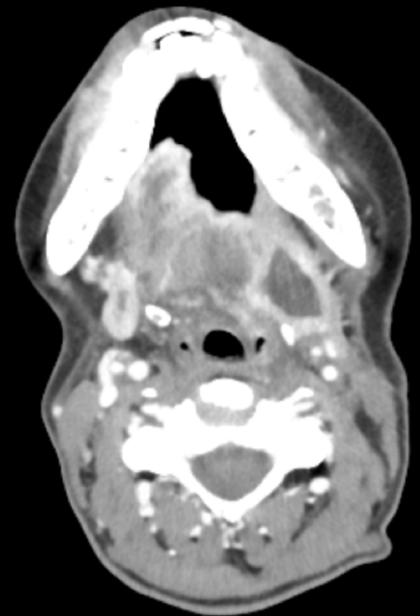


Actualités

Protocoles

Publications



Arrêt sur image



Scannez-moi

SOMMAIRE

Directeur de la publication

Pascale RAOUL

Rédacteur en chef

Yoann POINTREAU

Contribution directe à la rédaction

Juliette THARIAT

Comité de rédaction

Marc ALFONSI
Julian BIAU
Christian BOREL
Jean BOURHIS
Robin GARCIA
Joanne GUERLAIN
Joël GUIGAY
Michel LAPEYRE
Hervé LE CAER
Maria LESNIK
Cécile MERTENS
Cécile MICHEL
Cécile ORTHOLAN
Yoann POINTREAU
Séverine RACADOT
Xu Shan SUN
Yungan TAO
Stéphane TEMAM
Juliette THARIAT
Gabriel WAKSI

Maquette

Marion SAVELLI

Imprimeur

INTERCOM Santé
2, rue de Penthièvre
75008 Paris

Publié par INTERCOM Santé

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

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

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

Éditorial	p.3
Mot du président	p.3

Fonctionnement du conseil scientifique	p.4
--	-----

Actualités du GETTEC	p.5
----------------------	-----

Prochain RDV et photo du groupe	p.6
---------------------------------	-----

Arrêt sur image et suivi post arrêt sur image	p.7
---	-----

LES ESSAIS TERMINÉS	p.8
Essai publié GORTEC 2007-01	p.8
Essai publié GORTEC 2007-02	p.8
Essai publié GORTEC 2009-01	p.10
Essai publié GORTEC 2006-02	p.10
PembroRAD	p.11

LES ESSAIS EN COURS	P.12
Essais ELAN	p.12
Étude SALTORL	p.14
REACH	p.15
OMET	p.17
CisFRad	p.19
SANTAL	p.21
Essais Unicancer	p.23

LES NOUVEAUX ESSAIS QUI DÉBUTENT	P.26
STEREO-POST-OP	p.26
NIVO POSTOP	p.27
FRAIL-IMMUNE	p.27
REWRITE	p.28

Conférence invitée	p.29
--------------------	------

Veille bibliographique	p.31
------------------------	------



ÉDITO

Le 17^{ème} numéro du *Journal du GORTEC et de l'intergroupe ORL* est arrivé. Ce nouveau numéro fait suite à la dernière réunion des 14 et 15 juin 2018 qui a eu lieu à Tours, fief fondateur du groupe GORTEC, qui a permis de réunir environ 110 participants.

Cette réunion a de nouveau été un très grand succès avec une excellente organisation et avec une logistique parfaite grâce à la précieuse aide d'Hélène Berlinson.

J'ai eu l'honneur et le plaisir de participer à cette organisation avec le Pr Sylvain Morinière.

Encore merci au Webmaster pour la centralisation des inscriptions sur le site internet !

Un grand merci au Pr Juliette Thariat qui participe très activement à la rédaction de ce journal.

Nous avons pu échanger pendant ces journées très denses avec des essais en cours uniques et des projets multiples, faire le point sur les récents essais publiés du groupe avec un impact international.

Cette réunion confirme la poursuite de la professionnalisation de l'intergroupe avec une place indiscutable en termes scientifique sur la scène nationale et internationale avec des essais uniques.

Comme d'habitude, la qualité des présentations, la structuration du programme par le conseil scientifique, la richesse des échanges et des discussions auront permis de beaux débats et d'avancer

encore dans le développement des nouveaux projets et aussi de passer une excellente soirée au Clos Lucé

La réunion aura permis de revenir sur les essais terminés du groupe avec une année 2017 très riche, ceux en cours et à venir.

Vous retrouverez la « une » de couverture avec le concours « arrêt sur image » qui propose le cas d'un patient inclus dans l'essai TOP NIVO à Lorient (Dr Guillaume Bera) et le suivi du précédent cas d'un patient inclus au Mans dans l'essai DEBIO (Dr Marc Alfonsi).

Le journal poursuit sa pérennité grâce au partenariat avec la société éditrice INTERCOM santé et le soutien renouvelé depuis sa création par les laboratoires Merck.

La prochaine réunion est prévue à Villejuif, les 13 et 14 décembre 2018. Vous retrouverez au décours les principaux éléments discutés sur le site internet et dans un journal numéro 18.

Bonne lecture.

Yoann POINTREAU

Oncologie Radiothérapie – Coordonnateur journal GORTEC
Centre Jean Bernard / Clinique Victor Hugo 72000 Le Mans
Service de radiothérapie, Centre de Cancérologie
Henry S. Kaplan CHRU de Tours, 37000 Tours

Contact : pointr_y@yahoo.fr



LE MOT DU PRÉSIDENT

Chers collègues, chers amis
Grâce à la précieuse contribution de chacun des centres investigateurs, mais aussi à une très belle implication de notre équipe opérationnelle, en 2018 le GORTEC a poursuivi avec succès sur sa lancée ... !

Nous avons eu une belle visibilité à l'ASCO avec présentation des résultats préliminaires de REACH / PembroRad, et les essais 2007-01 et 02 ont été acceptés dans JCO. De nouveaux projets vont démarrer entre autres avec Nivo post-op, Rewrite, Frail-immune etc ...

Dans la foulée du contrat de partenariat signé entre le GORTEC et

Unicancer avec le Pr Joel Guigay nous développons maintenant la plupart des nouveaux projets en commun, tout en renforçant aussi nos liens avec le GETTEC et le GERCOR au sein de l'intergroupe ORL.

Un grand bravo à tous pour cette belle dynamique et ce beau succès collectif ... !

Jean BOURHIS

Oncologie Radiothérapie,
Lausanne
jean.bourhis@chuv.ch

FONCTIONNEMENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

**Juliette THARIAT⁽¹⁾,
Philippe GORPHE⁽²⁾**

P. Gorphe président du conseil scientifique, J. Thariat présidente de l'Intergroupe ORL.

1. Juliette THARIAT

Oncologie radiothérapie, Caen

2. Philippe GORPHE

Chirurgie ORL, Gustave Roussy, Villejuif

Contacts :

jthariat@gmail.com

Le conseil scientifique de l'Intergroupe ORL comprend les représentants désignés des groupes coopérateurs membres de l'Intergroupe : GORTEC, GETTEC, GERCOR, Unicancer Head & Neck, et depuis août 2018 le REFCOR. Ses missions sont :

- de soutenir et d'expertiser les nouveaux projets d'essais cliniques en termes de conseils d'ordre scientifique ;
- de proposer des voies d'amélioration méthodologique ;
- de proposer des nouvelles stratégies et motiver les membres de l'Intergroupe à développer des nouvelles approches cliniques.
- l'obtention d'une labellisation « Intergroupe » pour les essais, gage d'un respect de pratiques listées dans l'appel à projet et d'un soutien par les membres de l'Intergroupe ;
- de préparer le programme des réunions biannuelles de l'Intergroupe ORL.

Les membres du conseil scientifique sont :

Président du CS : **Philippe GORPHE**

GORTEC :

Radiothérapeute/Président : **Jean BOURHIS**
Radiothérapeute : **Pierre BLANCHARD**
Radiothérapeute : **Yoann POINTREAU**
Radiothérapeute : **Yun Gan TAO**
Oncologue Médical : **Jérôme FAYETTE**

UNICANCER H&N :

Oncologue médical/Président : **Joël GUIGAY**
Radiothérapeute : **Valentin CALUGARU**
Chirurgien ORL : **Philippe GORPHE**
Oncologue Médical : **Didier CUISSOL**

REFCOR :

Chirurgien ORL/Président : **Christian RIGHINI**
Chirurgien ORL : **Ludovic DE GABORY**
Oncologue médicale : **Laurence DIGUE**

GETTEC :

Chirurgien ORL/Président : **Stéphane TEMAM**
Chirurgien ORL : **Agnès DUPRET-BORIES**
Chirurgien ORL : **Alexandre BOZEC**

GERCOR H&N :

Oncologue Médical/Présidente : **Sandrine RICHARD**
Chirurgien ORL : **Jean LACAU ST GUILY**
Oncologue Médical : **Benoît CHIBAUDEL**
Radiothérapeute : **Florence HUGUET**

Statistique/méthodologie :

Anne AUPERIN, Laurent GIIBEL

Coordination CS/Manager Intergroupe :

Nadejda VINTONENKO

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

Coordinatrice Intergroupe / Secrétaire
GORTEC : **Juliette THARIAT**
Vice-trésorier GORTEC : **Laurent MARTIN**

Vice-Président UNICANCER ORL : **Gilles DOUVET**
Directrice GERCOR : **Christine DELPEUT**
CoPil UniCancer H&N : **Claire JOUFFROY**

GETTEC

REFCOR

Les projets sont à déposer par mail à : secretariat@gortec.fr. Le formulaire est fourni par mail à chaque appel à projets, est disponible auprès de chaque groupe coopérateur, et auprès du secrétariat du conseil scientifique de l'Intergroupe ORL.

L'intergroupe ORL a été re-labellisé par l'INCa le 07/12/2017.



ÉTUDES CLINIQUES :

Société Française de Chirurgie Cervico-Faciale :
En 2016 et 2017, les thématiques « reconstruction / séquelles » et « Chirurgie minimal-invasive / adénopathies prévalentes » ont permis de lancer un grand nombre d'études multicentriques sous l'égide du GETTEC. La mobilisation de moyens humains et de transmission de données entre les centres participants a été très importante et un grand nombre de présentations peuvent aboutir sur des publications pour lesquelles le GETTEC propose une aide à la finalisation.

Cette année, les thématiques de 2018 à Brest (Tumeurs multiples et second cancer / sujets âgés) seront également l'objet d'études prospectives multicentriques dans le cadre du GETTEC :

- prise en charge des localisations synchrones (B. Barry, D. De Raucourt) ;
- prise en charge globale des patients de plus de 85 ans atteints d'une tumeur des VADS (M. Lesnik) ;
- réalisation de lambeau libre chez les sujets de plus de 70 ans (A. Bozec).

Pour 2019 à Lyon, les thématiques proposées actuellement sont les tumeurs de la cavité buccale et l'immunothérapie.

**Joanne GUERLAIN⁽¹⁾,
Maria LESNIK⁽²⁾,
Stéphane TEMAM⁽³⁾**

1. Joanne GUERLAIN
Chirurgie ORL, Gustave
Roussy, Villejuif

2. Maria LESNIK
Chirurgie ORL, Institut curie

3. Stéphane TEMAM
Chirurgie ORL, Gustave
Roussy, Villejuif

Études en cours et à venir :

ÉTUDE TORPHYNX (P. Gorphe)

L'étude TORPHYNX de phase II s'intéressant aux T1-2/ N0-1 traités par chirurgie transorale a été ouverte à l'automne 2017 dans le cadre du GETTEC. Cet essai compare de manière non randomisée et en prospectif la chirurgie transorale vs l'IMRT, avec un financement PHRC. Le critère de jugement principal est l'étude de la déglutition (MDADI), les objectifs secondaires sont nombreux : médico-économiques, QoL EORTC, DFS. L'objectif est d'inclure 150 patients sur 3 ans, atteints d'un cancer opérable localisé dans l'oropharynx à l'exclusion du voile et de la paroi postérieure. La chirurgie transorale première associée aux curages nécessaires sera comparée à l'IMRT +/- chimiothérapie concomitante. Le suivi sera conforme aux recommandations habituelles sur 5 ans. Les résultats seront analysés après stratification sur le stade pTNM, le statut p16 et la localisation. La première inclusion a été effectuée en juin 2018. Treize centres sont prévus et un amendement est en cours pour trois centres supplémentaires.

SURVEILLORL : étude randomisée de comparaison de la survie globale en suivi conventionnel vs intensif. (S. Temam) Cette étude multicentrique compare de manière randomisée une surveillance standard, conforme aux guidelines à une surveillance clinique et d'imagerie intensifiée. L'étude médico-économique fait partie de l'analyse. Le nombre de patients nécessaires est de 1000. Le PHRC et le CPP étant obtenu, l'étude a commencé début janvier 2018.

PROJET FALCON : évaluation des facteurs anthropologiques, socio-culturels et psychologiques des praticiens qui conditionnent la prise de décision pour les patients atteints de cancer des VADS. (A. Dupret-Bories). Ce projet a obtenu le financement API-K (40k€). Il sera adressé à l'ensemble des membres de l'Intergroupe (chirurgiens, radiothérapeutes spécialisés en cancérologie des VADS, oncologues spécialisés en cancérologie des VADS). Le questionnaire sera en ligne avant la fin de l'année 2018 et comprendra des items afin de déterminer les caractéristiques professionnelles et non professionnelles des praticiens conditionnant la prise de décision.

RORC : étude de l'influence de la rééducation orthophonique précoce chez les patients traités par radiothérapie (F. Jégoux)

Il s'agit d'une étude prospective de phase III multicentrique randomisée ouverte, ayant obtenu un PHRC. Les critères d'inclusion sont les patients de plus de 18 ans, atteint d'un cancer de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, stades I à IV, tout type histologique confondu, M0, traité par radiothérapie, radiochimiothérapie ou radiothérapie-Cetuximab. L'objectif principal est d'évaluer le taux de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie de déglutition à 6 mois.

En juin 2018, 79 patients étaient inclus sur 420. Il est nécessaire que la courbe d'inclusion remonte pour pouvoir prolonger l'étude.

Contacts :
joanne.guerlain@gmail.com,
stephane.temam@gustaveroussy.fr

DEMI-JOURNÉE GETTEC DE RÉFLÉXION SUR LES OSTÉORADIONECROSES :

Le GETTEC organise le jeudi 13 décembre 2018 (matin) une demi-journée consacré au thème de l'ostéoradionécrose à l'Institut Gustave Roussy, avant les journées de l'Intergroupe. Elle s'articulera autour de deux grands thèmes : recherche fondamentale et clinique qui seront traités de façon multidisciplinaire. L'objectif est de communiquer sur cette problématique et d'amorcer une réflexion sur le développement d'un travail collaboratif au sein du GETTEC.



JOURNÉE DES JEUNES CHIRURGIENS

La troisième édition des « Journées des jeunes chirurgiens du GETTEC » a eu lieu en mars 2018 et a remporté, comme ses deux précédentes sessions, un franc succès, tant auprès des participants que des orateurs.

L'engagement du GETTEC dans la formation des plus jeunes va continuer, et les prochaines journées se tiendront les 21 et 22 mars 2019, toujours à Lyon, et avec le soutien du laboratoire Merck. Elle s'adresse aux internes en fin de parcours et aux jeunes CCA/assistants.

LE CALENDRIER DU GETTEC

- **Jeudi 13 et vendredi 14 décembre 2018** : réunion de l'Intergroupe + GETTEC à l'IGR.
- **Jeudi 13 décembre** matin pour la session ostéoradionécrose.
- Journée des jeunes chirurgiens : **21 et 22 mars 2019**.
- Journées de l'Intergroupe **20 et 21 juin 2019 à Lille**.

Pensez à vos cotisations GETTEC !

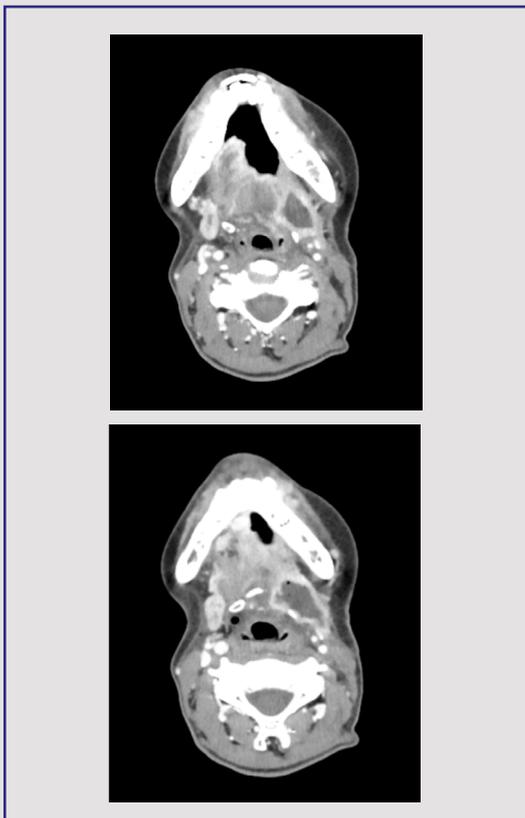
Le montant est de 30 euros. Vous pouvez régler :

- **par chèque** à l'ordre du GETTEC à adresser à Béatrix Barry : service ORL, Hôpital Bichat, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris ;
- **par virement sur le compte** : si vous procédez par virement, n'hésitez pas à nous envoyer un mail pour nous tenir informés (joanne.guerlain@gmail.com).

ASSOCIATION GETTEC
LE CREDIT LYONNAIS

code banque 30002
code guichet 07344
numéro de compte 079124 D
clé RIB 25
IBAN : FR 93 3000 2073 4400 0007 9124 D 25
Bank Identifier Code CRLYFRPP

Nous vous remercions par avance !



NOUVEL ARRÊT SUR IMAGE

Guillaume BERA⁽¹⁾

Il s'agit d'une patiente de 32 ans sans antécédent, non éthylo-tabagique, suivie depuis mars 2017 pour un carcinome épidermoïde de la langue mobile postérieure gauche envahissant les muscles profonds classé T4 N+.

La patiente a bénéficié d'une hémiglossectomie gauche avec curage cervical homolatéral le 06/03/2017 en marges saines. Sur l'analyse histologique, il s'agit d'un carcinome épidermoïde bien différencié infiltrant de 3.5cm de grand axe avec deux ganglions envahis sans rupture capsulaire, P16 négatif. La lésion est classée pT4pN2b, R0.

Une radiothérapie post-opératoire de clôture a été conduite du 11/04 au 22/05/2017 permettant de délivrer une dose totale de 60 Gy en 30 séances par une technique IMRT VMAT.

En septembre 2017, il est constaté une reprise évolutive locale non résécable. Un traitement selon le protocole EXTREME est débuté avec une tolérance clinique difficile.

Devant la toxicité, l'absence de réponse après 2 cures et le caractère symptomatique de la maladie, une deuxième ligne de traitement est retenue et la patiente est incluse dans l'essai TOP-NIVO.

Guillaume BERA⁽¹⁾
Marc ALFONSI⁽²⁾

1. Guillaume BERA
Service de radiothérapie,
CH Lorient

Contact :
beragu@yahoo.fr

2. Marc ALFONSI,
Oncologie Radiothérapie
Institut Sainte Catherine,
Avignon

Contact :
m.alfonsi@isc84.org

SUIVI DU PRÉCÉDENT ARRÊT SUR IMAGE

Marc Alfonsi⁽²⁾

Rappel du cas

Il s'agit d'un homme de 46 ans sans antécédent mais alcool tabagique moyen avec 30 PA, porteur d'un carcinome épidermoïde bien différencié non kératinisant p16 négatif de la base de langue gauche classé T3N2bM0.

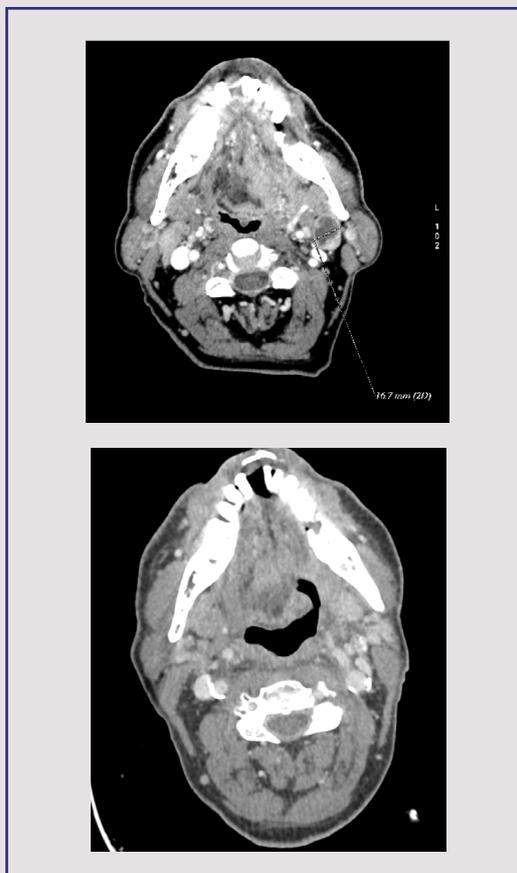
Il s'agissait d'une tumeur volumineuse ulcérée, creusante et douloureuse de la base de langue gauche, dépassant la ligne médiane, intéressant également le sillon amygdaloglosse gauche et remontant vers la fosse amygdalienne avec plusieurs adénopathies sous angulomaxillaires et jugulo-carotidiennes hautes gauches.

Un traitement par chimioradiothérapie a été retenu et le patient a été inclus dans l'essai DEBIO.

Suivi du cas

Il a été traité par chimioradiothérapie dans le cadre du protocole DEBIO du 08/08/2016 au 28/09/2016 avec des réactions maximales d'épidermite grade 2 et mucite grade 3 avec conservation d'une alimentation orale adaptée et maintien d'un poids entre 63kg et 60kg.

À l'évaluation, il est considéré en rémission complète avec vérification scan et Pet scan. A l'examen perte de substance de la base de langue et déformation anatomique sans infiltration ni d'évolutivité. Poids à 63kg.



ESSAI PUBLIÉ GORTEC 2007-01

1. Yungan TAO,
Oncologue
Radiothérapeute, VILLEJUIF

Contact :
Yungan.TAO@gus-taveroussy.fr

YUNGAN TAO⁽¹⁾

Le traitement des carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aérodigestives supérieures (VADS) localement avancés (LA) non opérés, repose sur la radiothérapie (RT) avec chimiothérapie (CT) concomitante. La RT - CT avec Cisplatine ou Carboplatine-5FU est un traitement de référence largement validé dans les CE-VADS-LA, plus efficace que la radiothérapie seule, au prix d'une augmentation significative, mais généralement acceptable de la toxicité. Le cetuximab associé à la radiothérapie améliore les résultats carcinologiques de la radiothérapie seule et est bien toléré dans CE-VADS-LA. Malgré ces traitements de référence, dans les résultats carcinologiques restent relativement médiocres avec une survie sans progression (SSP) à 3 ans autour de 30-40% dans les formes localement évoluées non opérées et/ou non opérables.

L'objectif de cet essai de phase III randomisé est de savoir ce qu'apporte l'ajout d'une chimiothérapie concomitante (CT-cetux-RT) chez des patients CE-VADS-LA traités par l'association cetuximab plus RT (cetux-RT). L'hypothèse est que le bénéfice apporté par la chimiothérapie sera un gain de 15% en SSP à 3 ans. Le calcul du nombre estimé de patients est basé sur un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 85%. On estime que le traitement de référence associant cetux-RT permet d'obtenir un taux de SSP à 3 ans de 45% dans la population de patients correspondant à cette étude. Basé sur l'hypothèse que l'effet de la chimiothérapie concomitante permettra d'améliorer de 15 % le taux de SSP à 3 ans, il était nécessaire d'inclure 406 patients (203 par Bras) en 3 ans. Nous avons inclus 406 patients avec N0-2b, non opérés, stades III ou IV (non métastatique) CE-VADS. Les patients étaient randomisés pour un traitement soit par radiothérapie une fois par jour jusqu'à 70 Gy en fractionnement classique (35 fractions, 2Gy/fraction, 5 fractions par semaine, en 7 semaines), cetuximab une fois par semaine (400 mg / m² au jour -7, puis une dose hebdomadaire de 250 mg / m²) plus trois cycles de carboplatine - 5FU (jours 1-4: carboplatine 70 mg / m² par jour, 5FU 600 mg / m² par jour; n = 204) dans le bras expérimental CT-cetux-RT ; ou radiothérapie une fois par jour avec cetuximab

hebdomadaire uniquement (bras témoin cetux-RT; n = 202). À un suivi médian de 4,4 ans, la SSP était nettement meilleure chez les patients qui ont reçu la chimiothérapie par rapport à ceux qui n'avaient pas de chimiothérapie (SSP à 3 ans 52,3% [IC à 95% 45-59] dans le groupe chimiothérapie vs 40,5% [34-48] dans le groupe témoin ; rapport de risque ajusté [HR] 0,73 [95% CI 0 57-0 94] ; p = 0,015). La SSP médiane était de 37,9 mois (IC 95% 26,1-51,6) dans le groupe chimiothérapie versus 22,4 mois (14,2-30,6) dans le groupe contrôle. Le HR pour le contrôle locorégional (CLR) était de 0,54 (IC à 95% 0,38 à 0,76 ; p = 0,001) en faveur de CT-cetux-RT. Ces avantages ont été observés indépendamment du statut p16 pour les carcinomes oropharynx. La survie globale (HR, 0,80 ; p = 0,11) et les taux de métastases à distance (HR, 1,19 ; p = 0,50) n'étaient pas significativement différents entre les deux bras.

Bien que l'incidence globale des événements indésirables de grade 3-4 était similaire dans les deux groupes, les mucites grade 3-4 étaient plus élevées chez les patients recevant une chimiothérapie concomitante que chez ceux qui ne l'ont pas faite (73% vs 61%, respectivement ; p = 0,014), de même que l'incidence des admissions à l'hôpital pour toxicité (42% vs 22% ; p < 0,01).

Enfin, compte tenu du standard de soin (*standard of care*, SOC) actuel dans les CE-VADS-LA, cet essai répond à une question scientifique importante, et il pourrait avoir un impact clinique, essentiellement pour les patients non éligibles au cisplatine (altération de la fonction auditive, etc) et pour lesquels le carboplatine - 5FU combiné avec cetux-RT peut encore être utilisé. Cette étude GORTEC est la première étude randomisée de phase III montrant un bénéfice clinique pour l'intensification du traitement par association de cetuximab-radiothérapie avec la chimiothérapie (carboplatine et 5FU) par rapport à l'un des SOC, depuis l'utilisation clinique de l'inhibiteur de l'EGFR. En particulier, un bénéfice similaire en faveur de cette intensification du traitement a été observé dans le sous-groupe p16-positif ainsi que chez les patients p16-négatifs. Cette nouvelle combinaison CT-cetux-RT offre une option intéressante si le cisplatine à haute dose ne peut être utilisé. En conclusion, l'addition de carboplatine et de 5FU concomitants à cetux-RT a amélioré la SSP et la CLR chez les patients présentant un CE-VADS à risque intermédiaire.

ESSAI PUBLIÉ GORTEC 2007-02

1. Lionel GEOFFROIS,
Oncologue Medical,
NANCY

Contact :
l.geoffrois@nancy.unicancer.fr

LIONEL GEOFFROIS⁽¹⁾

En Août 2018 les résultats de l'étude GORTEC 2007-02 ont été publiés dans le *Journal of Clinical Oncology*. Ces résultats avaient fait l'objet d'une présentation orale lors de l'ASCO 2016. Cette étude de phase III

randomisée, posait la question de l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés non accessibles à la chirurgie. Plusieurs études ont précédemment posé cette même question avec des résultats discordants. Les 2 études

américaines, Paradigm et DeCide^(1,2), qui ont été arrêtées précocement, du fait d'un recrutement très lent, sont négatives. L'étude Italienne (Ghi M.)⁽³⁾ publiée en septembre 2017 dans *Annals of Oncology* avance des résultats positifs en faveur de l'induction, mais ces résultats ne portent que sur une partie de la population, et l'étude a été critiquée pour sa méthodologie. Entre 2009 et 2013 nous avons inclus 370 patients dans l'étude GORTEC 2007-02, il s'agissait de patients présentant des carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés, avec atteinte ganglionnaire au moins N2b clinique, N2c ou N3. Parallèlement le GORTEC a mené une autre étude GORTEC 2007-01 (publiée dans le même journal)⁽⁴⁾ qui s'adressait à des patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement avancé, non opérable avec une atteinte ganglionnaire moindre N0 à N2b scanographique. Quarante six patients ont été inclus entre 2008 et 2014. En 6 ans le GORTEC a inclus 776 patients porteurs de carcinomes épidermoïdes localement avancés des VADS, dans deux études de phase III, cette performance mérite d'être soulignée, et l'ensemble des investigateurs ainsi que le GORTEC doivent être félicités pour cette performance.

Les résultats de l'étude GORTEC 2007-02 qui comparait Radio-chimiothérapie concomitante avec CARBOPLATINE-5FU à chimiothérapie d'induction, TPF 3 cycles suivis de radiothérapie cetuximab concomitants sont négatifs, pas de différence en PFS à 2 ans ; HR, 0.93 [95% CI, 0.73 to 1.20]; $p = 0.58$ (objectif principal), pas de différence en survie globale, en contrôle locorégional (objectifs secondaires), Tendence à une amélioration significative de la survie sans métastase en faveur du bras induction ; HR, 0.54 [95% CI, 0.30 to 0.99]; $p = 0.05$ (objectif secondaire).

Cent quatre vingt un patients ont été inclus dans le bras induction, 151 ont reçu le traitement par RT-cetuximab concomitant, 20 patients ont arrêté le traitement en cours de TPF et 10 ont progressé à l'issue de la chimiothérapie d'induction. La toxicité est significativement plus importante dans le bras induction, notamment la toxicité hématologique, 17% de neutropénie fébrile dans le bras induction vs 0% dans le bras RT-CT. Surtout nous avons eu à déplorer 12 décès toxiques (6,6%) lors de la chimiothérapie d'induction, la majorité dans un contexte de sepsis en période de neutropénie malgré l'utilisation dans

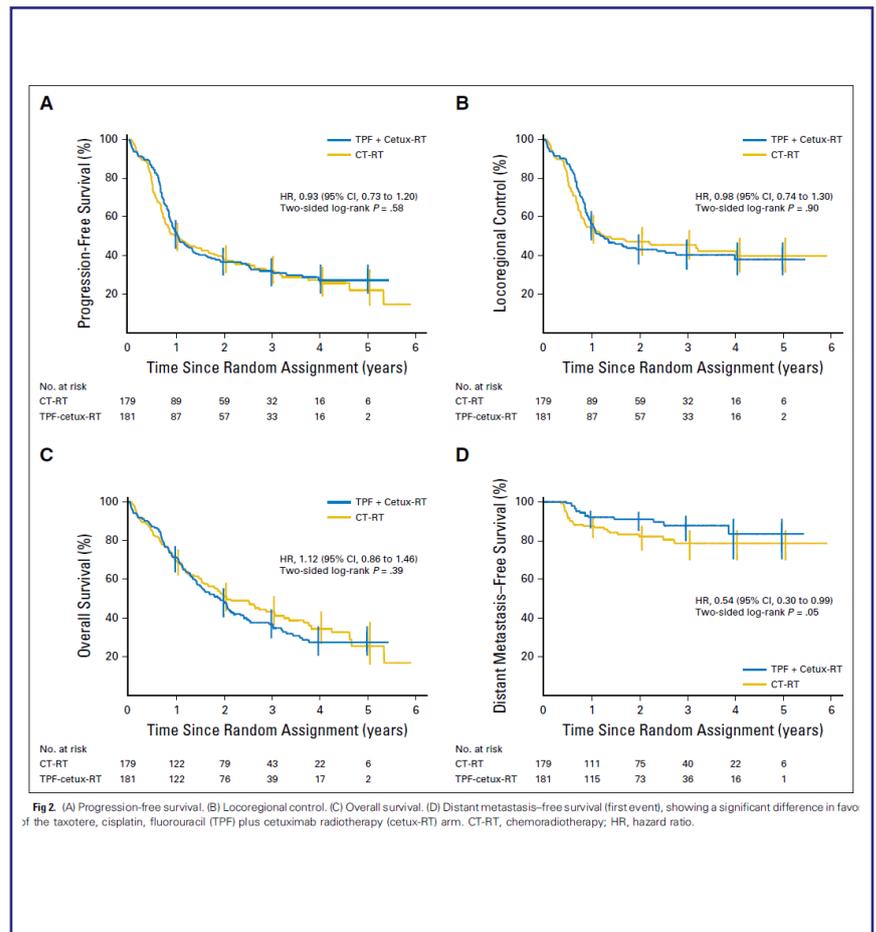


Fig 2. (A) Progression-free survival. (B) Locoregional control. (C) Overall survival. (D) Distant metastasis-free survival (first event), showing a significant difference in favor of the taxotere, cisplatin, fluorouracil (TPF) plus cetuximab radiotherapy (cetux-RT) arm. CT-RT, chemoradiotherapy; HR, hazard ratio.

la majorité des cas de facteurs de croissance. Notre étude n'a pas permis de démontrer l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction par TPF dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés. Le standard établi dans cette situation demeure la radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine. La chimiothérapie d'induction sous cette forme ne doit pas être utilisée en routine, l'induction reste à ce jour un sujet de controverse mais surtout un fantastique sujet de recherche avec l'introduction de nouvelles thérapies comme l'immunothérapie.

1. Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, et al: Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:257-264, 2013.

2. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al: Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 32:2735-2743, 2014.

3. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D et al: Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28(9):2206-2212.

4. Tao Y, Aupeirin A, Sire C et al: Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial. *Tao Y, Aupeirin A, Sire C et al. J Clin Oncol*. 2018 Jun 7.

Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial

Lionnel Geoffrois, Laurent Martin, Dominique De Raucourt, Xu Shan Sun, Yungan Tao, Philippe Maingon, Joëlle Buffet, Yoann Pointreau, Christian Sire, Claude Tichais, Emmanuel Babin, Alexandre Coutte, Frédéric Rolland, Marie-Christine Kaminsky, Marc Alfonsi, Michel Lapeyre, Marie Saliou, Cédric Lafond, Eric Jadaud, Bernard Gery, Ayman Zawadi, Jean-Marc Tourani, Cédric Khoury, Anne Rose Henry, Ali Hasbini, François Guichard, Christian Borel, Nicolas Meert, Pierre Guillet, Marie-Hélène Calais, Pascal Garaud, and Jean Bourhis

ESSAI PUBLIÉ GORTEC 2009-01

I. Yungan TAO,
Oncologue
Radiothérapeute, VILLEJUIF

Contact :
Yungan.TAO@gus-taveroussy.fr

YUNGAN TAO⁽¹⁾

Le cetuximab et la radiothérapie (RT) concomitante pourraient induire une radiodermite sévère chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde (CE) des voies aérodigestives supérieures (VADS). Le OTD70DERM®, un agent régénérant (RGTA), est un analogue structural et fonctionnel des glycosaminoglycanes. Des études précliniques ont montré que le RGTA topique pouvait réduire de manière marquée les toxicités cutanées et muqueuses induites par les rayonnements sans protection de la tumeur. Cette étude visait à transférer cette observation chez des patients pour évaluer l'effet du RGTA topique sur la radiodermite dans une situation clinique pour laquelle les réactions cutanées radio-induites sont fréquentes et / ou graves, c'est-à-dire chez les patients CE-VADS.

L'objectif principal de l'étude est de comparer le taux de survenue des radiodermes de grade ≥ 2 selon les critères du NCI-CTCAE version 3.0 des patients CE-VADS traités par cetuximab - RT - placebo (bras contrôle) et des patients traités par cetuximab - RT - OTD70DERM® (bras expérimental). Les objectifs secondaires sont les comparaisons entre les patients traités dans le bras contrôle et les patients traités dans le bras expérimental par cetuximab - RT - OTD70DERM® de : la durée des radiodermes de grade > 2 selon les critères du NCI-CTCAE version 3.0 ; l'analyse des réactions cutanées dans le champ d'irradiation à partir des images photographiques ; la toxicité cutanée mesurée par le questionnaire DLQI.

Un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a été réalisé chez des patients CE-VADS nouvellement diagnostiqués recevant une RT avec un fractionnement conventionnel (70 Gy en 35 fractions, 2Gy/fraction, 5 fractions par semaine, en 7 semaines) et du cetuximab hebdomadaire (400 mg / m² au jour -7, puis une dose hebdomadaire de 250 mg / m²). Les patients ont été randomisés à 1:1 pour recevoir

OTD70DERM® topique ou un placebo sur la peau irradiée une fois par jour. Le critère NCI-CTCAE 3.0 a été utilisé pour la radiodermite (photographie de la zone de rayonnement) ; et le score DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) a été évalué. Toutes les réactions cutanées obtenues à partir de photographies ont été évaluées indépendamment des investigateurs par deux experts.

L'hypothèse de travail est que l'on va observer un taux de radiodermite de grade ≥ 2 de 80% avec le traitement RT + cetuximab, et une diminution de 50% avec le traitement à l'étude. L'estimation du nombre de sujets nécessaire avec ces hypothèses est le suivant : On cherche à mettre en évidence une diminution de 50% du taux de survenue des radiodermes de grade ≥ 2 avec l'administration de l'OTD70DERM® (de 80% avec cetuximab - RT - placebo à 40% avec cetuximab - RT - OTD70DERM®). Avec un risque alpha de 5% bilatéral, il est nécessaire de randomiser 70 patients (35 par bras) pour avoir une puissance de 90% pour mettre en évidence cette différence.

Chez 76 patients randomisés (38 dans chaque bras, 72 patients étaient disponibles pour une évaluation finale de la radiodermite (37 dans le groupe RGTA et 35 dans le groupe placebo). Aucune différence significative n'a été observée concernant l'incidence ou la durée du radiodermite de grade ≥ 2 entre les deux bras (81% pour le RGTA contre 80% pour le placebo, $p = 0,9$) ; aucune différence significative entre deux bras en ce qui concerne la radiodermite de grade ≥ 2 évaluée par des experts concernant les photographies analysées pour 68 patients (76% vs 74%, $p = 0,78$) ; et aucune différence significative du score DLQI n'a été observée (score > 10 : 15% vs 20%, $p = 0,45$).

En conclusion, malgré un très bon effet préclinique du RGTA sur la dermite / mucite radio-induite, cette première étude clinique randomisée sur le RGTA n'a pas permis de réduire l'incidence, la durée et la sévérité de la radiodermite chez les patients atteints d'un cancer de la tête et cetuximab.

ESSAI PUBLIÉ GORTEC 2006-02

I. Yungan TAO,
Oncologue
Radiothérapeute, VILLEJUIF

Contact :
Yungan.TAO@gus-taveroussy.fr

YUNGAN TAO⁽¹⁾

La chimiothérapie concomitante (CT) - radiothérapie (RT) est le standard de soins dans le carcinome du nasopharynx (NPC) et le rôle de l'induction CT n'est pas établi. La combinaison de Docetaxel, Cisplatine et 5-Fluorouracile (TPF) a été établie comme un traitement d'induction de référence dans d'autres carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aérodigestives supérieures (VADS) en raison de sa tolérance acceptable et de ses avantages sur la survie, contrôle locoregionale et métastases à distance, par rapport à l'ancien standard d'induction cisplatine-5FU. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, de phase III, réalisée en ouvert,

sur deux groupes parallèles, dont l'objectif principal est de comparer, en termes de taux de survie sans progression (SSP) à 3 ans, une chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une radiochimiothérapie (RCT) concomitante avec une RCT concomitante seule, dans les carcinomes du nasopharynx (NPC) classés T2b, T3, T4 et/ou avec envahissement ganglionnaire ($> N1$). Les objectifs secondaires sont d'évaluer la survie globale, la survie sans rechute, la localisation de la rechute (T, N, ou métastatique) et évaluer la toxicité aiguë et tardive. Le critère d'évaluation principal était la SSP, définie comme le temps écoulé depuis la randomisation à la première progression ou la mort de toute cause. En opposant une erreur de type I à deux faces de 0,05, en observant 89 événements (progressions ou décès)

sur un total de 260 patients randomisés devraient fournir une puissance de 85% pour détecter un rapport de risque (HR) de 0,53 avec le bras TPF par rapport au bras de référence (correspondant à une valeur absolue de 17% augmentation de la SSP à 3 ans de 58% à 75%). Les patients atteints de NPC localement avancés, de type OMS 2 ou 3, ont été randomisés pour recevoir : bras A : une chimiothérapie d'induction de type TPF suivie d'une radiochimiothérapie avec cisplatine hebdomadaire. Bras B : une chimioradiothérapie avec cisplatine seule. Le régime de TPF consistait en trois cycles de docetaxel 75 mg / m² à jour 1 ; cisplatine 75 mg / m² à jour 1 ; 5FU 750 mg / m² / jour, jours 1-5 (une fois toutes les 3 semaines). La RT consistait en 70 Gy en 7 semaines (35 fractions, 2Gy/fraction, 5 fractions par semaine) plus une administration concomitante de cisplatine 40 mg / m² une fois par semaine. Au total, 83 patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques démographiques et tumorales étaient bien équilibrées entre les deux bras. La plupart des patients (95%) dans le bras TPF ont reçu trois cycles de CT d'induction et 75% des patients ont reçu la dose complète de TPF comme prévu. Aucun décès lié à la TPF n'a été signalé. Le taux

de grade 3-4 la toxicité et l'observance (NCI-CTCAE version 3.0) pendant la cisplatine-RT n'étaient pas différentes entre les deux bras. Avec un suivi médian de 43,1 mois, le taux de SSP à 3 ans était de 73,9% dans le groupe TPF contre 57,2% dans le groupe de référence [HR = 0,44 ; IC95% : 0,20-0,97, p = 0,042]. De même, le taux de survie globale à 3 ans était de 86,3% dans le groupe TPF versus 68,9% dans le bras de référence (HR = 0,40 ; IC95% : 0,15-1,04, p = 0,05). Le taux de contrôle locorégional et le taux de métastases à distance ont tous deux été améliorés dans le groupe TPF, bien que la différence entre les deux bras n'ait pas atteint une signification statistique : les HR (IC 95%) étaient respectivement de 0,39 (0,13-1,19 ; p = 0,10) et 0,53 (0,21-1,35 ; p = 0,18).

En conclusion, plusieurs aspects importants peuvent être soulignés : la conformité à l'induction TPF était bonne et son utilisation n'est associée qu'à une légère réduction de la dose de cisplatine administrée concomitamment avec RT. L'amélioration de la SSP et les taux de survie globaux est en accord avec un récent essai d'induction de TPF et suggèrent fortement la nécessité d'un nouvel essai de confirmation.

ESSAI PembroRAD

JEAN BOURHIS⁽¹⁾
GABRIEL WAKSI⁽²⁾

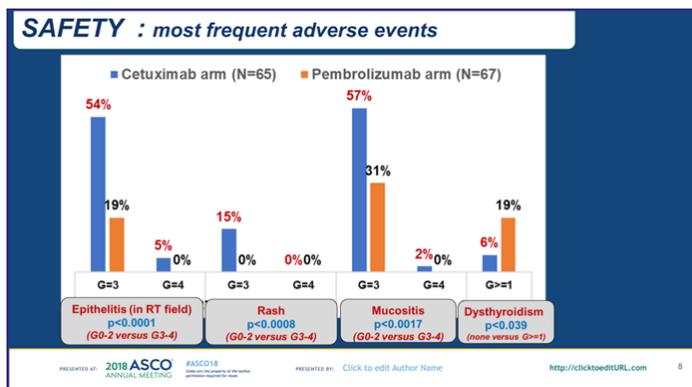
Gabriel WAKSI

Chef de Projet de l'étude pour le GORTEC

Contact :

gabriel.waksi@gortec.fr

Les premiers résultats ont été présentés à l'ASCO 2018 :



Un chaleureux merci à tous les investigateurs et co-investigateurs des 27 centres qui ont participé à cette étude, toute à fait unique dont le recrutement rapide a été un très beau succès !

Un grand merci tout particulièrement à C Sire (Lorient) et J Guigay (Nice), co-PI de l'étude et aux principaux centres recruteurs au Havre (L Martin), à Villejuif (YG Tao, S Temam, C Even), à Montbelliard (XS Sun), Avignon (M Alfonsi), Clermont (J Biau, J Miroir), Poitiers (Tourani JM), Le Mans (C Lafond, Y Pointreau), Amiens (A Coutte), Nancy (L Geoffrois, M Kaminski), Toulouse (M Rives), Grenoble (J Villa), La Roche/Yon (F Ramee), Lille (X Liem), Beuvry (JB Prevost), Saint Nazaire (F Drouet) ... et à tous les autres contributeurs.

Un merci tout spécial également à Anne Auperin et A Maillard qui assurent la partie statistique et à G Waksi (chef de Projet), L Sinigaglia (ARC coordinatrice) et L Gibel (data management) de l'équipe opérationnelle du GORTEC.

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

1. Joël GUIGAY,
Oncologie médicale
Centre Antoine
Lacassagne

Contact :
joel.guigay@nice.
unicancer.fr

2. Hervé LE CAER
Hôpital de DRAGUIGNAN

3. Cécile ORTHOLAN,
Oncologie Radiothérapie
MONACO

4. Cécile MERTENS,
Gériatre
Bordeaux

ESSAIS ELAN – ESSAIS GÉRIATRIQUES

JOËL GUIGAY⁽¹⁾
HERVÉ LE CAER⁽²⁾,
CÉCILE ORTHOLAN⁽³⁾,
CÉCILE MERTENS⁽⁴⁾

L'étude ELAN (*EL*derly *heAd* and *Neck* cancer study), coordonnée par le Pr Guigay, est une étude française, multicentrique, issue de la collaboration des groupes GORTEC-intergroupe ORL, GERICO et de Gustave Roussy. Elle a reçu le support financier de l'INCa, La Ligue contre le Cancer, l'ARC (PAIR VADS 2011) et

Merck fournit le cetuximab pour l'étude ELAN-UNFIT. ELAN comprend 4 études (**figure 1**), avec comme objectif d'adapter et d'optimiser le traitement des patients de plus de 70 ans atteints de cancers épidermoïdes inopérables de la tête et du cou, en fonction de leur état de fragilité défini par une évaluation gériatrique initiale. L'étude de soins courants ELAN-ONCOVAL permet d'évaluer le degré de fragilité des patients. Elle est suivie de trois essais thérapeutiques selon le stade carcinologique et la présence ou non de fragilités : ELAN-FIT, ELAN-UNFIT et ELAN-RT.

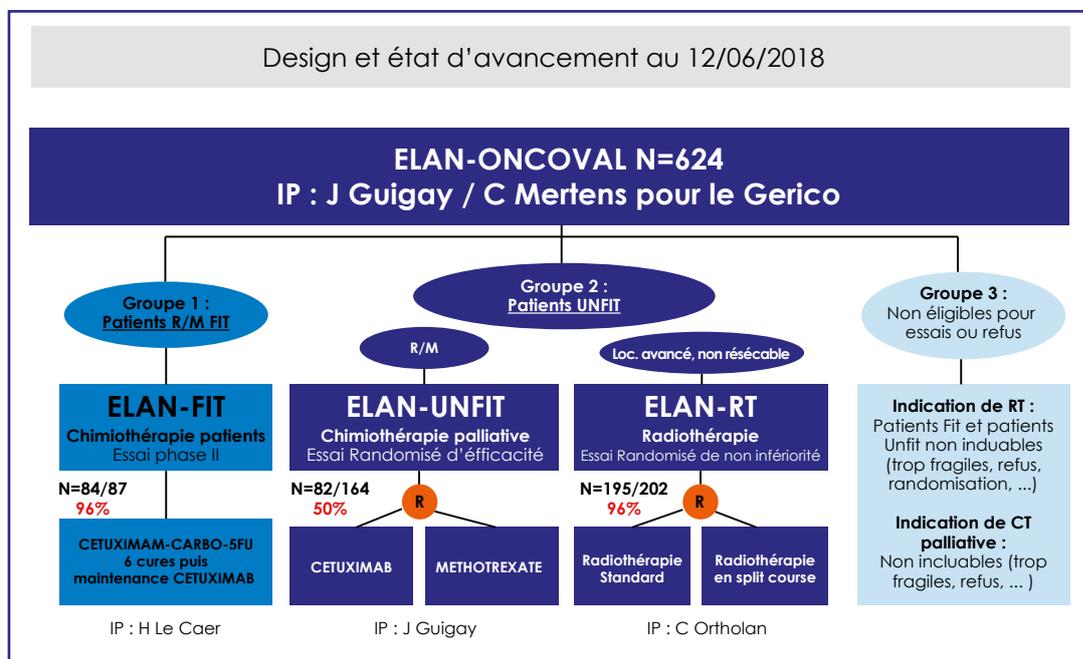


Figure 1 : répartition des essais du programme ELAN.

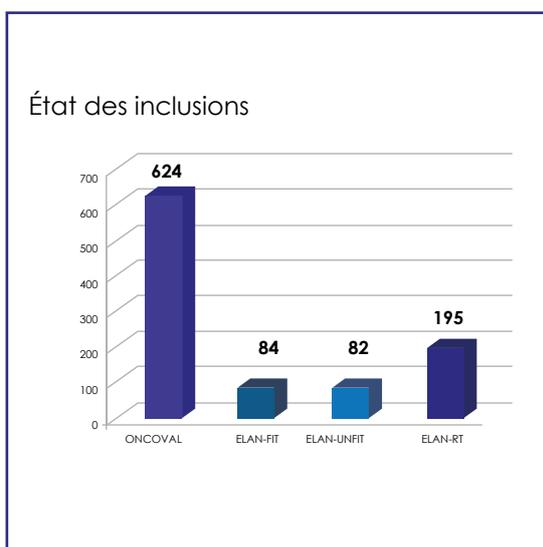


Figure 2 : inclusions dans les essais du programme ELAN.

Après un nécessaire apprentissage dans chaque centre, notamment pour effectuer un bon screening des patients candidats pour les essais et les évaluations gériatriques (test GERICO), les inclusions ont pris un rythme de croisière mais restent tout de même en deçà des prévisions (**figure 2**).

Le programme ELAN est ouvert aux inclusions depuis 2013 et 624/800 patients ont été inclus dans ONCOVAL au 12/06/2018. Les enseignements que l'on peut tirer dès à présent sont les suivants :

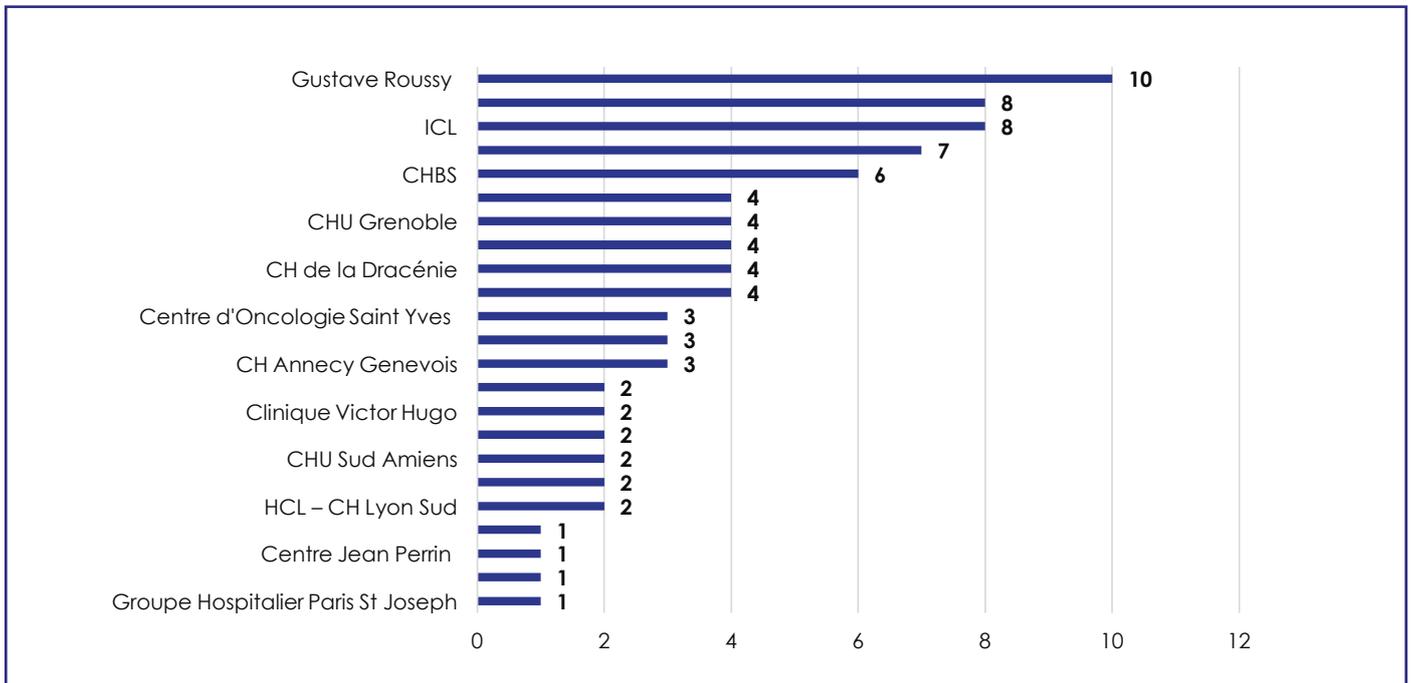
- les patients âgés classés fragiles le sont bien ;
- l'antécédent de chute justifie à lui seul le classement en UNFIT ;
- attention le score G8 n'est pas déterminant pour le classement final des patients en vue de leur inclusion dans FIT, UNFIT ou RT.

Un point sur ELAN FIT (34 centres encore ouverts, 23 centres actifs, 84 patients ; figure 3)

- ▶ Toutes les mises en place ont été faites.
- ▶ 84 patients inclus sur les 87 nécessaires (80+7 patients en remplacement des inclus à tort).

- ▶ Actions :
 - finaliser la saisie des données des inclus ;
 - envoyer les CD-roms d'imagerie ;
 - envoyer les lames tumeur oro pharynx pour relecture HPV.

**IL FAUT PERSÉVÉRER AFIN DE TERMINER LES INCLUSIONS.
ATTENTION AUX INCLUSIONS À TORT, QU'IL FAUT REMPLACER !**



Un point sur ELAN UNFIT (35 centres, 82 patients)

- ▶ Recrutement toujours inférieur au recrutement attendu (1-2/mois)
- ▶ Il n'y a pas de problèmes inattendus de toxicité. Les patients inclus sont souvent très fragiles avec pour certains une maladie rapidement évolutive
- ▶ Analyse de futilité, IDSMB 12/06/2018

Un point sur ELAN RT (35 centres encore ouverts, 30 centres actifs, 195/202 patients ; figure 4)

- ▶ Il faut encore inclure 7 patients pour pouvoir répondre à la question du protocole
- ▶ Recrutement de 1 à 5 patients/mois en 2017
- ▶ Pas d'alertes de toxicité

Figure 3 : inclusions dans l'essai ELAN FIT.

→ **L'IDSMB RECOMMANDE L'ARRÊT DES INCLUSIONS DANS L'ÉTUDE**

MAINTENIR LE RYTHME D'INCLUSION POUR FINIR LES INCLUSIONS CET ÉTÉ 2018

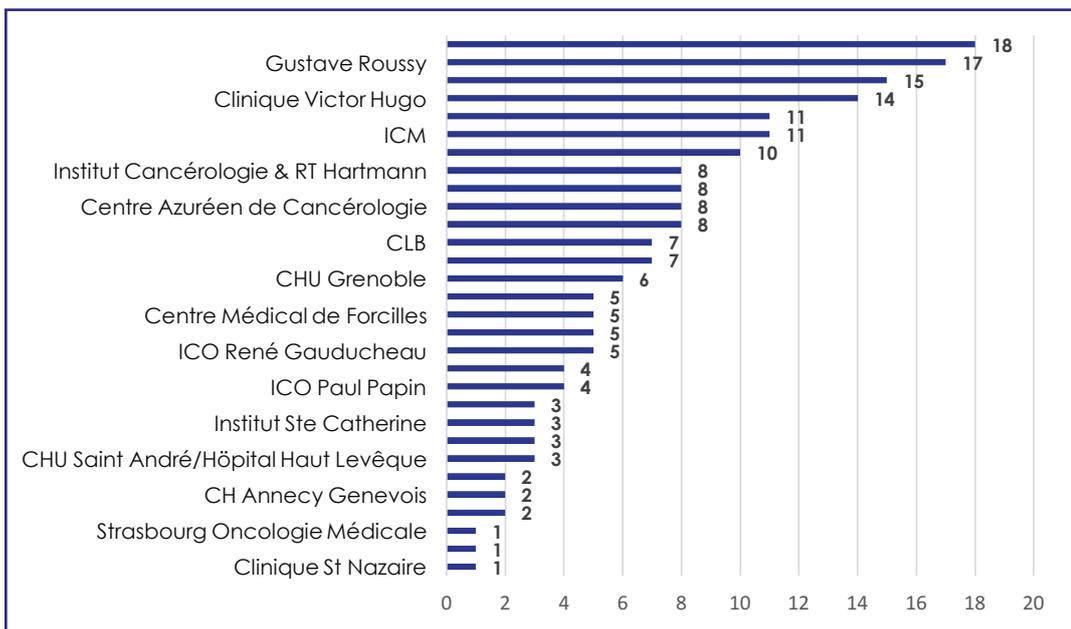


Figure 4 : inclusions dans l'essai ELAN RT.

Relectures centralisées

- **Étude HPV** pour les patients oropharynx : Si p16 par IHC ou la recherche d'ADN HPV 16, 18 et 33 par CISH DNA non faites localement, envoi de 5 lames blanches à Gustave Roussy. Prévenir par E-mail de l'envoi des lames : corinne.brandy@gustaveroussy.fr
- **Relecture IMAGERIES ELAN-FIT** : les examens d'imagerie (Baseline, à 6 semaines et à 12 semaines) doivent être envoyés à Mme Armelle AUBRUN (armelle.aubrun@gustaveroussy.fr). Les coupes « natives » fines doivent être fournies.

Merci de bien compléter dès à présent les données dans les eCRF et documenter les sorties d'études ou causes de décès, en essayant de différencier celles liées à la maladie et celles liées au traitement, ce qui est parfois difficile dans cette population âgée. N'hésitez pas à nous faire part de vos difficultés d'organisation ou de personnel disponible afin que nous puissions vous apporter une aide. Pour rappel : Mme Laura SINIGAGLIA, ARC coordonnateur pour les études GORTEC (ELAN FIT et ELAN RT). Merci de poursuivre vos efforts pour terminer les inclusions cet été et réussir ce programme unique chez les patients âgés.

ÉTUDE SALTORL

YOANN POINTREAU⁽¹⁾
FRÉDÉRIC ROLLAND⁽²⁾
GILLES CALAIS⁽³⁾
OLIVIER MALARD⁽⁴⁾

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 Erbitux, 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 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 une vidéoscopie de la déglutition (à la baseline, à 3 et 24 mois). Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récurrence, le contrôle locorégional, la survenue de métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguës et tardives, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage, et la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne. L'étude sera académique avec une comparaison des bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec Lenograstim systématique) suivis en cas de réponse objective – c'est-à-dire avec une réponse de plus de 50% et une remobilisation au moins partielle (à noter que les patients seront évalués après 2 cycles afin d'anticiper la demande de scanner dosimétrique), d'une radiothérapie exclusive qui devra débuter dans les 3 à 5 semaines versus celui du RTOG 91-11 avec chimioradiothérapie concomitante associant le cisplatine à 100 mg/m² toutes les 3 semaines pour 3 cycles. La radiothérapie est imposée en modulation d'intensité avec possibilité d'un traitement séquentiel (50 + 20Gy) ou avec boost intégré (70Gy en 2 Gy/f et 56 à 59.5Gy en 1.6 à 1.7Gy) et possibilité d'un niveau de dose intermédiaire (63Gy en 1.8Gy/f). Le design est présenté **figure 5**.

1. Yoann POINTREAU
 Oncologie Radiothérapie
 Coordonnateur journal GORTEC
 Centre Jean Bernard
 Clinique Victor Hugo
 72000 Le Mans
 Service de radiothérapie,
 Centre de Cancérologie
 Henry S. Kaplan CHU
 de Tours, 37000 Tours

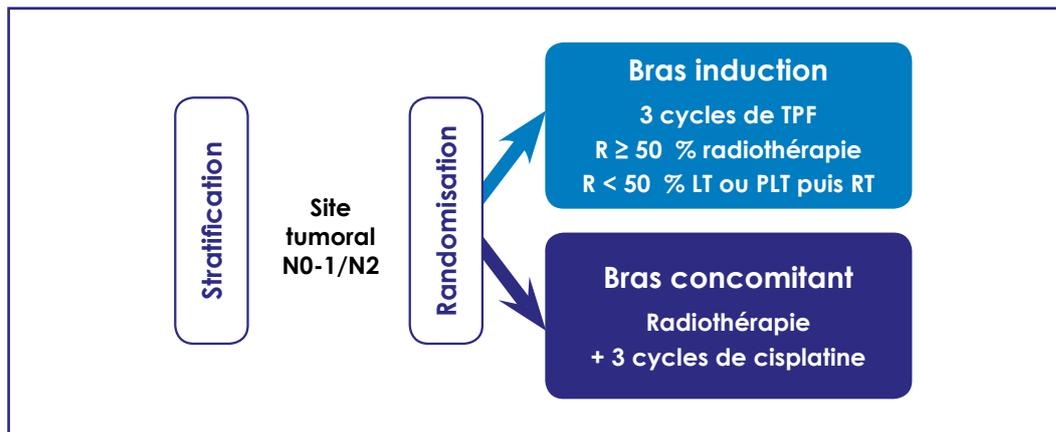
Contact :
pointr_y@yahoo.fr

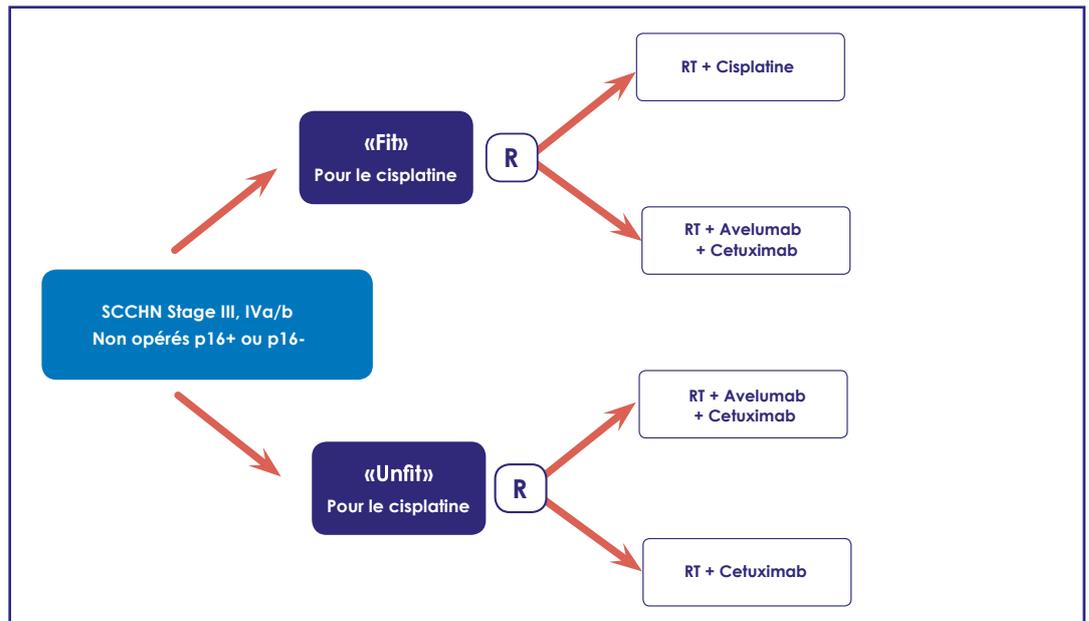
2. Frédéric ROLLAND
 Oncologie Médicale
 Institut de Cancérologie
 de l'Ouest /
 Gauducheau Nantes

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

4. Olivier MALARD
 Chirurgie Cervico-Faciale
 CHU Nantes

Figure 5 : design de l'essai SALTORL.





Quelles sont les spécificités liées à l'avelumab ?

- L'avelumab est une IgG1 anti-PDL1 qui est utilisée **en flat dose 10 mg/kg** IV en une heure, chaque 2 semaines.
- La demi-vie de l'avelumab est de **6.1 jours** (nettement plus courte que tous les autres PD1/PDL1 inhibiteurs).
- L'avelumab garde un fragment **FC** de son immunoglobuline **wild type** (fonctionnel), contrairement à tous les autres anti-PD1 ou PDL1 pour lesquels le fragment FC a été muté, ce qui confère à l'avelumab une intéressante propriété **ADCC** supplémentaire (cytotoxicité à médiation cellulaire Anticorps-dépendante), particulièrement intéressante pour potentialiser l'ADCC déjà présente avec le cetuximab.

Sur une cohorte de plus de 1700 patients traités avec l'avelumab, Le profil de toxicité de l'avelumab est globalement très bon en comparaison des autres inhibiteurs de PD1/PDL1, à l'exception du taux de réactions au décours de la perfusion qui est très élevé de l'ordre de 25% (fatigue, réactions liées à la perfusion, nausées, fièvre et frissons). A noter cependant que la fréquence de ces réactions est de l'ordre de 25% **uniquement** à la première injection **puis décroît** par la suite et n'est plus que de 8% à la seconde injection pour diminuer ou disparaître lors des injections ultérieures (<= 1%).

Les autres toxicités « immune related » (IrAE, tous grades confondus) sont relativement peu fréquentes si on le compare avec les autres Anti-PD1/PDL1 : Pneumopathies 1.2% Colites 1.5% Hépatites 0.9% Hypothyroïdie 5%. D'autres IrAEs plus rares peuvent être observés (myocardite, hypophysite etc ...). La plupart des IrAEs surviennent dans les 3-4 premiers mois du traitement.

Combinaison avec le cetuximab :

L'avelumab a été testé en combinaison avec la radiothérapie et le cetuximab dans un essai de phase I (De Boer et al qui sera présenté à l'ESMO 2018) et au travers de la phase de safety de REACH.

Les réactions cutanées correspondent à celles généralement observées avec le cetuximab, le cas échéant un peu plus prononcées et nécessitent la même prise en charge.

Comment l'association cetuximab-avelumab-RT a-t-elle été tolérée dans la phase de Safety de l'étude REACH ?

Parmi les 54 premiers patients randomisés entre Octobre 2017 et Mars 2018, 28 ont reçu la combinaison avelumab-cetuximab-RT et parmi ces 28 patients, 3 d'entre eux ont présenté une toxicité de grade 4 (une mucite, une épidermite et une lymphopénie).

L'IDSMC de l'étude s'est réuni en Janvier 2018 puis en Juin 2018 et a donné un feu vert sans restriction à la poursuite des inclusions dans l'étude. L'ANSM a été informée début Juillet et n'a pas ajouté de contraintes supplémentaires.

Le **recrutement** des patients a donc pu **reprendre en début Juillet** et l'ensemble des centres souhaitant participer à l'étude peuvent désormais être ouverts.

Il sera maintenu tout au long de l'étude **une réunion téléphonique bi-hebdomadaire** organisée par Cécile Michel (cheffe de projet) avec les investigateurs principaux et tous les investigateurs qui le souhaitent afin de partager les principaux éléments observés en termes de toxicité et le cas échéant envisager d'éventuelles solutions thérapeutiques appropriées.

Un grand et chaleureux merci aux premiers centres investigateurs qui ont participé aux premières étapes de la phase de Safety, dans un contexte difficile avec deux arrêts prolongés de 4 mois demandés par l'ANSM.

Entre Octobre 2017 et Mars 2018, 54 patients ont été randomisés dans les centres Villejuif (Tao), Montbéliard (Sun), Lorient (Sire et Béra), Le Havre (Martin), Amiens (Chauffert et Coutte), Lille (Abdeddaim, Lefebvre), Caen (De Raucourt), Clermont Ferrand (Dillies, Miroir), Le Mans (Lafond), ICO St Herblain (Rolland).

Quel est le contact au sein du GORTEC ?

Cécile MICHEL | Chef de Projet
Tél. : +33 4 92 03 15 95; Fax : +33 4 92 03 10 10

OMET

**XU SHAN SUN⁽¹⁾,
JULIETTE THARIAT⁽²⁾
JEAN BOURHIS⁽³⁾**

La radiothérapie stéréotaxique des oligométastases et des cibles mobiles entre dans la pratique à grande vitesse. Pourtant, les efforts faits pour en démontrer l'efficacité et la tolérance sont rares. Nous manquons d'études randomisées et la qualité de vie en métastatique (notamment dans les derniers mois de vie) est encore trop souvent négligée.

C'est pourquoi l'étude de phase II randomisée stratégique OMET teste s'il est possible de différer l'initiation d'un traitement systémique (EXTREME pour les patients OMS 0-1 ou adapté pour les patients OMS 2) et réaliser une stéréotaxie pour 1 à 3 métastases synchrones. L'objectif principal est d'évaluer le **taux de survie globale sans détérioration définitive de la dimension de la qualité de vie globale** du QLQC30 selon le traitement réalisé à un an.

Le design de l'étude est repris **figure 7**.

1. Xu Shan SUN
Service d'oncologie radiothérapie CH Montbelliard

Contact :
sun.xushan@wanadoo.fr

2. Juliette THARIAT
Oncologie Radiothérapie
Centre François
Baclesse Caen

Contact :
jthariat@hotmail.com

3. Jean BOURHIS
Oncologie Radiothérapie
CHUV de Lausanne Suisse

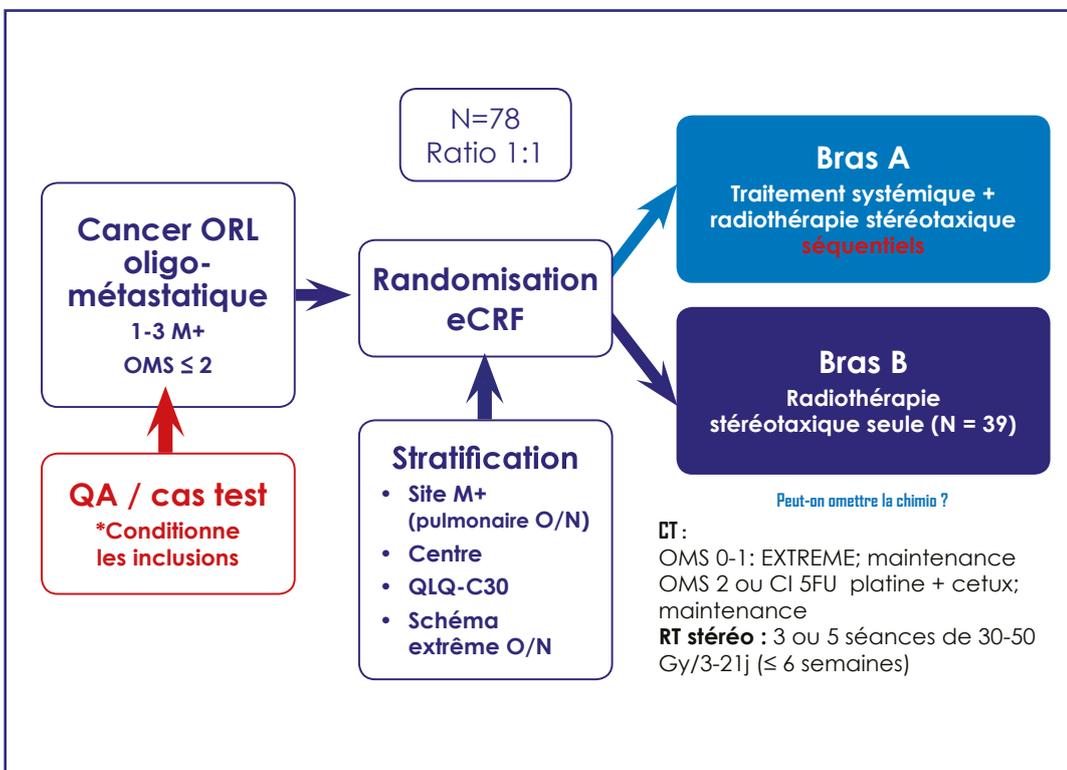


Figure 7 : design de l'essai OMET.

Dans le bras A, la RT stéréotaxique débutera à C1J21 (+7 jours, soit C1J28 max.). Le cycle 2 doit être prévu dans un délai minimal de 15 jours et 30 jours maximum après la fin de la radiothérapie. Le cetuximab n'est pas administré durant la radiothérapie stéréotaxique. Un total de 3-6 cycles sera administré suivi de la maintenance au cetuximab (250 mg/m² hebdomadaire ou 500 mg/m² bi mensuel au choix de l'investigateur).

Les critères d'inclusion sont :

- OMS ≤ 2 ;
- espérance de vie ≥ 6 mois ;
- maladie locorégionale contrôlée ;
- 1-3 métastases (confirmation TEP, tous sites M+) ;
- grand diamètre cumulé GTV dans un seul organe ≤ 6 cm ;
- histologie : carcinome épidermoïde. Les patients

ayant plusieurs primitifs ORL sont éligibles ;
• nécessitant une chimiothérapie.

Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement systémique ou traitement local pour des métastases à distance dans les 6 mois précédant l'inclusion dans OMET et le bilan biologique doit être compatible avec la réalisation d'une chimiothérapie. Les patients avec oligométastases en terrain partiellement inclus dans un champ d'irradiation préalable seront exclus si l'investigateur estime ne pas pouvoir réirradier.

Des schémas de dose et fractionnement sont proposés par organe atteint, et taille de métastase, et ce afin d'aller vers une harmonisation des protocoles de radiothérapie en conditions stéréotaxiques quel qu'en soit l'équipement :

SITES MÉTASTATIQUES	DOSE PAR FRACTION X 3 FRACTIONS	DOSE PAR FRACTION X 5 FRACTIONS SI DIAMÈTRE TUMORAL ≥ 3 CM ET/OU DISTANCE À DAR < 1 CM
Poumon central dont médiastin	-	10 Gy*
Poumon périphérique*	15 Gy	10 Gy
Foie	15 Gy	10 Gy
Cerveau	11 Gy	7 Gy*
Os squelette périphérique	10 Gy	7 Gy
Os vertébral (2 vertèbres adjacentes au maximum)	10 Gy	7 Gy
Adénopathies / tissus mous	10 Gy	7 Gy

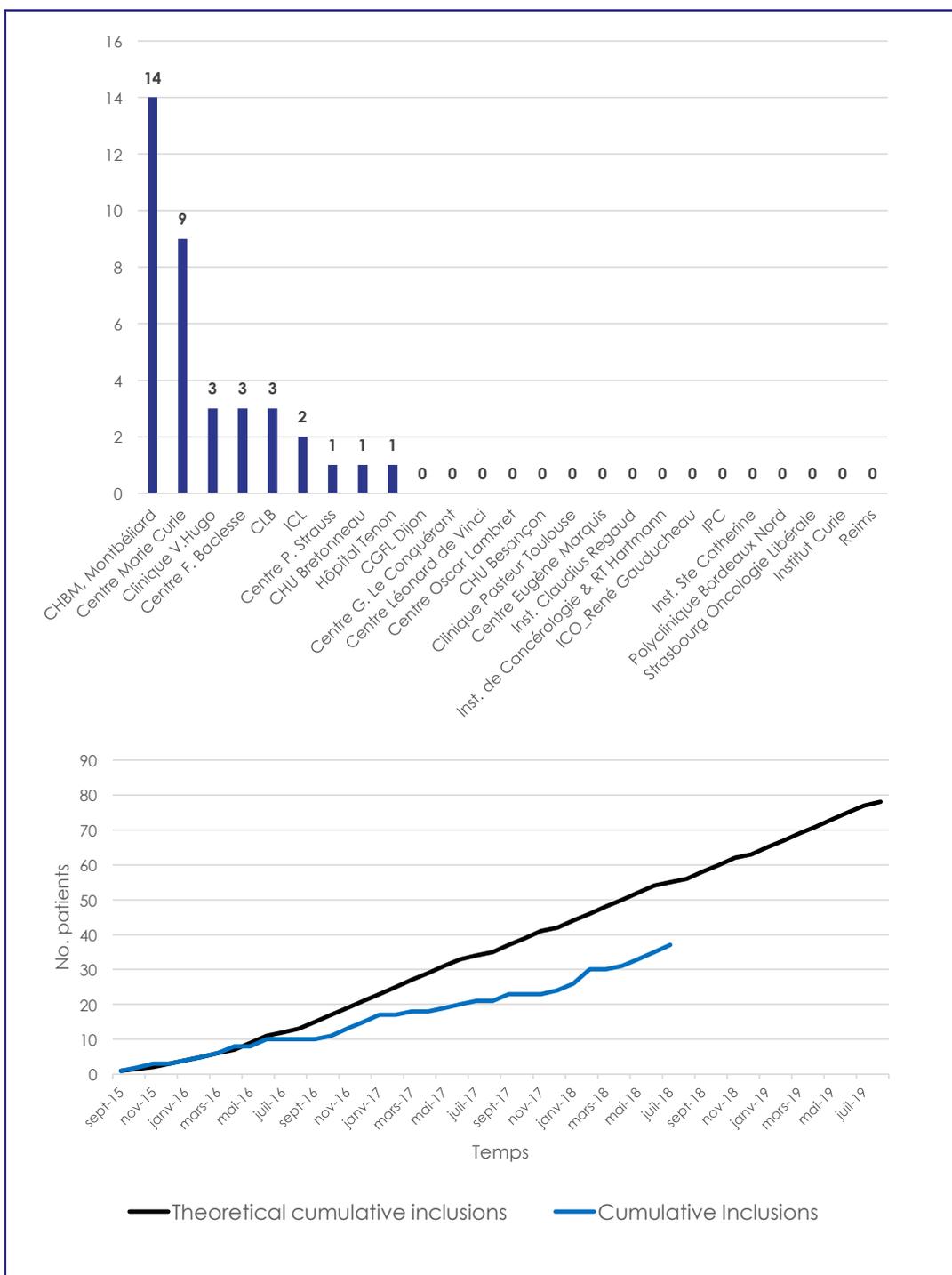
Dans tous les cas complexes, l'attitude la plus prudente sera à considérer. L'investigateur peut choisir de dégrader la dose au PTV pour préserver des OAR afin d'éviter des toxicités rédhibitoires. **En revanche, merci de ne pas rogner vos PTV, ce qui rendrait l'analyse des causes d'échec difficile !** *Voir protocole pour recommandations complètes

Postez vos DICOM RT des cas réels sur la plateforme GORTEC dans les six mois du traitement.

La qualité de vie fait partie de l'objectif principal de l'essai ; ne l'oubliez pas, ou les patients traités seront non évaluables pour l'essai.

On est à 40 patients - **figure 8** (plus de la moitié), allez !

Figure 8 : inclusion dans l'étude OMET.



BRAVO :

1. Nous approchons de la moitié des inclusions : 37 patients sur 78 ont été inclus (47%). Il s'agit d'un essai indispensable pour obtenir le niveau de preuve du traitement par stéréotaxie seule et cet essai évalue la qualité de vie en objectif principal. Merci de NOUS COMMUNIQUER LES QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE de tous vos patients inclus. Si vous en avez oublié un, merci de le faire réaliser dès que possible +++ Des visites de monitoring vont être réalisées. Merci de compléter les données.
2. L'IGR sera bientôt mis en place. Bienvenue !
3. Nous préparons la publication du Bench Mark case, en particulier avec les centres inclueurs
4. Merci de continuer à inclure

Pour toutes informations :
Pr Juliette THARIAT
 Oncologie Radiothérapie, Centre Baclesse, Caen.
 Contact: jthariat@gmail.com

CISFRAD PHASE II DE FRACTIONNEMENT DU CISPLATINE

C. BOREL⁽¹⁾

La potentialisation de référence de la radiothérapie des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou reste, malgré sa mauvaise faisabilité, le cisplatine 100 mg/m² J1, J22 et J43. Effectivement moins de 60% des malades reçoivent les doses de cisplatine prévues or la dose cumulée administrée semble essentielle pour le contrôle local et la survie comme l'ont montré la méta-analyse de M. Ghi et l'essai 0129 du RTOG, auxquels viennent s'ajouter deux communications de l'ASCO 2015. Effectivement, les données du registre Américain LORHAN⁽¹⁾ et surtout l'étude de A. Spreafico⁽²⁾ semblent bien montrer que la dose minimale cumulée de cisplatine à administrer est de 200 mg/m², surtout chez les HPV négatifs. Afin de diminuer la toxicité, et par là même d'augmenter la dose cumulée de cisplatine administrée, nous proposons, dans un essai de phase II randomisé, de

fractionner le cisplatine à raison de 25 mg/m²/j, de J1 à J4 aux semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie. Le design est représenté **figure 9**. Notre étude connaît de plus un regain d'intérêt depuis les résultats de l'essai Indien présenté par V Noronha à l'ASCO 2017 comparant le cisplatine weekly à la dose de 30 mg/m² au cisplatine *triweekly* à la dose de référence de 100 mg/m² (étude W3W)⁽³⁾. Le schéma weekly, préféré par de nombreuses équipes pour sa commodité d'administration et sa moindre toxicité, donne des résultats nettement inférieurs au schéma *triweekly* avec 38% de rechute locorégionales à 2 ans versus 24% dans le bras de référence. De plus ces résultats sont sensiblement identiques pour la population ayant reçu plus de 200 mg/m² cumulés, ce qui montre qu'au-delà de 200 mg/m² on augmente encore le bénéfice thérapeutique, les malades du bras *triweekly* standard ayant reçu une dose cumulée médiane de 300 mg/m² versus 210 mg/m² pour les malades du bras weekly.

Christian BOREL
 Oncologie médicale,
 centre Paul Strauss,
 Strasbourg

Contact :
christianhenry.borel@gmail.com

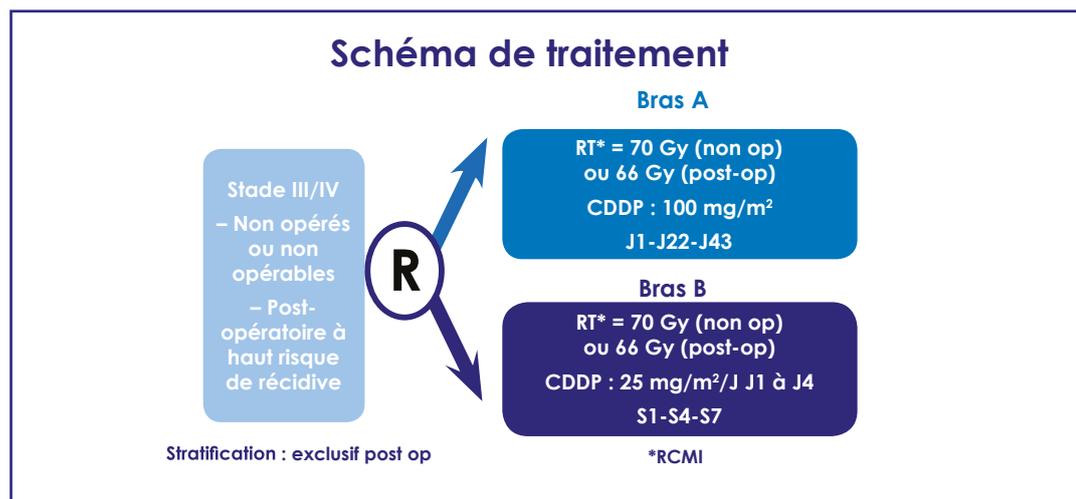
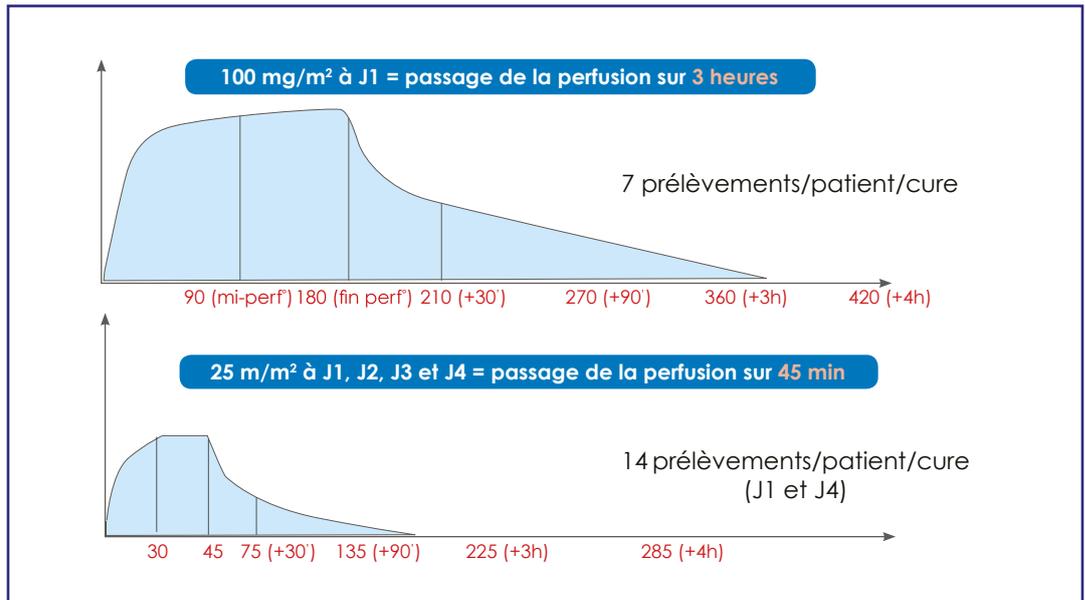


Figure 9 : design de l'essai du CDDP fractionné.

L'objectif principal est la dose de cisplatine administrée. Le fractionnement J1 à J4 S1, S4 et S7 de la radiothérapie a été préféré au cisplatine hebdomadaire, pourtant plus commode d'administration, pour des raisons de radio-chimio-biologie. L'étude de L. Marcu montre que la potentialisation de la RT par le cisplatine quotidien est plus efficace que celle du cisplatine hebdomadaire⁽³⁾.

Les objectifs secondaires sont essentiellement la comparaison de la toxicité et du profil pharmacocinétique (**figure 10**). Effectivement l'efficacité du cisplatine serait plus en relation avec l'AUC qu'avec la Cmax qui elle, serait responsable de la toxicité. Le fractionnement favoriserait l'AUC.

Figure 10 : profils pharmacocinétiques du CDDP.



Malgré son importance, la pharmacocinétique est optionnelle pour les centres volontaires du fait du travail requis par les manipulations préanalytiques. Les prélèvements congelés seront envoyés en une fois, à la fin de l'étude, chez le Pr Chatelut à Toulouse pour dosage du platine. Les prélèvements de pharmacocinétique sont au nombre de 7 dans le bras standard et de 14 dans le bras fractionné (7 à J1 et 7 à J4 afin d'étudier les phénomènes d'accumulation du platine). Les centres participants devront déclarer d'emblée s'ils réaliseront ou non la pharmacocinétique en sachant que les prélèvements ne seront réalisés qu'au premier cycle. L'analyse de NGAL, dont la valeur serait prédictive précoce de la toxicité rénale du CDDP, nécessite un simple prélèvement d'urine et peut être réalisée indépendamment, même par les centres n'effectuant pas les prélèvements sanguins pour le dosage du CDDP. Afin de pouvoir comparer les profils pharmacocinétiques, il est nécessaire d'imposer un protocole d'hydratation et des durées de perfusion constantes du cisplatine, avec 4000 ml de NaCl à 9g/l en 8 heures pour le bras standard, et 2000 ml de NaCl en 4 heures pour le bras fractionné, ce qui devrait permettre pour ce dernier une administration en hôpital de jour. La toxicité rénale est particulièrement importante à gérer : l'hydratation est donc imposée pour les 8 premières heures dans le bras standard et pour les 4 premières heures dans le bras fractionné, mais rien n'empêche l'investigateur s'il le souhaite de poursuivre l'hydratation au-delà de ce minimum requis.

Enfin, comme l'a montré l'équipe de Montpellier, le statut nutritionnel semble être un facteur de pronostic particulièrement important, il a donc été décidé de demander un scanner jusqu'en T5 dans le bilan d'inclusion.

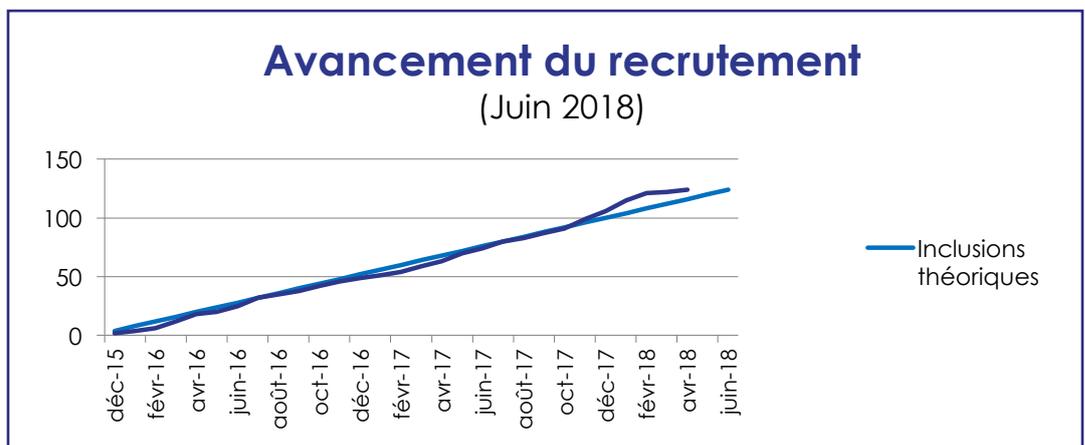
L'hypothèse statistique est celle d'une augmentation de la dose cumulée de cisplatine administrée de 210 à 260 mg/m², ce qui nécessiterait pour être mis en évidence au seuil de 5% un effectif de 46 malades par bras, soit 92 malades au total.

Lors de la présentation du 23/06/2017 à Paris, j'avais souligné l'importance de la réévaluation de cette hypothèse, la dose cumulée de cisplatine dans le bras standard étant vraisemblablement beaucoup plus proche de 240 mg/m² et celle dans le bras fractionné de 280 mg/m² pour une population sélectionnée par les critères d'inclusion dans l'essai.

Cette analyse intermédiaire portant uniquement sur la dose cumulée de cisplatine administrée a été effectuée sur les 50 premiers dossiers : dans le bras A standard (100 mg/m²), la dose moyenne cumulée administrée est de 245 mg/m², ce qui est conforme aux données publiées dans la littérature. Dans le bras B fractionné (25 mg/m² X 4), la dose moyenne cumulée administrée est de 283 mg/m². Avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5% il est alors nécessaire d'inclure 124 malades au total (62 malades par bras).

Ce but a été atteint avec l'inclusion du 124^{ème} et dernier malade le 10/04/2018 à Besançon (figure 11).

Figure 11 : avancement du recrutement dans l'étude CisFrad.



Au total 11 centres ont été activés (Strasbourg, Amiens, Besançon, Montbéliard, Libourne, Avignon, Toulouse, Dijon, Tours, Lorient et Saint-Nazaire). Au 10/04/2018, 124 malades avaient été donc inclus : (Strasbourg 18, Amiens 23, Besançon 21, Montbéliard 26, Libourne 1, Avignon 5, Dijon 6, Tours 3, Lorient 19 et Saint Nazaire 2). Il existe un léger déséquilibre entre le bras A (cisplatine 100 mg/m²) et le bras B (cisplatine fractionné) avec 65 malades (52,4%) et 59 malades (47,6%) respectivement. Ceci s'explique par la double stratification par centre et par le type de RCT : exclusive (74 malades) ou post-opératoire (50 malades).

Merci à tous les centres participants et messages importants :

Merci d'assurer le suivi des malades inclus jusqu'à 3 ans après la fin de la RCT.

Merci de grader les toxicités et de remplir les CRF. Attention au grading de la toxicité rénale qui doit être évalué par rapport à la créatinine de base. Merci d'assurer le suivi des EIG pour la pharmacovigilance.

Le monitoring des données (Mme MH Girard-Calais) devrait s'achever fin 2018

1. SJ Wong ASCO 2015 # 6019
2. A. Spreafico ASCO 2015 # 6020
3. V. Noronha ASCO 2017 # 6007
4. Marcul : Scheduling cisplatin and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck : a modelling approach. Phys. Med. Biol. 2006 ; 51 :3625-37.



FR FERRAND ⁽¹⁾,
J THARIAT ⁽²⁾,
F JANOT ⁽³⁾,
V CALUGARU ⁽⁴⁾,
A AUPRÉRIN ⁽⁵⁾

engainements périnerveux etc... Ces facteurs histopronostiques comprennent l'histologie, T4, N+, la résection incomplète, la présence d'embolies vasculaires, d'engainements périnerveux etc... En cas de besoin, n'hésitez pas, la RCP REFCOR bimensuelle est ouverte à tous et nous pouvons discuter de l'inclusion dans SANTAL.

L'essai SANTAL est un essai de phase III randomisé, multicentrique labellisé REFCOR, intergroupe ORL et promu par le GORTEC.

Cet essai évalue l'intérêt d'une potentialisation de la radiothérapie par du cisplatine à haute dose pour des tumeurs des sinus, des fosses nasales et des glandes salivaires à haut risque de rechute locorégionale (Bernier NEJM 2004).

La question de la potentialisation se pose pour les tumeurs rares dans des situations où l'on souhaite délivrer une dose suffisante pour contrôler la maladie locorégionale, soit une dose non pas de 50Gy prophylactique mais bien de 60Gy au moins voire plutôt 65-66Gy. Spécificité des tumeurs rares ORL: groupe multihistologies, multisites. Elles ont leurs propres facteurs histopronostiques péjoratifs en plus des facteurs usuels décrits par Bernier (Bernier NEJM 2004). Par exemple, les mucoépidermoïdes sont de grade 1 à 3, les carcinomes adénoïdes kystiques ont intrinsèquement des

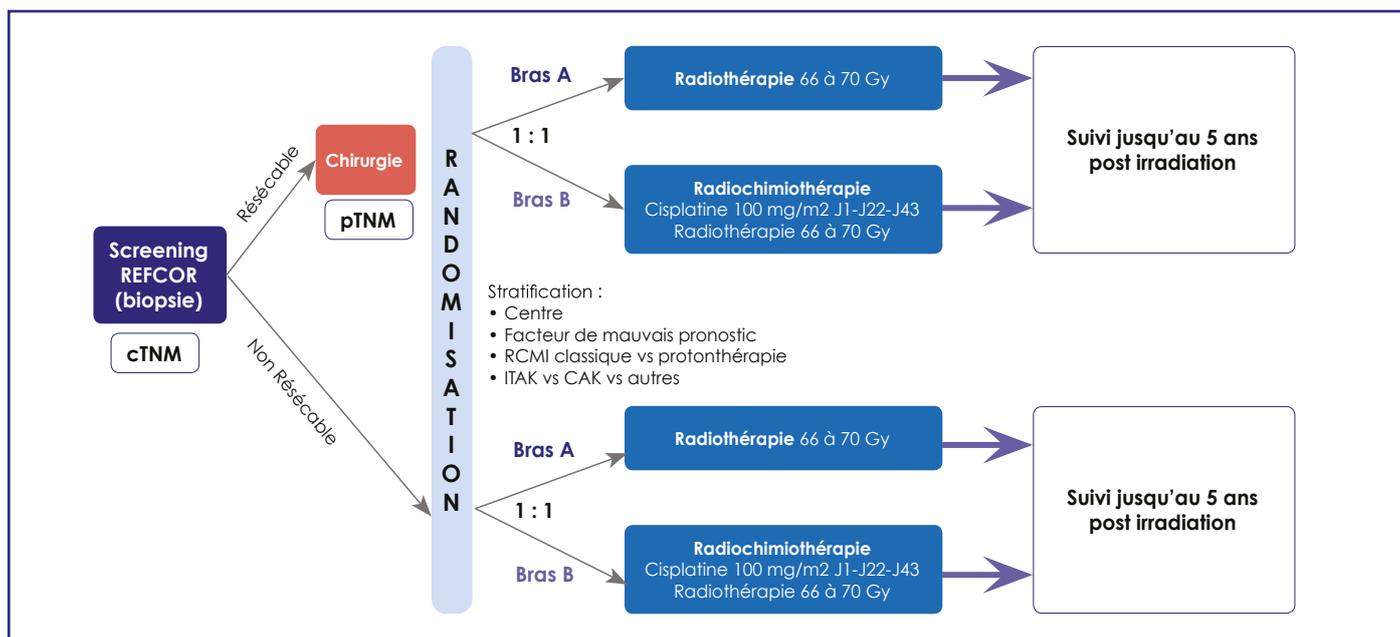
Dans cette étude, la randomisation est stratifiée sur les critères suivants (figure 12) :

- centre ;
- aucun facteur histopronostique versus 1 facteur majeur ou > 1 mineur. Les critères majeurs sont définis selon Bernier : T4, R1, rupture capsulaire. Les autres critères sont définis comme mineurs ;
- RCMI classique versus protonthérapie ;
- ITAC versus CAK versus autres histologies.

Le traitement repose sur la radiothérapie exclusive (≥ 66Gy) ou en concomitant avec du cisplatine à haute dose (100mg/m², 3 cycles) en cas de risque élevé de rechute locorégionale. Le critère principal est la survie sans progression.

L'étude fait appel à une équipe multidisciplinaire : oncologue médical, radiothérapeute, chirurgien, anatomopathologiste.

Figure 12 : Schéma de l'étude SANTAL. Radiothérapie par IMRT ou Protonthérapie.



Ce protocole pose également la question de la potentialisation pour la protonthérapie en particulier pour les sujets jeunes et pour limiter les toxicités (Orsay, Nice et Caen).

De plus, ce protocole intègre des études ancillaires fortement recommandées :

- le test de radiosensibilité ATM de Neolys Diagnostics (figure 12) : le but sera de pouvoir diriger les patients chez qui un risque de toxicité est détecté, de la radiothérapie standard vers ... la protonthérapie. La manipulation est simple et consiste à réaliser un punch de 2mm puis d'apposer un stérstrip, AVANT LE TRAITEMENT. Ce test évaluera également la toxicité

de l'association radiochimiothérapie. Cette étude ancillaire a déjà bien démarré avec 13 punch réalisés (figure 13) :

- classification pronostique des tumeurs de la fente olfactive : comparaison avec la classification de Nancy. 12 cas référencés dans le cadre de l'essai ;
- le schéma de Bordeaux adapté à la résection des tumeurs naso-sinusiennes : le but sera d'aider à l'analyse des données chirurgicales et anatomopathologiques mais aussi d'obtenir une classification pTNM la plus reproductible possible entre les équipes : quelques schémas ont déjà été réalisés.

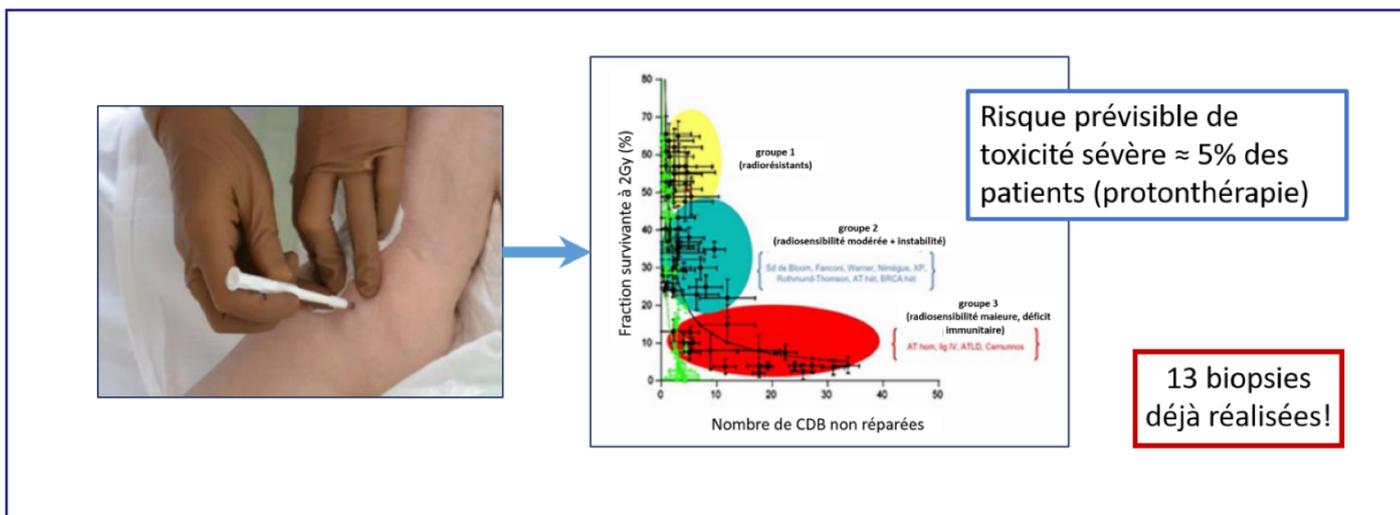


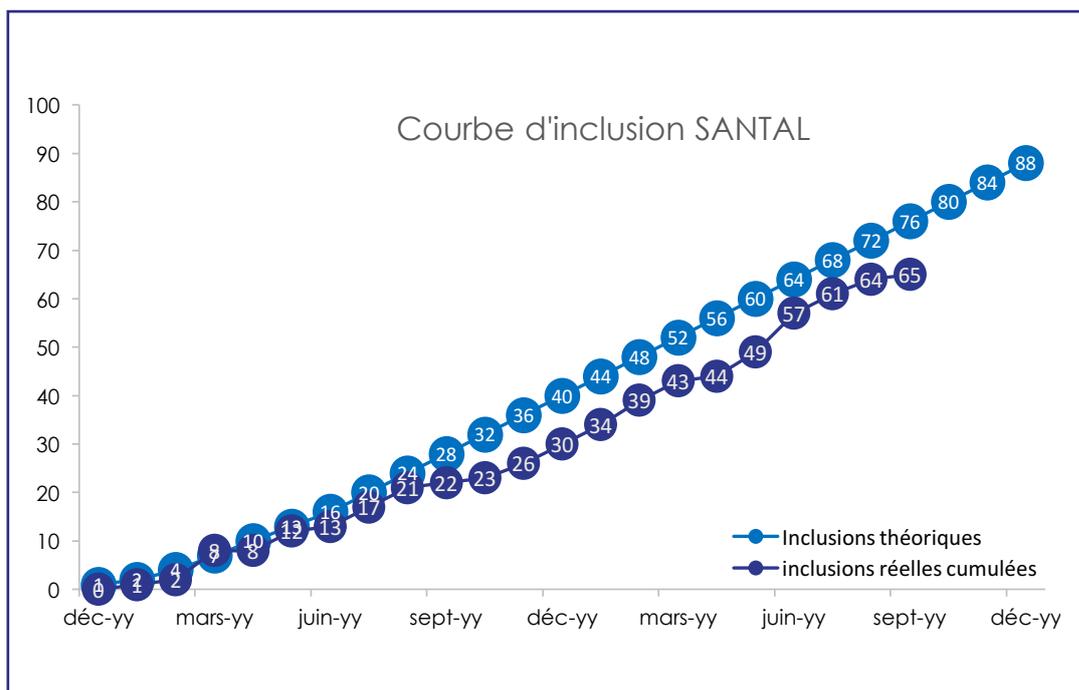
Figure 13 : test cutané Néolys pour prédire la toxicité . CDB : cassures double brins.

Lancement de l'étude

Trente-cinq centres sont ouverts, 65 patients ont été inclus (figure 14). Les données seront saisies dans un eCRF. Des contrôles de qualité chirurgicaux,

anatomopathologiques, et de radiothérapie seront mis en place : ces documents seront téléchargés sur une plateforme sécurisée dédiée ou directement dans le CRF (temps de saisie réduit).

Figure 14 : courbe d'inclusion au 03/09/2018.



LES ESSAIS UNICANCER CLAIRE JOUFFROY⁽¹⁾

NISCAHN

JÉRÔME FAYETTE

Essai de phase II multicentrique, prospectif monobras évaluant l'efficacité et la tolérance du nivolumab dans les tumeurs des glandes salivaires.

Schéma : Nivolumab 3 mg/kg q2w, 12 cycles puis pause et surveillance avec possibilité de reprise du traitement en cas de reprise évolutive.

Population cible : deux cohortes de 46 patients : carcinomes adénoïdes kystiques et autres.

Objectifs : atteindre non progression à 6 mois de 40% (13 succès sur 46).

Close aux inclusions : 98 patients en 1 an.

TOPNIVO

CAROLINE EVEN

Étude de phase II de tolérance du Nivolumab chez des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN), en rechute et/ou métastatique, et réfractaires aux sels de platine.

Schéma : nivolumab 3 mg/kg q2w, traitement jusqu'à progression de la maladie confirmée selon les critères iRECIST (iCPD).

Population cible : patients souffrant d'un SCCHN, en rechute et/ou métastatique, réfractaires aux sels de platine.

Objectifs : estimer la fréquence des effets indésirables d'intérêt (EI) de grade élevé (grade 3-5 selon le CTCAE v4.0) chez les patients atteints d'un SCCHN en rechute et/ou métastatique, réfractaires aux sels de platine, éligibles pour une monothérapie par nivolumab.

Statut des inclusions : 332/350 au 31/08/18.

COPANLISIB

CHRISTOPHE LE TOURNEAU

Essai de phase Ib/II du copanlisib, un inhibiteur sélectif de PI3K, en association avec le cetuximab, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute et/ou métastatique.

Schéma**Phase Ib :**

- Copanlisib à une dose initiale de 45 mg (suivie par des doses croissantes – 60 mg – ou des doses décroissantes – 30 mg – en fonction de l'apparition d'une TLD) à J1, J8 et J15 de chaque cycle de 4 semaines.
- Cetuximab à une dose initiale de 400 mg/m² (première dose), suivie par des doses de 250 mg/m² administrées par intraveineuse à raison d'une fois par semaine (J1, J8, J15, J22), une heure après l'administration du copanlisib.

Phase II :

- Copanlisib à la RP2D, à J1, J8 et J15 de chaque cycle de 4 semaines.
- Cetuximab à une dose initiale de 400 mg/m² (première dose), suivie par des doses de 250 mg/m² administrées par intraveineuse à raison d'une fois par semaine (J1, J8, J15, J22), une heure après l'administration du copanlisib.

Population cible : patients avec HNSCC en rechute et/ou métastatique après cetuximab et platine.

Objectifs :

Phase I : déterminer la DMT et la RP2D de l'association copanlisib+cetuximab.

Phase II : déterminer l'efficacité de l'association à la RP2D (PFS à 16 semaines).

Statut des inclusions : 9/32 au 31 août 2018.

EORTC 1206

1. Claire JOUFFROY
UNICANCER

Contact :
c-jouffroy@unicancer.fr

Promoteur international : EORTC (Unicancer H&N Group est le coordinateur France) (eortc1206@unicancer.fr)

Médecins coordonnateurs :

- **Dr. Lisa Licitra (coordinateur international) ;**
- **Dr Frédéric Rolland (coordinateur France), ICO, St Herblain.**

A randomised phase II study to evaluate the efficacy and safety of chemotherapy (CT) vs androgen deprivation therapy (ADT) in patients with recurrent and/or metastatic, androgen receptor (AR) expressing, salivary gland cancer (SGCs).

Indication : patients avec cancers des glandes salivaires (exclusivement les sous-types : carcinome des canaux salivaires et adénocarcinomes sans autre indication) en rechute et/ou métastatique et exprimant des récepteurs aux androgènes

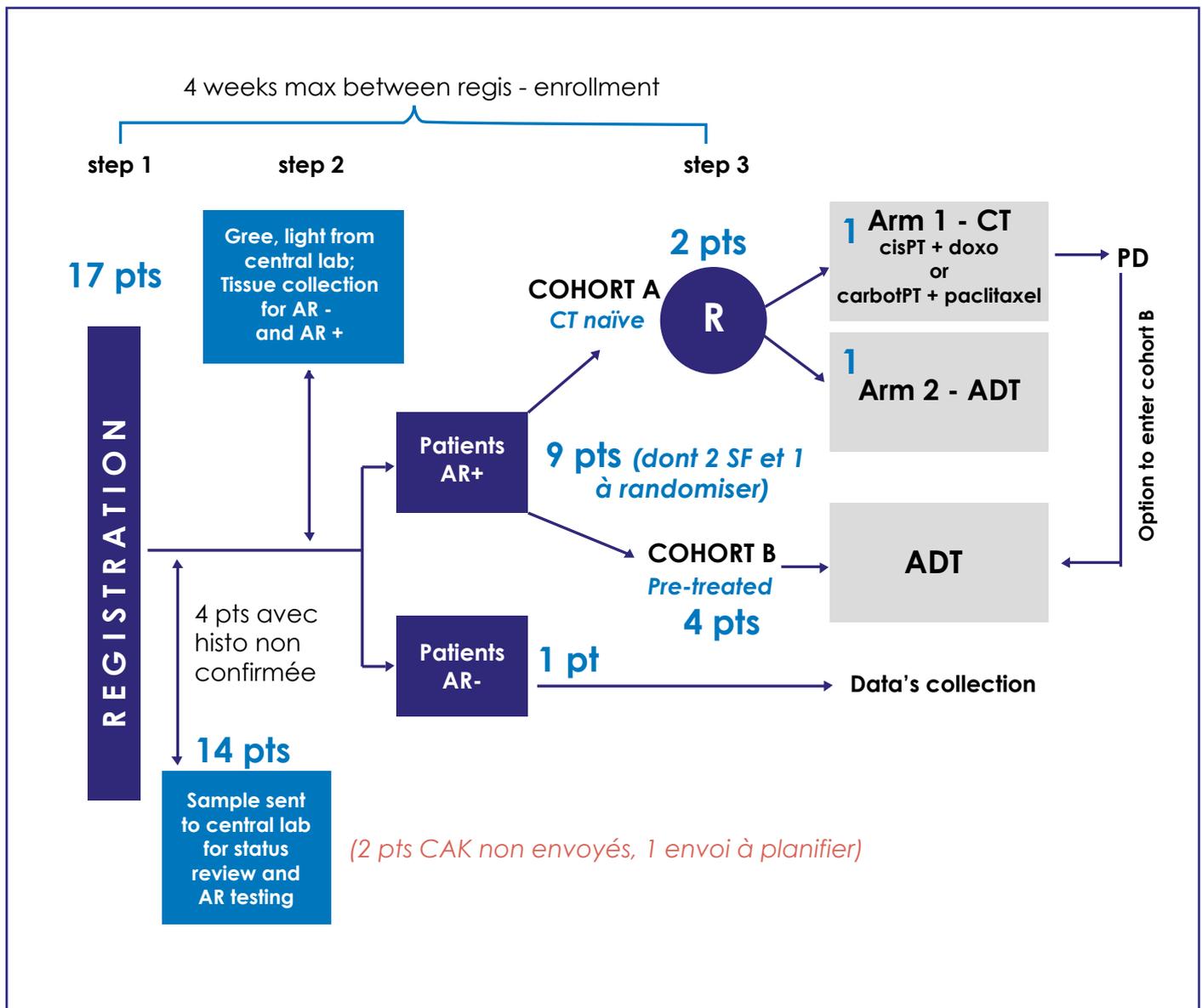
Méthodologie : étude multicentrique, en ouvert, randomisée, de phase II.

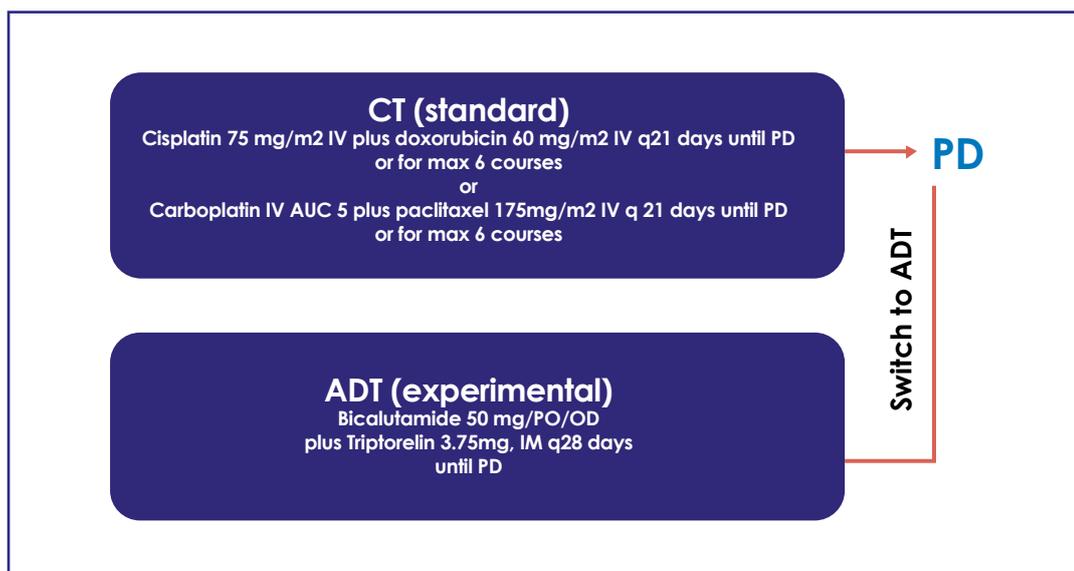
Nombre de patients à inclure : 152 patients dans l'étude randomisée (76 par bras).

Nombre de centres participants : une dizaine en France.

Durée d'inclusion : 36 mois (1^{ère} inclusion France le 10/02/17).

Objectifs : établir l'efficacité d'une déprivation androgénique chez des patients présentant un carcinome des canaux salivaires ou un adénocarcinome salivaire SAI, en rechute et/ou métastatique et exprimant des récepteurs aux androgènes. La cohorte A inclut les patients naïfs de chimiothérapie et la mesure d'efficacité se fait sur la PFS. La cohorte B inclut les patients pré-traités par chimiothérapie ; la mesure d'efficacité se fait sur le taux de réponse.





Sélection des centres investigateurs à l'aide du REFCOR pour assurer une couverture géographique optimale en France :

8 MEP réalisées et centres ouverts, 6 centres actifs :
ICL, Nancy (Dr Kaminsky), IUCT, Toulouse (Dr Delord),
ICO, Nantes (Dr Rolland, coordinateur France) , CAL,

Nice (Pr Guigay) , IGR, Villejuif (Dr Even), CHU, Bordeaux (Dr Digue), Hôpital Tenon, Paris (Pr Baujat), CHU Nantes (Pr Malard).

Démarrage du recrutement en France en janvier 2017.

Recrutement à l'international :

	#Number of patients registered (Step 1)	#Number of patients centrally assessed (Step 2)	#Number of patients enrolled (Step 3)
Belgium	8	8	4
France	17	14	6
Germany	8	8	4
Greece	1	1	
Hungary	6	5	
Italy	26	26	20
Total	66	62	34

Cette partie permet de faire un point sur les essais qui viennent de débuter ou qui vont rapidement débuter.

STEREO-POST-OP

1. Michel LAPEYRE, Julian BIAU

Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand

Contact :
Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr

MICHEL LAPEYRE⁽¹⁾ JULIAN BIAU⁽¹⁾

L'étude GORTEC 2017-03-STEREO-POSTOP est une étude de phase 2 multicentrique nationale financée dans le cadre d'un PHRC. La promotion est assurée par le Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand. Les investigateurs principaux sont les Dr J Biau et le Dr M Lapeyre. Dans cette étude, nous faisons 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 : curiethérapie ou RCMI normofractionnée. Les critères d'inclusion comprennent toutes les indications d'irradiation du lit opératoire (R1, marges < 5 mm, marges incertaines ou estimés à risque en

RCP [engainements périnerveux...]) sans indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

La radiothérapie stéréotaxique pourrait devenir la troisième option thérapeutique dans cette indication. Les bénéfices attendus pour le patient sont :

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

Le schéma de l'étude est résumé dans la **figure 15**.

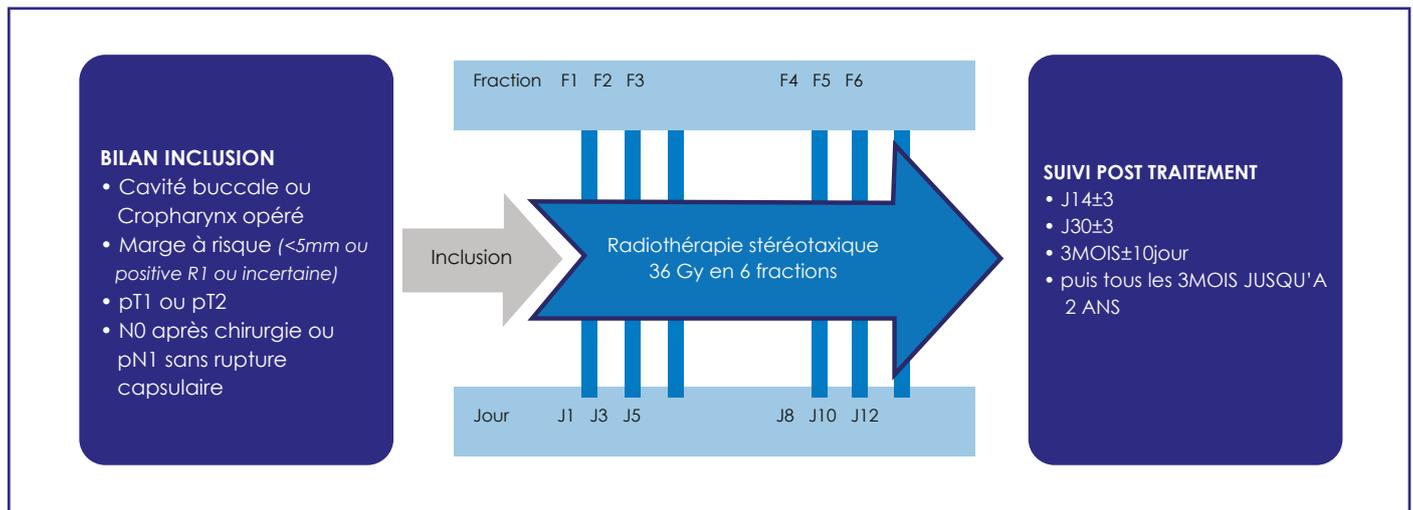


Figure 15 : schéma de l'essai GORTEC 2017-03- STEREO POSTOP. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire des cancers localisés de l'oropharynx et de la cavité buccale avec marges à risque.

L'objectif principal est d'évaluer la toxicité tardive de cette modalité thérapeutique avec comme critère d'évaluation le taux de patients avec une toxicité tardive à 2 ans de grade ≥ 3 selon la classification NCI - CTCAE V4.03.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le contrôle local, le contrôle locorégional, la survie sans récurrence, la survie globale, la qualité de vie des patients, l'impact nutritionnel (poids et sonde d'alimentation), la toxicité aiguë (grade ≥ 3 survenant pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement) et de déterminer les facteurs cliniques et dosimétriques prédictifs de toxicité.

Quatre-vingt-dix patients seront inclus sur au moins 2 ans ; calcul réalisé en limitant le taux d'effet tardif sévère à 5-15% à 2 ans, avec un taux de contrôle local

d'au moins 80-90% à 2 ans. À ce jour, une quinzaine de centres ont été ouverts et les 8 premiers patients ont été inclus. Un benchmark case/cas test a été envoyé comme première étape du contrôle qualité de la radiothérapie. Les premiers retours des centres inclueurs sont dans l'ensemble plutôt positifs. Un guide de radiothérapie incluant des recommandations sur la technique de radiothérapie stéréotaxique, le contourage et la dosimétrie ont été fournis. Une dose de 36 Gy en 6 fractions délivrée en 11-13 jours (3 fractions par semaine) semble être le schéma le plus approprié dans cette indication en termes de ratio bénéfice/risques. Une attention particulière est demandée quant au caractère le plus homogène possible de cette prescription, étant en situation post-opératoire sans GTV, afin de limiter les risques d'effets secondaires.

NIVO POSTOP

MORBIZE JULIERON⁽¹⁾
YUNGAN TAO⁽²⁾
JEAN BOURHIS⁽³⁾

L'essai GORTEC 2018-01 est un essai de phase III randomisé évaluant l'ajout de nivolumab à l'association cisplatine-radiothérapie (traitement standard) dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN) localement avancé opéré, à risque élevé de récurrence.

Le traitement standard des SCCHN localement avancé est la radiothérapie (RT) ± la chirurgie. Les patients qui ont une tumeur opérable, pour laquelle on retrouve soit des marges microscopiquement envahies, soit une rupture capsulaire de ganglions atteints sont associés à un pronostic sombre. Ces patients à risque élevé de récurrence bénéficient de l'ajout d'une radiochimiothérapie adjuvante. Le régime le plus communément utilisé est le standard cisplatine-RT. Cependant, les résultats restent insuffisants avec un DFS à 3 ans autour de 60%, suggérant un besoin médical fort de traitement plus efficace. Récemment, il a été montré l'amélioration de la survie globale avec l'administration du nivolumab (anti-PD1) à des patients avec un SCCHN récidivant ou métastatique, et réfractaires aux chimiothérapies à base de platine, versus traitements standards.

NIVO POST-OP est un essai multicentrique, randomisé, phase III, dans approximativement 50 centres en France, Monaco, Belgique et Suisse. L'objectif principal est de déterminer l'efficacité du nivolumab + cisplatine-RT par rapport au standard de soin cisplatine-RT seul, en utilisant la survie sans maladie (DFS) comme critère principal (temps entre la randomisation et la 1^{ère} récurrence ou le décès (quelle que soit la cause)).

L'hypothèse de cet essai est que l'addition de nivolumab en postopératoire associé à du cisplatine et de la radiothérapie sera supérieur au standard de soin actuel (cisplatine - RT) chez des patients opérés d'un SCCHN avancé à risque élevé de récurrence. Les patients seront randomisés avec un ratio 1:1 pour recevoir en adjuvant du cisplatine-RT avec (Bras B) ou sans (Bras A) nivolumab. L'essai inclura 484 patients opérés d'un SCCHN localement avancé et présentant un risque élevé de récurrence (rupture capsulaire et/ou marges positives et/ou multiples engainements périméridiens et/ou ≥ 4 ganglions positifs sans rupture capsulaires). La stratification sera basée sur

le statut P16 de la tumeur.

Traitement : la radiochimiothérapie concomitante débutera 4 à 8 semaines après la chirurgie. La radiothérapie sera faite par RCMI à une dose totale de 66 Gy en 33 fractions de 2 Gy en 6.5 semaines. La chimiothérapie est cisplatine 100 mg/m² à J1, J22, J43.

Dans le Bras B expérimental, les patients vont recevoir le Nivolumab : la 1^{ère} cure (240 mg) aura lieu au minimum 2 semaines après la chirurgie, et 3 semaines avant le traitement par cisplatine-RT (*Lead- In Phase*), les injections suivantes durant la phase de cisplatine-RT à 360 mg toutes les 3 semaines à J1, J22 et J43. La phase de maintenance est avec nivolumab 480 mg au minimum 3 semaines après la dernière fraction de RT, six fois au maximum (6 mois).

Statistique : phase de "Run-in-safety", dans laquelle un monitoring étroit des décès liés au traitement sera mis en place pour tous les patients inclus jusqu'au 60^{ème} du bras expérimental (120 au total). Un taux de décès lié au traitement > 6% est considéré trop élevé.

Estimation de nombre de patients : La DFS à 3 ans dans le bras standard est estimée à 60%. Le HR attendu avec le nivolumab-cisplatine-RT, comparé au cisplatine-RT seul est 0.65, correspondant à une différence en taux de DFS à 3 ans de 60% à 71.7%. En assumant une erreur de type I bilatérale de 0.05 et en incluant une analyse intermédiaire de futilité, l'observation de 176 événements (progressions ou décès) donnera une puissance de 80% pour mettre en évidence ce HR de 0.65.

Un total de 176 événements sont attendus sur 484 patients (242 par bras) randomisés dans les 40 mois (12 patients par mois) et avec une durée d'étude avant analyse (inscription + suivi) de 60 mois et une durée maximale de 3 ans. Le taux maximal de patients non évaluables à 3 ans est pris à 10%.

Analyse intermédiaire de futilité : Le but de cette analyse sur la DFS sera de permettre l'arrêt précoce de l'essai pour futilité si le HR observé au moment de l'analyse dépasse 0.889. Elle sera réalisée quand approximativement 50% des événements seront observés (88).

L'essai débute l'inclusion en Q3 2018 et l'analyse du critère principal est prévu fin 2023.

1. Morbize JULIERON

Département de chirurgie, Lille

2. Yungan TAO

Oncologie Radiothérapie, Gustave Roussy

3. Jean BOURHIS

Oncologie Radiothérapie, Lausanne

Contact :

jean.bourhis@chuv.ch

FRAIL IMMUNE

JÉRÔME FAYETTE⁽¹⁾

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

Schéma : carbo AUC2 et paclitaxel 80 mg/m² J1 J8 J15, 4 cycles de 28 jours

Durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines, 1 an.

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.

1. Jérôme FAYETTE

Oncologie Médicale, LYON

Contact :

jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

REWRITe

JOEL CASTELLI⁽¹⁾

1. Joel CASTELLI
Oncologie Radiothérapie,
RENNES

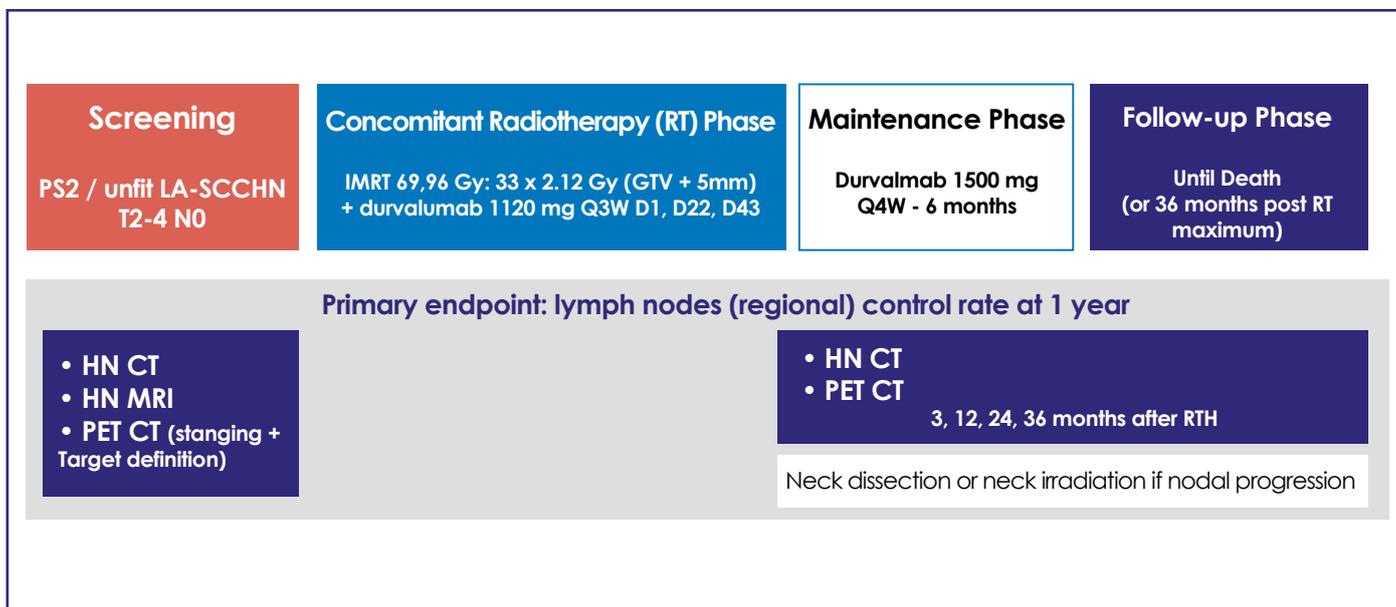
Contact :
j.castelli@rennes.
unicancer.fr

*(RadiothErapy Without pRophylactic neck Irradiation
in Head and Neck Cancer)*

L'essai REWRITe est un essai de phase II visant à évaluer le contrôle régional (cervical) d'un traitement par durvalumab associé à une radiothérapie du site tumoral et du 1er étage ganglionnaire (sans irradiation prophylactique cervicale) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde N0 de la tête et du cou. Les grands volumes cervicaux irradiés prophylactiquement sont couramment utilisés dans la prise en charge du SCCHN et en corrélation avec une toxicité aiguë et tardive accrue. En particulier, les patients âgés, fragiles sont plus susceptibles de souffrir de mucite et de perte de poids due à une large irradiation. De plus, la grande majorité des récidives dans les carcinomes de la tête et du cou traités par RT se produisent principalement (> 90%) dans la zone à forte dose mais pas dans la région prophylactique du cou. Ce modèle d'irradiation prophylactique large a été construit alors que les techniques d'imagerie n'étaient pas aussi performantes qu'actuellement. 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. 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'influait pas la réponse au traitement. Dans le même temps, le blocage de l'interaction PD1 avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 peut réactiver la surveillance immunitaire et susciter une activité antitumorale, comme le suggèrent les principaux signes d'activités cliniques récemment observées pour le SCCHN en rechute/ métastatique utilisant plusieurs anticorps qui bloquent la voie PD1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab ...). Ceci suggère qu'un traitement sans irradiation prophylactique associé à une immunothérapie pourrait être 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 inclura 73 patients avec un SCCHN précoce (T1-T2 N0) ou localement avancé (T3-4 N0), histologiquement prouvé et non préalablement traité. Tous les patients seront suivis jusqu'au décès ou au moins 36 mois après la fin de RT. Les principaux critères d'inclusion sont un PS 0-2, une contre-indication à un traitement par radiochimiothérapie ou par cetuximab+ radiothérapie, une lésion T1-T2 N0 ou un T3-T4 N0 pour lequel

une irradiation cervicale grand champ ne serait pas appropriée du fait de l'âge, et/ou d'une condition fragile (PS2).

69,9 Gy seront délivrés en 33 fractions de 2,12 Gy, associée à une immunothérapie par durvalumab, traitement qui sera ensuite poursuivi en maintenance pendant 6 mois. Le critère de jugement principal est le contrôle ganglionnaire régional à 1 an. 12 à 14 centres sont prévus, pour un total de 73 patients à inclure.

Pr Gilles PAINTAUD⁽¹⁾

Vous cherchez un biomarqueur ? Pensez à la concentration sanguine des anticorps thérapeutiques !

De nombreux anticorps monoclonaux thérapeutiques (AcMo) sont maintenant sur le marché. Cette classe thérapeutique reste en forte croissance, notamment en cancérologie. Les AcMo ont une grande diversité de cibles et d'indications. En oncologie de la tête et du cou, le cetuximab, un anti-EGFR, occupe une place centrale. Mais d'autres anti-EGFR, ainsi que le trastuzumab (anti-HER2) et le bévacizumab (anti-VEGF) sont également étudiés en clinique. Le domaine le plus dynamique actuellement est celui des AcMo dirigés contre des points de contrôle immunitaires ou « *immune checkpoint inhibitors* », c'est-à-dire les anti-PD-1, des anti-PD-L1 et des AcMo dirigés contre d'autres cibles immunitaires.

Qu'est-ce qui différencie les AcMo des médicaments « chimiques » ?

La méthodologie de l'évaluation par les agences (ANSM et HAS) et leur suivi post-AMM ne sont pas différents de ceux des autres médicaments. Pourtant, la nature des AcMo va influencer leur mode d'action. La plupart sont des immunoglobulines G (IgG). Surtout des IgG1 et quelques IgG2 et IgG4. Les IgG complètes non conjuguées, qui constituent la majeure partie des AcMo, sont similaires aux IgG endogènes et ont la particularité d'être 2 médicaments en 1 : les deux Fab vont se fixer sur leur antigène-cible et le Fc va également avoir une action en interagissant avec des effecteurs immunitaires. La portion Fc peut être modifiée pour en changer les propriétés mais ces fonctions existent pour toutes les IgG1 non modifiées. Les IgG2 en revanche n'activent pas le système immunitaire. Parmi les AcMo anti-EGFR, le cetuximab est une IgG1 et le panitumumab est une IgG2. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires bloquent CTLA-4, PD-1 ou PD-L1. Les anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) se fixent sur les lymphocytes T mais n'entraînent pas de cytolysse car ce sont des IgG4. Les anti-PD-L1 (durvalumab, avelumab, atezolizumab) se fixent sur la cellule cancéreuse qu'ils peuvent lysés car ce sont des IgG1.

Quel est le principe de la médecine personnalisée ?

Les patients ne répondent pas tous à un traitement donné donc le traitement doit être adapté au patient. Mais au moins 2 types de personnalisation sont possibles : l'adaptation du médicament au patient et, pour un médicament donné, l'adaptation de la dose au patient. Cette personnalisation repose sur des biomarqueurs. Ce sont des caractéristiques mesurées et évaluées en tant

qu'indicateurs de processus biologiques normaux, de processus pathologiques, ou de réponses pharmacologiques. Dans le cas de l'adaptation du médicament, ce qui est recherché ce sont des biomarqueurs prédictifs, utilisés a priori (avant le traitement). Il s'agit par exemple de la surexpression d'HER2 pour la prescription de trastuzumab dans le cancer du sein et de la mutation activatrice de l'EGFR pour la prescription de l'erlotinib dans le cancer bronchique. Dans le cas de l'adaptation de la dose, ce qui est recherché ce sont des biomarqueurs de réponse, utilisés a posteriori (durant le traitement). Les exemples en oncologie sont principalement liés aux effets indésirables. La numération des neutrophiles peut être utilisée pour espacer les cures. De même, il a été proposé d'utiliser leurs effets indésirables cutanés pour adapter les doses d'AcMo anti-EGFR.

La nécessité d'adapter la dose repose sur le fait qu'il existe une relation dose – effet des médicaments en général mais également des anticorps thérapeutiques. Pour étudier en détail cette relation, il est nécessaire de mesurer la concentration sanguine circulante du médicament, car elle sera le reflet de l'exposition des récepteurs au médicament. Cela permet de décomposer la relation dose-effet en 2 domaines : la relation entre la dose administrée et la concentration sanguine (ou pharmacocinétique) et la relation entre la concentration sanguine et les effets thérapeutiques et indésirables. Lors du développement clinique, ces relations sont étudiées grâce à des modèles mathématiques : modèles pharmacocinétiques compartimentaux et modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD) pour décrire la relation concentration-effet. Ces modèles permettent de quantifier les phénomènes et de rechercher à quel niveau agissent les facteurs individuels de variabilité.

Comme pour les médicaments classiques, il existe une variabilité interindividuelle de réponse aux AcMo. Elle peut en partie être expliquée par une variabilité des concentrations sanguines des AcMo, qui est observée pour tous les AcMo, même après administration de doses adaptées au poids ou à la surface corporelle. Comme pour les médicaments « chimiques », le poids ou la surface corporelle expliquent une partie de la variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Mais certaines sources de variabilité sont spécifiques aux AcMo. En effet, les AcMo ont la particularité d'être éliminés à la fois par un catabolisme des protéines non spécifique (non saturable) et par une élimination suivant leur fixation sur l'antigène-cible (saturable), et d'être protégés de la dégradation par un récepteur particulier, le FcRn. Le polymorphisme génétique du FcRn pourrait influencer la distribution tissulaire des AcMo. Cependant, le facteur de variabilité connu le plus important est la masse antigénique. Si elle est élevée, elle peut augmenter l'élimination de l'anticorps et/ou augmenter sa captation tissulaire, avec pour conséquence une diminution des

1. Pr Gilles PAINTAUD
EA 7501 « GICC », Université de Tours, laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie et Centre Pilote de suivi Biologique des traitements par Anticorps, CHRU de Tours

Contact :
gilles.paintaud@univ-tours.fr

concentrations sanguines et donc de l'efficacité de l'AcMo. La dose d'AcMo devrait donc logiquement être ajustée à la masse antigénique à l'initiation du traitement mais aussi lors de la progression de la maladie en oncologie.

Cette variabilité pharmacocinétique est-elle cliniquement pertinente ?

Oui car la concentration est reliée aux effets cliniques, comme cela a été montré par exemple pour le rituximab dans le lymphome malin non hodgkinien, le cetuximab dans le cancer colorectal métastatique et le cancer ORL, le bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique et le pembrolizumab dans le mélanome et le cancer bronchique NPC. En fait, l'AcMo et l'antigène-cible s'inhibent mutuellement.

Quels biomarqueurs utiliser pour adapter la posologie individuelle ?

La concentration sanguine des AcMo pourrait constituer le biomarqueur idéal. En effet, il existe peu de biomarqueurs de réponse, liés à l'activité de la maladie, en oncologie. Des biomarqueurs prédictifs sont parfois disponibles mais ils n'expliquent pas toute la variabilité de réponse et ils ne permettent pas d'adapter la dose individuellement. La quantité d'antigène-cible est difficile à mesurer. En revanche, la concentration sanguine des AcMo est toujours mesurable et elle est reliée à la réponse dans la plupart des cas. De plus, elle est

complémentaire des biomarqueurs prédictifs, dont elle augmente la liaison à l'effet lors des analyses multivariées. Les AcMo présentent toutes les caractéristiques des médicaments justifiant un suivi thérapeutique pharmacologique par mesure de leurs concentrations sanguines. En pratique, certains centres, dont le CHU de Tours, réalisent la mesure des concentrations sanguines d'AcMo, à la fois dans le cadre de protocoles de recherche clinique⁽¹⁾ mais aussi hors protocole, dans le cadre du soin⁽²⁾.

En résumé :

- Il existe une importante variabilité interindividuelle de la concentration sanguine des AcMo, en partie liée à l'influence de la masse antigénique.
- Il est nécessaire de disposer de biomarqueurs de réponse permettant d'adapter rapidement le traitement et la dose des AcMo.
- La concentration sanguine des AcMo est un biomarqueur de réponse qui est informatif dans toutes les études recherchant les sources de variabilité de réponse des patients et qui pourrait être utilisé pour une adaptation posologique individuelle.

Sites internet :

1. <https://www.chu-tours.fr/centre-pilote-de-sui-vi-biologique-des-traitements-par-anticorps-cepibac.html>
2. <https://www.chu-tours.fr/guide-des-examens.html>

VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

Analyses proposées par
Sébastien GUIHARD

Mature Results of a Prospective Study of Deintensified Chemoradiotherapy for Low-Risk Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

Cancer, juin 2018.

Cette étude de phase 2 a évalué l'intérêt d'une désescalade de la radiochimiothérapie dans les cancers oropharyngés liés à HPV. Étaient inclus des patients atteints d'un carcinome épidermoïde oropharyngé p16+, T0-T3, N0-2c, tabagisme < 10 PA et PS 0-1. La dose de radiothérapie était diminuée : 60 Gy délivrée en fractions de 2 Gy sur la tumeur, 54 Gy sur les zones prophylactiques. La chimiothérapie concomitante était du cisplatine délivré à la dose de 30 mg/m² de manière hebdomadaire. Quarante-quatre patients ont été inclus. Les résultats à 3 ans étaient excellents : 100% pour les contrôles locaux, régionaux, survie spécifique et sans métastase. La survie globale à 3 ans était de 95%. À 3 ans, les résultats de qualité de vie quantifiés par l'échelle de l'EORTC étaient bons ainsi que les mesures de xérostomie, l'utilisation d'une sonde de gastrostomie est rapportée dans 39% des cas. Aucune toxicité de grade \geq 3 n'a été relevée. En conclusion la désescalade de l'irradiation pour les patients atteints d'une tumeur oropharyngée semble sûre mais l'absence de comparaison avec un bras de référence incite à la prudence.

Twitter

Le réseau social Twitter s'avère être un outil de veille bibliographique en plein développement. Il existe sur Twitter une communauté de professionnels médicaux qui diffusent des liens internet associés à des mots-clés ciblés précédés du sigle #. En ce qui concerne les tumeurs ORL le #mot-clé le plus utilisé est #hncsm pour *Head and Neck Social Media*. On peut également suivre des personnes qui diffusent de l'information médicale en lien avec nos centres d'intérêt. Par exemple le Dr Pierre Blanchard est une personne très active sur la thématique de l'irradiation des cancers ORL et de la prostate. Le Dr Gorphe tweete essentiellement sur la cancérologie ORL et la chirurgie, Le Dr Guihard sur les tumeurs ORL et les nouvelles technologies en cancérologie. Nous avons débuté une veille bibliographique sur Twitter avec le #GortecJournalClub centré sur la radiothérapie ORL. À condition de vous créer gratuitement un compte sur Twitter vous pouvez désormais suivre ce fil de veille bibliographique. En cas de difficultés technique il existe de nombreux tutoriels sur internet. Nous sommes également à la recherche de contributeurs pour enrichir ce fil d'actualité, n'hésitez pas à nous contacter ou à tweeter directement les articles qui pourraient intéresser la communauté avec si besoin un court commentaire en anglais. Si le lien est associé au # GORTECJournalClub tous les suiveurs de ce fil pourront en bénéficier.

Analyse proposée
par Philippe GORPHE

Rôle du fractionnement de la radiothérapie dans les cancers ORL : une mise à jour de la méta-analyse MARCH.

Tirée de : *Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis*. B, Szutkowski Z, Suwiński R, Poulsen M, O'Sullivan B, Corvò R, Laskar SG, Fallai C, Yamazaki H, Dobrowsky W, Cho KH, Garden AS, Langendijk JA, Viegas CMP, Hay J, Lotayef M, Parmar MKB, Aupérin A, van Herpen C, Maingon P, Trotti AM, Grau C, Pignon JP, Blanchard P; MARCH Collaborative Group. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1221-1237.

Justificatifs et objectifs

La méta-analyse MARCH a démontré que l'utilisation de fractionnement modifié permettait d'allonger la survie globale et sans progression des patients atteints de cancers ORL. Le bénéfice le plus important était observé avec l'hyperfractionnement. Cette mise à jour vise à confirmer et expliquer la supériorité de l'hyperfractionnement sur les autres formes de modifications de fractionnement de la radiothérapie et d'évaluer le bénéfice des modifications du fractionnement en cas d'utilisation de chimiothérapie concomitante.

Méthodes

Pour cette mise à jour, les auteurs ont analysé les bases de données de bibliographie, les registres d'essais et les comptes-rendus de congrès à la recherche d'essais randomisés, publiés ou non, réalisés entre le 1er janvier 2009 et le 15 juillet 2015, qui comparaient la radiothérapie définitive ou postopératoire à fractionnement conventionnel versus à fractionnement modifié (comparaison 1) ou bien la radiothérapie à fractionnement modifié versus l'association chimiothérapie concomitante et radiothérapie à fractionnement conventionnel (comparaison 2). Les essais devaient avoir inclus des patients avec un cancer de la cavité orale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx non métastatique. Les essais ont été séparés en trois groupes selon le type de fractionnement : hyperfractionnement (HF), accélération modérée (AM, pas de diminution de dose) ou accélération importante (AI, avec diminution de dose). Les données individuelles ont été récupérées pour tous les patients. L'analyse a été réalisée avec un modèle à effets fixes et selon le principe de l'intention de traiter. Le critère de jugement principal était la survie globale.

Résultats

La comparaison 1 a inclus 33 essais et 11 423 patients. La radiothérapie à fractionnement modifié était associée à une augmentation de survie globale (hazard ratio [HR] 0,94, 95% CI 0,90-0,98; p=0,0033 ; bénéfice absolu à 5 ans : 3,1%) Il existait une interaction significative entre le bénéfice en survie globale et le type de radiothérapie (p=0,051).

1. Sébastien GUIHARD,
Radiothérapie, Strasbourg

2. Philippe GORPHE,
département de chirurgie
ORL, Gustave Roussy

Le bénéfice en survie globale était restreint au groupe d'hyperfractionnement (HR 0,83 ; 0,74-0,92), bénéfice à 5 ans : 8,1% (3,4-12,8). La comparaison 2 a inclus cinq essais et 986 patients. La survie globale était inférieure en cas de fractionnement modifié en comparaison à la radiochimiothérapie concomitante avec fractionnement conventionnel (HR 1,22 ; 1,05-1,42; p=0,0098 ; bénéfice à 5 ans : -5,8%).

Analyse

Cette mise à jour permet de doubler le nombre d'essais et de patients inclus dans la méta-analyse MARCH. Elle permet de confirmer le bénéfice en survie de la radiothérapie à fractionnement modifié, ainsi que de la supériorité en survie globale pour l'hyperfractionnement. Une explication proposée par les auteurs est le meilleur contrôle ganglionnaire en cas d'hyperfractionnement, potentiellement lié à l'augmentation de la dose (les schémas d'hyperfractionnement délivrent en général 10 Gy de plus que les schémas conventionnels, par le biais de deux fractions quotidiennes de faible dose). La méta-analyse fait donc de la radiothérapie hyperfractionnée un standard aux côtés de la radiochimiothérapie concomitante dans les cancers ORL localement avancés. L'analyse des toxicités montre l'augmentation des toxicités aiguës associées à l'utilisation de modification de fractionnement, mais l'absence d'augmentation des toxicités tardives, ce qui la distingue de la radiochimiothérapie, où les toxicités tardives sont significativement augmentées par rapport à la radiothérapie seule. En cas d'utilisation de chimiothérapie concomitante, l'utilisation d'une accélération de la radiothérapie n'améliore pas la survie des patients. En revanche l'utilisation combinée d'hyperfractionnement et de chimiothérapie concomitante est une piste à explorer dans des essais thérapeutiques.

Analyse proposée par Philippe GORPHE

Assurance qualité en chirurgie cervico-faciale

Simon C, Caballero C. Quality Assurance and Improvement in Head and Neck Cancer Surgery: From Clinical Trials to National Healthcare Initiatives. *Curr Treat Options Oncol*. 2018 May 24;19(7):34.

Ce papier très bien écrit par nos collègues Suisses fait une synthèse de la question de l'assurance qualité en chirurgie à travers un abord intéressant, dans les systèmes de soins et dans les essais cliniques. Une plateforme d'assurance qualité en médecine comporte 3 axes d'évaluation, la structure, les process, et les résultats. Pour chacun de ces axes d'évaluation une liste d'indicateurs est définie, et l'assurance qualité repose sur leur définition, leur suivi et leur analyse. En chirurgie, les indicateurs consensuels utilisés pour l'évaluation de la structure sont le volume d'activité et l'expérience du chirurgien ; pour les process, les indicateurs sont les procédures chirurgicales, et la gestion péri-opératoire ; pour les résultats, les indicateurs sont les résultats médicaux attendus, définis en fonction du type de chirurgie. Aux USA, la naissance de l'assurance qualité en chirurgie peut être théoriquement datée en 1988, par la création et la diffusion de la *National Cancer Database* par l'*American College of Surgeons* et l'*American Cancer Society*. En 1994, l'administration des Veterans, critiquée pour la haute mortalité

périopératoire depuis les années 80 dans leurs systèmes de soins, et la commission Cancer de l'*American College of Surgeons*, diffusent les premières recommandations « *to ensure quality of surgical services in managed care environments* » et la *National Surgical Risk Study NSRS* qui deviendra rapidement la *National Surgical Quality Improvement Program NSQIP*. Depuis 2008 l'*American College of Surgeons* recommande la diffusion nationale du programme qui devient l'ACS-NSQIP. Au niveau international, on peut citer une initiative fédératrice qui voit le jour en 2010, la *Society for Enhanced Recovery after Surgery ERAS*. Dans les essais cliniques, les auteurs évoquent l'assurance qualité en chirurgie dans le groupe coopérateur européen de l'EORTC. En 2016 l'EORTC, l'ESSO et le JCOG ont lancé ensemble une plateforme de standardisation des techniques chirurgicales et de monitoring centralisé des résultats, SURCARE. Les auteurs décrivent l'exemple de l'assurance qualité dans l'essai EORTC 1420, dont le premier auteur est coordinateur international. Les indicateurs de structure sont standards : l'expérience du chirurgien, les comptes-rendus opératoires et résultats histologiques des interventions déjà réalisées par le chirurgien, et les réinterventions éventuelles. Les indicateurs de process et de résultats sont définis pour l'essai et leur valeur d'indicateur sera auditée pendant l'essai : les résultats histologiques (les marges, et le nombre de ganglions par curage), et les résultats des objectifs primaires et secondaires. Les auteurs décrivent le rôle des essais cliniques dans le développement des plateformes d'assurance qualité à travers l'exemple de l'essai TROG 02.02, publié dans le JCO en 2010. Pour mémoire, il s'agissait d'un essai randomisé international Radiothérapie-Cisplatine plus ou moins tirapazamine (un cytotoxique activé en conditions hypoxiques), avec pour objectif primaire la survie globale, pour objectifs secondaires la survie sans échec, le délai avant échec locorégional, et la qualité de vie. L'essai clinique était audité par une plateforme d'assurance qualité centralisée. Tous les objectifs, primaire et secondaires, étaient négatifs. Néanmoins l'adhésion aux critères d'assurance qualité était significativement associée à des meilleurs critères de survie : survie globale et survie sans échec. La conséquence évidente était la question du bénéfice de l'implémentation d'une plateforme d'assurance qualité en soins courants. La question extrêmement pertinente posée par nos collègues est celle du bénéfice de l'implémentation d'une plateforme d'assurance qualité en chirurgie carcinologique en soins courants, depuis l'expérience apportée dans les essais cliniques. La méthodologie décrite est limitée à l'approche EORTC, il aurait été intéressant de comparer avec les essais américains tels que l'ECOG 3311, ou avec l'essai PATHOS. Mais la question à résoudre est double : celle de la place de l'assurance qualité en chirurgie carcinologique dans les soins courants, et celle de la place dans les essais cliniques aujourd'hui. Dans le domaine des soins courants, en France, l'accréditation des établissements de santé a été mise en place par la Haute Autorité de Santé en 1999 (devenue la certification en 2004). Ce programme fait partie de l'*International Society for Quality in Healthcare ISQua International Accreditation Program*, auquel effectivement la Suisse ne participe pas aujourd'hui. En 2003, la HAS et la DGOS ont mis en place les IQSS (indicateurs de qualité et de sécurité des soins). À partir de la création de l'Institut National du Cancer INCa en 2005 puis du premier Plan Cancer National 2007-2009, ont été mises en place les autorisations en chirurgie du cancer par les Agences

Régionales de Santé (ARS) selon des indicateurs de structure définis par l'INCa. On peut enfin citer la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 publiée en 2017 par le Ministère de la Santé qui améliore la mise en place et le suivi des indicateurs de qualité. Depuis 2013, la Haute Autorité de Santé (HAS) met en ligne sur le site ScopeSanté l'ensemble des indicateurs de qualité des hôpitaux et cliniques de France. Rappelons qu'une plateforme d'assurance qualité repose sur 3 axes, la structure, les process, et les résultats. Les indicateurs de structure et de process sont donc déjà développés de façon courante en France, et sont pilotés par les autorités de santé. Les premiers indicateurs de résultat en chirurgie carcinologique sont aussi les premiers indicateurs d'assurance qualité qui aient existé en carcinologie, l'analyse histologique. En revanche, leur suivi par les autorités de santé n'est pas aujourd'hui prévu et il n'existe pas de programme d'évaluation. Aucun autre indicateur de résultat n'est spécifiquement suivi et évalué les autorités nationales.

Dans les essais cliniques, on peut logiquement définir 3 niveaux d'assurance qualité en chirurgie selon la place de la chirurgie dans l'essai.

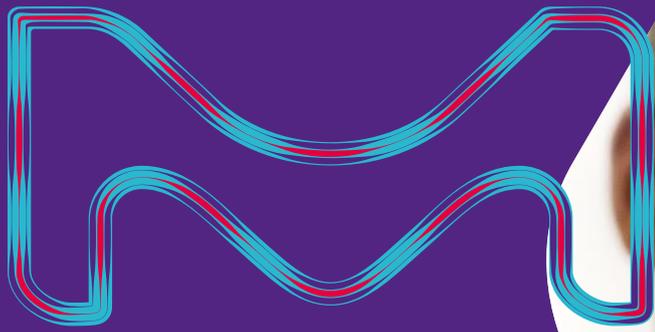
- **Niveau 1** : étude technique : l'acte chirurgical est le centre de l'étude et est défini dans la méthodologie (exemple : développement d'une nouvelle technique chirurgicale d'exérèse ou de reconstruction, comparaison de voie d'abord chirurgicale, etc).
- **Niveau 2** : étude stratégique : la chirurgie est une composante centrale de la prise en charge globale évaluée (exemple : chirurgie +/- radiothérapie postopératoire versus radiothérapie exclusive).
- **Niveau 3** : étude thérapeutique : la chirurgie est une séquence thérapeutique au sein d'une prise en charge globale évaluée (exemple : réirradiation après chirurgie de rattrapage, immunothérapie néoadjuvante, etc).

La définition des indicateurs de structure, de process et de résultats doit être adaptée au niveau d'assurance qualité. Par exemple, l'expérience du chirurgien a peu d'intérêt comme indicateur dans un essai à QA de niveau 3 étudiant l'intérêt d'une immunothérapie après chirurgie de rattrapage en alternative à la réirradiation. Un essai à QA de niveau 1 nécessitera un monitoring sur site, alors qu'un essai à QA de niveau 2 ou 3 relèvera d'un monitoring centralisé. En conclusion, la réflexion sur l'assurance qualité en chirurgie carcinologique dans les essais cliniques est essentielle et l'article proposé par nos collègues est une excellente synthèse des questions posées. C'est certainement une réflexion collective à avoir au sein de l'intergroupe national ORL, aussi bien de façon globale que par essai thérapeutique est élevée, elle peut augmenter l'élimination de l'anticorps et/ou augmenter sa captation.

PROCHAIN RDV



La prochaine réunion semestrielle est prévue les
13 et 14 Décembre 2018 à **Gustave Roussy**.
 Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet
 (www.gortec.fr).



POUR VOUS LA
passion
de la découverte

Chez Merck, plus de 4 000 chercheurs découvrent
et développent des solutions innovantes
et de nouvelles technologies pour prolonger la vie.

www.merck.fr

MERCK