

# CANCER DE L'OROPHARYNX P16 NEGATIF OPERABLE, AUTOUR D'UN CAS CLINIQUE INTERACTIF

15 avril 2022

---

**Angoulême**

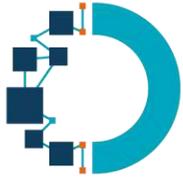
---

**Erwan DE MONES – Chirurgien ORL**

**Charles DUPIN - Radiothérapeute**

**4<sup>EMES</sup> RENCONTRES D'ONCOLOGIE TETE ET COU EN NOUVELLE-AQUITAINE 2022**

Prise en charge du cancer de l'Oropharynx - Des controverses, un vaccin... Ça ne vous rappelle rien ?

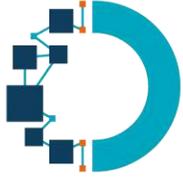


## Liens d'intérêt : Charles Dupin

- Avantage : Kyowa Kirin
- Convention : Merck, Kyowa Kirin
- Rémunération : BMS



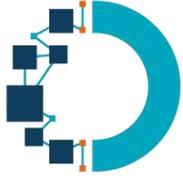
Euros for Docs



# Cas clinique

**M. H., 53 ans**

- Motif de consultation
  - Carcinome épidermoïde p16 négatif de l'amygdale droite biopsié hors centre
- ATCD
  - Hémorragie méningée sur rupture d'anévrisme sylvien droit en 2017
  - 2<sup>ème</sup> anévrisme embolisé en 2018
- Histoire de la maladie
  - Odynophagie modérée et croissante depuis 3 mois
  - Pas de perte de poids, pas de dysphagie, pas de dysphonie



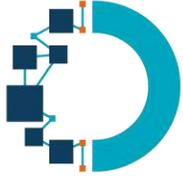
# Anapath : fin mai 2021

## **BIOPSIE D'UNE LESION DE LA LOGE AMYGDALIENNE DROITE**

Le prélèvement communiqué a intéressé un macro fragment biopsique mesurant 4 mm de grand axe. Histologiquement présence d'une prolifération tumorale carcinomateuse agencée en travées constituée de cellules à noyaux basophiles irréguliers en mitose. Absence de kératinisation. La prolifération est dissociée par un stroma fibreux. Immunohistochimie : P16 négative.

### **CONCLUSION :**

**FRAGMENT DE CARCINOME EPIDERMOIDE NON KERATINISANT INFILTRANT NON HPV INDUIT.**



# Endoscopie : juin 2021

## Endoscopie des VADS

Examen de la cavité buccale avec l'ouvre bouche et palpation au doigt

Introduction de la spatule de laryngoscopie puis de l'hypopharyngoscope

Visualisation de toutes les structures de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx jusqu'à la bouche de l'œsophage. Toutes les muqueuses sont dépliées.

Conclusion :

On retrouve une lésion suspecte bourgeonnante de l'oropharynx droit, centrée sur l'amygdale droite, envahissant l'hémivoile du palais mou droit jusqu'à la ligne médiane sans la dépasser, atteignant le bord droit de la luette, les piliers antérieur et postérieur de l'amygdale droite, le sillon amygdaloglosse droit et le tiers externe de la base de langue droite. Il n'y a pas d'atteinte de la commissure intermaxillaire, ni de la paroi oropharyngée postérieure, ni du carrefour des 3 replis droit ni des vallécules

## Oesophagoscopie

On réalise une œsophagoscopie associée, au tube souple, depuis la région du cardia jusqu'à la bouche de Kilian qui ne retrouve aucune lésion muqueuse suspecte

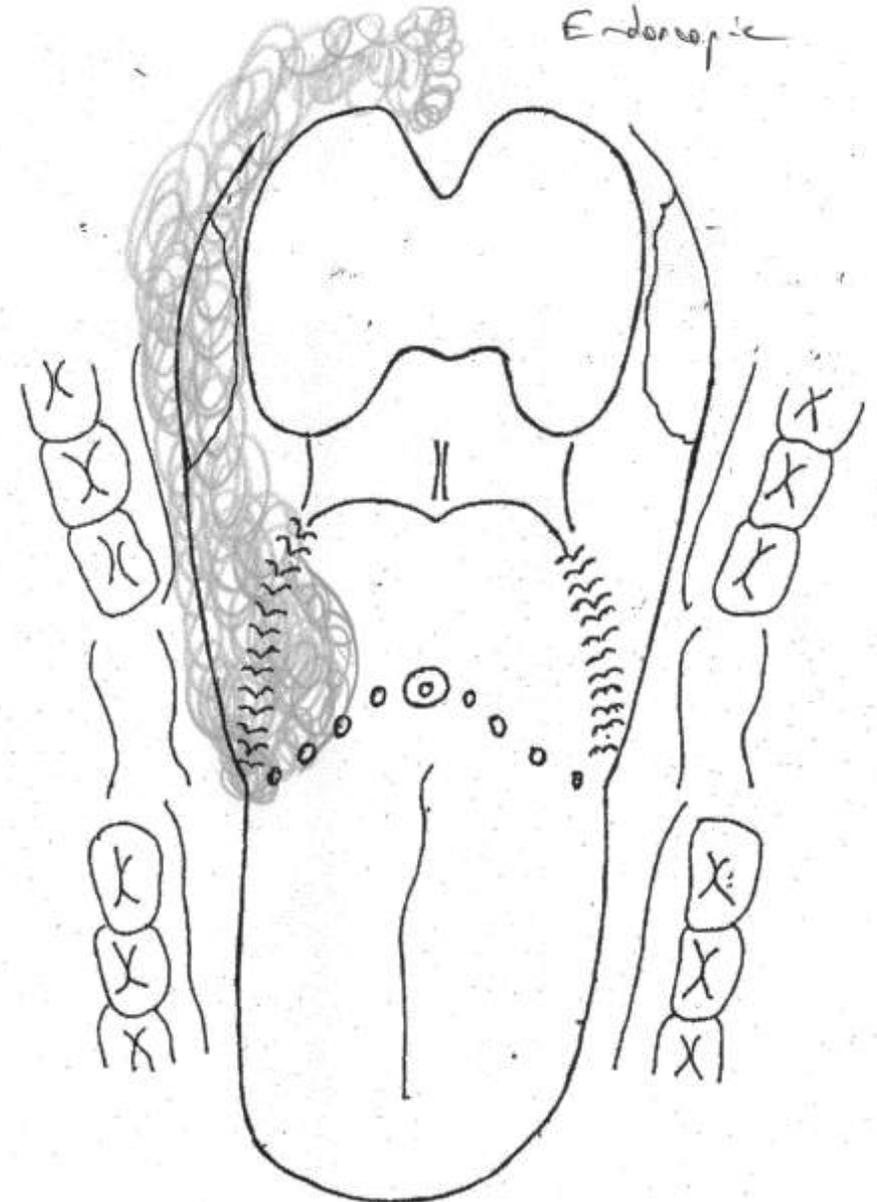
## Avulsions dentaires

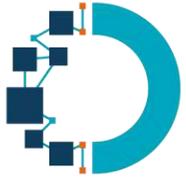
Avulsions des dents restant qui sont toutes mobiles ou cariées : 13, 33, 34, 35, 43, 44, 45 et 48

Hémostase, lavage

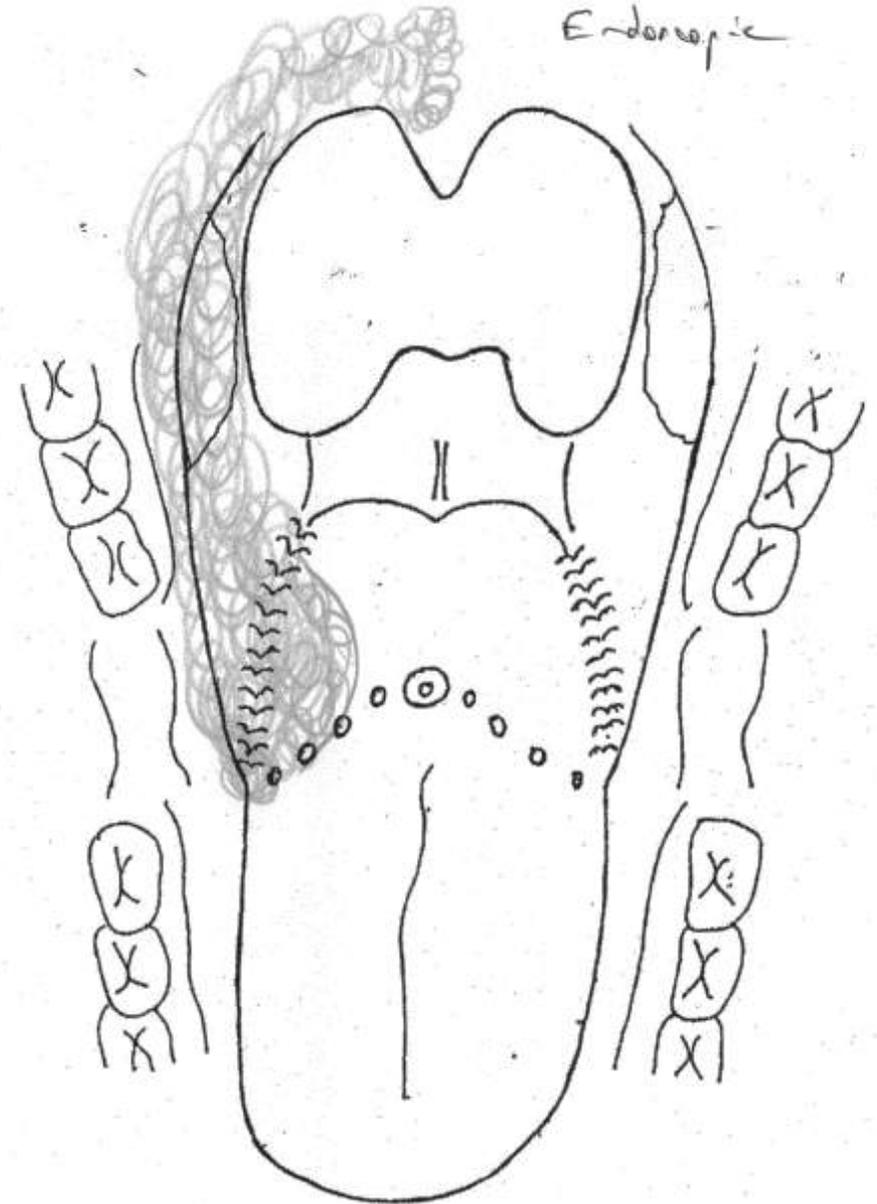
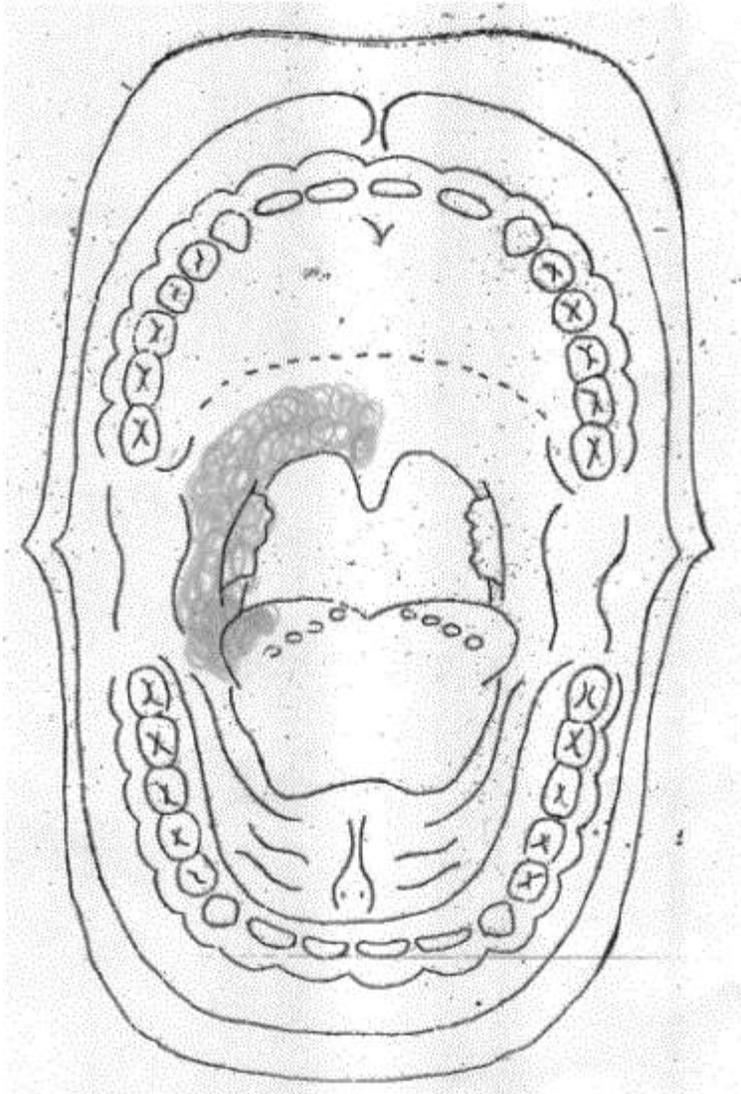
Lésion suspecte bourgeonnante de l'oropharynx droit, centrée sur l'**amygdale droite**, envahissant l'**hémivoile du palais mou droit** jusqu'à la ligne médiane sans la dépasser, atteignant le **bord droit de la luette**, les **piliers antérieur et postérieur de l'amygdale droite**, le **sillon amygdaloglosse droit** et le **tiers externe de la base de langue droite**.

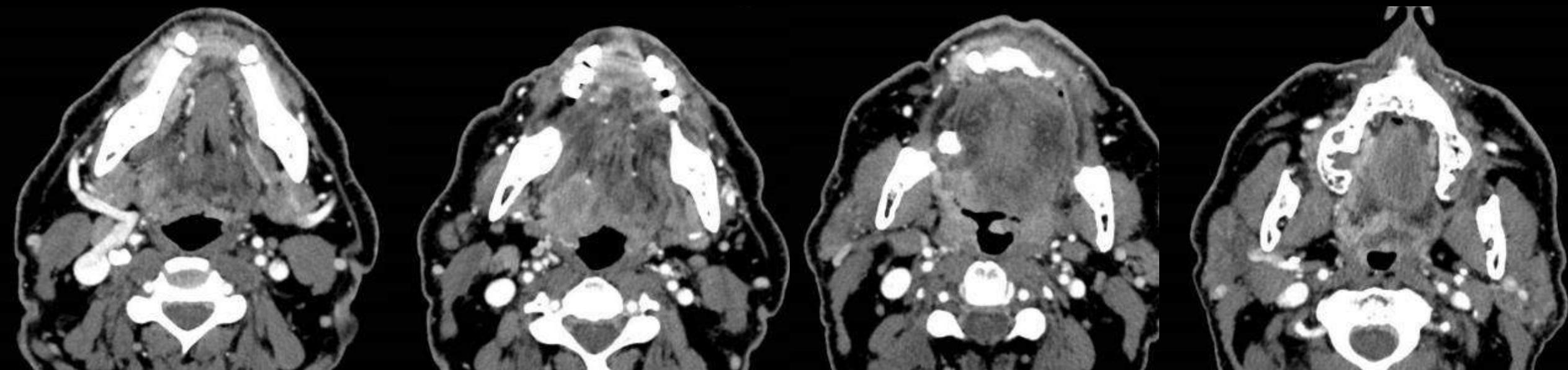
*Pas d'atteinte de la commissure intermaxillaire, de la paroi oropharyngée postérieure, du carrefour des 3 replis droit, ni des vallécules*



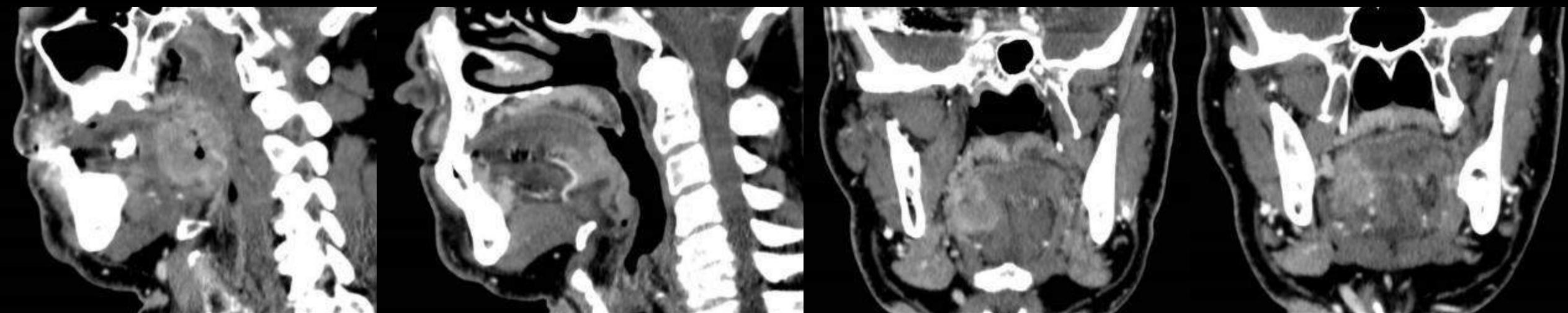


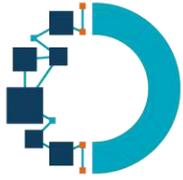
# Endoscopie : juin 2021





Scanner fin mai 2021





## TEP juin 2021

### **Etage cervico-encéphalique :**

Pas d'hypermétabolisme encéphalique suspect dans les limites de l'examen.

Hypermétabolisme intense de la volumineuse lésion oropharyngée droite centrée sur la loge amygdalienne s'étendant de la base de langue et la luette, ne franchissant pas la ligne médiane (SUV max 21,7 / 33 x 25 mm en axial).

Fixation modérée d'allure physiologique de la loge amygdalienne gauche.

Adénopathie hypermétabolique du territoire IIA droit (SUV max 5,8 / 17 x 10 mm).

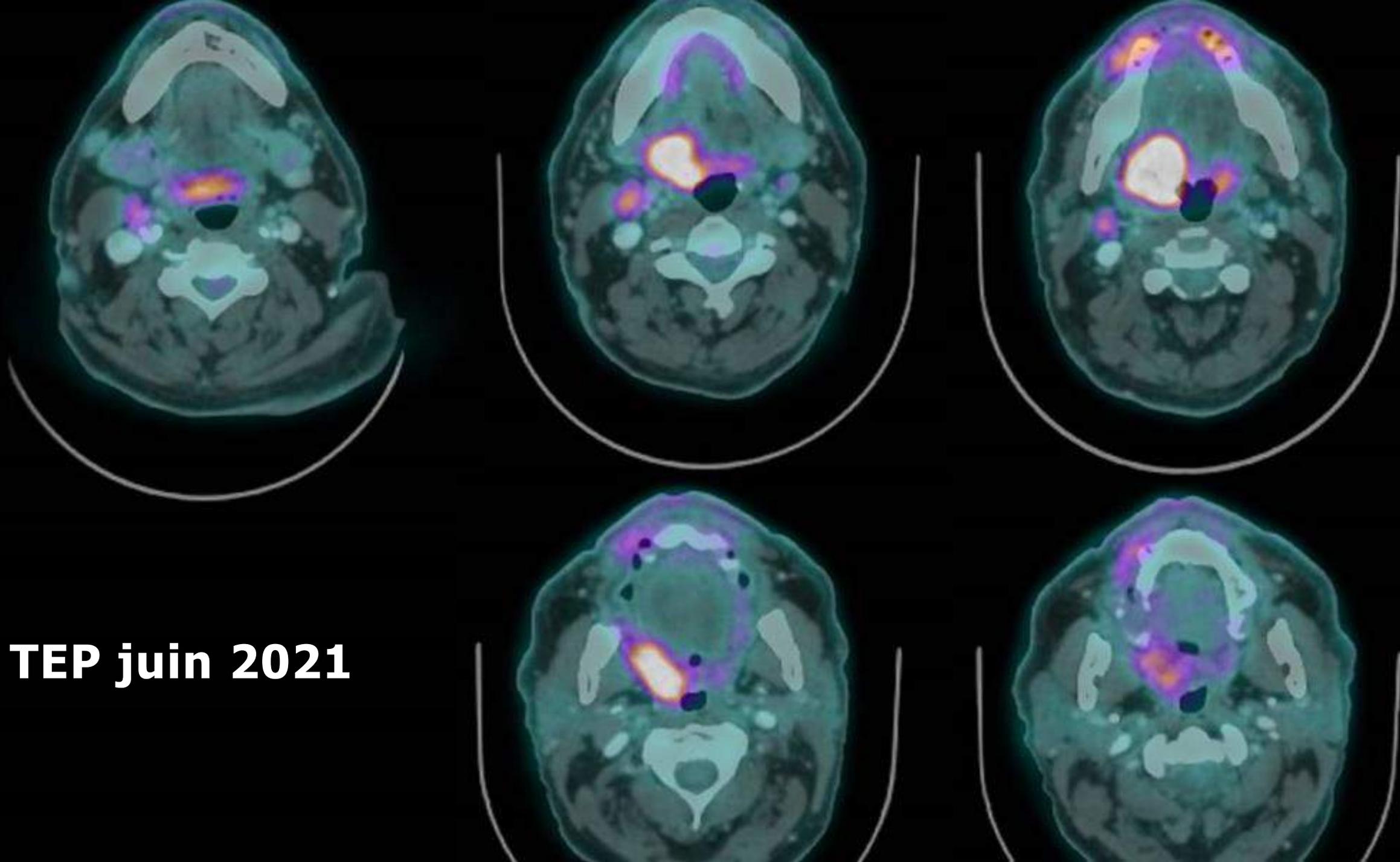
Formations ganglionnaires non / peu métaboliques non spécifiques des loges IIA gauche (13 x 10 mm SUV max 2,7) et IB bilatéral (SUV max 1,9 / 16 x 7 mm à droite).

Foyer hypermétabolique du maxillaire inférieur droit dans une zone d'avulsion dentaire (dent 48).

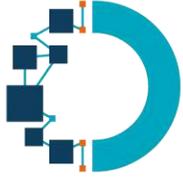
### **CONCLUSION :**

**Hypermétabolisme pathologique de la masse oropharyngée droite et d'une adénopathie en loge IIA droite.**

**Pas d'autre foyer suspect.**



**TEP juin 2021**



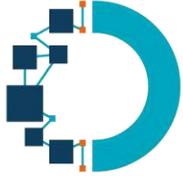
Quelle **survie globale** et **survie sans récurrence** pour les patients p16- de l'oropharynx localement avancés à **5 ans**?

1. OS = 89% et SSR = 79%

2. OS = 59% et SSR = 49%

3. OS = 50% et SSR = 32%

4. OS = 33% et SSR = 12%



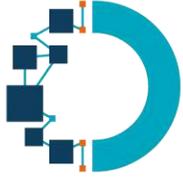
## Quelle **survie globale** et **survie sans récurrence** pour les patients p16- de l'oropharynx localement avancés à **5 ans**?

1. OS = 89% et SSR = 79%

2. OS = 59% et SSR = 49%

3. OS = 50% et SSR = 32%

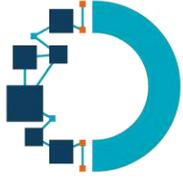
4. OS = 33% et SSR = 12%



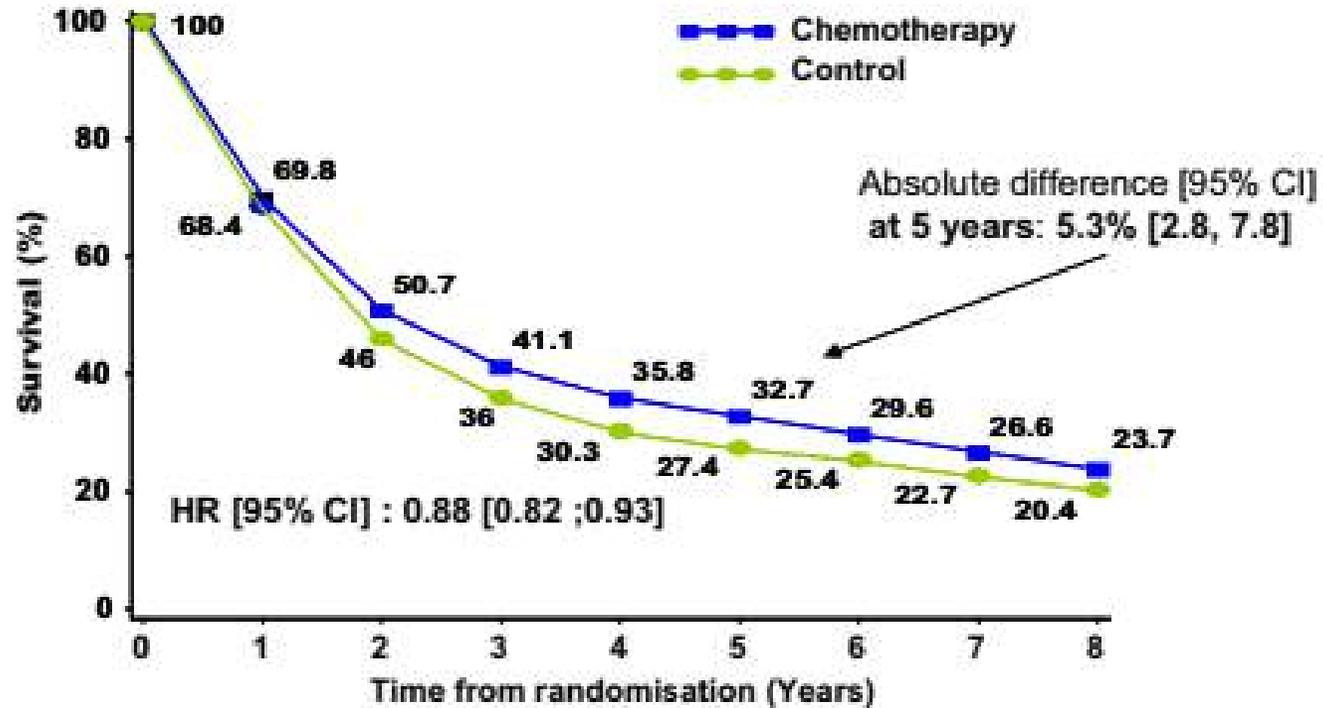
## Oncological outcomes of patients.

Tumor stage	3-year rates			5-year rates		
	OS	DSS	RFS	OS	DSS	RFS
<i>-Therapeutic strategy</i>						
<b>All stages (I-IV)</b>						
<i>-All treatments</i>	74.2	95.0	58.6	61.6	70.6	51.3
<i>-Surgical strategy</i>	82.6	86.7	68.8	76.5	81.3	61.3
<i>-Non-surgical strategy</i>	68.0	74.1	50.9	49.9	61.8	43.4
<b>Early stages (I-II)</b>						
<i>-All treatments</i>	89.0	97.6	71.2	79.0	88.7	59.0
<i>-Surgical strategy</i>	95.7	100.0	73.3	90.1	94.1	65.1
<i>-Non-surgical strategy</i>	83.5	94.4	69.0	65.8	81.7	49.9
<b>Advanced stages (III-IV)</b>						
<i>-All treatments</i>	70.2	74.8	55.1	58.9	65.7	49.3
<i>-Surgical strategy</i>	77.5	81.6	67.0	71.9	76.8	60.2
<i>-Non-surgical strategy</i>	65.4	70.2	47.3	46.5	57.7	42.2

OS: overall survival; DSS: disease-specific survival; RFS: recurrence-free survival.

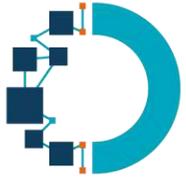


## B. Oropharynx



Number of deaths/person-years:

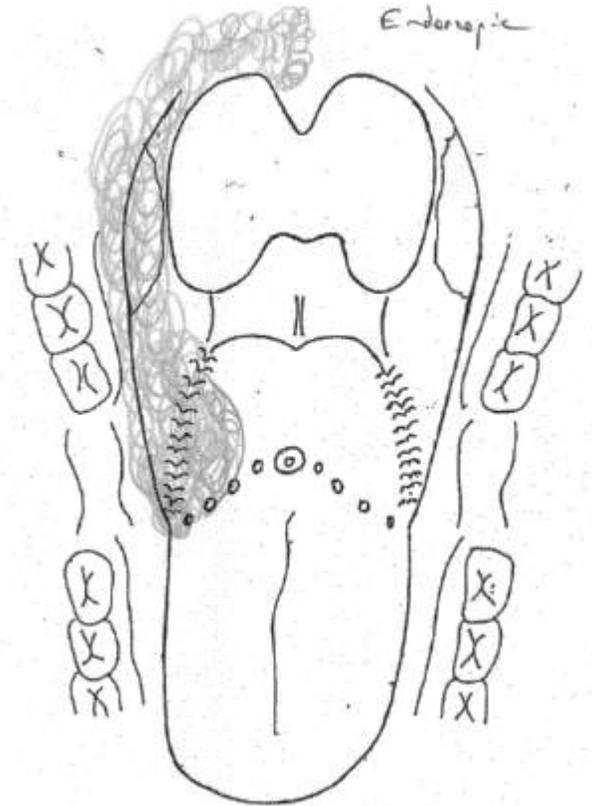
	Years 0-2	Years 2-5	Years $\geq 6$
LRT+CT	1394/4092	434/2729	153/1444
LRT	1540/3951	433/2298	124/1255

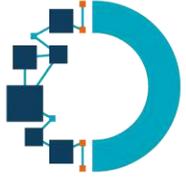


## Que proposez vous à ce patient ?

Carcinome de l'oropharynx droit étendu p16 négatif cT4aN1M0

1. Radiothérapie potentialisée?
2. Chirurgie puis radiothérapie?
3. Chirurgie puis radio-chimiothérapie?

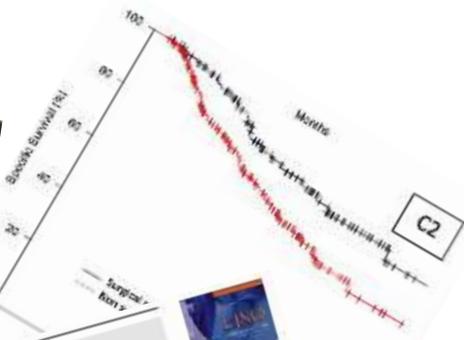




# Oropharynx p16 négatif : débat RT vs Chirurgie

## Efficacité

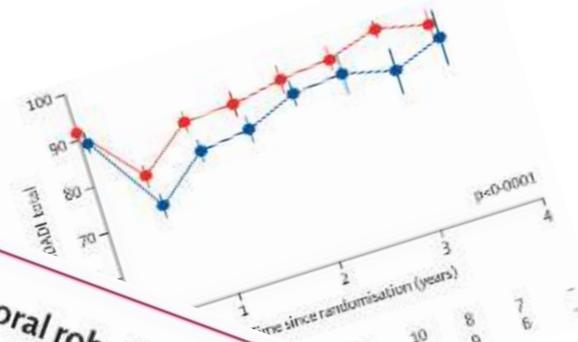
## Tolérance



European Journal of Surgical Oncology  
Journal homepage: www.elsevier.com

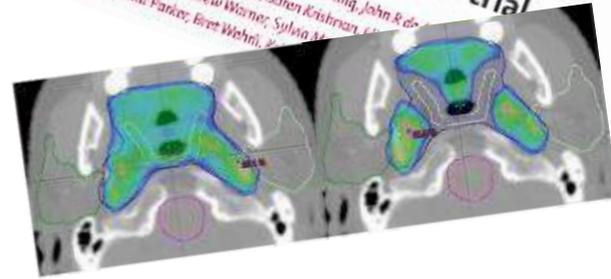
Upfront surgery or definitive radiotherapy for patients with p16-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. A GETTEC multicentric study

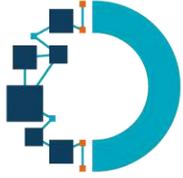
Dorian Culin<sup>a,\*</sup>, Julien Vintti<sup>b</sup>, Anouhika Monteiro<sup>c</sup>, Renaud Schiappa<sup>d</sup>, Emmanuel Chamorey<sup>e</sup>, Olivier Dassonville<sup>f</sup>, Gilles Poissonnet<sup>g</sup>, Bruno Guelfucci<sup>h</sup>, Alain Bizeau<sup>i</sup>, Sébastien Vergez<sup>j</sup>, Agnes Dupret-Bories<sup>k</sup>, Renaud Carrel<sup>l</sup>, Nicolas Fakry<sup>m</sup>, Laure Santini<sup>n</sup>, Benjamin Lallemand<sup>o</sup>, Guillaume Chambon<sup>p</sup>, Anne Sudaka<sup>q</sup>, Frédéric Peyrade<sup>r</sup>, Esma Saada-Bouzid<sup>s</sup>, Karen Benczer<sup>t</sup>, Florence Jourdan-Soutier<sup>u</sup>, Françoise Chapel<sup>v</sup>, Anne Sophie Kamay<sup>w</sup>, Pascal Roger<sup>x</sup>, Jihabalt Galissier<sup>y</sup>, Valérie Coste<sup>z</sup>, Aicha Ben Lakdar<sup>aa</sup>, Joanne Guerlain<sup>ab</sup>, Stéphane Jemam<sup>ac</sup>, Haicham Mirghani<sup>ad</sup>, Philippe Gorphe<sup>ae</sup>, Alexandre Bozoc<sup>af</sup>



Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial

Anthony C. Nichols, Julie Theux, Fitan Prasanna, Nancy Read, Eric Berthelet, Eric Tran, Kevin Fung, John R. ... David P. Goldstein, Michael Hies, Khalil Sultanem, Alex Mjymank, Suren Krishnan, ... Eric Winkquist, J. Alex Harrison, Varapuz Venkatesan, Sara Kuruvilla, Andrew Warner, Sulim M. ... Stephanie Johnson-Obasoki, Libni Fayer, Michael Odel, Christine Parker, Eber Wehni, ...





## Lionel Ramin

Chirurgien ORL CHU Limoges

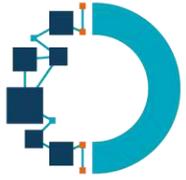
- Efficacité
- Tolérance



## Florence Coste

Oncologue radiothérapeute CHU Poitiers

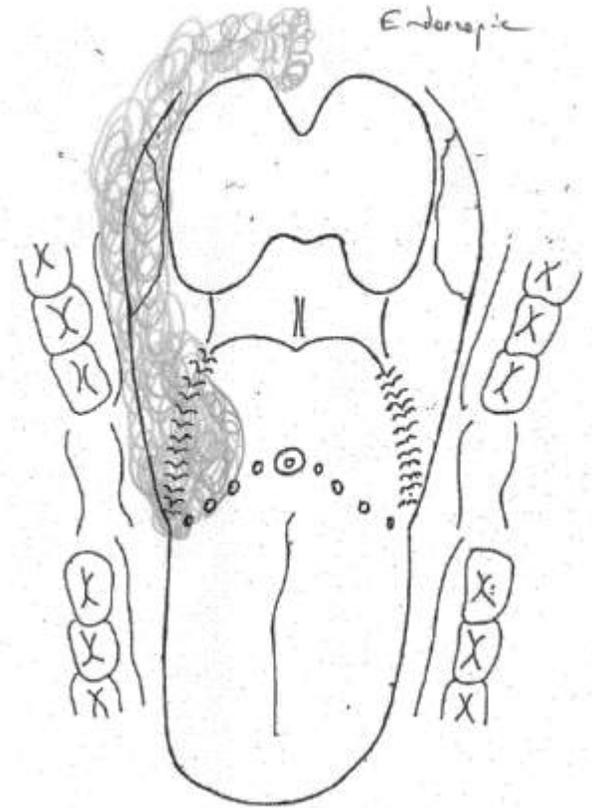
- Efficacité
- Tolérance

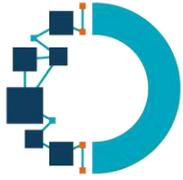


## Que proposez-vous à ce patient ?

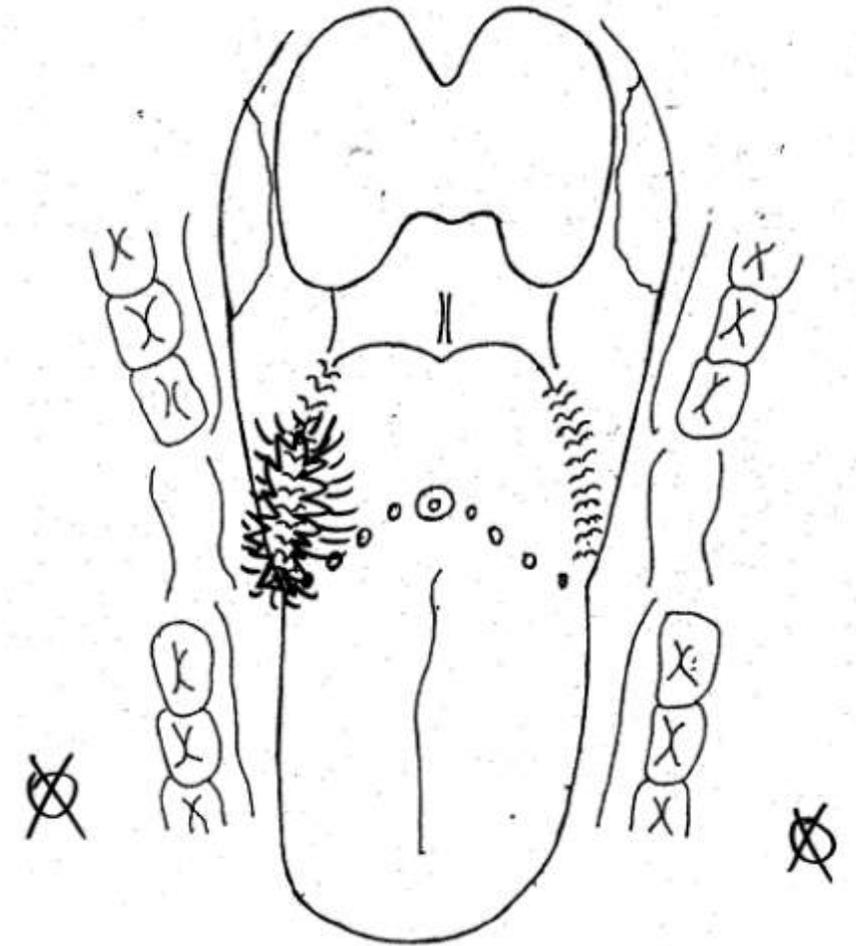
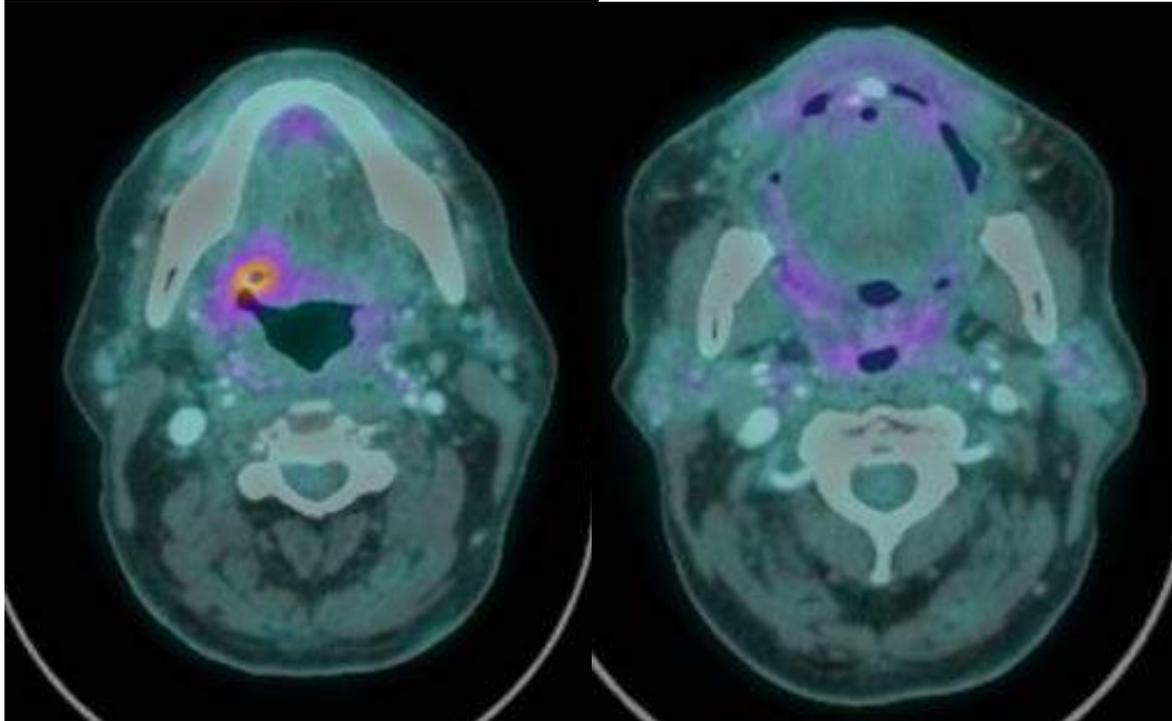
Carcinome de l'oropharynx droit étendu p16 négatif cT4aN1M0

1. Radiothérapie potentialisée?
2. Chirurgie puis radiothérapie?
3. Chirurgie puis radio-chimiothérapie?



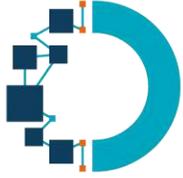


Janvier 2022



**CONCLUSION :**

**Dans la limite de ces biopsies, il s'agit d'une muqueuse malpighienne très remaniée et focalement ulcérée, sans prolifération carcinomateuse évidente sur ces fragments parfois superficiels.**



# Oropharynx p16-

## Efficacité

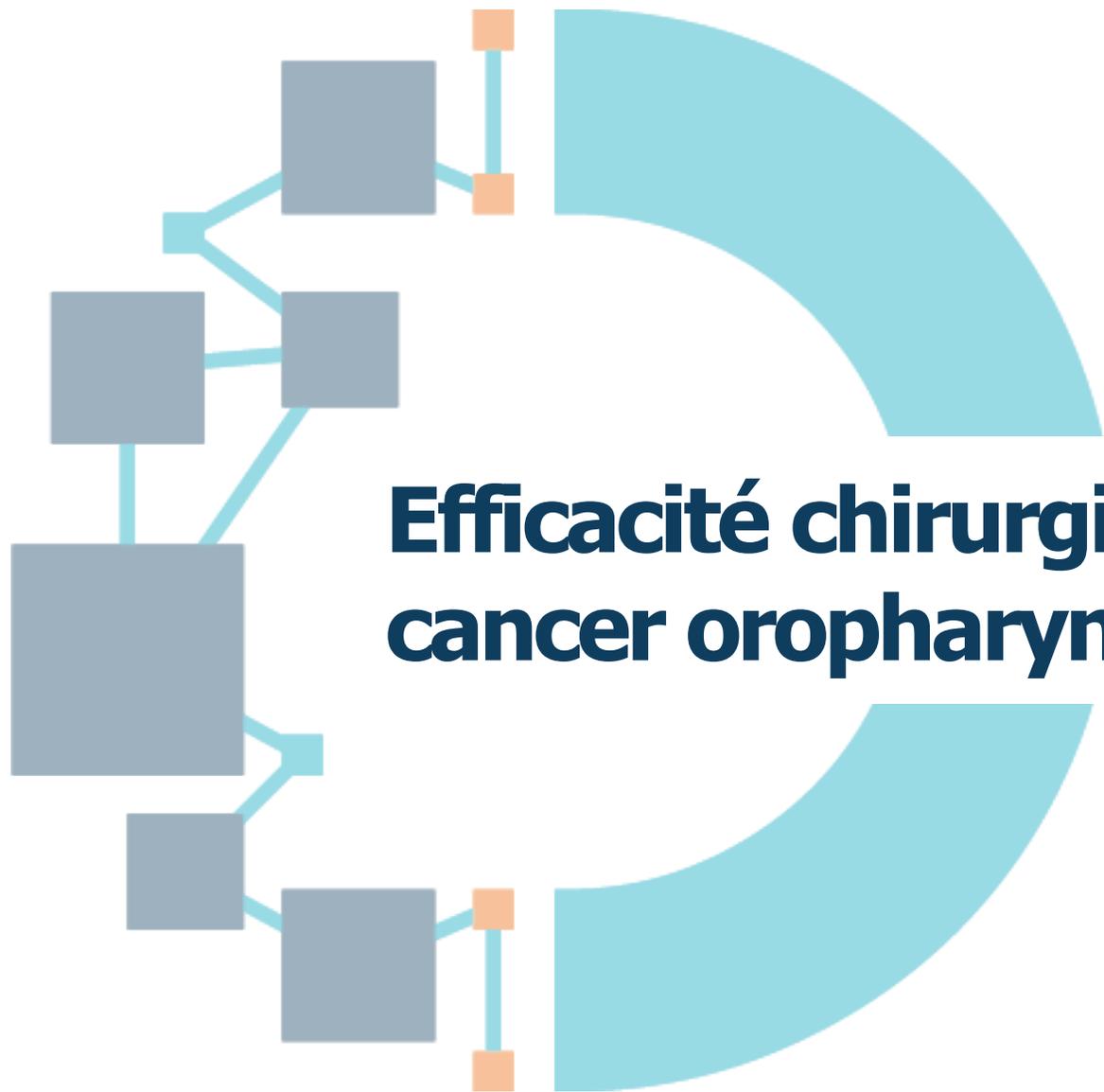
- Une tendance vers un retour en grâce de la chirurgie
- Limiter la multimodalité
- Attention à ne pas changer ses pratiques sans preuves formelles



## Tolérance

- Attention aux idées reçues
- Décision partagée?





# Effacité chirurgie cancer oropharynx HPV-

15 avril 2022

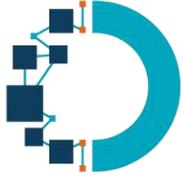
---

**Angoulême**

---

**Lionel RAMIN CHU Limoges**

4ème Rencontres d'Oncologie ORL en Nouvelle-Aquitaine



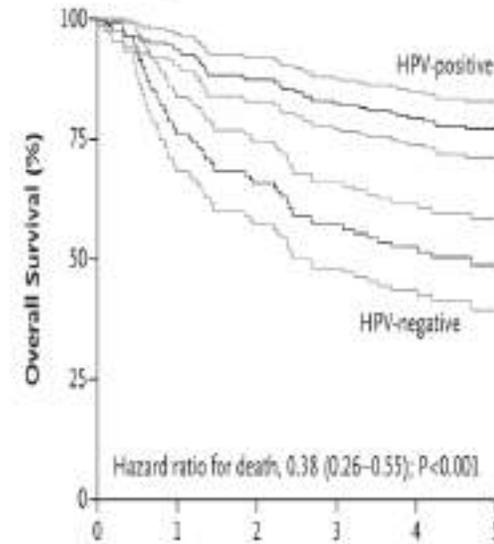
# Introduction

## HPV+ et HPV- : différence pronostique

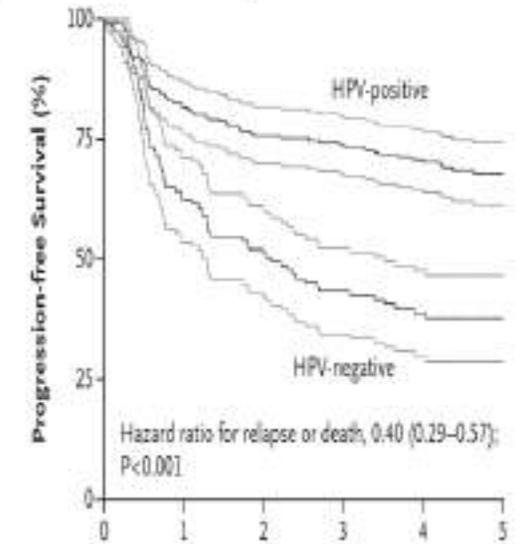
Profil pronostic spécifique

Réduction du risque de décès (OS) des COP HPV+ : 28-58% à 5 ans

A Overall Survival According to Tumor HPV Status

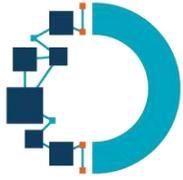


B Progression-free Survival According to Tumor HPV Status



K. Kian Ang, M.D., Ph.D., Jonathan Harris, M.S., Richard Wheeler, M.D., Randal Weber, M.D., David L. Rosenthal, M.D., Phuc Felix Nguyen-Tan, M.D., William H. Westra, M.D., Christine H. Chung, M.D., Richard C. Jordan, D.D.S., Ph.D., Charles Liu, M.D., Harold Kim, M.D., Rita Axelrod, M.D., C. Craig Silverman, M.D., Kevin P. Radmond, M.D., and Maura L. Gillison, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 363;1 NEJM.ORG JULY 1, 2010



# Introduction

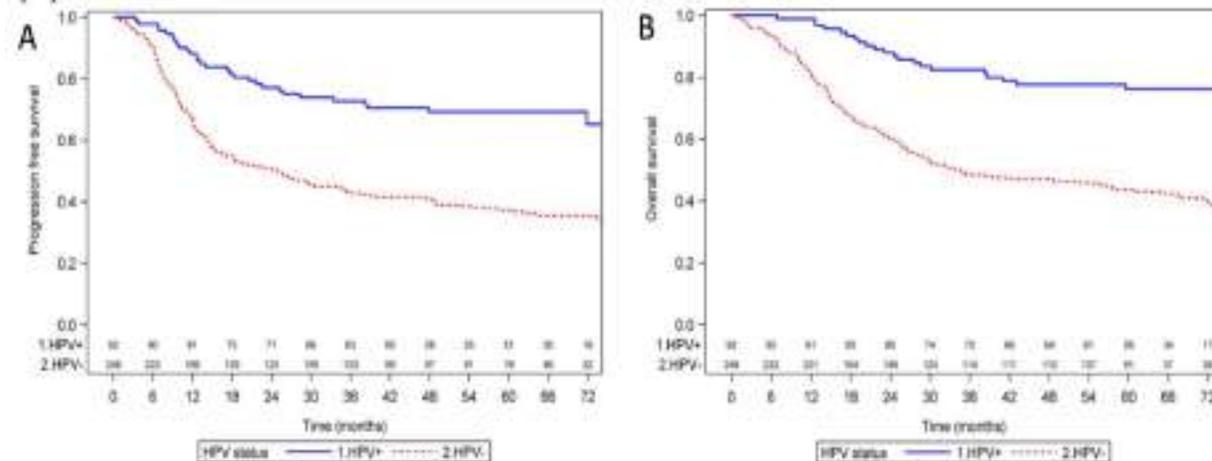
## HPV+ et HPV- : différence pronostique

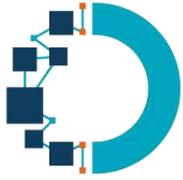
- Confirmation étude française avec résultat à 5ans papillophar
- Etude prospective multicentrique française
- 340 patients dans 14 centres français atteints de cancer de l'oropharynx

Résultats à 5 ans	HPV -	HPV +
PFS	37.2	69.3
OS	43.7	76.3

### HPV status and therapeutic initial strategy impact on survival and oncologic outcomes: 5-year results from the multicentric prospective cohort of oropharyngeal cancers *Papillophar*

**Fig. 1.** Cox survival estimates of progression-free survival (A) and overall survival (B) by tumour HPV status among 340 patients with oropharyngeal cancer. Obtained by the proportional hazard model and including all variables in Tables 2. HPV, human papillomavirus.





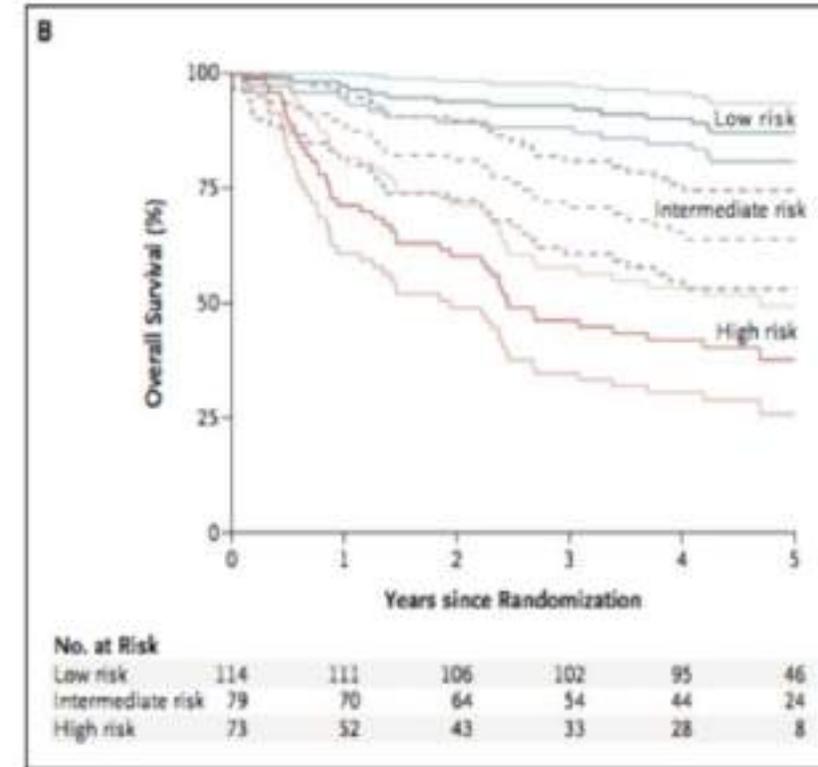
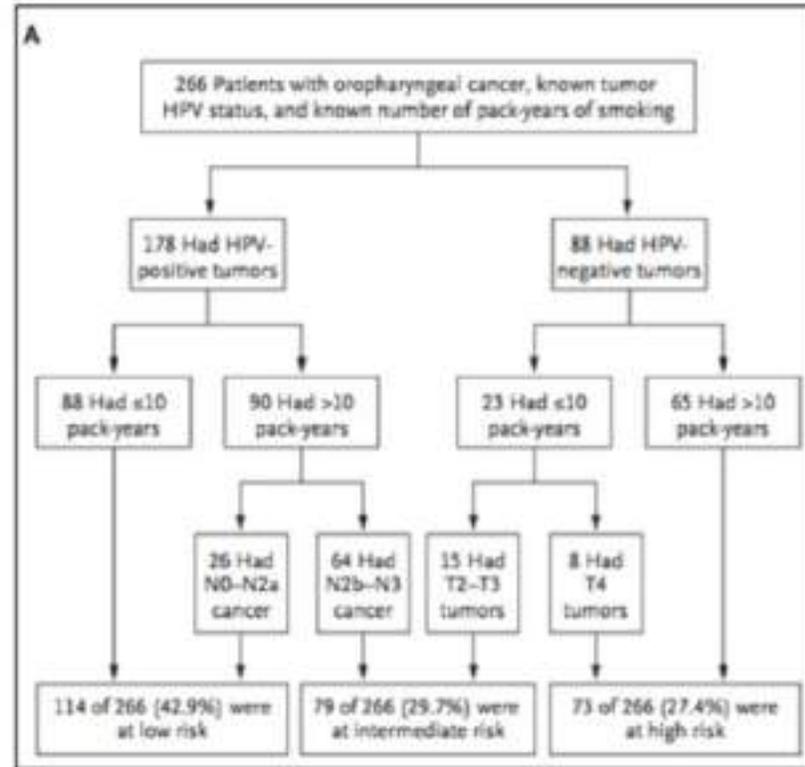
# Introduction

## HPV+ et Tabac

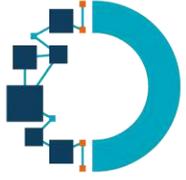
COP HPV+

Groupe pronostique dépendant du tabagisme

Changement de pronostique à 10 PA



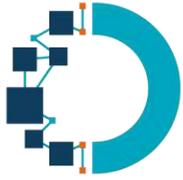
*Risk of death (OS) categories  
Ang et al 2010*



# Résultat carcinologique

## Attention spoil conclusion

- Tendance à la supériorité stratégique chirurgicale
- Essentiellement dans les stades débutants (intérêt stratification en stade)
- Peu d'études puissantes, non biaisées et stratifiés HPV-
- Absence de recommandations stringentes et variabilités dans les pratiques



# Résultat carcinologique

## Etude biaisées

Plusieurs études références depuis TORS stade débutant

Mais **groupes** Chirurgie vs RT ou RCT **non comparables**

A matched pair analysis of oncological outcomes in human papillomavirus-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma: Transoral surgery versus radiotherapy or concurrent chemoradiation

Alok Thakur MS, FRCS Ed<sup>1</sup> | Smriti Panda MCh<sup>1</sup> | Anchal Kakkar MD<sup>2</sup> |  
Vishwajeet Singh PhD<sup>3</sup> | Chiroon Amit Singh MS<sup>1</sup> | Atal Sharma MD<sup>4</sup> |  
Suman Bhaskar MD<sup>5</sup> | Padmavathi Krishnamurthy MS<sup>1</sup> | Suresh C. Sharma MS<sup>1</sup>

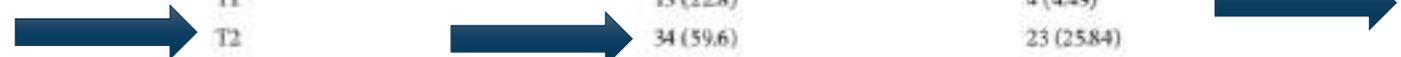
Utilization of Transoral Robotic Surgery (TORS) in patients with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma and its impact on survival and use of chemotherapy

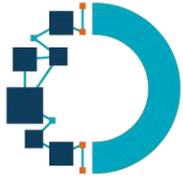
Sujith Baliga<sup>1</sup>, Rafi Kabarriti<sup>1,2</sup>, Julie Jiang<sup>1</sup>, Vikas Mehta<sup>3</sup>, Chandan Guha<sup>4</sup>, Shalom Kalnicki<sup>1</sup>, Richard V. Smith<sup>5</sup>, Madhur K. Garg<sup>1,6</sup>

## Comparison of Survival Outcomes Among Human Papillomavirus-Negative cT1-2 N1-2b Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Cancer Treated With Upfront Surgery vs Definitive Chemoradiation Therapy An Observational Study

Jacqueline R. Kelly, MD, MSc; Henry S. Park, MD, MPH; Yi An, MD; Joseph N. Contessa, MD, PhD; Wendell G. Yarbrough, MD; Barbara A. Burtness, MD; Roy Decker, MD, PhD; Zain Husain, MD

Characteristic	Arm I: TOS, n = 57 (%)	Arm II: non-TOS, n = 89 (%)	P
Age, mean (SD)	55.4 (11.3) years	54.7 (9.8) years	0.49
Range	38–95 years	32–70 years	
Sex			
Male	54	81	
Female	3	8	
Subsite			0.028
Tonsil, TLS, SP	38 (66.7)	38 (42.7)	
BOT, vallecula	19 (33.3)	51 (57.3)	
T classification			<0.05
T1	13 (22.8)	4 (4.49)	
T2	34 (59.6)	23 (25.84)	
T3	10 (17.5)	62 (69.66)	
N classification			<0.05
N0	47 (82.5)	39 (43.82)	
N1-N2b	10 (17.5)	50 (56.18)	
Stage			<0.05
Stage I	11	0	
Stage II	29	8	
Stage III	10	57	
Stage IV	7	24	

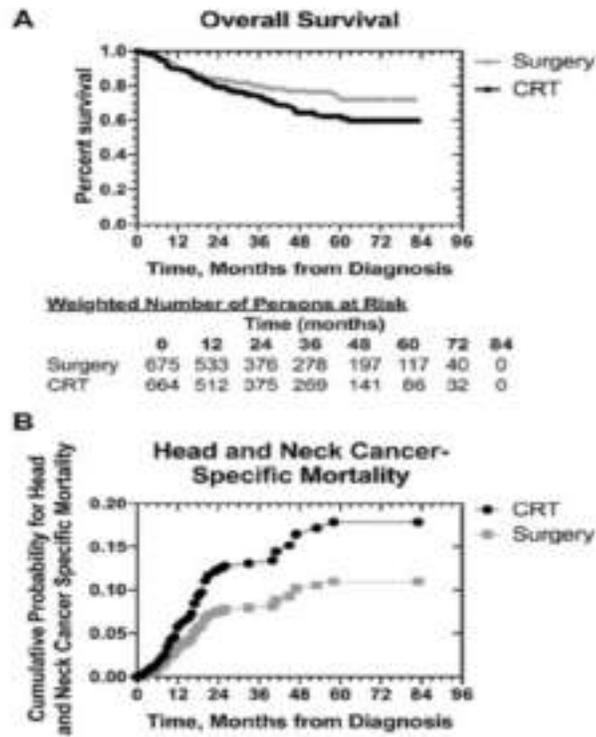




# Résultat carcinologique

## Etude biaisées

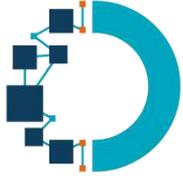
Idem pour les stades avancés



Variable	CRT	Surgery
Age per 10 y	60.9 ± 9.5 <sup>a</sup>	58.9 ± 9.8 <sup>a</sup>
Charlson-Deyo Comorbidity Score		
0	1507 (81.1)	604 (77.8)
1	252 (13.6)	134 (17.3)
≥2	100 (5.4)	38 (4.9)
Facility type		
Nonacademic	1172 (63.6)	351 (46.1)
Academic/research	672 (36.4)	411 (53.9)
Site		
Tonsil	828 (44.5)	491 (63.3)
Base of tongue	811 (43.6)	217 (28.0)
Other	220 (11.8)	68 (8.8)
Clinical T Stage		
T1	539 (29.0)	372 (47.9)
T2	1320 (71.0)	404 (52.1)
Clinical N stage		
N1	590 (31.7)	336 (43.3)
N2a	244 (13.1)	115 (14.8)
N2b	1025 (55.1)	325 (41.9)

### Revisiting the Radiation Therapy Oncology Group 1221 Hypothesis: Treatment for Stage III/IV HPV-Negative Oropharyngeal Cancer

Daniel Jacobs<sup>1</sup>, Sina J. Torabi<sup>1</sup>, Henry S. Park, MD, MPH<sup>2</sup>, Rahmatullah Rahmati, MD, MPH<sup>3</sup>, Melissa R. Young, MD, PhD<sup>2</sup>, Saral Mehra, MD, MBA<sup>3</sup>, and Benjamin L. Judson, MD<sup>3</sup>



# Résultat carcinologique

## 2 études intéressantes

Upfront surgery or definitive radiotherapy for patients with p16-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. A GETTEC multicentric study *D. Culié, J. Viotti, A. Modesto et al.*

*European Journal of Surgical Oncology 47 (2021) 367–374*

Etude rétrospective multicentrique française avec analyse par appariement par score de propension



Ορολογία - Ημερήσια

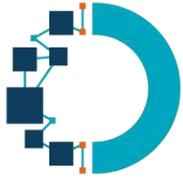
Ορολογία - Ημερήσια

## Human Papillomavirus–Negative Oropharyngeal Cancer Survival Outcomes Based on Primary Treatment: National Cancer Database Analysis

Mohamed Shama, MD, MRCS, EBSQ<sup>1,2</sup>, Zaid Al-Qurayshi, MD, MPH<sup>3</sup>, Mohammad Dahl, PhD, MSc<sup>1,4</sup>, Robert J. Amdur, MD<sup>5,6</sup>, James Bates, MD<sup>5</sup>, William Mendenhall, MD<sup>5,6</sup>, Kathryn Hitchcock, MD, PhD<sup>5,6</sup>, Bianca M. Festa, MD<sup>1</sup>, Tamer Ghanem, MD, PhD<sup>2</sup>, and Peter T. Dziegielewski, MD, FRCSC<sup>1,6</sup> 

Etude rétrospective américaine groupes comparables





# Résultat carcinologique

## Groupes comparables



Inclusion puis analyse par appariement sur score de propension

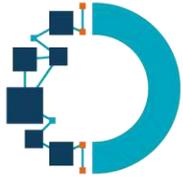
Stratification en Stade I/II et Stade III/IV

Survie globale, sans récidive et spécifique

**Table 1**  
Clinical characteristics of patients.

Clinical characteristics	All patients n = 474 (%)	Surgical strategy n = 196 (%)	Non-surgical strategy n = 278 (%)	p value (UA)
<b>Gender:</b> male/female	356 (75)/118 (25)	143 (73)/53 (27)	213 (77)/65 (23)	NS
<b>Age:</b> average±SD	60.3±9.3	59.3±9.1	61.0±9.51	NS
<b>ASA score:</b> <3/3	354 (75)/120 (25)	155 (79)/41 (21)	199 (72)/79 (28)	0,08
<b>KFI score:</b> <2/≥2	354 (75)/119 (25)	154 (79)/42 (21)	200 (72)/77 (28)	NS
<b>Tobacco consumption:</b> <10PY/≥10PY	50 (11)/424 (89)	16 (8)/180 (92)	34 (12)/244 (88)	NS
<b>Alcohol consumption:</b> yes/no	340 (72)/133 (28)	144 (73)/52 (27)	196 (71)/81 (29)	NS
<b>T stage:</b> 1/2/3/4a	64 (14)/138 (29)/ 118 (25)/154 (32)	41 (21)/73 (37)/ 44 (22)/38 (19)	23 (8)/65 (23)/ 74 (27)/116 (42)	<0,0001
<b>N stage:</b> <2a/≥2a	232 (49)/242 (51)	120 (61)/76 (39)	112 (40)/166 (60)	<0,001
<b>Overall stage:</b> I-II/III-IV	103 (22)/371 (78)	58 (30)/138 (70)	45 (16)/233 (84)	<0,001
<b>Tumor site:</b> BOT/LPW/GTS/ PPW/SP	197 (42)/259 (54)/164 (35)/30 (6)/139 (29)	76 (39)/111 (57)/86 (44)/ 10 (5)/58 (30)	121 (44)/148 (53)/78 (28)/ 20 (7)/81 (29)	NS/NS/<0,001/NS/NS
<b>Tumor extension:</b> OC/HPL	37 (8)/46 (10)	23 (12)/6 (3)	14 (5)/40 (14)	0,01/<0,001

SD: standard deviation; ASA: American Society of Anesthesiologists; KFI: Kaplan Feinstein Index; PY: pack-years; Tumor site: BOT: base of tongue, LPW: lateral pharyngeal wall, GTS: glosso-tonsillar sulcus, PPW: posterior pharyngeal wall, SP: soft palate, tumor extension: OC: oral cavity, HPL: hypopharynx or larynx; UA: comparison between surgical and non-surgical strategy groups in univariate analysis; NS: non-significant p value.



# Résultat carcinologique

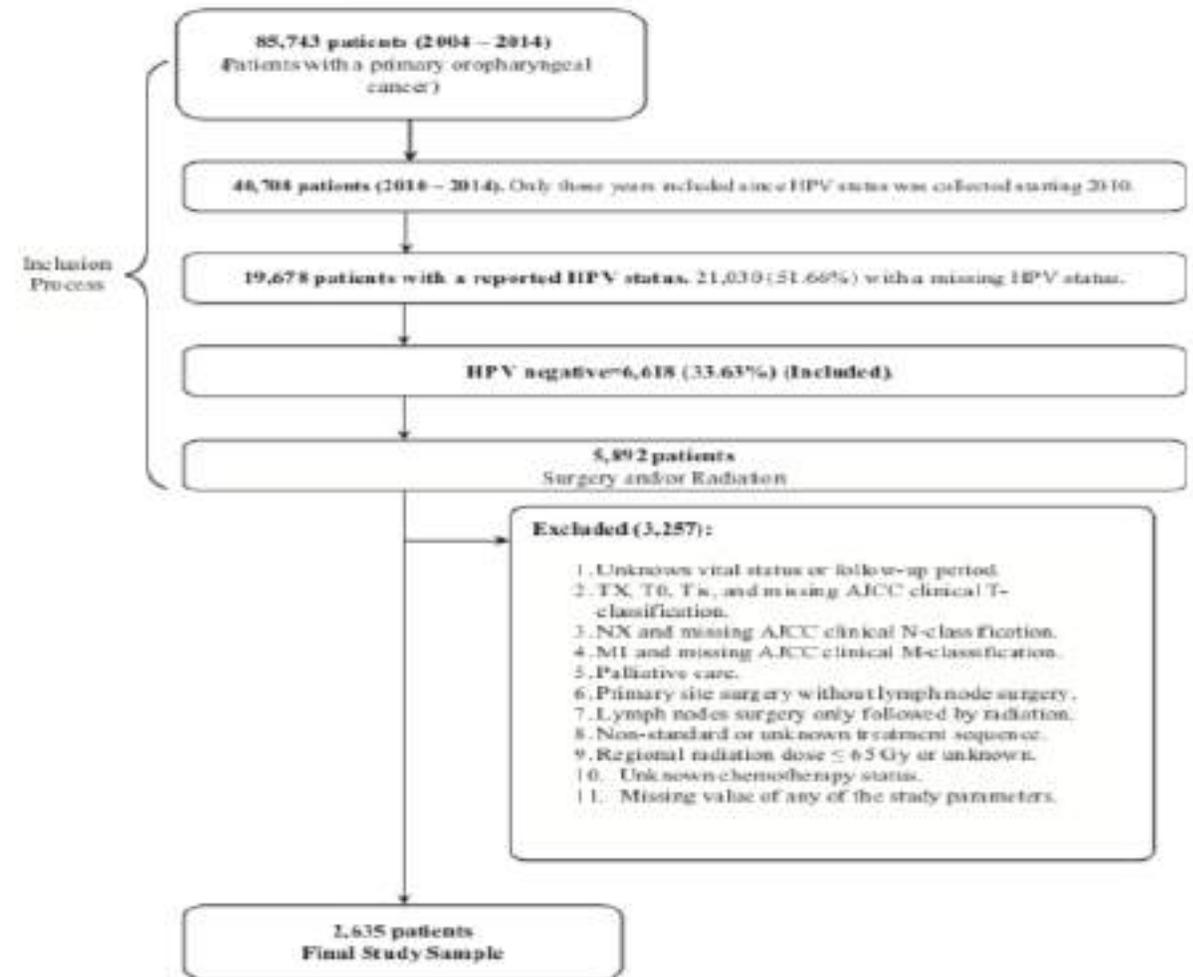
## Groupes comparables

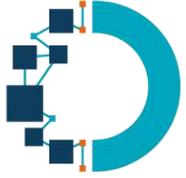
Inclusion 2635 patients  
Valeurs score propension similaires

Puis stratification en 4 groupes:

- T1/2 N0/1
- T1/2 N2/3
- T3/4 N0/1
- T3/4 N2/3

Survie Globale





# Résultat carcinologique

## Chirurgie vs RT ou RCT

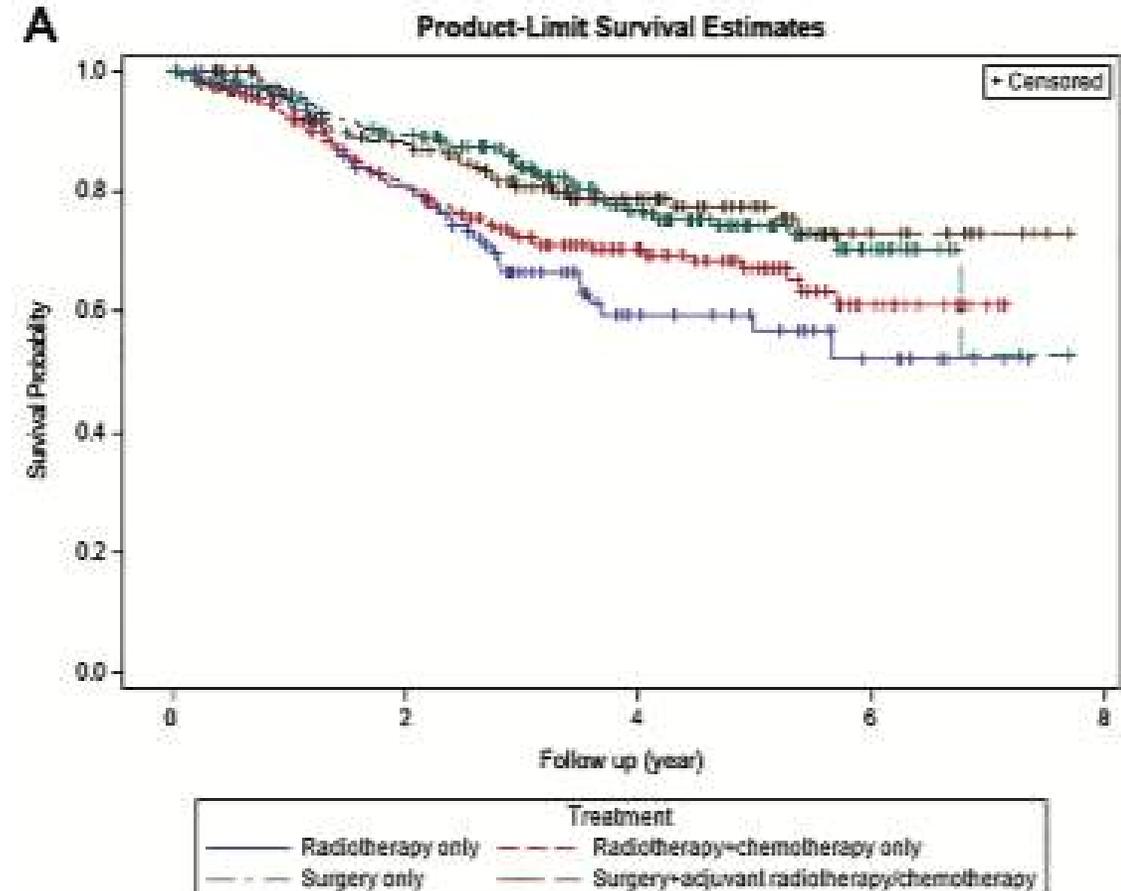
Groupe T1/2 N0/1

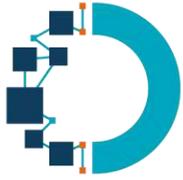
Différence significative en survie globale à 5 ans

Chir : 76,2%

vs RT : 56,8% aHR p 0,009

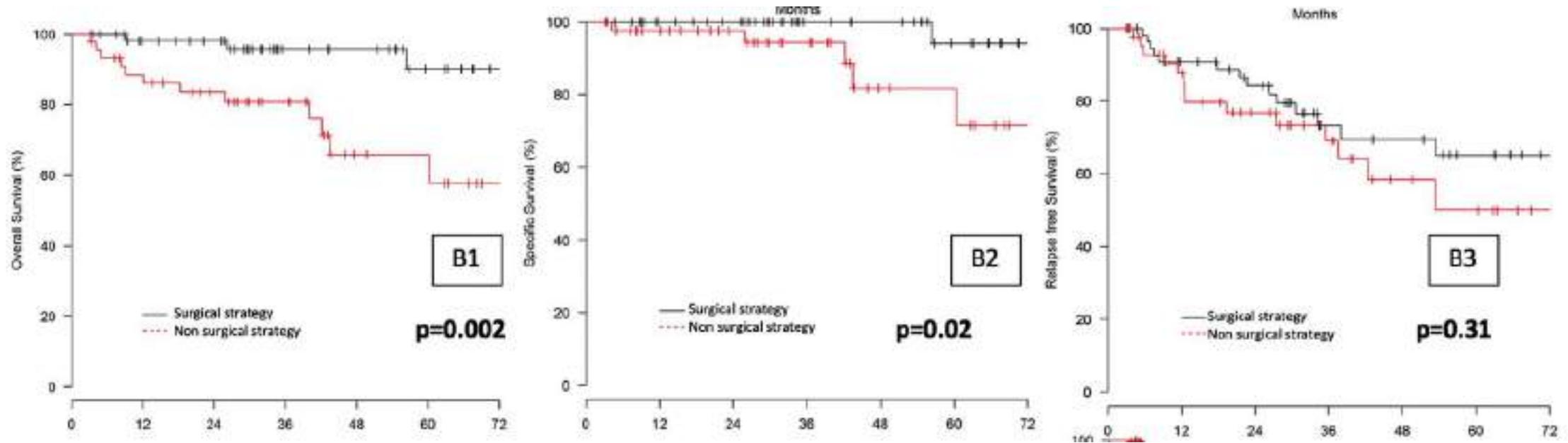
vs CRT : 69,5% aHR p 0,019





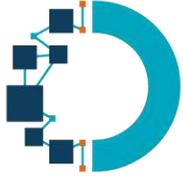
# Résultat carcinologique

## Chirurgie vs RT ou RCT



Stade I/II

Meilleures survies pour les patients traités par chirurgie première



# Résultat carcinologique

## Chirurgie vs RT ou RCT

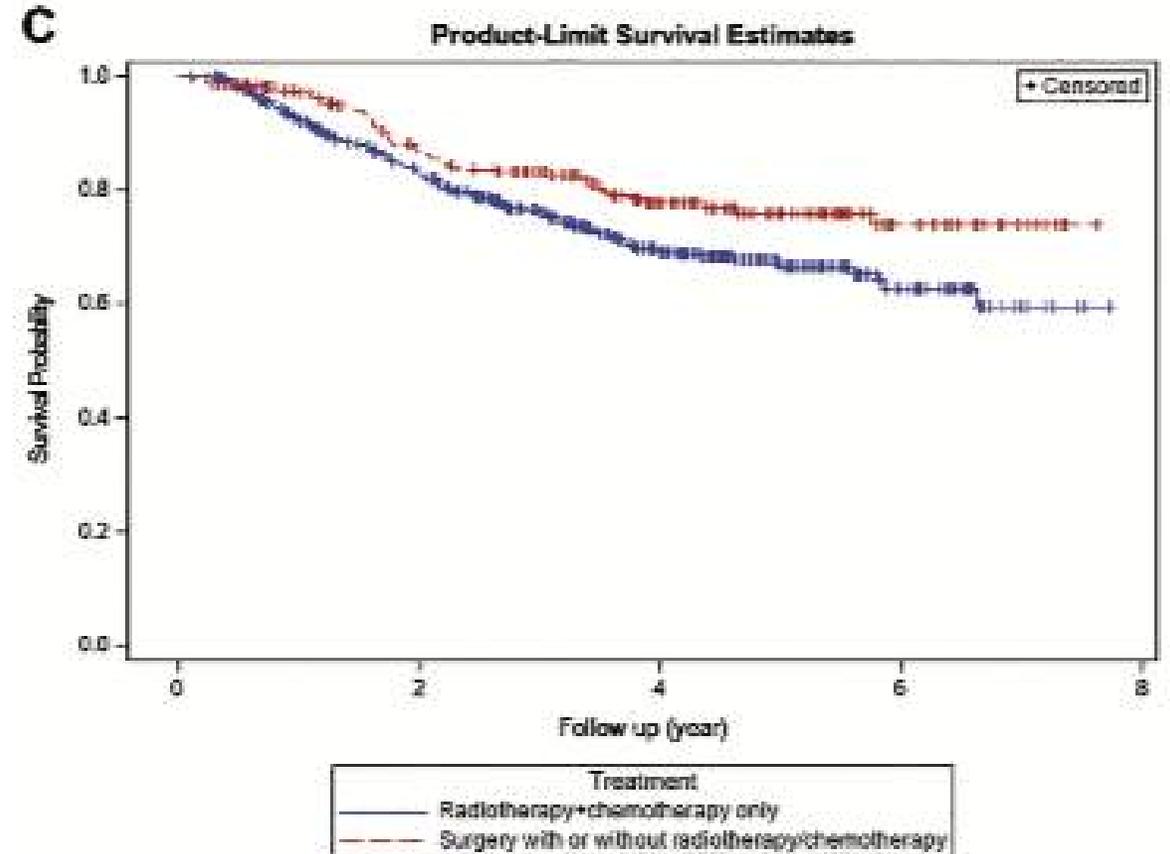


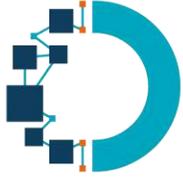
Groupe T1/2 N2/3

Différence significative en survie globale à 5 ans

Chir+/- RCT : 78,6%

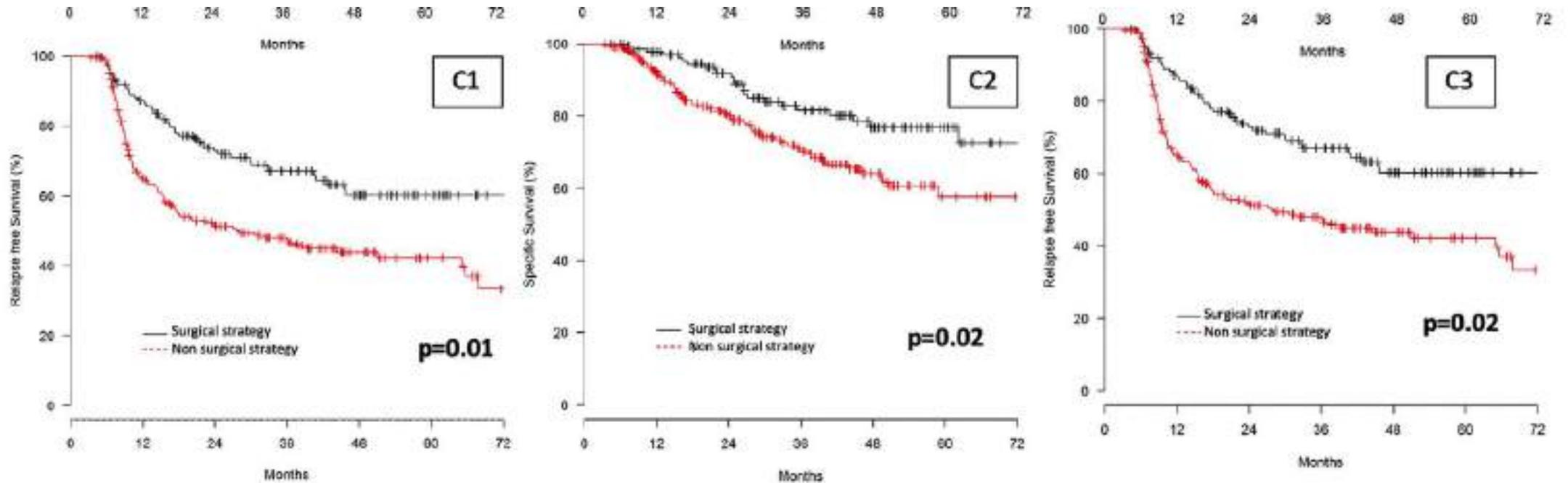
Vs RCT : 68,8% aHR p 0,027





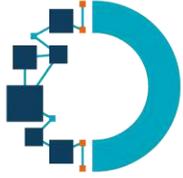
# Résultat carcinologique

## Chirurgie vs RT ou RCT



## Stade III/IV

Meilleures survies pour les patients traités par chirurgie première



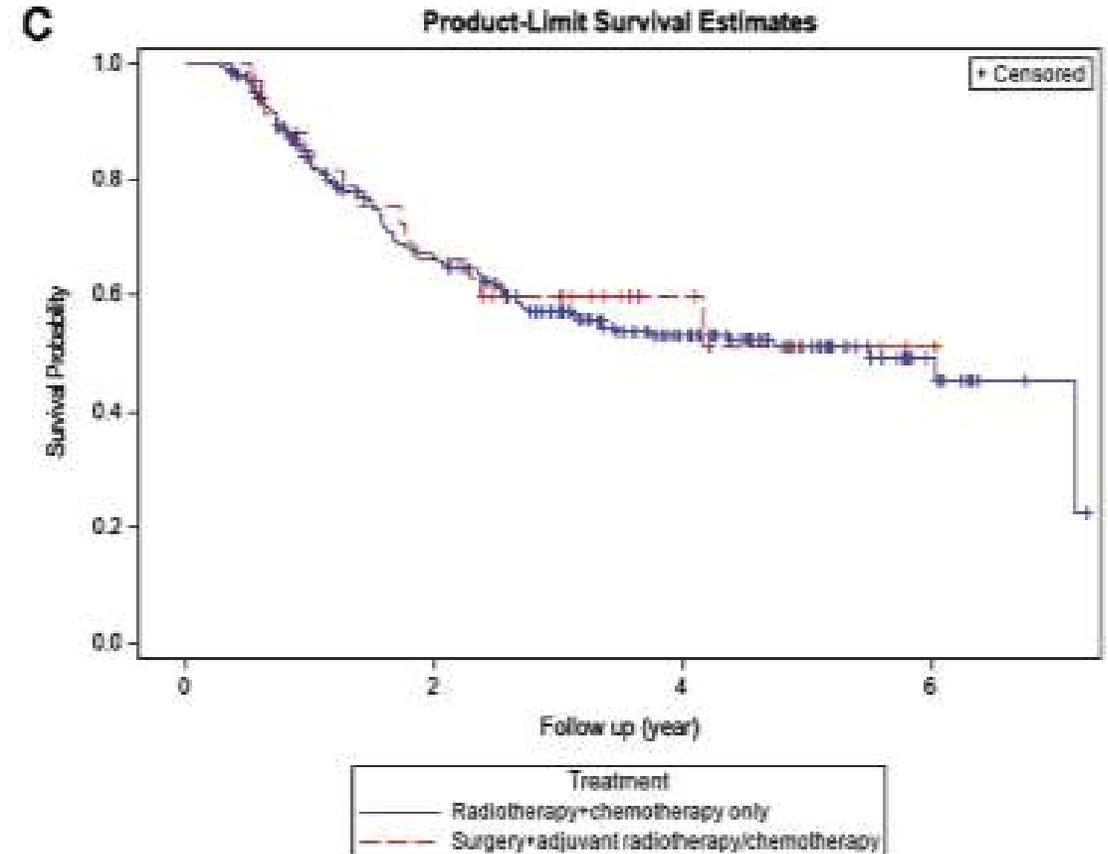
# Résultat carcinologique

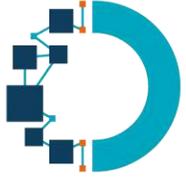
## Chirurgie vs RT ou RCT



Groupe T3/4 N0/1

Résultat équivalent  
Aucune différence significative





# Résultat carcinologique

## Chirurgie vs RT ou RCT

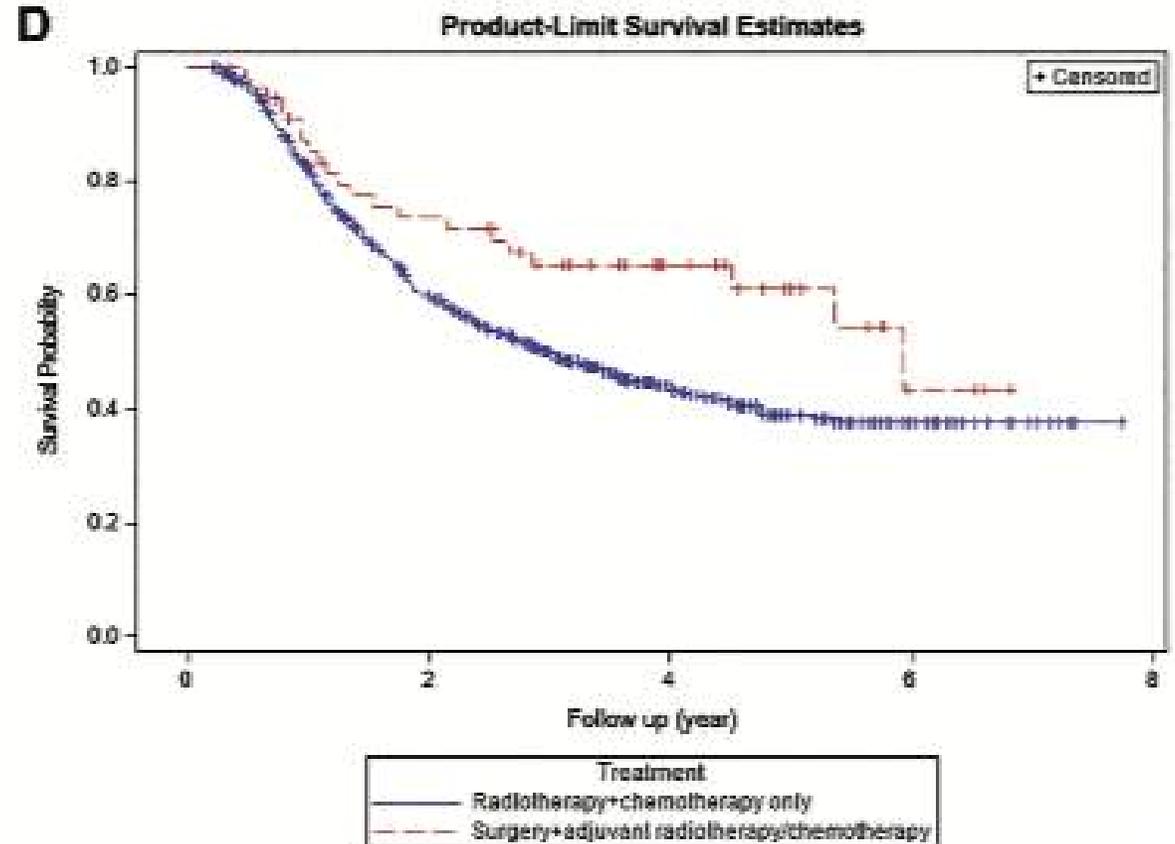


Groupe T3/4 N2/3

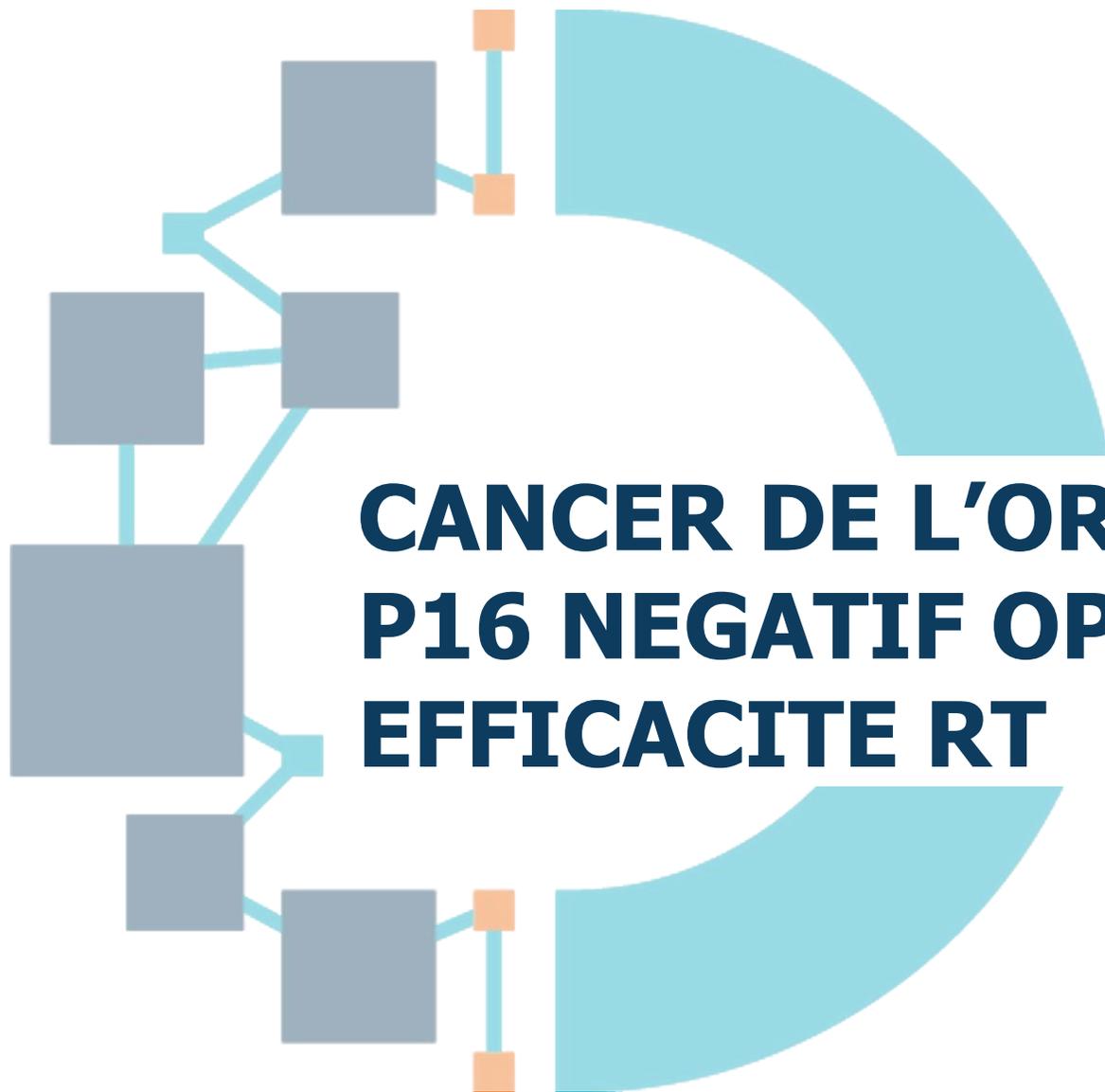
PAS diff significative en survie globale à 5 ans

Chir + RCT : 61%

Vs RCT : 43,7% aHR p 0,06







# CANCER DE L'OROPHARYNX P16 NEGATIF OPERABLE : EFFICACITE RT

---

**Florence COSTE**

---

**4<sup>EMES</sup> RENCONTRES D'ONCOLOGIE TETE ET COU EN NOUVELLE-AQUITAINE 2022**

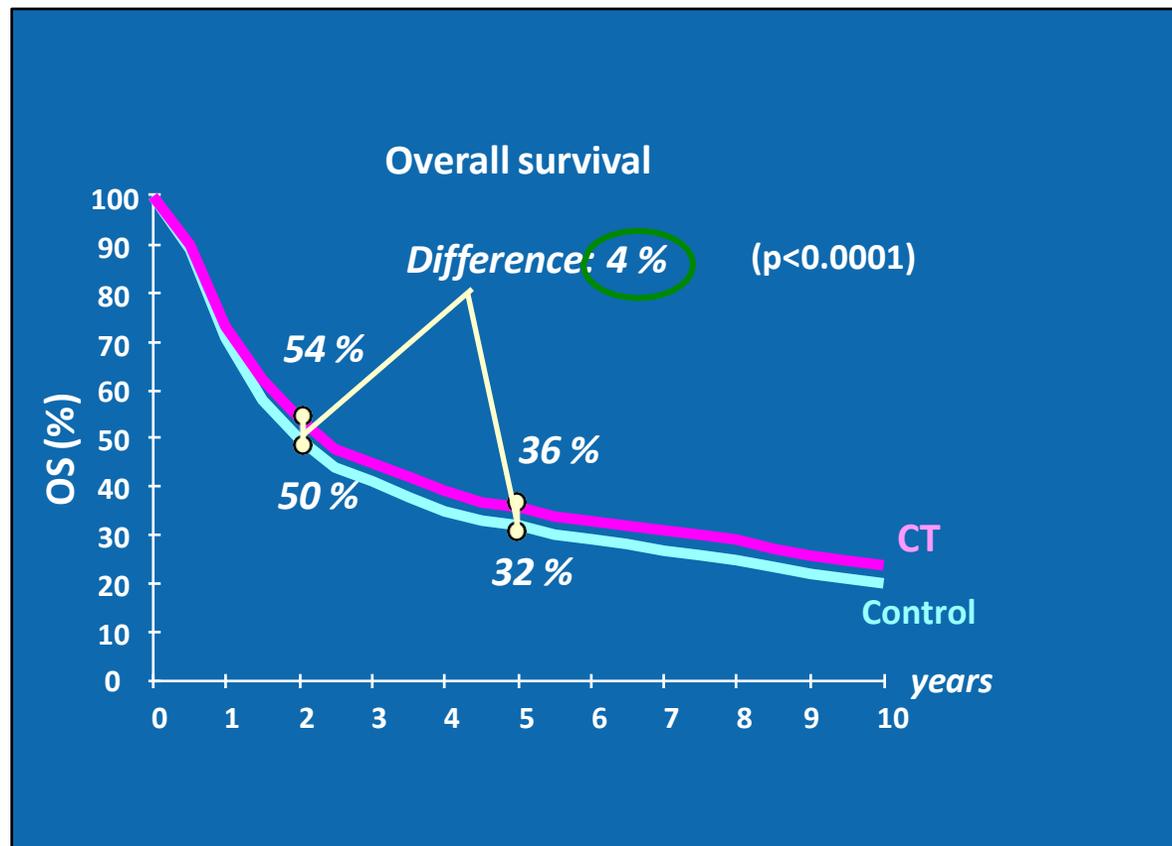
Prise en charge du cancer de l'Oropharynx - Des controverses, un vaccin... Ça ne vous rappelle rien ?

## Liens d'intérêt

- aucun

# Radio-chimiothérapie- Efficacité

## Méta-analyse MACH-NC: la référence ?



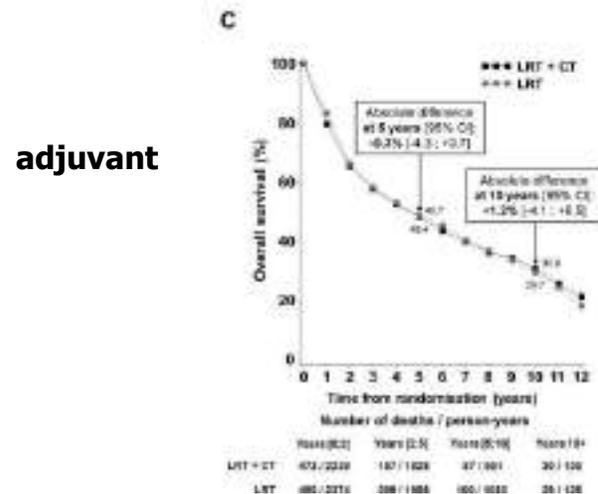
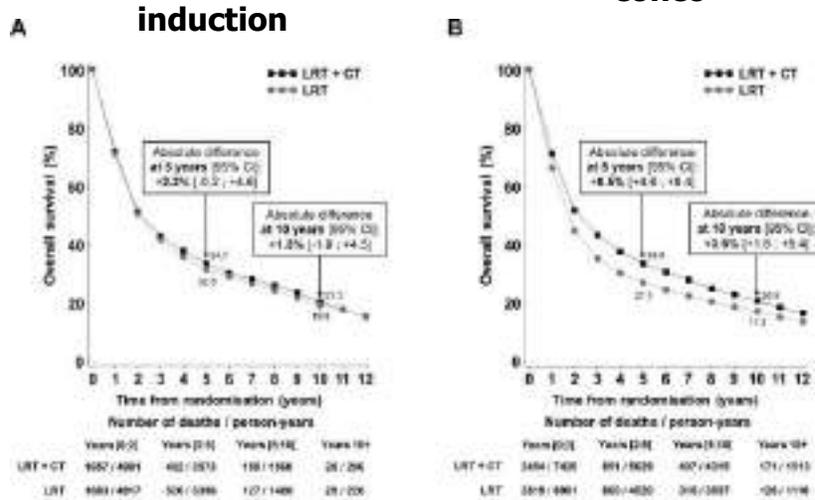
RTCT: 8% de bénéfice absolue à 5 ans en survie globale

Pignon JP et al. *Lancet* 2000;355:949–955

# Radio-chimiothérapie- Efficacité

## Méta-analyse MACH-NC – actualisation 2021

conco



19805 patients, 107 essais randomisés de 1965 à 2016

90% de stade III, IV

Pas de bénéfice en SG pour la chimiothérapie en induction ni en adjuvant

RTCT: Bénéfice absolu à 5 ans de 6.5%

Peu de données sur le statut HPV...

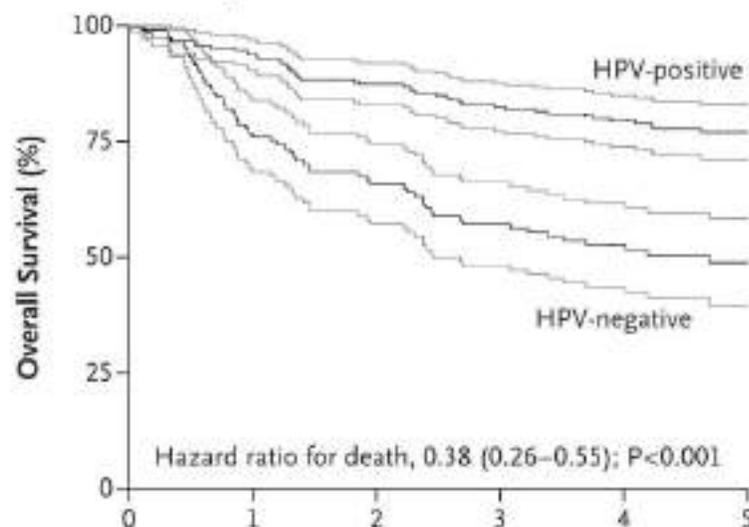
# Radio-chimiothérapie-pronostic

## 2010-Kian

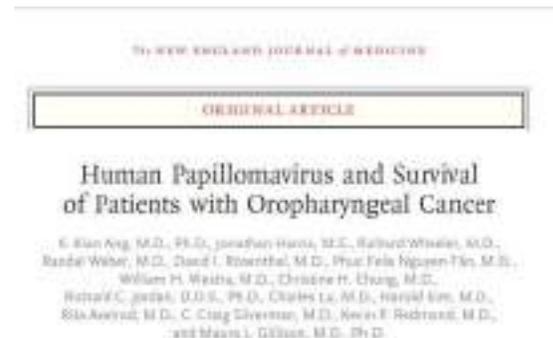
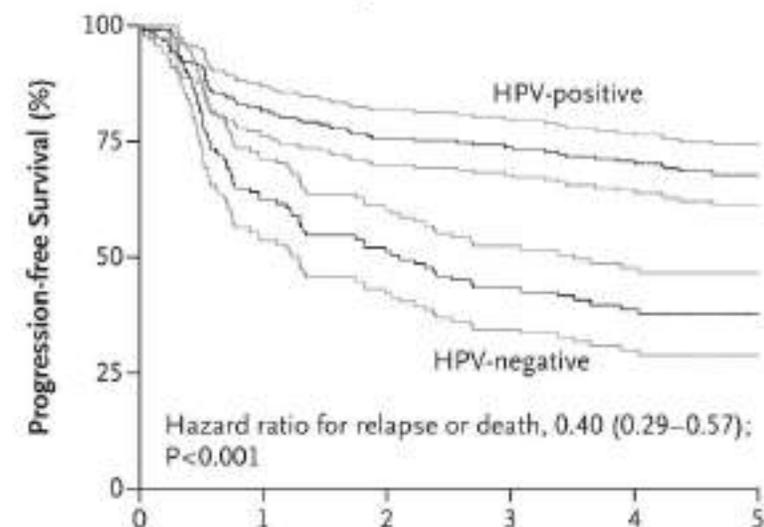
Analyse rétrospective de la survie selon le statut HPV chez des patients traités par RTCT pour un CE de l'oropharynx localement avancé

Meilleur pronostic pour HPV+

A Overall Survival According to Tumor HPV Status



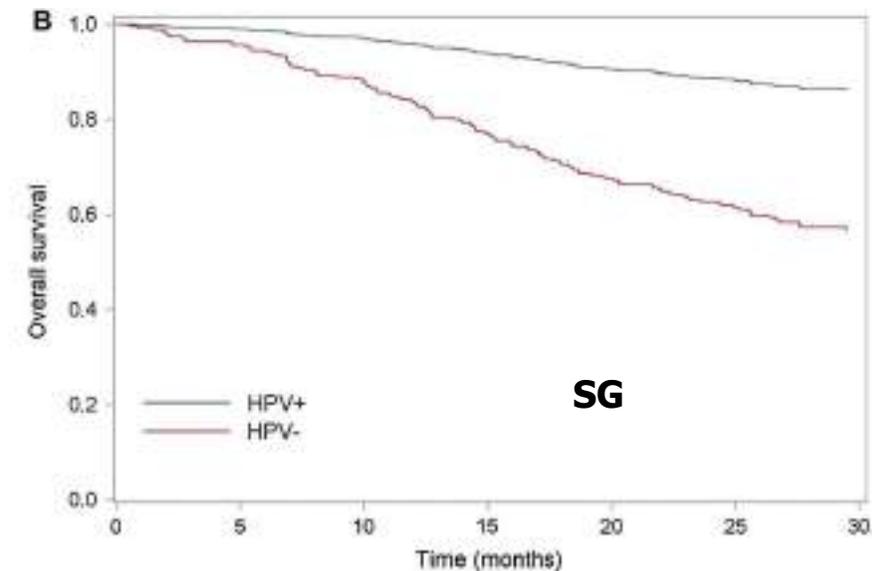
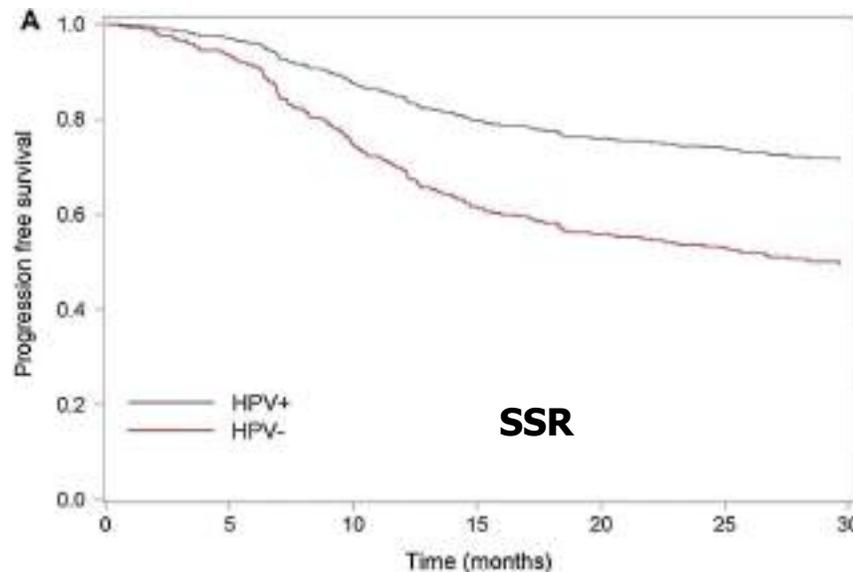
B Progression-free Survival According to Tumor HPV Status



# Radio-chimiothérapie-pronostic

## 2017- StGuily - Papillophar

Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study

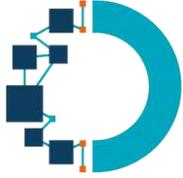


Étude rétrospective française multicentrique  
Chirurgie + RT ou RTCT +/- induction 340  
patients, 14 centres

27% de patients HPV+

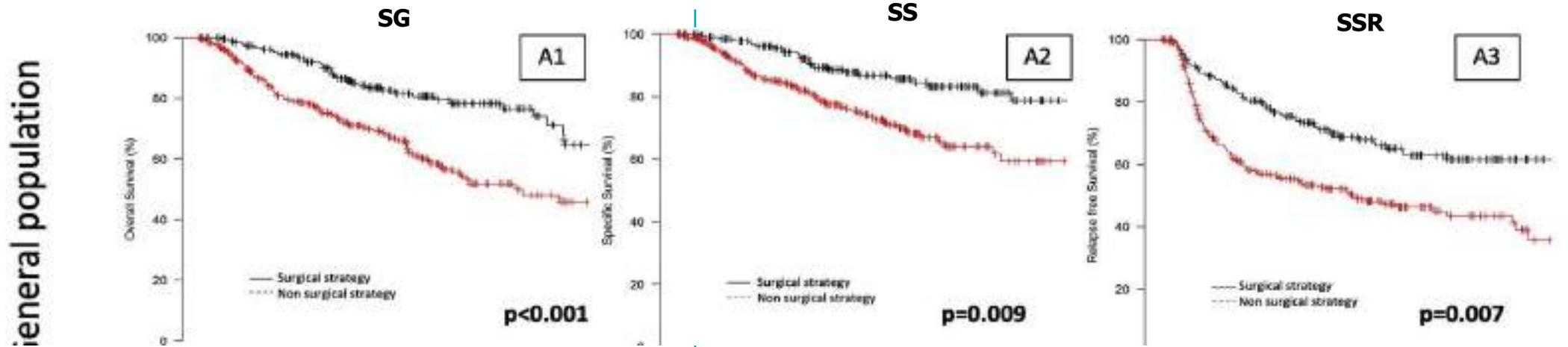
Survie sans récurrence X 2 chez les HPV+

Confirme le meilleur pronostic des HPV+



# Radio-chimiothérapie-efficacité

2021- Culié GETTEC



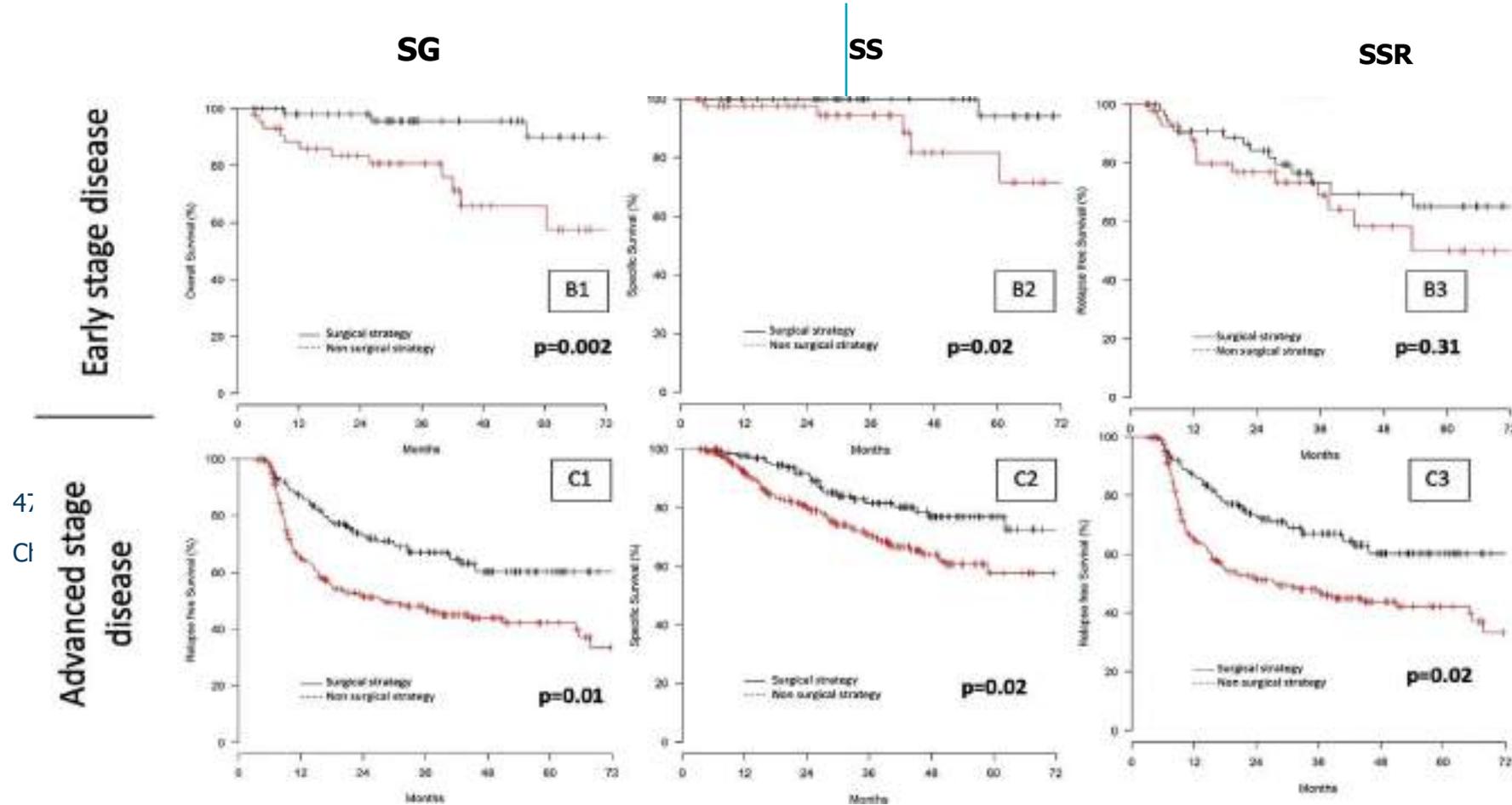
474 patients traités de 2009 à 2014  
CEO HPV-, étude rétrospective multicentrique  
Chirurgie +/- RT vs RT +/- CT

D. Culié 2021 et al., Upfront surgery or definitive radiotherapy for patients with p16-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. A GETTEC multicentric study, European Journal of Surgical Oncology,

# Radio-chimiothérapie-efficacité

2021- Culié GETTEC

D. Culié 2021 et al., Upfront surgery or definitive radiotherapy for patients with p16-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. A GETTEC multicentric study, European Journal of Surgical Oncology,



# Radio-chimiothérapie-efficacité

2021- Culié GETTEC

- En terme de survie globale, survie sans récurrence et survie spécifique  
=> net avantage de la prise en charge chirurgicale pour les stades précoces et avancés
- 26,5% de récurrence dans le groupe chirurgie
- Contre 43,3% de récurrence dans le groupe radiothérapie

D. Culié 2021 et al., Upfront surgery or definitive radiotherapy for patients with p16-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. A GETTEC multicentric study, European Journal of Surgical Oncology

# Radio-chimiothérapie-efficacité

Thakar et al, 2021

A matched pair analysis of oncological outcomes in human papillomavirus-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma: Transoral surgery versus radiotherapy or concurrent chemoradiation

2011-2019, Asie du Sud Est carc. épidermoïdes oroP  
HPV - Monocentrique prospectif:

Chirurgie dont TORS avec RTE adjuvante possible

vs radiothérapie: données rétrospectives

THAKAR ET AL.

WILEY | 2809

TABLE 1 Unadjusted baseline characteristics of the entire cohort of 146 patients

Characteristic	Arm I: TOS, <i>n</i> = 57 (%)	Arm II: non-TOS, <i>n</i> = 89 (%)	<i>p</i>
Age, mean ( <i>SD</i> )	55.4 (11.3) years	54.7 (9.8) years	0.49
Range	38–95 years	32–70 years	
Sex			
Male	54	81	
Female	3	8	
Subsite			0.028
Tonsil, TLS, SP	38 (66.7)	38 (42.70)	
BOT, vallecula	19 (33.3)	51 (57.3)	
T classification			<0.05
T1	13 (22.8)	4 (4.49)	
T2	34 (59.6)	23 (25.84)	
T3	10 (17.5)	62 (69.66)	
N classification			<0.05
N0	47 (82.5)	39 (43.82)	
N1-N2b	10 (17.5)	50 (56.18)	
Stage			<0.05

# Radio-chimiothérapie-efficacité

Thakar et al, 2021

A matched pair analysis of oncological outcomes in human papillomavirus-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma: Transoral surgery versus radiotherapy or concurrent chemoradiation

THAKAR ET AL.

WILEY | 2901

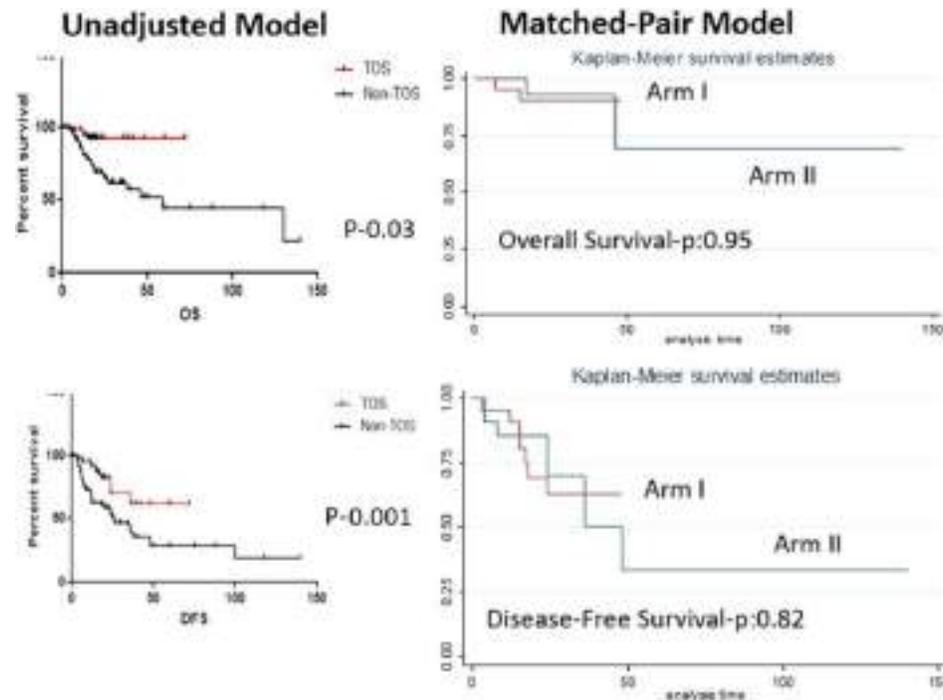


FIGURE 3 Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in Arm I and Arm II in the “unadjusted model” and in the propensity score matched pair analysis model [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Après appariement, pas de différence en survie globale

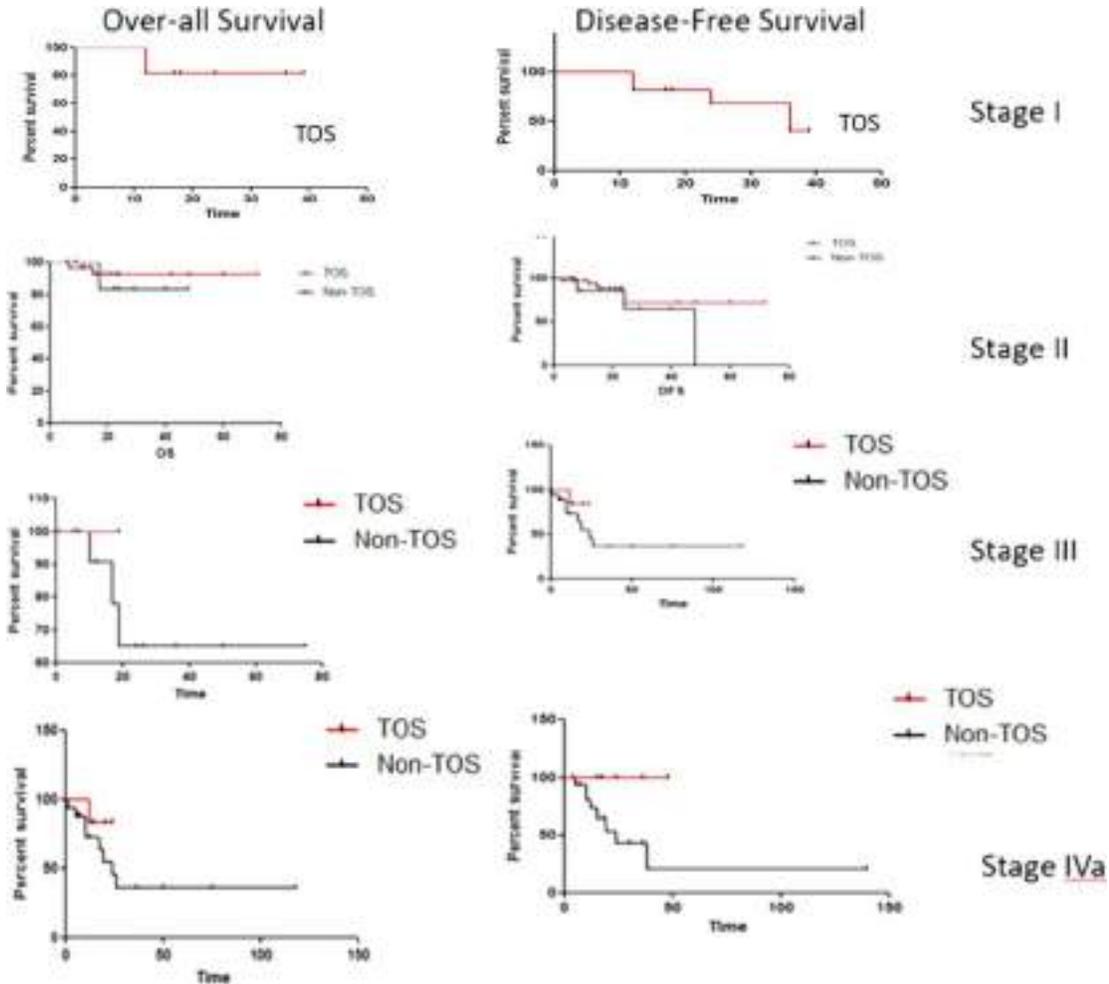
Désescalade pour les HPV+ à évaluer Désescalade

délétaire pour le HPV -

# Radio-chimiothérapie-efficacité

Thakar et al, 2021

A matched pair analysis of oncological outcomes in human papillomavirus-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma: Transoral surgery versus radiotherapy or concurrent chemoradiation



Après appariement, pas de différence en survie globale

Désescalade pour les HPV+ à évaluer Désescalade

délétaire pour le HPV -

# Radio-chimiothérapie- efficacité

## Zimmermann-2021

853 patients traités de 2000 à 2015

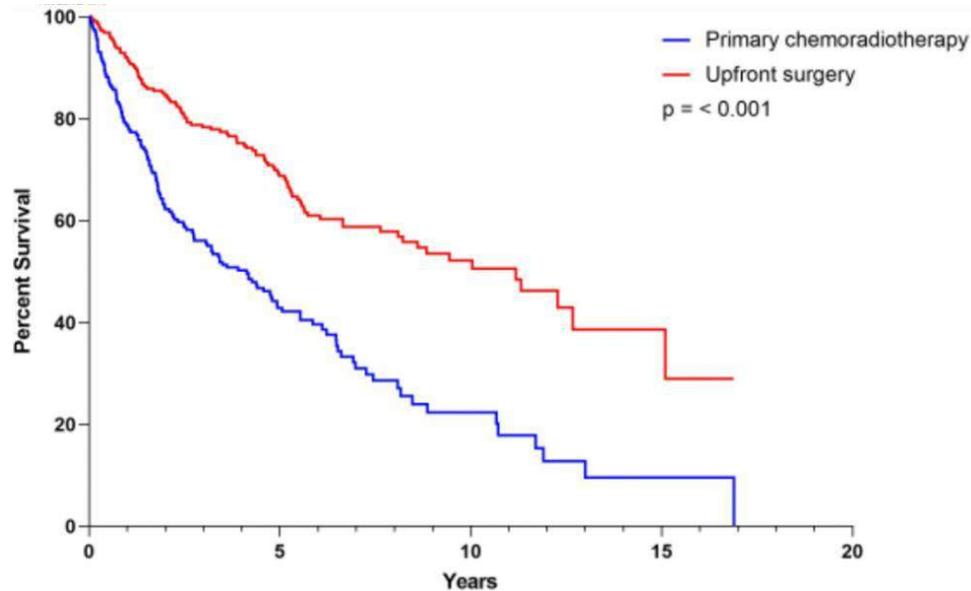
**80% HPV -**

Étude rétrospective avec appariement de 2 dossiers similaires

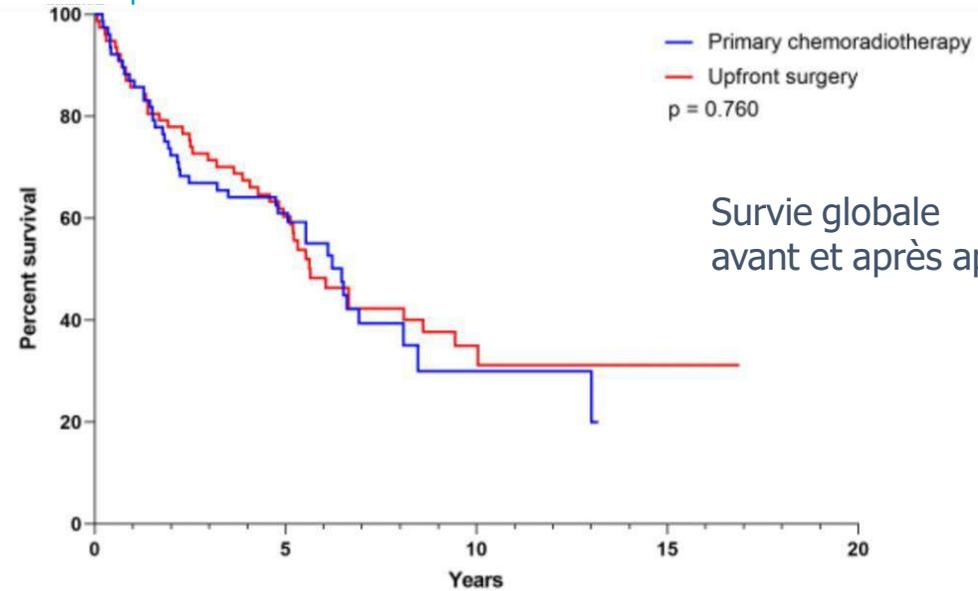
Pas de chirurgie trans orale: chirurgie vs RTCT

Upfront Surgery vs. Primary Chemoradiation in an Unselected, Bicentric Patient Cohort with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma—A Matched-Pair Analysis

2021, Zimmermann



(a)



Survie globale avant et après appariement

(b)

# Radio-chimiothérapie- efficacité

**Zimmermann-2021**

Upfront Surgery vs. Primary Chemoradiation in an Unselected, Bicentric Patient Cohort with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma—A Matched- Pair Analysis  
2021, Zimmermann

- Différence de survie globale expliquée avant l'appariement=
  - très forte proportion **de prise en charge chirurgicale**
  - **petites tumeurs**

**=> Patients avec habituellement un meilleur pronostic**
- Pas de différence en survie globale quel que soit le **statut ganglionnaire et l'HPV**
- La prise en charge est à adapter aux effets secondaires attendus ....



MERCI

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)



# Toxicité chirurgie cancer oropharynx HPV-

15 avril 2022

---

**Angoulême**

---

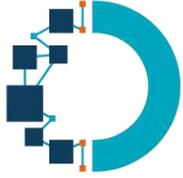
**Lionel RAMIN CHU Limoges**

4ème Rencontres d'Oncologie ORL en Nouvelle-Aquitaine



## Attention spoil conclusion

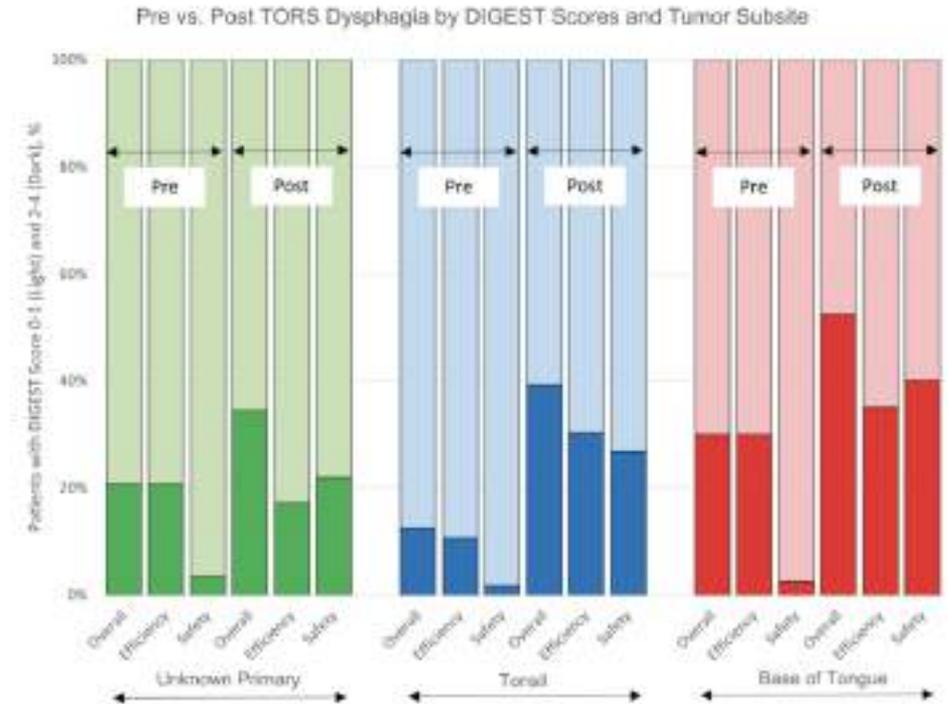
- Peu d'études sur la qualité de vie
- Aucune étude stratifiée HPV-
  
- Difficulté d'inclusion et de randomisation des essais intéressants en cours (habitudes thérapeutiques ancrées)  
( RTOG 12-21)
  
- Bonne préservation qualité de vie après chirurgie transorale
- Epargne salivaire mais complication spécifique cervicale
- ORATOR?



# Fonction localisation

Toutes Loc Vs Base de langue

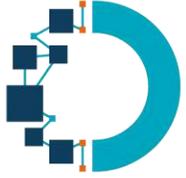
Meilleur score déglutition



**FIGURE 2.** Pre- versus post-transoral robotic surgery (TORS) dysphagia by Dynamic Imaging Grade of Swallowing Toxicity (DIGEST) score and tumor subsite. Percent of patients with normal or mild (0–1) DIGEST scores and moderate to life-threatening (2–4), stratified by tumor subsite. DIGEST score is further stratified into overall, efficiency, and safety scores

**Characterizing postoperative physiologic swallow function following transoral robotic surgery for early stage tonsil, base of tongue, and unknown primary human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma**

Ottenstein et al. > [Head Neck](#). 2021 May;

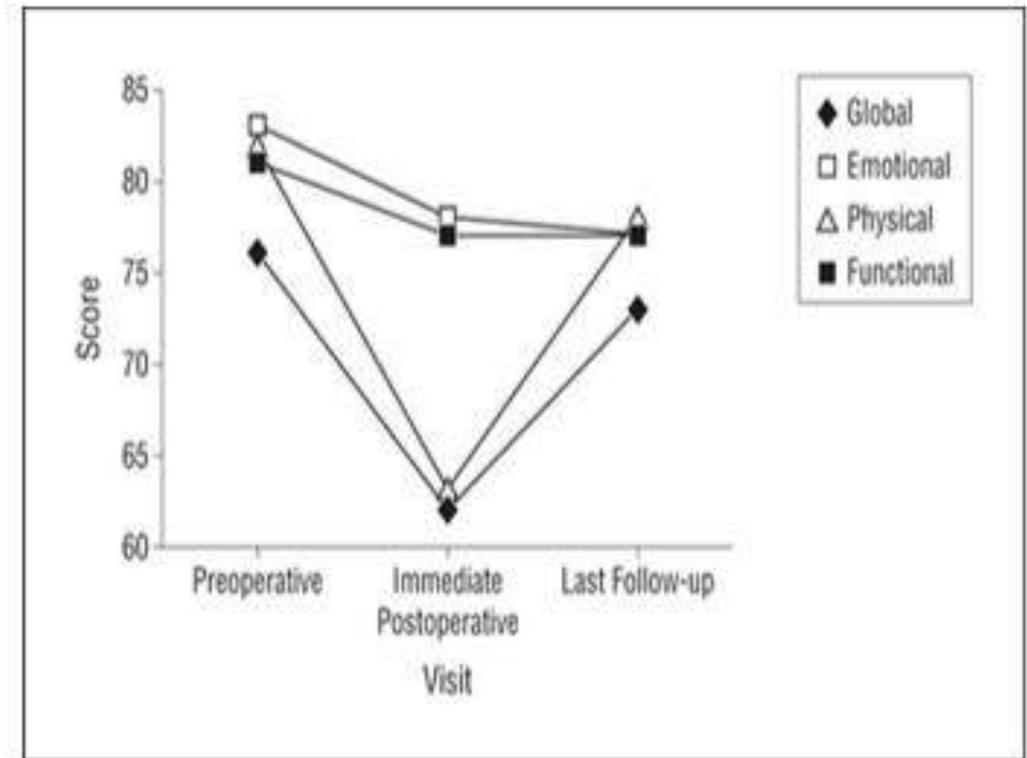


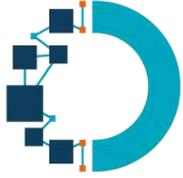
## Qualité de vie

- Qualité de vie préop vs post op
- Relative préservation après TORS

### Patient-Perceived and Objective Functional Outcomes Following Transoral Robotic Surgery for Early Oropharyngeal Carcinoma

Catherine F. Sinclair, MD, FRACS; Nancy L. McColloch, CCC-SLP; William R. Carroll, MD; Eben L. Rosenthal, MD; Reneé A. Desmond, DVM, PhD; J. Scott Magnuson, MD





# Déglutition

## Decreased gastrostomy tube incidence and weight loss after transoral robotic surgery for low- to intermediate-risk oropharyngeal squamous cell carcinoma

Harold Heah MBBS, MRCS, MMed<sup>1,2\*</sup> | Ryan P. Goepfert MD<sup>1\*</sup> | Katherine A. Hutcheson PhD<sup>1</sup>

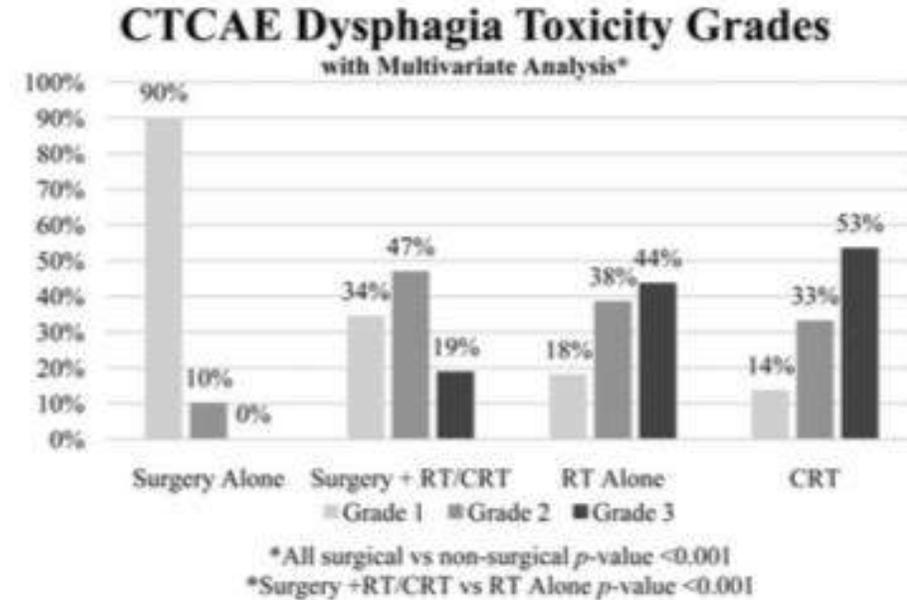
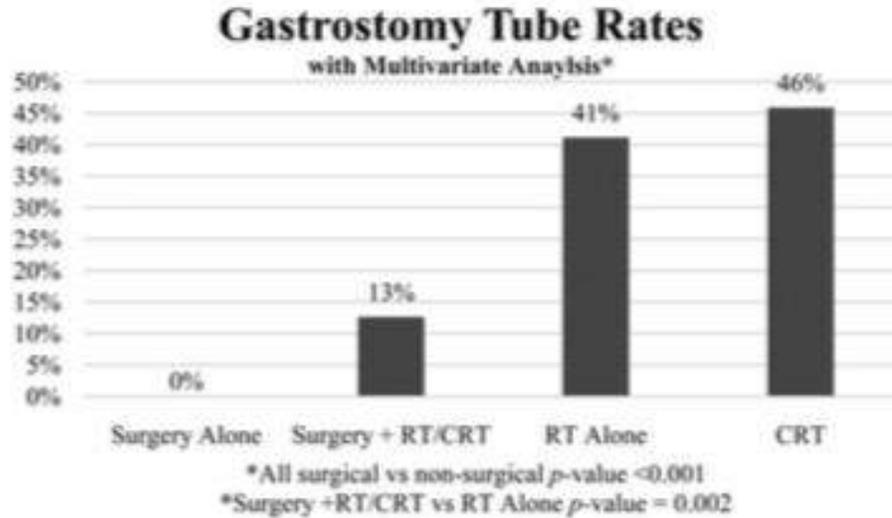
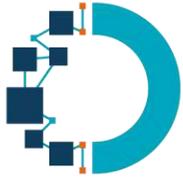


FIGURE 1 Gastrostomy tube rates with multivariate analysis. The

Moins de gastrostomie à J90 / Meilleur score de déglutition

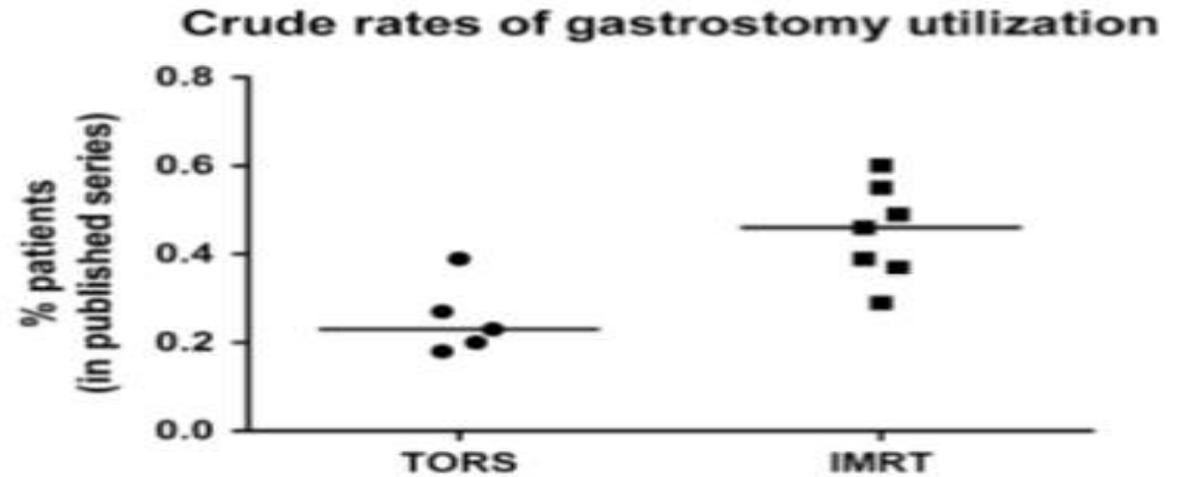


# Déglutition

Revue 11 séries

Gastrostomie de 11-32 mois

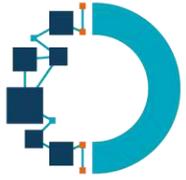
Exclusion des gastrostomies prophylactiques avant traitement



	N	Crude PEG rate
<b>TORS ± adjuvant therapy</b>		
Hurtuk et al (2011) <sup>12</sup>	54	20%
Genden et al (2011) <sup>13</sup>	28	23%
Moore et al (2009) <sup>11</sup>	45	18%
Moore et al (2012) <sup>18</sup>	66	27%
Leonhardt et al (2012) <sup>19</sup>	38	39%
<b>IMRT ± systemic therapy</b>		
Bhayani et al (2013) <sup>5</sup>	440	60%
May et al (2013) <sup>21</sup>	170	55%
Hodge et al (2007) <sup>22</sup>	52	46%
Al-Mamgani et al (2013) <sup>23</sup>	191	49%
Mendenhall et al (2010) <sup>24</sup>	130	39%
Sanguinetti et al (2012) <sup>24</sup>	59	37%
Feng et al (2010) <sup>25</sup>	73	29%

**Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review**

Katherine A. Hutcheson · F. Christopher Holsinger ·  
Michael E. Kupferman · Jan S. Lewin



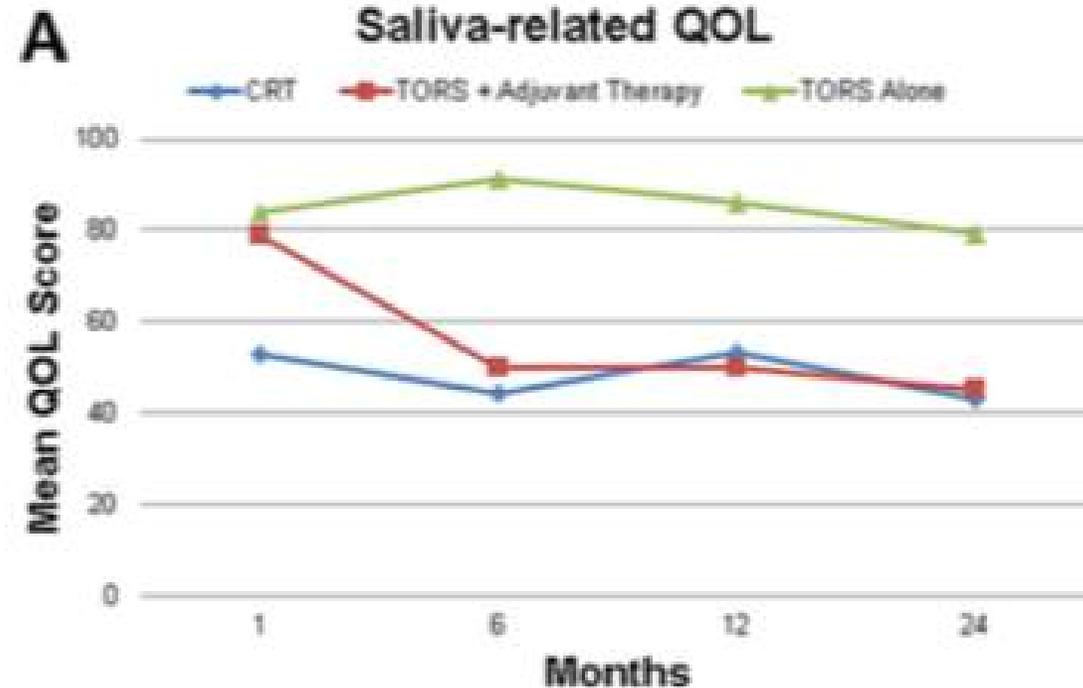
# Fonction salivaire

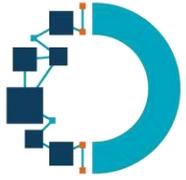
TORS vs TORS+adj vs CRT

Meilleure épargne salivaire  
groupe TORS

Oncologic outcomes and patient-reported quality of life in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with definitive transoral robotic surgery versus definitive chemoradiation

D.C. Ling MD<sup>a</sup>, B.V. Chapman MD<sup>a</sup>, J. Kim MD<sup>b</sup>, G.W. Choby MD<sup>b</sup>, P. Kabolizadeh MD, PhD<sup>a</sup>, D.A. Clump MD, PhD<sup>a</sup>, R.L. Ferris MD, PhD, FACS<sup>b</sup>, S. Kim MD<sup>b</sup>, S. Beriwal MD<sup>a</sup>, D.E. Heron MD, FACRO, FACR<sup>a,b</sup>, U. Duvvuri MD, PhD<sup>b,\*</sup>





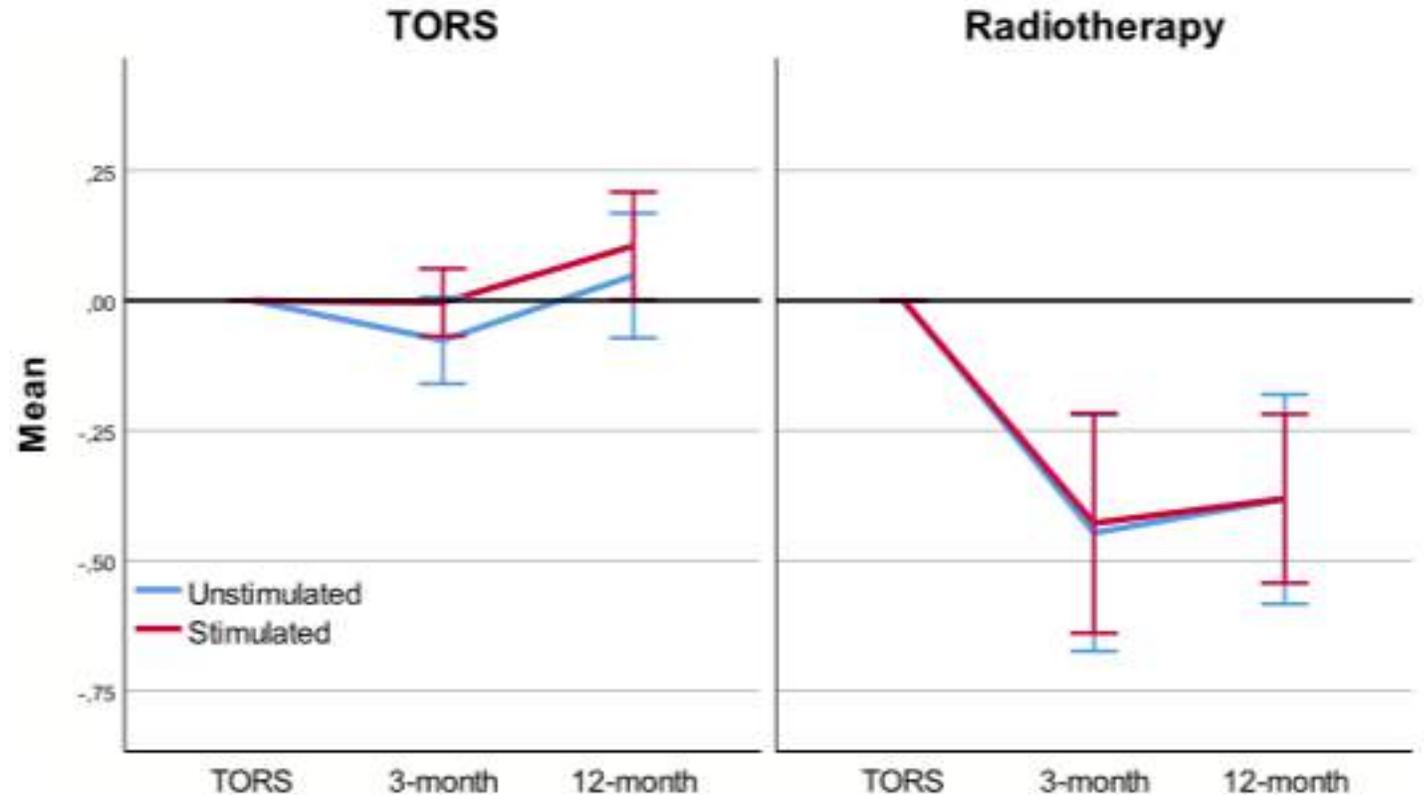
# Fonction salivaire

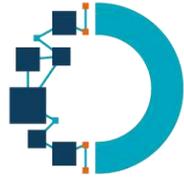
## Long-term quality of life & functional outcomes after treatment of oropharyngeal cancer

Susanne I. Scott<sup>1</sup> | Anne Kathrine Ø. Madsen<sup>1</sup> | Niclas Rubek<sup>1</sup> | Birgitte W. Charabi<sup>1</sup> | Irene Wessel<sup>1</sup> | Sara Fredslund Hadju<sup>2,3</sup> | Claus V. Jensen<sup>4</sup> | Sarah Stephen<sup>5</sup> | Joanne M. Patterson<sup>6</sup> | Jeppe Friberg<sup>7</sup> | Kathrine A. Hutcheson<sup>8</sup> | Henrik Kehlet<sup>9</sup> | Christian von Buchwald<sup>1</sup>

### TORS vs IMRT

Meilleure épargne salivaire





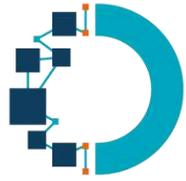
# QoL Déglutition et Salive

TORS vs IMRT  
 31 patients vs 13  
 Groupes comparables  
 QoL, déglutition et salive

## Long-term quality of life & functional outcomes after treatment of oropharyngeal cancer

Susanne I. Scott<sup>1</sup> | Anne Kathrine Ø. Madsen<sup>1</sup> | Niclas Rubek<sup>1</sup> | Birgitte W. Charabi<sup>1</sup> | Irene Wessel<sup>1</sup> | Sara Fredslund Hadjú<sup>2,3</sup> | Claus V. Jensen<sup>4</sup> | Sarah Stephen<sup>5</sup> | Joanne M. Patterson<sup>6</sup> | Jeppe Friberg<sup>7</sup> | Kathrine A. Hutcheson<sup>8</sup> | Henrik Kehlet<sup>3</sup> | Christian von Buchwald<sup>1</sup>

	TORS					Radiotherapy					
	Time Point		Paired Differences			Time Point		Paired Differences			
	Baseline Mean (SD)	12 months Mean (SD)	Mean change	95% CI	p	Baseline Mean (SD)	12 months Mean (SD)	Mean change	95% CI	p	
MDADI	Composite	93,3(12,8)	90,5(15,2)	-2,8	(-9,4;3,9)	0,402	90(12)	85(13,8)	-5,5	(-17,6;6,6)	0,337
	Composite incl. X scale	92(13,8)	88,6(16)	-3,4	(-10,3;3,6)	0,333	87,6(11,6)	79,7(15)	-8,2	(-20,2;3,8)	0,161
	Added scale (X scale)	87,9(17,8)	82,7(20,3)	-5,1	(-13,6;3,4)	0,226	80,4(17)	63,8(21,4)	-16,3	(-31,5;-1,0)	<b>0,038</b>
	Emotional	93,3(13,5)	91,3(15,6)	-2,0	(-9,5;1)	0,569	91,5(12,2)	87,5(13,7)	-3,6	(-15,9;8,7)	0,531
	Functional	95(11,3)	93,2(13,8)	-1,8	(-7,5;3,9)	0,52	92,5(10)	89,7(15)	-3,6	(-15,6;8,5)	0,526
	Physical	91,7(14,5)	87,2(17,1)	-4,5	(-12,2;3,2)	0,24	86(16,8)	77,7(16,9)	-9,4	(-24,2;5,4)	0,191
	Functional scales (100 = favourable)										
EORTC-C30	Global QoL	68,8(23,8)	80,4(20,6)	11,6	(3,9;19,2)	<b>0,004</b>	66,7(19,1)	76,4(19,1)	9,7	(1;18,4)	<b>0,032</b>
	Physical	88,6(20,8)	91,8(15,2)	3,2	(-2,6;9)	0,266	86,1(19)	91,1(13,4)	5,0	(-6,3;16,3)	0,351
	Role	90,3(16,5)	93(15,4)	2,7	(-2,3;7,7)	0,282	81,9(26,1)	88,9(20,5)	6,9	(-6,9;20,8)	0,295
	Emotional	71(22,8)	88,7(18,3)	17,7	(10,4;25,1)	<b>&gt;0,001</b>	75,7(19)	90,3(12,7)	14,6	(4,5;24,7)	<b>0,009</b>
	Cognitive	83,3(19,7)	89,2(18,5)	5,9	(-0,3;12,1)	0,062	86,1(17,2)	80,6(15,6)	-5,6	(-17,8;6,7)	0,339
	Social	91,9(17,1)	95,2(15)	3,2	(-2,3;8,8)	0,246	88,9(17,9)	84,7(16,6)	-4,2	(-17,8;7)	0,491
		Symptom scales/items (100 = unfavourable)									
	Fatigue	20,8(19)	14(17,2)	-6,8	(-13,5;-0,1)	0,047	33,3(23,2)	24,1(18,9)	-9,3	(-21,6;3,1)	0,127
	Nausea/vomiting	1,6(6,6)	0,5(3)	-1,1	(-3,8;1,6)	0,423	0(0)	0(0)	N/A	N/A	N/A
	Pain	11,8(21,6)	9,1(16,6)	-2,7	(-9,8;4,4)	0,444	23,6(18,1)	15,3(21,9)	-8,3	(-22,3;5,6)	0,214
	Dyspnoea	14(20,7)	7,5(16,6)	-6,5	(-14,5;1,5)	0,11	8,3(15,1)	2,8(9,6)	-5,6	(-17,8;6,7)	0,339
	Insomnia	24,7(28,5)	12,9(23,8)	-11,8	(-23,9;0,2)	0,054	25(28,9)	30,6(30)	5,6	(-14,3;25,4)	0,551
	Appetite loss	11,8(16,2)	4,3(11,4)	-7,5	(-14,4;-0,7)	<b>0,032</b>	13,9(22,3)	11,1(16,4)	-2,8	(-16,9;11,4)	0,674
	Constipation	7,5(18,7)	2,2(12)	-5,4	(-10,9;0,2)	0,057	2,8(9,6)	0(0)	-2,8	(-8,9;3,3)	0,339
Diarhoea	6,5(13,4)	6,7(16,1)	0,0	(-7,3;7,3)	1,000	5,6(13)	2,8(9,6)	-2,8	(-8,9;3,3)	0,339	
Financial difficulties	3,2(13,2)	4,3(18,7)	1,1	(-5,6;7,8)	0,745	5,6(13)	13,9(26,4)	8,3	(-7,6;24,3)	0,275	
	Symptom scales/items (100 = unfavourable)										
EORTC-H&N35	Pain	9,1(11,7)	8,9(13,8)	-0,3	(-5,6;5,1)	0,919	29,9(19,9)	11,1(14,8)	-18,8	(-36,1;-1,4)	<b>0,037</b>
	Swallowing	7,5(16,4)	8,3(18)	0,8	(-7,3;8,9)	0,84	13,2(14)	13,4(12,5)	0,2	(-9,9;10,3)	0,961
	Senses problems	8,6(14,2)	7(15,4)	-1,6	(-9,1;5,9)	0,662	9,7(20,7)	22,2(31,2)	12,5	(-7,2;32,2)	0,191
	Speech problems	7,2(10,2)	5(9,4)	-2,2	(-5,7;1,4)	0,226	6,1(7,6)	8,1(11,2)	2,0	(-3,6;7,6)	0,441
	Trouble w. social eating	5,1(11,7)	5,6(15,1)	0,5	(-6,5;7,6)	0,877	6,8(11,1)	9,8(12,8)	3,0	(-7,4;13,4)	0,531
	Trouble w. social contact	3,7(8,4)	2,2(5,8)	-1,5	(-3,8;0,8)	0,198	0,6(2)	1,2(2,7)	0,6	(-0,7;2)	0,341
	Less sexuality	26,4(37,4)	20,7(32,9)	-6,0	(-21,5;9,6)	0,439	16,7(23,6)	23,3(27,4)	6,7	(-8,4;21,7)	0,343
	Teeth	11,8(28)	15,1(27)	3,2	(-9,1;15,6)	0,598	22,2(35,8)	16,7(33,3)	-5,6	(-20,8;9,6)	0,438
	Opening mouth	0(0)	7,5(20,6)	7,5	(0;15,1)	0,050	5,6(13)	11,1(21,7)	5,6	(-9,6;20,8)	0,438
	Dry mouth	9,7(19,6)	18,3(29,6)	8,6	(-0,3;17,5)	0,058	11,1(21,7)	58,3(32,2)	47,2	(30,4;64)	<b>&gt;0,001</b>
	Sticky saliva	11,8(25,2)	26,9(33,8)	15,1	(2,1;28)	<b>0,024</b>	8,3(20,7)	36,1(36,1)	27,8	(4,2;51,4)	<b>0,025</b>
	Coughing	20,4(18,6)	17,2(24,1)	-3,2	(-13,9;7,4)	0,540	22,2(21,7)	16,7(17,4)	-5,6	(-23,2;12,1)	0,504
	Felt ill	11,8(18,4)	8,6(21)	-3,2	(-11,8;5,3)	0,448	8,3(20,7)	5,6(13)	-2,8	(-19,6;14)	0,723
	Pain killers	14(16,7)	8,6(14,8)	-5,4	(-12,5;1,8)	0,134	21,2(22,5)	12,1(16,8)	-9,1	(-26,7;8,5)	0,277
Nutritional supplements	6,5(13,4)	6,5(13,4)	0,0	(-7,1;7,1)	1,000	0(0)	6,1(13,5)	6,1	(-3;15,1)	0,167	
Feeding tube	0(0)	0(0)	N/A	N/A	N/A	0(0)	0(0)	N/A	N/A	N/A	
Weight loss	1,1(6)	3,2(10)	2,2	(-2,2;6,5)	0,325	3(10,1)	0(0)	-3,0	(-9,8;3,7)	0,341	
Weight gain	4,3(11,4)	7,5(14,2)	3,2	(-2,6;9,0)	0,264	12,1(16,8)	9,1(15,6)	-3,0	(-18,7;12,7)	0,676	
Completed, n	31	31				13	12				



# QoL Déglutition et Salive

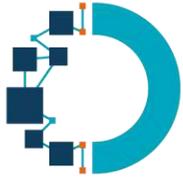
QoL Chir légèrement sup

Déglutition =

Meilleure épargne salivaire chir

Douleur sup chir

		TORS				Radiotherapy			
		Time Point		Paired Differences		Time Point		Paired Differences	
		Baseline	12 months	Mean change	p	Baseline	12 months	Mean change	p
		Mean (SD)	Mean (SD)			Mean (SD)	Mean (SD)		
<b>MDADI</b>	Composite	93.3(12.8)	90.5(15.2)	-2.8	0.402	90(12)	85(13.8)	-5.5	0.337
<b>EORTC-C30</b>	Global QoL	Functional scales (100 = favourable)							
		68.8(23.8)	80.4(20.6)	11.6	0.004	65.4(18.9)	76.4(19.1)	9.7	0.032
		Symptom scales/Items (100 = unfavourable)							
	Pain	9.1(11.7)	8.9(13.8)	-0.3	0.919	29.9(19.9)	11.1(14.8)	-18.8	0.037
	Swallowing	7.5(16.4)	8.3(18)	0.8	0.84	13.2(14)	13.4(12.5)	0.2	0.961
	Dry mouth	9.7(19.6)	18.3(29.6)	8.6	0.058	11.1(21.7)	58.3(32.2)	47.2	>0.001
<b>EORTC-H&amp;N35</b>	Sticky saliva	11.8(25.2)	26.9(33.8)	15.1	0.024	8.3(20.7)	36.1(36.1)	27.8	0.025
	Completed, n	31	31			13	12		

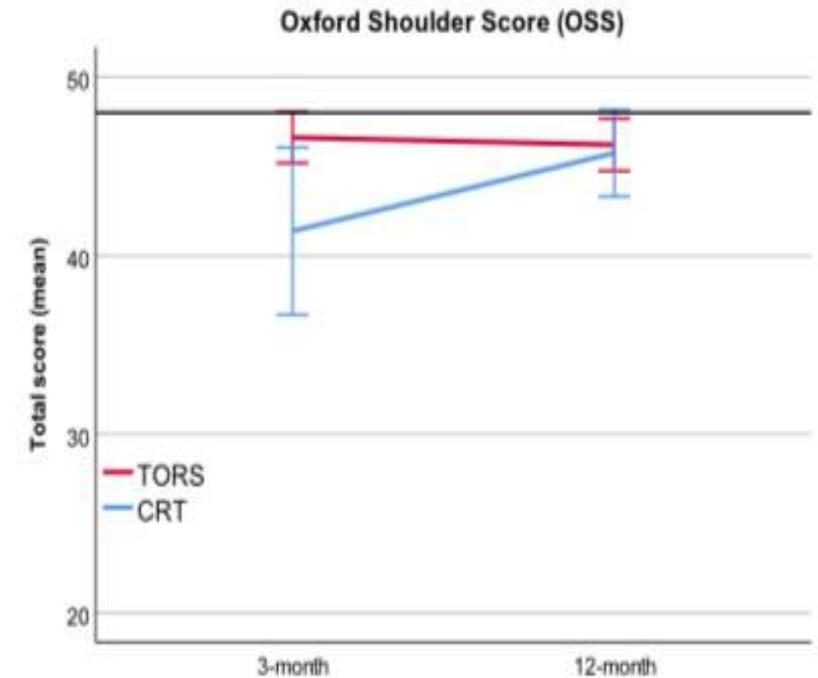
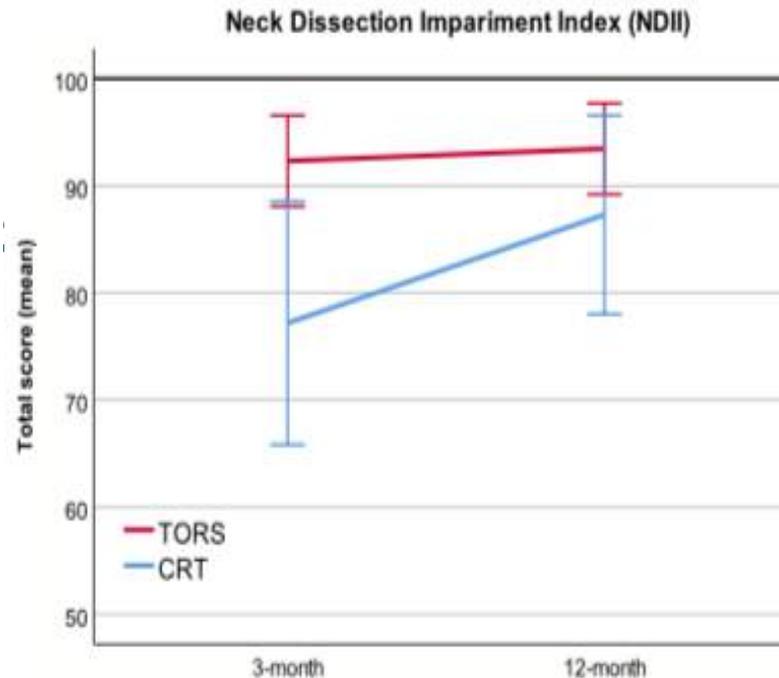


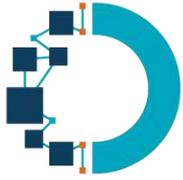
# Cervicale

Complication cervicale et épaule spécifique au groupe TORS

## Long-term quality of life & functional outcomes after treatment of oropharyngeal cancer

Susanne L. Scott<sup>1</sup> | Anne Kathrine Ø. Madsen<sup>1</sup> | Niclas Rubek<sup>1</sup> | Birgitte W. Charabi<sup>1</sup> | Irene Wessel<sup>1</sup> | Sara Fredslund Hadjú<sup>2,3</sup> | Claus V. Jensen<sup>4</sup> | Sarah Stephen<sup>5</sup> | Joanne M. Patterson<sup>6</sup> | Jeppe Friberg<sup>7</sup> | Kathrine A. Hutcherson<sup>8</sup> | Henrik Kehlet<sup>9</sup> | Christian von Buchwald<sup>1</sup>





# Fonction de la reconstruction

## Stade avancé

- Intérêt du lambeau libre +++

> *Surg Oncol.* 2020 Dec;35:81-88. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.014. Epub 2020 Aug 20.

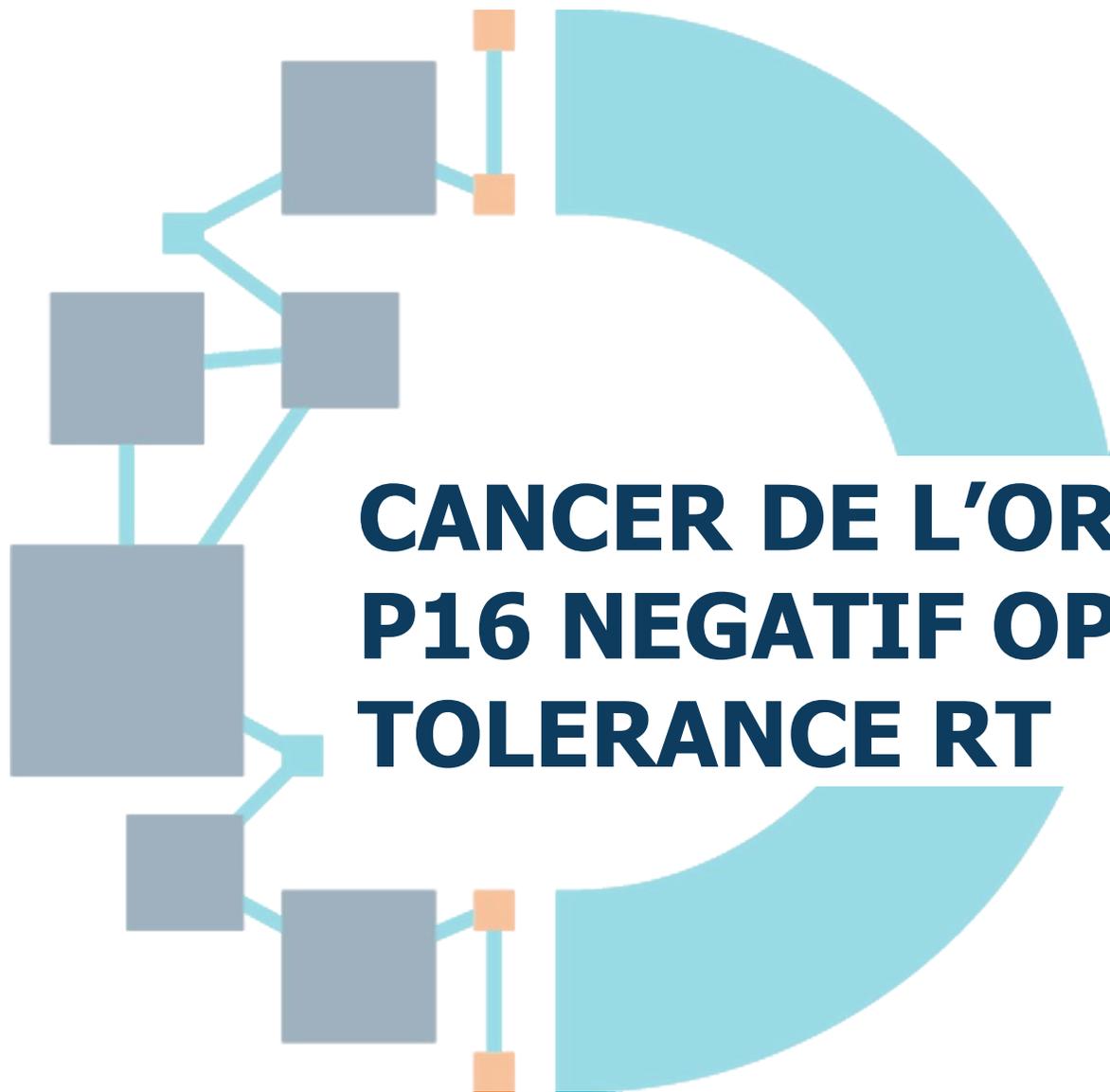
### Oral and oropharyngeal cancer surgery with free-flap reconstruction in the elderly: Factors associated with long-term quality of life, patient needs and concerns. A GETTEC cross-sectional study

Alexandre Bozec<sup>1</sup>, Claire Majoufre<sup>2</sup>, Marie De Boutray<sup>3</sup>, Jocelyn Gal<sup>4</sup>, Emmanuel Chamorey<sup>4</sup>, Lise-Marie Roussel<sup>5</sup>, Pierre Philouze<sup>6</sup>, Sylvie Testelin<sup>7</sup>, Marine Coninckx<sup>8</sup>, Christine Bach<sup>9</sup>, Philippe Schultz<sup>10</sup>, Renaud Garrel<sup>11</sup>, Marie-Yolande Louis<sup>5</sup>, Emmanuel Babin<sup>12</sup>, Alain Cosmidis<sup>6</sup>, Philippe Céruse<sup>6</sup>, Bertrand Baujat<sup>8</sup>, Dorian Cullé<sup>13</sup>, Olivier Dassonville<sup>13</sup>, Gilles Poissonnet<sup>13</sup>, Grégoire D'Andrea<sup>13</sup>, Joanne Guerlain<sup>14</sup>, Sébastien Vergez<sup>15</sup>, Agnès Dupret-Bories<sup>15</sup>

### Long-term quality of life and psycho-social outcomes after oropharyngeal cancer surgery and radial forearm free-flap reconstruction: A GETTEC prospective multicentric study

Alexandre Bozec<sup>a,\*</sup>, Pierre Demez<sup>b</sup>, Jocelyn Gal<sup>c</sup>, Emmanuel Chamorey<sup>c</sup>, Marie-Yolande Louis<sup>d</sup>, David Blanchard<sup>d</sup>, Dominique De Raucourt<sup>d</sup>, Jean-Claude Merol<sup>b</sup>, Esteban Brenet<sup>e</sup>, Olivier Dassonville<sup>a</sup>, Gilles Poissonnet<sup>a</sup>, José Santini<sup>a</sup>, Frédéric Peyrade<sup>f</sup>, Karen Benezery<sup>g</sup>, Maria Lesnik<sup>h</sup>, Etienne Berta<sup>i</sup>, Pierre Ransy<sup>b</sup>, Emmanuel Babin<sup>j</sup>





# CANCER DE L'OROPHARYNX P16 NEGATIF OPERABLE : TOLERANCE RT

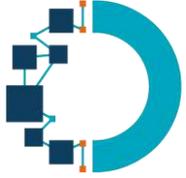
---

**Florence COSTE**

---

**4<sup>EMES</sup> RENCONTRES D'ONCOLOGIE TETE ET COU EN NOUVELLE-AQUITAINE 2022**

Prise en charge du cancer de l'Oropharynx - Des controverses, un vaccin... Ça ne vous rappelle rien ?



# Radio-chimiothérapie-tolérance

## ORATOR score MDADI

MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) scores among head and neck cancer (HNC) patients.

Score composite et/ou global avec des données

- fonctionnelles
  - émotionnelles
  - Physiques
- 
- Différence de 10 point attendue pour être significative
  - Dépendance à la GPR

Auto questionnaire complété par les patients

20 items

5 réponses possibles:

- Totalement d'accord
- D'accord
- Sans avis
- Pas d'accord
- Pas du tout d'accord

Ex: Mes capacités de déglutition réduisent mes activités de tous les jours.  
Les gens ont des difficultés à cuisiner pour moi.  
Je dois manger plus lentement à cause de mes pb de déglutition. Des personnes sont agacées par mes pb de déglutition.  
Je réduis mes apports alimentaires à cause de mes pb de déglutition.  
Je me sens exclus à cause de mes habitudes alimentaires.

# Radio-chimiothérapie-tolérance

## 2019- base de données américaines

2004-2013

T1 T2 Carcinomes épidermoïdes oropharynx

Données rétrospectives NCDB

Pas de données sur la qualité de vie, toxicité

En défaveur des traitement multimodaux

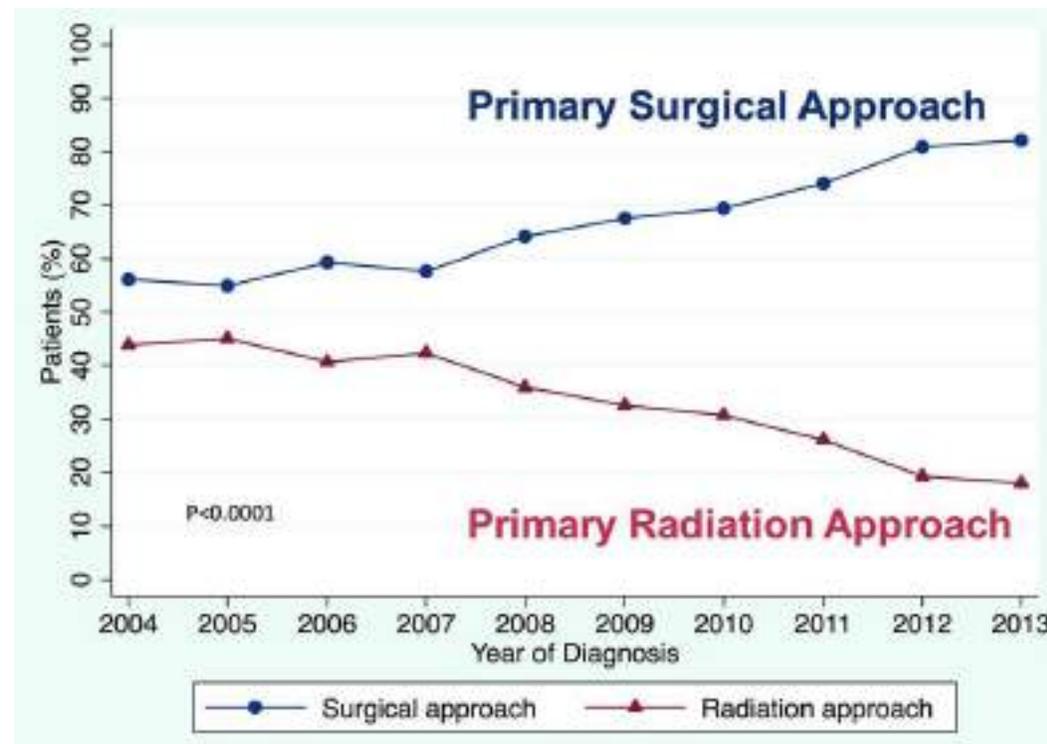
"In the USA, based on data from the National Cancer Database, the percentage of patients undergoing primary surgery for T1–T2 stage OPSCC increased from 56% (318 of 568) in 2004 to 82% (837 of 1021) in 2013, driven by patient preferences and assumptions of reduced toxicity or improved QOL ."

=>incidence de la chirurgie en augmentation en défaveur de la radiothérapie  
Point de départ pour ORATOR

Cancer, 2016 May 15;122(10):1523-32. doi: 10.1002/cmcr.29938. Epub 2016 Mar 11.

Increase in primary surgical treatment of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma and rates of adverse pathologic features: National Cancer Data Base

Jennifer R. Cozzichio<sup>1</sup>, Shrujal S. Baxi<sup>2</sup>, Luc G. Morris<sup>1</sup>, Ian Ganly<sup>1</sup>, Snehal G. Patel<sup>1</sup>, Marc A. Cohen<sup>1,2</sup>, Benjamin R. Roman<sup>1</sup>



## Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial

Anthony C Nichols<sup>1</sup>, Julia Theurer<sup>2</sup>, Eitan Primman<sup>3</sup>, Nancy Read<sup>4</sup>, Eric Barthakur<sup>5</sup>, Eric Tran<sup>5</sup>,  
Jin<sup>7</sup>, Michael Hien<sup>6</sup>,  
Jan<sup>21</sup>, Hien Le<sup>12</sup>, John Yoo<sup>6</sup>,  
Venkatesan<sup>4</sup>, Sara Kuruvilla<sup>13</sup>,  
Zephaniah Johnson-Obaseki<sup>21</sup>,  
Keith Kwan<sup>22</sup>, David A Palma<sup>4</sup>

# Radio-chimiothérapie-tolérance

## 2019-ORATOR

Phase 2 multicentrique randomisée, Canada et Australie

T1-T2 N0-2

Évaluation à **1 an** de la qualité de vie/ score MDADI

Chirurgie TORS+ curage

Vs RTCT

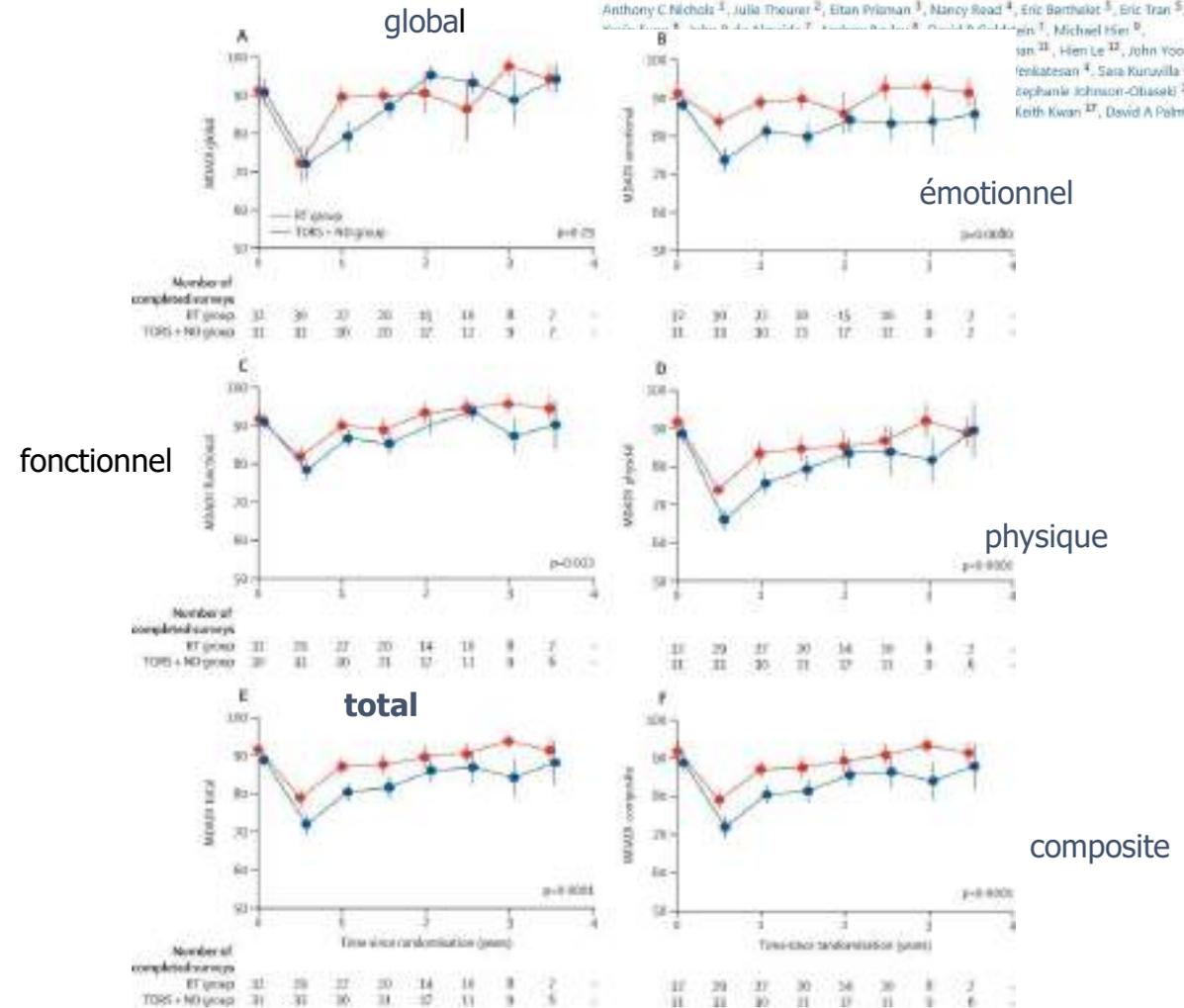
68 patients

Objectif: 10 points d'amélioration du score de dysphagie dans le groupe chirurgie

Groupe chirurgie: trismus ++

Groupe radiothérapie: dysphagie, mucite, chute de cheveux+++

**Score global 86.9 pour RT cs 80.1 pour chirurgie**



# Radio-chimiothérapie-tolérance

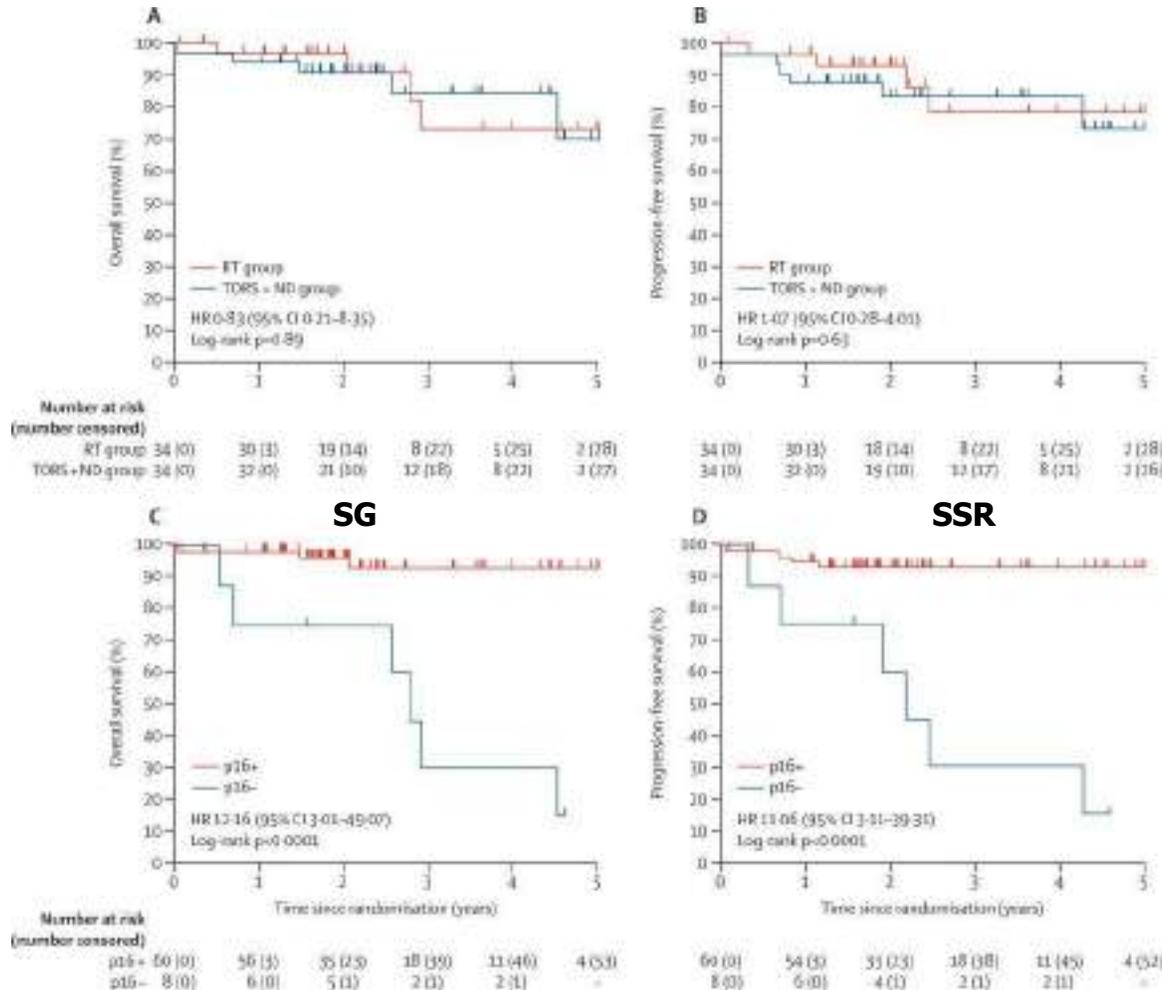
## 2019-ORATOR

### Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial

Anthony C. Nichols<sup>1</sup>, Julia Theurer<sup>2</sup>, Eitan Pritsker<sup>3</sup>, Nancy Read<sup>4</sup>, Eric Berthelot<sup>5</sup>, Eric Tran<sup>5</sup>, Kevin Fung<sup>6</sup>, John R. de Almeida<sup>7</sup>, Andrew Bayley<sup>8</sup>, David P. Goldstein<sup>7</sup>, Michael Hsieh<sup>9</sup>, Khalil Sultanem<sup>10</sup>, Keith Richardson<sup>8</sup>, Alex Mlynarek<sup>9</sup>, Suren Krishnan<sup>11</sup>, Hien Le<sup>12</sup>, John Yoo<sup>8</sup>, S. Danielle MacNeil<sup>6</sup>, Eric Winquist<sup>13</sup>, J. Alex Hammond<sup>4</sup>, Varagur Venkatesan<sup>4</sup>, Sara Kuruvilla<sup>13</sup>, Andrew Warner<sup>4</sup>, Sylvia Mitchell<sup>4</sup>, Jeff Chen<sup>8</sup>, Martin Coenen<sup>14</sup>, Stephanie Johnson-Obaseki<sup>14</sup>, Libri Eapen<sup>15</sup>, Michael Odell<sup>14</sup>, Christina Parker<sup>16</sup>, Bret Wehrli<sup>17</sup>, Keith Kwan<sup>17</sup>, David A. Palma<sup>4</sup>

Pas de différence en SG et SSR selon le traitement

Meilleur pronostic de HPV+



# Radio-chimiothérapie-tolérance

## 2022- ORATOR à long terme

Orator à 45 mois

68 patients; 2012-2017

Chirurgie: douleurs, problèmes dentaires, support nutritionnel  
RTCT: xérostomie

**Score global à 3 ans 88.9 groupe RT vs 83.3 groupe chirurgie**

### Limites

80% de patients HPV +

## Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial

Anthony C Nicholls<sup>1</sup>, Julio Theurer<sup>2</sup>, Etan Prisman<sup>2</sup>, Nancy Read<sup>3</sup>, Eric Berthelet<sup>3</sup>, Eric Tran<sup>5</sup>, Kevin Fung<sup>1</sup>, John H de Almeida<sup>6</sup>, Andrew Bayley<sup>7</sup>, David P Goldstein<sup>6</sup>, Michael Hier<sup>8</sup>, Khalil Sultanem<sup>9</sup>, Keith Richardson<sup>8</sup>, Alex Mlynarek<sup>8</sup>, Suren Kishnan<sup>10</sup>, Hien Le<sup>11</sup>, John Yoo<sup>1</sup>, S Danielle MacNeil<sup>1</sup>, Eric Winquist<sup>12</sup>, J Alex Hammond<sup>4</sup>, Varagur Venkatesan<sup>4</sup>, Sera Kunavika<sup>13</sup>, Andrew Warner<sup>4</sup>, Sylvia Mitchell<sup>4</sup>, Jeff Chen<sup>4</sup>, Martin Corsten<sup>14</sup>, Stephanie Johnson-Obaseki<sup>15</sup>, Michael Odeh<sup>16</sup>, Christina Parker<sup>14</sup>, Bret Wehrli<sup>17</sup>, Keith Ewan<sup>18</sup>, David A Palma<sup>4</sup>



MERCI

[www.onco-nouvelle-aquitaine.fr](http://www.onco-nouvelle-aquitaine.fr)



# FOCUS POTENTIALISATION DE LA RADIOTHERAPIE

15 avril 2022

---

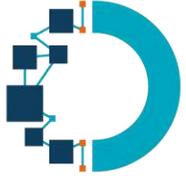
**Angoulême**

---

**Amaury Daste CHU Bordeaux**

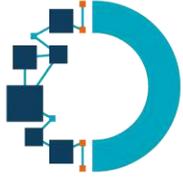
**4<sup>EMES</sup> RENCONTRES D'ONCOLOGIE TETE ET COU EN NOUVELLE-AQUITAINE 2022**

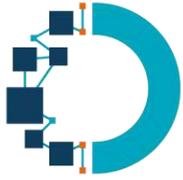
Prise en charge du cancer de l'Oropharynx - Des controverses, un vaccin... Ça ne vous rappelle rien ?



## Liens d'intérêt

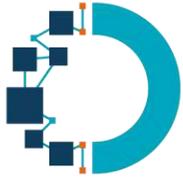
Consulting for BMS, Merck, MSD  
Advisory board BMS, Merck





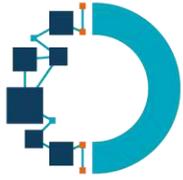
## Question

- A. La dose de cisplatine en concomitant à la radiothérapie n'a pas d'impact sur l'efficacité
- B. Le cisplatine est supérieur au cetuximab que pour les patients HPV+
- C. La dose de cisplatine hebdomadaire est de 30mg/m<sup>2</sup>
- D. L'immunothérapie est l'avenir dans cette indication
- E. Il faut répondre correctement à au moins une question pour pouvoir accéder au buffet (celle-ci par exemple)

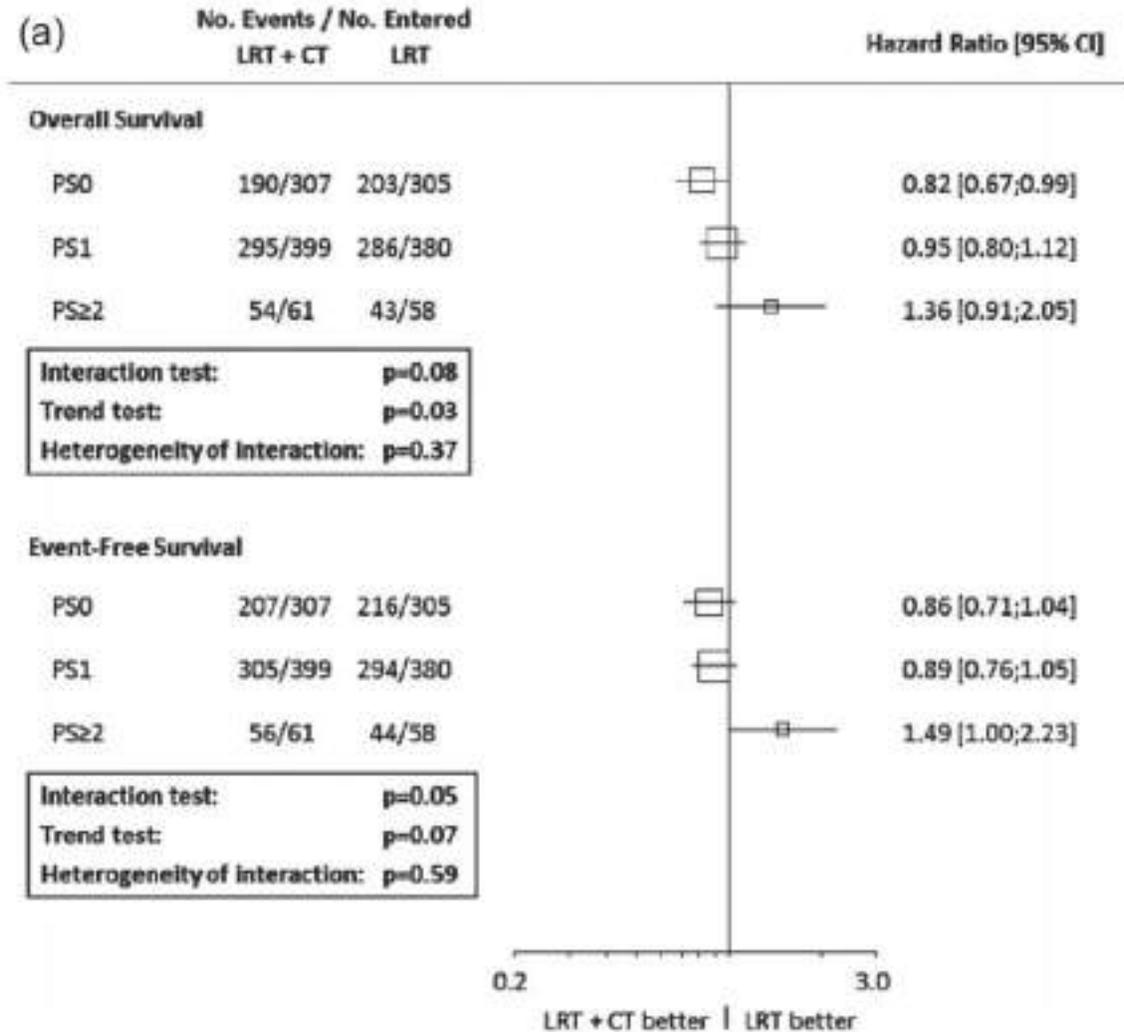


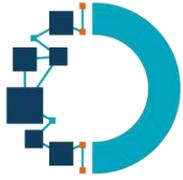
## Question

- A. La dose de cisplatine en concomitant à la radiothérapie n'a pas d'impact sur l'efficacité
- B. Le cisplatine est supérieur au cetuximab que pour les patients HPV+
- C. La dose de cisplatine hebdomadaire est de 30mg/m<sup>2</sup>
- D. L'immunothérapie est l'avenir dans cette indication
- E. Il faut répondre correctement à au moins une question pour pouvoir accéder au buffet (celle-ci par exemple)

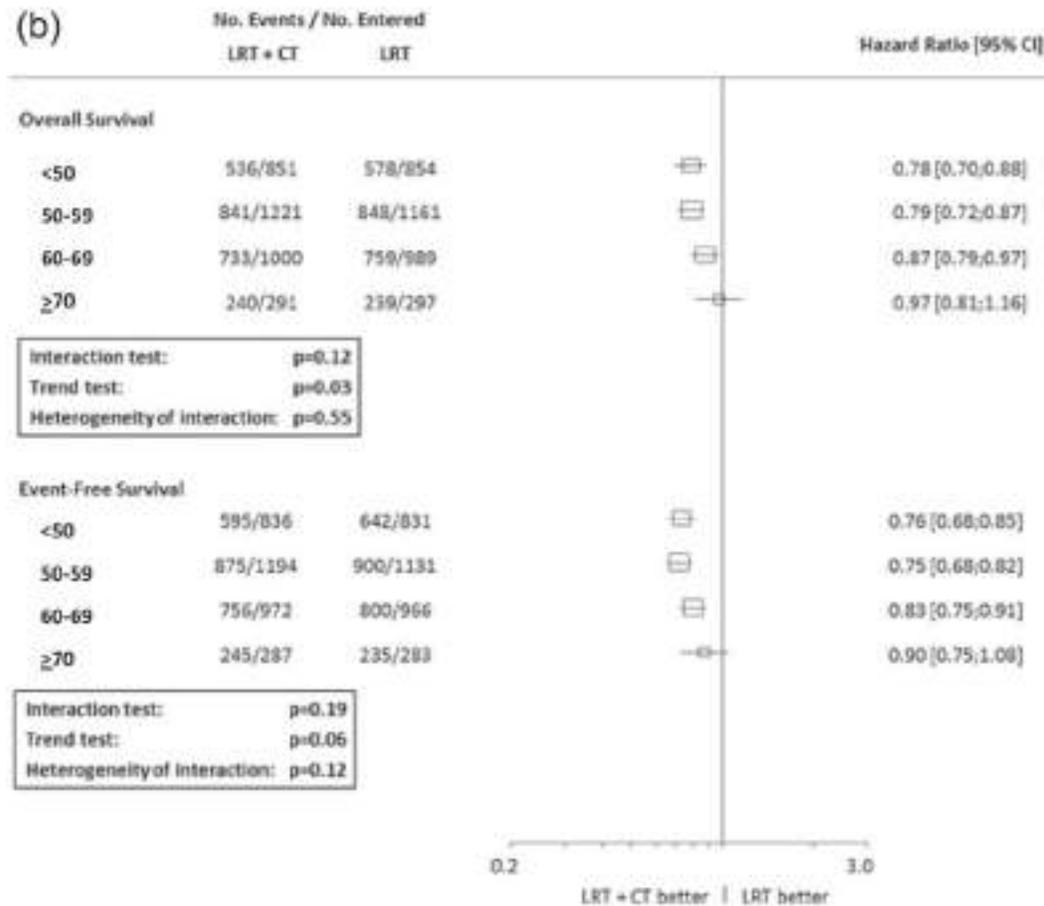


# Update de méta analyse



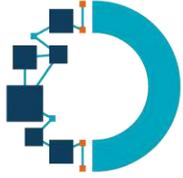


# Update de méta analyse

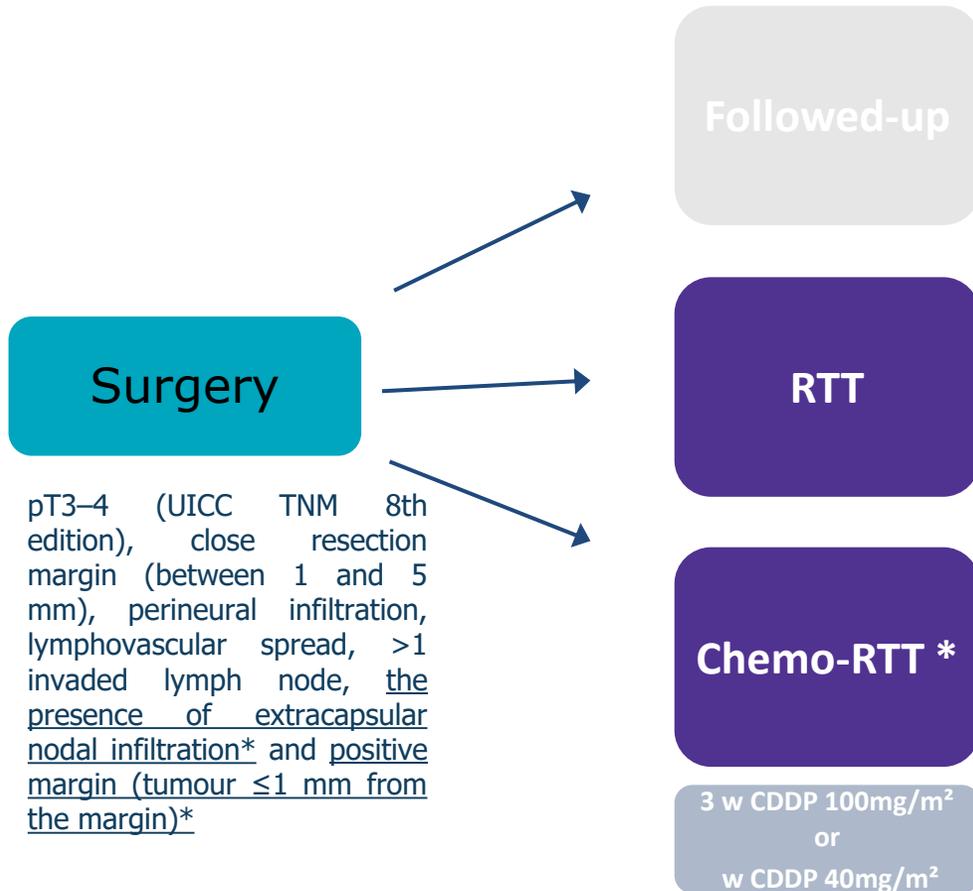


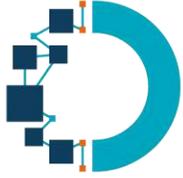


- Le monde se divise en 2 catégories, ceux qui ont un pistolet chargé, et ceux traités par chirurgie....



# Référence





# Référence

**Surgery**

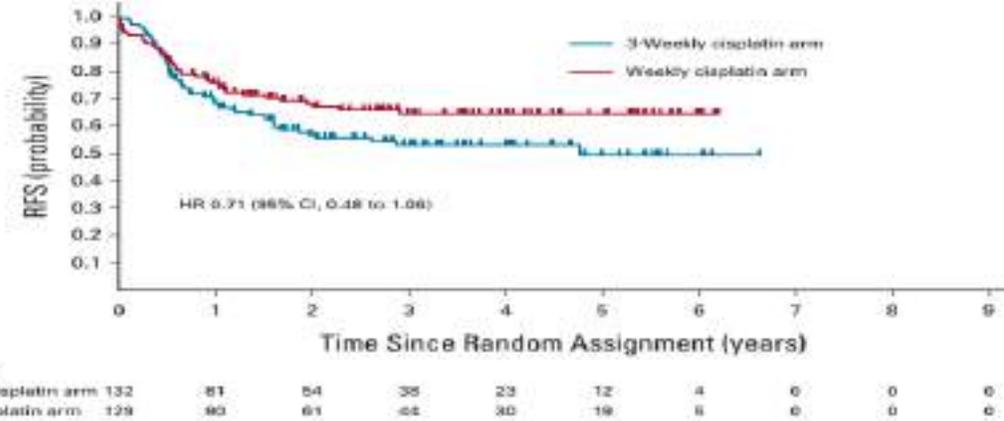
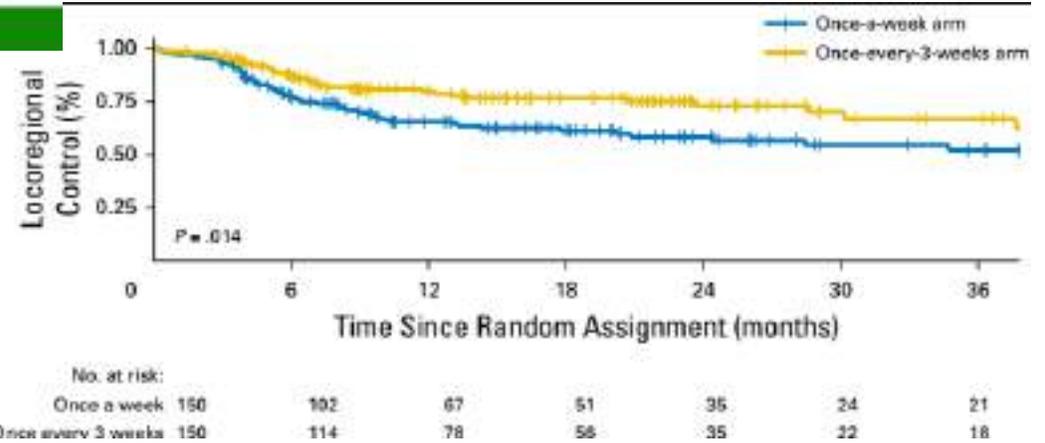
pT3-4 (UICC TNM 8th edition), close resection margin (between 1 and 5 mm), perineural infiltration, lymphovascular spread, >1 invaded lymph node, the presence of extracapsular nodal infiltration\* and positive margin (tumour ≤1 mm from the margin)\*

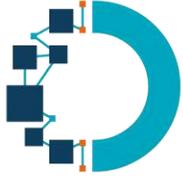
Followed-up

RTT

Chemo-RTT \*

3 w CDDP 100mg/m<sup>2</sup>  
or  
w CDDP 40mg/m<sup>2</sup>





# Référence

Unresectable\*

RTT

Chemo-RTT

3 w CDDP 100mg/m<sup>2</sup>  
Or Platinum/FU  
Or cetuximab

\*resectable: anticipated functional outcome and/or the prognosis is so poor that mutilating surgery is not justified

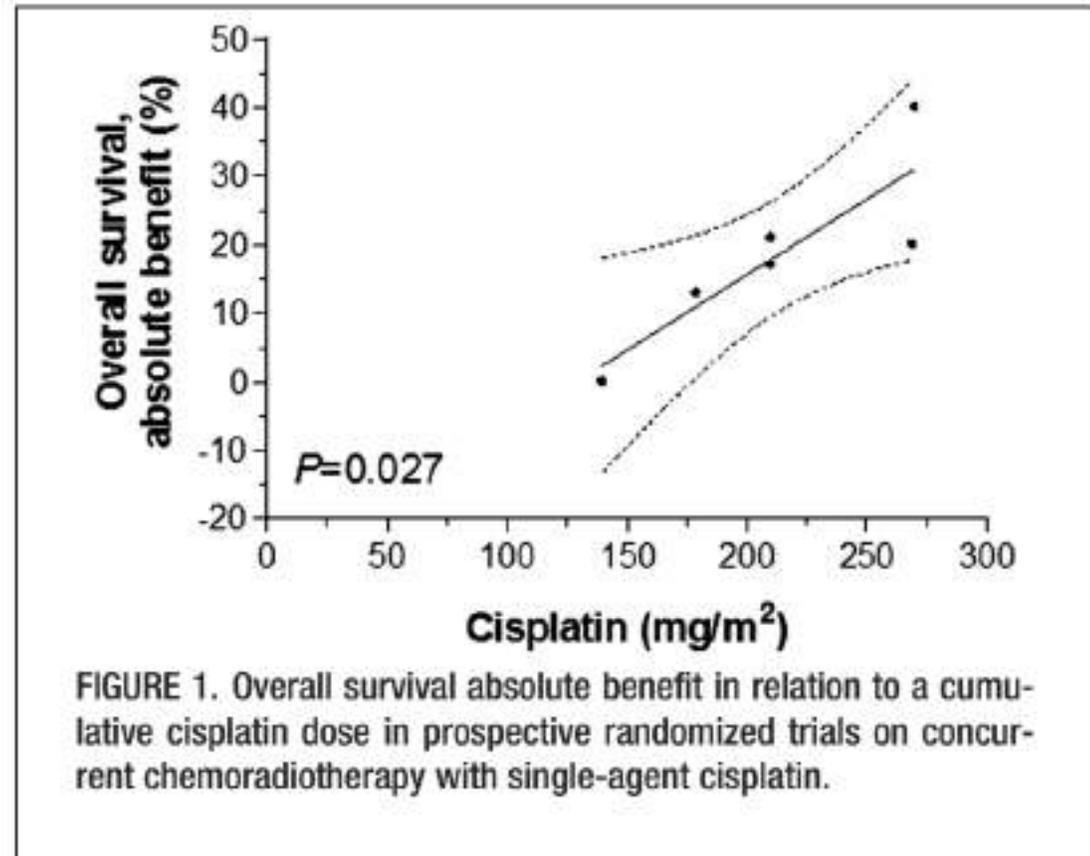
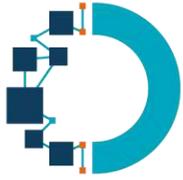
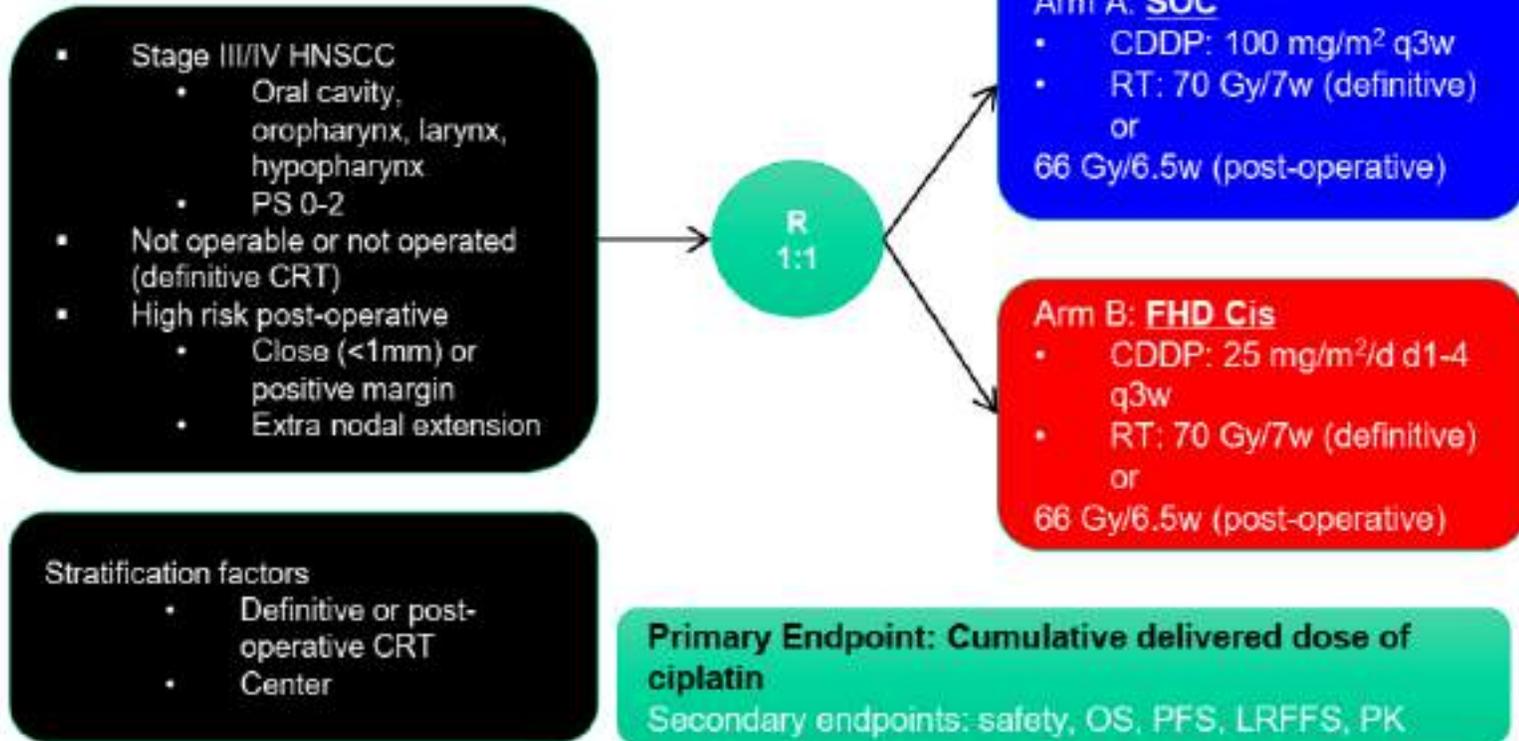


FIGURE 1. Overall survival absolute benefit in relation to a cumulative cisplatin dose in prospective randomized trials on concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin.



# Le cisplatine comment?

Multi-center randomized phase II study: 10 centers from GORTEC



Cisplatin mg/m <sup>2</sup>	SOC (100)	FHD Cis (25X4)	p
Nb of Patients	65	59	
Median	280	291	
Q1	199	256	0.03*
Q3	295	298	

3 cycles: 84% FHD Cis vs 67% SOC

Borel et al. ESMO 2020



# Le cisplatine comment?

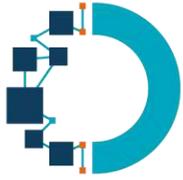
Any grade: n(%)	SOC	FHD Cis	p
Renal imp.	20 (35)	14 (26)	0.30
Hearing imp.	12 (23)	6 (12)	0.14

SAEs: 32 with SOC vs 19 with FHD CIS  
P = 0.07

Grade III-IV toxicities		SOC	FHD Cis	p
CDDP related	Neutropenia	14	5	0.03
	Anemia	8	0	0.006
	Thrombocyt.	2	0	NS
	Renal imp.	2	1	NS
	Na	2	0	NS
	K	2	0	NS
	Mg	1	0	NS
	Albumine	1	0	NS
	Transaminase	1	0	NS
	Hearing imp.	2	0	NS
	Nausea	3	3	NS
CRT related	Mucositis	14	12	NS
	Dysphagia	19	17	NS
	Cutaneous	11	4	0,07
	Sepsis	9	8	NS
TOTAL	91	50	<0.001	

## Conclusions

- Dose cumulée supérieure avec le fractionné
- Moins de toxicité
- Pas de différence sur l'efficacité
- Option possible



# Des nouveautés?

## PART A

Dose escalation  
Phase I\*

Primary endpoint

Definition of  
MTD/RP2D with CRT

Debio 1143 RP2D:  
200mg QD

## PART B Randomized Phase II

N=96 (ITT)

R

1:1

Debio 1143 + CRT  
n=48

Placebo + CRT  
n=47

- Debio 1143 at RP2D/Placebo  
D1- D14 every 21 days

- CDDP  
100mg/m<sup>2</sup> every 21days, both up to 3 cycles

- Radiation  
2Gy 5d/week for up to 70Gy/50Gy to  
GTV/elective lymph nodes

Stratified by

- N0-N1 vs N2-N3
- Primary tumor site (OPC vs non-OPC)
  - If, OPC by HPV/p16 status

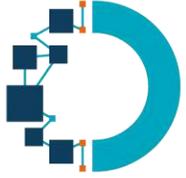
## Primary endpoint

- Locoregional control rate at 18 months after CRT ( $\Delta > 20\%$  between arms with 0.8 power at 0.2 significance level)

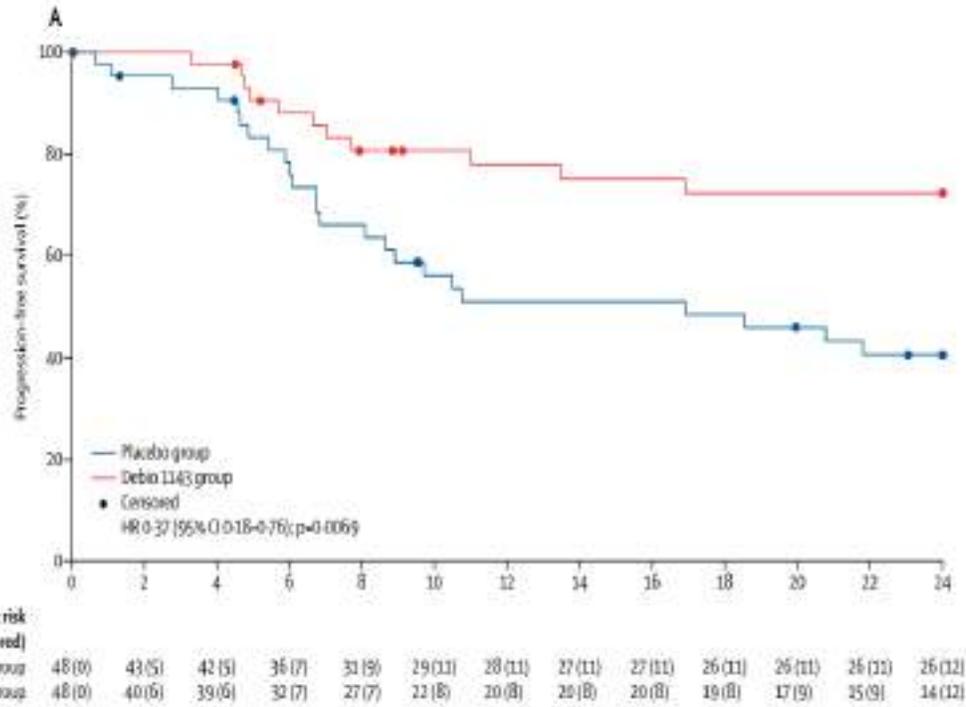
## Key secondary endpoints

- PFS
- Duration of LRC
- Overall survival
- OR and CR at 3 and 6 months after CRT completion

Sun et al. Lancet Oncol 2020

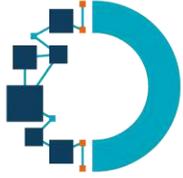


# Des nouveautés?

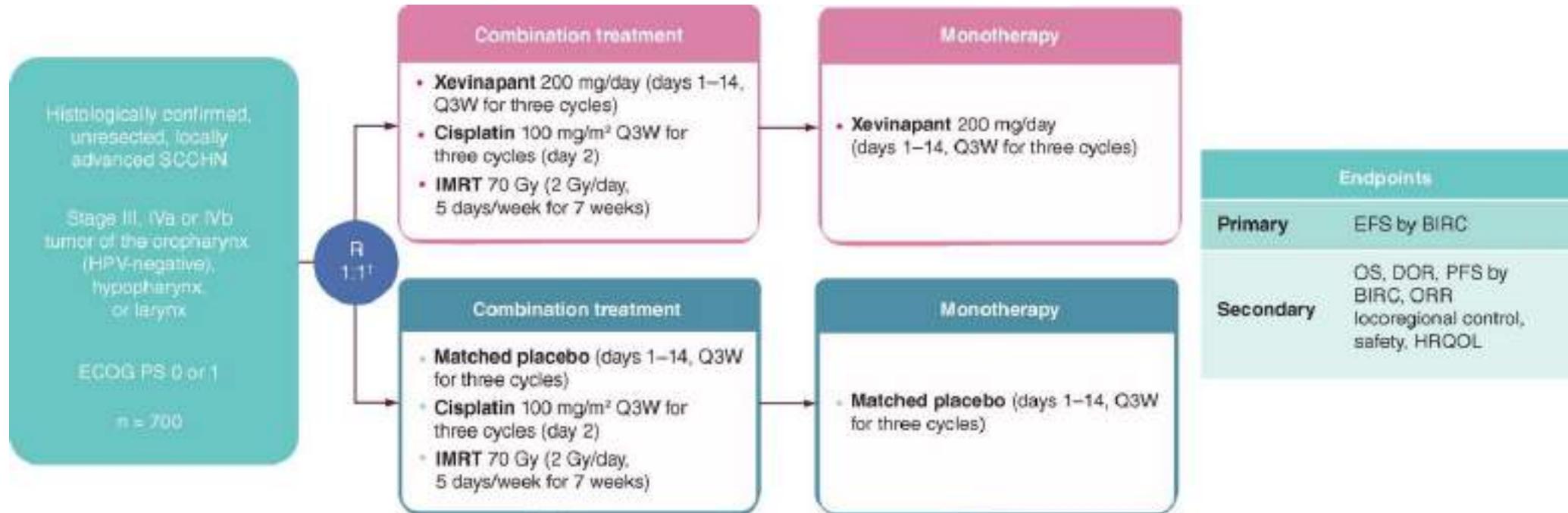


	Debio 1143 group (n=48)				Placebo group (n=47)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any	7 (15%)	32 (67%)	9 (19%)	0	6 (13%)	29 (62%)	10 (21%)	2 (4%)
Mucositis	21 (44%)	15 (31%)	0	0	22 (47%)	10 (21%)	0	0
Dysphagia	10 (21%)	24 (50%)	0	0	19 (40%)	10 (21%)	0	0
Anaemia	12 (25%)	17 (35%)	0	0	15 (32%)	11 (23%)	0	0
Weight loss	27 (56%)	0	0	0	22 (47%)	0	0	0
Radiation skin injury	24 (50%)	1 (2%)	0	0	17 (36%)	3 (6%)	0	0

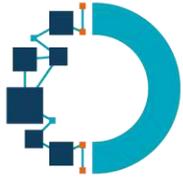
Sun et al. Lancet Oncol 2020



# Des nouveautés?

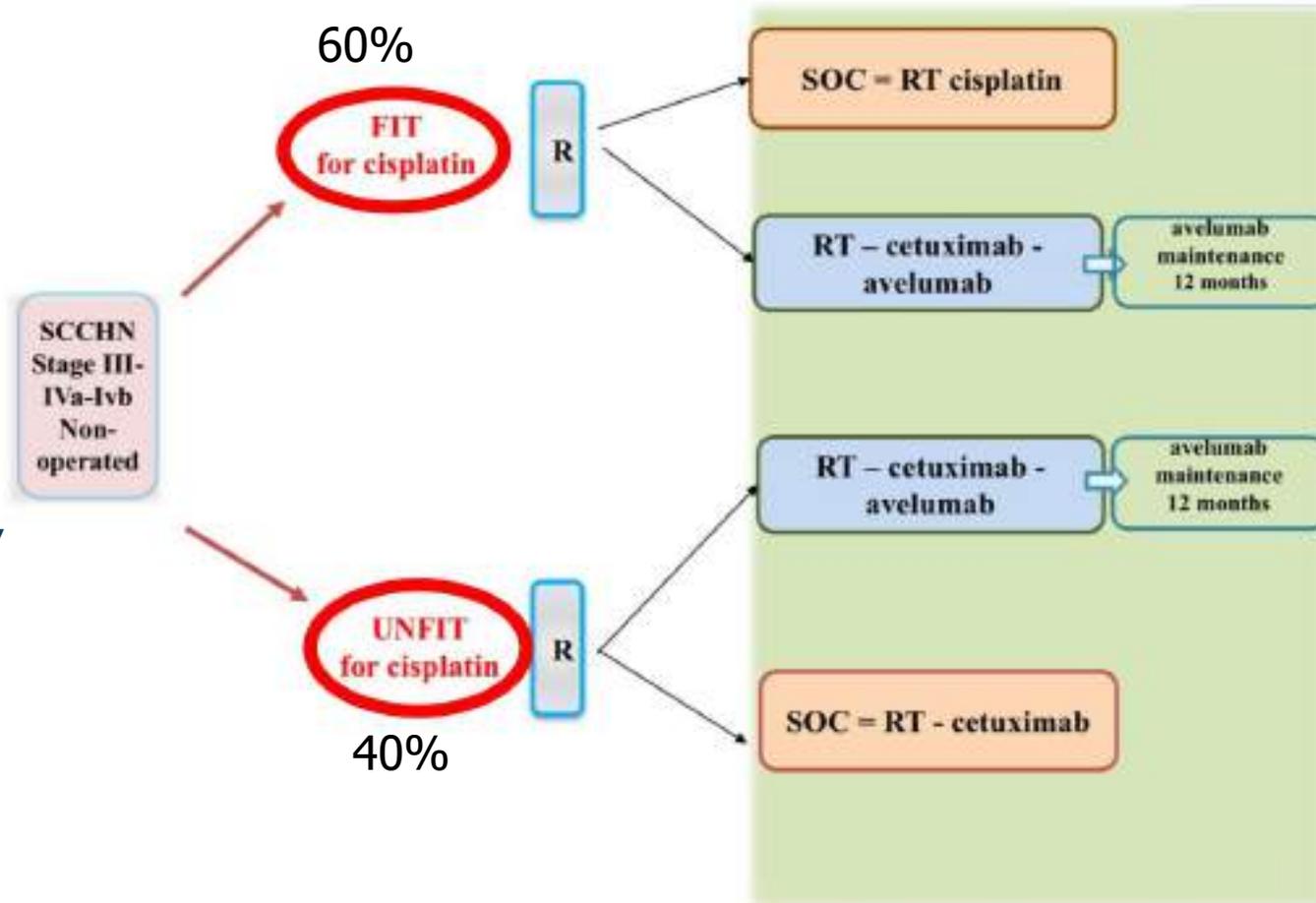


Clinical trial registration: [NCT04459715](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04459715) ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))



# Immunothérapie et radiothérapie

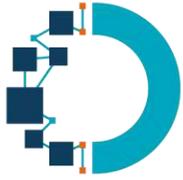
- ECOG 0-1
- Previously untreated
- Oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx



## Run in safety phase :

- In the 81 first patients
- Grade  $\geq 4$  identical in both groups
- Skin reactions not increased by avelumab

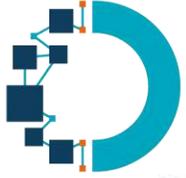
Tao et al ESMO 2019



# Immunothérapie et radiothérapie

## Compliance to treatment

	avelumab-cetuximab	cetuximab
<b>Radiotherapy (RT)</b>		
Completed at 69.96 Gy	93%	97%
Median duration (days)	47.1	48.7
<b>Cetuximab</b>		
At least 7 doses	76%	80%
<b>Avelumab</b>		
At least 4 dose during RT	81%	
Maintenance : started	83%	
median N° of cycles	19 with a median duration of 40 weeks	



# Immunothérapie et radiothérapie

## Safety

Grade  $\geq 3$  AEs mainly dermatitis, mucocitis, dysphagia were 80% in both arms ( $p=0.91$ )

### Grade 5 AEs :

Avelumab-Cetuximab : 10 patients

Decompensation of pre-existing morbidities: 3 (1 infection & Diabetes, 1 Cirrhosis, 1 Arteriopathy)

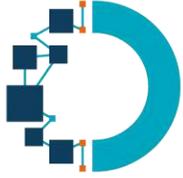
Infection: 2 (Pneumonia, Septicemia on gastrostomy)

Tumor bleeding: 2; Early cancer progression: 1; Unknown: 2

Cetuximab :

3 patients

Tumor bleeding: 1; Early cancer progression: 1; Unknown: 1

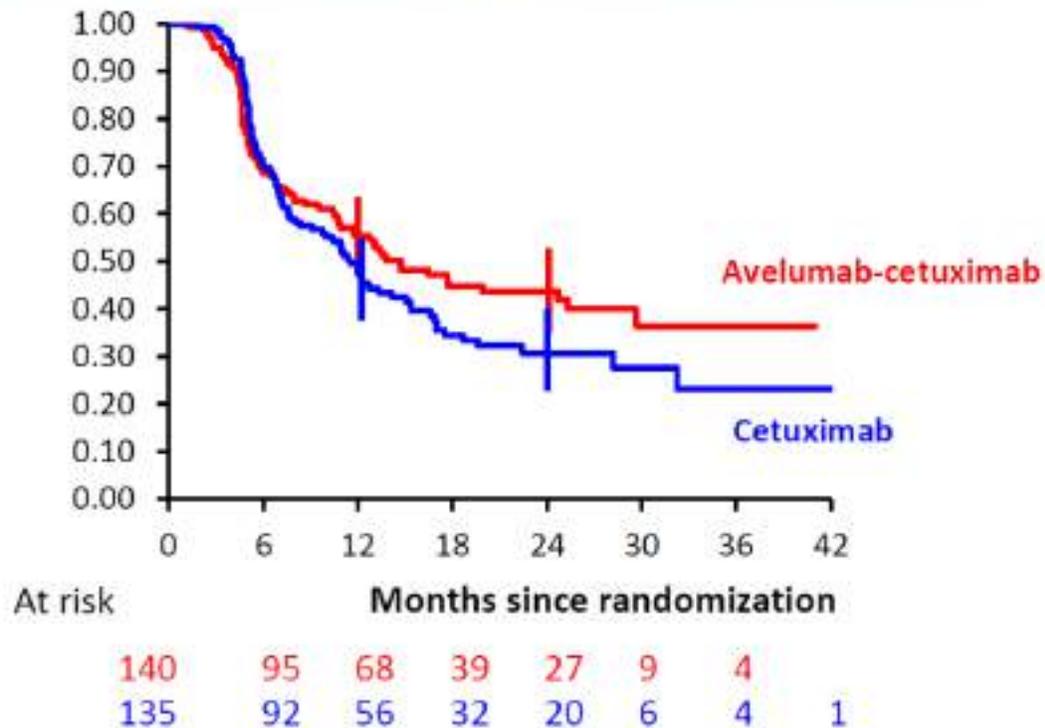


# Immunothérapie et radiothérapie

Unfit Cohort : **Primary endpoint**

**Kaplan Meier estimate of progression free survival (PFS)**

*Median follow-up = 21.3 months (IQR 14.6-28.3)(similar in both arms)*



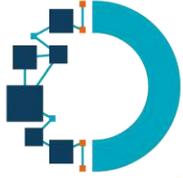
**PFS at 2 years**

**44%** (95%CI 35%-53%)  
in **Avelumab-Cetuximab**

**vs**

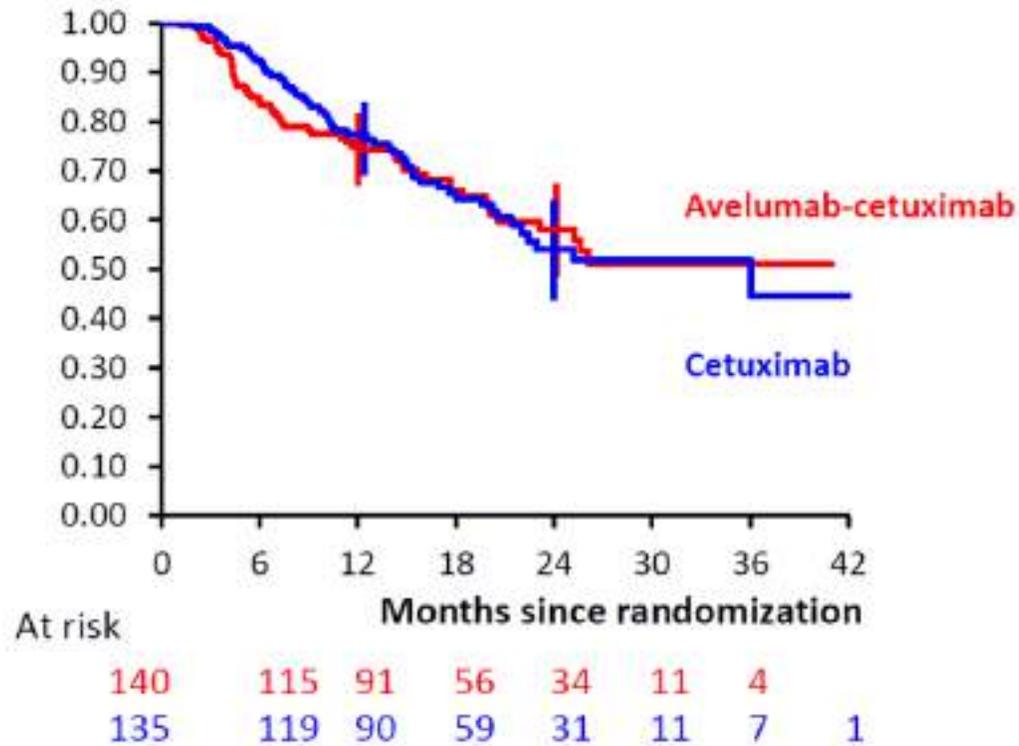
**31%** (95%CI 23%-40%)  
in **Cetuximab**

**Adjusted\* HR 0.84** for PFS  
(95% CI 0.62-1.15)  
**one-sided p-value=0.14**



# Immunothérapie et radiothérapie

Key secondary endpoint  
Kaplan Meier estimate of overall survival

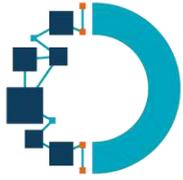


OS rate at 2 years

**58%** (95% CI 48%-67%)  
in **Avelumab-cetuximab**

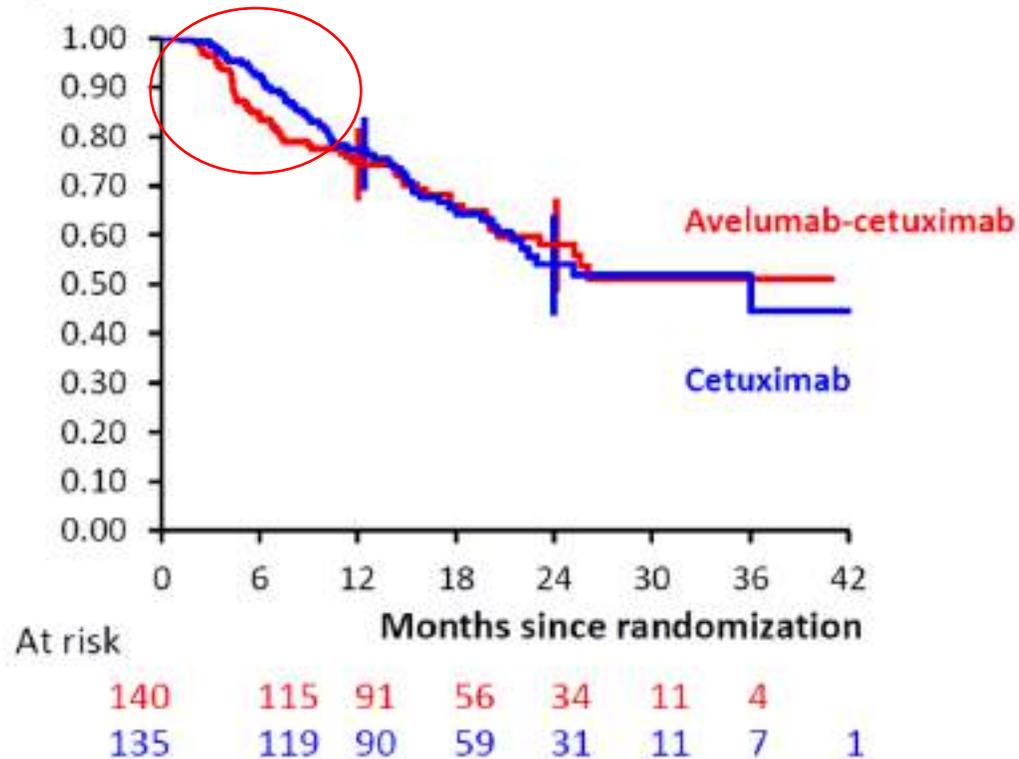
vs **54%** (95% CI 44%-64%)  
in **Cetuximab**

**Adjusted\* HR 1.08** (95% CI 0.73-1.6)  
**p=0.69**



# Immunothérapie et radiothérapie

Key secondary endpoint  
Kaplan Meier estimate of overall survival

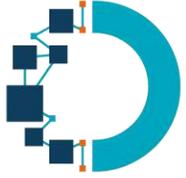


OS rate at 2 years

**58%** (95% CI 48%-67%)  
in **Avelumab-cetuximab**

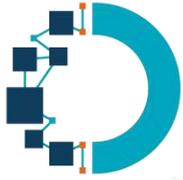
vs **54%** (95% CI 44%-64%)  
in **Cetuximab**

**Adjusted\* HR 1.08** (95% CI 0.73-1.6)  
**p=0.69**



# Immunothérapie et radiothérapie

- Diminution des métastases:
  - 14,3% cetuximab vs 5,4% avelumab-cetuximab HR 0,31 p=0.007
- Diminution des rechutes loco-régionales à 2 ans
  - 44% cetuximab vs 34% avelumab-cetuximab HR 0.83 p=0.34



# Immunothérapie et radiothérapie

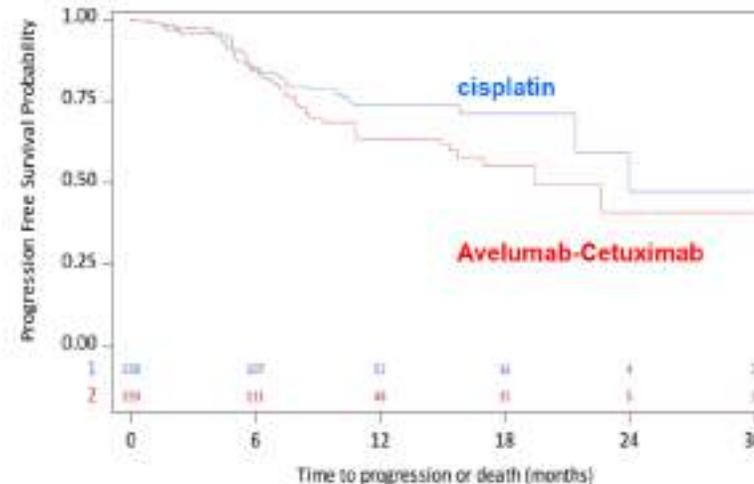
## Cohort fit : summary

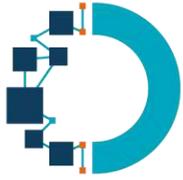
430 patients randomized

The number of PFS events was not reached, at the time of analysis

The planned interim analysis for futility based on 89 events in 317 patients showed a 1-year PFS rate of :

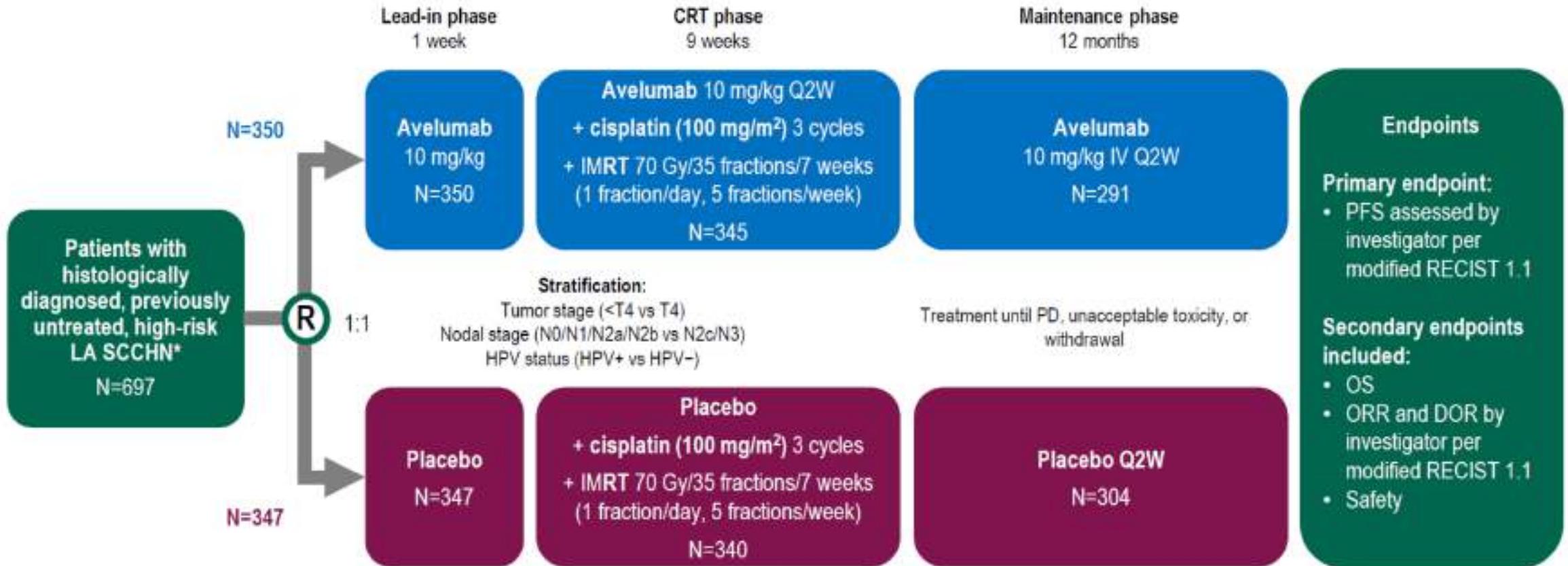
73% (95%CI 65%-81%) in SOC-cisplatin-RT  
VS  
64% (95%CI 54%-72%) in Avelumab-Cetuximab-RT  
  
-----> HR 1.27 (95%CI 0.83-1.93),  
crossing the futility boundary

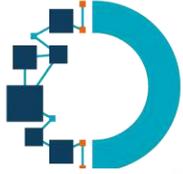




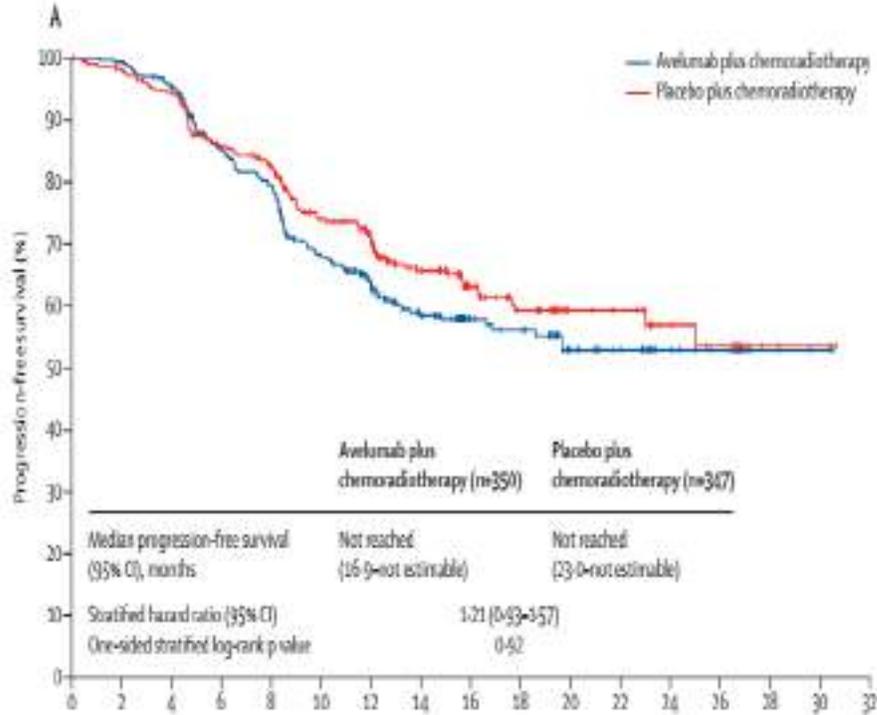
# Immunothérapie et radiothérapie

Randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial

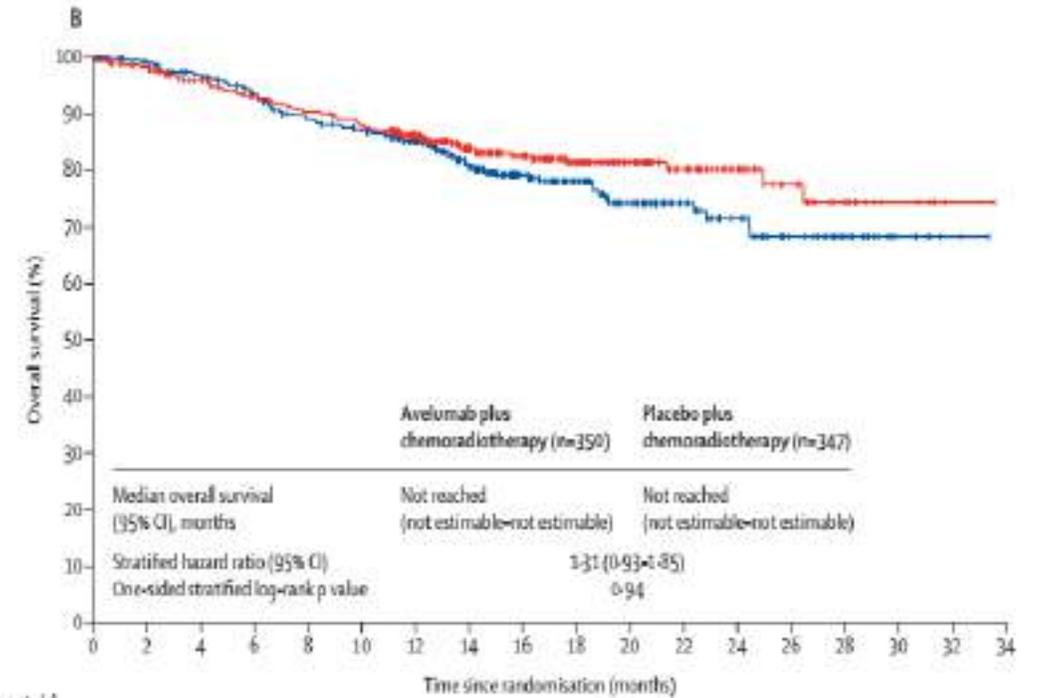




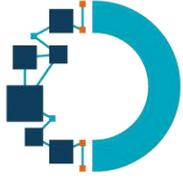
# Immunothérapie et radiothérapie



	Number at risk (number censored)																
Avelumab plus chemoradiotherapy	350	303	289	239	222	176	143	107	69	63	41	33	22	18	4	1	0
	(0)	(45)	(47)	(67)	(68)	(84)	(105)	(131)	(168)	(172)	(191)	(199)	(210)	(214)	(218)	(230)	(232)
Placebo plus chemoradiotherapy	347	303	291	257	241	200	172	121	75	56	31	28	18	15	3	1	0
	(0)	(38)	(35)	(47)	(53)	(70)	(90)	(130)	(172)	(187)	(212)	(215)	(224)	(226)	(238)	(239)	(241)



	Number at risk (number censored)																	
Avelumab plus chemoradiotherapy	350	336	319	303	284	273	244	190	148	118	82	59	47	29	18	6	2	0
	(0)	(12)	(20)	(26)	(31)	(36)	(59)	(101)	(140)	(168)	(199)	(222)	(232)	(248)	(259)	(271)	(275)	(277)
Placebo plus chemoradiotherapy	347	334	315	298	290	282	252	193	160	115	86	58	39	26	13	5	1	0
	(0)	(8)	(19)	(26)	(26)	(27)	(51)	(104)	(134)	(177)	(206)	(233)	(250)	(264)	(276)	(284)	(288)	(289)



## Conclusion

- Le cisplatine reste la référence
- Attention à la dose...et à la sélection des patients
- Echec de l'immunothérapie
- Essais en cours

