



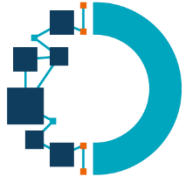
Back to the future : ***l'année 2025 est-elle celle du changement de paradigme en oncologie ORL ?***

10 octobre 2025

Angoulême

BAINAUD Matthieu - Poitiers

5^e rencontre oncologie tête et cou nouvelle aquitaine



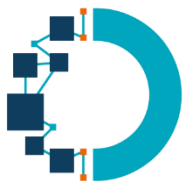
Liens d'intérêts

- Présentation / invitation : MSD, BMS, Regeneron, AZ, Lilly, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Accord Healthcare





Stades précoces



2025 : stades localisés

- Prise en charge des patients de stade précoce a peu évolué :
 - Chirurgie première : larynx, cavité orale, oropharynx
 - Radiothérapie (+/- CT) : larynx, oropharynx
 - P16 + ? ITTT ? : pas de nouvelle révolution en 2024

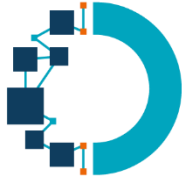
Intra-treatment hypoxia directed major radiation de-escalation as definitive treatment for human papillomavirus-related oropharyngeal cancer.

NANCY Y. LEE, Eric Jeffrey Sherman, Heiko Schöder, Rick Wray, Charlie White, Lara Dunn, Tony Hung, David G. Pfister, Alan Loh Ho, Sean Matthew McBride, Yao Yu,

- HPV+ OPC Stage I/II. Hypoxia assessed with PET ^{18}F -MISO. If – (111): 30Gy + 2 CDDP. If + (39) : RCT
- 2-year OS probability : 99% [1 progression in each group]
- Réduction des toxicités à long terme en cours d'évaluation.



Phase 3 en cours



RTOG-0920

RT post-op +/- CETUXIMAB pour les patients à risque intermédiaire

Postoperative Radiotherapy ± Cetuximab for Intermediate-Risk Head and Neck Cancer

Authors: [Mitchell Machtay, MD](#), [Pedro A. Torres-Saavedra, PhD](#), [Wade Thorstad, MD](#), [Phuc Felix Nguyen-Tân, MD](#), [Lillian L. Siu, MD, F](#), [Christopher Holsinger, MD](#), [Adel El-Naggar, MD, PhD](#) ... [SHOW ALL](#) ... on behalf of NRG Oncology, RTOG 0920 Collaborating Team | [AUTHORS INFO &](#)

577 patients randomisés. 64% cavité orale. 52% stade IV AJCC6

Globalement : indication de radiothérapie adjuvante seule, R0 et pas de rupture capsulaire

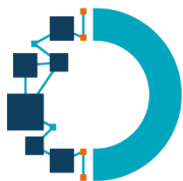
- **Pas de différence significative en OS à 5 ans** : 76,5% vs 68,7%
- **Amélioration de la DFS** : 71,7% vs 63,6M, p=0,0168.
- Pas de bénéfice dans la population HPV positive (19,8% de la pop°).
- Toxicité aiguë : 70,3% grade 3-4 dans bras CETUX vs 39,7%.
- Pas d'augmentation des toxicités grade 3 à long terme.

→ **CETUXIMAB réservé aux localement avancés non résécable CDDP unfit**



Stades localement avancés

RCT d'emblée



Pas de nouveau standard attendus cette année

VOLUME 32 • NUMBER 24 • DECEMBER 1 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity

Phuc Felix Nguyen-Tan, Qiang Zhang, K. Kian Ang, Randal S. Weber, David I. Rosenthal, Denis Soulières,

- 721 patients LA-HNSCC
- Pas de différence à faire un boost
- **Plus il y a de CDDP > 200mg/m² mieux c'est.**
- **Moins on loupe de séances de RTE, mieux c'est sur OS, PFS**

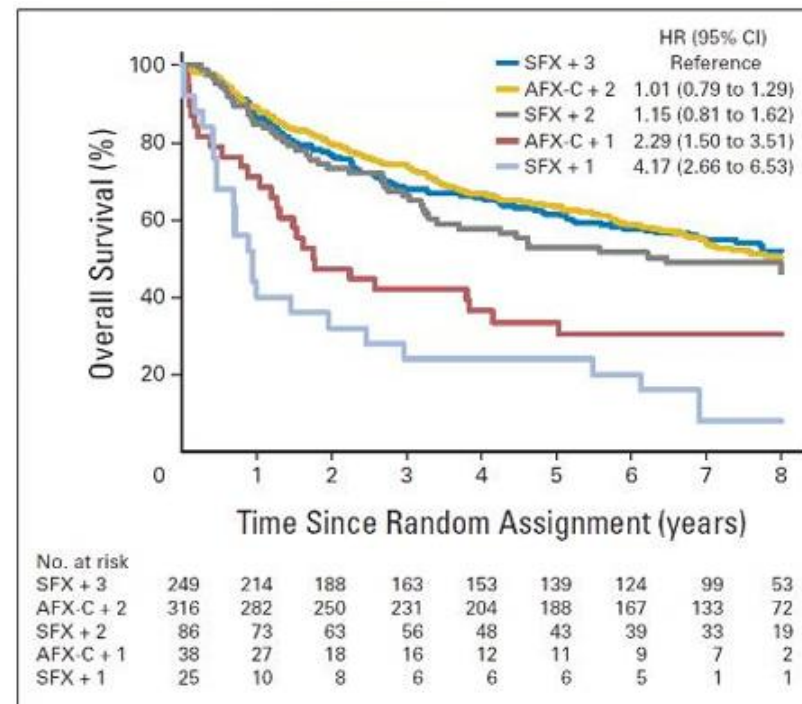
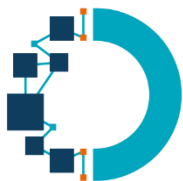


Fig 3. Overall survival by fractionation and number of cisplatin cycles delivered. AFX-C, accelerated fractionation with a concomitant boost; HR, hazard ratio; SFX, standard fractionation.

AFX = concomitant boost
SFX = standard



Ou en est-on de l'ajout de l'immunothérapie ?

- Pour l'instant le rajout de l'immunothérapie : c'est négatif

JAVELIN 100 – AVELUMAB – PFS. HR-LA

KEYNOTE 412 – PEMBRO – EFS. HR-LA

REACH – AVE + CETUX – PFS. HR-LA fit

DEPEND – NIVO CARBO TXL – DRR. HR LA fit

JADE– DOSTAR – PFS. HR-LA fit

RADIOCHIMIOThERAPIE avec CDDP

1 an entretien

14 cures entretien

1 an entretien

9 cycles

1 an entretien



RADIODThERAPIE + CETUXIMAB

1 an entretien

REACH – AVE + CETUX – PFS. HR-LA unfit

PEMBRORAD – vs CETUX – LRC. HR-LA unfit

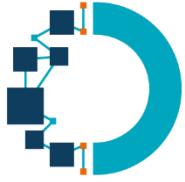
NRG-HN004 – DURVA vs CETUX – PFS. HR-LA unfit

5 mois entretien

+/-



time



Traitement « d'induction » pré-RCT

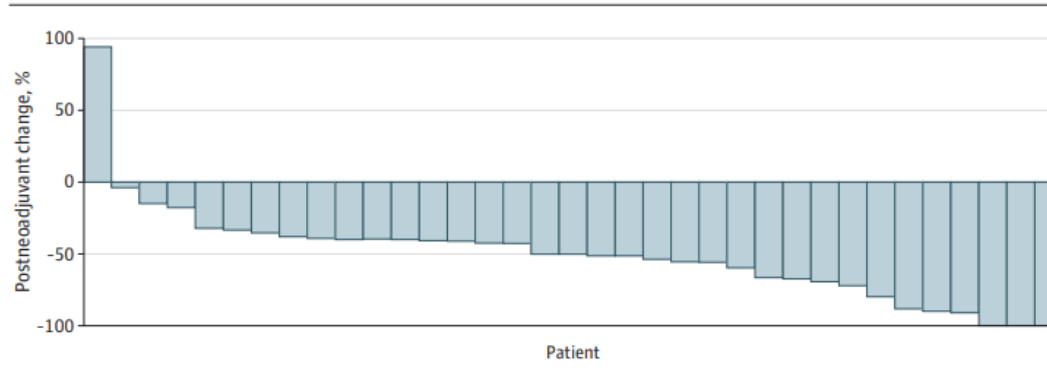
DEPEND – phase 2 monobras

- NIVO + CARBO + TXL : 3 cycles puis rando RCT
- Stade IV p16- HNSCC dont nasopharynx CPS >1
- 36 patients : **19 « deep response »**
- Pas de diff en OS, PFS, DFS
- Amélioration toxicité bras désescalade

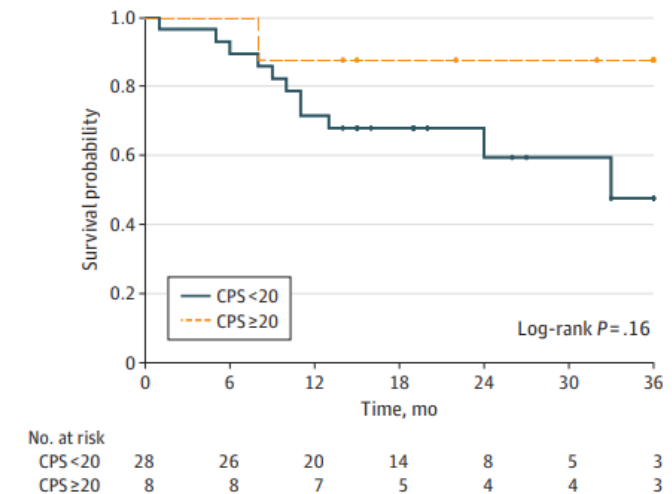
Deep Response >50% RECIST :
66Gy (et épargne gg) + CDDP puis
NIVO 9 cycles

<50% RECIST :
Classique RCT 70Gy puis NIVO 9 cycles

Figure 2. Waterfall Plot of Response to Nivolumab, Paclitaxel, and Carboplatin



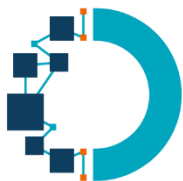
A PFS among patients with PD-L1 CPS of ≥ 20 vs <20





Immunothérapie et stades localement avancés opérables





Les études actuellement publiées

- Peu d'études de phase 3 jusqu'à aujourd'hui, beaucoup de phase 2

OPTIMA2 – CARBO-ABRA + NIVO 3C NADJ. HR-LA

Uppaluri 2020 – PEMBRO 1C NADJ. HR-LA

IMCISION – NIVO – IPI (1) 2doses. HR-LA

Wise-Draper 2022 – PEMBRO 1C NADJ. HR-LA

IMVOKE010 – ATEZO « adj » – EFS / OS. HR-LA
After multimodal definitive treatment

C
H
I
R
U
R
G
I
E

RADIOCHIMIOThERAPIE

Ph 2. 73 pts OPC p16+. 70,8% « deep response rate ».

Ph 2– 36 pts HNSCC p16-. 22% de pTR-2 (>50% nécrose)

Ph 2. 32pts HNSCC p16-. 35% « MPR : >90% RR».

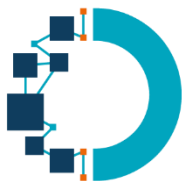
Ph 2– 92 pts HNSCC p16-. 39% de « MPR ».

neoadjuvant

1 an entretien



Signal de réponse de Immunothérapie et/ou Chimiothérapie
Pas de signaux de tolérance inacceptable
Pas d'étude « majeures » permettant un AAP sur la phase 2



Pourquoi un traitement néoadjuvant ?

Intérêt démontré dans d'autres localisation : poumon, sein, mélanome...

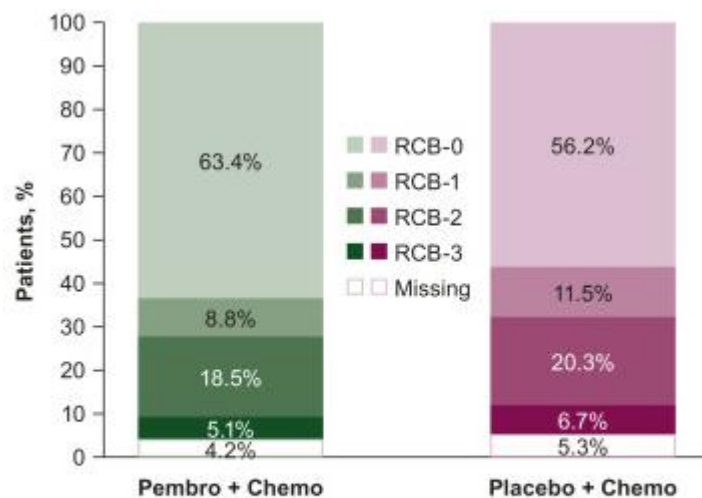
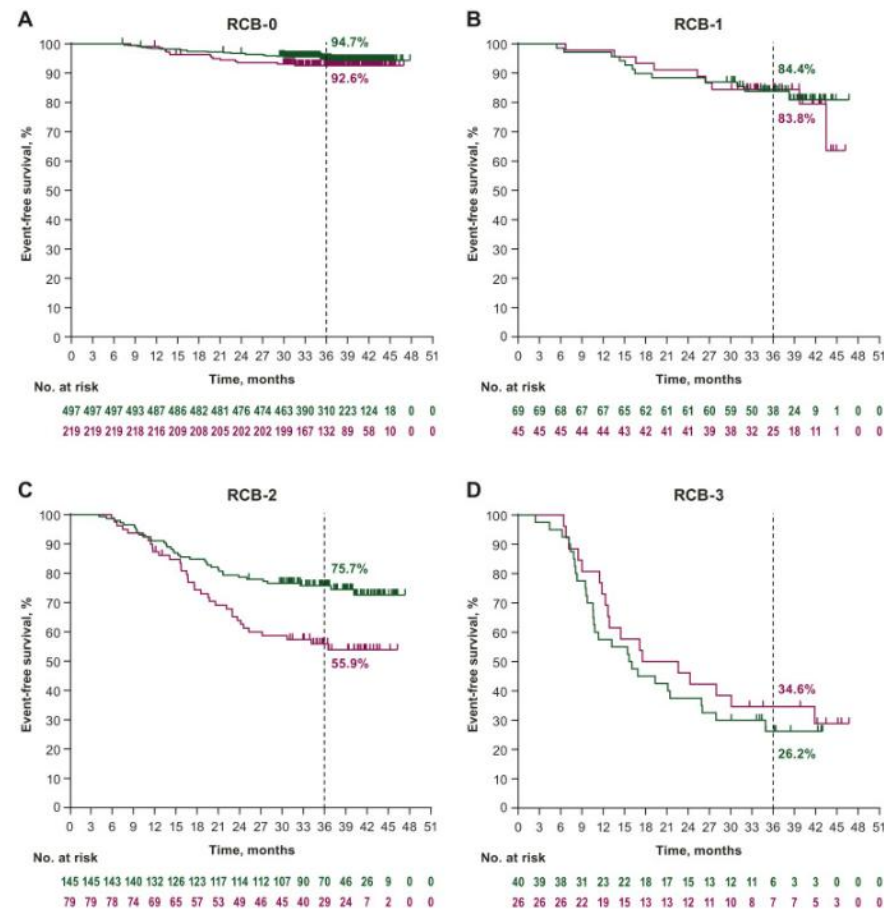
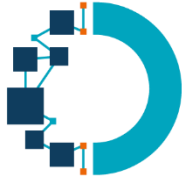


Figure 2 Residual cancer burden (RCB) category distribution.





Pourquoi un traitement néoadjuvant ?

Méta-analyse nous démontre que ça fait mieux en ORR mais pas en OS

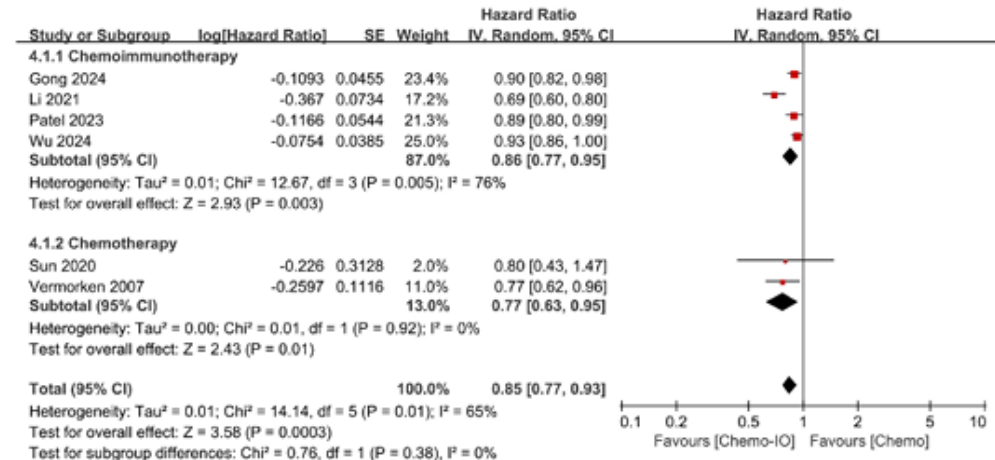
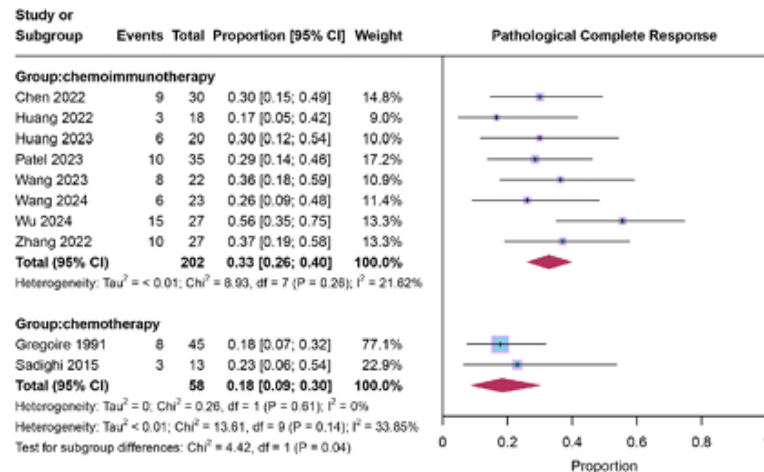
28 clinical trials - 2021 patients qui ont soit CT+IO vs CT Néoadjuvante

(patients opérables)

Patients asiatiques +. Stade III/IV LA-HNSCC. 11 RCTrial seulement.

CT = TPF >> reste. Bcp de petits effectifs.

Amélioration de la pCR avec CT + IO. Mais pas d'amélioration de l'OS



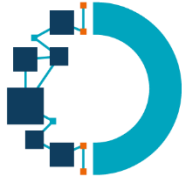


Pourquoi un traitement par ITTT Néoadjuvante ?

Fonda : utilisation d'un microenvironnement permissif

- Profiter des cellules immunitaires en place non détruites par la chimiothérapie
 - CD8+ mais surtout CD103+CD8+PDL1+
- Présence de cellules tumorales et donc de néo-antigènes → potentialiser la réponse immédiate, la circulation cellulaire et +/- la réponse mémoire.
- Modifier le lit tumoral en repolarisant le microenvironnement en anti-tumoral (TH1 / M1)

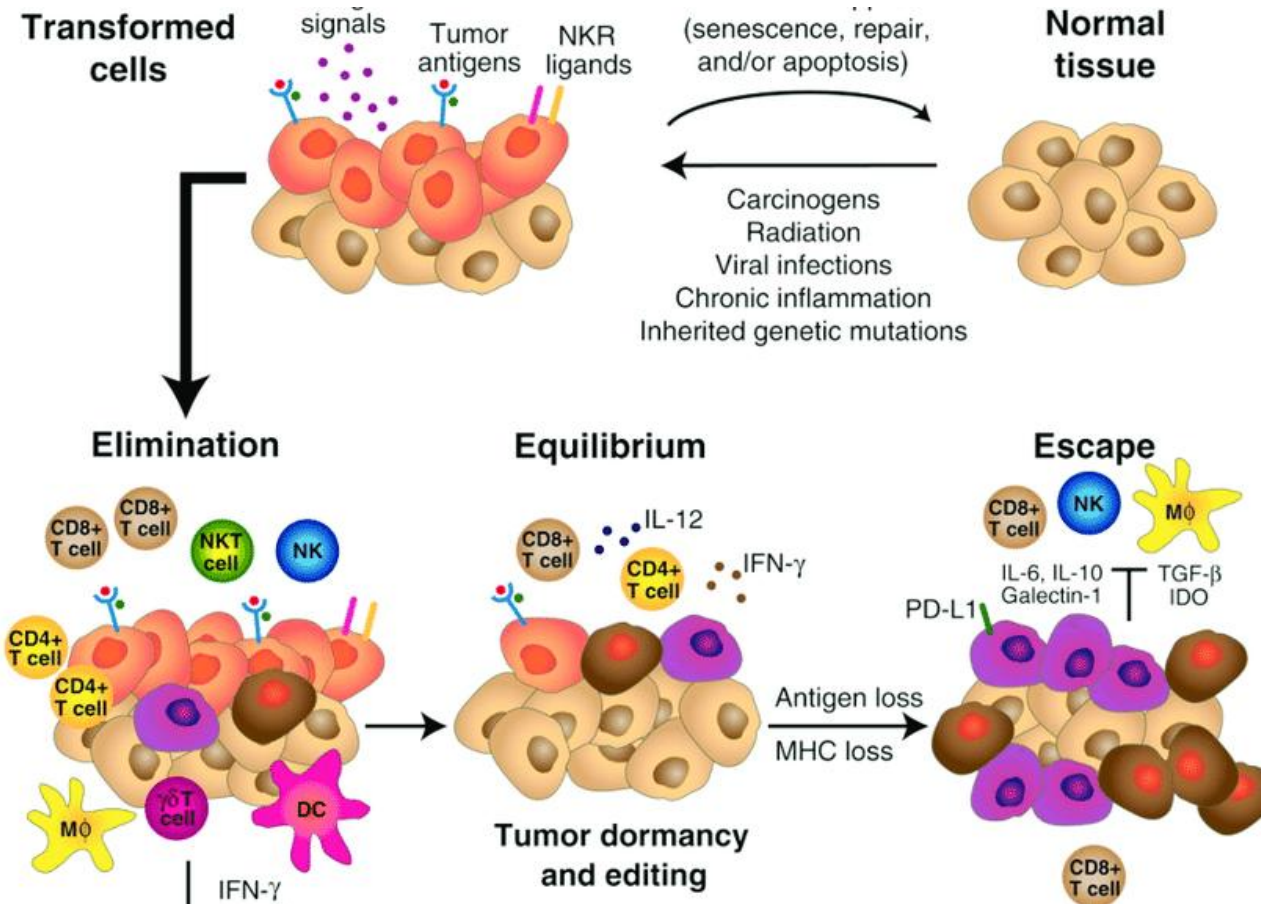
- Déterminer l'efficacité du traitement grâce à l'analyse de la pièce opératoire
- Une meilleure ORR = meilleure OS ?
- Améliorer la chirurgie ou permettre une chirurgie impossible
- Envisager une personnalisation du traitement adjuvant = désescalade / escalade ?



Pourquoi un traitement par ITTT Adjuvante ?

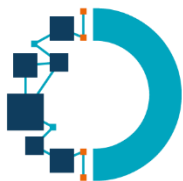
Rationnel fondamental

- Utiliser l'effet a
- Quid de l'assoc
- Moins de volur
- Profiter de la r
- Traiter la créati
- Poursuivre l'acti



ation de néoantigène

nte = surveillance



Deux nouvelles études exactement dans cette indication

OPTIMA2 – CARBO-ABRA + NIVO 3C NADJ. HR-LA

Uppaluri 2020 – PEMBRO 1C NADJ. HR-LA

IMCISION – NIVO – IPI (1) 2doses. HR-LA

IMVOKE010 – ATEZO « adj » – EFS / OS. HR-LA
After multimodal definitive treatment

C
H
I
R
U
R
G
I
E

RADIOCHIMIOThERAPIE

Ph 2. 73 pts OPC p16+. 70,8% « deep response rate ».

Ph 2– 36 pts HNSCC p16-. 22% de pTR-2 (>50% nécrose)

Ph 2. 32pts HNSCC p16-. 35% « MPR : >90% RR».

neoadjuvant

1 an entretien



K-689 – SOC + PEMBRO. HR-LA

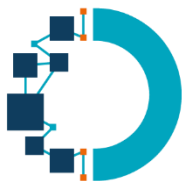
2 cures

15 cures per RCT puis entretien

NIVO POST OP – SOC + NIVO. HR-LA

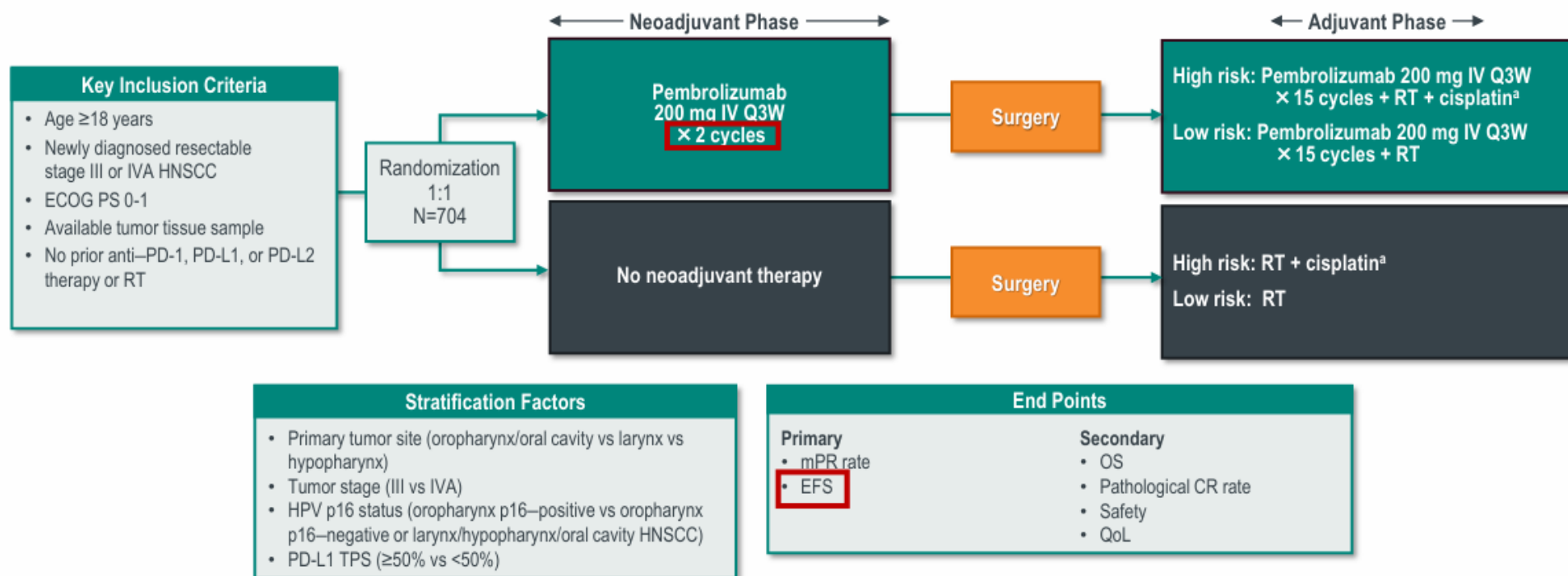
1 cure intervalle

3 cures RCT + 6 mois entretien



KEYNOTE-689 (LA-HNSCC) - Design

Randomized, open-label study of pembrolizumab as neoadjuvant therapy and as adjuvant therapy in combination with standard RT ($\pm$ cisplatin) in newly diagnosed resectable stage III or IVA (locally advanced) HNSCC



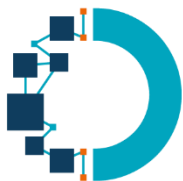
Estimated primary completion: July 30, 2025^b

^aCisplatin will be given intravenously at 100 mg/m² Q3W for 3 cycles; if there are any delays in cisplatin treatment, cisplatin may be administered up to 1 week after completion of RT.

^bSubject to change.

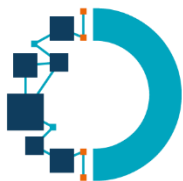
1. Uppaluri R, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 suppl). doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS6090 / Poster presented at: ASCO Annual Meeting; May 31–June 4, 2019; Chicago, IL.

2. ClinicalTrials.gov website: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03765918>. Accessed June 17, 2020.



KEYNOTE-689 : Key inclusion criteria

- Has histologically confirmed new diagnosis of resectable, non-metastatic, squamous cell carcinoma that is either:
 - Stage III Human Papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal primary that is tumor size T4, with lymph node involvement (N0, N1, or N2), no distant metastases (M0);
 - Stage III or IVA oropharyngeal HPV negative; or
 - Stage III or IVA larynx/hypopharynx/oral cavity primaries
- Is eligible for primary surgery based on investigator decision and per local practice
- Female and male participants of reproductive potential must agree to use adequate contraception throughout the study period and for up to 180 days after the last dose of study therapy
- Male participants must refrain from donating sperm throughout the study period and for up to 180 days after the last dose of study therapy
- Female participant that is not pregnant or breastfeeding
- Has evaluable tumor burden (measurable and/or non-measurable tumor lesions) assessed by computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI), based on RECIST version 1.1
- Has provided newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion not previously irradiated
- Has results from testing of HPV status for oropharyngeal cancer defined as p16
- Has Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 performed within 10 days of randomization



KEYNOTE-689 : Résultats

Primary tumor site — no. (%)

Hypopharynx	28 (7.7)	26 (7.4)
Larynx	81 (22.3)	73 (20.8)
Oral cavity	219 (60.3)	213 (60.7)
Oropharynx	35 (9.6)	38 (10.8)
Missing	0	1 (0.3)

HPV status — no. (%)§

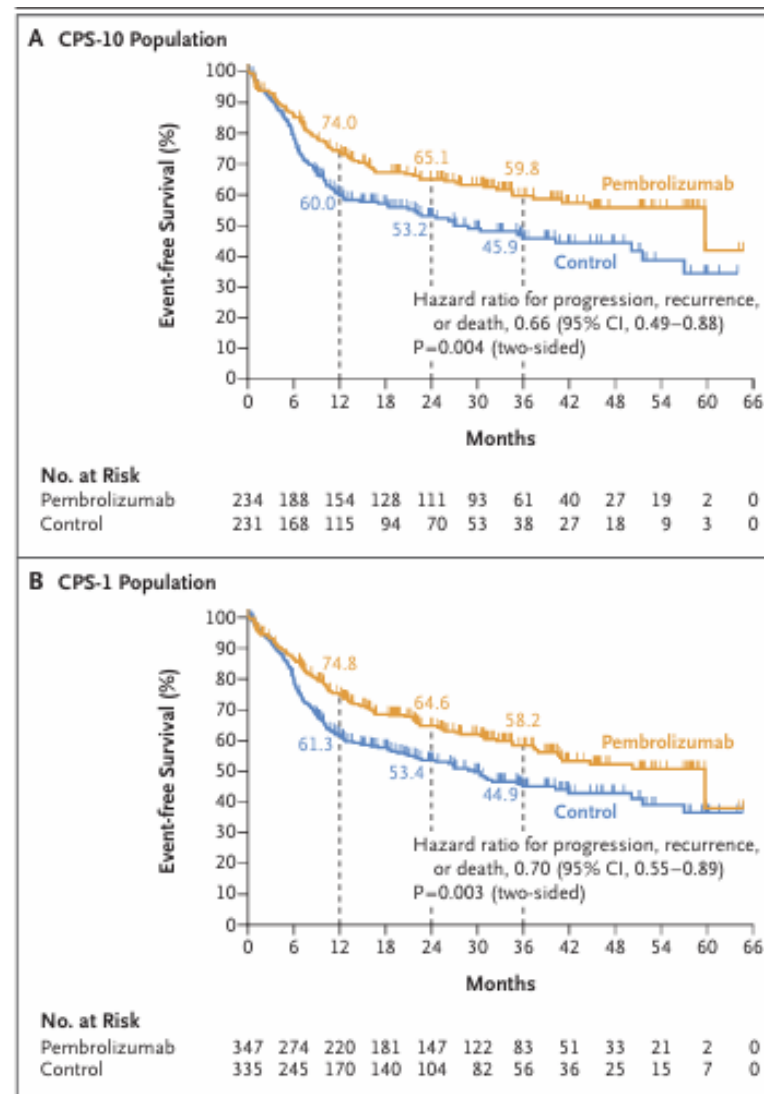
Positive	12 (3.3)	15 (4.3)
Negative	351 (96.7)	335 (95.4)
Missing	0	1 (0.3)

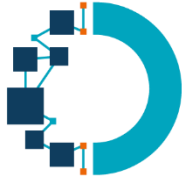
PD-L1 status — no. (%)¶

TPS ≥50%	103 (28.4)	107 (30.5)
CPS ≥10	234 (64.5)	231 (65.8)
CPS ≥1	347 (95.6)	335 (95.4)
CPS <1	13 (3.6)	14 (4.0)
Missing CPS	3 (0.8)	2 (0.6)

Sinon population classique en age, sexe, tabac, alcool
1044 screened, 714 randomisés.

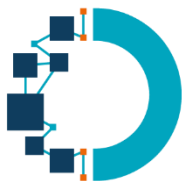
Amélioration de l'EFS : réduction du risque de 34%





KEYNOTE-689 : autres résultats importants

- Major Pathological Response (<10% de maladie résiduelle sur chir) : 13,7% vs 0% [CPS >10] sinon 9,8% [CPS >1]
- Pathological Complete Response : 4,3% [CPS >10] ; 3,2% [CPS >1]
- 88,4% de Chir dans le groupe PEMBRO versus 87,7% dans le groupe contrôle = idem
- Délai médian entre fin d'ITTT et chir : 3 semaines.
- A noter : moins de patients ont eu CDDP conco dans le groupe PEMBRO (38,9% vs 50,5%) avec 107/274 patients ayant eu RCT vs 139/275
- Toxicité : pas de signal en per-RTE et néoadjuvant. Attention 1,4% de PID groupe PEMBRO



KEYNOTE-689

Données complémentaires de l'ASTRO

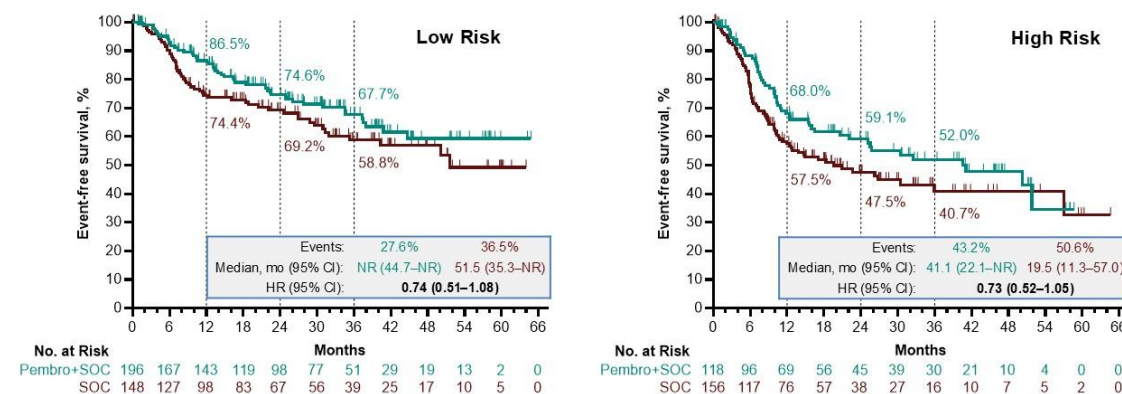
Reasons for Surgery Not Performed ITT Population

Lee KN689 ASTRO 2025

	Pembro + SOC (N = 363)	SOC (N = 351)
Surgery status, n (%)		
Participants who underwent surgery	322 (88.7)	308 (87.7)
Participants who did not undergo surgery	41 (11.3)	43 (12.3)
Reasons for surgery not performed, n (%)		
Randomized not treated ^a	3 (0.8)	35 (10.0)
Discontinued treatment prior to surgery	30 (8.3)	0
Progressive disease	15 (4.1)	0
Withdrawal by participant	7 (1.9)	0
Adverse event	4 (1.1)	0
Physician decision	2 (0.6)	0
Lost to follow-up	1 (0.3)	0
Non-study anticancer therapy	1 (0.3)	0
Definitive (chemo)radiotherapy without surgery	8 (2.2)	8 (2.3)
Withdrawal by participant	3 (0.8)	5 (1.4)
Physician decision	2 (0.6)	2 (0.6)
Tumor found to be surgically unresectable	2 (0.6)	0
Adverse event	1 (0.3)	1 (0.3)

EFS by Risk Subgroups ITT Population

Lee KN689 ASTRO 2025



BICR, blinded independent pathologist review; NR, not reached.
Subgroup analysis were exploratory and not under multiplicity control. Postoperative pathological features assessed by BICR.
EFS curves estimated by Kaplan-Meier method; HRs and 95% CI calculated with a stratified Cox regression model.

Data cutoff date: 25 July 2024

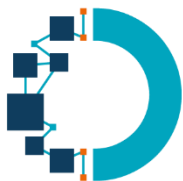
2025 ASTRO 67TH ANNUAL MEETING | September 27 – October 1, 2025

#ASTRO25

^aReasons included: participant withdrawal (n=21), clinical progression (n=6), physician decision (n=5), adverse event (n=4), protocol violation (n=1), and randomized in error (n=1). Data cutoff date: 25 July 2024

2025 ASTRO 67TH ANNUAL MEETING | September 27 – October 1, 2025

#ASTRO25

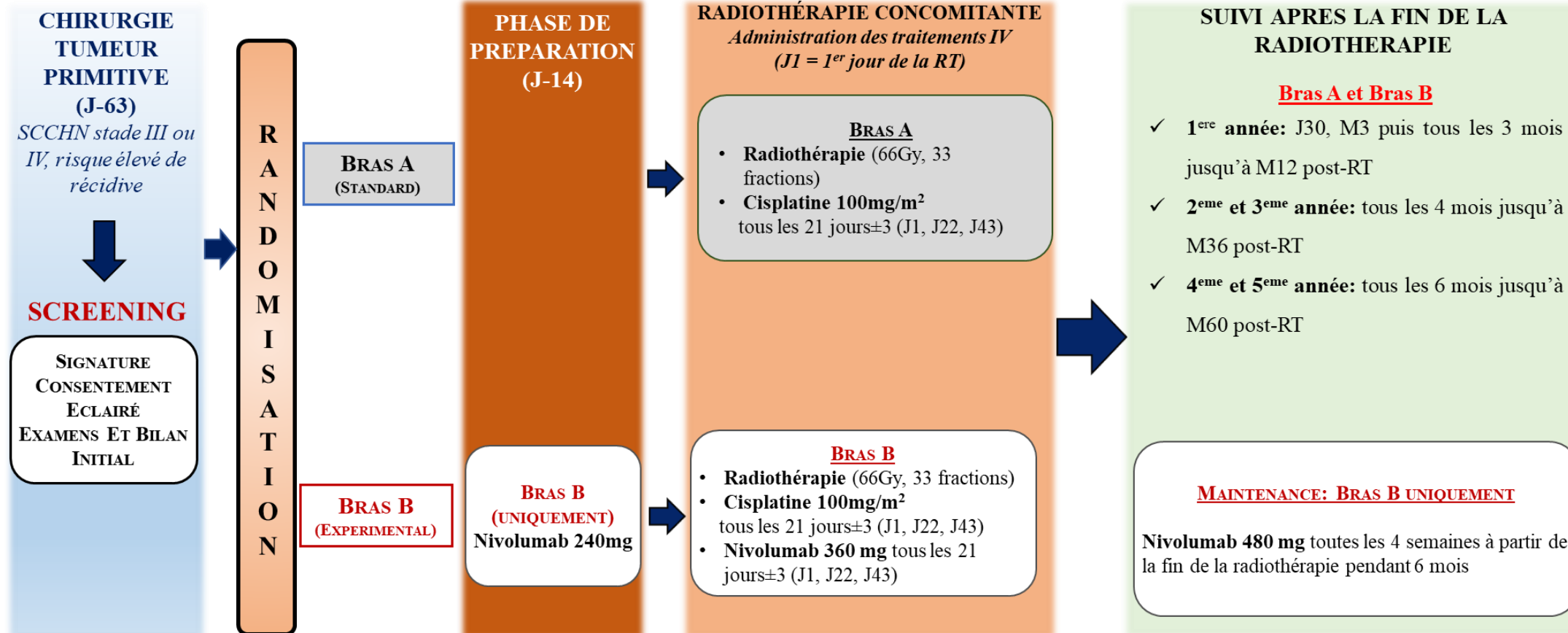


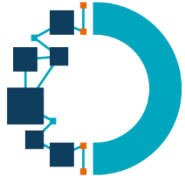
NIVO POST-OP

BILAN INITIAL & RANDOMISATION

PHASE DE TRAITEMENT

SUIVI POST-RT



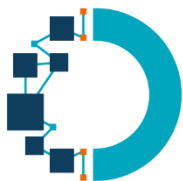


NIVO POST-OP : objectifs

- DFS nivolumab + cisplatine-RT par rapport au standard de soin cisplatine-RT seul (temps entre la randomisation et la 1ère récurrence ou le décès (quelle que soit la cause)).

Objectifs secondaires

- OS, LRC, MD
- DFS en fonction de l'expression PDL-1.
- Toxicité et faisabilité de l'association



NIVO POST-OP : key inclusion criteria

1. Age > 18 et < 75 ans ; Performance Status ECOG 0-1 (PS)
2. Cavité orale, oropharynx, hypopharynx ou larynx
3. Carcinome épidermoïde traité par chirurgie primaire
4. Classification histopathologique (pTNM) : stade III ou IV. OPC p16+, pT3N1 ou pT4N1 et tabac ≥ 20 PA sont éligibles (AJCC 8e édition)
5. Résection macroscopique complète
6. Récupération de la procédure chirurgicale permettant le traitement par cisplatine-RT
7. RT planifiée dans les 4 à 9 semaines après chirurgie. Délai supplémentaire d'une semaine maximum pourrait être envisagé en cas de retard dû à la cicatrisation ou à un problème logistique

11. Patient/tumeur à risque élevé de rechute du fait d'au moins un des critères suivants :

- ❖ *Rupture Extra capsulaire*
- ❖ *Multiples engainements péri nerveux*
- ❖ *Multiples ganglions positifs sans rupture capsulaire (≥ 4 ganglions)*
- ❖ *Marges positives (R1 ou close margin ≤ 1 mm)*

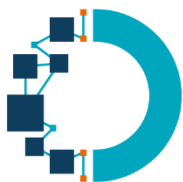
R1 : Reliquat tumoral microscopique et Close margin : R0 avec une distance minimale (dans toutes les directions) entre le tissu tumoral et le tissu sain ≤ 1 mm.

12. Disponibilité d'échantillon de tissu tumoral (pièce opératoire)

13. Pour les tumeurs de l'oropharynx, statut p16 connu (par méthode IHC)

14. Patient capable de recevoir 3 cycles de cisplatine 100 mg/m² selon les critères suivants :

- ❖ *Pour les patients âgés de 71 à 74 ans devront être considérés comme non fragiles par une évaluation gériatrique*



NIVO POST-OP : Résultats

Site and p16 status		
Oral cavity	193 (58%)	192 (58%)
Hypopharynx	40 (12%)	43 (13%)
Larynx	41 (12%)	40 (12%)
OPC p16 negative	43 (13%)	41 (12%)
OPC p16 positive	17 (5%)	16 (5%)
Pathological stage		
I	3 (1%)	3 (1%)
II	8 (2%)	9 (3%)
III	46 (14%)	44 (14%)
IVa	117 (35%)	128 (38%)
IVb	160 (48%)	148 (45%)
Pathological factors of high risk of relapse*		
Node with extra-capsular extension (ECE)*	213 (64%)	205 (62%)
Positive margins	183 (55%)	203 (61%)
Multiple peri-neural invasion (PNI)**	188 (56%)	182 (55%)
≥ 4 involved nodes without ECE	44 (13%)	42 (13%)
PD-L1 combined positive score (CPS) [‡]		
negative	34 (11%)	44 (14%)
1-19	141 (46%)	157 (50%)
≥ 20	133 (43%)	113 (36%)

Sinon population classique en âge, sexe, tabac, alcool
680 patients randomisés.

Amélioration de la DFS : Réduction du risque de 24%

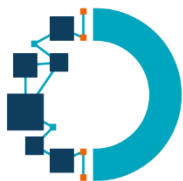
Table 2: Disease-free survival analysis

	Cisplatin-RT N=334	Nivolumab-cisplatin-RT N=332
Number of patients with disease-free survival event	140	112
Type of first event		
Local relapse alone	30	15
Regional relapse alone	20	12
Loco-regional relapse	11	12
Distant relapse alone	40	37
Combined loco-regional and distant relapse	22	16
Death as first event	17	20
Disease-free survival		
3-year rate [95%CI]	52.5% [46.2; 58.4]	63.1% [57.0; 68.7]
Stratified* HR of DFS event	1	0.76 (0.60; 0.98)
Cumulative incidence of loco-regional (LR) relapse alone		
3-year rate [95%CI]	19.8% [15.3; 24.6]	12.9% [9.3; 17.2]
Stratified* subdistribution HR of LR relapse alone	1	0.63 (0.42; 0.94)
Cumulative incidence of distant relapse alone		
3-year rate [95%CI]	13.2% [9.6; 17.5]	12.6% [9.0; 16.8]
Stratified* subdistribution HR of distant relapse alone	1	0.95 (0.61; 1.48)
Cumulative incidence of combined LR and distant relapse		
3-year rate [95%CI]	7.6% [4.9; 11.1]	5.7% [3.4; 8.8]
Stratified* subdistribution HR of LR and distant relapse	1	0.74 (0.39; 1.41)
Cumulative incidence of death as first event		
3-year rate [95%CI]	6.9% [4.1; 10.7]	5.7% [3.3; 9.0]
Stratified* subdistribution HR of death as first event	1	1.20 (0.63; 2.28)



NIVO POST-OP : Résultats

- Temps médian chir -> RCT : 7,7 semaines et 8 semaines
- Pas de différence de RCT / quantité de Platine entre les groupes
- Pas d'OS encore mature
- Pas de signal de toxicité
- Sous-groupe : hypopharynx & multiples PNI font mieux en DFS



Comparaison des 2 : quels stades ?

Oropharynx p16+

cTNM	cN0	cN1	cN2	cN3
T0	Stage 1	Stage 2	Stage 2	Stage 3
T1				
T2				
T3	Stage 2			
T4	Stage 3			

Autre tumeurs ORL

cTNM	cN0	cN1	cN2	cN3
T1	Stage 1	Stage 3	Stage 4a	Stage 4b
T2	Stage 2			
T3	Stage 3			
T4a	Stage 4a			
T4b	Stage 4b			

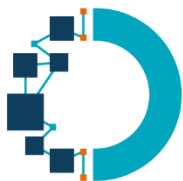
	KEYNOTE 689	NIVO-POST OP*
<i>OPC p16+</i>		
Stade 1	x	x
Stade 2	x	x
T3N1	x	si Tabac > 20PA
Stade 3	✓	✓
<i>Other primitive</i>		
Stade 1	x	x
Stade 2	x	x
Stade 3	✓	✓
Stade 4	✓	✓

*Uniquement les hauts risques :

- Rupture Extra capsulaire ;
- Multiples engainements péri nerveux ;
- Multiples ganglions positifs sans rupture capsulaire (≥ 4 ganglions) ;
- Marges positives (R1 ou close margin ≤ 1 mm)



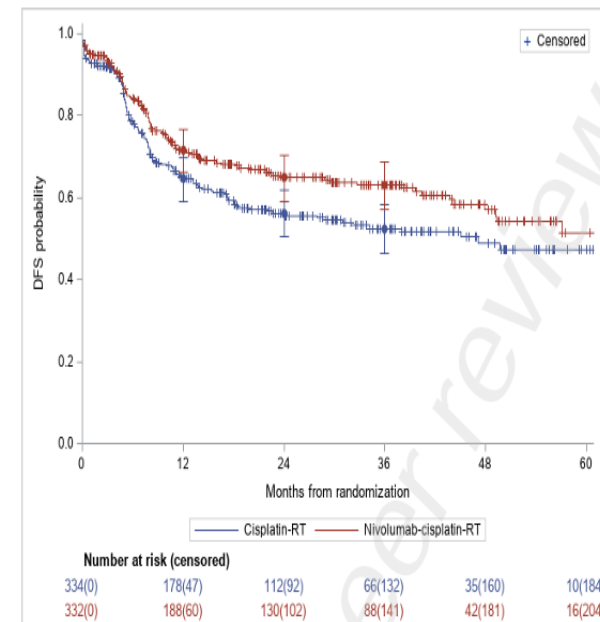
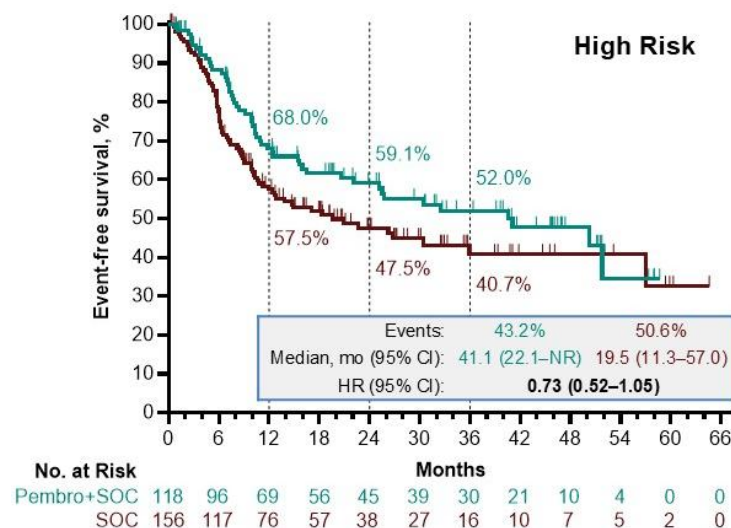
Cancers opérables d'emblée
Bon état général OMS 0-1
Pas de franche comorbidité



Comparaison des 2 : Population et efficacité

K689 vs NIVO-PO

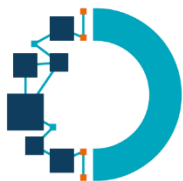
- Pas de données dans la KEYNOTE sur les stades, ni % de patients N3
- Larynx/HypoPharynx : 30% vs 24%
- Oropharynx : 9,6% vs 18%
- P16+ : 3,3% vs 5%
- Age, tabac : identique
- **Présence de HR et IR dans la Keynote**



	Cisplatin-RT (N = 334)	Nivolumab-cisplatin-RT (N = 332)
12-month DFS rate [95% CI]	64.7% [59.0 ; 69.7]	71.7% [66.2 ; 76.5]
24-month DFS rate [95% CI]	56.2% [50.2 ; 61.7]	64.9% [58.9 ; 70.2]
36-month DFS rate [95% CI]	52.5% [46.2 ; 58.4]	63.1% [57.0 ; 68.7]

IR : K689 et HR : NIVOPOST-OP ?

Mais dans ce cas, comment les quantifier en néo-adjuvant ?



Comparaison des 2 : Toxicité ?

K689

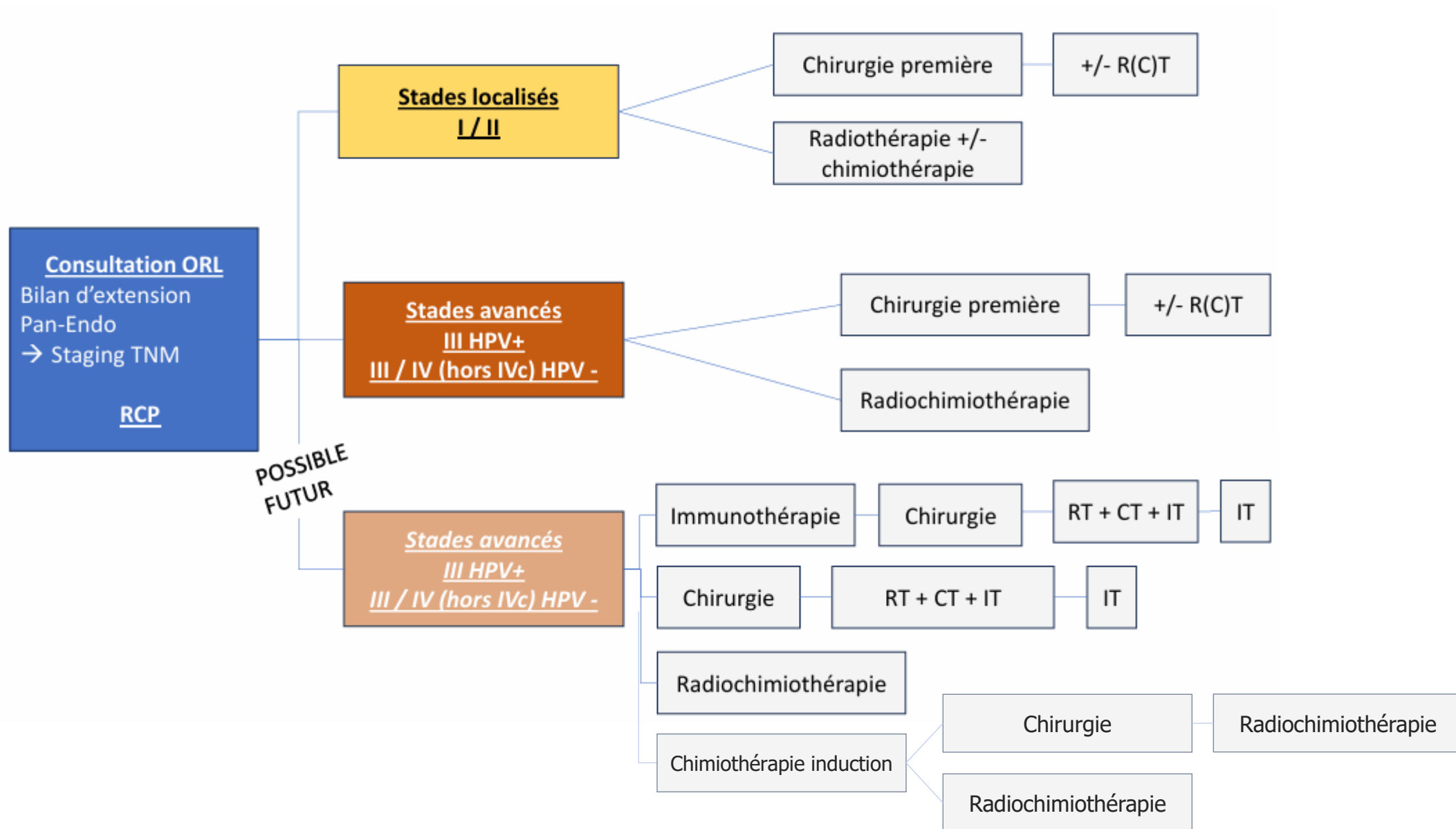
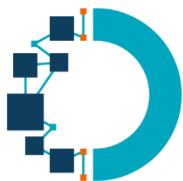
Pruritus	29 (8.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
Rash	29 (8.0)	1 (0.3)	0	0
Hyperthyroidism	27 (7.5)	0	5 (1.6)	0
Alanine aminotransferase level increased	23 (6.4)	5 (1.4)	16 (5.1)	4 (1.3)
Diarrhea	23 (6.4)	3 (0.8)	7 (2.2)	0
Oral candidiasis	23 (6.4)	0	15 (4.8)	0
Dermatitis	21 (5.8)	1 (0.3)	15 (4.8)	5 (1.6)
Odynophagia	21 (5.8)	2 (0.6)	25 (7.9)	0
Aspartate aminotransferase level increased	20 (5.5)	1 (0.3)	8 (2.5)	1 (0.3)
Asthenia	19 (5.3)	1 (0.3)	19 (6.0)	2 (0.6)
Oral pain	19 (5.3)	0	17 (5.4)	1 (0.3)
Pneumonitis	19 (5.3)	5 (1.4)	0	0
Blood creatinine level increased	16 (4.4)	2 (0.6)	16 (5.1)	2 (0.6)
Pharyngeal inflammation	15 (4.2)	0	19 (6.0)	0
Platelet count decreased	14 (3.9)	3 (0.8)	24 (7.6)	2 (0.6)

NIVO-PO

Table 3B – Second safety period (from 101 days up to 9 months after the last treatment of lead-in and concomitant phases)

Cisplatin-RT n=265						Nivolumab-cisplatin-RT n=256				
	Any grade	Grade 3-4-5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any grade	Grade 3-4-5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with treatment-related AEs/SAEs that occurred during the second safety period										
Treatment-related AEs										
Any	82 (30.9%)	13 (4.9%)	13 (4.9%)	0	0	154 (60.2%)	29 (11.3%)	28 (10.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Serious	0	0	0	0	0	10 (3.9%)	8 (3.1%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Nivolumab-related AEs										
Any						74 (28.9%)	16 (6.3%)	15 (5.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Leading to nivolumab discontinuation						8 (3.1%)	6 (2.3%)	6 (2.3%)	0	0
Serious						10 (3.9%)	8 (3.1%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Cisplatin-related AEs										
Any	28 (10.6%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	0	0	51 (19.9%)	8 (3.1%)	8 (3.1%)	0	0
Serious	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Radiotherapy-related AEs										
Any	74 (27.9%)	11 (4.2%)	11 (4.2%)	0	0	109 (42.6%)	10 (3.9%)	10 (3.9%)	0	0
Serious	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

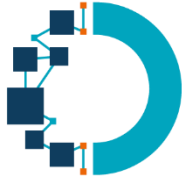
Non : pas de signal péjoratif





Les questions qui se posent :

- Présentation rapide en RCP pour envisager un traitement par ITTT NADj
 - ITTT à tout le monde? Quid 5% de progresseurs ?
 - Qui va à la chirurgie première ? Quelles complications ?
 - Quid des préservations laryngées avec TPF ?
- Quel geste ganglionnaire pour les répondeurs ?
- Quelles marges si RC ? On maintien lambeau / prothèse ?
- Poursuite du PEMBRO adjuvant si pCR / Major PR ?
- Création d'une échelle type RCB ? Spécifique à l'ORL (*comme Vos et al.*) ?



Quelques éléments de réponse

Effect of preoperative programmed death-1 or programmed death ligand-1 immune check point inhibition on complications after surgery for primary head and neck cancer

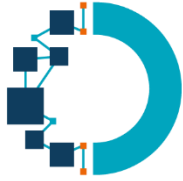
83 pts ITTT seule NeoAdj vs 83 pts sans NeoAdj

TORS (62%) or Free flap reconstruction (38%) –

Score propension : Pas de différence avec l'ITTT NeoAdj

- Peu importe l'effet secondaire regardé

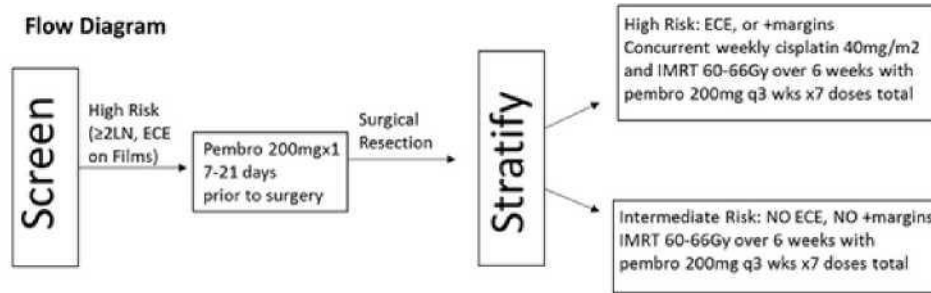
Complications, No. (%)	Surgery with nICI, n = 83	Surgery without nICI, n = 380	P	Surgery without nICI, n = 83	P
Overall complication	13 (15.7)	70 (18.4)	.553	15 (18.1)	.836
Surgical complication	5 (9.6)	53 (13.9)	.293	12 (14.5)	.340
Total flap failure (n = 134) ^a	3 (9.4)	4 (3.9)	.357 ^e	2 (6.7)	1.00 ^e
Partial flap failure (n = 134) ^a	1 (3.1)	5 (4.9)	1.00 ^e	1 (3.3)	1.00 ^e
Fistula	2 (2.4)	5 (2.1)	.696 ^e	1 (3.3)	1.00 ^e
Dysphagia/dehydration	2 (3.9)	9 (3.2)	.682 ^e	1 (1.9)	.614 ^e
Oropharyngeal bleed (n = 329) ^b	1 (2.0)	10 (3.6)	1.00 ^e	2 (3.8)	1.00 ^e
Infection	2 (2.4)	16 (4.2)	.753 ^e	6 (7.2)	.277 ^e
Wound dehiscence	3 (3.6)	13 (3.4)	1.00 ^e	3 (3.6)	1.00 ^e
Hematoma	2 (2.4)	12 (3.2)	1.00 ^e	1 (1.2)	1.00 ^e



Quelques éléments de réponse

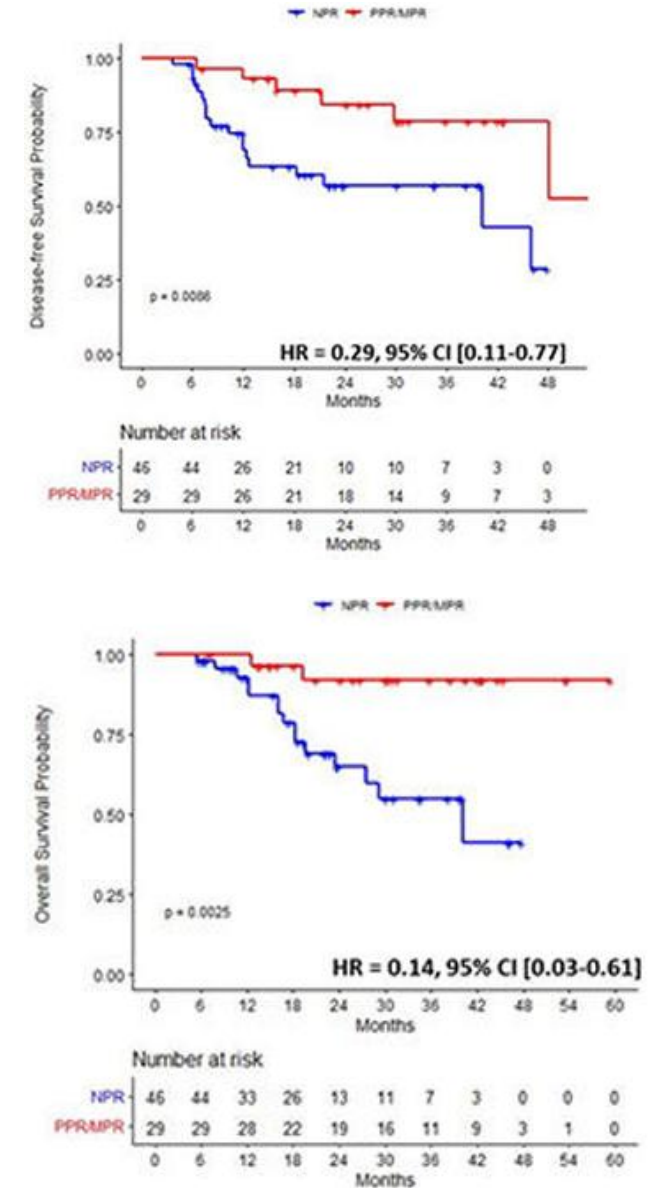
Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable LA-HNSCC

Flow Diagram



92 patients. 86% T3-T4. Oral Cavity (86%). 42 IR and 50 HR.

- 1 yDFS : 80%, 96% dans la cohorte risque intermédiaire (IR).
- **82% de ceux qui ont répondu sur le T, ont répondu sur le N**
- **Différence en DFS et OS si MPR > no MPR (OS 1y : 100 vs 93%)**
- Pas de toxicité limitante
- **Aucune chirurgie annulée à cause de l'ITTT.**



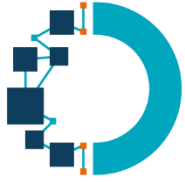


Quelques éléments de réponse

Phase II study : concurrent or sequential PEMBRO with CRT (IMRT). First TTT for LA-SCCHN [CDDP Hebdo et PEMBRO 200mg Q3W pour 8 cycles, started 1W prior RCT or 2W after]

IR HPV + Oropharynx (> 10 pack years or T4 or N3) or HPV negative LA SCCHN
41 pts in concurrent while 39 patients received sequential pembro along with CRT.

- The 1 and 2-year PFS for sequential pembro of 89% was numerically higher than that of 82% and 78% for concurrent pembro.
- **OS at 1 and 2 years was 94% for sequential and 82% and 78% for concurrent pembro.**
- Median PFS and OS was not reached in either arm.
- Grade 3 AE were 76.7% with concurrent vs 58.9% with sequential pembro added to CRT.



Quelques éléments de réponse

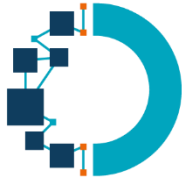
Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial

Jean-Pascal Machiels, Yungan Tao, Lisa Licitra, Barbara Burtneß, Makoto Tahara, Danny Rischin, Gustavo Alves, Iane Pinto Figueiredo Lima,

- PEMBRO pdt RCT puis entretien 14 cures. Patients inopérables LA-HNSCC
- **Pas de difference en OS et EFS. Pas de franc signal de tox : quelques pneumopathies et grade V**

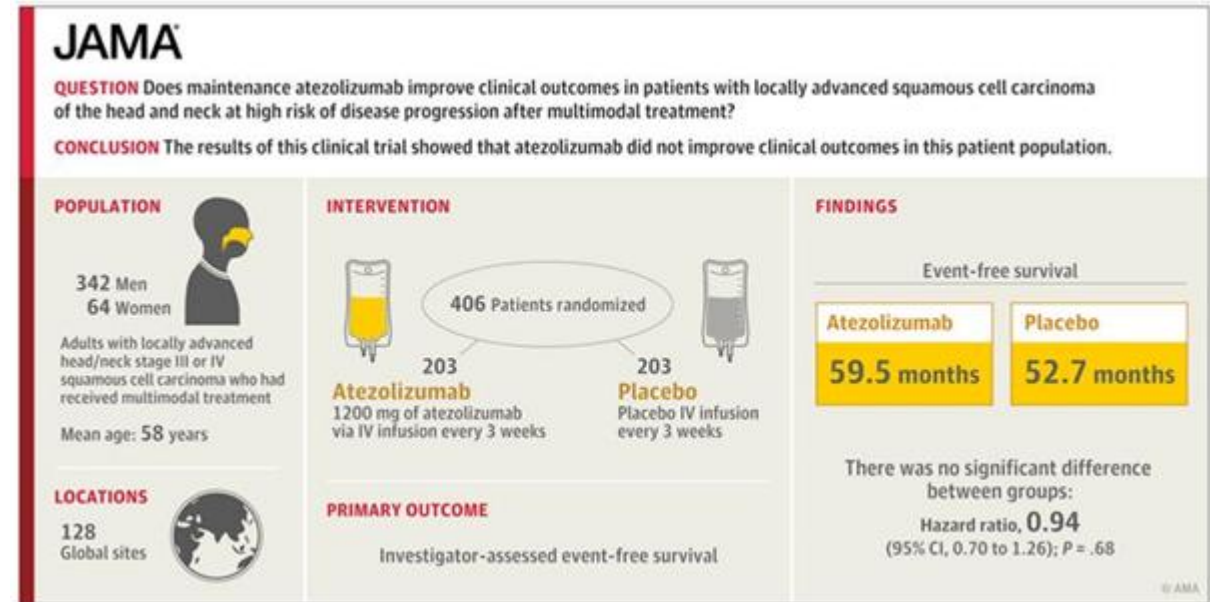
HPV status	Pembro	placebo
Negative	293 (73%)	298 (74%)
Positive*	109 (27%)	104 (26%)
Primary tumour location		
Hypopharynx	71 (18%)	73 (18%)
Larynx	92 (23%)	86 (21%)
Oral cavity	39 (10%)	39 (10%)
Oropharynx	200 (50%)	204 (51%)
Overall stage†		
II	0	1 (<1%)
III	140 (35%)	136 (34%)
IV	262 (65%)	265 (66%)

HPV status						
Negative	137/293	158/298	60% (54-66)	52% (46-58)		0.83 (0.66-1.05)
Positive	34/109	34/104	71% (62-79)	68% (58-77)		0.89 (0.55-1.43)
Disease stage						
III	45/140	47/136	74% (66-81)	70% (61-77)		0.91 (0.61-1.37)
IV	126/262	145/265	58% (51-63)	49% (43-55)		0.81 (0.64-1.03)
Primary tumour location						
Hypopharynx	27/71	37/73	68% (55-77)	58% (46-69)		0.70 (0.43-1.15)
Larynx	32/92	31/86	73% (63-81)	70% (58-78)		0.93 (0.57-1.52)
Oral cavity	23/39	25/39	46% (30-61)	40% (24-54)		0.84 (0.48-1.48)
Oropharynx	89/200	99/204	60% (53-67)	53% (46-60)		0.86 (0.65-1.14)

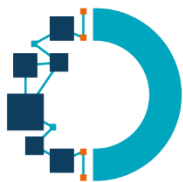


Quelques éléments de réponse

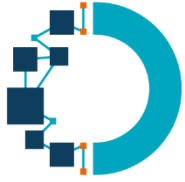
	No. (%)	
Type of prior multimodal definitive treatment (eCRF)	Atezolizumab (n = 203)	Placebo (n = 203)
No primary surgery	124(61.1)	126(62.1)°
Concurrent chemoradiation	72 (35.5)	91 (44.8)
Induction chemotherapy followed by chemoradiation	38(18.7)	23(11.3)
Induction chemotherapy followed by radiation	14 (6.9)	11(5.4)
Underwent primary surgery	79 (38.9)°	77 (37.9)°
Primary surgery followed by postoperative chemoradiation	55(27.1)	54 (26.6)
Primary surgery followed by postoperative radiation	10(4.9)	13 (6.4)
Induction chemotherapy followed by primary surgery followed by chemoradiation	5(2.5)	4 (2.0)
Induction chemotherapy followed by primary surgery	5(2.5)	2(1.0)
Induction chemotherapy followed by primary surgery followed by radiation	3(1.5)	3(1.5)
Response to prior multimodal definitive treatment (eCRF)		
Complete response	170(83.7)	172 (84.7)
Partial response	29(14.3)	29(14.3)
Stable disease	4(2.0)	2 (1.0)



Echec de l'ATEZO adjuvant
No difference in EFS among all subgroups



Stades M+



Patients oligoM+

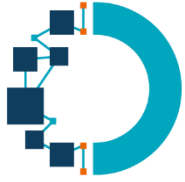
Management of oligometastatic head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review

Jihane Lehyanti^a, Caroline Even¹, Etienne Fessait¹¹, Cyriaque Wagner-Eallon¹¹, Aurelie Moreira¹¹, Aline Houessinon³

- Forty percent of patients treated for localized HNSCCC will develop metastases, a third of which will be oligometastatic
- Oligometastatic HNSCC patients have a better outcome than polymetastatic patients.
- SBRT was the local treatment of choice for oligometastatic HNSCC in our review.
- Oligometastatic HNSCC patients with higher risk of polymetastatic disease could benefit from a more intensified therapy.
- Systemic therapy may be deferred for patients with low risk of polymetastatic disease. Further prospective trials are needed.



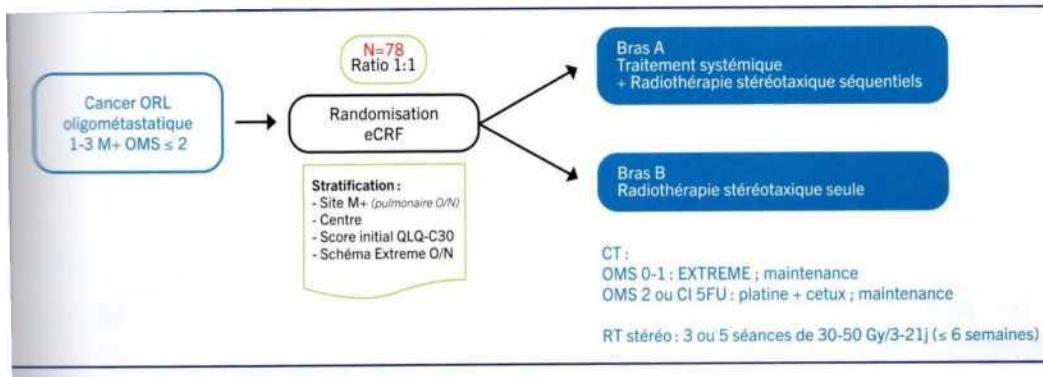
Premier tour du questionnaire : démarche diagnostique des patients oligoM+ arrive



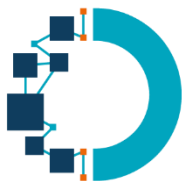
Patients oligoM+

Survival Without Quality of Life Deterioration in the GORTEC 2014-04 "OMET" Randomized Phase 2 Trial in Patients with Head and Neck Cancer with Oligometastases using Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SABR) alone or Chemotherapy and SABR

- Meilleur traitement dans cette situation inconnu



- 35 chemo-SABR vs 34 SABR. 82,6% de M+ pulm seulement
- Suivi médian : 55,3 mois
- Median OS : 42,3 vs 41,1 mois
- Median PFS : 12,9 vs 7,4 mois
- Toxicité : 60% vs 8,8%
- QoL : mieux avec SABR seul



KEYNOTE B10 : R/M HNSCC

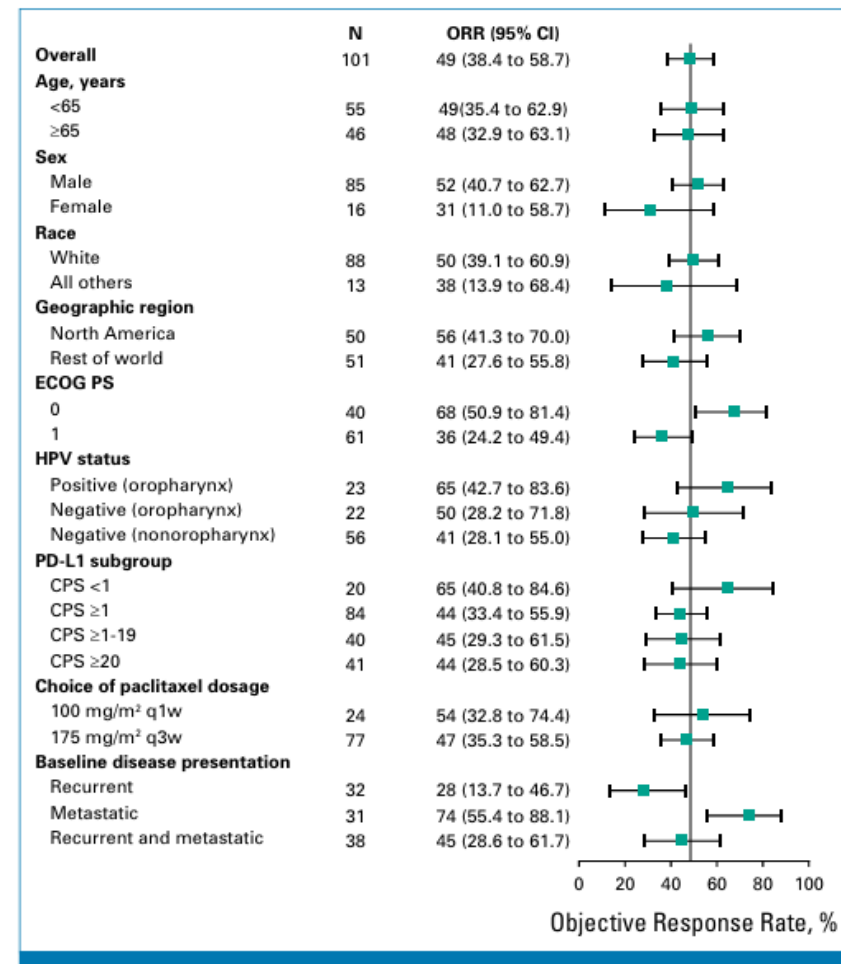
Faire CARBO + TXL + PEMBRO en 1ere ligne

- Etude monobras 101 patients
- Population classique

Disease presentation, No. (%)

Recurrent ^a	32 (32)
Metastatic ^d	31 (31)
Recurrent and metastatic ^a	38 (38)

- CJP : ORR : 7% de CR. 42% de PR. (65% PDL1 -)
 - HPV + > HPV -
- PFS 5,6mois. PFS₁₂ : 12%
- OSm : 13,1 mois (FUm : 18,9m)





Soins de support



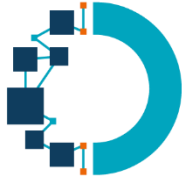
L'acupuncture ? En ORL ?

Une étude randomisée contrôlée sur la xérostomie

258 patients US : 1/3 dans chaque bras : « vraie acupuncture » = TA, « arnaque » = SA, « standard de traitement » = SOC

- Traitement en aveugle pour l'acupuncture. Grade 2 ou 3 xérostomie à >1 an fin RCT
- Patients qui sont en moyenne à 4,2ans de leur diagnostic !
- 4 semaines de traitements ; 3/semaines à poursuivre jusqu'à 8 semaines si insuffisamment efficace ; 20 minutes / séances.
- Utilisation du questionnaire de la xérostomie.
- TA fait significativement mieux que SA qui est identique à SOC
- Amélioration significative de la qualité de vie également (FACT-G QOL instrument

→ Penser aux soins de support dans toutes leurs variétés



Evaluation of concomitant RCT in elderly

Comment traite t-on les patients âgés.

1044 patients de 2005 à 2019 :

- 234 RTE alone ; 677 RTE + CT ; 133 RTE + CETUX.
- Médiane 73 ans :
 - 27,4%, 65-69y ; 54,7%, 70-79y et 17,9% > 80y.
 - Charlson Index faible à 3 en moyenne
- Aucun patient > 80 ans n'a eu de traitement concomitant.
- **OS** : RCT (CDDP ou CDDP/5FU) > autres (HR 0,61). RTE + CETUX = RTE alone (HR 0,93). **PFS** : idem.
- RCT fait mieux dans le groupe 65-69 mais aussi 70-79 ans. En revanche pas mieux > 80 ans

Il ne faut pas sous-traiter les patients parce qu'ils sont « vieux ». Les comorbidités gériatriques sont des excellents facteurs pronostics et prédictifs pour limiter les traitements

