

Le journal du **GORTEC**
et de l'InterGroupe ORL

AVRIL
2025
Semestriel

NUMERO
30

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications



Young GORTEC

Perspectives



Scannez-moi

SOMMAIRE

Directeur de la publication

Pascale RAOUL

Rédacteur en chef

Julian BIAU

Comité de rédaction

JULIAN BIAU
PIERRE BLANCHARD
JEAN BOURHIS
ALEXANDRE BOZEC
JOËL 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
Mot du Président	p. 3
L'Intergroupe ORL et son conseil scientifique	p. 4
Prochain RDV et photo du groupe	p. 5
Différents points abordés à Paris (décembre 2024)	p. 6
Post ESMO 2024	p. 6
Association Corasso	p. 6
<i>Board Early Assets</i>	p. 6
<i>Young GORTEC</i>	p. 7
LES ESSAIS GORTEC TERMINÉS, PRÉSENTÉS À L'ESMO 2024	p. 8
REACH	p. 8
REWRITE	p. 10
Focus sur les réirradiations des HNSCC : revue de la littérature	p. 11
Publication de l'Essai DMET dans le <i>Rouge</i>	p. 13
Vers un changement de standard en postopératoire avec l'Immunothérapie	p. 15
LES ESSAIS TERMINÉS	p. 17
STERED-POST-OP	p. 17
IMMUNEBOOST-HPV	p. 17
SALTORL	p. 19
CURVE	p. 20
AdCC	p. 20
TPFm	p. 21
Rappel : arrêt des essais avec xevinapant	p. 22
LES ESSAIS EN COURS	p. 23
SANTAL	p. 23
ADJORLI	p. 24
FRAIL-IMMUNE	p. 24
TORPHYNX	p. 25
PATHOS	p. 26
SURVEILLE HPV	p. 27
PEMBRO META RT	p. 28
RoboCUP	p. 29
OSKAR	p. 29
TATIANA	p. 30
OPTIFLAP	p. 31
Perspectives d'essais du GORTEC	p. 33



ÉDITO

La dernière édition des journées du GORTEC et de l'Intergroupe ORL s'est déroulée en présentiel à Paris en décembre 2024. Ce numéro fait donc suite à cette dernière réunion, riche en échanges et partages de qualité.

Ce journal est le reflet du dynamisme du groupe et de ces nombreux essais et projets. Avec l'arrêt des essais Xevinapant, la situation du GORTEC reste fragile mais son dynamisme, et la motivation des adhérents sont des atouts majeurs. De nombreux axes de développement sont en cours pour rebondir. L'année 2025 va certainement marquer un tournant dans la prise

en charge des cancers ORL en postopératoire, avec l'arrivée de l'immunothérapie, succès majeur de GORTEC avec les résultats positifs de NIVOPOSTOP.

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.

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,
Voir le numéro 30 du journal édité me conduit à regarder dans le rétroviseur et en particulier le n°1 qui a été fait après la réunion de Nice en mai 2010. Le Journal ne faisait que 16 pages et j'avais eu l'opportunité de le lancer et en avais rédigé l'éditorial. J'ai pris le temps de relire le Journal... que de chemin parcouru ! Quelle structuration du GORTEC faite... Gilles Calais avait rappelé l'historique du GORTEC qu'il présidait encore, depuis Jean Bourhis a occupé ce poste avec une motivation sans faille et en le professionnalisant ; et maintenant j'ai l'honneur de l'occuper. J'étais à des lieux d'imaginer tout cela.

Il y a 15 ans, les essais GORTEC 2007-01 et 02, ceux de préservation (TREMPIN, SALTORL), les essais gériatriques ELAN et les observatoires

nous animaient. De nombreuses études ont depuis été conduites dont certaines totalement uniques et « changing practice », d'autres sont en cours et surtout d'autres arrivent. Nous comptons toujours sur vous et vos équipes pour inclure dans nos essais.

La ligne éditoriale de ce Journal a depuis plusieurs numéros été reprise par Julian Biau qui fait un magnifique travail et je profite de ce mot pour le remercier de nouveau et lui apporter tout mon soutien. Les dernières journées de Paris ont encore montré le dynamisme du groupe et les collaborations au sein de l'intergroupe. Nous nous retrouverons aux prochaines journées en juin à Bordeaux.

Gortec-quement vôtre !

Dr Yoann POINTREAU,
Président du GORTEC.

FR-NONO-01117 - Janvier 2025

MERCK est heureux de fêter les **15 ans**
du *Journal du GORTEC* et de poursuivre son soutien
institutionnel depuis sa création en 2010 !

MERCK

L'INTERGROUPE ORL et son CONSEIL SCIENTIFIQUE

Juliette THARIAT

Oncologie radiothérapie, Baclesse, Caen

Ingrid BREUSKIN

Chirurgie ORL, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Contacts :

juliette.thariat@gortec.fr,

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 toutes questions, Claire Dumas Bonnetain, chef de projet, sera votre contact privilégié : **claire.dumasbonnetain@intergroupeorl.fr**

Conseil Scientifique Intergroupe ORL

Présidente du CS : Dr Ingrid BREUSKIN

GORTEC



Oncologue Radiothérapeute/Président : Dr Yoann POINTREAU
Oncologue Radiothérapeute : Pr Pierre BLANCHARD
Oncologue Radiothérapeute : Pr Jean BOURHIS
Oncologue Médical : Dr Jérôme FAYETTE
Oncologue Radiothérapeute : Dr Yun Gan TAO
Oncologue Radiothérapeute : Pr Juliette THARIAT

GETTEC



Chirurgien ORL/Président : Dr Philippe GORPHE
Chirurgien ORL : Pr Alexandre BOZEC
Chirurgien ORL : Pr Agnès DUPRET-BORIES
Chirurgien ORL : Pr Erwan de MONES DEL PUJOL
Chirurgien ORL : Dr Audrey LASNE-CARDON

GERCOR



Oncologue Radiothérapeute : Pr Florence HUGUET

UNICANCER H&N



Oncologue Médical/Présidente : Dr Caroline EVEN
Oncologue Radiothérapeute : Pr Julian BIAU
Chirurgien ORL : Dr Ingrid BREUSKIN
Oncologue Médical : Dr Mickaël BURGUY
Oncologue Radiothérapeute : Dr Valentin CALUGARU
Oncologue Médical : Pr Christophe LETOURNEAU
Oncologue Médical : Dr Esma SAADA
Biologiste : Dr Ellen VAN OBBERGHEN-SCHILLING

Représentant patients



Présidente CORasso : Sabrina LEBARS

REFCOR



Chirurgien ORL : Pr Ludovic de GABORY
Chirurgien ORL : Dr Benjamin VERILLAUD
Oncologue Médical : Dr Laurence DIGUE
Chirurgien ORL : Pr Antoine MOYA-PLANA

Statistique/méthodologie

Epidémiologiste : Dr Anne AUPERIN

Représentants administratifs/opérationnels

Directrice administrative GERCOR : Christine DELPEUT
Chargé de mission pour l'Intergroupe : Claire DUMAS-BONNETAIN
Chargée de Partenariats et de Communication GORTEC : Stéphanie ROY

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

- Présidente Intergroupe / Secrétaire GORTEC : Juliette THARIAT
- Président GORTEC : Yoann POINTREAU
- Coordination CS : Claire DUMAS BONNETAIN
- GETTEC
- REFCOR
- Vice-Président UNICANCER ORL : Gilles DOUVET
- Directrice GERCOR : Christine DELPEUT
- CoPil UniCancer H&N : Claire JOUFFROY

Le comité translationnel de l'Intergroupe a pour objectif de :

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).

PROCHAINS RDVs

SAVE THE DATE

Réunion du
GORTEC et de
l'Intergroupe ORL

19 ET 20 JUIN 2025

Hilton Garden Inn Bordeaux

et 4 et 5 décembre 2025
Paris
(Novotel Charenton Le Pont)



Les prochaines Journées sont fixées :

- les **19 et 20 juin** prochains, en présentiel à Bordeaux.
- les **4 et 5 décembre** prochain à Paris.

Julian BIAU

Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand.

Contacts :

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

Post ESMO 2024

Esma Saada nous a proposé en début de réunion un point sur les actualités Head and Neck présentées à l'ESMO 2024. Voici un résumé des principales actualités. En sachant que les études REWRITE (Joël Castelli) et REACH (Yungan Tao) ont également été présentées à l'ESMO 2024, et sont évoquées dans un paragraphe à part plus loin dans le Journal.

1. CETEC Localement Avancés :

Actualisation de l'étude JCOG1008 sur le cisplatine hebdomadaire en postopératoire. Des données à plus long terme ont été présentées sur cette étude japonaise, comparant le cisplatine hebdomadaire à 40 mg/m² au cisplatine 100mg/m² toutes les 3 semaines, pour les carcinomes épidermoïdes, en concomitant de la radiothérapie en post-opératoire, pour les patients à haut risque R1 et/ou N+R+. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité. 261 patients ont été inclus dans cette étude, dont une majorité pour effraction extra-capsulaire. À cinq ans, le taux de survie était de 71,2 % dans le bras hebdomadaire, et 58,7 % dans le bras haute dose ($p = 0,024$; HR à 0,76 [0.52-1.12]) confirmant statistiquement l'hypothèse de non-infériorité. Concernant la tolérance aiguë, il y avait moins de nausées, d'infection et de perte auditive dans le bras hebdomadaire. En revanche, la toxicité tardive semblait tout à fait comparable.

2. CETEC Récurrents/Métastatiques

Ivonescimab (AK112) + ligufalimab (AK117) en 1^{ère} ligne des HNSCC. L'ivonescimab est un anticorps bispécifique anti-PD1 et VEGF. Le ligufalimab est un anticorps monoclonal anti-CD47. Il s'agissait d'une étude de phase 2 avec deux cohortes : ivonescimab seul (n = 10) ou ivonescimab + ligufalimab (n = 20). La tolérance du traitement seul ou de la combinaison semblait satisfaisante. Le taux de réponse objective était de 30 % pour le traitement seul et de 60 % en cas de combinaison, dont 44,4 % pour un PDL1 de 1 à 19 et 72,7 % pour le PDL1 ≥ 20.

Phase 1 d'utilisation d'un anticorps conjugué vedotin ADC ciblant PDL1. Il s'agit d'une étude de phase 1 en incluant à la fois des carcinomes épidermoïdes ORL et des cancers du poumon non à petites cellules que ce soit en première ligne ou dans les lignes supérieures. Les anticorps conjugués-médicament sont conçus pour réduire la toxicité systémique en délivrant le médicament via un anticorps spécifique de la cible tumorale. Les anticorps conjugués vedotin sont constitués d'un anticorps monoclonal lié à la monométhyl auristatine E (MMAE) par un lien valine-citrulline clivable par une protéase. Le MMAE provoque la mort cellulaire par rupture des microtubules dans les tissus à division rapide. Cette étude semble confirmer le profil de tolérance favorable de ces médicaments avec aucune toxicité dose limitante rapportée. Concernant la potentielle efficacité, dans la cohorte ORL, il a été rapporté un taux de réponse objective de l'ordre de 40 %.

3. Cancers des glandes salivaires

Privation androgénique (ADT) dans les cancers des glandes salivaires (SGC). La thérapie de privation androgénique (ADT) est active dans les SGC positifs pour le récepteur aux androgènes (AR), mais sa place versus chimiothérapie chez les patients naïfs de traitement n'est pas établie. La première étude phase 2 randomisée d'ADT (n = 26) vs chimiothérapie (n = 28) a été présentée chez les patients avec AR+ > 70 %. La SSP médiane était de 4,0 mois (ADT) vs 6,5 mois (CT), HR : 1.12, p = 0,6536. La SG médiane était de 22,4 mois (ADT) vs 29,4 mois (CT), HR : 1,91, p = 0, 9580. La tolérance de l'ADT était bien meilleure que la chimiothérapie. L'ADT ne démontre ici pas de supériorité ou de non-infériorité par rapport au standard de soins.

Association Corasso : S. Le Bars

L'association de patients Corasso, dédiée aux cancers de la Tête et du Cou, était présente à notre réunion. Corasso, créée en 2014, soutient des patients atteints de 40 types de cancers et vise à améliorer leur parcours de soins. L'association met un accent particulier sur la sensibilisation aux causes évitables de ces cancers, comme le tabac, l'alcool et le virus HPV, et agit pour limiter l'errance diagnostique. Elle mène des initiatives pour soutenir la recherche, en collaborant avec divers experts médicaux, et participe activement à la formation des soignants. Corasso offre également des ressources board d'information et de soutien, via des webinaires, des podcasts, des groupes d'échange et une plateforme dédiée aux patients et aidants.

Des études comme l'étude APPORT (sur l'accompagnement personnalisé des patients) et l'étude ECTC (mesurant l'errance diagnostique) renforcent ses actions pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients. L'association prévoit de nouvelles campagnes de sensibilisation, notamment à travers des réseaux sociaux et des podcasts.

Corasso, grâce à son réseau de bénévoles et experts, continue d'être un acteur majeur dans la lutte contre ces cancers, en favorisant le partage, le soutien et la prévention dans le but d'améliorer le quotidien des malades.

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. Il est notamment composé de : Esma Saada, Jean Bourhis, Mickaël Burgy, Florian Clatot, Amaury Daste, Caroline Even, Ariane Lapiere, Christophe Le Tourneau, Sylvain Morinière, Yoann Pointreau, 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. L'objectif est de créer une interface créative avec les pharmas pour initier des projets cliniques. Ce board n'est évidemment pas fermé et toutes les bonnes volontés sont les bienvenues.

DIVERS POINTS ABORDÉS

Young GORTEC

Le Young GORTEC est une initiative visant à soutenir les jeunes professionnels en oncologie ORL. Sous la direction de Yasmine El Houat et Audrey Larnaudie, le groupe attire de plus en plus de jeunes oncologues, radiothérapeutes et chirurgiens, avec un esprit transdisciplinaire. Parmi les nouveaux membres, des internes et assistants de Lyon, Rouen, Amiens et Lausanne ont rejoint les rangs, confirmant l'expansion du groupe.

Les objectifs du Young GORTEC pour 2024-2025 incluent la formation continue, la recherche clinique et l'octroi de bourses. Un accent particulier est mis sur les Défis ORL, un événement organisé par Merck avec le Young Gortec qui a eu lieu en octobre 2024 à Lyon, et qui a permis à dix jeunes médecins de

participer à des discussions cliniques pluridisciplinaires.

Le groupe propose également une formation innovante en nasofibroscopie, coordonnée par le Dr Vianney Bastit, permettant aux participants d'acquérir et de perfectionner des compétences techniques.

En matière de financement, plusieurs bourses seront proposées pour soutenir la formation et la recherche, notamment pour le Diplôme Universitaire de radiothérapie ORL de l'Institut Gustave Roussy. Des prix Young GORTEC seront également décernés pour récompenser les meilleurs travaux de recherche présentés lors des réunions du GORTEC. Les jeunes professionnels sont encouragés à s'impliquer dans les études cliniques en cours, avec un accès aux bases de données existantes du GORTEC pour mener des travaux de recherche.



Le journal du **GORTEC**
et de l'InterGroupe ORL

Les Investigateurs Principaux sont le Dr Tao et le Dr XS Sun ; la coordination globale de l'étude est assurée par le Pr J Bourhis et la coordination statistique par le Dr A Aupérin.



Avelumab-cetuximab-radiothérapie en alternative aux standards dans les VADS localement avancés.

Yungan Tao a présenté l'analyse finale de l'essai REACH à Barcelone à l'ESMO 2024. REACH est une phase III qui comparait avelumab-cetuximab-radiothérapie aux standards de traitement pour les cancers localement avancés des VADS dans deux cohortes distinctes selon le schéma ci-dessous.

Pour la cohorte **Unfit**, 275 patients ont été inclus dans cette cohorte. Les résultats montrent un effet favorable de l'addition de l'avelumab, sans toutefois atteindre la significativité statistique. La survie sans progression à 4 ans était de 33,7 % dans le bras avec cetuximab + avelumab vs 18,4 % dans le bras avec cetuximab seul ($p = 0,059$). Le taux de métastases à distance était significativement plus faible dans le bras cetuximab + avelumab. En revanche cette tendance ne se retrouvait pas en termes de survie globale.

Jean BOURHIS
Oncologie Radiothérapie,
Lausanne.

Contact :
jean.bourhis@gortec.fr

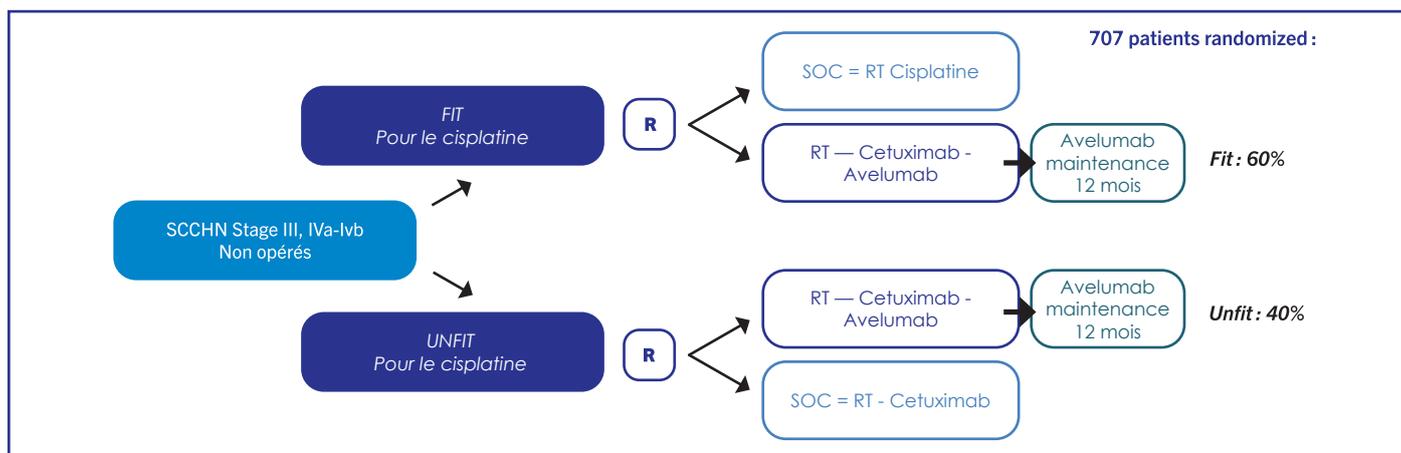


Figure 1 : schéma de l'essai REACH.

Unfit cohort : progression-free survival

With long term follow-up of 47.7 months (IQR 40.7;56.4)

PFS (primary endpoint)

Adjusted* HR 0.80 (95% CI 0.60; 1.06), $p=0.059$
Crude HR 0.75 (95% CI 0.57; 0.99), $p=0.022$

*HR adjusted on center, nodal stage N and p16 expression

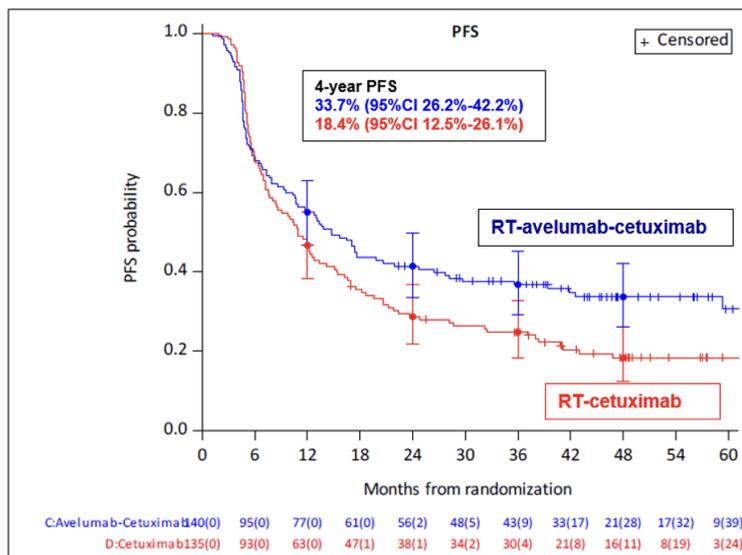


Figure 2 : PFS dans la cohorte unfit de REACH.

Pour la cohorte **Fit**, 426 patients ont été inclus. Une analyse de futilité a été défavorable pour le bras expérimental dans cette cohorte. La survie sans progression

à 4 ans était de 54,7 % dans le bras cisplatine vs 42,3 % dans le bras avelumab - cetuximab. La survie globale est également en défaveur du bras expérimental.

Unfit cohort : overall survival

Secondary endpoint: OS

HR * of death
1.05 (95%CI 0.76; 1.43), p=0.77

*HR adjusted on center, nodal stage N and p16 expression

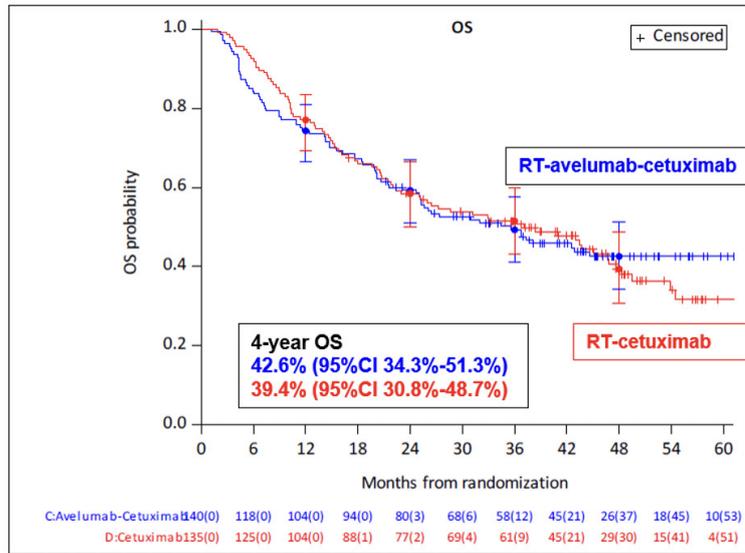


Figure 3 : OS dans la Cohorte Unfit de l'étude REACH.

Fit cohort : overall survival

Secondary endpoint: OS

HR * of death
1.43 (95%CI 1.05; 1.93), p=0.021

*HR adjusted on center, nodal stage N and p16 expression

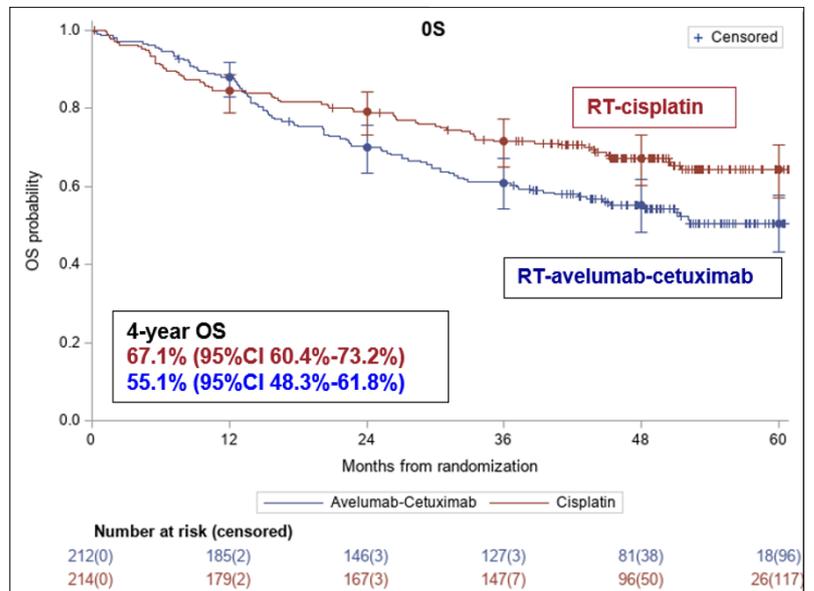


Figure 4 : OS dans la cohorte fit de REACH.

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

REWRITE



Joël CASTELLI

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

Durvalumab et irradiation ciblée pour réduire la toxicité sans compromettre l'efficacité

Joël CASTELLI a présenté à l'ESMO 2024 les résultats de 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^{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.

En effet, de larges volumes d'irradiation prophylactique sont utilisés dans la prise en charge des cancers ORL, alors que la grande majorité des récidives dans les carcinomes de la tête et du cou traités par RT se produisent dans > 90 % des cas dans la zone à forte dose. Il est intéressant de noter que dans d'autres types de cancers lymphophiles tels que le lymphome ou le cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) présentant un risque élevé d'envahissement ganglionnaire microscopique, il a été démontré que l'absence d'irradiation prophylactique ganglionnaire n'influençait pas la réponse au traitement.

Ces grands volumes d'irradiation sont par ailleurs à l'origine d'une augmentation de la toxicité et d'une diminution de la réponse immunitaire.

Dans le même temps, le blocage de l'interaction PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 peut réactiver la surveillance immunitaire et susciter une activité antitumorale, comme le suggèrent les principaux signes d'activités cliniques récemment observées pour le SCCHN en rechute/ métastatique utilisant plusieurs anticorps qui bloquent

la voie PD1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab, etc.).

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

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

Cette étude multicentrique monobras de phase II a inclus 57 patients avec un SCCHN T1-T4 (40 % de T2 et 35 % de T4), N0 à N2b (69 % de N0), PS2/*Unfit* pouvant rendre difficile une irradiation grand champ. La majorité des patients étaient N0 (68 %). À un an, seuls 2 patients ont présenté une récidive ganglionnaire hors champs. Cependant il faut noter dans cette population fragile, que seuls 70 % étaient encore vivants et donc évaluables à 1 an. À noter également 3 effets indésirables de grade 5 reliés au traitement : 1 mucite avec malnutrition, une pneumopathie interstitielle due au durvalumab, et un coma avec diabète auto-immun dû au durvalumab. En conclusion, Joël Castelli notait que le taux de récidive hors champs était faible, mais dans une population avec une survie défavorable. La tolérance de la radiothérapie était bonne, mais la toxicité du durvalumab non négligeable dans cette population fragile.

Figure 5 : schéma de l'étude REWRITE.





Focus sur les ré-irradiations des HNSCC

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des HNSCC, 15 à 50 % des patients présenteront une récidive ou développeront un second primitif. La chirurgie curative est privilégiée lorsque cela est possible, suivie éventuellement d'une ré-irradiation (re-RT). Une re-RT tumeur en place peut être envisagée dans des cas sélectionnés. Sinon, un traitement systémique palliatif sera proposé ⁽¹⁾.

Sélection des patients

La sélection des patients est un aspect crucial, car la re-RT des HNSCC comporte un risque significatif de toxicités sévères ⁽²⁾. L'identification de facteurs pronostiques clairs influençant la survie globale est difficile, en raison de l'hétérogénéité des études disponibles et de la proportion relativement faible de patients inclus ⁽³⁾. Pour mieux évaluer le pronostic des patients après une re-RT de HNSCC, l'étude de Ward *et al.*, a identifié trois classes RPA (*Recursive Partitioning Analysis*). La survie globale à 2 ans était de 61,9 % pour la classe RPA I (opérés et délai > 2 ans), 40 % pour la classe RPA II et 16,8 % pour la classe RPA III (délai < 2 ans, et/ou dysfonction d'organe).

Résultats

Ré-irradiation fractionnée – Données historiques 2D/3D Les essais RTOG 9610 (n=86) ⁽⁴⁾ et RTOG 9911 (n=105) ⁽⁵⁾ étaient deux essais de phase 2 non randomisés qui ont évalué la re-RT 2D/3D pour les cancers HNSCC non opérés. La re-RT était bifractionnée (1,5 Gy/fraction) pour une dose totale de 60 Gy, administrée une semaine sur deux, avec une chimiothérapie concomitante à base d'hydroxyurée/5FU ou de cisplatine/paclitaxel, respectivement. Les résultats n'étaient pas encourageants, avec des taux de survie à 2 ans de 15 % et 25 %, respectivement, et un taux de décès toxique de 8 %.

L'essai de phase 2 GORTEC 2008-01 ⁽⁶⁾ a également étudié la re-RT 2D/3D définitive avec un schéma bifractionné (1,2 Gy/fraction) pour une dose totale de 66 Gy en 5,5 semaines, avec du cétuximab en concomitance. Il a montré un faible taux de survie de 22 % à 2 ans. La taille de la récidive tumorale < 35 mm était un facteur pronostique majeur.

Dans le cadre de la re-RT postopératoire, un essai de phase III (GORTEC-GETTEC) a randomisé 130 patients ayant eu une résection macroscopiquement complète (R0 ou R1) entre observation et re-RT 2D/3D (60 Gy sur 11 semaines + hydroxyurée/5FU, type "Vokes") ⁽⁷⁾. La re-RT adjuvante a permis d'améliorer la survie sans rechute loco-régionale (p < 0,001), mais pas la survie globale (p = 0,5). Il y a eu cinq décès toxiques dans le bras de re-RT adjuvante contre aucun dans le bras observation.

Apport de l'IMRT dans la ré-irradiation fractionnée

Avec l'adoption généralisée de l'IMRT, le rapport bénéfice/risque de la re-RT a évolué ces dernières années. L'expérience la plus importante publiée sur la re-IMRT fractionnée provient de Ward *et al.*, ⁽⁸⁾ portant sur 412 patients. Dans cette étude, seuls les patients ayant reçu une re-IMRT normofractionnée (80 %) ou hyperfractionnée (20 %) étaient inclus. Quarante-sept pour cent des patients avaient eu une chirurgie, et 75 % ont reçu un traitement systémique concomitant. La dose médiane de re-IMRT était de 60 Gy. Le taux de récidive loco-régionale était de 39,9 % pour les patients opérés et de 46,3 % pour les patients non opérés. La survie médiane était de 16,5 mois. L'analyse multivariée a révélé que les facteurs associés à une meilleure survie comprenaient : une récidive au cavum/base du crâne, un meilleur état général, l'absence de dysfonction d'organe au moment

de la re-IMRT, une chirurgie préalable et un intervalle plus long entre les deux irradiations. En revanche, l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante ou d'un hyperfractionnement n'avait pas d'impact significatif. Concernant la toxicité, les taux de toxicité sévère et fatale étaient respectivement de 19 % et 1,2 %.

Une méta-analyse récente de 17 essais impliquant 1635 patients a évalué la re-IMRT des HNSCC. Elle a montré des taux de contrôle local et de survie globale à 2 ans de 53 % et 46 %, respectivement. Les patients ayant bénéficié d'une re-IMRT postopératoire avaient un meilleur contrôle local dans les analyses de sous-groupes ⁽³⁾. La méta-analyse a également révélé un taux de toxicité tardive de grade ≥ 3 de 26 % et un taux de mortalité de 3 %.

Ré-irradiation stéréotaxique

Dans les années 2010, la SBRT a été étudiée comme une nouvelle technique potentielle de re-RT pour le HNSCC. Un essai de phase 2 mené par Lartigau *et al.* ⁽⁹⁾ a inclus 56 patients traités par SBRT et cétuximab (36 Gy en 6 fractions sur 2 semaines) avec Cyberknife. Le taux de réponse tumorale à 3 mois était de 58 %, et la survie globale à 1 an de 48 %. La toxicité aiguë comprenait une mucite de grade ≥ 3 chez 4 patients et une dysphagie de grade ≥ 3 chez 3 patients. Un décès toxique a été rapporté en raison d'une hémorragie et d'une dénutrition.

Un deuxième essai de phase 2 publié par Vargo *et al.* ⁽¹⁰⁾ a inclus 48 patients traités par SBRT et cétuximab (40-44 Gy en 5 fractions sur 1 à 2 semaines). Le taux de survie sans progression à 1 an était de 33 %, et la survie globale de 40 %. La toxicité aiguë comprenait une toxicité de grade 3 chez trois patients. La toxicité tardive comprenait une dysphagie de grade 3 chez un patient et des fistules aéro-digestives chez deux patients. Un patient a présenté un syndrome d'hémorragie carotidienne de grade 4.

La même équipe a rapporté des résultats rétrospectifs sur une cohorte de 291 patients réirradiés par SBRT ⁽¹¹⁾. Les patients traités pour une récidive isolée ganglionnaire avaient le taux de toxicité le plus faible, tandis que ceux ayant une récidive laryngée ou hypopharyngée avaient un risque de toxicité de grade ≥ 3 de 50 %, significativement plus élevé que pour les autres sites (6 à 20 %).

Modalités de ré-irradiation et planification du traitement Re-IMRT fractionnée vs re-SBRT

Vargo *et al.*, ⁽¹²⁾ ont publié une étude rétrospective multi-institutionnelle comparant l'utilisation de la re-IMRT fractionnée (n=217) et de la re-SBRT (n=197) pour des récidives inopérables ou des secondes tumeurs primitives (RPA II et III) ⁽⁸⁾. Chez les patients de classe RPA III (n=61), aucune différence en termes de survie globale ou de contrôle loco-régional n'a été démontrée entre la re-IMRT fractionnée et la re-SBRT. Chez les patients de classe RPA II traités par SBRT à une dose ≥ 35 Gy pour des petits volumes de re-RT (≤ 25 cc ou T1-T2, n=142), aucune différence significative de survie n'a été trouvée. En revanche, pour des volumes > 25 cc, la re-IMRT fractionnée montrait de meilleurs résultats oncologiques que la re-SBRT.

Délinéation

• **Re-RT définitive** : la plupart des séries ont utilisé au moins un scanner injecté pour la délinéation du volume tumoral macroscopique (GTV) ⁽¹³⁾, avec parfois une imagerie complémentaire par IRM et/ou TEP-TDM ^(14,15). Il n'y a pas de raison de penser que les marges définissant le volume cible clinique (CTV) devraient être différentes en re-RT par rapport à l'irradiation initiale. Cependant, un récent rapport a mis en évidence une hétérogénéité des pratiques cliniques parmi 15 institutions internationales concernant la SBRT définitive ⁽¹⁶⁾. Les marges entre le GTV et le CTV variaient de 1 à 10 mm, et celles entre le CTV et le PTV de 1 à 5 mm.

Julian BIAU
Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand.

Contacts :
Julian.BIAU@clermont.
unicancer.fr

• **Re-RT postopératoire** : Le CTV inclut généralement l'ensemble du lit tumoral avec une marge de 0,5 à 1 cm, sur le modèle utilisé pour la délimitation du CTV-T à haut risque en irradiation initiale.

• **Irradiation prophylactique du cou** : Elle est généralement évitée en contexte de re-RT en raison du risque accru de toxicité avec des volumes de re-RT plus grands, et en l'absence d'efficacité démontrée^(17,18).

Doses

• **Re-IMRT définitive** : L'étude de Caudell *et al.*, portant sur 505 patients atteints de HNSCC a soulevé la question de la dose et du fractionnement en re-IMRT⁽¹⁸⁾. La re-IMRT définitive concernait 51 % des patients. Parmi eux, 88 patients (36,1 %) ont reçu ≥ 66 Gy, 95 patients (38,9 %) ont reçu entre 60 et 65,9 Gy, et 61 patients (25 %) ont reçu < 60 Gy. Un hyperfractionnement a été utilisé dans 20,2%. Un traitement systémique a été administré à 77,4 % des patients.

- Les doses ≥ 66 Gy étaient associées à une amélioration du contrôle loco-régional et de la survie globale (49,3 % à 2 ans contre 34,2 % pour 60-65,9 Gy et 30,4 % pour < 60 Gy).

- L'hyperfractionnement n'était pas associé à un meilleur contrôle loco-régional (50,3 % vs 46,8 % à 2 ans, $p = 0,412$) ni à une meilleure survie globale (42,5 % vs 37,9 % à 2 ans, $p=0,111$).

- L'augmentation de la dose n'était pas associée à une augmentation significative des effets tardifs (incidence cumulative \geq grade 3 à 2 ans : 5,9 % pour < 60 Gy, 13,1 % pour 60-65,9 Gy et 14,4 % pour ≥ 66 Gy).

Des résultats similaires concernant l'escalade de dose en

re-IMRT définitive ont été rapportés par Roesch *et al.*⁽¹⁹⁾

• **Re-IMRT postopératoire** : dans la même étude de Caudell *et al.*, 49 % des patients ont bénéficié d'une re-IMRT postopératoire (18). La dose (60,1-70 Gy vs 60 Gy vs 39,6-59,4 Gy) n'avait pas d'impact évident sur le contrôle loco-régional ou la survie globale. En revanche, une augmentation significative des effets tardifs \geq grade 3 était notée, avec un taux à 2 ans de 41,3 % pour ceux traités en hyperfractionnement contre 22,9 % pour ceux traités en fractionnement quotidien ($p = 0,031$).

• **Re-SBRT définitive** : un rapport récent de l'AAPM, analysant les données de 300 patients issues de 8 publications, a suggéré que des doses de 35 à 45 Gy (en 5 fractions) étaient associées à un meilleur contrôle tumoral et une meilleure survie comparé à des doses < 30 Gy⁽¹³⁾. Le schéma en 6 fractions de 36 Gy publié par Lartigau *et al.*⁽⁹⁾ (sur une isodose à 85 %) semble également approprié.

Conclusion

Les patients atteints d'un HNSCC récurrent ou d'une seconde tumeur primitive dans une zone précédemment irradiée représentent un défi thérapeutique majeur. L'approche optimale de la re-irradiation, qu'elle soit postopératoire ou exclusive, reste à définir. Le pronostic de ces patients demeure défavorable et la re-RT est associée à une toxicité significative. L'utilisation des techniques modernes de radiothérapie telles que l'IMRT fractionnée ou la SBRT, avec ou sans traitement systémique concomitant, semble atténuer cette toxicité et constitue actuellement les modalités de référence en re-irradiation.

Références

1. Biau J, Moreau J, Blanchard P, Thariat J, Miroir J, Lapeyre M. [Reirradiation for head and neck squamous cell carcinoma: Indications and results]. *Cancer Radiother.* oct 2019;23(6-7):559-64.
2. Ward MC, Koyfman SA, Bakst RL, Margalit DN, Beadle BM, Beiller JJ, *et al.* Retreatment of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer After Prior Radiation: Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;113(4):759-86.
3. Lee J, Shin IS, Kim WC, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer: Meta-analysis and systematic review. *Head Neck.* sept 2020;42(9):2473-85.
4. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, *et al.* Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* mars 2008;30(3):281-8.
5. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, *et al.* Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol.* 20 oct 2007;25(30):4800-5.
6. Saint-Ghislain M, Tao Y, Alfonsi M, Boisselier P, Garcia-Ramirez M, Tuchsais C, *et al.* Hyperfractionated reirradiation with cetuximab for recurrent head and neck cancer: The GORTEC 2008-01 multicentric phase II study. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15_suppl):6034-6034.
7. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, *et al.* Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 1 déc 2008;26(34):5518-23.
8. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, *et al.* Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2018;100(3):586-94.
9. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, Graff P, Coche-Dequeant B, Benezery K, *et al.* Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol.* nov 2013;109(2):281-5.
10. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Davis KS, Duvvuri U, *et al.* A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2015;91(3):480-8.
11. Ling DC, Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Yau WYW, *et al.* Risk of Severe Toxicity According to Site of Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy for Recurrent Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2016;95(3):973-80.
12. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D, *et al.* A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2018;100(3):595-605.
13. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, Caudell J, Clump DA, Yorke E, *et al.* Head and Neck Tumor Control Probability: Radiation Dose-Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 31 janv 2018;
14. Román A. A, Jodar C, Perez-Rozos A, Lupiañez-Perez Y, Medina JA, Gomez-Millan J. The role of stereotactic body radiotherapy in reirradiation of head and neck cancer recurrence. *Crit Rev Oncol Hematol.* févr 2018;122:194-201.
15. Wang K, Heron DE, Flickinger JC, Rwigyema JCM, Ferris RL, Kubicek GJ, *et al.* A retrospective, deformable registration analysis of the impact of PET-CT planning on patterns of failure in stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Head Neck Oncol.* 2012;4(1):12.
16. Karam I, Yao M, Heron DE, Poon I, Koyfman SA, Yom SS, *et al.* Survey of current practices from the International Stereotactic Body Radiotherapy Consortium (ISBRTC) for head and neck cancers. *Future Oncol Lond Engl.* mars 2017;13(7):603-13.
17. Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2011;81(5):1211-9.
18. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, Zakem SJ, Awan MJ, Dunlap NE, *et al.* Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2018;100(3):606-17.

19. **Roesch J, Oertel M, Wegen S, Trommer M, Schleifenbaum J, Hering D, et al.** Dose-escalated re-irradiation improves outcome in locally recurrent head and neck cancer - Results of a large multicenter analysis. *Radiother Oncol.* avr 2023;181:109380.
20. **Embring A, Onjukka E, Mercke C, Lax I, Berglund A, Bomedal S, et al.** Re-irradiation for Head and Neck Cancer: Cumulative Dose to Organs at Risk and Late Side Effects. *Cancers.* 25 juin 2021;13(13):3173.

Publication de l'Essai OMET dans le Rouge. SABR seule vs chimio-SABR chez les patients oligométastatiques HNSCC

L'essai OMET

L'étude OMET, portée par Juliette Thariat et Xu-Shan Sun vient d'être publiée dans le Rouge. Félicitations à eux.



Ci-après sont retranscrits l'introduction ainsi que l'abstract.

L'état oligométastatique est une condition bien reconnue, caractérisée par un pronostic intermédiaire entre le cancer localisé et le cancer disséminé. Dans ce stade intermédiaire, les traitements ablatifs dirigés contre les métastases ont le potentiel de contrôler durablement les oligométastases traitées et d'améliorer la survie dans différents types de tumeurs.

La SABR s'est imposée comme une approche efficace offrant des résultats favorables avec une bonne tolérance. L'essai pivotal SABR-COMET (phase 2, multi-histologique, randomisé) a évalué l'intérêt de la SABR chez 99 patients, dont 65 % avaient un cancer du sein, de la prostate, un adénocarcinome colorectal ou un carcinome pulmonaire, tandis que moins de 10 % des patients étaient atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC).

Les patients ont reçu un traitement standard (SOC), avec ou sans SABR dirigée contre les métastases. Les résultats ont montré que l'ajout de la SABR améliorait significativement :

- la survie sans progression (PFS) : 12 mois avec SABR contre 6 mois sans SABR ;
- la survie globale (OS) : 41 mois avec SABR contre 28 mois sans SABR.

Cependant, le faible nombre de patients atteints de HNSCC dans les essais SABR actuels limite l'extrapolation des bénéfices de cette technique à cette population spécifique.

Particularités des Métastases Oligométastatiques dans le HNSCC

Les modèles de dissémination tumorale et le pronostic du HNSCC diffèrent des autres cancers. L'état oligométastatique dans ce contexte est généralement défini par un maximum de 3 métastases. Toutefois, certaines caractéristiques sont spécifiques au HNSCC :

- Mauvais pronostic des métastases osseuses : Contrairement aux cancers du sein ou de la prostate, où les métastases osseuses sont mieux tolérées, celles du HNSCC sont associées à un pronostic plus défavorable.
- Comorbidités fréquentes : de nombreux patients atteints de HNSCC présentent des comorbidités limitant leur tolérance à la chimiothérapie et diminuant l'intensité des doses administrées.
- Toxicité élevée des traitements systémiques : avant l'introduction de l'immunothérapie en première ligne, les traitements standards provoquaient des effets indésirables de grade ≥ 3 chez plus de 80 % des patients, souvent fragiles et déjà lourdement prétraités. Avec l'immunothérapie seule ou en combinaison avec une chimiothérapie, ces taux restent élevés :
 - 55 % avec l'immunothérapie seule ;
 - plus de 80 % avec l'association chimiothérapie-immunothérapie.
- Survie globale limitée : même dans les meilleurs bras des essais cliniques récents, la survie médiane des patients métastatiques ne dépasse pas 14 mois.

Une analyse rétrospective de grande ampleur a montré que 35,5 % des patients atteints de HNSCC métastatique étaient en réalité oligométastatiques (1 à 3 métastases), soulignant l'importance de cette question pour cette population.

L'essai GORTEC 2014-04 "OMET" : objectifs et enjeux

L'essai GORTEC 2014-04 OMET (NCT03070366) a été conçu pour évaluer l'impact de la SABR en l'absence de chimiothérapie chez les patients atteints de HNSCC oligométastatique. Son objectif principal était de mesurer la survie sans détérioration significative de la qualité de vie. Les critères d'évaluation comprenaient :

- survie globale (OS) ;
- survie sans progression (PFS) ;
- temps jusqu'à la détérioration définitive (TUDD) de la qualité de vie liée à la santé ;
- toxicités associées aux traitements ;
- impact économique et coût des traitements.

L'enjeu principal de cette étude est donc de déterminer si l'omission ou le report de la chimiothérapie au profit d'un traitement métastase-dirigé par SABR peut améliorer la qualité de vie tout en maintenant l'efficacité oncologique. Cette question est particulièrement pertinente dans le HNSCC, où les patients sont souvent fragiles et où la toxicité des traitements systémiques est un problème majeur.

Si cette approche démontre un bénéfice en termes

de qualité de vie et de survie, elle pourrait modifier les recommandations actuelles et offrir une alternative mieux tolérée aux traitements conventionnels chez les patients atteints de HNSCC oligométastatique.

Méthodes et matériel : les participants éligibles (≥ 18 ans avec 1 à 3 oligométastases, score *Eastern Cooperative Oncology Group 0-2*) ont été assignés aléatoirement (1:1) pour recevoir chimio-SABR ou SABR seule. Les traitements de rattrapage étaient laissés à l'appréciation du médecin. La thérapie standard était considérée comme une thérapie systémique et la SABR (chimio-SABR ; protocole EXTREME [5-fluorouracile/platinum/cétuximab]). Le critère d'évaluation principal était le taux de survie globale à 1 an (§3 mois) sans détérioration définitive (c'est-à-dire sans amélioration ultérieure du score de qualité de vie globale) du score global du questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30.

Résultats : entre septembre 2015 et octobre 2022, 69 participants ont été assignés pour recevoir chimio-SABR (N = 35) ou SABR seule (N = 34) ; 57 avaient uniquement des métastases pulmonaires (82,6 %), et 40 avaient une métastase isolée (58,0 %). Le score médian de qualité de vie initial était de 66,7 (IQR, [50,0-83,3]). Le suivi médian était de 55,3 mois (IC 95 %, 45,0-69,7). Parmi les participants (N = 59) évaluables pour le critère principal, 16 sur 29 (55,2 %, IC 90 %, 0,38-0,71) et 16 sur 30 (53,3 %, IC 90 %, 0,37-0,69) étaient vivants et exempts de détérioration de la qualité de vie à 1 an dans les bras SABR seule et chimio-SABR. Cependant, la détérioration de la qualité de vie était plus marquée avec chimio-SABR (50,0 ; IQR, [41,7-66,7]) qu'avec SABR seule (16,7 ; IQR, [16,7-41,7]). Dans l'analyse en intention de traiter (n = 69), la survie médiane était de 42,3 mois (IC 95 %, 26,5 – non atteint) avec chimio-SABR et de 41,1 mois (IC 95 %, 32,1-66,9) avec SABR seule ; la survie médiane sans progression était de 12,9 mois (IC 95 %, 7,5-17,3) et 7,4 mois (IC 95 %, 4,2-15,6) dans les bras chimio-SABR et SABR seule, respectivement. Les taux de toxicités sévères liées au traitement étaient de 21 sur 35 (60,0 %) avec chimio-SABR et 3 sur 34 (8,8 %, aucun grade 5) avec SABR seule.

Conclusions : l'utilisation de SABR seule, avec l'omission de la chimiothérapie basée sur EXTREME et du kétuximab d'entretien chez les patients oligométastatiques atteints de HNSCC, a conduit à une survie similaire mais avec une détérioration de la qualité de vie beaucoup moins marquée et des taux de toxicités plus faibles. La SABR seule pourrait être une alternative raisonnable chez les patients oligométastatiques atteints de HNSCC.

Éditorial dans le Rouge

La publication de OMET a donné lieu à un éditorial de Sean McBride intitulé « *Oligometastatic HNSCC : Is SABR the Solution ?* » dont je vous propose une traduction ci-dessous.

L'utilisation de la SABR dans le traitement des cancers oligométastatiques de diverses histologies représente probablement l'avancée la plus significative en radiothérapie clinique au cours de la dernière décennie. Trois stratégies distinctes ont émergé pour l'application de la SABR dans ce contexte :

1. Synergie avec les traitements systémiques standards : L'objectif est d'améliorer l'efficacité des thérapies systémiques existantes.
2. Ajout à la thérapie systémique standard : La SABR est utilisée en complément du traitement systémique pour améliorer le contrôle tumoral global.

3. Substitution ou report du traitement systémique standard : l'idée ici est de maintenir l'efficacité oncologique tout en réduisant la toxicité et en améliorant la qualité de vie.

Synergie entre SABR et immunothérapie : un échec ?

Beaucoup d'espoirs avaient été placés dans la synergie potentielle entre l'immunothérapie (IO), en particulier les anticorps anti-PD-L1/PD-1, et la SABR administrée à haute dose par fraction. Cependant, plusieurs essais combinant ces approches ont échoué à démontrer des bénéfices cliniques significatifs.

- Essai de l'ASTRO sur le HNSCC oligométastatique : Une analyse basée sur le seul essai existant dans ce domaine a conclu que l'administration de la SABR sur une seule métastase en association avec l'immunothérapie ne permettait pas d'améliorer la survie globale (OS) ni la survie sans progression (PFS) par rapport à l'immunothérapie seule.
- Essai CHEERS (phase 2 randomisée, multi-histologique) : Comparant l'immunothérapie seule à l'immunothérapie associée à la SABR sur un maximum de trois lésions, les résultats n'ont montré aucun bénéfice en termes de PFS (critère principal) ou d'OS.

Stratégie additive : un succès relatif

Contrairement à la stratégie synergique, la stratégie additive, qui consiste à utiliser la SABR pour administrer des doses ablatives à toutes les métastases identifiées, a donné des résultats plus positifs.

- Essai SABR-COMET (phase 2, multi-histologique) : Tous les patients ont reçu une thérapie systémique standard, mais la moitié ont également reçu la SABR sur toutes les métastases. Les résultats ont montré une amélioration spectaculaire de la survie globale.
- Essai EXTEND (phase 2, panier d'essais cliniques par histologie) : Des bénéfices significatifs en PFS ont été observés dans les cancers de la prostate et du pancréas, avec un signal potentiel d'amélioration de l'OS pour le cancer du pancréas.
- Essais négatifs :
 - NRG-LU002 : Échec de la SABR consolidante pour améliorer la PFS chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avec ≤ 3 métastases extracrâniennes ;
 - NRG-BR002 : Aucune amélioration de la PFS avec la SABR chez les patients atteints de cancer du sein oligométastatique.

Stratégie de substitution ou de report du traitement systémique

L'idée principale de cette approche est d'améliorer la qualité de vie en retardant l'initiation du traitement systémique, plutôt que d'augmenter directement le contrôle tumoral.

- Essais ORIOLE et STOMP : ces études sur le cancer de la prostate hormono-sensible ont montré que la SABR permettait de retarder la mise en place de l'hormonothérapie, limitant ainsi ses effets secondaires.
- Essai GORTEC 2014-04 OMET (HNSCC oligométastatique) : 69 patients avec 1 à 3 métastases ont été randomisés entre :
 - SABR seule ;
 - SABR + chimiothérapie standard (régime EXTREME)
 L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients sans détérioration définitive de la qualité de vie à 1 an (variation < 10 points du score QLQ-C30). L'essai a échoué sur cet objectif, mais il a montré que :

- aucune différence significative en PFS ou OS entre les deux groupes ;
- une toxicité plus marquée dans le bras SABR + chimiothérapie (60 % de toxicité grade 3-4 contre 8,8 % pour la SABR seule) ;
- une dégradation plus rapide de la qualité de vie dans le bras combiné.

Perspectives et implications cliniques

Bien que l'essai GORTEC 2014-04 OMET ne puisse pas justifier l'utilisation de la SABR seule comme substitut au traitement systémique standard, ses résultats sont

encourageants et suggèrent la nécessité d'un essai de phase 3 bien conçu. Un tel essai, intégrant l'immunothérapie et visant des critères pertinents comme la PFS ajustée sur la qualité de vie ou l'OS, pourrait changer les recommandations actuelles.

De manière plus large, les essais futurs sur l'utilisation de la SABR pour retarder ou remplacer les thérapies systémiques devront privilégier des critères d'évaluation axés sur la qualité de vie, qui semblent offrir le plus grand potentiel pour la SABR dans le traitement des maladies oligométastatiques.

Vers un changement de standard en post-opératoire avec l'immunothérapie

Les essais NIVOPOST-OP et KEYNOTE-689 marquent un tournant potentiel dans la prise en charge du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) localement avancé réséqué, en intégrant les inhibiteurs de PD-1 en traitement post/péri-opératoire.

L'essai NIVOPOST-OP du GORTEC a évalué l'ajout du nivolumab en adjuvant à la radiothérapie post-opératoire avec cisplatine chez les patients à haut risque de récurrence. Si les résultats définitifs sont attendus, il a d'ores et déjà été annoncé que cette approche améliorerait la survie sans récurrence avec un signal fort sur la survie globale (non encore mature).

De son côté, la KEYNOTE-689 a également annoncé un bénéfice significatif en survie sans événement (EFS) avec pembrolizumab en néoadjuvant suivi d'une administration prolongée en adjuvant avec la radiothérapie post-opératoire standard.

Ces résultats suggèrent une révision des stratégies de radiothérapie postopératoire, intégrant l'immunothérapie pour optimiser le contrôle tumoral et la survie des patients. Une mise à jour des recommandations pourrait suivre après validation dans les futures publications.

Press release sur NIVOPOST-OP

TOURS, France, 10 janvier 2025 -- Le GORTEC, Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou, a annoncé aujourd'hui que l'essai de phase 3 randomisé NIVOPOST-OP (GORTEC 2018-01) évaluant le nivolumab, le traitement anti-PD-1 de Bristol-Myers-Squibb, en tant que composante du traitement postopératoire pour les patients réséqués atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (LA-SCCHN) à risque élevé de récurrence, a atteint son critère d'évaluation principal de survie sans maladie (DFS) chez tous les participants.

L'étude a évalué, dans un contexte post-opératoire, l'ajout du nivolumab à l'association cisplatine-radiothérapie (traitement standard), par rapport à cette association seule. À un nombre prédéterminé d'événements DFS, une amélioration de la DFS statistiquement significative et digne d'intérêt sur le plan clinique a été constatée pour les patients recevant le nivolumab. Le profil de sécurité du nivolumab était conforme à celui rapporté dans de précédentes études, et l'observance des traitements standard était similaire dans les deux bras de l'étude.

« C'est la première fois depuis des décennies qu'un

traitement a démontré sa supériorité par rapport au traitement standard par cisplatine-radiothérapie chez des patients à haut risque atteints de LA-SCCHN », a déclaré le Pr. Jean Bourhis, investigateur principal de l'étude et directeur médical du GORTEC.

« Ces résultats dignes d'intérêt sur le plan clinique ont le potentiel de modifier la pratique pour les patients atteints de LA-SCCHN à haut risque recevant un traitement adjuvant », ont ajouté le Dr Yoann Pointreau, Président et le Dr Yun Gan Tao, Président élu du GORTEC.

Une tendance à l'amélioration de la survie globale, un critère d'évaluation secondaire clé, a été observée pour le nivolumab. La survie globale sera évaluée lors de l'analyse finale, une fois que le nombre de décès prédéterminé aura été atteint.

À propos du GORTEC

Le GORTEC est un groupe coopératif dédié à l'oncologie de la tête et du cou. Le GORTEC possède une longue expérience dans les essais internationaux innovants de phase III à grande échelle reposant sur une gestion solide et de haute qualité des études et sur un solide réseau pluridisciplinaire d'investigateurs et d'experts dans le domaine des cancers de la tête et du cou.

À propos du cancer de la tête et du cou

Le cancer de la tête et du cou comprend les tumeurs malignes de la cavité buccale, du nasopharynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx. Il s'agit du sixième cancer le plus fréquent dans le monde, avec 891 453 nouveaux cas et 458 107 décès en 2022*. La plupart de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes (SCCHN), et une maladie localement avancée (LA) est diagnostiquée chez environ 60 % des patients. Les lignes directrices actuelles en matière de traitement du LA-SCCHN recommandent une résection chirurgicale suivie d'une radiothérapie ou d'une radiothérapie associée au cisplatine (en cas d'observations pathologiques indiquant un risque élevé après la résection). Malgré ces traitements définitifs, une grande partie des patients atteints de LA-SCCHN présentent une récurrence locorégionale et/ou des métastases à distance dans les deux ans qui suivent la fin du traitement.

À propos du nivolumab

Le nivolumab est un inhibiteur du point de contrôle

immunitaire de la mort programmée 1 (PD-1) conçu pour exploiter de manière unique le système immunitaire de l'organisme afin de rétablir la réponse immunitaire antitumorale. Le nivolumab est autorisé pour le traitement de 10 types de cancers différents, dont le cancer colorectal, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la tête et du cou, le cancer de l'estomac et de la jonction gastro-œsophagienne, le mélanome, le carcinome épidermoïde ou l'adénocarcinome de l'œsophage, le mésothéliome et le carcinome des cellules rénales.

À propos de NIVOPOST-OP (GORTEC 2018-01)

Il s'agit d'un essai de phase 3 randomisé, contrôlé et ouvert (NCT03576417) évaluant le nivolumab en tant que traitement adjuvant chez les patients atteints d'un LC-SCCHN réséqué. Les principaux critères d'inclusion étaient un risque élevé de récurrence, défini par une extension ganglionnaire extracapsulaire, une atteinte ganglionnaire multiple, une invasion péri-neurale multiple et/ou des marges tumorales positives après l'intervention chirurgicale. Le critère d'évaluation principal est la DFS, et les critères d'évaluation secondaires sont la survie globale, la qualité de vie et la sécurité. L'étude porte sur 680 patients qui ont été randomisés après intervention chirurgicale pour recevoir soit le traitement standard par radiothérapie 66 Gy et cisplatine (100 mg/m² Q3W pendant trois cycles), soit du nivolumab 240 mg, suivi du traitement standard par cisplatine-radiothérapie avec du nivolumab 360 mg Q3W toutes les 3 semaines pendant le traitement par cisplatine-radiothérapie et suivi de 6 cycles de nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines.

Press release sur la KEYNOTE-689

Huit octobre 2024, Merck (NYSE : MRK), connu sous le nom de MSD en dehors des États-Unis et du Canada, a annoncé que l'essai de phase 3 KEYNOTE-689, évaluant KEYTRUDA® (pembrolizumab) comme traitement périopératoire chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (LA-HNSCC) de stade III ou IVA réséqué, a atteint son critère principal d'efficacité, à savoir la survie sans événement (EFS, event-free survival).

L'étude a évalué KEYTRUDA en tant que thérapie néoadjuvante, poursuivie après la chirurgie en combinaison avec la radiothérapie standard (avec ou sans cisplatine) en adjuvant, suivie d'un traitement d'entretien par KEYTRUDA, comparé à la radiothérapie adjuvante seule (avec ou sans cisplatine).

Lors de la première analyse intermédiaire pré-spécifiée, menée par un comité indépendant de surveillance des données, une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'EFS a été observée chez les patients ayant reçu le schéma thérapeutique périopératoire avec KEYTRUDA. De plus, l'étude a démontré une amélioration significative de la réponse pathologique majeure (mPR, major pathological response), un critère secondaire clé, dans le groupe KEYTRUDA comparé au groupe traité uniquement par radiothérapie adjuvante. Le profil de tolérance de KEYTRUDA était cohérent avec les études précédentes, et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

"Ces résultats sont majeurs, car KEYNOTE-689 marque le premier essai positif en deux décennies pour les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé réséqué", a déclaré le Dr Marjorie Green, vice-présidente senior et responsable du développement clinique en oncologie chez Merck Research Laboratories. "Ces résultats statistiquement et cliniquement significatifs pourraient modifier la pratique clinique et soulignent le rôle prometteur de KEYTRUDA pour certains patients aux stades plus précoces de la maladie."

Une tendance vers une amélioration de la survie globale

(OS, overall survival) a également été observée pour KEYTRUDA utilisé en néoadjuvant, puis en combinaison avec la radiothérapie standard (avec ou sans cisplatine) en adjuvant et en traitement d'entretien. Cependant, les résultats d'OS n'ont pas atteint la signification statistique dans le sous-groupe des patients dont la tumeur avait un score PD-L1 CPS ≥ 10 lors de cette première analyse intermédiaire. En raison de la hiérarchie de test statistique, les tests formels n'ont pas été effectués pour les sous-groupes CPS ≥ 1 et la population en intention de traiter (ITT).

L'OS sera évaluée lors de la prochaine analyse intermédiaire. Les résultats de l'essai seront présentés lors d'un prochain congrès médical et soumis aux autorités réglementaires.

KEYNOTE-689

KEYNOTE-689 est un essai randomisé, contrôlé et en ouvert de phase 3 (*ClinicalTrials.gov*, NCT03765918) évaluant KEYTRUDA comme traitement néoadjuvant, suivi par KEYTRUDA en combinaison avec la radiothérapie standard (avec ou sans cisplatine) en adjuvant, puis en entretien chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou (stade III ou IVA) réséqué et n'ayant jamais reçu de traitement.

Les critères d'évaluation incluent :

- critère principal : Survie sans événement (EFS) ;
- critères secondaires : Survie globale (OS), réponse pathologique majeure (mPR), réponse pathologique complète et sécurité du traitement.

L'essai a inclus environ 704 patients, répartis aléatoirement (1:1) dans deux groupes de traitement :

1. Groupe KEYTRUDA :

- traitement néoadjuvant : KEYTRUDA (200 mg IV toutes les 3 semaines [Qw3W] pendant 2 cycles) avant la chirurgie ;
- traitement adjuvant :
 - patients à haut risque : KEYTRUDA (200 mg IV Q3W pour 15 cycles) + radiothérapie standard avec cisplatine (100 mg/m² IV Q3W pour 3 cycles) ;
 - patients à faible risque : KEYTRUDA (200 mg IV Q3W pour 15 cycles) + radiothérapie standard sans cisplatine.

2. Groupe contrôle :

- aucune thérapie néoadjuvante avant la chirurgie ;
- traitement adjuvant :
 - patients à haut risque : radiothérapie standard avec cisplatine (100 mg/m² IV Q3W pour 3 cycles) ;
 - patients à faible risque : radiothérapie standard sans cisplatine.

KEYTRUDA est actuellement approuvé en monothérapie ou en association pour certains patients atteints de HNSCC métastatique ou récidivant non résécable aux États-Unis, en Europe, en Chine, au Japon et dans d'autres pays.

Implications et perspectives

L'essai KEYNOTE-689 est le premier essai de phase 3 démontrant une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie sans événement (EFS) dans un contexte périopératoire pour une immunothérapie anti-PD-1 dans le HNSCC localement avancé. Si ces résultats sont confirmés dans les analyses ultérieures, KEYTRUDA pourrait devenir un nouveau standard de traitement périopératoire pour les patients avec HNSCC localement avancé réséqué, modifiant potentiellement les recommandations thérapeutiques actuelles.

STEREO-POST-OP

M. LAPEYRE
J. BIAU

Michel LAPEYRE,
Julian BIAU

Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand

Contacts :

julian.biau@clermont.
unicancer.fr ;

michel.lapeyre@clermont.
unicancer.fr

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.

marges < 5 mm, marges incertaines ou estimées à risque en RCP [engainements périnerveux, etc.] sans indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

La radiothérapie stéréotaxique pourrait devenir la troisième option thérapeutique dans cette indication. Le schéma de l'étude est résumé ci-après :

L'ensemble des 90 patients prévus a déjà été inclus en août 2021. Nous remercions chaleureusement l'ensemble des investigateurs !

Les 1^{ers} résultats ont été abordés lors de cette réunion. L'âge médian était de 63 ans. Il y avait 82 % de cavité buccale et 61 % de pT2. Le contrôle local à 1 et 2 ans était respectivement de 93 % et 92 %. La survie globale à 1 an était de 93 % et de 89 % à 2 ans. Sur les 10 décès survenus, 3 seulement étaient dus au cancer traité. Il n'y a eu aucune toxicité aiguë de grade \geq 4. Il y a eu 85 % de mucite de grade 2-3 et 10 % de douleurs de grade 2-3. Il n'y a eu aucune toxicité tardive de grade 4-5. L'analyse plus fine des toxicités tardives qui semblent limitées est en cours.

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,

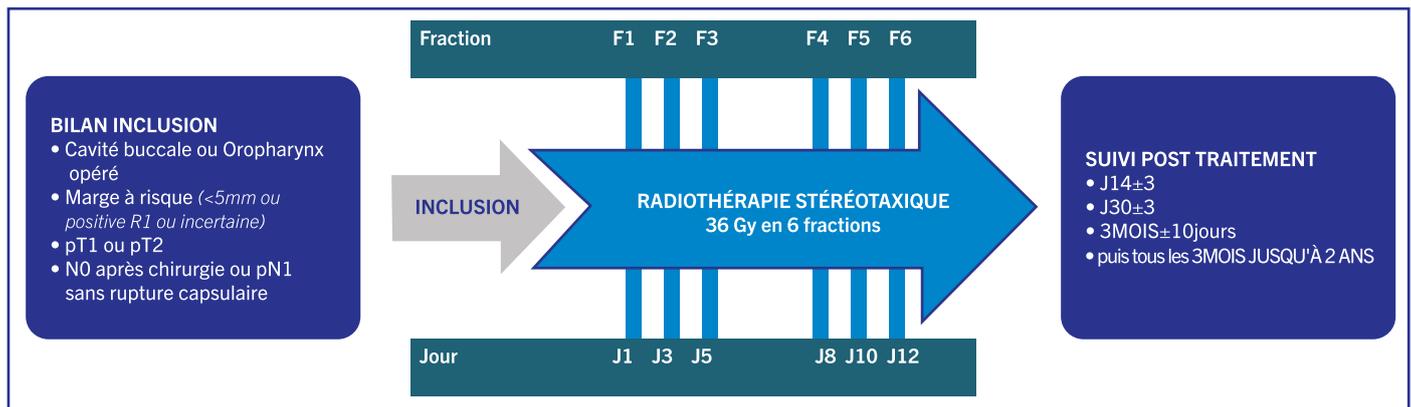


Figure 6 : schéma de l'essai STEREO POST-OP.

IMMUNEBOOST - HPV

H. MIRGHANI
P. BLANCHARD
C.EVEN

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

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

L'essai IMMUNEBOOST-HPV est un essai de phase II multicentrique randomisé, en ouvert, dont l'objectif est de démontrer que l'administration de nivolumab en néo adjuvant : 1) ne compromet pas la réalisation de la radio-chimiothérapie, qui est le traitement de référence, et 2) permet d'accroître la probabilité de guérison.

Les objectifs sont d'évaluer :

1) la tolérance (taux de patients pouvant recevoir les 2 perfusions de nivolumab à J1 et J15 +/-1j suivi d'une RT-CT à J30 -3/+7j sans interruption de RT > 7j, avec une dose de RT > 95 % de la dose théorique et une dose de CT > 200mg/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 ;
- maladie très avancée (T4NxM0, TxN3M0 et TxN2M0*) indépendamment du tabagisme ;
- maladie moins avancée T1-3N1M0 et T3N0M0 si tabagisme > 10 paquets-années (actif ou sévère).

Figure 7 : schéma de l'essai IMMUNEBOOST-HPV.

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 7) 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.

Concernant l'endpoint principal, celui-ci n'a pas été atteint puisque 4 patients (10 %) n'ont pas pu recevoir au moins 200mg/m² de cisplatine dans le bras expérimental contre 1 seul (5 %) dans le bras contrôle. Avec un suivi médian de 29.4 mois, il n'y avait aucune différence de PFS ou d'OS entre les 2 bras.

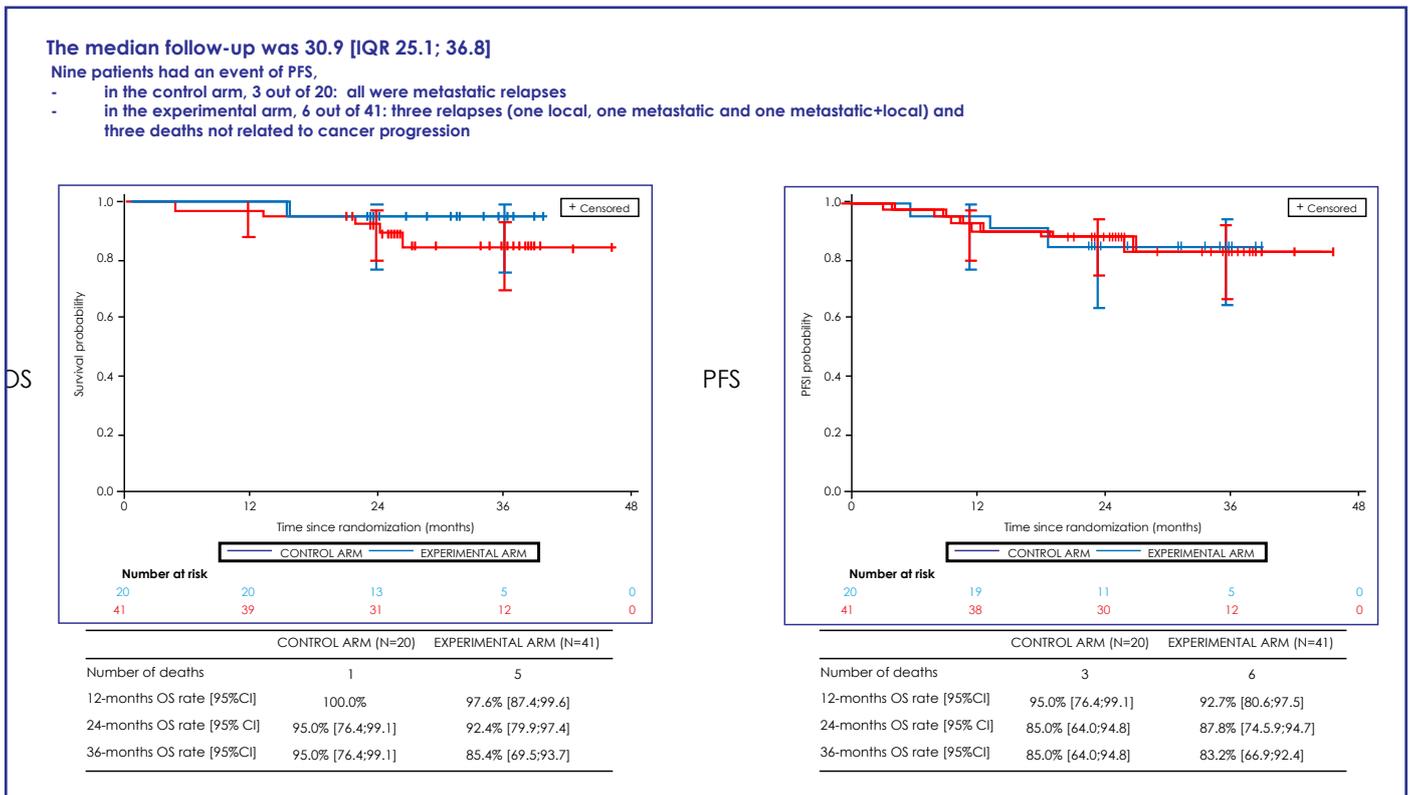
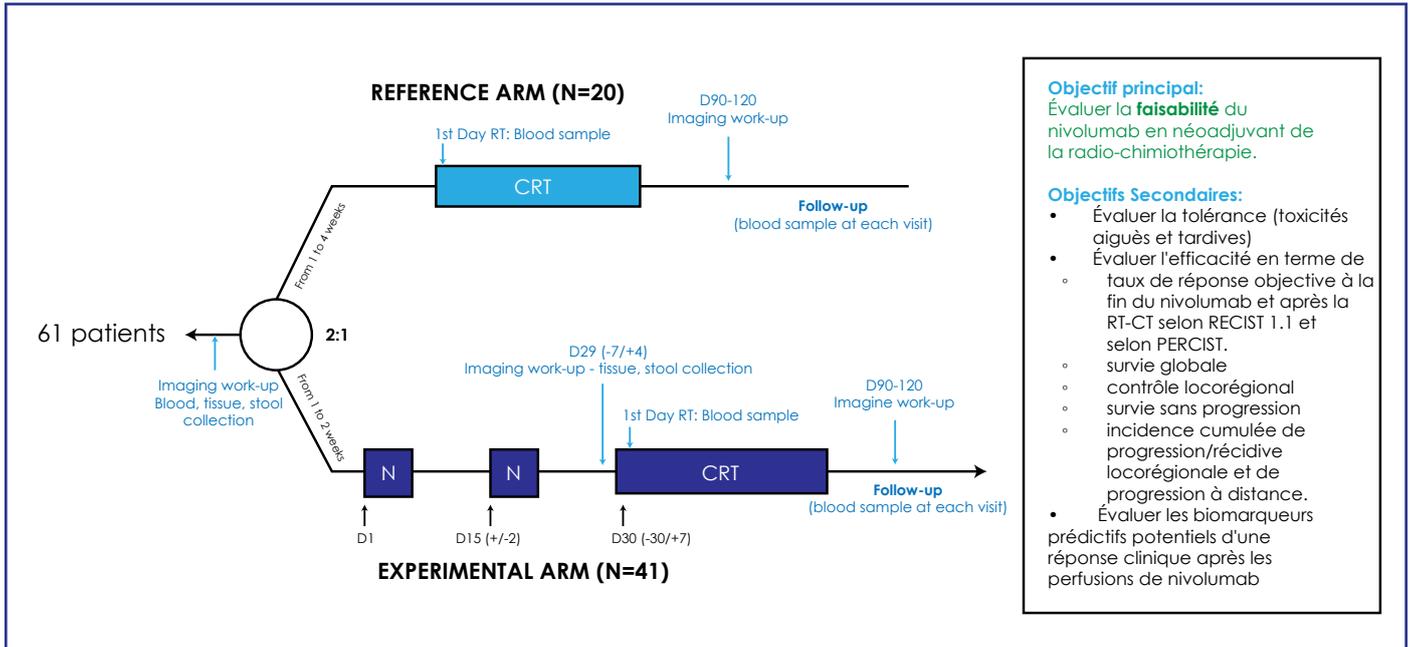


Figure 8 : PFS et OS dans l'étude IMMUNEBOOST-HPV.

ÉTUDE SALTORL

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

Yoann POINTREAU
Oncologie Radiothérapie
ILC-Institut inter-régional de
Cancérologie-Centre
Jean Bernard Clinique
Victor Hugo - 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 radio-
thérapie, Centre de
Cancérologie Henry S.
Kaplan - CHRU de Tours.

Olivier MALARD
Chirurgie Cervico-
Faciale CHU Nantes.

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 récidence, 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.

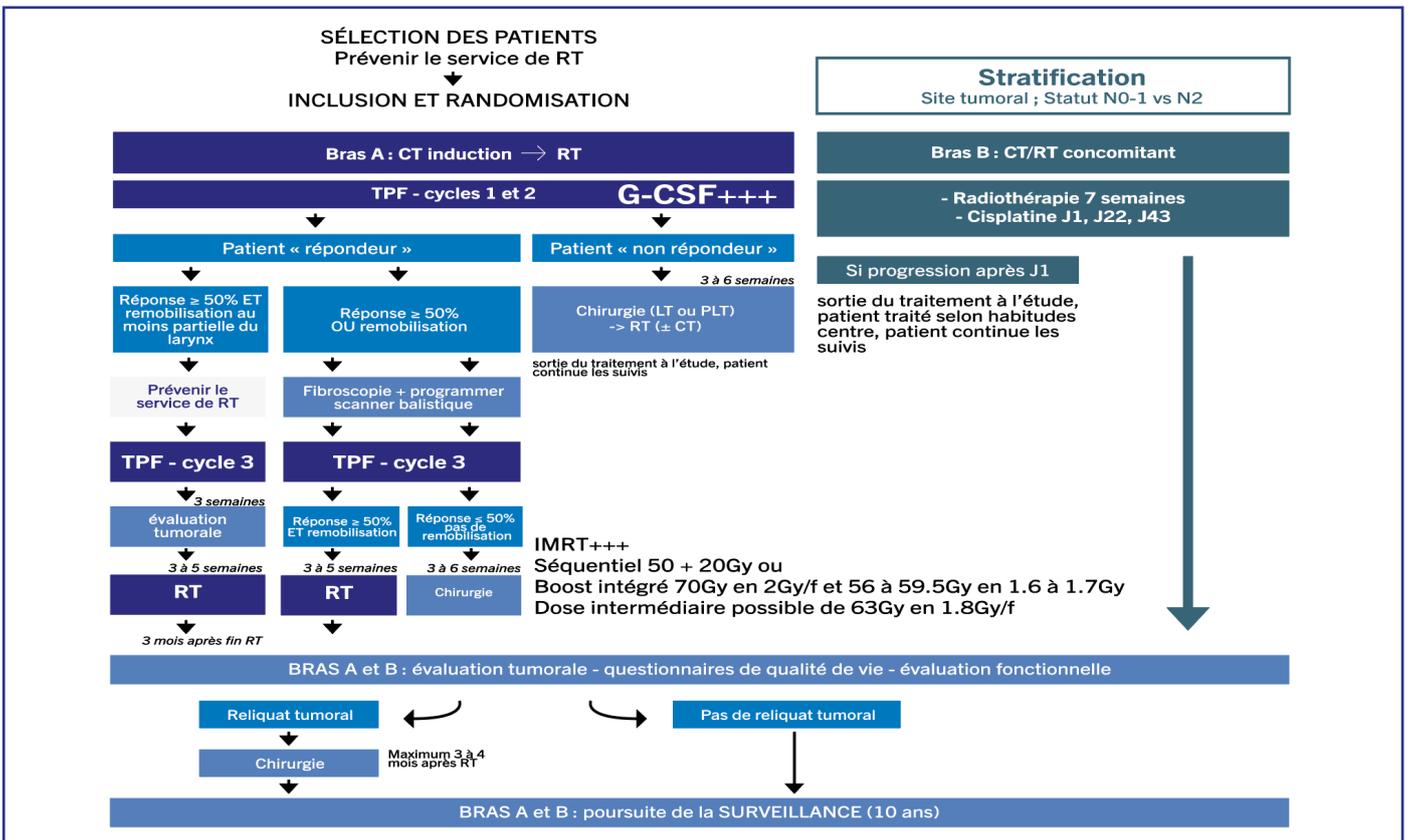
La radiothérapie est imposée en modulation d'intensité avec possibilité d'un traitement séquentiel (50 + 20 Gy) ou avec boost intégré (70 Gy en 2 Gy/f et 56 à 59,5 Gy en 1,6 à 1,7 Gy) et possibilité d'un niveau de dose intermédiaire (63 Gy en 1,8 Gy/f).

Le schéma est présenté **figure 9**.

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 9 : schéma de l'essai SALTORL.



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

CURVE

A. BOZEC

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

CURVE est une étude prospective multicentrique randomisée comparant la reconstruction mandibulaire (RM) par lambeau libre de fibula avec ou sans planification virtuelle préopératoire (PVP) chez les patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx.

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

spécifiques : PSS-HN, DHI, SHI, statut dentaire, etc.), morphologiques (comparaisons scanner 3D pré- et post-op) et esthétiques (EVA).

Les principaux critères d'inclusion sont : cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx non prétraité ou récidivant, chirurgie oncologique comprenant une mandibulectomie segmentaire, RM par lambeau libre de fibula nécessitant au moins une ostéotomie intermédiaire (2 fragments). Les patients sont randomisés en 2 groupes avec un ratio de 1/1 : bras expérimental (RM avec PVP) et bras standard (RM sans PVP).

L'étude a débuté en avril 2021 et 9 centres ont été ouverts aux inclusions. L'ensemble des 132 patients ont été inclus.

AdCC

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

Utilisation d'ADC dans les CAK

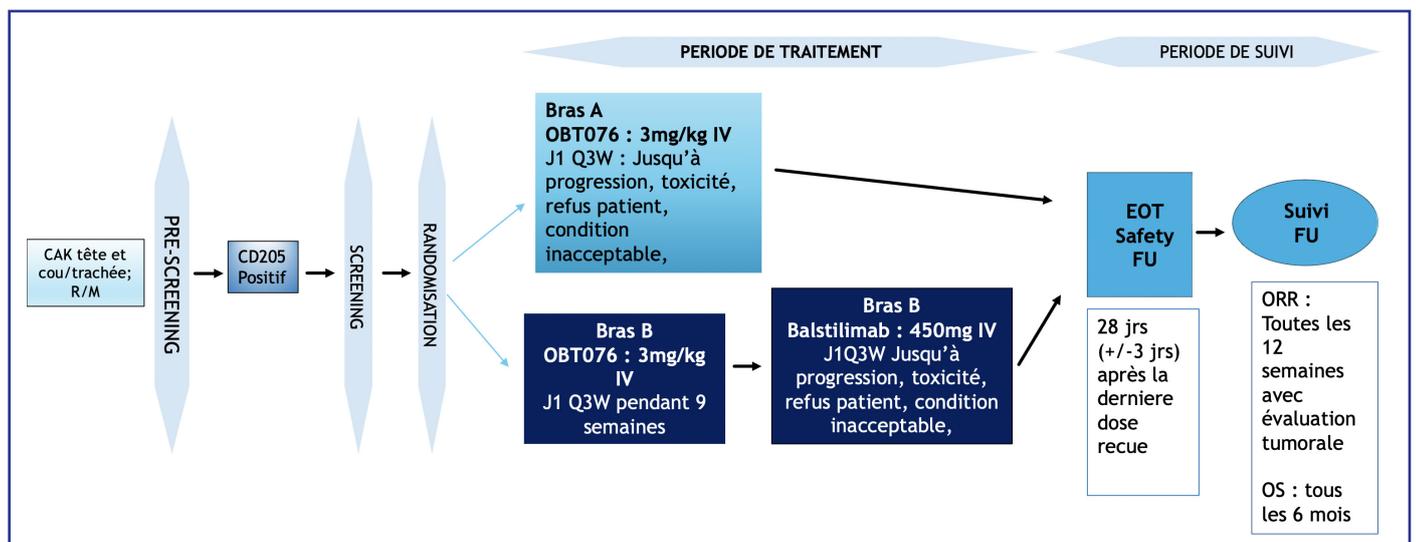
Il s'agit d'un essai de phase Ib portant sur l'administration d'OBT076 seul ou d'OBT076 suivi par balstilimab chez les patients présentant un carcinome adénoïde kystique (CAK), en rechute ou métastatique, de la tête et du cou.

une expression plus importante et plus élevée de CD205 dans les CAKs 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. OBT076 reconnaît spécifiquement CD205 et libère l'agent toxique DM4.

Figure 10 : 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. En juin 2024, 24 patients avaient été randomisés. Le 15/05/2024, l'IDSMC a décidé d'une interruption des inclusions faisant suite à des problèmes de neutropénies fébriles, de sepsis et de réaction à la perfusion.

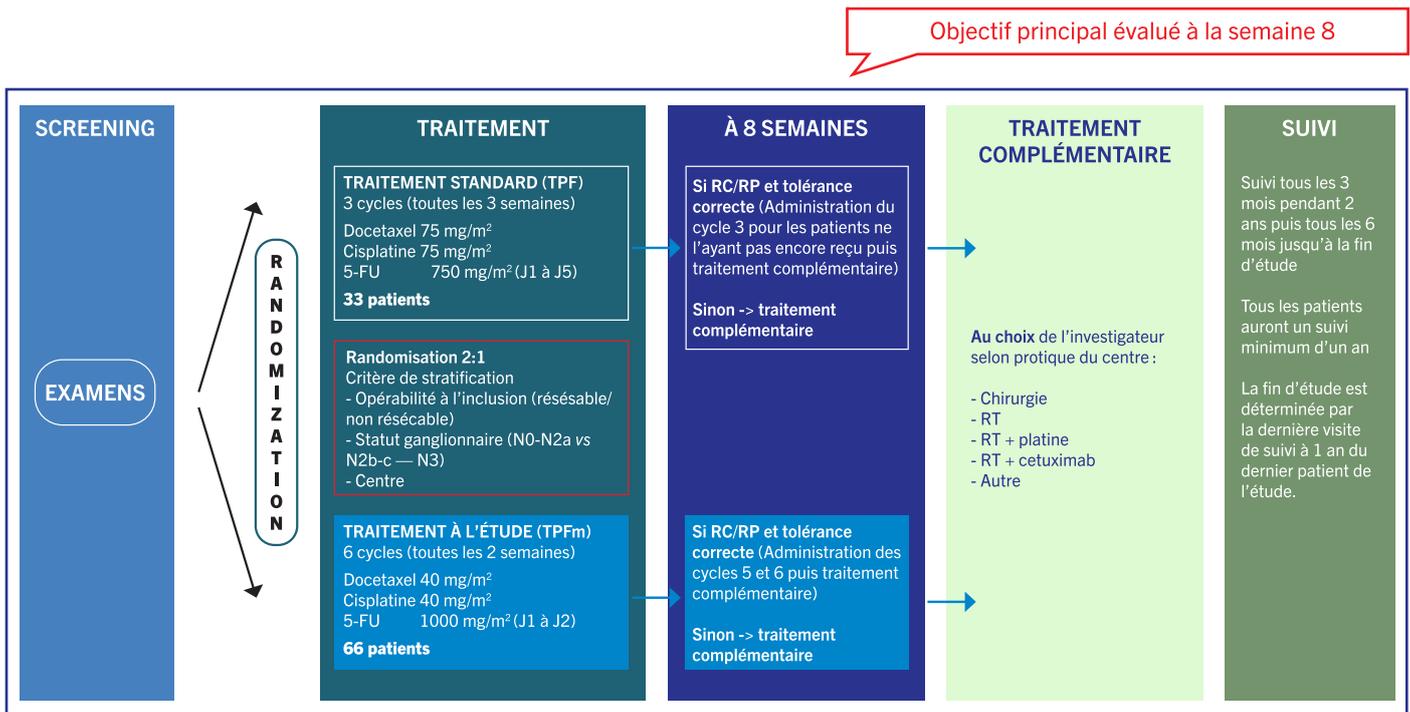


J. FAYETTE

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

Le TPF modifié en induction

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.



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.

Les taux de réponse objective étaient similaires entre les deux bras : 76,7 % pour le TPF vs 75,4 % pour le TPFm. Le taux de réponse complète était cependant plus important dans le bras TPF avec 47,8 % vs 21,7 % pour le TPFm. Le TPFm était cependant nettement moins toxique avec 5,9 % des patients avec au moins un AE ≥ 4 vs 48,5 % pour le TPF.

Figure 11 : schéma de l'étude TPFm.

Julian BIAU

Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand.

Contacts :

Julian.BIAU@clermont.
unicancer.fr

Rappel : arrêt des essais avec xevinapant

TRILYNX

Trilynx était un essai de phase III multicentrique, international randomisé comparant la chimio-radiothérapie avec cisplatine associée ou non au xevinapant dans les tumeurs localement avancées. Les inclusions ont été terminées en juin 2023. Cet essai de phase 3 faisait suite à l'étude de phase 2 randomisée qui avait un schéma

relativement similaire. Les résultats étaient attendus à l'ASCO 2024... Puis à l'ESMO 2024... Et ne sont finalement pas encore publiés... Tous les PI ont reçu un mail dans l'été signifiant la fin de l'essai pour non-efficacité. Toutes les analyses sont en cours pour essayer de mieux comprendre les raisons de cet échec.

XXL

Il s'agissait d'une étude de phase III de grande ampleur d'enregistrement qui testait, 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. Les premiers patients ont été inclus début 2024. Malheureusement devant les résultats négatifs de

l'essai TRILYNX, il a été décidé de stopper définitivement cet essai qui était le seul ouvert au GORTEC pour les CETEC localement avancés. Au-delà de la déception de la communauté médicale, c'est également un gros coup dur pour les finances du GORTEC puisque cet essai assurait une bonne partie du financement de la structure pour les années à venir.

XRyVISION

Il s'agissait d'une étude de phase III de grande ampleur d'enregistrement qui testait 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. Pour les mêmes raisons que pour l'étude XXL, il a été décidé de stopper prématurément cet essai.

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

SANTAL

FR. FERRAND
J. THARIAT

SANTAL. Radiothérapie +/- cisplatine dans les tumeurs ORL rares

François Régis FERRAND
Oncologie médicale
Institut Gustave
Roussy - Villejuif
**Contacts : francoisre-
gifferrand@gmail.com**

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

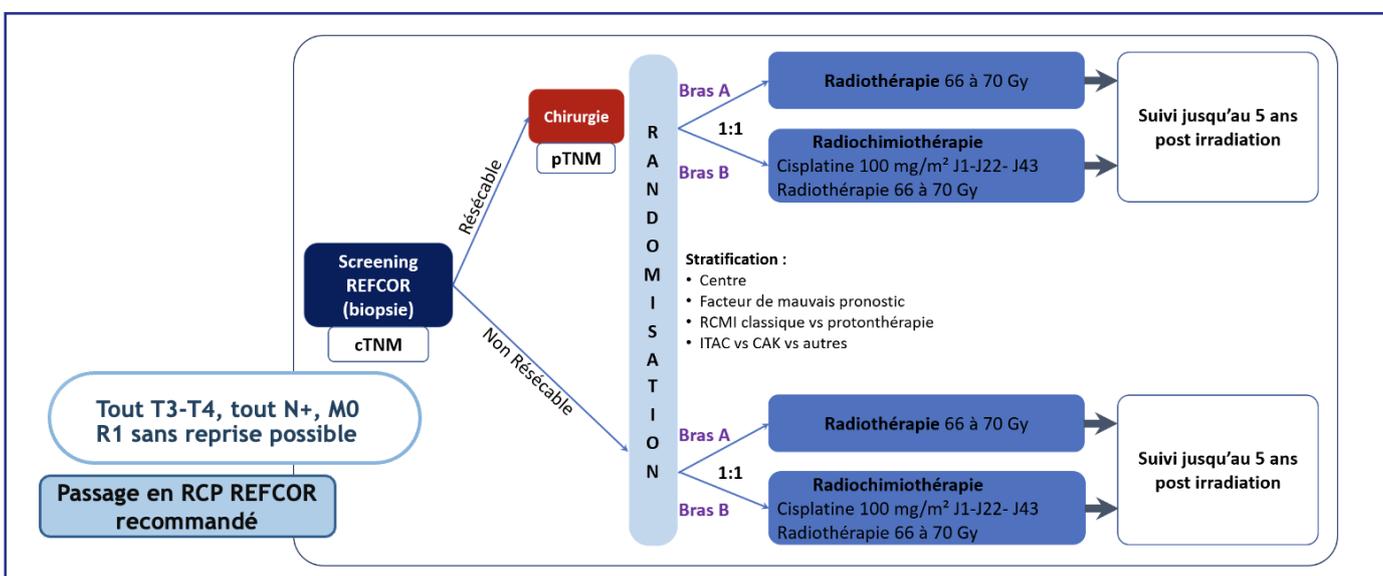
SANTAL est un essai de phase III, randomisé, international du REFCOR et de l'Intergroupe ORL, promu par le GORTEC, soutenu par l'INCa – IRCI (*International Rare Cancer Initiative*) et Corasso (association de patients) pour des tumeurs ORL "rares", les carcinomes (non épidermoïdes) des sinus et glandes salivaires.

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).

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).

Figure 12 : schéma de l'essai SANTAL.



RECRUTEMENT

Statut au 1^{er} décembre 2024
302 patients inclus dont **279 opérés**



292 patients opérés attendus
→ **13 patients à inclure**

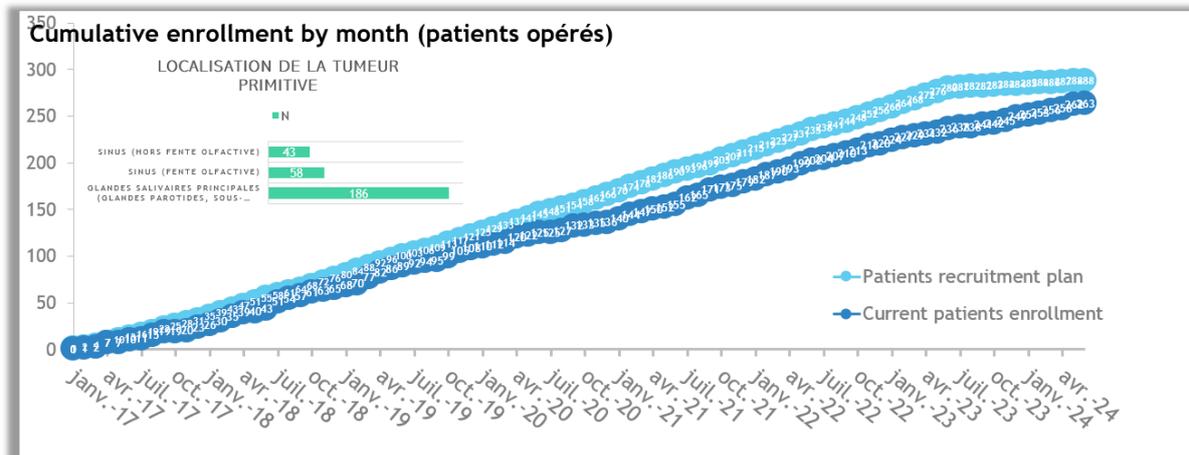


Figure 13 : inclusions de l'étude SANTAL.

ADJORL1

J. GUERLAIN

L'immunothérapie en adjuvant après chirurgie de rattrapage

Joanne GUERLAIN,
Institut 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 1 bis), et la cohorte 2 qui inclura 70 patients qui recevront une bithérapie nivolumab + ipilimumab (dont 15 récurrences précoces correspondant à la cohorte 2 bis).

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la toxicité, de la survie globale et de la qualité de vie. La survie sans récurrence à 2 ans sera aussi évaluée dans les sous-groupes déterminés par l'expression de PDL1 et par l'immunoscore, un test basé sur le type et la localisation des lymphocytes infiltrant la tumeur.

Les critères d'inclusion sont :

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

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

Les inclusions de la cohorte 1 se sont terminées en mars 2020 et celles de la cohorte 1 bis 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 à la suite des résultats de l'analyse de futilité de la cohorte 1 qui a retrouvé une efficacité et l'absence de perte de chance ; et suite aux données de safety de la CA209651 (nivolumab + ipilimumab vs Extreme en première ligne). En juin 2024, 55 patients sur les 55 attendus ont été inclus dans la cohorte 2 qui est alors fermée. Pour la cohorte 2 bis, 10 patients sont inclus sur les 15 attendus.

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^{er} ligne de cancers ORL métastatiques ou récidivants inéligibles au cisplatine.

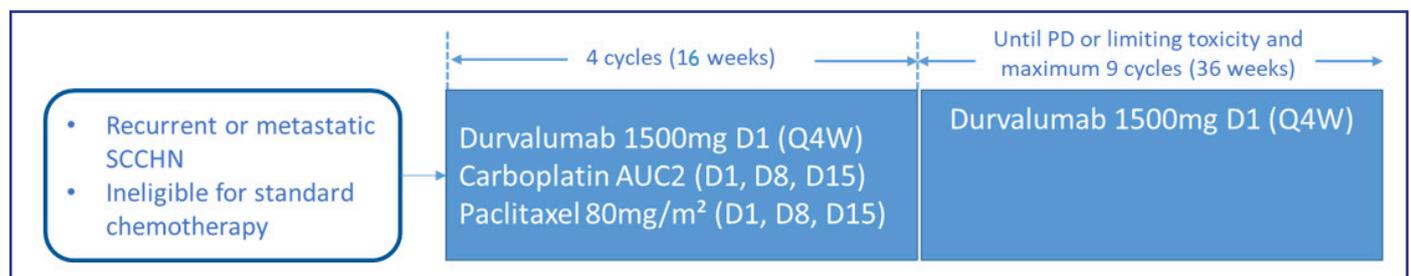
Population cible : L1, non éligibles au platine : > 70 ans ou clairance entre 30 et 60 ml/min ou comorbidité sévère. Deux cohortes : les PS 0-1 et les PS2.

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 terminé en mars 2021. Le critère principal a été atteint en mars 2022. En mars 2023, le recrutement était terminé dans la cohorte 2.

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

Figure 14 : schéma de l'étude FRAIL IMMUNE.



► 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-IMUNE méritent d'être confirmés dans une phase III comparative

Figure 15 : résultats de la cohorte A de FRAIL IMMUNE.

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 en raison de l'absence de signal de toxicité observé dans la cohorte 1 et des résultats prometteurs.

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^e 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 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.

Philippe GORPHE

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

Contacts :

**Philippe.gorphe@
gustaveroussy.fr**

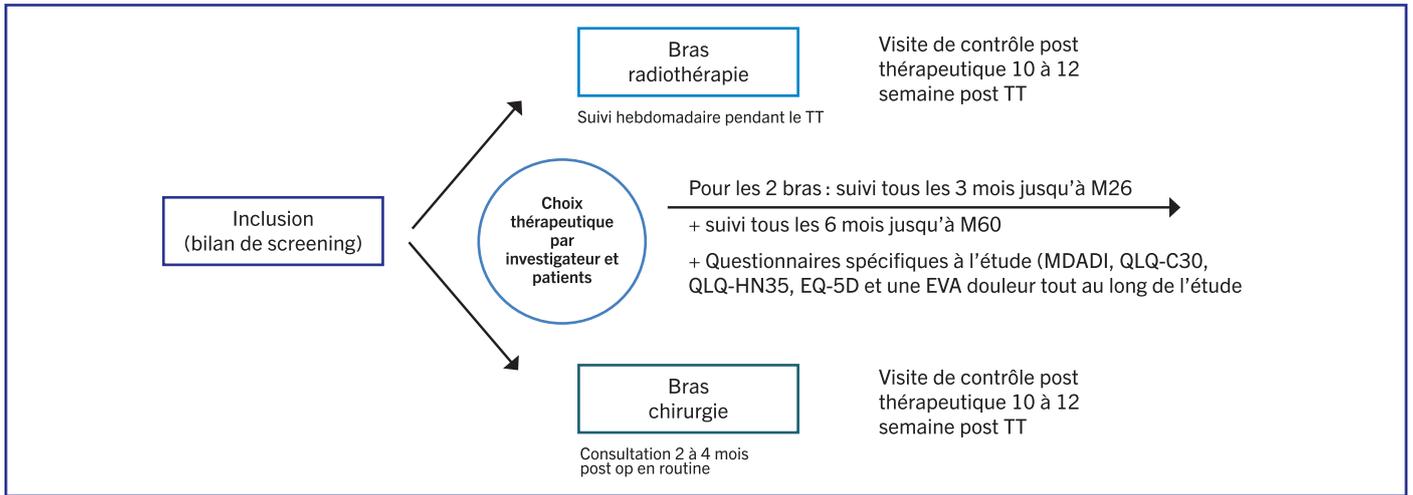


Figure 16 : schéma de l'étude TORPHYNX.

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 décembre 2024, 73 patients avaient été inclus.

Haïtham 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

PATHOS

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

Déflation thérapeutique en postopératoire des cancers HPV+

L'essai PATHOS (NCT02215265) est une étude de phase III, multicentrique, dont l'objectif est de démontrer que la déflation des traitements post-opératoires permet d'améliorer la qualité de vie (déglutition) tout en maintenant de bons résultats oncologiques (figure 18). Mille cent quarante-huit patients seront inclus en Europe dont 170 en France sur une période de 3 ans (financement assuré par un PHRC-K obtenu en 2018). L'essai est ouvert au Royaume-Uni depuis 2015. L'objectif principal est composite : démontrer que la déflation

des traitements adjuvants n'altère pas la survie globale (non-infériorité en survie globale) et améliore les résultats fonctionnels (supériorité au MDADI score, radiocinéma de la déglutition, et questionnaires EORTC QLQ C30 et HN35). Les principaux critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16-positif et ADN HPV-positif (ISH ou PCR) ; de stade T1-3, N0-2b*, M0 ; accessible à une chirurgie de première intention par voie trans-orale (selon TNM -7, * les patients N2b avec un tabagisme actif dans les 6 mois précédant le diagnostic ne peuvent être inclus).

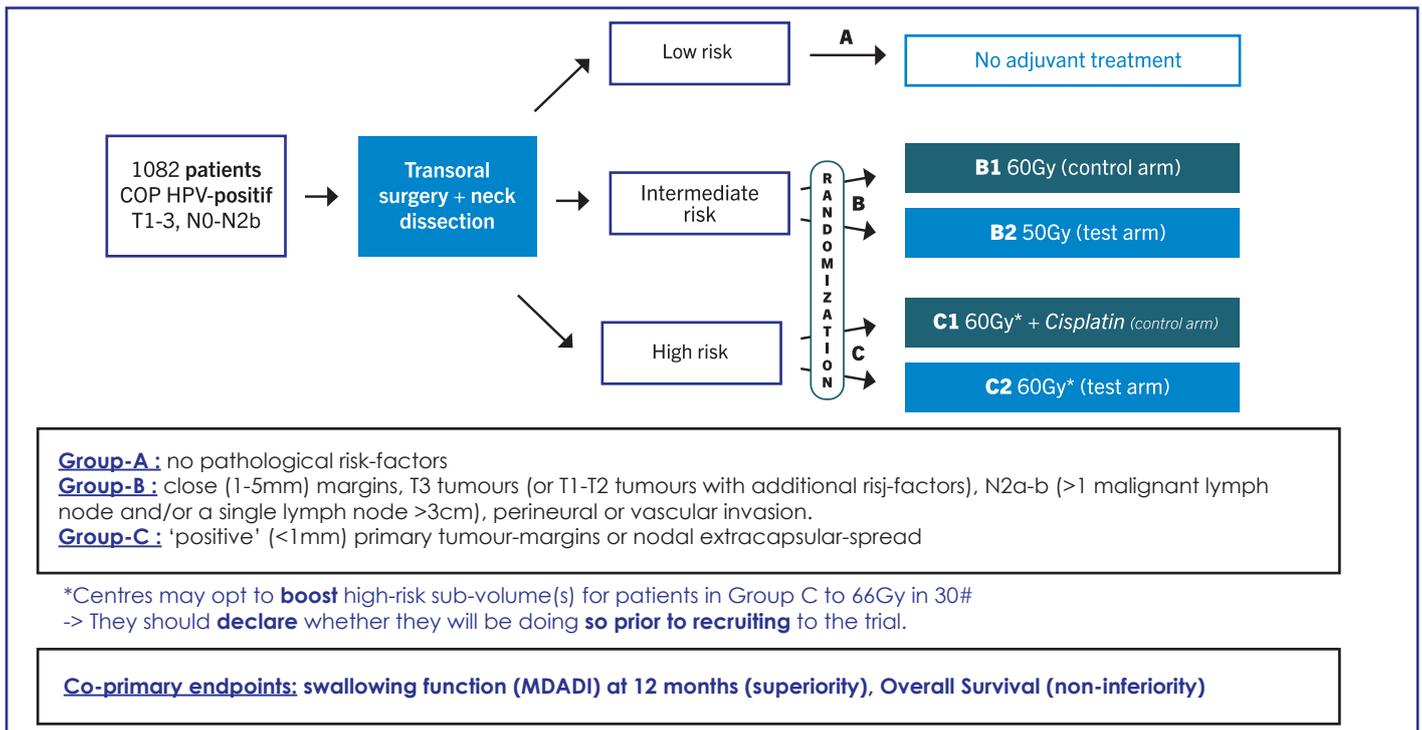


Figure 17 : schéma de l'étude PATHOS.

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

Un total de 70 patients étaient randomisés en France en juin 2024, sur un total de près de 600 randomisés au total au niveau international.

Caroline EVEN

Institut Gustave Roussy, Paris.

Département d'oncologie médicale- Institut Gustave Roussy, Villejuif

Contact : caroline.even@gustaveroussy.fr

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)

SURVEILLE HPV

H. MIRGHANI, P. BLANCHARD

Haïtham 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

L'étude SURVEILLE-HPV est un essai clinique randomisé de phase 2, multicentrique et national, visant à évaluer l'ADN tumoral circulant (ADNtc) d'HPV comme biomarqueur de surveillance des récurrences chez les patients atteints de cancer oropharyngé (COP) HPV-induit. Coordonnée par Haïtham Mirghani et Pierre Blanchard, cette étude ambitionne de redéfinir les stratégies de suivi post-thérapeutique afin d'améliorer la détection précoce des rechutes tout en réduisant la charge des visites médicales.

Justification et Objectifs

Actuellement, près de 80 % des patients avec un COP HPV+ ne présentent aucune rechute après traitement, mais le suivi standard reste lourd et peu efficace. En France, la SFORL recommande 16 consultations sur 5 ans, alors que la majorité des récurrences sont diagnostiquées sur l'apparition de symptômes avancés, réduisant ainsi les chances de traitement curatif. L'ADNtc d'HPV pourrait permettre une surveillance plus efficace et ciblée.

L'objectif principal est d'estimer la valeur prédictive négative (VPN) de l'ADNtc HPV à 2 ans, avec un objectif de 91-97 % de VPN. L'étude analysera également la VPN et la valeur prédictive positive (VPP) à 3 et 5 ans, le délai de

détection des récurrences, ainsi que l'impact économique et organisationnel d'un suivi basé sur l'ADNtc HPV.

Méthodologie et schéma de l'étude

L'étude inclura 330 patients (165 par bras), suivis pendant 5,5 ans après inclusion sur 20 centres. Les patients doivent avoir un COP p16+, traité à visée curative avec une réponse complète confirmée par imagerie et ADNtc HPV. Les patients sont randomisés en deux groupes :

1. suivi standard avec visites régulières ;
 2. suivi basé sur l'ADNtc HPV (analyse centralisée par PCR digitale en gouttelettes à HEGP, Paris).
- Une analyse intermédiaire sera menée après 57 patients suivis pendant 2,5 ans.

Perspectives et Impact Clinique

L'étude SURVEILLE-HPV pourrait révolutionner la surveillance post-traitement des COP HPV+, en détectant les récurrences plus précocement, en réduisant le nombre de visites inutiles, et en optimisant les ressources médicales.

Si les résultats sont positifs, ce biomarqueur pourrait être intégré aux recommandations internationales, favorisant une prise en charge plus efficace et mieux adaptée aux patients HPV+.

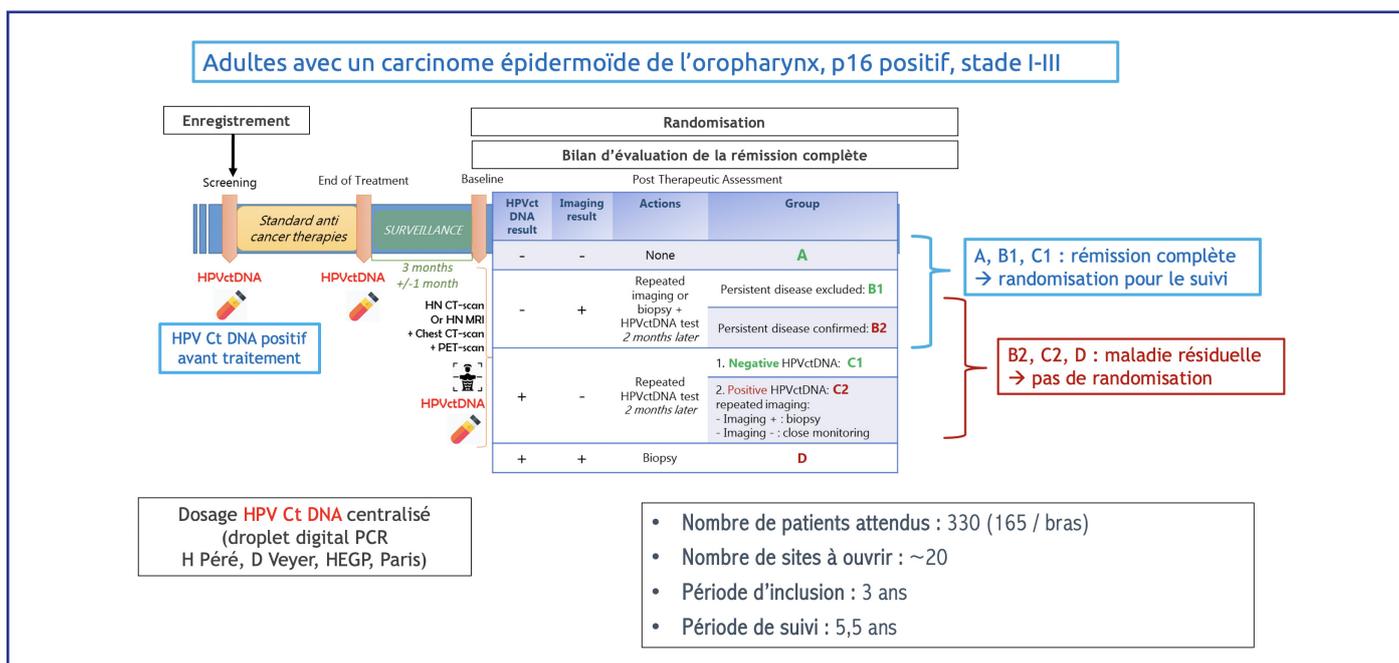


Figure 18 : population de l'étude SURVEILLE HPV.

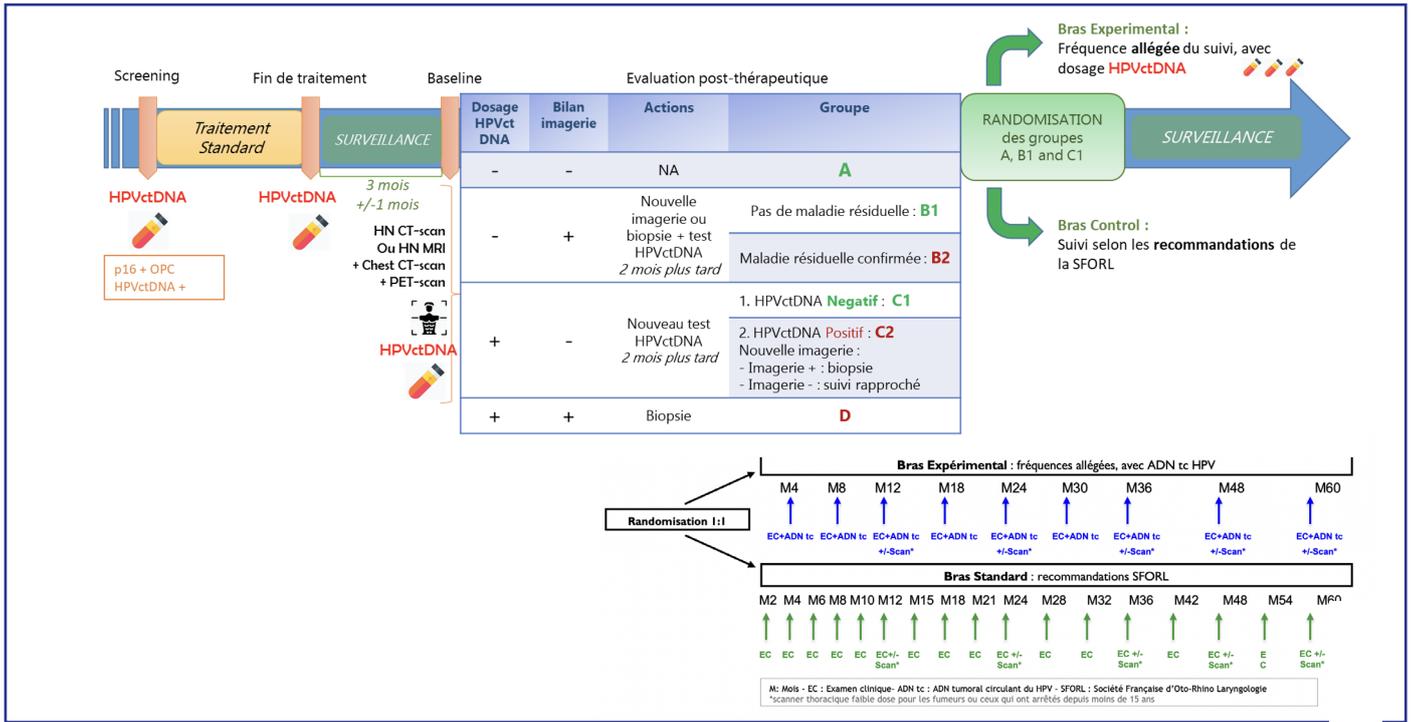


Figure 19 : schéma de l'étude SURVEILLE HPV.

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

PEMBRO META RT

Y. TAO

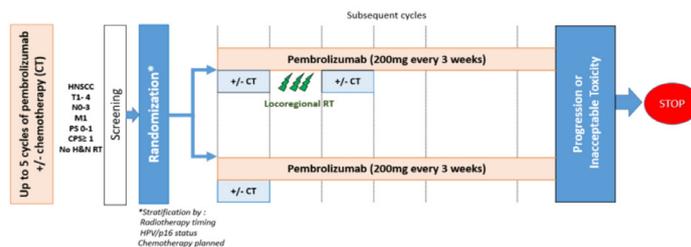
Figure 20 : nouveau schéma de l'étude PEMBRO META RT.

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.

En effet au départ, les patients étaient randomisés dès le début de leur prise en charge. Un nouvel amendement permet maintenant de randomiser les patients après l'initiation du traitement systémique, avant le 6^e cycle cependant. La radiothérapie peut être initiée jusqu'à un maximum de 4 semaines après la fin du 6^e cycle.

Le schéma a été modifié afin de favoriser les inclusions.

- Design: Phase 3 → 2
- Nb of patient : 148 → 102
- New design :
 - Patient can now be randomized after initiation of systemic treatment (before the 6th cycle)
 - Radiotherapy can be initiated up to a maximum of 4 weeks after the 6th cycle



RoboCUP

V. BASTIT, J. THARIAT

Cet essai de phase II vise à améliorer la détection des cancers de la tête et du cou sans porte d'entrée apparente, aussi appelés CUP (*Carcinoma of Unknown Primary*). Ces cancers représentent environ 4 % des cancers ORL, et posent des défis spécifiques puisqu'ils ne sont pas inclus dans la plupart des essais cliniques en raison de l'absence de tumeur primaire identifiable.

Actuellement, les patients atteints de CUP subissent souvent une irradiation large, qui inclut plusieurs sites possibles d'origine tumorale. Cela entraîne une toxicité accrue en raison des volumes irradiés importants. L'essai RoboCUP propose une approche plus ciblée, grâce à l'utilisation d'une mucosectomie bilatérale de la base de la langue assistée par robot ou laser, en complément d'une amygdaléctomie.

Les données préliminaires indiquent qu'environ 40 % à 60 % des cancers primitifs sont détectés après un bilan exhaustif (TDM, PET-Scan, fibroscopie, amygdaléctomie). Cependant, avec la mucosectomie de la base de la langue, le taux de détection pourrait atteindre jusqu'à 80 %. Cette amélioration significative permettrait de réduire les volumes irradiés, en concentrant le traitement sur l'oropharynx plutôt que sur des zones multiples.

L'objectif principal de l'essai est de déterminer la proportion de détection de cancers primitifs à partir de pièces histologiques après la mucosectomie, et ainsi d'évaluer l'efficacité de cette approche dans le cadre des CUP.

Le protocole prévoit d'inclure 72 patients au total, répartis en deux groupes (avec et sans mucosectomie), afin de comparer les résultats. Les patients seront recrutés dans six centres en France, incluant notamment ceux de Caen, Rouen et Amiens.

Le design de l'étude repose sur un modèle de Fleming, avec une puissance de 80 % et un seuil d'efficacité fixé à 80 % de détection sur les pièces histologiques pour que la technique soit considérée comme acceptable. Si les résultats sont concluants, cette stratégie pourrait transformer la manière dont sont pris en charge les patients atteints de cancers de la tête et du cou sans tumeur primaire visible, réduisant ainsi la toxicité des traitements tout en augmentant l'efficacité de la radiothérapie.

Le financement de l'étude est assuré par le PHRC-I à hauteur de 160 000 €, et les responsables de l'essai, le Pr J. Thariat (Radiothérapeute au Centre Baclesse de Caen) et le Dr V. Bastit (ORL CCF au CHU de Caen), sont ouverts à la collaboration d'autres centres pour augmenter la portée de cette recherche.

En conclusion, RoboCUP est une initiative unique dans le domaine des CUP, sans essai concurrentiel à ce jour. Si cette étude aboutit, elle pourrait non seulement améliorer le diagnostic des cancers ORL sans porte d'entrée, mais aussi permettre des traitements plus précis, réduisant ainsi les effets secondaires pour les patients.

Vianney BASTIT
ORL-CCF
CHU de Caen
Contact : bastit-v@chu-caen.fr

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

OSKAR

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 récurrence ou métastatique. 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 (anti-PD1 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 décrira 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^{re} ligne et des traitements reçus en 2^e 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, Villejuif.

Dr Yoann POINTREAU : Oncologue radiothérapeute - ILC - Centre Jean Bernard, Le Mans.

Julia BONASTRE : Economiste de la santé - Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Dr Anne AUPERIN : Méthodologiste, épidémiologiste - Institut Gustave Roussy, Villejuif.

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

Caroline EVEN
Département
d'oncologie médi-
cale - Institut Gustave
Roussy, Villejuif
Contact : caroline.even@gustaveroussy.fr

Caroline EVEN
 Département
 d'oncologie médi-
 cale- Institut Gustave
 Roussy, Villejuif
**Contact : caroline.
 even@gustaveroussy.fr**

Christian BOREL
 Oncologie médicale
 ICANS Strasbourg
**Contact :
 c.borel@icans.eu**

Anne AUPERIN
 Statisticienne
 Institut Gustave Roussy
**Contact :
 anne.auperin@
 gustaveroussy.fr**

Adeline PECHERY
 Cheffe de projet
 GORTEC
**Contact : adeline.
 pechery@gortec.fr**

TATIANA

**C.EVEN,
 C.BOREL,
 A.AUPERIN,
 A.PECHERY,
 J.BOURHIS**

L'étude TATIANA est un essai de phase II visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du schéma TPEX suivi d'un entretien associant avelumab et cetuximab en première ligne, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique (SCCHN R/M).

Justification et Objectifs

Le pembrolizumab, seul ou en association avec platine + 5FU, a montré une amélioration de la survie globale (OS) dans le SCCHN R/M chez les patients CPS ≥1. Cependant, le taux de réponse objective (ORR) reste faible (23 % pour CPS ≥ 20 et 19 % pour CPS ≥1), et 40 % des patients présentent une progression tumorale précoce.

Le schéma TPEX (docétaxel, cisplatine ou carboplatine, et cetuximab) a démontré une OS médiane de 14,5 mois avec moins de toxicités sévères que le protocole EXTREME. De plus, 20 % des patients TPEX ont reçu une immunothérapie de rattrapage, avec une OS atteignant 18 mois. Cela suggère une synergie potentielle entre TPEX et une inhibition précoce de PD-1/PD-L1 avant progression.

Méthodologie et Critères d'Inclusion

L'essai inclura 70 patients avec un SCCHN R/M confirmé histologiquement, non accessible à un traitement local curatif.

Les critères d'inclusion incluent :

- expression PD-L1 CPS ≥1 ;
- statut ECOG ≤1 ;
- aucune contre-indication aux agents du protocole

(cisplatine/carboplatine, docétaxel, cetuximab, avelumab) ;

- présence d'une maladie mesurable (RECIST 1.1).

Les patients sont exclus s'ils ont :

- reçu une chimiothérapie systémique antérieure pour SCCHN R/M (sauf multimodal avant progression depuis plus de 6 mois) ;
- un SCCHN nasopharyngé, un carcinome épidermoïde inconnu HPV négatif ou une histologie non-squameuse ;
- déjà reçu un traitement anti-PD1, anti-PDL1 ou anti-EGFR récent (<6 mois).

Protocole de l'étude :

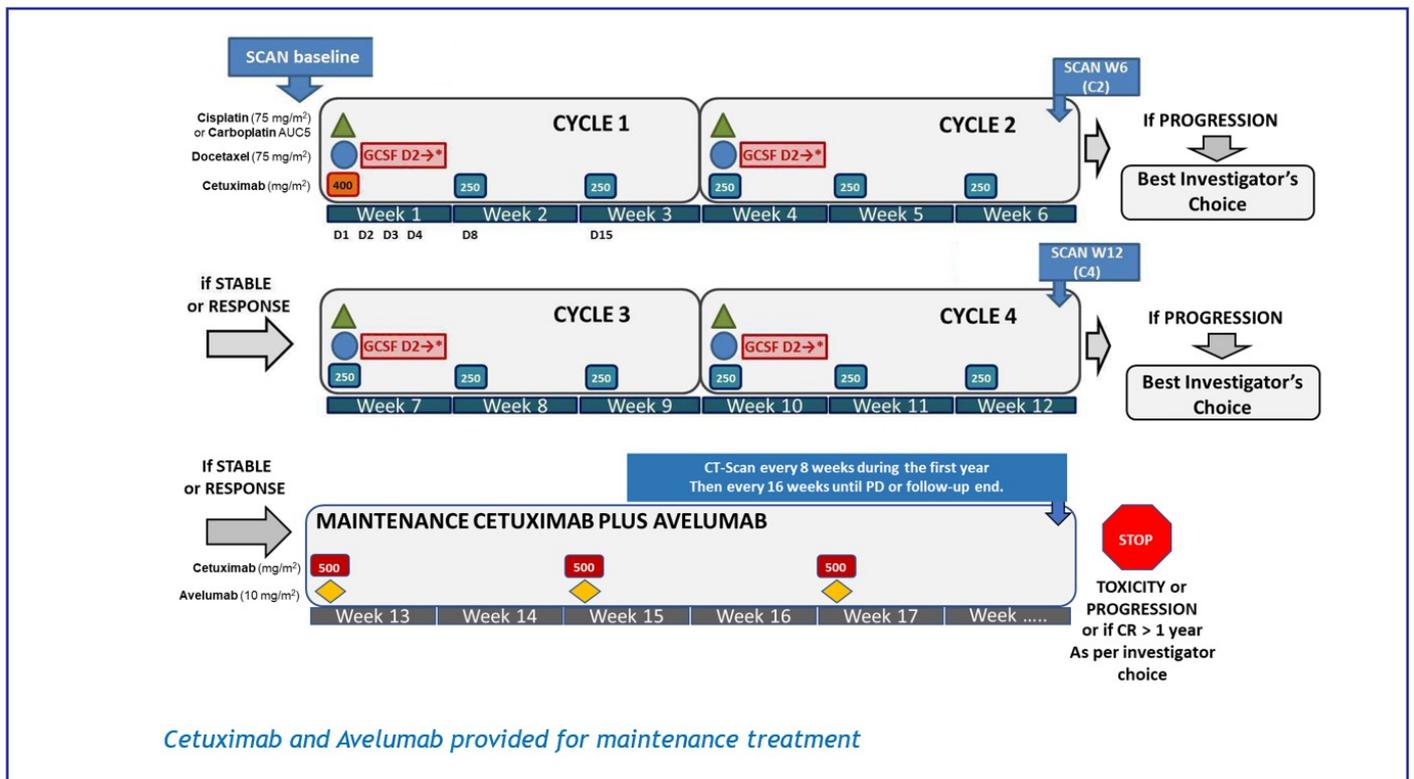
- phase d'induction : TPEX pendant 12 semaines ;
- phase d'entretien : Association avelumab (anti-PD-L1) + cetuximab ;
- suivi : jusqu'à 36 mois.

Si cisplatine est contre-indiqué, il peut être remplacé par carboplatine (AUC5, max 750 mg).

Design statistique et analyse :

- hypothèse nulle : OS médiane 13 mois ;
- hypothèse alternative : OS médiane 20 mois ;
- taille requise : 70 patients (7 patients/mois) ;
- analyse principale après 32 mois (20 mois après la dernière inclusion).

Figure 21 : schéma de l'étude TATIANA.



Perspectives et Impact Clinique

L'étude TATIANA explore une stratégie thérapeutique novatrice, intégrant précocement l'immunothérapie anti-PD-L1 (avelumab) après TPEX pour optimiser la réponse tumorale et prolonger la survie.

Si les résultats confirment l'hypothèse d'une synergie entre chimiothérapie et immunothérapie, cela pourrait

modifier l'approche standard en première ligne du SCCHN R/M et ouvrir la voie à de nouveaux protocoles intégrant des inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires dès la phase d'entretien.

Les résultats attendus permettront de déterminer si ce schéma combiné peut devenir une alternative plus efficace et mieux tolérée au traitement standard.

OPTIFLAP

une étude de phase III sur l'épargne des lambeaux en radiothérapie postopératoire des cancers de la cavité buccale

L'étude OPTIFLAP, coordonnée par le Pr Juliette Thariat, est un essai randomisé de phase III visant à évaluer la désescalade de l'irradiation des lambeaux en radiothérapie postopératoire chez les patients atteints de cancer de la cavité buccale. L'objectif est de déterminer si l'épargne du lambeau permet d'obtenir un contrôle loco-régional équivalent à la radiothérapie standard, tout en réduisant la toxicité.

Contexte et justification

Dans 80 % des cas, les patients atteints d'un cancer de la cavité buccale et nécessitant une radiothérapie postopératoire ont bénéficié d'une reconstruction par lambeau. Cependant, le rôle exact du lambeau dans le risque de récurrence tumorale reste incertain : est-il une zone à risque ou simplement une zone passive où les récurrences apparaissent plutôt à la jonction avec les tissus natifs ?

Les recommandations actuelles de radiothérapie postopératoire ne prennent pas en compte la présence d'un lambeau, conduisant potentiellement à une irradiation excessive de tissus qui pourraient être épargnés sans impact oncologique.

Objectifs de l'étude

- **Objectif principal** : démontrer que l'épargne du lambeau ne compromet pas le contrôle loco-régional à 2 ans par rapport à l'irradiation standard.
- **Objectifs secondaires** :
 - comparer les toxicités ORL à 5 ans et les complications spécifiques des lambeaux.
 - analyser la survie sans rechute locorégionale, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) ;
 - évaluer la qualité de vie des patients ;
 - étudier les relations entre les doses reçues par le lambeau et les résultats ; fonctionnels/toxicités (radiomique et NTCP) ;
 - étudier la radiosensibilité des tissus sains via des prélèvements sanguins et salivaires ;
 - évaluation médico-économique et impact sur la compréhension de la voix (dans certains centres).

Schéma et critères d'inclusion

- Essai multicentrique, randomisé, incluant 348 patients sur 18 centres.
- Durée de l'étude : 48 mois d'inclusion + 5 ans de suivi.

Critères d'inclusion :

- carcinome de la cavité buccale opéré avec marges >1 mm ;
- reconstruction par lambeau (tissu mou ou osseux) ;
- indication validée de radiothérapie postopératoire (IMRT ou protonthérapie) ;
- chimiothérapie concomitante possible selon indications classiques.

Critères de non-inclusion :

- lambeau local de petite taille limitant la modulation IMRT ;
- antécédent de radiothérapie cervico-faciale ;
- maladie métastatique.

Schéma de l'étude et radiothérapie

Les patients seront randomisés (1:1) entre :

- bras expérimental : radiothérapie postopératoire avec épargne du lambeau ;
- bras contrôle : radiothérapie postopératoire standard sans épargne du lambeau.

Stratification selon :

1. localisation tumorale (langue mobile vs autres) ;
2. complications post-chirurgicales graves (grade 3/4) ;
3. chimiothérapie concomitante prévue ou non.

Planification de la radiothérapie :

- CTV haut risque : 60-66 Gy (2 Gy/jour sur 6,5 semaines) ;
- CTV bas risque : 50-54,45 Gy (>1,6 Gy/jour sur 6,5 semaines) ;
- protonthérapie possible selon l'indication.

Déroulement et suivi de l'essai

- Inclusion des patients à partir de février 2024.
- Relecture centralisée des images et dosimétries (prospective pour les 2 premiers patients de chaque centre, rétrospective pour les suivants).
- Optionnel : Évaluation de la voix à 6 et 9 mois.

Perspectives et impact clinique

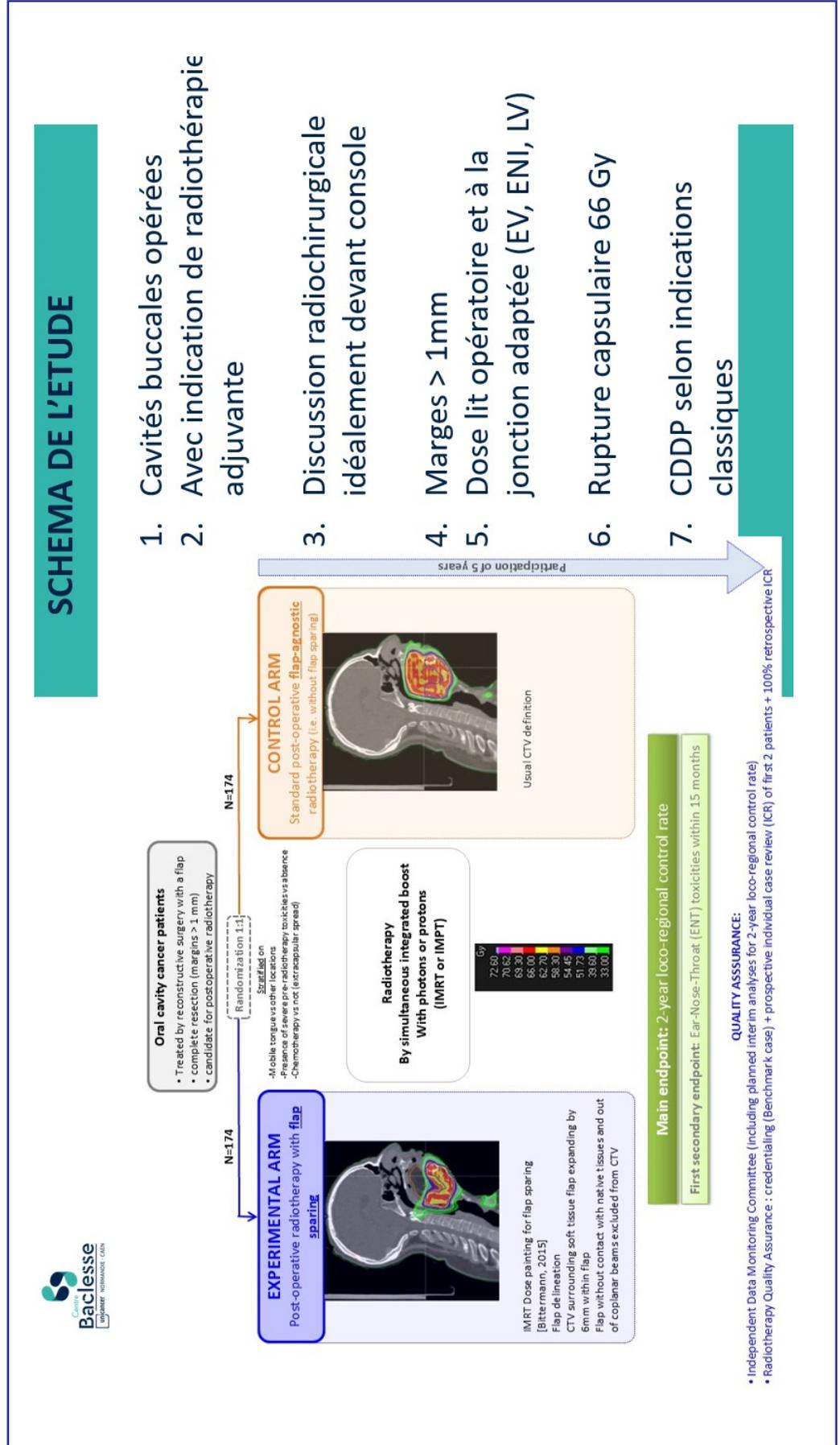
Si l'épargne du lambeau démontre une non-infériorité en termes de contrôle loco-régional, cela permettrait de réduire la toxicité de la radiothérapie, en particulier les fibroses et complications fonctionnelles, tout en maintenant une efficacité oncologique optimale.

OPTIFLAP pourrait ainsi changer les recommandations en radiothérapie postopératoire des cancers de la cavité buccale opérés, en individualisant davantage les volumes d'irradiation et en améliorant la qualité de vie des patients.

Juliette THARIAT

Oncologie Radiothérapie
Centre François
Baclesse - Caen
Contacts : **juliette.thariat@gortec.fr**

Figure 22 : schéma de l'étude OPTIFLAP.



PESPECTIVES D'ESSAIS DU GORTEC

Avec l'échec du Xevinapant dans TRILYNX, et l'arrêt des essais d'enregistrement XXL, et XRayVision, c'est bien sûr un coup dur pour la communauté du GORTEC et son fonctionnement. Mais le GORTEC met tout en œuvre pour mettre en place des nouveaux essais.

1^{ère} ligne R/M

Phase 3 enrégistrement : des discussions sont en cours notamment avec Genmab et AKESO pour lancer de grandes phase 3 en 1^{ère} ligne R/M. Pour AKESO, un nouvel essai clinique de phase III comparerait une combinaison innovante du AK112, un anticorps bispécifique ciblant PD-1 et VEGF, associé à l'anticorps anti-CD47 AK117, par rapport au pembrolizumab en monothérapie, chez des patients dont le score CPS (Combined Positive Score) est supérieur ou égal à 1. L'objectif principal est d'évaluer la survie globale (OS), tandis que les objectifs secondaires incluent la survie sans progression (PFS) et le taux de réponse objective (ORR). Cette combinaison prometteuse pourrait améliorer les résultats dans cette population de patients, qui présente souvent un pronostic défavorable. Avec une inclusion prévue de 554 patients, cet essai pourrait marquer une avancée significative dans le traitement des cancers ORL.

2-3^{ème} lignes R/M

Bispécifique EGFR-HER3 : des discussions sont en cours pour un essai de phase III randomisé évaluant l'efficacité du SI-B001, un anticorps bispécifique ciblant EGFR et Her3, en association avec paclitaxel chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique (SCCHN R/M) en deuxième ou troisième ligne de traitement. L'objectif principal est d'améliorer la survie globale (OS) par rapport au paclitaxel seul chez des patients ayant progressé après un traitement par inhibiteur de checkpoint immunitaire (ICI) et platine. L'étude inclurait 442 patients dans 60 centres, répartis en deux bras : paclitaxel seul (OS médiane estimée à 8 mois) versus paclitaxel + SI-B001 (OS médiane estimée à 11,1 mois). Les critères secondaires incluent la survie sans progression (PFS), le taux de réponse objective (ORR), la tolérance et l'impact sur la qualité de vie.

L'EGFR est surexprimé dans le SCCHN et son activation favorise la prolifération tumorale. L'association de SI-B001, un anticorps ciblant simultanément EGFR et Her3, avec paclitaxel pourrait renforcer l'efficacité du traitement en bloquant deux voies de signalisation tumorale. L'étude s'adresse à des patients ayant une maladie mesurable selon RECIST 1.1, avec une fonction hématologique et organique adéquate. Les patients ayant reçu un anti-EGFR ou un taxane en traitement antérieur du SCCHN R/M sont exclus.

La justification statistique repose sur une hypothèse d'amélioration de l'OS de 8 à 11,1 mois (HR = 0,72), nécessitant 291 décès pour l'analyse principale. L'inclusion s'étendrait sur 2 ans, avec un suivi médian de 18 mois. Une analyse intermédiaire est prévue, et les premières données définitives sont attendues au premier trimestre 2025. Si les résultats confirment un bénéfice clinique, cette approche pourrait devenir une alternative aux thérapies actuelles pour les patients en impasse thérapeutique après ICI et platine.

CETEC localement avancés

IDEAL : il s'agit d'une étude de phase II randomisée visant à évaluer l'efficacité du traitement d'induction combinant un anti-PD-1 (HX008) et un anticorps conjugué ciblant EGFR (MRG003) par rapport au MRG003 seul. Cet essai porte sur des patients atteints de cancers épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou (LA-HNSCC). L'objectif principal est de comparer le taux de réponse objective (ORR) avant la chimioradiothérapie. Le bras expérimental (HX008 + MRG003) pourrait améliorer le taux de réponse, en exploitant la synergie entre la thérapie ciblée et l'immunothérapie. L'étude inclura 106 patients répartis en deux groupes avec un suivi sur 24 semaines pour évaluer la progression et la survie.

OSE2101 et OSE279 : l'essai de phase II explorerait l'intérêt d'un traitement périopératoire combinant OSE2101, un vaccin immunothérapeutique ciblant 5 antigènes tumoraux, et OSE279, un anti-PD-1, chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou (LA-HNSCC) résecable. L'objectif serait d'améliorer la réponse pathologique majeure (mPR) et la survie sans événement (EFS) par rapport à l'anti-PD-1 seul. L'OSE2101, déjà évalué dans le cancer du poumon avec un bénéfice de survie (HR = 0,59), pourrait renforcer l'activation des lymphocytes T tumoraux spécifiques. L'étude inclurait 60 patients HLA-A2 positifs, CPS \geq 1 et HPV négatifs, répartis en deux bras : l'un recevant OSE2101 + OSE279 en néoadjuvant suivi d'une chirurgie, puis OSE2101 en adjuvant avec radiothérapie \pm chimiothérapie, et l'autre recevant un anti-PD-1 seul en néoadjuvant.

Les objectifs primaires sont d'atteindre une mPR > 90 % et une amélioration de l'EFS (69,9 % estimé vs 55 % avec le traitement standard). Les critères d'inclusion incluent un stade III/IVa résecable, un ECOG \leq 1, une confirmation centrale du statut HLA-A2 et un PD-L1 CPS \geq 1.

Cette approche pourrait révolutionner le traitement néoadjuvant du LA-HNSCC en intégrant une immunothérapie vaccinale personnalisée, dans un contexte où l'immunothérapie néoadjuvante a déjà démontré un intérêt dans d'autres cancers (mélanome, vessie, NSCLC). Si les résultats sont positifs, cette stratégie pourrait être étendue à d'autres populations HNSCC, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques en combinant vaccination tumorale et inhibition des points de contrôle immunitaire.

Dépistage des cancers HPV induits

SCREEN HPV : l'étude SCREEN-HPV vise à évaluer la faisabilité et l'efficacité potentielle d'un dépistage des cancers oropharyngés HPV-induits basé sur des biomarqueurs sanguins. Coordinée par Haïtham Mirghani, Pierre Blanchard et Isabelle Etienney, en collaboration avec des laboratoires spécialisés en virologie et sérologie, cette étude repose sur une approche séquentielle combinant sérologie HPV16-EA et ADN tumoral circulant (HPVctDNA) pour identifier les lésions précoces chez des individus asymptomatiques à haut risque.

L'étude prévoit de screener 10 000 patients, parmi lesquels environ 100 seront séropositifs pour E6, 30 auront à la fois une sérologie E6+ et un HPVctDNA détectable, et environ 19 seront effectivement porteurs d'une lésion tumorale détectable. Les analyses de sérologie seront réalisées au DKFZ en Allemagne, tandis que le dosage de l'HPVctDNA sera effectué à l'HEGP.

L'objectif principal est de démontrer la faisabilité et d'évaluer le potentiel d'efficacité d'un dépistage progressif basé sur ces biomarqueurs pour détecter et traiter précocement les OPC HPV-induits. Les objectifs secondaires incluent l'estimation de la prévalence et de l'incidence des OPC chez les individus HPV16-EA positifs, la corrélation entre HPV16-EA et HPVctDNA, l'évaluation de l'acceptation et des effets de la chirurgie prophylactique, ainsi que l'impact sur la qualité de vie.

L'étude est financée par un PHRC et en phase de rédaction des documents réglementaires, avec une ouverture prévue au deuxième trimestre 2025. Si cette approche s'avère efficace, elle pourrait ouvrir la voie à un programme structuré de dépistage précoce du cancer oropharyngé, améliorant ainsi la détection et la prise en charge des lésions HPV-induites avant leur progression vers un stade invasif.

Julian BIAU
Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand.

Contacts :
Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr

MERCK



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

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

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

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

www.MERCK.fr



Information médicale/Pharmacovigilance

Pour les patients, les aidants et les professionnels de santé
0 800 888 024 (Service & appel gratuits)
E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Merck Serono s.a.s.

Société par actions simplifiée au capital social de 16 398 285 Euros
siège social au 37, rue Saint Romain - 69008 LYON
RCS de Lyon n° 955 504 923