

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

AVRIL
2024
Semestriel

NUMERO
28

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications

Revue de presse

Workshop



Scannez-moi

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

SOMMAIRE

Directeur de la publication

Pascal RAOUL

Rédacteur en chef

Julian BIAU

Comité de rédaction

JULIAN BIAU
PIERRE BLANCHARD
JEAN BOURHIS
ALEXANDRE BOZEC
JÔËL CASTELLI
YASMINE EL HOUAT
CAROLINE EVEN
JÉRÔME FAYETTE
FRANÇOIS RÉGIS FERRAND
JOANNE GUERLAIN
PHILIPPE GORPHE
MICHEL LAPEYRE
AUDREY LARNAUDIE
CHRISTOPHE LE TOURNEAU
HAITHAM MIRGHANI
YOANN POINTREAU
FRÉDÉRIC ROLLAND
ESMA SAADA
XU SHAN SUN
YUNGAN TAO
JULIETTE THARIAT

Maquette

Marion Savelli

Imprimeur

INTERCOM Santé

Publié par INTERCOM Santé

3, avenue Molière
92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 01 47 93 10 77
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.

Éditorial	p. 3
Le Mot du Président	p. 3
Interview de Yoann Pointreau	p. 4
Le Mot du Directeur Général	p. 5
Le nouvel organigramme du GORTEC	p. 5
L'intergroupe ORL et son conseil scientifique	p. 6
Prochain RDV et photo du groupe	p. 7
Différents points abordés à Villejuif (décembre 2023)	p. 8
Présentation du Young GORTEC	p. 9
Revue de littérature par le Young GORTEC	p. 10

Les essais terminés

REACH	p. 12
STEREO-POSTOP	p. 13
IMMUNE BOOST	p. 14
REWRITE	p. 15
OMET	p. 16
SALTORL	p. 18
TRILYNX	p. 19

Les essais en cours

NIVO POSTOP	p. 20
SANTAL	p. 20
ADJORLI	p. 22
FRAIL-IMMUNE	p. 23
TORPHYNX	p. 24
PATHOS	p. 25
TPFm	p. 26
CURVE	p. 26
SURVEILLE HPV	p. 27
OSKAR	p. 28
PEMBRO META RT	p. 29
AdCC	p. 30
XRyVision	p. 30
XXL	p. 31



ÉDITO

La dernière édition des journées du GORTEC et de l'intergroupe s'est déroulée en présentiel à Villejuif en décembre 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. De très beaux projets à venir, avec notamment

2 phases III qui viennent de 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 pour les tumeurs en place ; et l'autre sans cetuximab pour l'étude XRay Vision en post-opératoire. D'autres projets ont été présentés et devraient voir le jour en 2024. Ces journées ont été également l'occasion d'acter des changements importants au sein du conseil d'administration avec notamment l'élection de Yoann Pointreau en tant que Président.

Félicitations à lui et souhaitons plein de réussite dans ses nouvelles missions !

Mais rassurez-vous, Jean Bourhis n'abandonne pas le GORTEC, bien au contraire. Il devient Directeur Général, et Christelle Lopez devient Directrice Générale Adjointe. Nul doute que ce nouvel organigramme permettra au GORTEC d'aller encore plus loin !

Le *Journal du GORTEC* 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.

Pr Julian BIAU

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



LE MOT DU PRÉSIDENT

Chers collègues, chers amis,
Ce n'est pas sans une certaine émotion que j'écris pour la première fois « le mot du président » pour le *Journal du GORTEC*. Journal que j'ai lancé en 2010 avec l'accord du bureau de l'époque et qui est désormais coordonné par le Pr Julian Biau.

Il me demande de rédiger ce texte, demande que j'aie faite moi-même au Pr Jean Bourhis pendant plus de 10 ans.

Je tenais tout d'abord à remercier l'ensemble des équipes du GORTEC sans lesquelles le groupe n'existerait pas et qui intègre de plus en plus l'ensemble des périmètres (opérationnel avec les chefs de projets et les ARC, la pharmacovigilance, la biométrie, la qualité, le réglementaire, les systèmes d'information et le pôle administratif et financier). Un grand remerciement également à l'ensemble des membres du conseil scientifique multidisciplinaire.

Je tenais ensuite à remercier l'ensemble des médecins qui avec leurs

équipes inclus les patients dans nos essais thérapeutiques, ce qui est fondamental pour la dynamique du groupe.

Je tenais enfin à remercier l'ensemble du conseil d'administration pour leurs implications et leur soutien unanime lors de ma nomination comme président du GORTEC et en particulier Jean Bourhis pour sa confiance.

La dernière édition des journées intergroupe de novembre dernier a été un succès et vous retrouverez la compilation des éléments les plus importants dans ce journal.

J'ai hâte de vous retrouver nombreuses et nombreux lors de notre prochain rendez-vous à Dijon, les 20 et 21 juin 2024.

Gortec-quement vôtre !

Dr Yoann POINTREAU,
Président du GORTEC.

INTERVIEW DE YOANN POINTREAU, PRÉSIDENT DU GORTEC



Journal du Gortec (JG) : Peux-tu nous résumer ton parcours professionnel ?

Yoann POINTREAU (YP) : J'ai fait ma faculté de médecine au CHRU de Tours avec l'envie initiale de faire médecine pour devenir ORL. Le stage de 6ème année d'externat dans le service d'Oncologie Radiothérapie des Prs Le Floch et Calais m'a fait m'orienter vers cette spécialité. J'ai eu la chance d'y repasser dès mon premier semestre et j'ai mis le pied à l'étrier dans le domaine des cancers ORL, avec l'enseignement de Gilles Calais et de Sophie Chapet. J'ai fait mon internat entre le CHU de Tours et le CHR d'Orléans. L'envie de me former en ORL ne m'a plus quitté et j'ai soutenu ma thèse d'exercice et mon mémoire de DES sur cette localisation au travers des essais GORTEC 2000-01 et TREMLIN.

J'ai ensuite fait mon post internat durant 3 ans dans le service d'oncologie Radiothérapie de Tours. Je suis resté comme PH attaché jusqu'en octobre 2023. Durant mes années de formation, j'ai pu m'impliquer au GORTEC alors présidé par Gilles Calais.

Enfin, je me suis installé en libéral au Centre Jean Bernard du Mans en 2012 avec le projet d'y continuer l'activité clinique en ORL, avec l'opportunité d'y trouver une structuration de la recherche clinique, ce qui a permis d'ouvrir des essais du GORTEC et de participer le plus activement possible en termes d'inclusions.

JG : Comment exerces-tu ton activité professionnelle actuelle ?

YP : J'exerce aujourd'hui mon activité clinique au Centre Jean Bernard (CJB)/Institut inter-régional de Cancérologie (ILC) au sein du Centre de Cancérologie de la Sarthe (CCS). J'y ai une activité médicale pour les cancers ORL et du sein en termes de radiothérapie et de traitements systémiques ; et une activité de radiothérapie pour les tumeurs cérébrales, les tumeurs de prostate et toutes les localisations relevant d'une irradiation hypofractionnée en conditions stéréotaxiques incluant les pathologies bénignes et fonctionnelles. J'ai aussi une casquette au titre de la direction du groupe ILC et sur les structures de recherche clinique du groupe.

JG : Comment vois-tu ton nouveau rôle en tant que président du GORTEC ?

YP : Je me vois comme un des médecins du Conseil d'Administration au même titre que les autres mais avec un rôle de « chef d'orchestre » qui impulse la vision et structure l'organisation du pilotage afin que chacun puisse contribuer au maximum pour le GORTEC. J'ai à cœur que le conseil d'administration est une place centrale dans les décisions, en collaboration évidemment avec le conseil scientifique.

Mon rôle sera de pérenniser l'aventure GORTEC au service des équipes et des membres pour au final servir les patients.

JG : N'est-ce pas trop difficile de prendre la suite de Jean Bourhis ?

YP : C'est une drôle de question... Je ne me vois pas comme prendre la suite de Jean Bourhis mais plutôt de poursuivre ce qu'il a réussi à dynamiser, lui-même après la présidence de Gilles Calais. Jean a pris un poste stratégique en tant que Directeur Général (épaulé efficacement par Christelle Lopez qui est notre Directrice Générale Adjointe) et je travaille avec eux deux pour rendre encore plus efficient le GORTEC.

Jean Bourhis garde donc un rôle central et majeur, comme il l'a toujours fait, et donc, plutôt que de me sentir dans une position de « prendre la suite », je suis dans une position de « faire la suite avec ».

JG : Quelles vont-être tes principales priorités en tant que nouveau président du GORTEC ?

YP : Comme je l'ai dit plus haut, ma priorité est d'impliquer fortement le nouveau conseil d'administration récemment renouvelé avec comme priorité de structurer les organisations, piloter avec des indicateurs que nous avons déjà définis depuis le début de cette année et de mettre en œuvre (ou poursuivre) les orientations stratégiques établies durant le Vision Meeting de 2022.

JG : Quelles sont les principales études que tu as mené en cancérologie Tête et Cou ?

YP : Concernant la préservation laryngée, en termes d'analyse et de publications, j'ai contribué aux essais GORTEC 2000-01 et TEMPLIN. Dans les suites, j'ai participé à la rédaction et au lancement de l'essai SALTORL qui compare une induction par TPF suivie d'une radiothérapie versus la chimioradiothérapie concomitante avec cisplatine toutes les 3 semaines. Les inclusions ont pris fin l'an passé et nous aurons des premiers résultats courant 2026. Plus récemment, j'ai pris le rôle d'investigateur principal de l'essai XXL présenté de nouveau dans ce numéro du journal. En dehors du GORTEC, j'ai été investigateur principal de l'essai PecDico qui évaluait l'usage d'un Fentanyl transmuqueux en cas de douleur dans les irradiations ORL. J'ai également été ou suis dans les boards des observatoires PRONHIN et OSKAR (Ce dernier est toujours en cours d'inclusion et bénéficie du réseau et du soutien du GORTEC).

JG : Comment vois-tu le GORTEC dans 10 ans ?

YP : Je vois le GORTEC comme un acteur encore davantage majeur dans la recherche clinique en ORL tant sur le volet national qu'international avec notamment l'ouverture des discussions avec la Chine, grâce à l'implication du Dr Tao. Pour cela, il faut poursuivre la professionnalisation du GORTEC, en passant par la structuration évoquée et aussi par l'intégration de l'ensemble des métiers permettant la réalisation de nos essais. Il faut poursuivre la démarche de construction d'essais d'enregistrement pour performer la visibilité.



LE MOT DU DIRECTEUR GÉNÉRAL

Chers collègues, chers amis,
La recherche clinique apparaît de plus en plus complexe avec davantage de contraintes pour les investigateurs, une régulation plus contraignante et des coûts pour le promoteur en croissance exponentielle.

Dans ce contexte, il est essentiel de préserver et de renforcer notre potentiel de recherche académique notamment au travers des groupes coopérateurs en oncologie.

Face à cette complexité croissante, le GORTEC s'organise d'une part en optimisant ses recherches de partenariats, mais également en optimisant ses processus internes. Un élément clé pour la pérennité du groupe est notre capacité à créer de nouvelles opportunités de collaboration avec les partenaires industriels et une diversification plus grande de notre

portfolio, ce que nous faisons très activement, entre autres, en nous appuyant sur le *Board Early Assets* nouvellement créé.

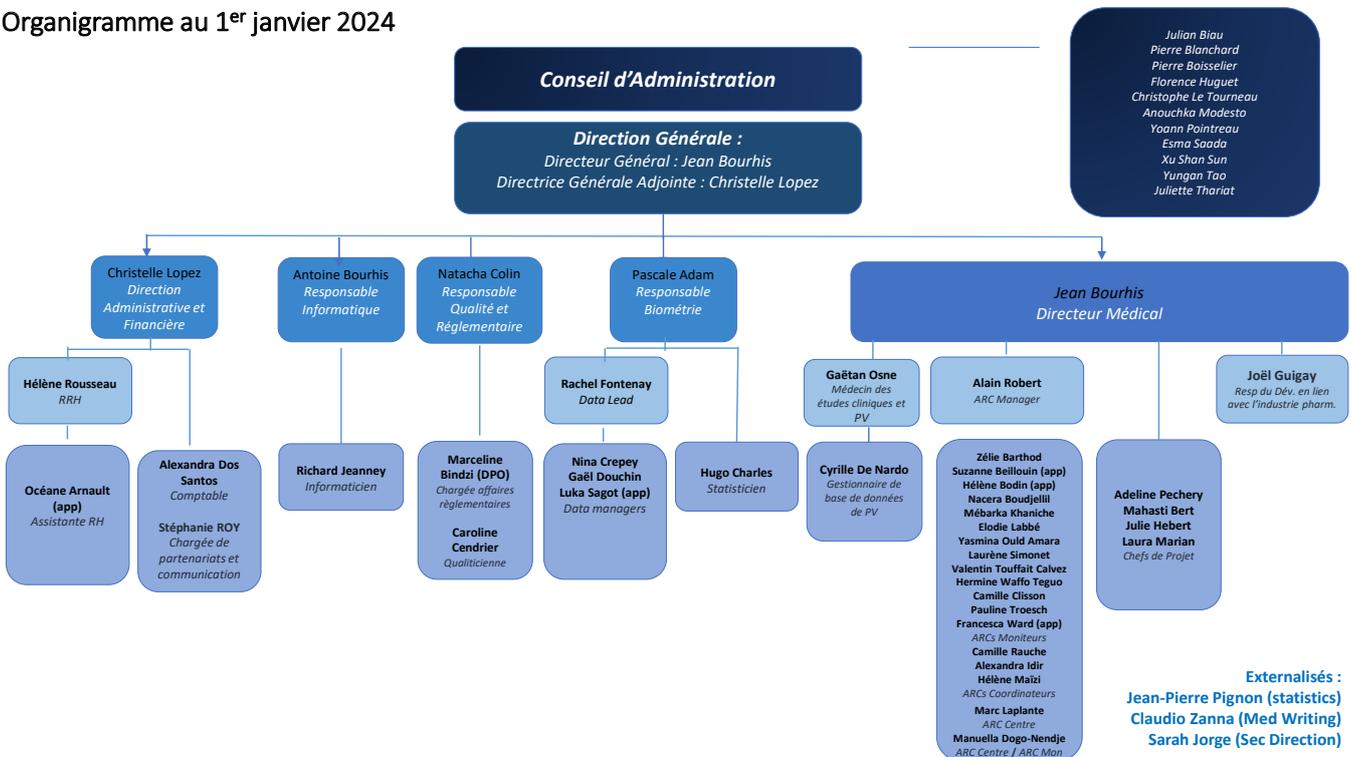
Le second chantier en cours est d'optimiser la mise en œuvre de chaque étude, d'assurer une adéquation parfaite entre les besoins et les ressources, de réduire les coûts et surtout de simplifier tout ce qui peut l'être dans le protocole, le CRF, le monitoring ... En s'appuyant sur notre équipe opérationnelle solide et motivée, tout cela se met actuellement en place au travers d'une expérience pilote réalisée pour la prochaine étude à venir qui concerne les patients en première ligne rechute/métastatique (étude Tatiana).

Portés par la forte implication de nos investigateurs et l'efficacité de notre équipe opérationnelle, le GORTEC est plus que jamais déterminé à répondre aux défis croissants que nous posent la recherche clinique !

Pr Jean BOURHIS
Directeur Général du GORTEC.

LE NOUVEL ORGANIGRAMME DU GORTEC

Organigramme au 1^{er} janvier 2024



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,
ingrid.breuskin@gustaveroussy.fr



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

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 Erwan De Mones del Pujol, chir



Pr Florence Huguet, or



Dr Benjamin Verillaud, chir



Dr Yun Gan Tao, or



Dr Erwan De Mones del Pujol, chir



Dr Sébastien Salas, om



Dr Antoine Moya-Plana, chir



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

Réunion du GORTEC et de l'IG ORL

20 et 21 juin 2024



Les prochaines journées sont fixées les 20 & 21 juin 2024, **en présentiel** à Dijon.



Journées du 31 novembre et 01 décembre 2023 à l'IGR.

RETOUR SUR LES JOURNÉES DE VILLEJUIF (GR)

30 NOVEMBRE & 1 DÉCEMBRE 2023

Julian BIAU

Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand.

Contacts :

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



Voici les différents points abordés :

• Post-ESMO 2023

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

Pour les CETEC LA, une étude a été présentée sur le suivi de la maladie résiduelle (MRD) par ctDNA. L'ADN HPV circulant émerge de plus en plus dans les cancers oropharyngés HPV+. Cependant il existe encore à la coupe actuelle très peu de données dans les cancers ORL HPV-. L'objectif de cette étude était d'évaluer le ctDNA en tant que biomarqueurs de la MRD dans les cancers ORL localement avancés traité à visée curative, avec une méthode de non personnalisée, applicable pour les patients HPV+ et HPV-, sans avoir recours au séquençage de la tumeur. Dans cette étude où 41 patients ont été inclus, la détection de ctDNA à 12 semaines était un facteur pronostique important en termes de PFS et de survie globale. La valeur prédictive positive était de 82%.

Les résultats de la première cohorte de l'essai GORTEC ADJORL 1 a été rapporté. Ceux-ci sont présentés dans la rubrique essais terminés ci-après.

La méta-analyse des données patient avec un cancer ORL localement avancé recevant un anticorps anti-EGFR a également été présenté à l'ESMO par Pierre Blanchard. La première comparaison évalue l'impact de l'ajout d'un traitement anti EGFR à une radiothérapie ou à une radiochimiothérapie. Dans cette comparaison il n'existait pas de bénéfice global en survie avec la joue d'un anti-EGFR dans tous les essais mais un bénéfice en survie globale dans les essais avec le sous-groupe cetuximab/nimotuzumab. Le bénéfice était principalement vu chez les patients jeunes et avec une tumeur p16-. La 2ème comparaison évaluait l'impact du remplacement de la chimiothérapie par un anti-EGFR combiné à la radiothérapie. Dans cette comparaison il y avait un effet délétère sur la survie globale en remplaçant le cisplatine par un anti-EGFR. L'effet délétère était plus prononcé en l'absence de chimiothérapie d'induction, chez les femmes, et les tumeurs oropharyngées.

Pour les CETEC récurrents et/ou métastatiques, l'essai GORTEC OMET a été présenté. Les résultats sont présentés dans la rubrique essais terminés ci-après.

Les résultats de l'essai TROPICS-03 ont également été présentés. Cet essai a inclus 43 patients est récurrents et/ou métastatiques en progression après échec d'une première ligne par cisplatine et immunothérapie. Ces patients recevaient un ADC, le sacituzumab govitecan, un anticorps conjugué dirigé contre Trop-2, qui est largement exprimé dans les cancers ORL. Cinquante et un pour cent des patients ont eu une réponse objective. Seize pour cent des patients ont eu une réduction tumorale de plus de 30%. La tolérance du traitement semblait médiocre avec notamment 33% de neutropénie de grade ≥ 3 .

L'essai INTERLINK-1 a été présenté par Jérôme Fayette. Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du monalizumab associé au cetuximab vs placebo + cetuximab chez les patients avec un cancer ORL R/M précédemment traité par une CT à base de platine et une immunothérapie. Le monalizumab est un inhibiteur de checkpoint immunitaire ciblant NKG2A sur les cellules NK et les cellules T CD8+. Cette étude a inclus 216 patients. Il n'y avait pas d'amélioration de la survie globale et de la PFS avec l'association monalizumab plus cetuximab versus placebo plus cetuximab.

• **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^e bruit binard 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 physiciens médicaux

Les physiciens 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 revoir 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.

• Board Early Assets

Un board composé de différents experts de la cancérologie ORL a été créé afin d'étudier les différentes opportunités d'essais industriels avec des molécules innovantes. Ce board est notamment composé de : Joël Guigay, Jean Bourhis, Amaury Daste, Caroline Even, Arianne Lapierre, Christophe Le Tourneau, Esma Saada, Yungan Tao, et Aurore Vozy. Divers contacts et projets ont déjà été créés que ce soit avec des leaders pharmaceutiques européens, américains, mais également asiatiques.

PRÉSENTATION DU YOUNG GORTEC

Qu'est-ce que le Young GORTEC ?

C'est à l'initiative de jeunes radiothérapeutes de la SFJRO (société française des jeunes radiothérapeutes oncologues) et du conseil d'administration du GORTEC, qu'a été créé, il y a 1 an, le groupe des jeunes du GORTEC.

Pour y participer : pas de limite d'âge, ni d'expérience ! Tout jeune médecin diplômé, quelle que soit sa spécialité, et qui a envie de faire de la recherche clinique en oncologie tête et cou peut devenir membre.

Les opportunités que l'adhésion au **Young GORTEC** propose sont de plusieurs ordres.

Sur le plan pédagogique

- L'opportunité d'accéder à une bourse pour le DU d'oncologie ORL de l'IGR et un financement pour la formation MCCR de l'ESMO seront proposés tous les ans.
- Des financements pour transport et hébergement à 10 jeunes internes intéressés par le congrès du GORTEC seront possibles.
- Des RCP virtuelles, avec des experts du GORTEC et des membres du Young, seront organisées pour débattre de stratégies thérapeutiques.
- Enfin, des rencontres annuelles, à l'occasion des « défis ORL », en partenariat avec MERCK, sont prévues pour se retrouver et discuter de cas cliniques avec un board scientifique composé de membres du GORTEC.

Sur le plan de la recherche clinique

- La possibilité d'un binôme sénior/**Young GORTEC** dans les études promues par le GORTEC seront être

mis en place afin d'avoir un compagnonnage permettant aux moins expérimentés d'être initiés à la recherche clinique en ORL. Les lauréats de la bourse MCCR pourront voir leur projet de recherche promu par le GORTEC.

- Les lauréats de la bourse MCCR pourront voir leur projet de recherche promu par le GORTEC.
- Un prix Young GORTEC pourra être décerné aux travaux de thèse d'exercice ou thèse de sciences en cancérologie tête et cou.
- Les bases de données des essais du GORTEC pourront aussi être exploitées par les membres du **Young GORTEC** pour explorer de nouvelles problématiques sur ces populations étudiées. Il y aura aussi la possibilité de mettre en place des recueil prospectifs, avec l'aide du GORTEC.

Beaucoup d'autres opportunités se dessineront pour le **Young GORTEC** au fil de ses collaborations et de ses adhésions. Rejoignez-nous, en nous envoyant un mail à young.gortec@gortec.fr

Liens utiles

DU Radiothérapie des cancers ORL : <https://gustaveroussy.my.site.com/formation/s/formation-academique/a0Y09000003CXRWEA4/du-radioth%C3%A9rapie-des-cancers-ori-20222023?language=fr>.

Formation MCCR : <https://www.esmo.org/meetingcalendar/past-meetings/mccr-workshop-2023>.

Prochaine rencontre du GORTEC : <https://www.gortec.net/v/index.php/fr/professionnels/prochaine-reunion>.

Retours sur les essais de phases II et III 2023

Plusieurs essais phase II et III ont été publiés cette année 2023 en oncologie radiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures, avec pour certains quelques pistes de changement de pratique à venir. Cette synthèse reprend les résultats des principales études, et leur possible futur impact.

Limites des toxicités secondaires à l'irradiation : optimisation dosimétrique, et radiothérapie adaptative ?

Les toxicités secondaires de la radiothérapie peuvent entraîner une diminution de la qualité de vie des patients, que ce soit en aigu ou en tardif. Parmi elles, dysphagie et hyposialie font partie des plus fréquentes. **L'optimisation dosimétrique et la radiothérapie adaptative** ont été abordées dans deux phases III cette année, avec des résultats malheureusement non significatifs.

Une optimisation dosimétrique sur les structures responsables de la dysphagie a été proposée dans l'essai DARS, britannique, portant sur les cancers de l'oropharynx ou de l'hypopharynx en 66 Gy/30 fractions^[1]. Le bras avec optimisation (DORT) avait une contrainte restrictive de 50 Gy en dose moyenne sur les muscles constricteurs du pharynx supérieurs et moyen, ainsi qu'inférieur. À un an, sur les 112 patients inclus, le score composite MDADI (*MD Anderson Dysphagia Inventory*), évaluant la dysphagie était significativement plus élevés dans le groupe avec optimisation (différence de 7; 77,7 vs 70,6, $p=0.037$). Ce résultat restait encourageant malgré la différence attendue avec un impact de 10.

La radiothérapie adaptative pour amélioration du flux salivaire était étudiée dans l'essai français, ARTIX de phase III sur des carcinomes de l'oropharynx^[2]. Sur 131 patients randomisés, le flux salivaire moyen et la fonction excrétoire parotidienne étaient plus élevées dans le bras avec radiothérapie adaptative mais de manière non significative (*flux salivaire moyen* : 630 mg/min vs 584 mg/min, $p=.64$; *fonction excrétoire parotidienne* 48% vs 41%, $p=.02$).

Modalités de la radiothérapie : dose, fractionnement et radiosensibilisant ?

La désescalade de dose en radiothérapie ORL pourrait permettre une limitation des séquelles. Deux essais chinois de phase II ne montraient pas de différence en termes de contrôle local/survie sur les cancers du Cavum en réponse complète après chimiothérapie d'induction entre une dose de 70 Gy sur le GTV ou 60-66 Gy^[3,4]. Des réponses seront apportées par trois essais de phase III actuellement en cours avec une diminution de dose à 60 Gy si réponse complète (NCT04448522, NCT06092957, NCT03908372). Concernant les carcinomes épidermoïdes, une étude multicentrique de 2017, randomisée, portant sur 200 patients avec tumeur de l'oropharynx n'avait pas trouvé de différence significative en termes de survie et contrôle local mais une toxicité moindre au niveau de la fonction salivaire en cas d'irradiation ganglionnaire à 40 Gy versus 50 Gy^[5]. Des précisions seront apportées par l'étude de phase II JCOG1912, NEW BRIDGE portant sur les carcinomes p16+ avec une dose prophylactique de 40 Gy au lieu de 56 dans le bras expérimental^[6] ainsi que la phase III belge NCT01812486.

Les modalités de la radiothérapie peuvent être modifiées en termes d'étalement et d'utilisation de radiosensibilisant. La radiothérapie accélérée, avec plus de 5 séances par semaine avait été étudiées dans différents essais du RTOG et de l'EORTC^[7]. Dans l'essai indien OCAT de phase III publié cette année, l'accélération de la radiothérapie adjuvante ne montrait pas de bénéfice dans le cadre des carcinomes de la cavité orale^[8]. L'analyse portait sur 900 patients, répartis en trois groupes, radiothérapie adjuvante 60 Gy/30 fractions/6 semaines, radiochimiothérapie 60 Gy/30 fractions/6 semaines et radiothérapie accélérée 60Gy/30 fractions/5semaines. À dix ans, il n'y avait pas de différences en termes de contrôle local et survie.

L'utilisation d'un radiosensibilisant, le nimorazole a été étudiée dans l'essai de phase III NIMRAD selon une signature génétique, dans le cadre de carcinomes épidermoïdes des VADS *unfits* pour du cisplatine ou du cetuximab concomitant^[9]. Sur les 338 patients randomisés, le contrôle local et la survie ne différaient pas entre les deux groupes (*Survie sans progression locorégionale* HR, 0.72; 95% IC, 0.36-1.44; $p = 0.35$, *survie globale ajustée* HR, 0.96; 95% IC, 0.53-1.72; $p = .88$). Les toxicités étaient plus fréquentes dans le bras avec nimorazole

Amélioration du pronostic : nouveauté en adjuvant et concomitant ?

Pour le nasopharynx, les nouvelles recommandations ESMO intègrent désormais la chimiothérapie adjuvante par capecitabine en post radiochimiothérapie^[10]. Récemment, dans un essai de phase III chinois portant sur des cancers du nasopharynx N2-3, la survie sans progression était supérieure dans le bras recevant en adjuvant à la radiothérapie du cisplatine gemzar versus cisplatine FU (84% versus 71%, HR 0.54 [95% IC 0.32-0.93]; $p=0.023$)^[11]. Il est à préciser que l'immense majorité des patients n'avait pas reçu de chimiothérapie d'induction.

Concernant les traitements systémiques concomitants, l'étude NRG/RTOG 0522 de phase III avec ajout du cetuximab au cisplatine n'a pas montré de bénéfices en termes de survie globale ni de contrôle local à 10 ans, y compris chez les patients p16+^[12]. Le constat est similaire avec le lapatinib, dans une phase II portant sur 142 patients avec cancer

oropharyngé^[13]. A contrario, les résultats concernant le Debio / Xevinapant, inhibiteur d'inhibiteur de l'apoptose sont encourageants : la phase II NCT02022098 montraient une persistance de son efficacité en termes de survie sans progression et de réponse à 5 ans^[14]. Trois phases III sont actuellement en cours, adressées à différentes populations : XXL; Trilynx et XRay vision.

L'année 2023 a engendré un changement de pratique en cancérologie des VADS avec l'ajout désormais de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du cavum. Concernant les traitements systémiques concomitants à la radiothérapie, les résultats négatifs sur le cetuximab et le lapatinib ne semblent pas plaider sur un accroissement des indications. La radiothérapie adaptative garde une place encore indéterminée. Néanmoins, plusieurs pistes futures semblent émerger : la désescalade de dose en radiothérapie et l'utilisation du Debio en cours d'évaluation pourraient représenter un futur standard.

Références

[1] Nutting C, Finneran L, Roe J, Sydenham MA, Beasley M, Bhide S, et al. Dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy versus standard intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer (DARS): a phase 3, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2023;24:868–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00265-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00265-6).

[2] Castelli J, Thariat J, Benezery K, Hasbini A, Gery B, Berger A, et al. Weekly Adaptive Radiotherapy vs Standard Intensity-Modulated Radiotherapy for Improving Salivary Function in Patients With Head and Neck Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1056–64. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.1352>.

[3] Xue F, Ou D, Ou X, Zhou X, Hu C, He X. Long-term results of the phase II dose and volume de-escalation trial for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2022;134:106139. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106139>.

[4] Guo S-S, Yang J-H, Sun X-S, Liu L-Z, Yang Z-C, Liu L-T, et al. Reduced-dose radiotherapy for Epstein-Barr virus DNA selected staged III nasopharyngeal carcinoma: A single-arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2023;194:113336. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113336>.

[5] Nevens D, Duprez F, Daisne JF, Dok R, Belmans A, Voordeckers M, et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2017;122:171–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.009>.

[6] Yokota T, Zenda S, Kodaira T, Kiyota N, Fujimoto Y, Wasano K, et al. Novel approach of prophylactic radiation to reduce toxicities comparing 2-step40 with 56-Gy simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, an intergroup phase III trial (JCOG1912, NEW BRIDGE). *BMC Cancer* 2023;23:1068. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11503-z>.

[7] Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221–37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30458-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30458-8).

[8] Thomson DJ, Slevin NJ, Baines H, Betts G, Bolton S, Evans M, et al. Randomized Phase 3 Trial of the Hypoxia Modifier Nimorazole Added to Radiation Therapy With Benefit Assessed in Hypoxic Head and Neck Cancers Determined Using a Gene Signature (NIMRAD). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;30360-3016(23)08184-1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.11.055>.

[9] Laskar SG, Chaukar D, Deshpande M, Chatterjee A, Sinha S, Chakraborty S, et al. Oral cavity adjuvant therapy (OCAT) – a phase III, randomized controlled trial of surgery followed by conventional RT (5 fr/wk) versus concurrent CT-RT versus accelerated RT (6fr/wk) in locally advanced, resectable, squamous cell carcinoma of oral cavity. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2023;181:179–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.12.016>.

[10] Bossi P. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. *Ann Oncol* 2023;34.

[11] Liu L-T, Liu H, Huang Y, Yang J-H, Xie S-Y, Li Y-Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant cisplatin-gemcitabine versus cisplatin-fluorouracil chemotherapy for N2-3 nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:798–810. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00232-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00232-2).

[12] Caudell JJ, Torres-Saavedra PA, Rosenthal DI, Axelrod RS, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, et al. Long-Term Update of NRG/RT0G 0522: A Randomized Phase 3 Trial of Concurrent Radiation and Cisplatin With or Without Cetuximab in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;116:533–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.12.015>.

[13] Wong SJ, Torres-Saavedra PA, Saba NF, Shenouda G, Bumpous JM, Wallace RE, et al. Radiotherapy Plus Cisplatin With or Without Lapatinib for Non-Human Papillomavirus Head and Neck Carcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1565–73. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3809>.

[14] Tao Y, Sun X-S, Pointreau Y, Le Tourneau C, Sire C, Kaminsky M-C, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of xevinapant plus chemoradiotherapy in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised clinical trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2023;183:24–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.12.015>.



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-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 a été réalisée pour intégrer PDL-1 et le score CPS. 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. (figure 2).

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. (figure 3).

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

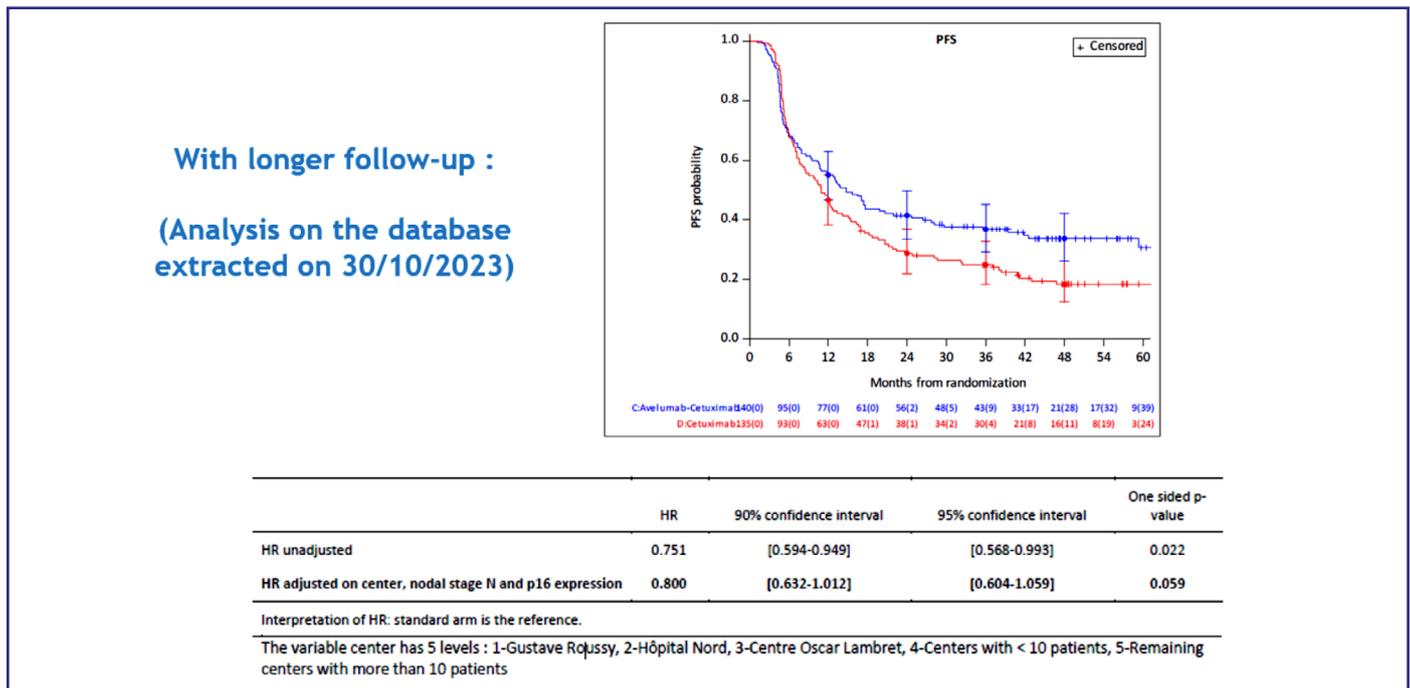
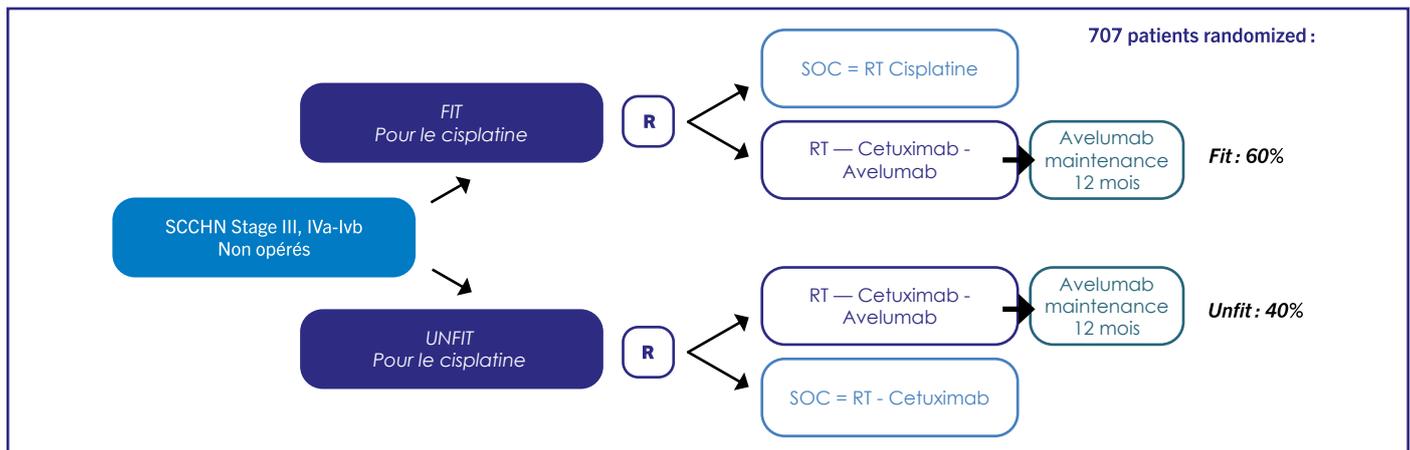


Figure 2 : cohorte Unfit.

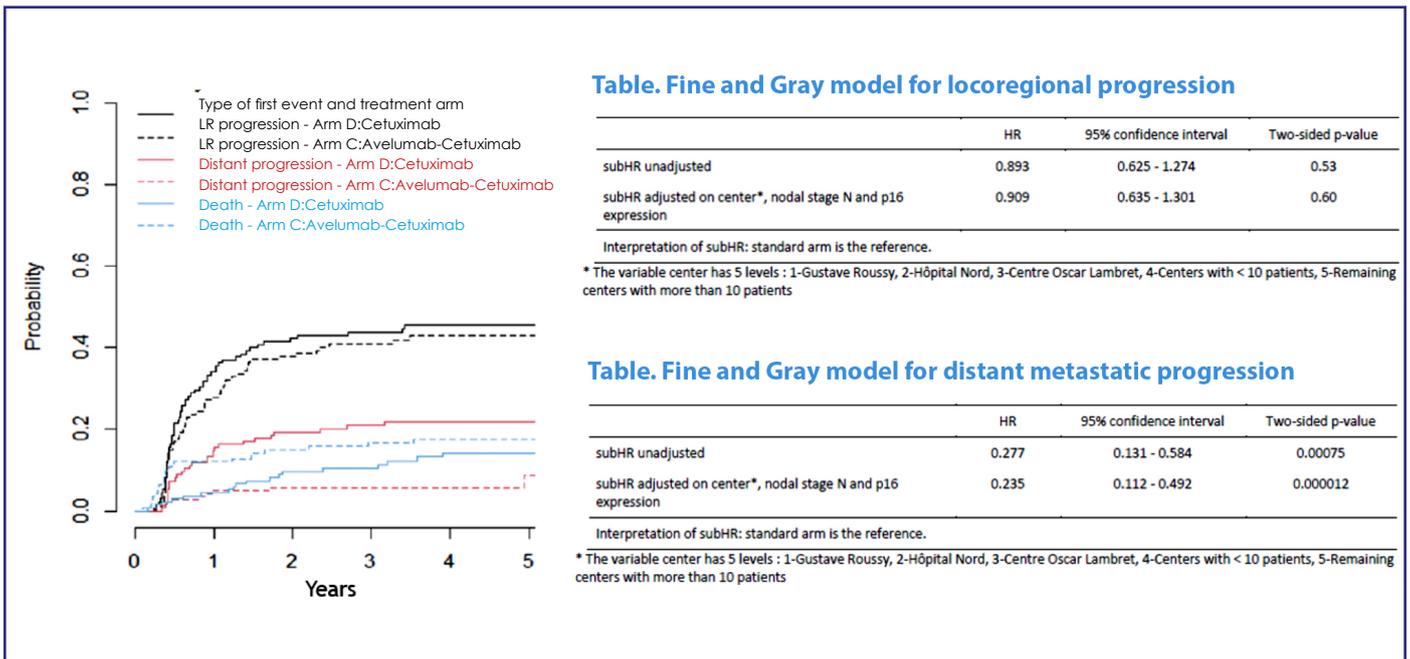


Figure 3 : cohorte Fit.

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.

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 ≥ 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 ≥ 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

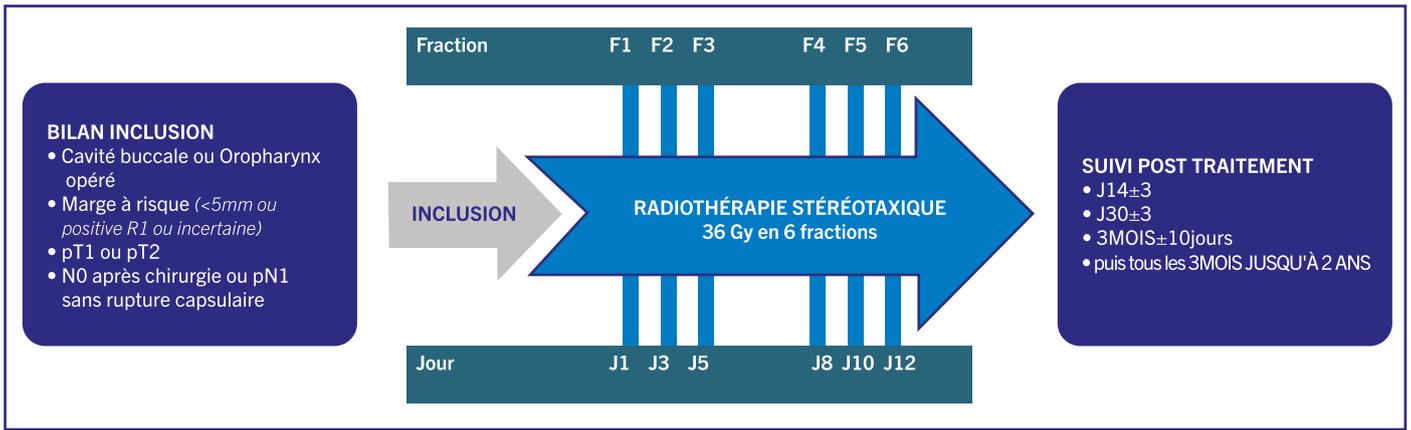


Figure 4 : schéma de l'essai STEREO POSTOP

Haïtham MIRGHANI

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

Pierre BLANCHARD

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

Caroline EVEN

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

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 alcoolo-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

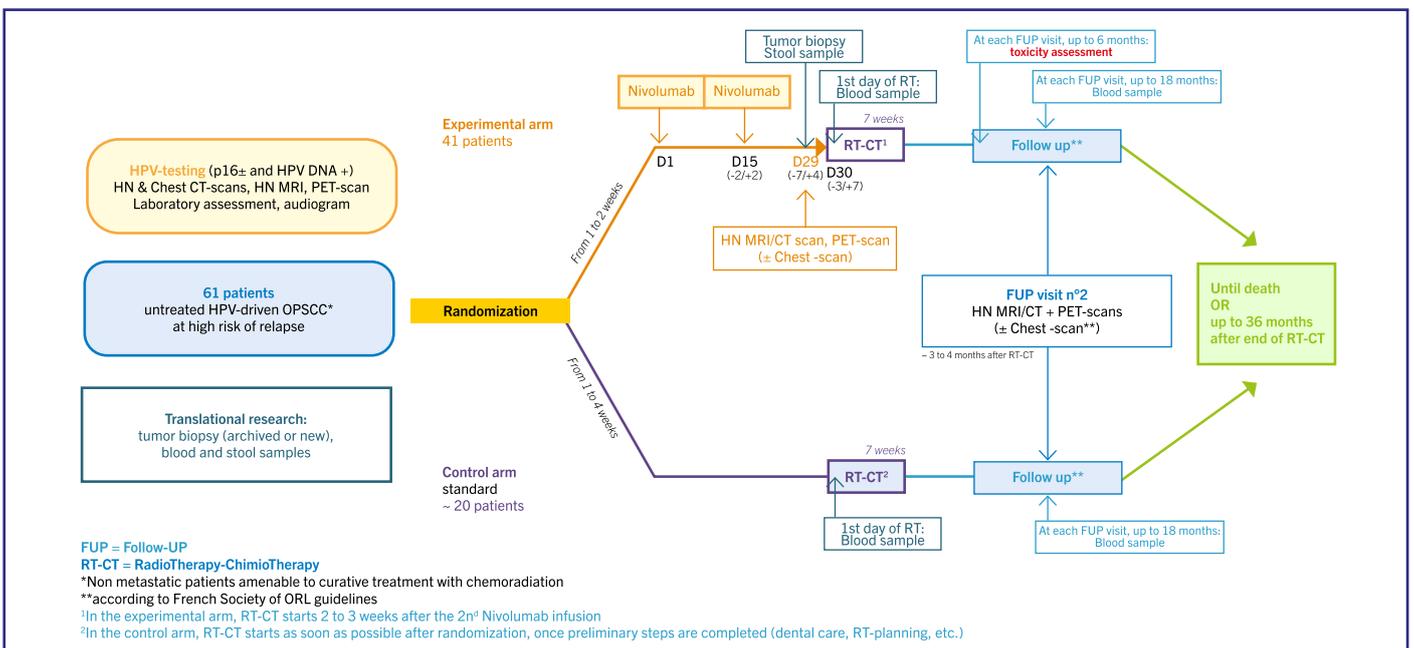
une dose de RT >95% de la dose théorique et une dose de CT >200mg/m² ;

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 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 ;

Figure 5 : schéma de l'essai IMMUNEBOOST.



- 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).

haut risque d'échec oncologique ont été recrutés, dans 11 centres en France. Ils ont été randomisés 2/1 (figure 5) entre un groupe témoin (RT-CT d'emblée, n=20) et un groupe expérimental (2 perfusions de nivolumab avant RT-CT, n=41).

Figure 6 : communication effectuée à l'ESMO.

Dans cette étude 62 patients atteints d'un COP HPV-induits à

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

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_{ci} 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



(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^{er} 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'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 (récurrence régionale < 10 %) ; figure 7.

Cette étude multicentrique monobras de phase II a inclus 60 patients (fin des inclusions en décembre 2022) 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.

Les premières analyses semblent plutôt encourageantes, même si il existe encore quelques données manquantes.

Joël CASTELLI

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

Figure 7 : schéma de l'étude REWRITE.



XS. SUN
J. THARIAT
J. BOURHIS

Juliette THARIAT
CFB, Caen.
Contact: jthariat@gmail.com

Xu Shan SUN
CHBM, Montbeliard.
Contact : sun.xushan@wanadoo.fr,

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

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

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

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

==> L'essai randomisé OMET répond à un besoin spécifique en posant la question **d'omettre la chimiothérapie** en utilisant la SBRT en cas d'oligométastases afin de

préserver la qualité de vie des patients atteints de cancer ORL, généralement déjà multi traités et fragiles (figure 8).

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

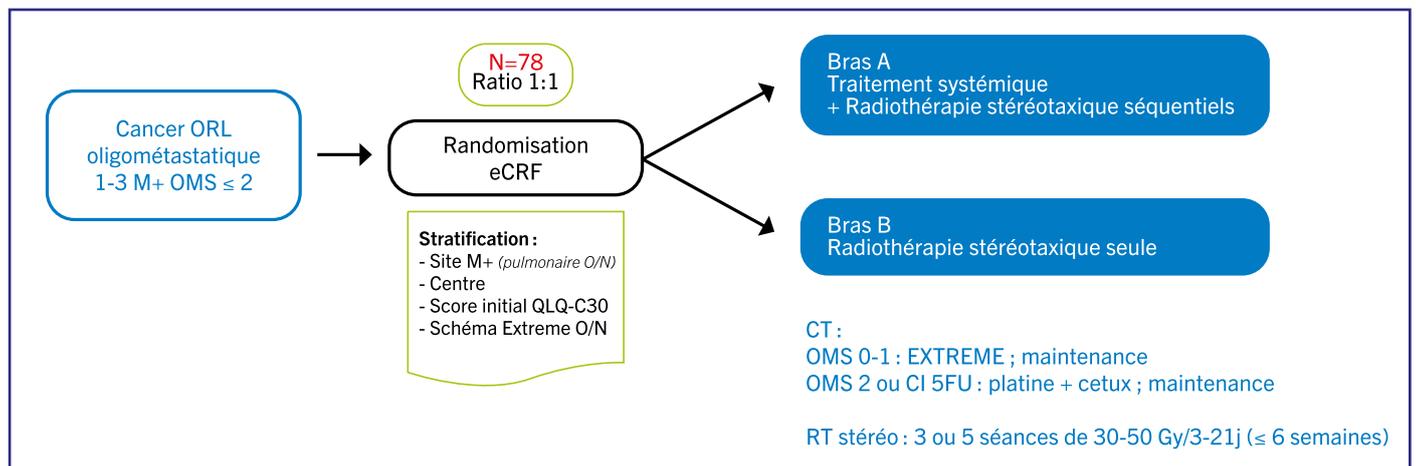
Il est ainsi essentiel de réaliser **LES QUESTIONNAIRES DE QUALITÉ DE VIE** (QLQC30, H&N35 et EQ-5D) à :

- 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.**

RÉSULTATS

Concernant l'objectif principal qui était le taux de survie globale sans détérioration de la qualité de vie, aucune différence significative n'a été retrouvé entre les 2 bras.

Figure 8 : schéma de l'essai OMET.



Il n'existait pas non plus de différence significative en termes de survie globale (figure 10).

En revanche, il y avait moins de toxicité de grades 3-4 (6%) dans le bras SABR seule vs SABR + chimiothérapie (60%).

Un grand merci à tous de poursuivre vos efforts.

Pour toutes informations :

Pr Juliette THARIAT, CFB, Caen. Contact: jthariat@gmail.com ;

Dr Xu Shan SUN, CHBM, Montbeliard, sun.xushan@wanadoo.fr,

Ou Laura SINIGAGLIA, GORTEC, Tours. Contact : laura.sinigaglia@gortec.fr

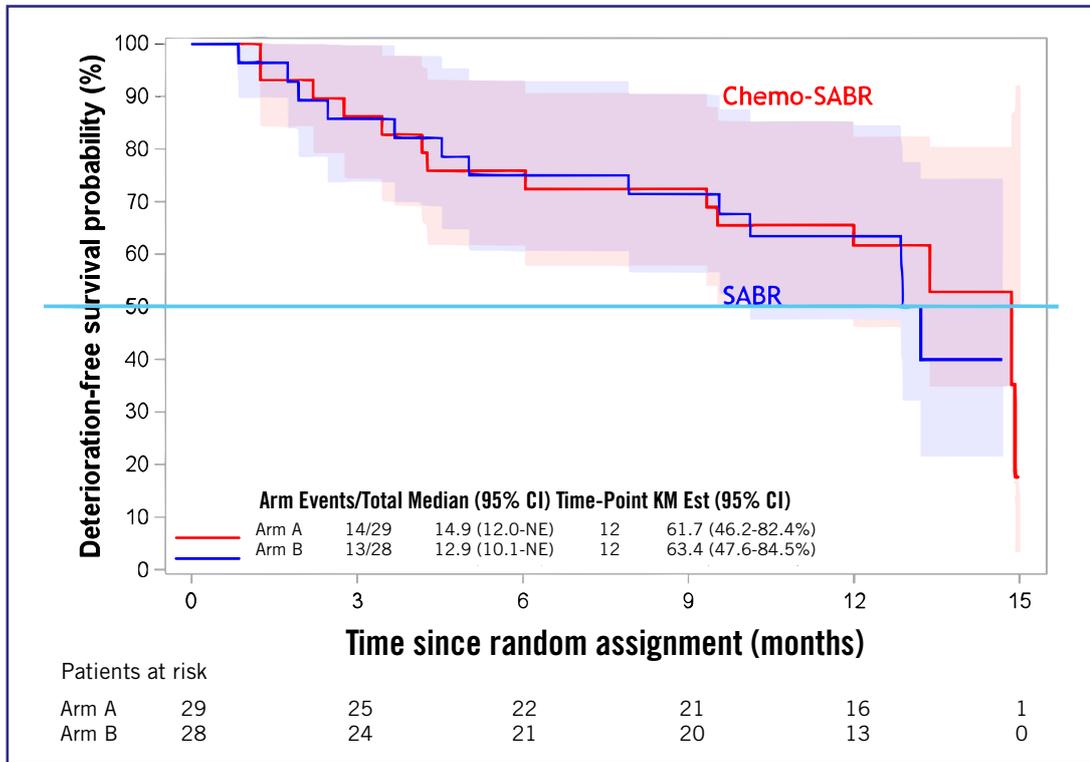


Figure 9 : taux de survie globale sans détérioration de la qualité de vie.

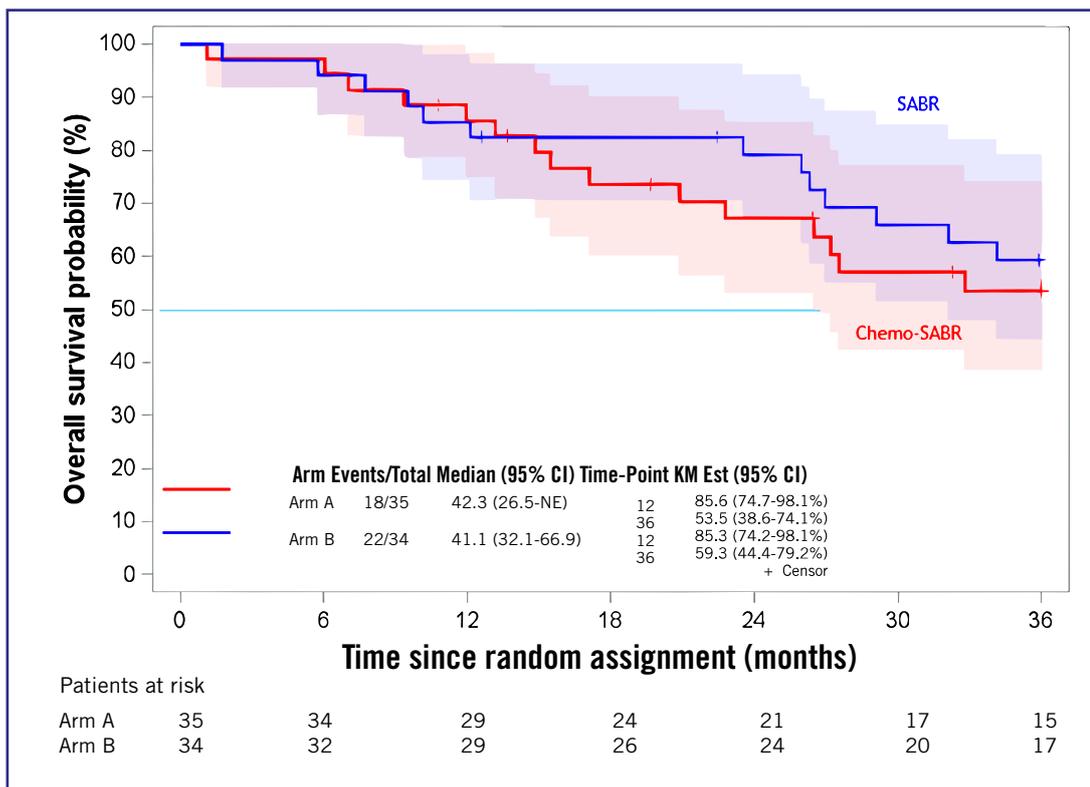


Figure 10 : survie globale.

Yoann POINTREAU

Oncologie Radiothérapie
 Coordonnateur du
 Journal du GORTEC.
 ILC-Institut inter-régio-
 nal de Cancérologie-
 Centre Jean Bernard
 Clinique Victor Hugo
 72000 Le Mans.
 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.

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 résécables, sans métastases à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une (pharyngo)laryngectomie totale. Les patients peuvent avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1.

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

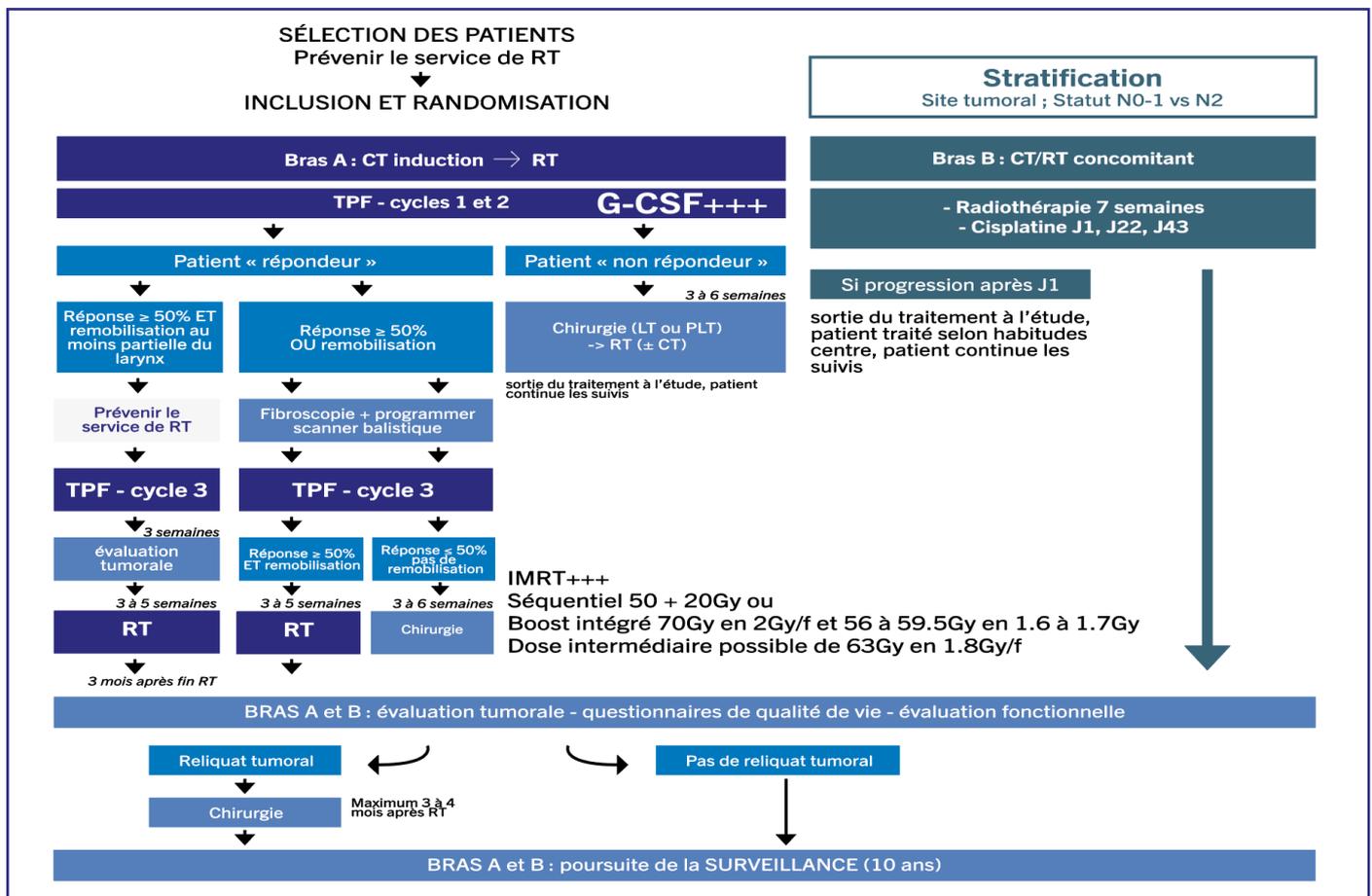
une vidéoscopie de la déglutition (à la baseline, à 3 et 24 mois, et plus récemment également à 5 et 10 ans).

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.

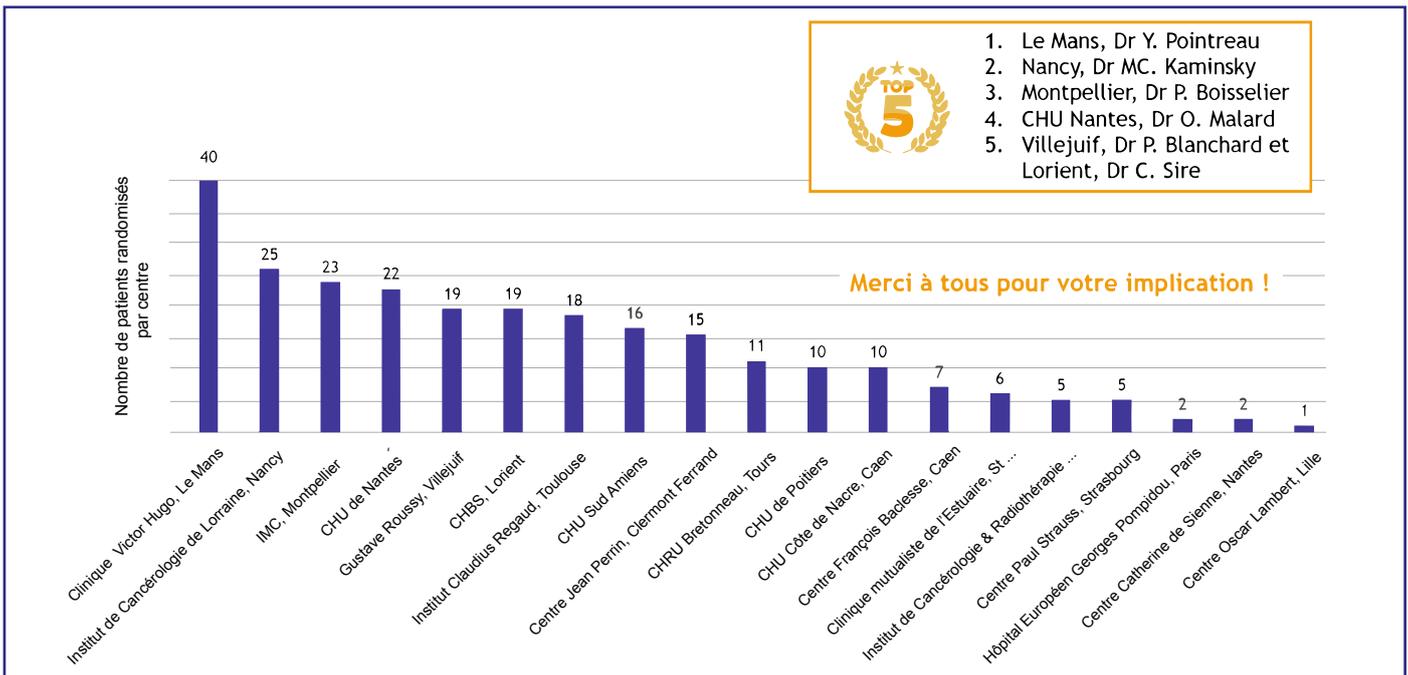
L'étude compare les bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec lénograstim systématique) suivis en cas de réponse objective – c'est-à-dire avec une réponse de plus de 50% et une remobilisation au moins partielle (à noter que les patients seront évalués après 2 cycles 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/m² toutes les 3 semaines pour 3 cycles.

La radiothérapie est imposée en modulation d'intensité avec possibilité d'un traitement séquentiel (50 + 20Gy) ou avec boost intégré (70Gy en 2Gy/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).

Figure 11 : schéma de l'essai SALTORL.



L'objectif était d'inclure 440 patients initialement en 4 ans. L'essai a été fermé aux inclusions prématurément après 256 patients inclus au 08/11/2023.



L'analyse du critère principal devrait être réalisée au premier trimestre 2026.

Figure 12 : répartition des inclusions.



J. BOURHIS

Jean BOURHIS
Oncologie
Radiothérapie,
Lausanne.

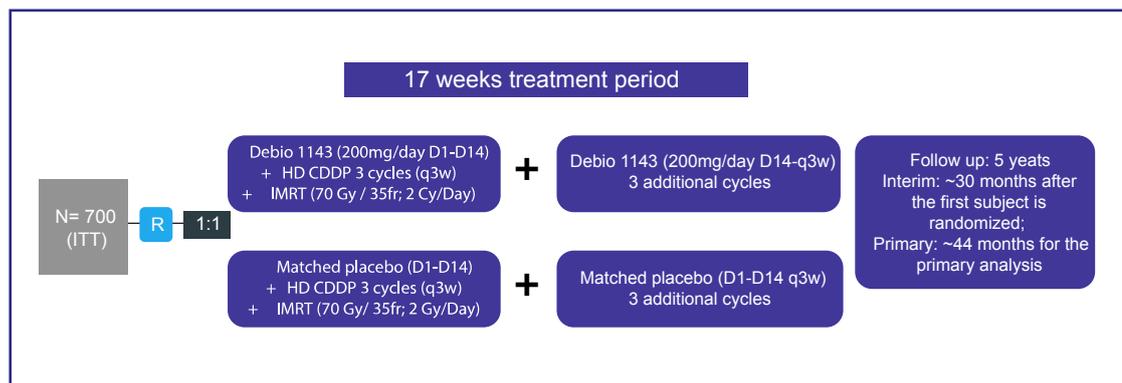
Contact : jean.bourhis@chuv.ch

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

INCLUSIONS
Au moment de la réunion de décembre 2023, les inclusions étaient terminées.
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 avec une survie globale quasiment doublée à 5 ans de 53% vs 28%.
Les résultats très attendus de cet essai de phase III devraient être présentés à l'ESMO 2024.

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

Figure 13 : schéma de l'essai TRILYNX.



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

Morbize JULIERON
Département de chirurgie, Lille.
Contact :
M-Julieron@o-lambret.fr

Yungan TAO
Oncologie Radiothérapie, Gustave Roussy.
Contact: Yungan.TAO@gusta-veroussy.fr

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

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

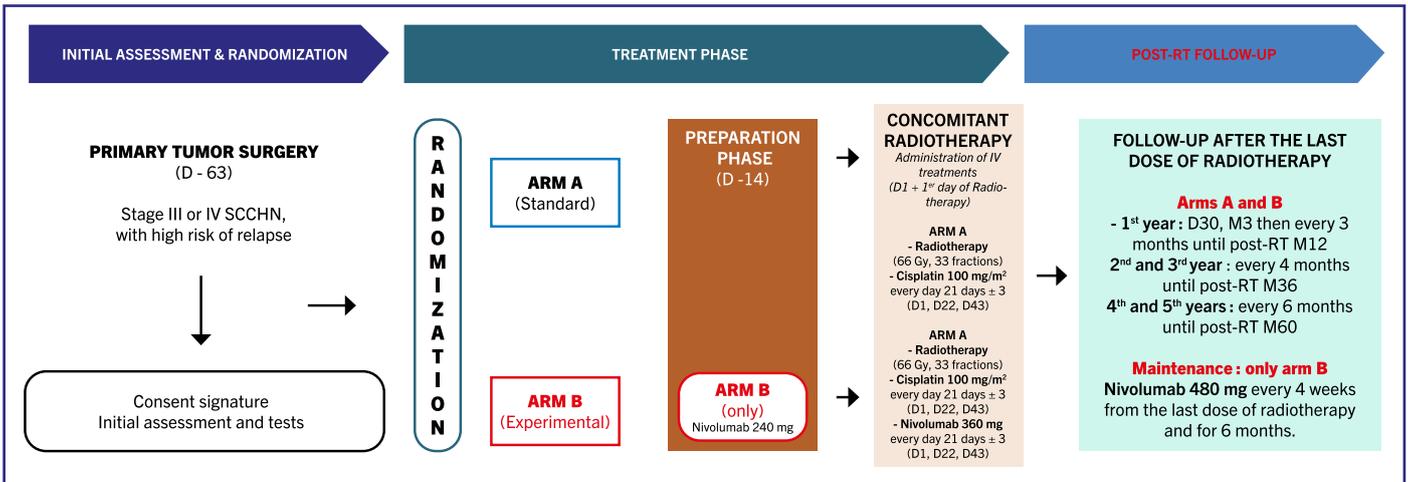
chirurgie reste une question clé, qui fait de l'étude NIVO POST-OP une étude tout à fait unique.

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/m² x 3 cycles. Pour les patients p16+, seuls les T3 ou T4 peuvent être inclus.

Au 20 novembre 2023, un total de 620 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 2024. Un processus d'assurance qualité de la radiothérapie est mené sous l'égide de la Pre Juliette Thariat.

Figure 14 : schéma de l'étude NIVO POST-OP.



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

Juliette THARIAT
Oncologie Radiothérapie
Centre François Baclesse Caen
Contacts : juliette.thariat@gortec.fr

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 15).

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

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

La cohorte principale concerne les patients opérés ; les patients non opérables sont dans une cohorte indépendante (figure 15). SANTAL permet de traiter en protons (strate IMRT ou protons). Les inclusions avancent (figure 16).

Figure 15 : schéma de l'essai SANTAL.

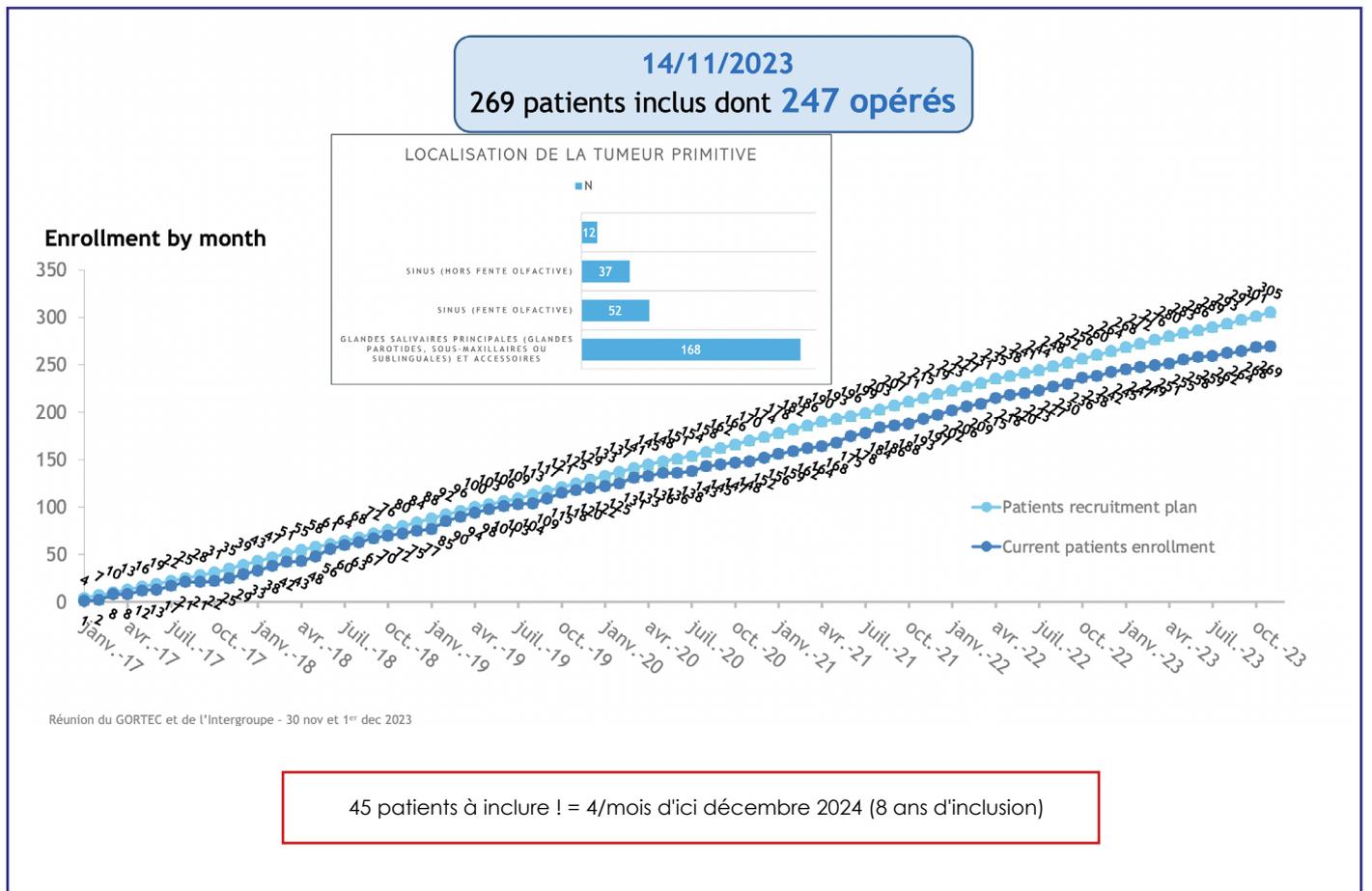
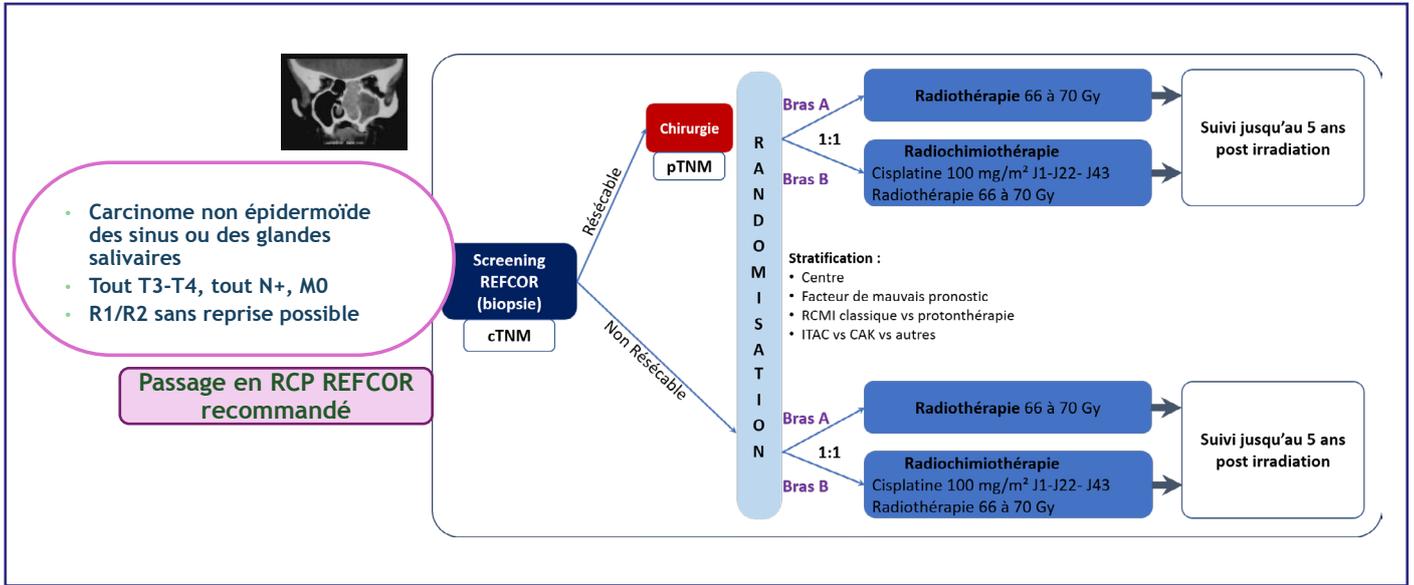


Figure 16 : inclusions de l'étude SANTAL.

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

Contact : joanne.guerlain@gustaveroussy.fr

ADJORL1

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

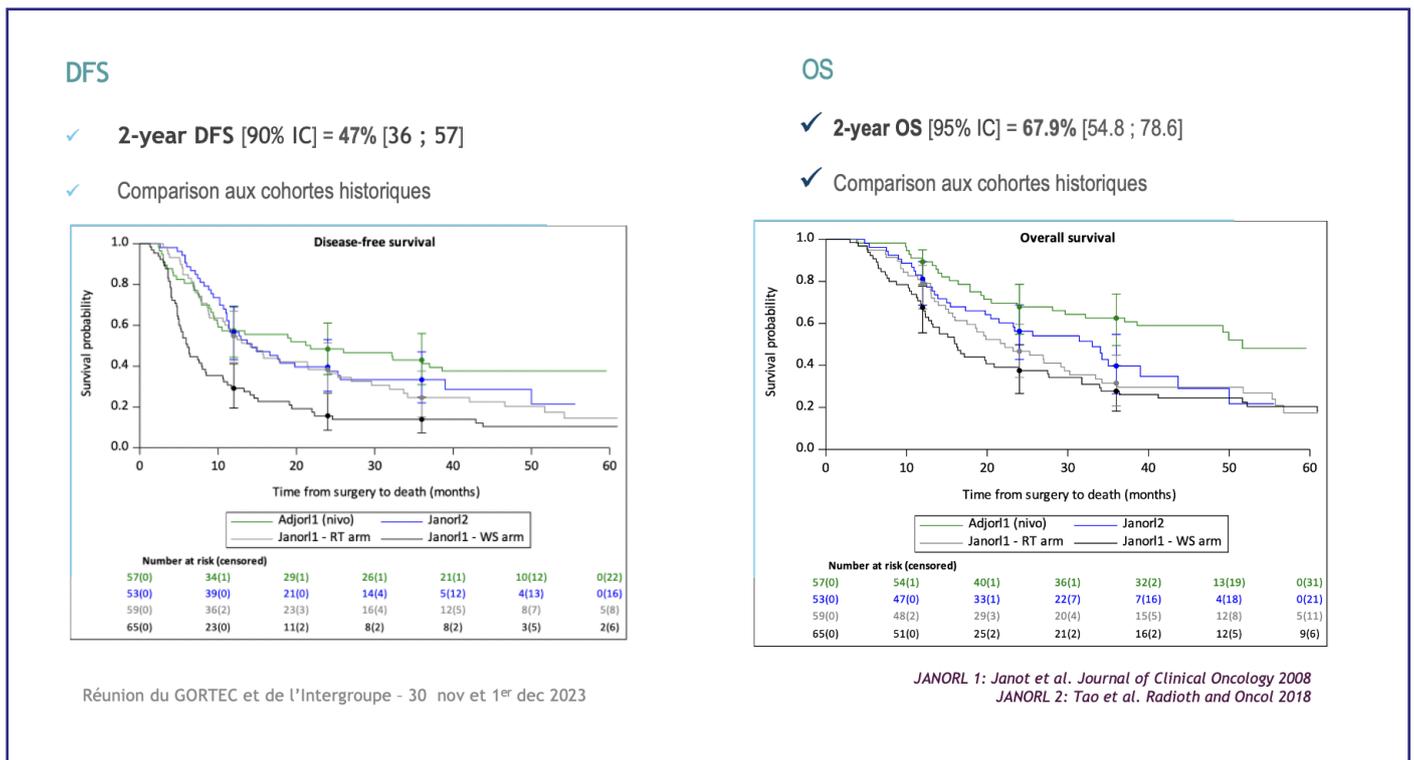
suffisante, avec cicatrisation suffisante pour commencer un traitement adjuvant 6 à 10 semaines après la chirurgie ; absence de séquelles majeures liées à la première irradiation, état général compatible avec une réirradiation. La survie de ces patients sera comparée à la survie obtenue dans les essais 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 ont été présentés lors de la réunion de décembre 2023 et semblent favorables.

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). Quarante-six patients sur les 55 attendus ont déjà été inclus dans la cohorte 2.

Figure 17 : résultats sur la cohorte 1 : survie.



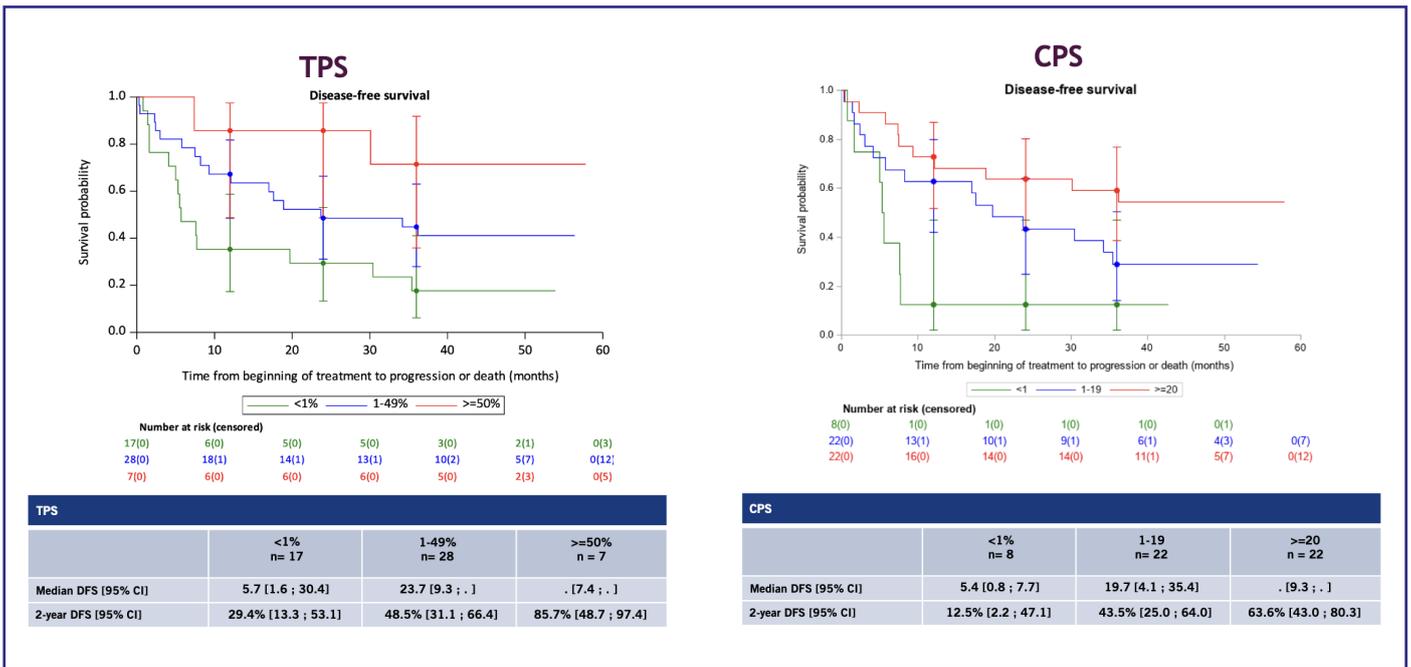


Figure 18 : résultats sur la cohorte 1 : biomarqueurs.

FRAIL IMMUNE

J. FAYETTE

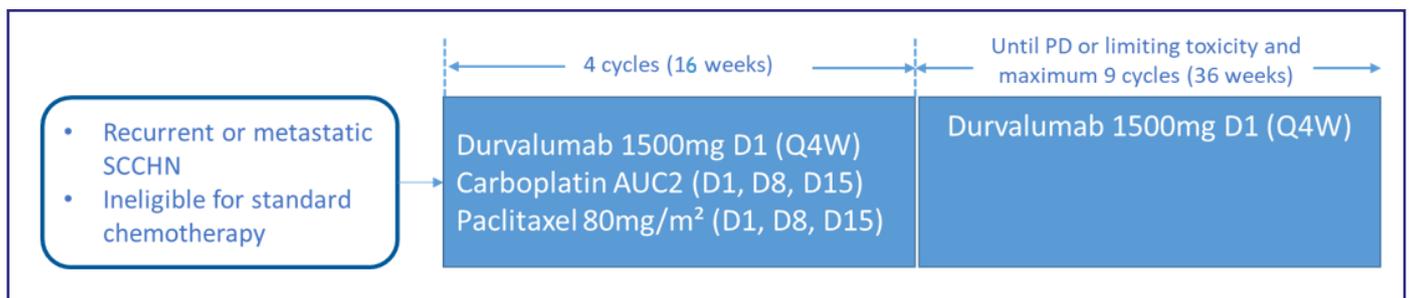
Jérôme FAYETTE

Oncologie Médicale, Centre
Léon Bérard, LYON

Contact : jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

Essai de phase II multicentrique, prospectif monobras évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association durvalumab, carboplatine et paclitaxel en 1^{ère} ligne de cancers ORL métastatiques ou récidivants inéligibles au cisplatine (figure 19).

Figure 19 : schéma de l'étude FRAIL IMMUNE.



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 202, le recrutement était terminé dans la cohorte 2.

Les premiers résultats ci-dessous ont été présentés à l'ASCO 2023 (figure 20).

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.

► 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

Figure 20 : résultats de la Cohorte A (ASCO 2023).

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

Contacts :
Philippe.gorphe@
gustaveroussy.fr

TORPHYNX

P. GORPHE

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^{ème} édition de la classification TNM, quel que soit le statut HPV ; une localisation identifiable d'amygdale ou de base de langue, ou de sillon amygdalo-glosse si la tumeur est caractérisable comme à point de départ préférentiel sur la loge amygdalienne ou la base de langue ; une tumeur primitive opérable et accessible à une chirurgie transorale (conventionnelle, endoscopique laser, ou assistée par robot).

L'inclusion est faite avant le début des traitements. Le

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

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

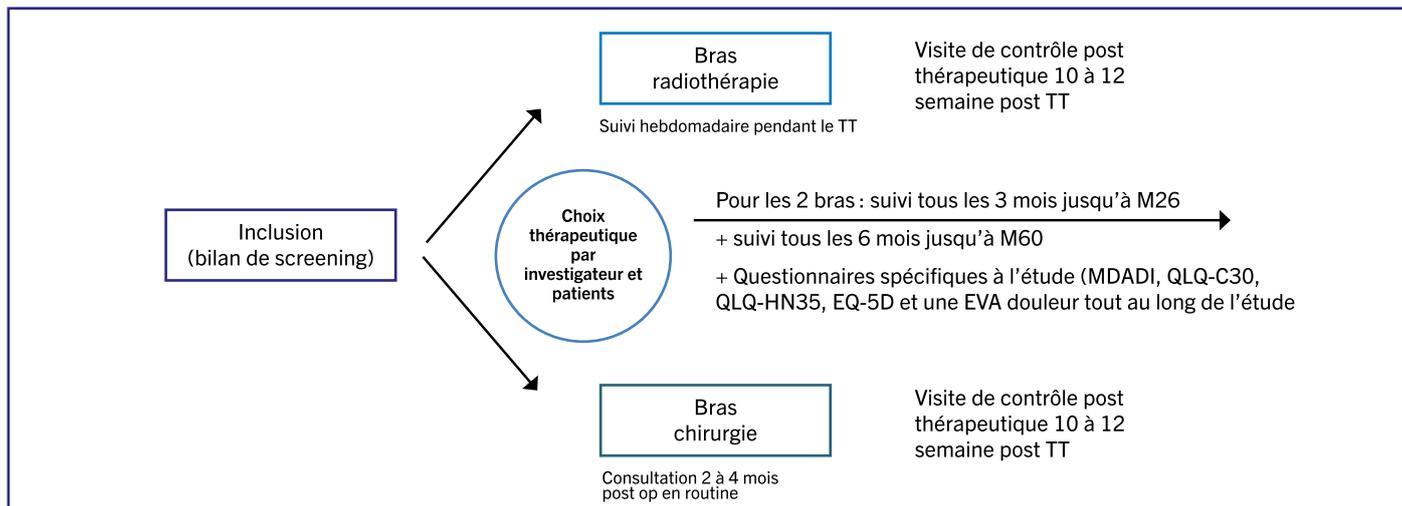


Figure 21 : schéma de l'essai TORPHYNX.

PATHOS

H. MIRGHANI,
P. BLANCHARD
C. EVEN

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

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 22). 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).

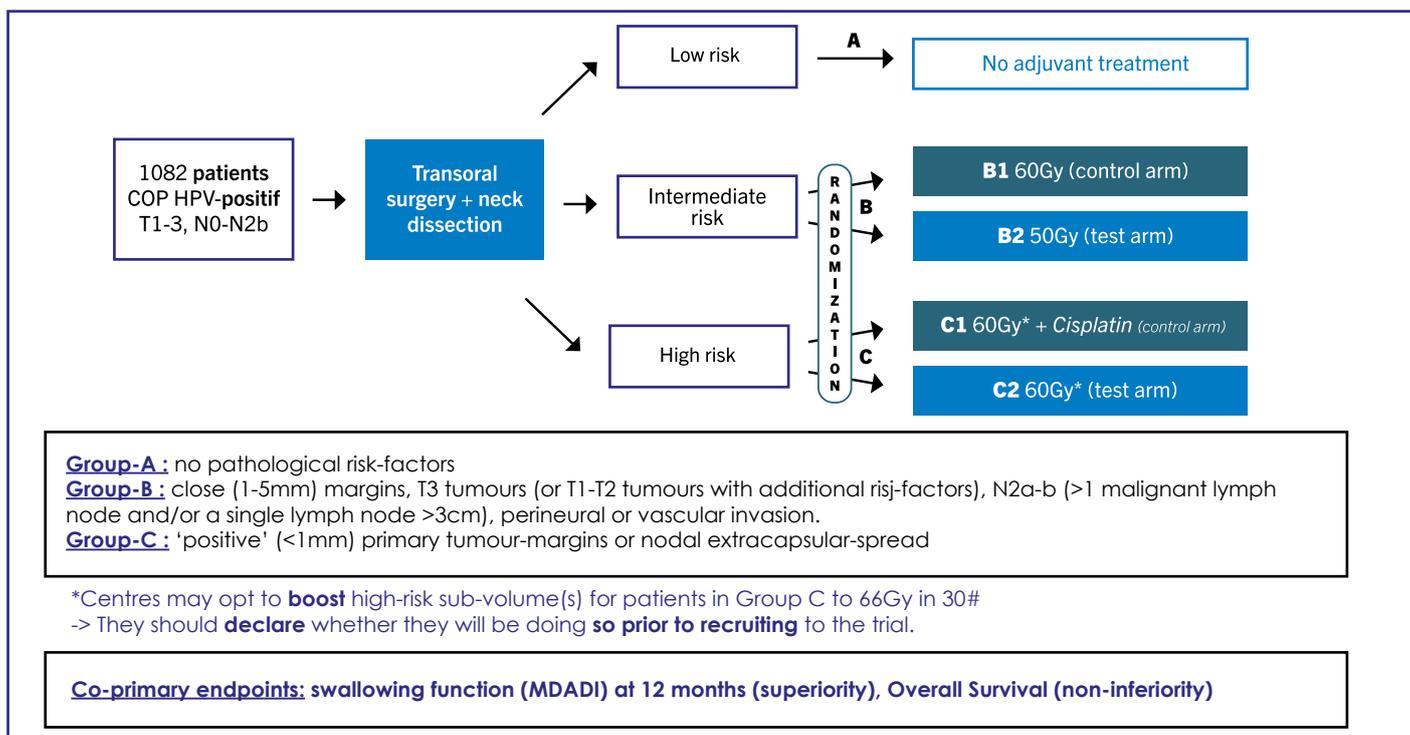


Figure 22 : schéma de l'essai PATHOS.

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 54 patients étaient randomisés en France en décembre 2023, sur un total de près de 600 randomisés au total au niveau international.

Jérôme FAYETTE

Oncologie Médicale,
Centre Léon Bérard, LYON

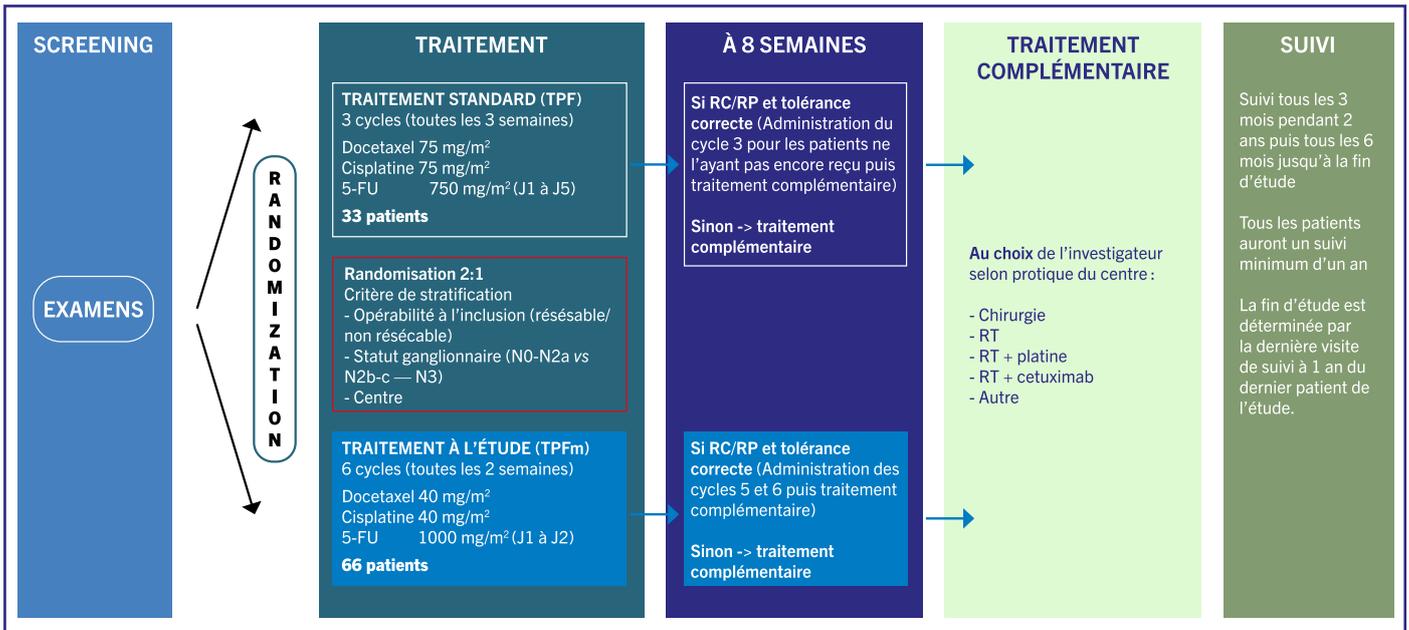
Contact :
jerome.fayette@lyon.unicancer.fr



J. FAYETTE

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



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.

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.

Alexandre BOZEC

Chirurgie ORL, Nice.

Contact : alexandre.bozec@nice.unicancer.fr



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.

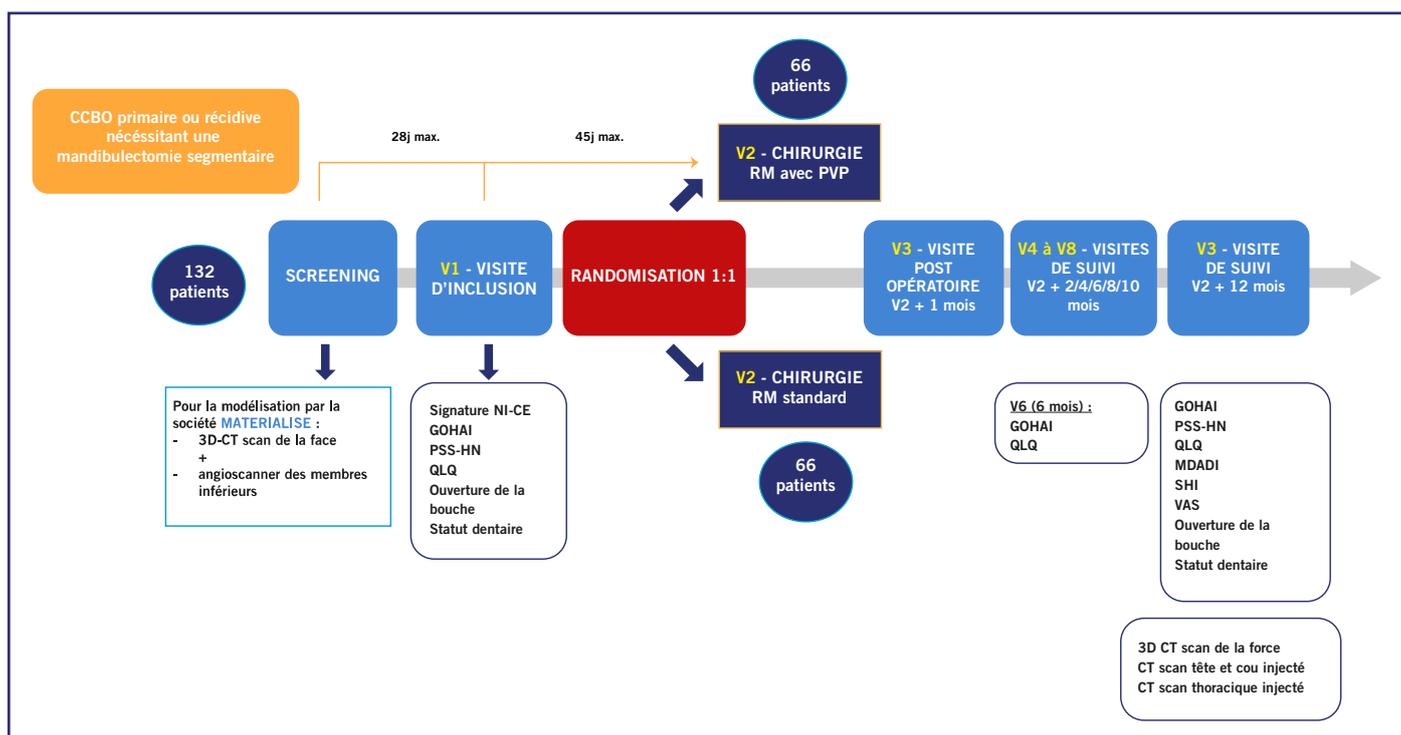
L'objectif principal est de comparer la qualité de vie liée à la santé buccale à l'aide du questionnaire GOHAI (*General Oral Health Assessment Index*) dans les 2 groupes de patients (RM avec ou sans PVP) à 1 an postopératoire. Les objectifs secondaires comprennent notamment le délai entre randomisation et chirurgie, la durée opératoire, les taux de complications postopératoires, les résultats fonctionnels (questionnaires spécifiques : PSS-HN, DHI, SHI, statut dentaire, 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 113 patients randomisés en décembre 2023.

Figure 24 : schéma de l'étude.



SURVEILLE HPV

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 récidive 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

H. MIRGHANI, P. BLANCHARD

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.

Les premiers patients inclus sont prévus pour le dernier trimestre 2024.

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

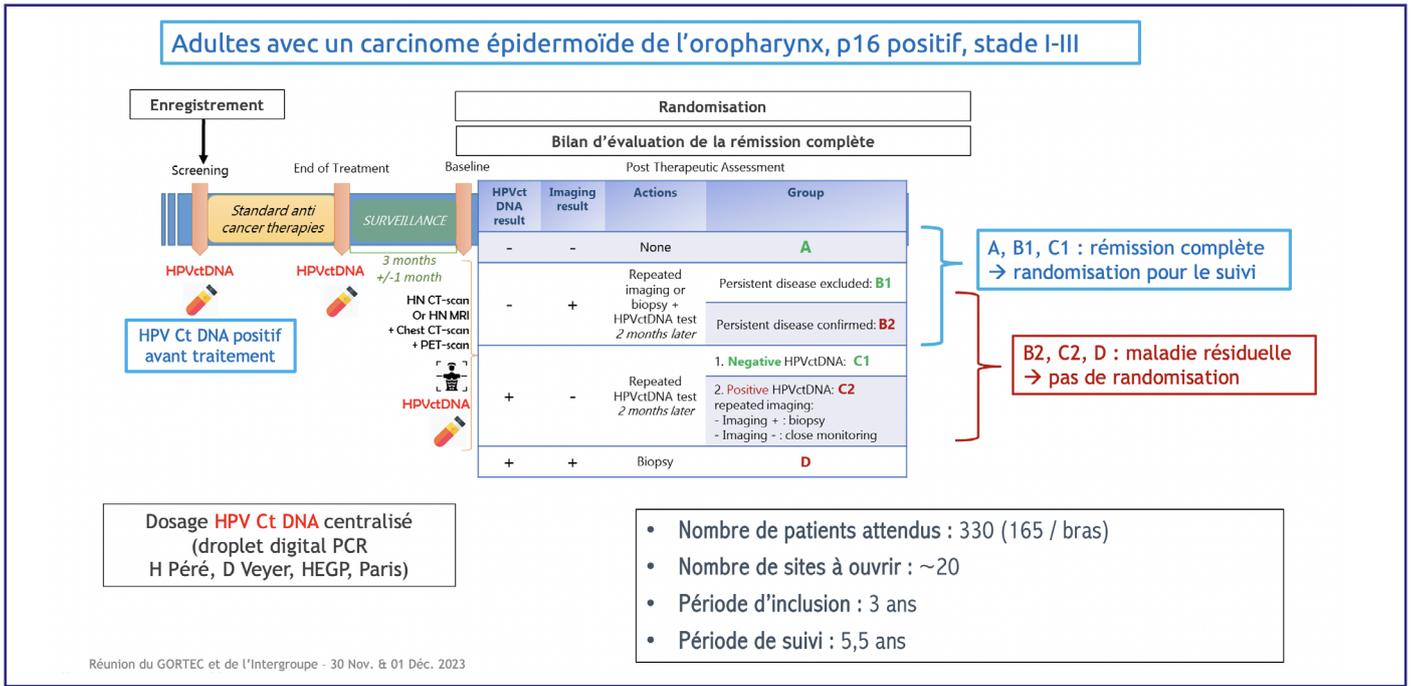


Figure 25 : la population de l'étude.

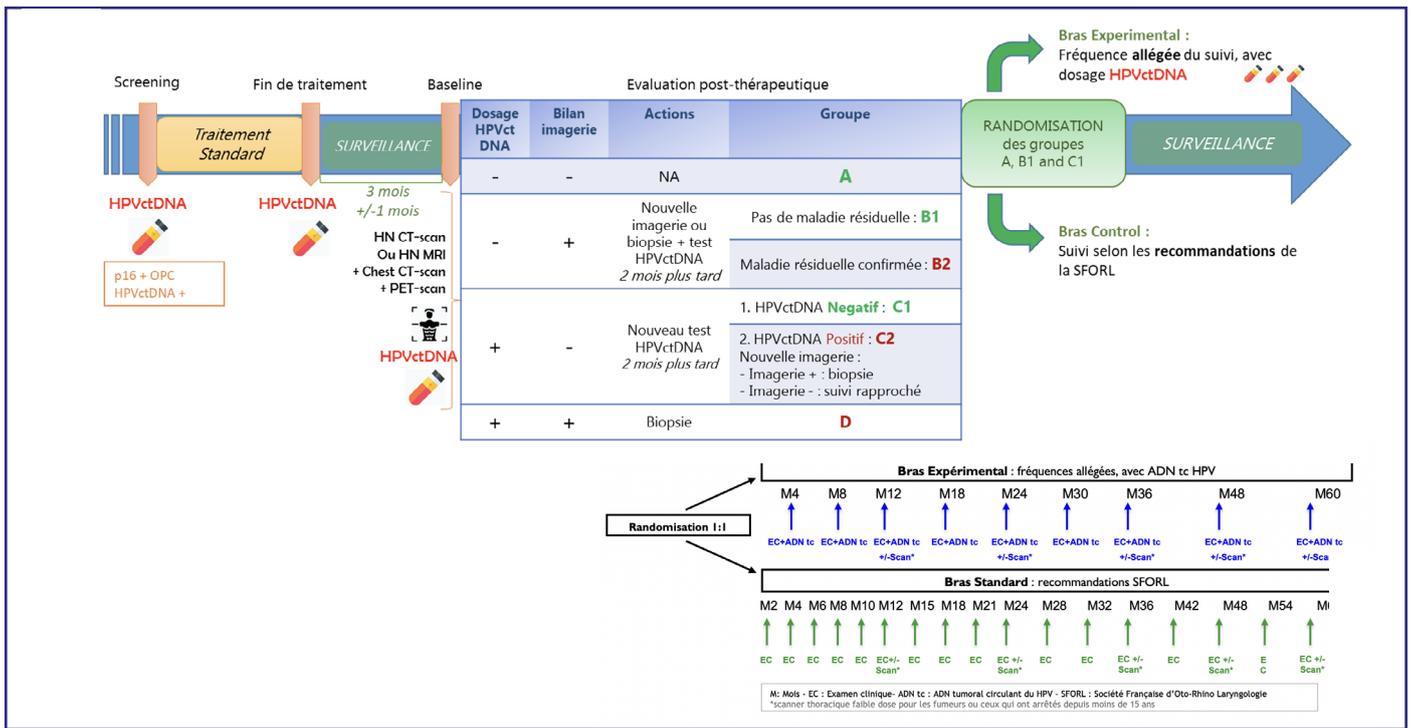


Figure 26 : schéma de l'étude SURVEILLE HPV.

Caroline EVEN
Institut Gustave Roussy,
Paris.



C. EVEN



(Étude observationnelle du pembrolizumab en première ligne des CETEC récidivant ou métastatique en France)

Les prises en charge des cancers épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) ont significativement évolué ces dernières années, en particulier avec l'arrivée de l'immunothérapie dans les stades localement avancés

non résecables en situation de récidive ou métastatiques. Dans ce contexte, la Haute Autorité de Santé a souhaité disposer de données sur l'utilisation du pembrolizumab afin de mieux comprendre notamment dans la pratique

le positionnement des deux protocoles validés par une AMM (antiPD1 seul ou en association à la chimiothérapie), la place du biomarqueur CPS, l'efficacité du traitement en vie réelle et la consommation des ressources de soin.

L'étude OSKAR est une étude française non interventionnelle et multicentrique, qui inclut des patients traités par pembrolizumab (avec ou sans chimiothérapie) en première ligne d'un CETEC non résecable récidivant ou métastatique. L'objectif principal est double et décrit les caractéristiques démographiques et cliniques des patients et la survie globale observée en vie réelle selon les protocoles de traitement.

L'étude permet également de recueillir les critères de décision des praticiens entre les deux options (monothérapie ou combinaison), ainsi que des critères secondaires sur l'efficacité du traitement de 1^{ère} ligne et des traitements reçus en 2^{ème} ligne. Les données de qualité de vie et l'utilisation des ressources de santé et les coûts associés sont également collectées (par appariement à la base de données de l'assurance maladie, SNDS).

L'étude OSKAR est ouverte dans 36 centres français, répartis sur l'ensemble du territoire. Environ 230 patients sont attendus dans l'étude d'ici juin 2024.

L'étude OSKAR est sponsorisée par MSD France en partenariat exclusif du GORTEC.

Les membres du conseil scientifique

Dr Caroline EVEN

Coordination scientifique de l'étude - Oncologue médicale – Institut Gustave Roussy, Paris.

Dr Yoann POINTREAU

Oncologue radiothérapeute – ILC – Centre Jean Bernard, Le Mans.

Pr Joel GUIGAY

GORTEC - Responsable Partenariats scientifiques et développement clinique.

Julia BONASTRE

Économiste de la santé – Institut Gustave Roussy, Paris.

Dr Anne AUPERIN

Méthodologiste, épidémiologiste – Institut Gustave Roussy, Paris.

Contact au sein du GORTEC

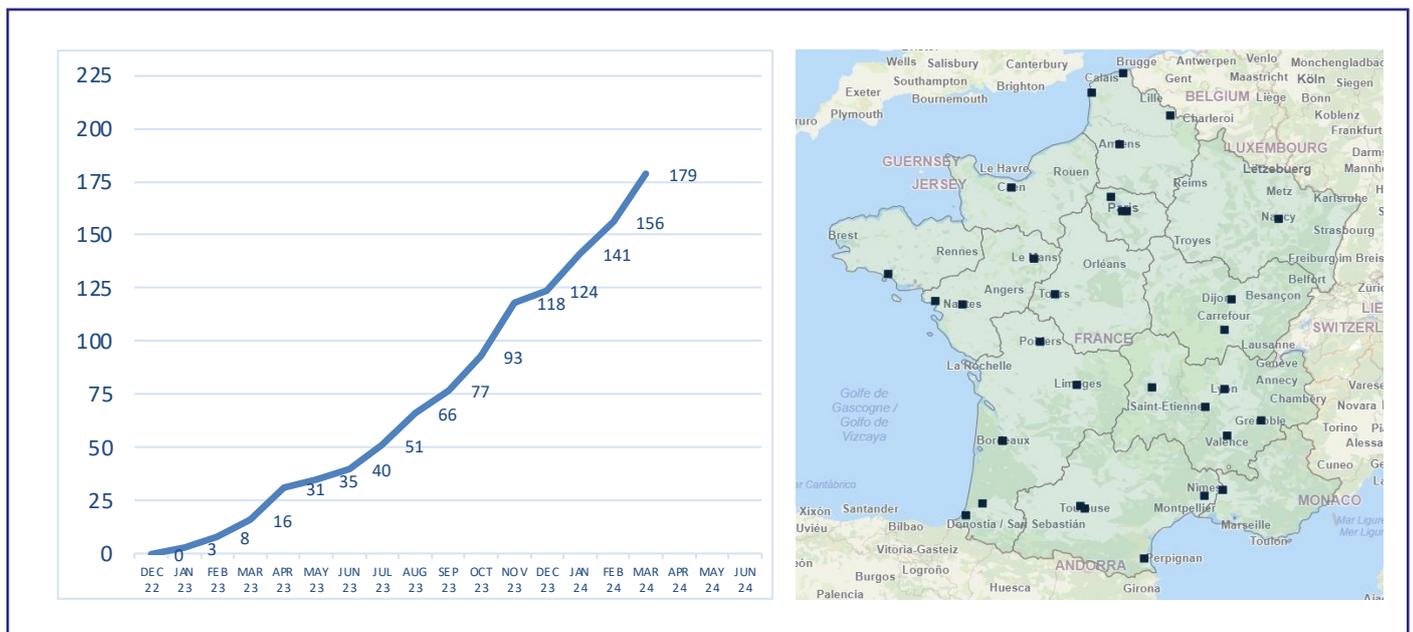
Laura SINIGAGLIA, Chef de Projet.

Téléphone mobile : + 33 6 08 72 48 35.

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

E-mail : laura.sinigaglia@gortec.fr

Figure 28 : 36 centres ouverts en France.



PEMBRO META RT

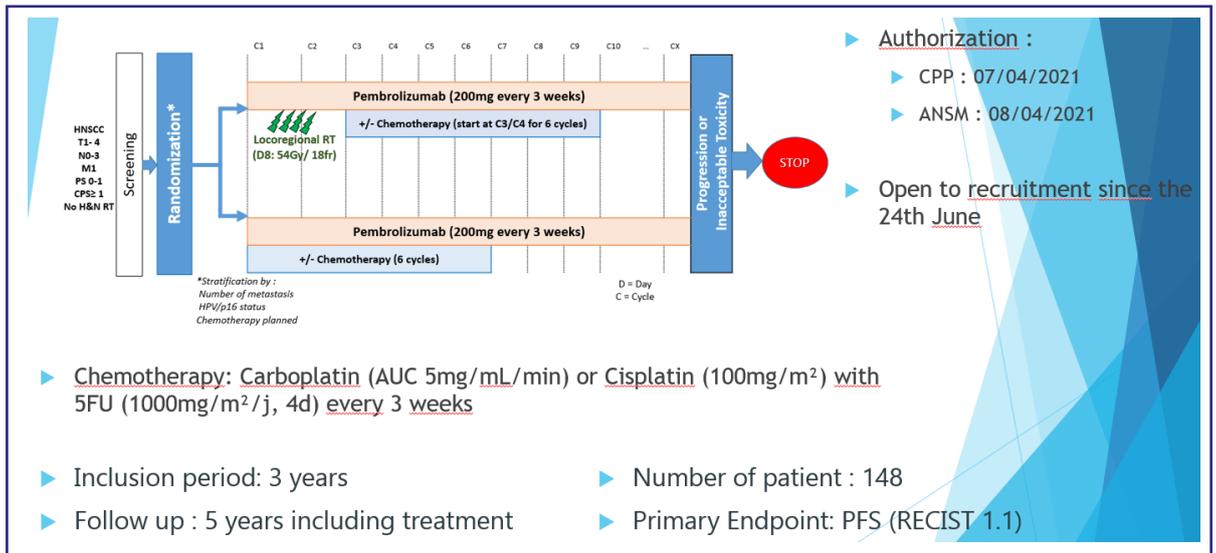
Y. TAO

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.

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

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

Figure 29 : schéma de l'étude PEMBRO META RT.



ADCC

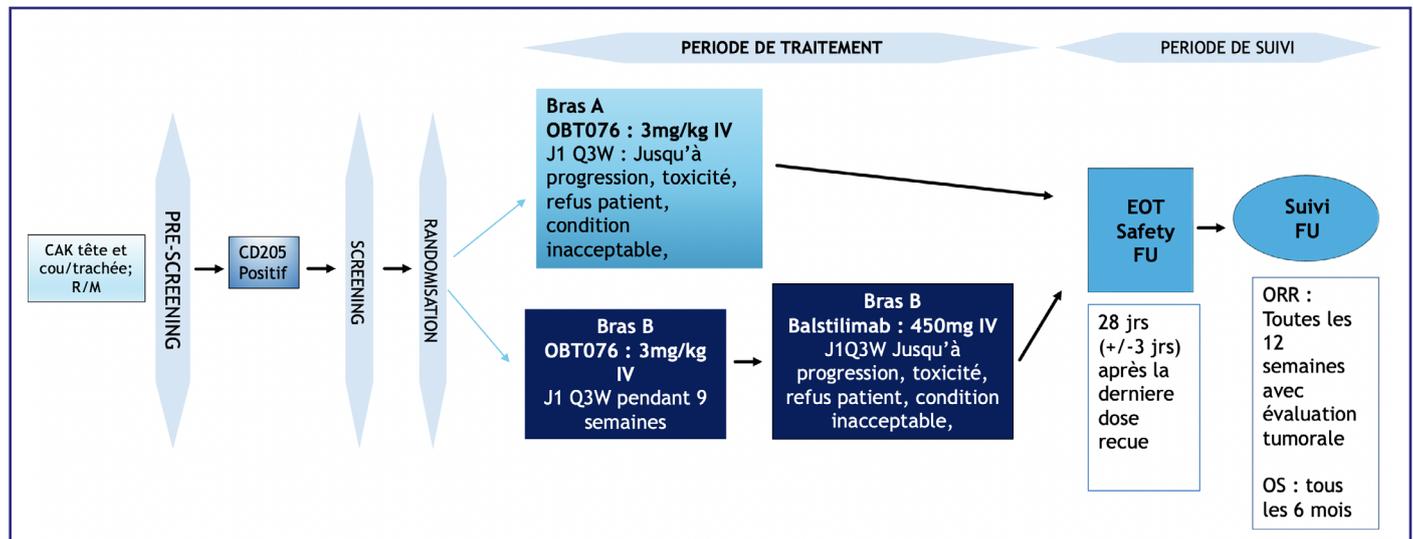
F. ROLLAND, G. LEFEBVRE, C EVEN, V CRISTINA, S. HENRY, J. BOURHIS

Il s'agit d'un essai de phase Ib portant sur l'administration d'OBT076 seul ou d'OBT076 suivi par balstilimab chez les patients présentant un carcinome adénoïde kystique (CAK), en rechute ou métastatique, de la tête et du cou.

une expression plus importante et plus élevée de CD205 dans les CAK que dans les autres tumeurs solides. OBT076 fait partie des Anticorps médicaments conjugués (Antibody drug conjugates (ADC)) -> Les ADC combinent la sélectivité d'un anticorps et la toxicité sur les cellules d'un médicament de chimiothérapie. OBO076 reconnaît spécifiquement CD205 et libère l'agent toxique DM4.

Figure 30 : schéma de l'étude AdCC.

RATIONNEL :
 Les CAK sont des tumeurs rares. Il a été montré qu'il existait



Les autorisations réglementaires ont été obtenues le 24/08/2023. 14 centres français ont été déclarés initialement. Les premières inclusions ont débuté début 2024.

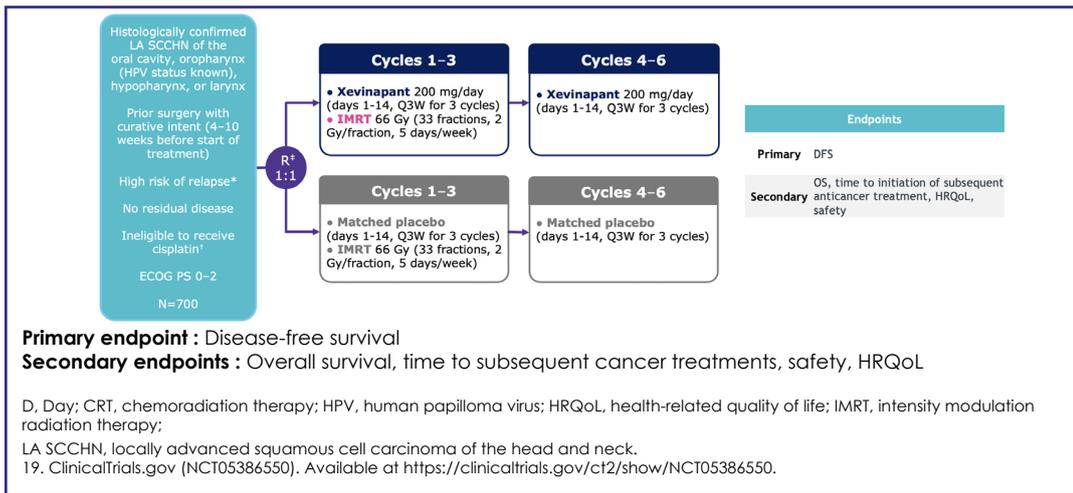
XRAYVISION



Il s'agit d'une étude de phase III de grande ampleur d'enregistrement qui teste en post-opératoire un traitement par IMRT + placebo vs IMRT + xevinapant, dans les carcinomes

épidermoïdes localement avancés opérés avec facteurs de risque, chez les patients non éligibles au cisplatine.

Figure 31 : schéma de l'étude XRay Vision.



Les principaux critères d'inclusion sont :

- ECOG 0 - 2 ;
- carcinome épidermoïde confirmé histologiquement dans l'un des sites primaires suivants : cavité buccale, oropharynx, hypopharynx ou larynx ;
- chirurgie à visée curative sur ces sites au cours des 4 à 10 semaines précédant le début du traitement ;
- participants avec :
 - o cancers de l'oropharynx HPV-, des cancers de la cavité buccale, de l'hypopharynx ou du larynx au stade pTNM suivant (pIII ou pIVA ou pIVB) ou
 - o cancers de l'oropharynx HPV+, doivent être des fumeurs > 25 paquets-années, et doivent avoir le stade pTNM suivant (pT3 et pN2 ou pT4 et pN2).
- les cancers de l'oropharynx doivent avoir un statut HPV connu, déterminé par l'expression de la protéine p16 par IHC (le rapport pathologique doit être disponible) ;
- ne pas avoir de maladie résiduelle par CT/MRI et confirmée par l'histopathologie locale, avant la randomisation et avoir un risque élevé de rechute avec 1 ou 2 des critères suivants :
 - o extension extra-capsulaire ganglionnaire (ECE) ;
 - o marges de résection positives (R1 ou marge étroite ≤ 1 mm),
 - o capacité à avaler des liquides ou mise en place d'une sonde d'alimentation, d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie fonctionnant correctement ;
 - o ne sont pas aptes à recevoir du cisplatine à haute dose en répondant à un ou plusieurs des critères suivants :
 - o DFGe < 60 ml/min /1,73 m2 (selon la formule de la créatinine du CKD-EPI)
 - o antécédents de troubles de l'audition, définis comme une perte audiométrique de grade ≥ 2 ou des acouphènes G ≥ 2. Un audiogramme n'est pas nécessaire si l'un des autres critères indique une incapacité à recevoir des doses élevées de cisplatine. (exigences spécifiques en France) ;
 - o neuropathie périphérique ≥ grade 2 ;
 - o si ≥ 70 ans, incapacité selon le questionnaire G8 (score ≤ 14) ou inéligibilité au cisplatine en raison de la limite d'âge selon les directives nationales.

Julie HEBERT Contact : julie.hebert@gortec.fr



Il s'agit d'une étude de phase III de grande ampleur d'enregistrement qui teste pour les carcinomes épidermoïdes localement avancés non opérés un traitement par IMRT + cetuximab + placebo vs IMRT + cetuximab + xevinapant, chez les patients non éligibles au cisplatine.

L'essai sera réalisé dans plusieurs pays : France, Suisse, Espagne, Allemagne, Italie, Pologne et Grèce. 70% des patients seront randomisés en France dans 40 centres. Les premiers patients ont été inclus début 2024.

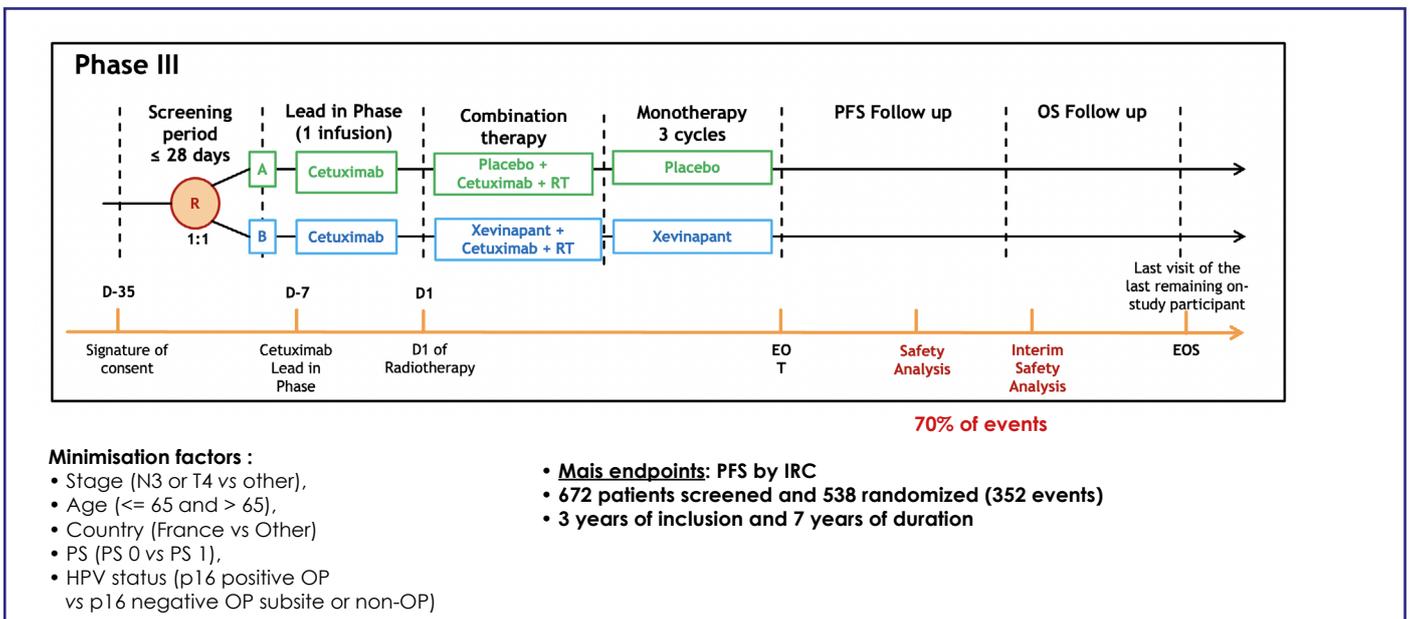


Figure 32 : schéma de l'étude XXL .

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



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

Merck Serono s.a.s.

37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon