

Le journal du

# GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

NOVEMBRE  
2023  
Semestriel

NUMERO  
**27**

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications

Revue de presse



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 a red and blue color scheme.

## 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

Marion SAVELLI

## Imprimeur

INTERCOM Santé

## Publié par INTERCOM Santé

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

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

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

# SOMMAIRE

Comité de rédaction p. 2

Éditorial p. 3

Mot du président p. 3

L'intergroupe ORL et son conseil scientifique p. 4

Différents points abordés à Lausanne (juin 2023) p. 5

Prochain RDV et photo du groupe p. 6

Revue de presse p. 7

### Les essais terminés

REACH p. 8

STEREO-POST-OP p. 9

IMMUNE BOOST p. 10

REWRITE p. 11

OMET p. 12

### Les essais en cours

Étude SALTORL p. 14

NIVO POSTOP p. 15

TRILYNX p. 16

SANTAL p. 16

ADJORLI p. 18

FRAIL-IMMUNE p. 18

TORPHYNX p. 20

PATHOS p. 21

TPFm p. 22

CURVE p. 23

SURVEILLE HPV p. 23

PEMBRO META RT p. 25



## ÉDITO

La dernière édition des journées du GORTEC et de l'intergroupe s'est déroulée en présentiel à Lausanne en juin 2023. 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. Encore une très belle réunion au bord du Lac

Léman au sein du magnifique Musée Olympique. En plus des discussions autour des essais, le Pr Adrien Depeursinge a animé une très belle conférence autour de son projet HECKTOR sur l'utilisation de l'intelligence artificielle basée sur le PET-scan pour la segmentation et la prédiction de la réponse oncologique.

De très beaux projets à venir avec notamment deux phases III

qui vont démarrer en 2024 pour les patients avec carcinome épidermoïdes localement avancés inéligibles au cisplatine. Les 2 projets avec radiothérapie et xevinapant, + cetuximab pour l'étude XXL et l'autre sans cetuximab pour l'étude XRAY Vision. D'autres projets ont été présentés et devraient voir le jour en 2024.

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



## LE MOT DU PRÉSIDENT

**Jean BOURHIS,**  
Président du GORTEC.

# L'INTERGROUPE ORL et son CONSEIL SCIENTIFIQUE

**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)



Venez découvrir nos actualités, publications et nos missions (ex : obtention d'une labellisation : « Intergroupe » pour les Appels à Projets scientifiques, gage de respect de pratiques listées dans la lettre d'intention et soutien par les groupes coopérateurs et les membres de l'intergroupe ORL, etc.) sur le site intergroupe ORL

<http://www.intergroupeorl.fr/>, et faites partie de nos followers sur Twitter @IntergroupeORL !

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

## Comité Scientifique Intergroupe ORL

Pr Jean Bouchis, *on*

Dr Philippe Goghe, *chr*

Pr Joël Guigay, *on*

Dr Sandrine Richard, *on*

Pr Ludovic De Gabory, *chr*

Pr Pierre Blanchard, *on*

Pr Alexandre Barro, *chr*

Dr Valentin Calogeras, *on*

Dr Benoist Chikhaoui, *on*

Pr Caroline Even, *on*

Dr Jérôme Fayette, *on*

Dr Agnès Dupont-Borin, *chr*

Dr Didier Capisoul, *on*

Dr Amary Durr, *on*

Dr Laurence Digue, *on*

Dr Yvan Pointreau, *on*

Dr Andry Lasse-Carlson, *chr*

Pr Florence Hugart, *on*

Dr Benjamin Verillaud, *chr*

Dr Yuxi Guo Tao, *on*

Dr Erwan De Moner del Pujol, *chr*

Dr Sébastien Salas, *on*

Dr Antoine Moya-Plana, *chr*

Pr Juliette Thariat, Présidente CA, *or*

Dr Ingrid Breuskin, Présidente CS, *chr*

Sabrina Le Bars, Présidente COSSO

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

Stratégie/Méthodologie :  
Dr Anne Augustin / Maféide Wamwiriak

VP Unicancer ORL : Gilles Delmer  
Directrice GERCOR : Christiane Lefebvre  
Coût Unicancer HRP : Claire Jouffroy

## COMITÉ TRANSLATIONNEL

**PR CHRISTOPHE LE TOURNEAU (INSTITUT CURIE)  
ET PR ELLEN VAN OBBERGHEN (NICE).**

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

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

Ce groupe est composé d'experts dans tous les aspects de

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

# RETOUR SUR LES JOURNÉES DE LAUSANNE (15 & 16 JUIN 2023)



**Julian BIAU**  
Oncologie Radiothérapie,  
Clermont-Ferrand.

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

## Voici divers points abordés :

### Post-ASCO 2023

Esma Saada nous a proposé en début de réunion un point sur les actualités *Head and Neck* présentées à l'ASCO 2023. Voici un résumé de 3 études issues de sa présentation.

Pour les CETEC LA, l'étude ICoLP a été présentée. Il s'agit d'une étude non-randomisée testant l'ajout d'immunothérapie par pembrolizumab pour les préservations laryngées. La chimiothérapie d'induction utilisée a été du pembrolizumab, du cisplatine, du docétaxel. Deux cycles étaient d'abord réalisés puis en cas de réponse objective, 2 cycles supplémentaires. Après 4 cycles si les patients n'étaient pas en réponse complète, ils avaient soit une radiothérapie, soit une chirurgie ; et s'ils étaient en réponse complète, ils continuaient par du pembrolizumab uniquement, et étaient irradiés ou opérés uniquement en cas de récurrence locorégionale. Parmi les 23 patients inclus aucun avait progressé après 2 cycles et une réponse complète était observée pour 78% des patients après 4 cycles. Onze patients sur les 23 n'ont pas eu initialement de traitement local et parmi ces 11 patients cinq ont eu une réponse complète durable de plus d'un an.

Pour les CETEC récurrents et/ou métastatiques, une étude a été présentée traitant le patient première ligne avec du pembrolizumab + le BCA101 qui est un anti-EGFR/TGF- $\beta$ trap. Dans la population entière, 31 patients ont été traités et une réponse objective était retrouvée dans 48% des cas. Parmi la population des patients HPV négatif qui incluait 20 patients le taux de réponse objective était de 65% et donc assez prometteur.

Pour les UCNT récurrents et/ou métastatiques, l'étude JUPITER 02 a été présentée. Elle randomise les patients entre le bras standard gemcitabine cisplatine plus placebo jusqu'à 6 cycles puis placebo en maintenance

versus gemcitabine par cisplatine et le toripalimab jusqu'à 6 cycles puis le toripalimab seul en maintenance. La survie globale était améliorée dans le bras expérimental avec une survie globale à trois ans de 64,5% versus 49,2%.

### Campagne Rouge Gorge :

I. Breuskin, M. Lesnik, Y. Pointreau.

Il s'agit d'une nouvelle campagne d'information et de prévention sur les cancers des voies aérodigestives supérieures sous l'égide de diverses sociétés savantes et de groupe coopérateurs.

Dans ce cadre de trois événements principaux vont être organisés en avril 2024. Le mardi 2 avril 2023 un webinar grand public sur HPV et cancer des VADS. Le mercredi 3 avril dans le cadre des journées des professionnels de santé un 2<sup>ème</sup> webinar sur l'épidémiologie, les signes d'alerte, clore le bilan, et les traitements. Et le jeudi 4 avril une journée grand public sur la prévention des cancers des VADS où seront notamment abordés les thèmes de la vaccination ainsi que de la prévention et des facteurs de risque.

### Groupe des médecins médicaux

Les médecins médicaux sont de plus en plus actifs au sein du GORTEC, et tout le monde s'en félicite. Plusieurs projets en cours et avenir ont été présentés. Ce groupe inclut à la fois physicien et oncologues radiothérapeutes. Un premier papier est sorti en 2023 dans la revue *Physica Medica* résumant le point de vue du Gortec sur les challenges pratiques et techniques dans la radiothérapie adaptative. Concernant les projets en cours, une étude est en cours de réalisation sur l'évaluation des solutions de segmentation automatique commerciale pour les contours des organes à risque. Plusieurs projets devraient voir le jour prochainement notamment concernant l'auto-planning, les meilleures solutions à utiliser pour reconstruire et en cas d'adaptatif, la variabilité du contour âge des volumes cibles, et pourquoi pas un projet clinique en lien avec la radiothérapie adaptative.

# PROCHAIN RDV



Les prochaines journées sont fixées les 30 novembre & 01 décembre 2023, **en présentiel** à l'IGR.



Bentzen SM, Rosenblatt E, Gupta T, et al. Randomized Controlled Trial of Hypofractionated vs Normo-fractionated Accelerated Radiation Therapy with or without Cisplatin for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HYPNO). *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2023. Vol. 117, Issue 4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.08.026>

#### Essai HYPNO de radiothérapie hypofractionnée en post-opératoire

À l'ASTRO 2023 ont été les résultats de l'essai HYPNO qui est un essai randomisé de non-infériorité d'hypofractionnement en post-opératoire des CETEC. L'étude a inclus 792 patients qui étaient randomisés entre une radiothérapie classique de 66 Gy en 33 fractions versus une radiothérapie hypofractionnée de 55Gy en 20 fractions. Le taux de rechute locorégionale à trois ans était de 51% dans les deux bras, les taux de survie globale et de survie sans progression à trois ans étaient respectivement de 55 et 45% dans les deux bras. Les auteurs concluaient donc qu'une radiothérapie hypofractionnée de 55 Gy en 20 fractions était bien non-inférieure à une radiothérapie de 66 Gy en 33 fractions dans les CETEC en post-opératoire. Il est à noter que dans cet essai, l'IMRT était utilisée dans 70% des cas, une radiothérapie 3D dans 7%, et en 2D dans 22,5% des cas. En effet cette étude a été désignée en partie du fait de l'épidémie de COVID 19 et s'est déroulée dans une dizaine de pays en voie de développement, et était sponsorisée par l'IAEA.



Budrukkar A, Murthy V, Kashid S, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy Alone vs Intensity Modulated Radiation Therapy and Brachytherapy for T1-T2N0M0 Oropharyngeal Cancers: Results from A Randomized Controlled Trial [published online ahead of print, 2023 Sep 1]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;S0360-3016(23)07854-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.08.056>

#### Essai de boost en curiethérapie haut débit pour les cancers de l'oropharynx stades 1 et 2

Les résultats d'un essai randomisé de curiethérapie haut débit en boost viennent d'être publiés dans le journal Rouge. Quarante-dix patients ont été inclus dans cet essai et étaient randomisés en deux bras : radiothérapie classique de 70 Gy en 35 fractions vs 50 Gy en 25 fractions suivie d'une curiethérapie haut débit de 21 Gy en sept fractions. Les auteurs retrouvaient que le contrôle local à trois ans était significativement supérieur dans le bras curiethérapie avec un taux de 66% versus 56%. Les hauteurs retrouvaient également que la xérostomie à six mois était significativement inférieure dans le bras curiethérapies avec un taux de 14% versus 44%. En ce qui concerne la xérostomie tardive de grade II et plus celle-ci est également significativement inférieure dans le bras curiethérapie avec un taux de 7% versus 30%.



Palma DA, Prisman E, Berthelet E, et al. Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment Deescalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The ORATOR2 Phase 2 Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2022 Apr 28]. *JAMA Oncol* 2022;10.1001/jamaoncol.2022.0615. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0615>

#### Essai ORATOR 2 de TORS vs RT dans les cancers de l'oropharynx localisés p16+

Cette essai ORATOR 2 fait suite à l'essai ORATOR 1 qui était un essai de phase 2 qui semblait montrer qu'il n'y avait pas de différence significative cliniquement de dysphagie entre une chirurgie transorale et une radiothérapie dans les cancers de l'oropharynx localisés. L'essai ORATOR 2 était donc un essai de plus grande ampleur de phase 3. Les critères d'inclusion étaient un cancer de l'oropharynx résecable T1 T2, N0 à N2, et P16+. L'essai a malheureusement dû être refermée prématurément après l'inclusion de seulement 61 patients. En effet il y a eu dans le bras une chirurgie deux patients qui sont décédés d'hémorragie post-opératoire. Ainsi avec un suivi médian de 17 mois il y avait 100% de survie globale dans le bras radiothérapie versus 89 % dans le bras chirurgie. Cette mortalité de 4 % dans cette étude avec une chirurgie transorale, mais ne correspondant qu'à 2 patients, ne correspond pas à la mortalité rapportée dans d'autres essais de chirurgie transorale. Il y a donc eu un questionnement important sur la qualité de la chirurgie dans cet essai. En comparaison dans l'essai ECOG 3311, il n'avait été rapporté qu'un seul décès sur 495 patients.



NRG Oncology. Twitter. Available from: <https://myemail.constantcontact.com/PROTOCOL-NRG-HN005---TEMPORARY-CLOSURE.html> Accessed 8 February, 2023. NRG Oncology. De-intensified Radiation Therapy With Chemotherapy (Cisplatin) or Immunotherapy (Nivolumab) in Treating Patients With Early-Stage, HPV-Positive, Non-Smoking Associated Oropharyngeal Cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952585> NLM identifier: NCT03952585. Accessed February 16, 2023.

#### Essai NRG HN-005 de désescalade dans les cancers de l'oropharynx p16+ : encore un échec pour la désescalade ?

Un communiqué de presse est sorti concernant l'essai NRG HN-005. Cet essai a à ce jour inclus 532 patients dans trois bras pour les cancers de l'oropharynx P16+ T1 à T3, N1 et moins de 10 paquets année. Il est patient était randomisé en trois bras : un bras à 70 Gy en six semaines avec cisplatine, un 2<sup>ème</sup> bras avec une désescalade à 60 Gy en 30 fractions sur six semaines avec cisplatine et un 3<sup>ème</sup> bras à 60 Gy en 30 fractions sur six semaines toujours mais avec du nivolumab au lieu du cisplatine. Une analyse intermédiaire de fut-il IT a montré que le bras à 60 Gy plus cisplatine n'était pas non inférieur au bras standard et a donc été fermé prématurément. L'essai continue à évaluer cependant le bras standard de 70 Gy et cisplatine versus 60 Gy et nivolumab. Cet essai deux désescalade montre encore une fois la nécessité d'être très prudent dans ce genre de stratégie.

# 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

(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. 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.

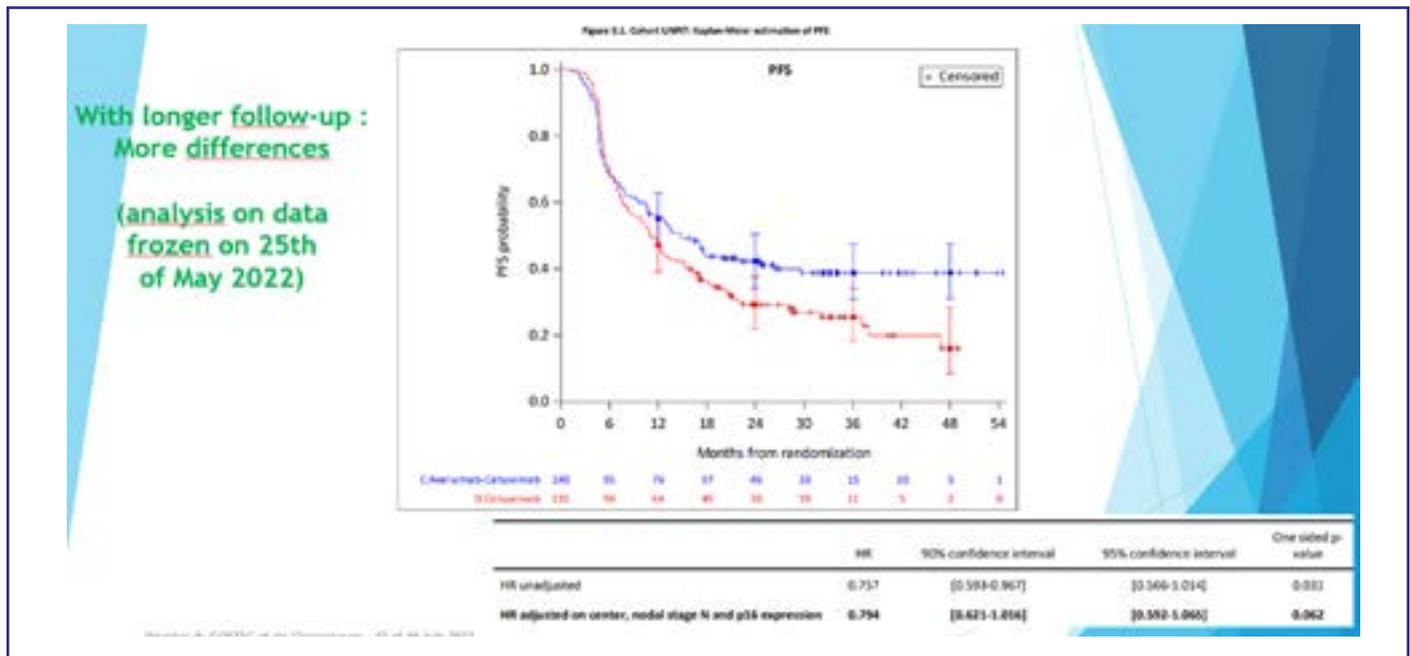
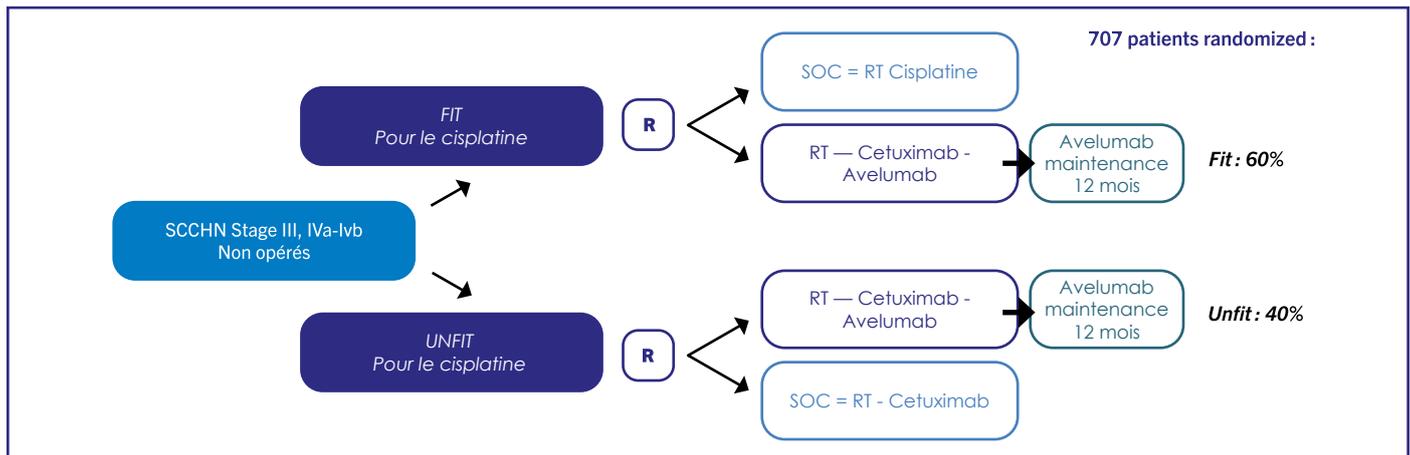
**Pour la cohorte Fit**, 430 patients ont été inclus. Une analyse de futilité a été défavorable pour le bras expérimental dans cette cohorte, la survie sans progression à 1 an étant de 64% dans le bras expérimental vs 73% dans le bras standard.

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)

Figure 1 : schéma de l'essai REACH.



# STEREO-POST-OP

M. LAPEYRE  
J. BIAU

L'étude GORTEC 2017-03-STEREO-POST-OP 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 Pr 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 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**.

Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée post-opératoire 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.

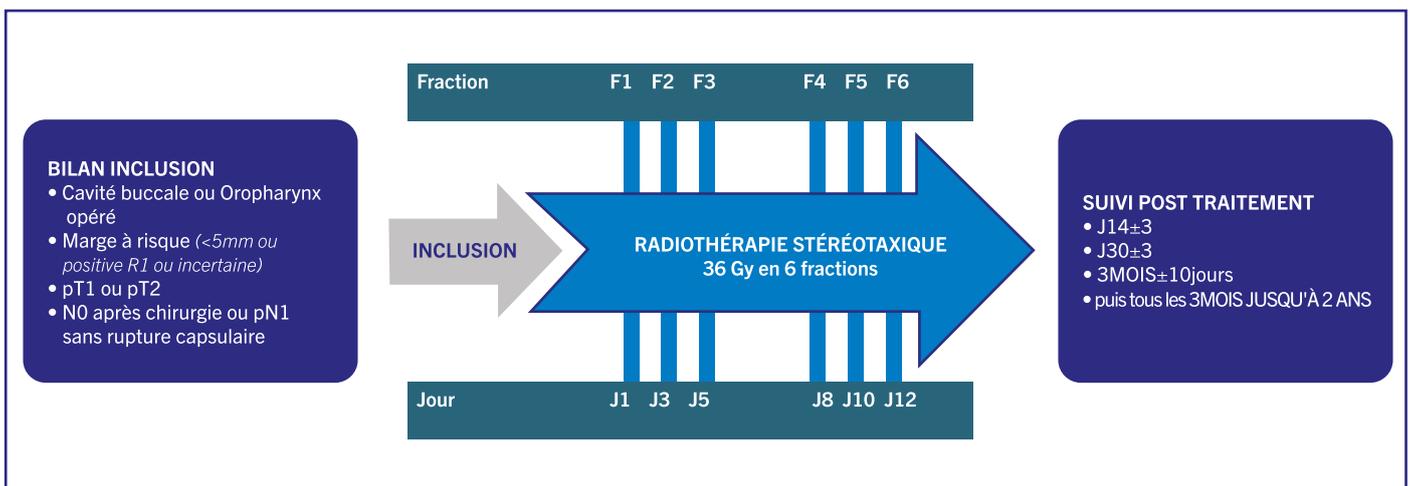
Michel LAPEYRE,  
Julian BIAU

Oncologie Radiothérapie,  
Clermont-Ferrand

Contacts :

julian.biau@clermont.unicancer.fr ;  
michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr

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



# IMMUNE BOOST

H. MIRGHANI  
P. BLANCHARD  
C.EVEN

**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**

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/m2) ;
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

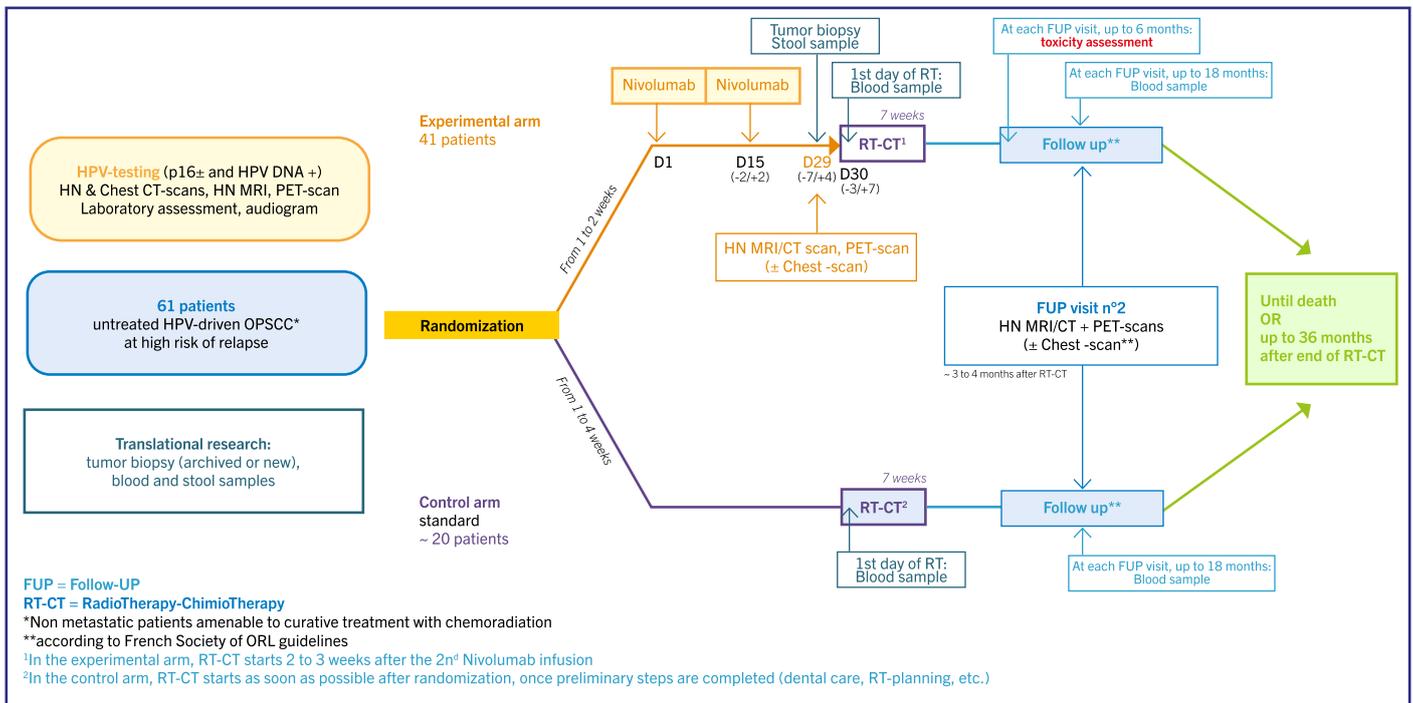
sur des échantillons biologiques (tumeur, sang et selles) prélevés séquentiellement (avant le début des traitements, après nivolumab (pour le groupe expérimental) puis à l'issue de la RT-CT). Ces études permettront de mieux caractériser les COP HPV-positifs ainsi que la réponse immunitaire (locale et 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.**



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 cisplatine <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.

**Haitham MIRGHANI**

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

**Pierre BLANCHARD**

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

**Caroline EVEN**

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

J.CASTELLI

REWRITe



**(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 1<sup>er</sup> 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'influencait 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 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 (récidive régionale < 10 %) ; **figure 4.**

**Joël CASTELLI**

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



**Figure 4 :** 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 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.

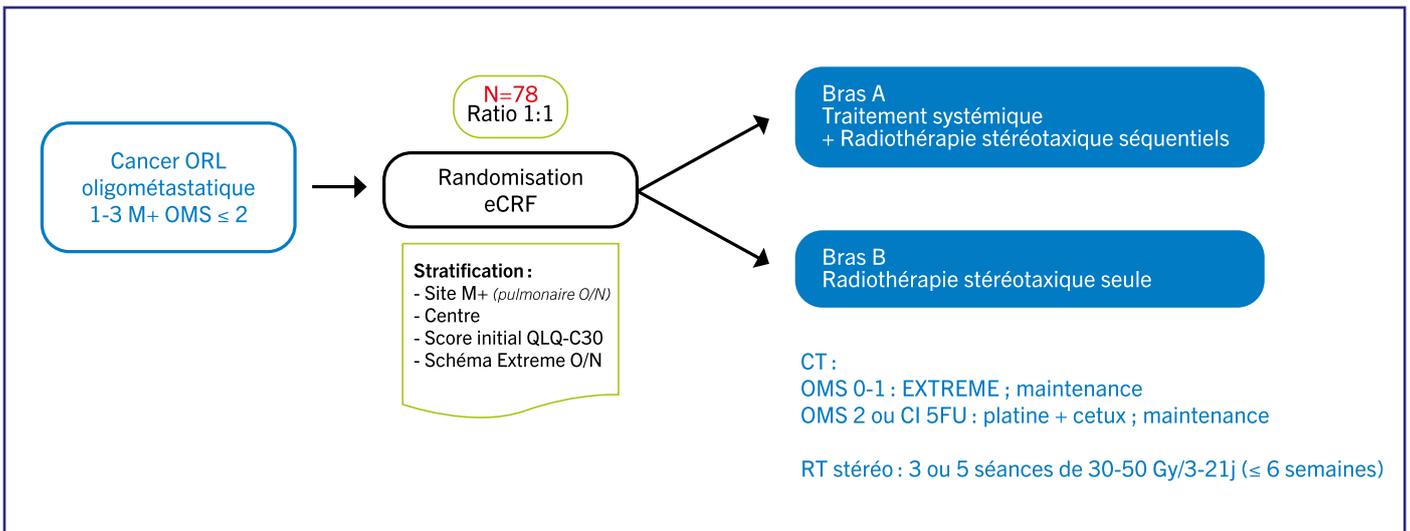


Figure 5 : schéma de l'essai OMET.

Il est ainsi essentiel de réaliser LES QUESTIONNAIRES DE QUALITÉ 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)
  - o calendrier à respecter même après progression ;
  - o si questionnaires non faits, merci de les rattraper au fil de l'eau.

(figures 6 et 7) :

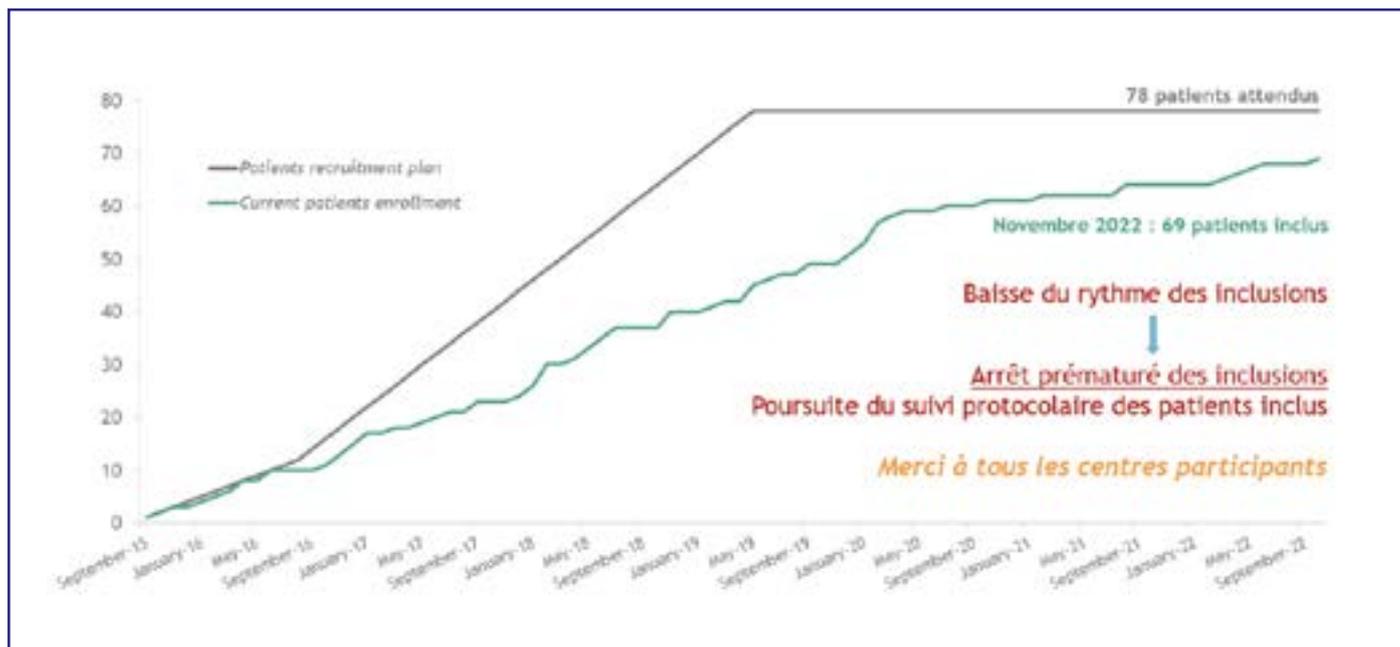


Figure 6 : bilan des inclusions.



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.

## 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 : pointre\_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.

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

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

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

récemment également à 5 et 10 ans).

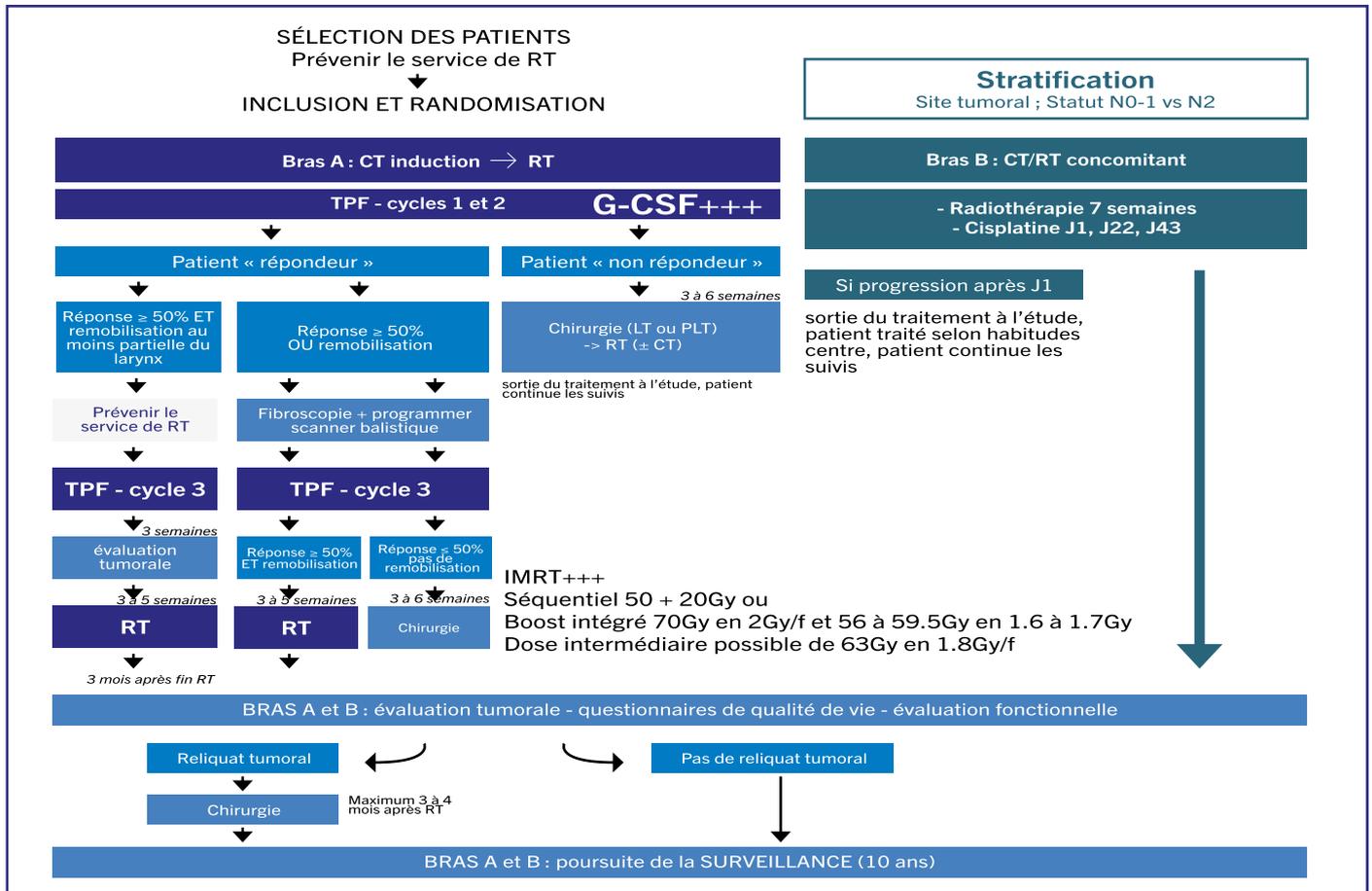
Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récurrence, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguës et tardives, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage,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

# 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 6 juin 2023, un total de 569 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 Pre Juliette Thariat.

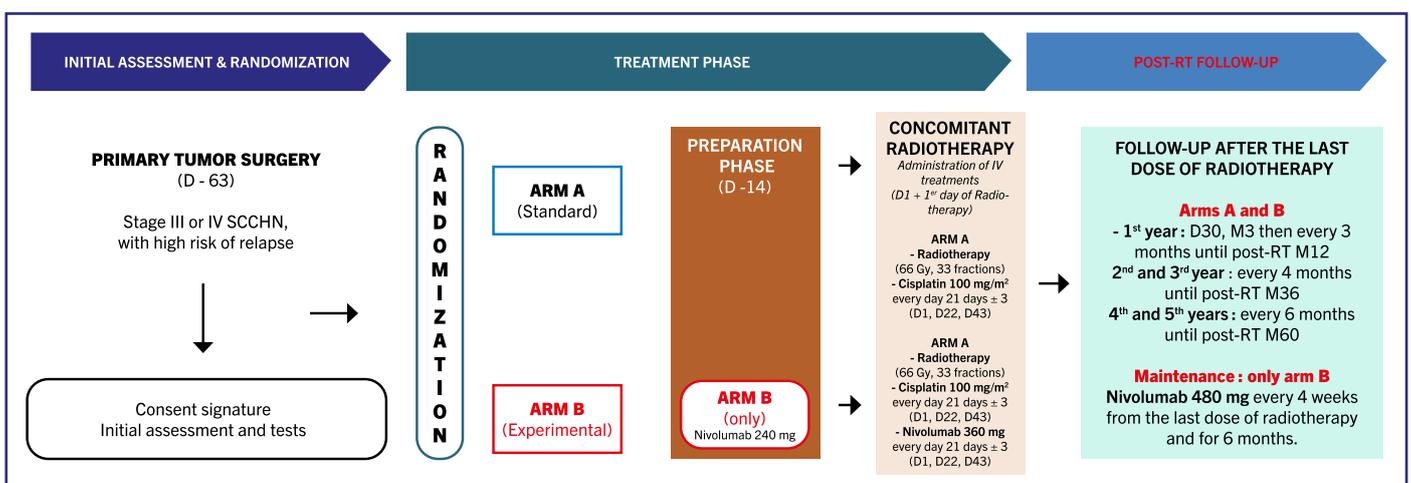
### Morbize JULIERON

Département de chirurgie, Lille.  
M-Julieron@o-lambret.fr

### Jean BOURHIS

Oncologie Radiothérapie, Lausanne.  
jean.bourhis@chuv.ch

Figure 10 : schéma de l'essai NIVO POST-OP.



# 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).

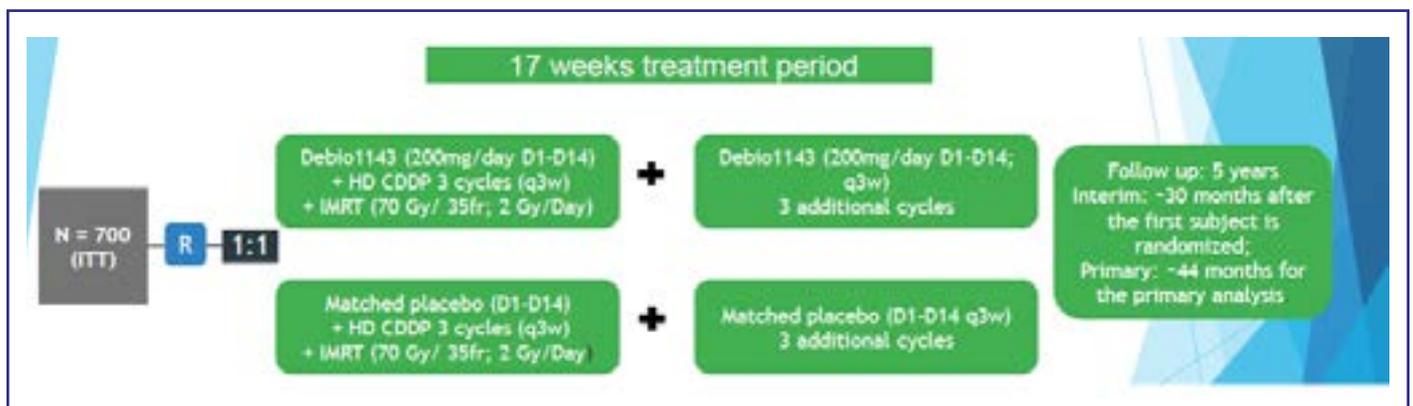
similaire. Un update des résultats à plus long de la phase 2 vient d'être publié dans l'*European Journal of Cancer*. Il y a confirmation de l'effet bénéfique à long terme avec une survie globale quasiment doublée à 5 ans de 53% vs 28%.

Inclusions : au moment de la réunion de juin 2023, les inclusions étaient terminées.

Figure 11 : schéma de l'essai TRILYNX.

Cet essai de phase 3 fait suite à l'étude de phase 2 randomisée qui avait un schéma relativement

Jean BOURHIS  
Oncologie radiothérapie, Lausanne.  
jean.bourhis@chuv.ch



# 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).

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).

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**.

La cohorte principale concerne les patients opérés ; les patients non opérables sont dans une cohorte indépendante (figure 13).

SANTAL permet de traiter en protons (strate IMRT ou protons). Les inclusions avancent (figure 13).

Figure 12 : schéma de l'essai SANTAL.

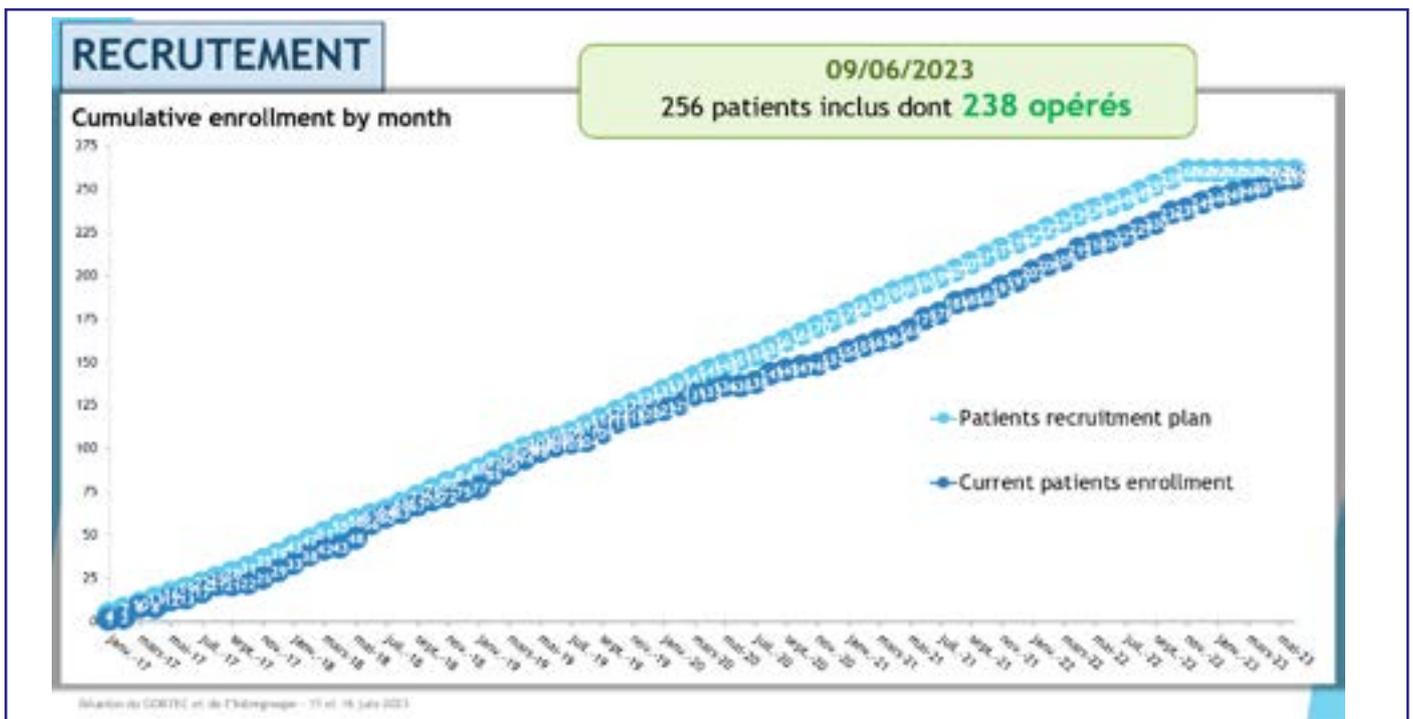
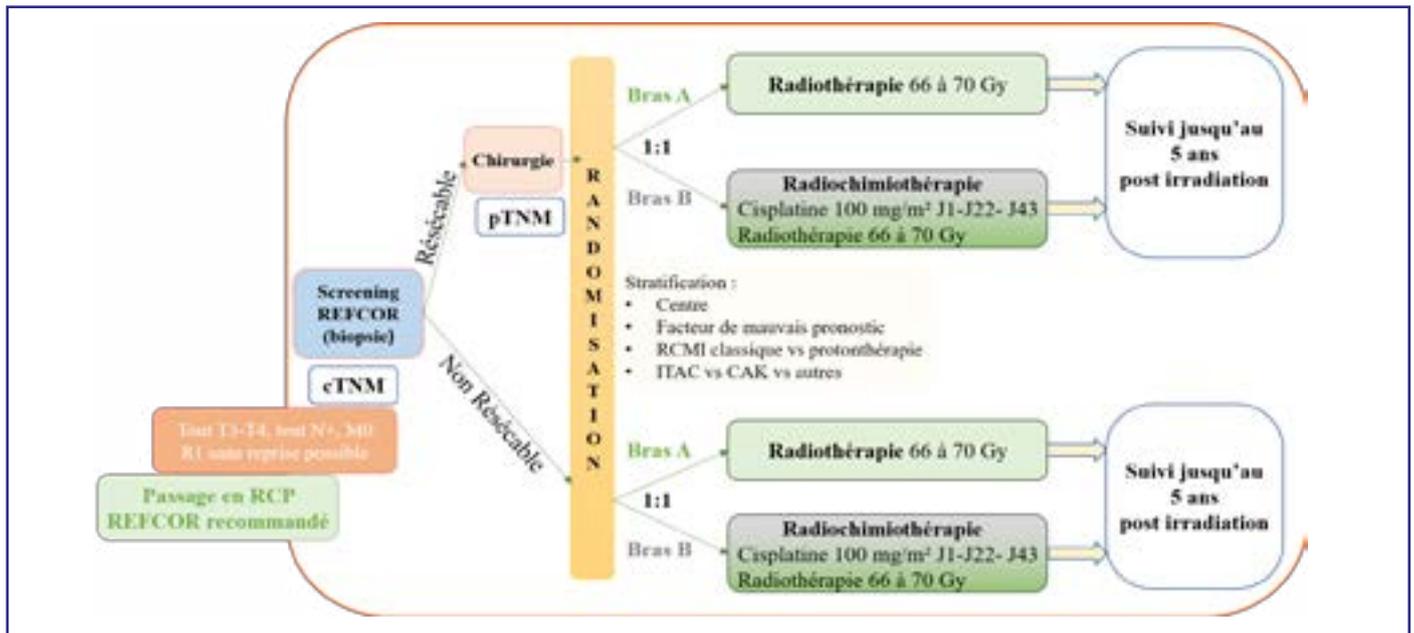


Figure 13 : inclusions de l'étude SANTAL.

François-Régis FERRAND  
Oncologie médicale  
francoisregisferrand@gmail.com

Juliette THARIAT  
Radiothérapie  
juliette.thariat@gortec.fr

# ADJORL1

J. GUERLAIN

**Joanne GUERLAIN**

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

Contact :  
joanne.guerlain@gustaveroussy.fr

ADJORL1 est un essai de phase II non randomisé évaluant l'immunothérapie adjuvante après chirurgie de rattrapage dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. L'objectif principal est la survie sans récurrence à 2 ans après chirurgie de rattrapage, définie comme l'intervalle de temps entre le début de l'immunothérapie et une récurrence loco-régionale ou métastatique, ou le décès quelle qu'en soit la cause, et de la comparer avec celle obtenue dans les deux essais de réirradiation après chirurgie de rattrapage.

Il est prévu de réaliser deux cohortes séquentielles : la cohorte 1 comprend 70 patients recevant du nivolumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 1bis), et la cohorte 2 qui inclura 70 patients qui recevront une bithérapie nivolumab + ipilimumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 2bis).

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la toxicité, de la survie globale, de la qualité de vie. La survie sans récurrence à 2 ans sera aussi évaluée dans les sous-groupes déterminés par l'expression de 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 1 bis 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 bientôt.

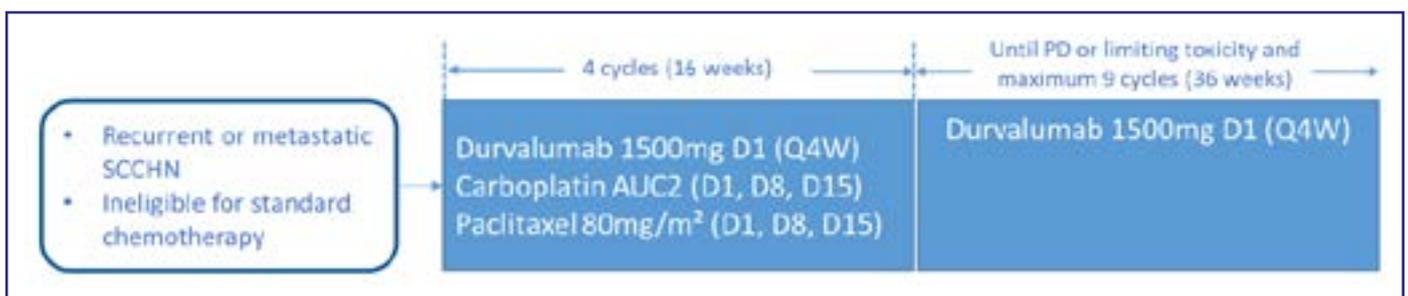
La cohorte 2, évaluant la bithérapie adjuvante nivolumab + ipilimumab a débuté en mars 2022 après l'autorisation de l'ANSM suite aux résultats de l'analyse de futilité de la cohorte 1 qui a retrouvé une efficacité et l'absence de perte de chance ; et suite aux données de *safety* de la CA209651 (nivolumab+ipilimumab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

# FRAIL IMMUNE

J. FAYETTE

**Figure 14** : schéma de l'étude 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.

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 juin 2022, le recrutement était terminé dans la cohorte 2.

Les premiers résultats ci-dessous ont été présentés à l'ASCO 2023 :

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

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

**Jérôme FAYETTE**

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

## RESULTATS COHORTE A

### ► Conclusions

- **Durvalumab + carboplatine/paclitaxel en hebdomadaire → efficacité clinique significative**
  - Taux de survie globale à 12 mois : 65,2%
  - Médiane de la survie globale : 18.0 months
  - Survie sans progression : 7.0 months
  - Taux de réponse objective : 71%
- Cette combinaison de traitement est bien tolérée avec un profil de tolérance plus favorable que celui observé dans l'étude KEYNOTE 048
- Tolérance hématologique → ajout des G-CSF
- Durvalumab + carboplatine/paclitaxel en hebdomadaire serait une bonne option de traitement en première ligne pour les patients porteurs d'un HNSCC
- Les résultats de l'étude FRAIL-IMMUNE méritent d'être confirmés dans une phase III comparative

2023 ASCO  
ANNUAL MEETING

# TORPHYNX

P. GORPHE

**Philippe GORPHE**

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

**Contacts :**

**Philippe.gorphe@  
gustaveroussy.fr**

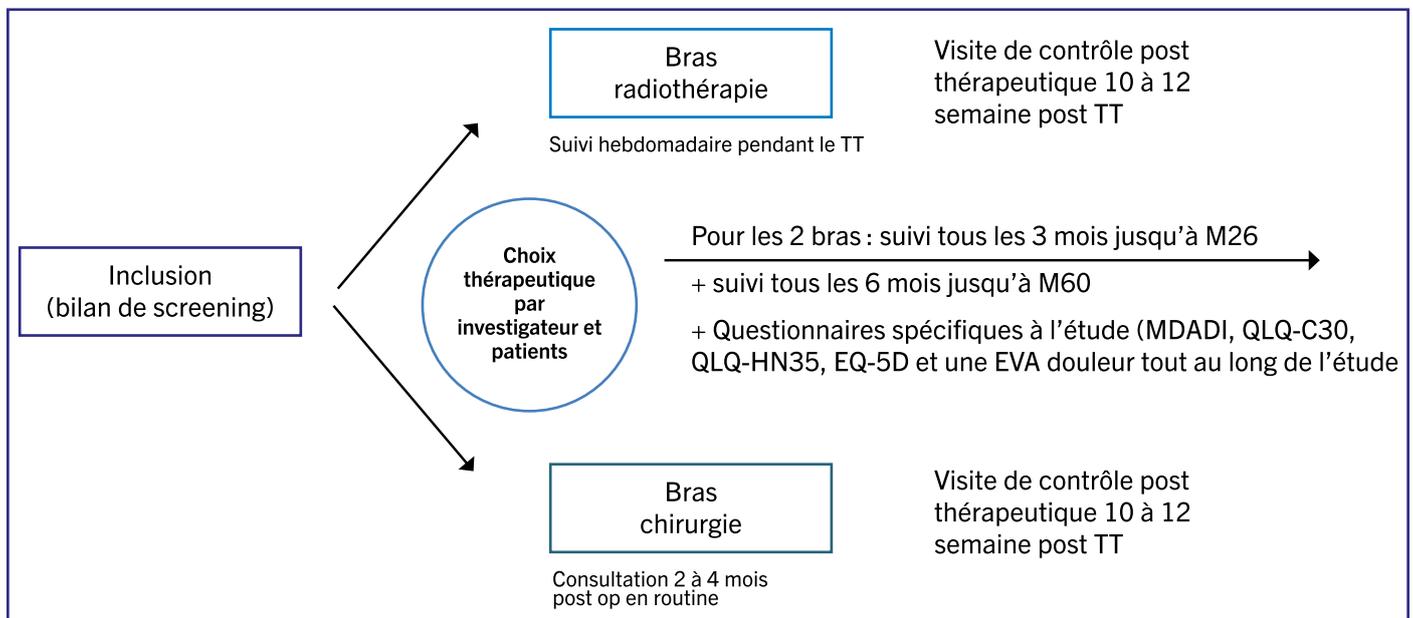
TORPHYNX est une étude prospective comparative non randomisée entre IMRT et chirurgie transorale première dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de stade précoce de l'oropharynx. L'objectif principal est la déglutition 2 ans après le début du traitement, évalué par le score du MD Anderson Dysphagia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

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

tumeur primitive opérable et accessible à une chirurgie transorale (conventionnelle, endoscopique laser, ou assistée par robot).

L'inclusion est faite avant le début des traitements. Le choix entre un traitement par radiothérapie première ou par chirurgie transorale première est fait en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction des habitudes du centre, du choix du médecin référent, et de la préférence du patient. Les traitements sont réalisés conformément à la pratique courante de chaque centre. L'IMRT est réalisée en techniques statiques ou rotationnelles (VMAT, tomothérapie) selon les standards de contourage GORTEC-EORTC. L'ajout de chimiothérapie concomitante est à la discrétion de l'équipe pluridisciplinaire, notamment pour les patients N1 et pour les patients présentant une grosse tumeur T2 de base de langue notamment infiltrante. La technique de chirurgie transorale est laissée au choix du chirurgien selon l'équipement et l'expérience de l'équipe. Un curage sélectif (aires II à IV) est réalisé de façon unilatérale ou bilatérale selon la localisation tumorale. L'indication à une radiothérapie ou une radiochimiothérapie postopératoire est consensuelle selon les marges microscopiques, la présence d'une rupture capsulaire, le nombre d'adénopathies envahies, l'existence d'engainements périnerveux ou d'embolies lymphatiques ou vasculaires.

**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. Quatre centres supplémentaires sont à ouvrir prochainement, et l'étude reste accessible à la participation de nouveaux centres. En juin 2023, 54 patients avaient été inclus.

# PATHOS

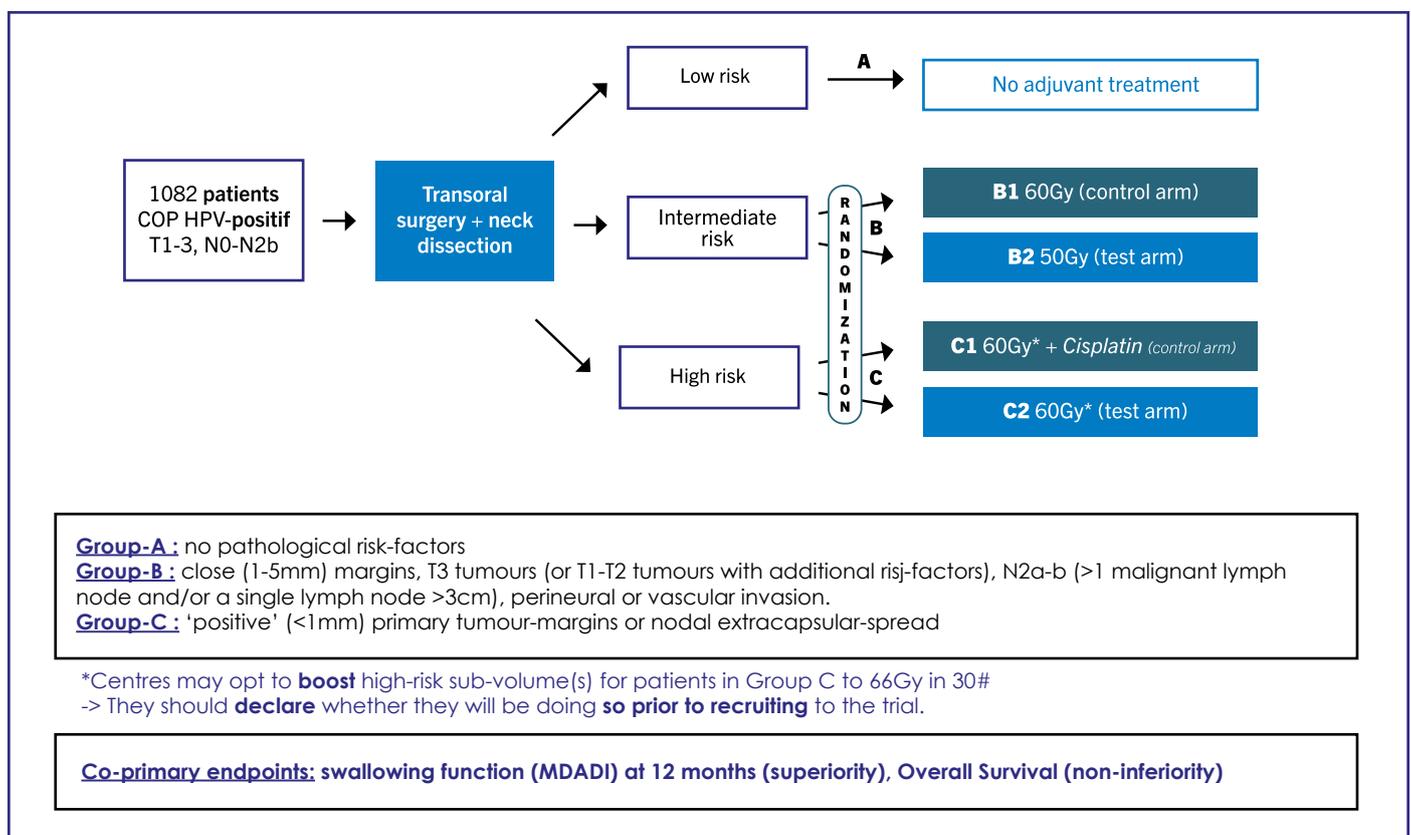
H. MIRGHANI,  
P. BLANCHARD  
C. EVEN

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 16). 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 16** : 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. Mirghani1 et P. Blanchard2

- 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.

Objectif principal évalué à la semaine 8

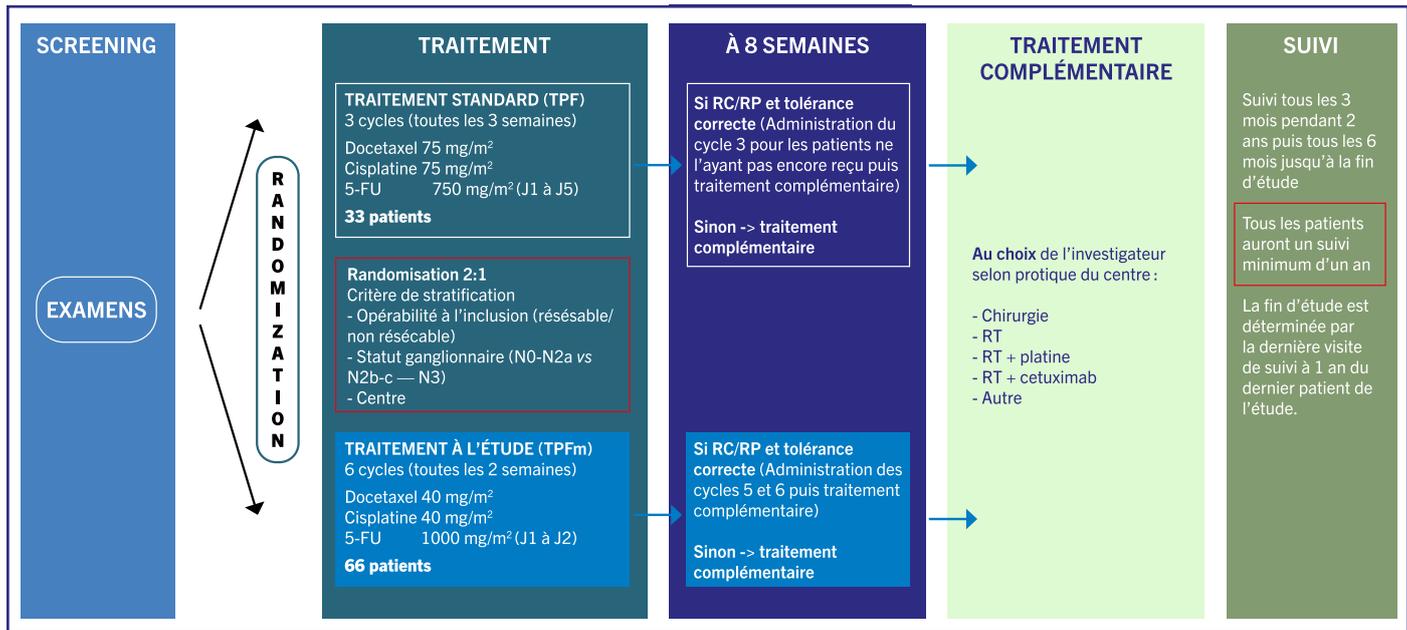


Figure 17 : schéma de l'essai TPFm.

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 ± 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 H0. 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 2023, 83 patients inclus pour une théorie de 90. Merci à tous pour votre implication dans cet essai.

# CURVE

A. BOZEC

Alexandre BOZEC  
Chirurgie ORL, Nice.

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 GOHA1 (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 9 centres sont actuellement ouverts aux inclusions avec un total de 74 patients randomisés au 15 décembre 2022.

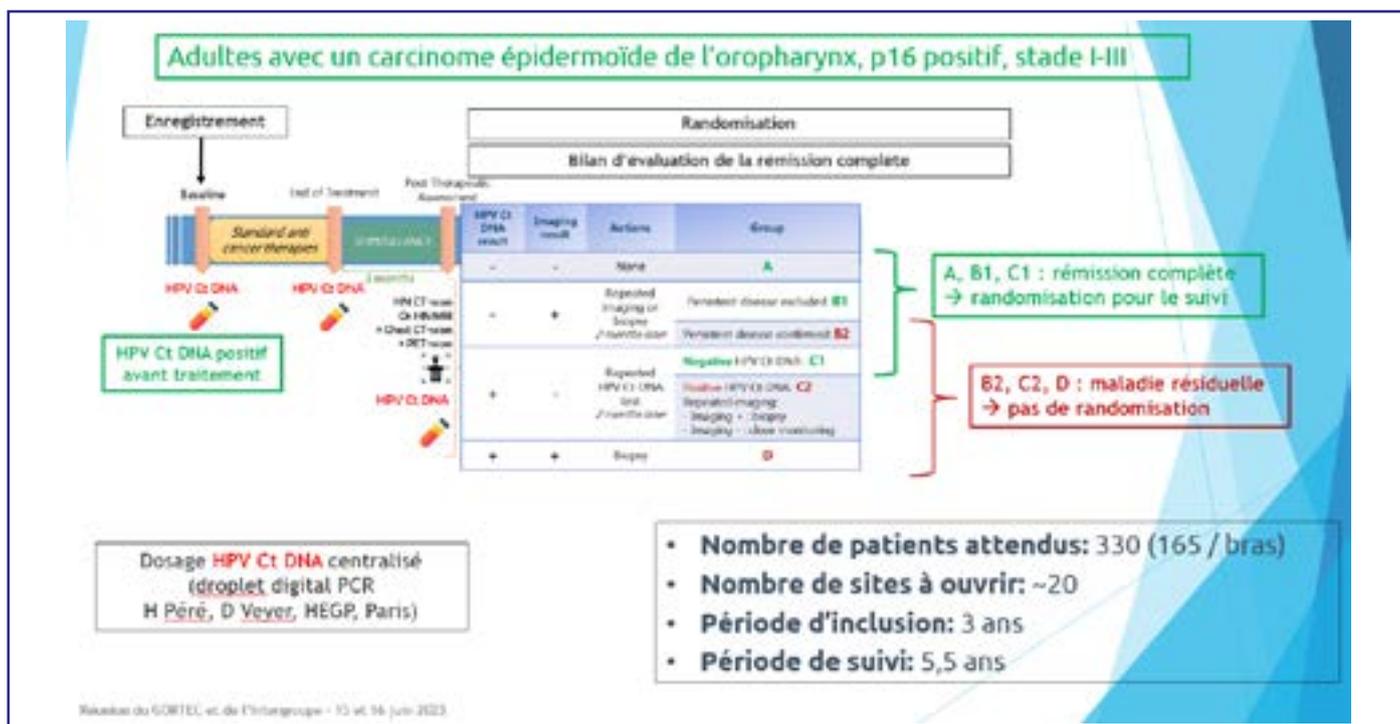
# SURVEILLE HPV

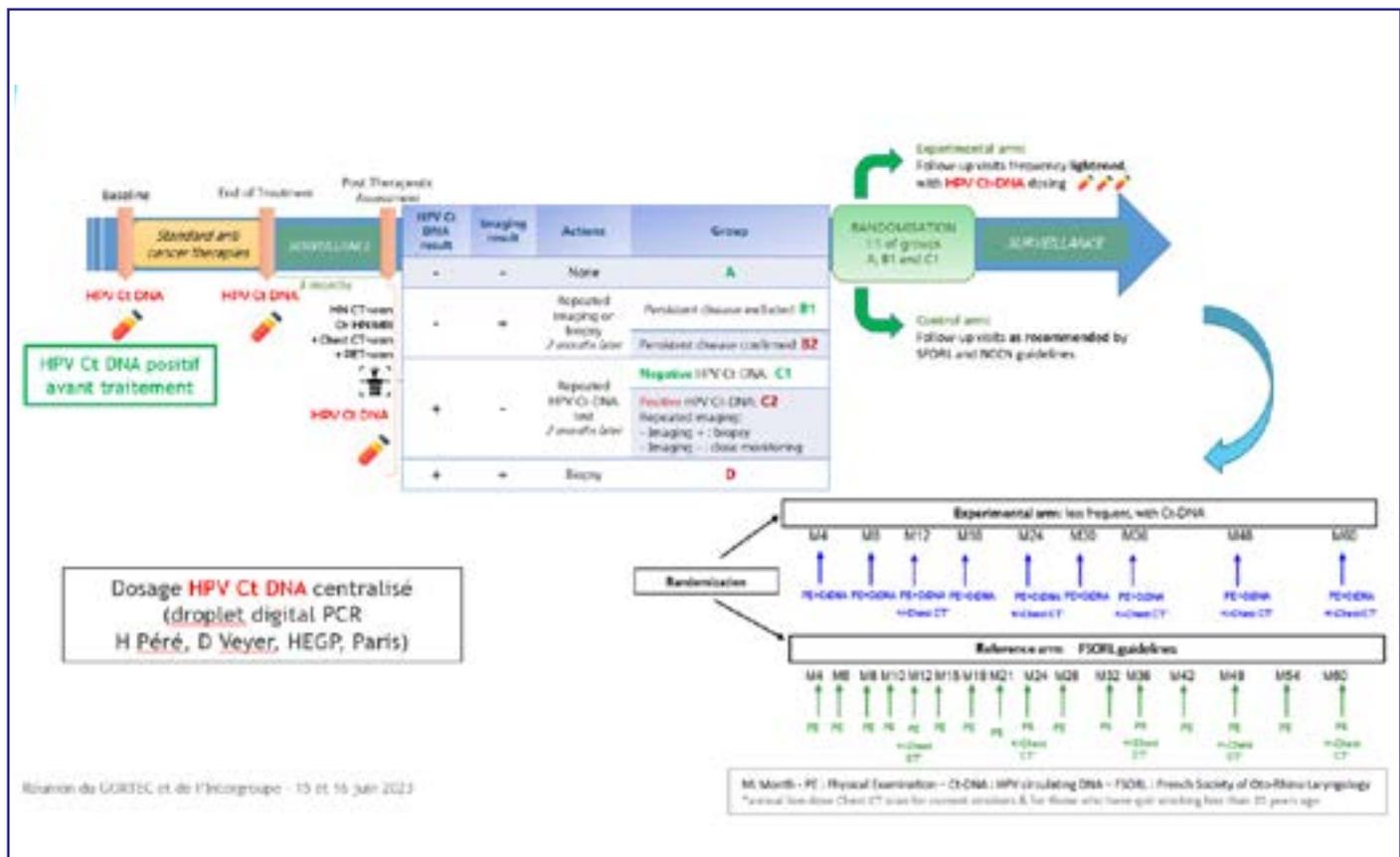
H. MIRGHANI, P. BLANCHARD

Les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit par l'HPV ont un très bon pronostic comparé à ceux dont le cancer est dû au tabac et/ou à l'alcool. Près de 80% de ces patients ne présentent pas de récurrence à 5 ans. Malgré cela, les stratégies de surveillance post-thérapeutique ne prennent pas en compte le statut HPV et tous les patients sont suivis de la même manière. En France, la SFORL recommande 16 visites de suivi au cours des 5 années suivant la fin du traitement. Il s'agit d'une lourde charge en termes de ressources humaines (personnel médical impliqué) et financières (coûts économiques générés

par les visites, déplacements des patients, etc.). Ces visites fréquentes qui se révèlent pourtant peu efficaces. La très grande majorité des rechutes sont diagnostiquées suite à l'apparition de nouveaux symptômes et non au décours des visites de suivi programmées. Lorsque des symptômes apparaissent, ils sont en général le signe d'une tumeur qui a déjà atteint un stade avancé et pour laquelle les possibilités de traitement et le pronostic sont limités. Nous proposons d'utiliser un nouveau marqueur pour améliorer le suivi des patients tout en allégeant le calendrier des visites de suivi : l'ADN HPV tumoral circulant.

Figure 18 : la population de l'étude.





Les premiers patients inclus sont prévus pour le dernier trimestre 2023.

Figure 19 : schéma de l'étude.

# PEMBRO META RT

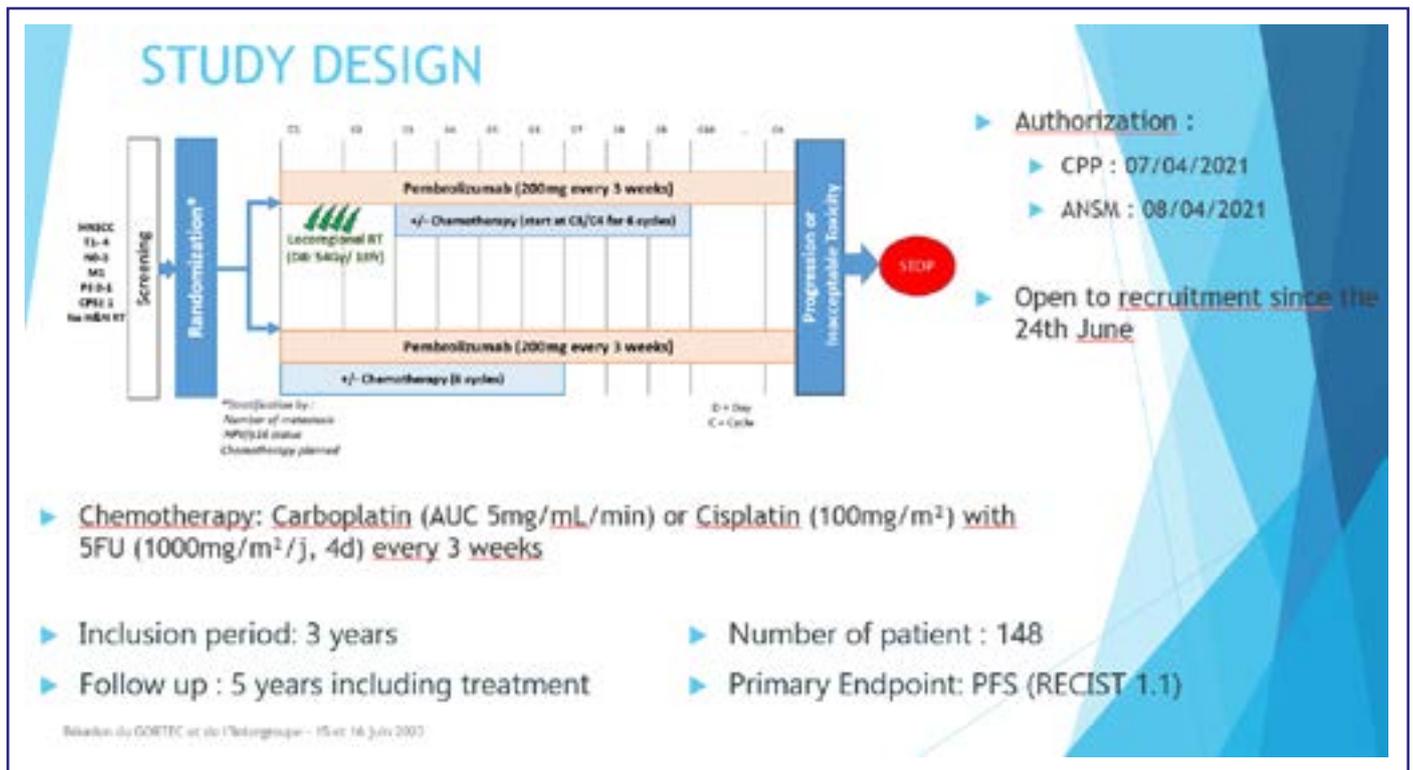
Y. TAO

Il s'agit d'une étude randomisée testant chez les patients avec métastases synchrones une radiothérapie loco-régionale et traitement systémique vs traitement systémique seul.

patients avaient été inclus pour 65 attendus, et un total à atteindre de 148. Des pistes sont en train d'être explorées pour essayer d'améliorer le recrutement.

Le recrutement est très difficile puisqu'en juin 2023, 15

**Yungan TAO**  
Oncologie Radiothérapie,  
Gustave Roussy.  
yungan.tao@gustaveroussy.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