FAYETTE**

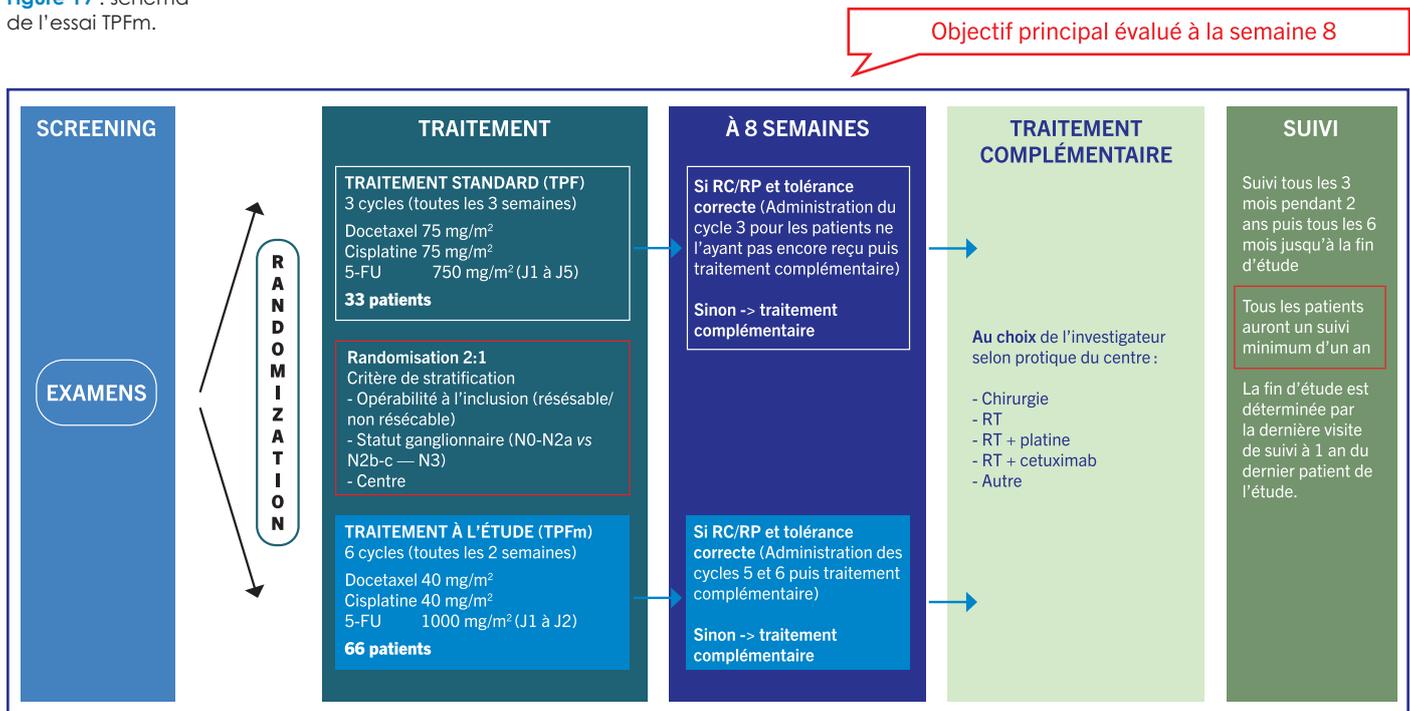
Oncologie Médicale, Centre  
Léon Bérard, LYON

**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 19** : schéma de l'essai TPFm.



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  $\pm$  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 perdu 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 2022, 74 patients inclus pour une théorie de 90.

Merci à tous pour votre implication dans cet essai.

# CURVE

A. BOZEC

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

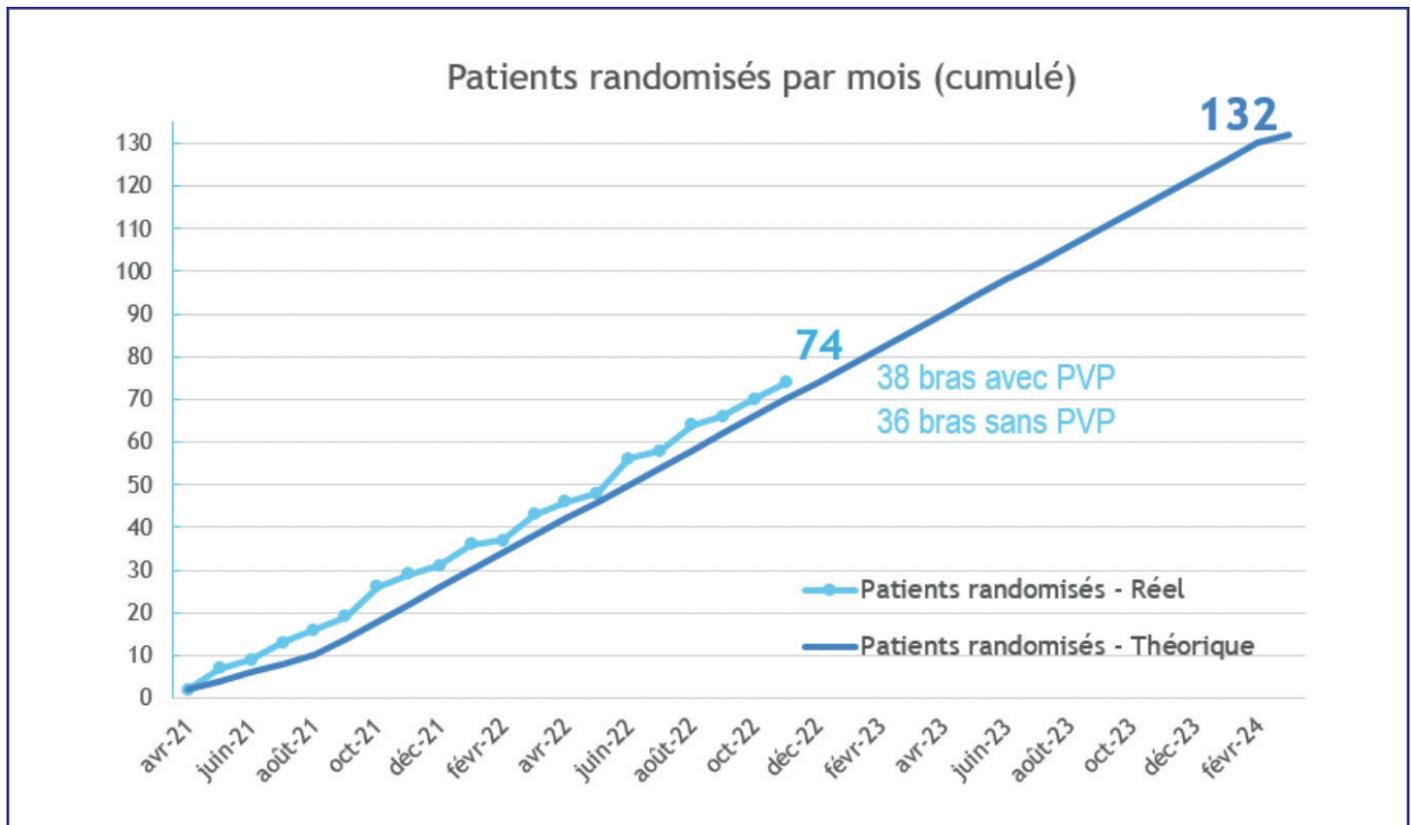
CURVE est étude prospective multicentrique randomisée comparant la reconstruction mandibulaire (RM) par lambeau libre de fibula avec ou sans planification virtuelle préopératoire (PVP) chez les patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx. L'objectif principal est de comparer 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...), 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 9 centres sont actuellement ouverts aux inclusions avec un total de 74 patients randomisés au 15 décembre 2022 (figure 20).

Figure 20 : inclusions dans l'étude CURVE.



Alexandre BOZEC  
 Chirurgie ORL, Nice  
 IUFC, Nice  
 Contact : alexandre.bozec@nice.unicancer.fr



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