

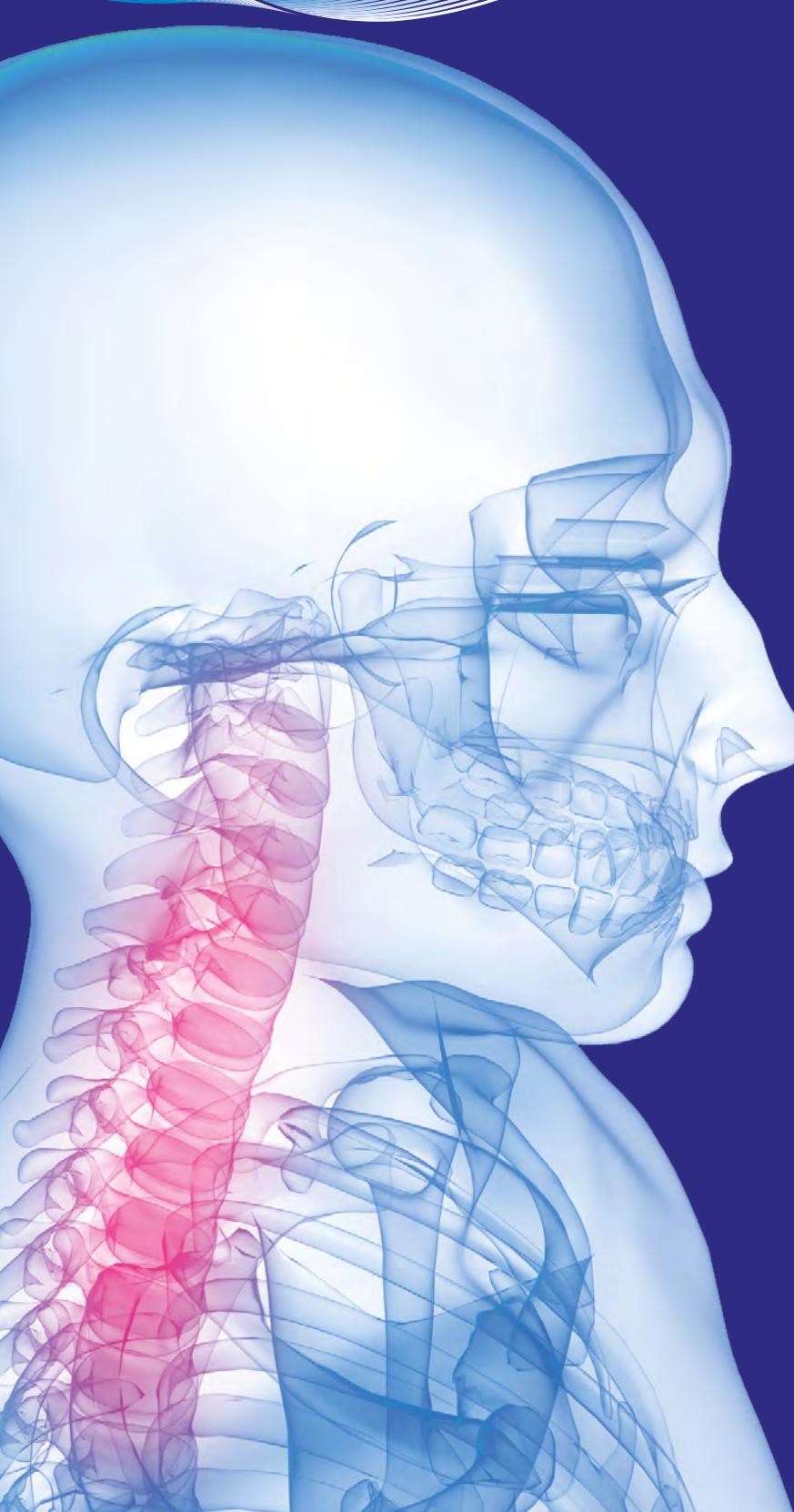
Actualités

Protocoles

Publications

*Young GORTEC*

Perspectives



Scannez-moi

# SOMMAIRE

**Directeur de la publication**  
Pascale RAOUL

**Rédacteur en chef**  
Julian BIAU

## Comité de rédaction

Pierre BLANCHARD  
Jean BOURHIS  
Alexandre BOZEC  
Yasmine EL HOUAT  
Caroline EVEN  
Jérôme FAYETTE  
François Régis FERRAND  
Joanne GUERLAIN  
Philippe GORPHE  
Michel LAPEYRE  
Audrey LARNAUDIE  
Christophe LE TOURNEAU  
Haïtham MIRGHANI  
Yoann POINTREAU  
Frédéric ROLLAND  
Esma SAADA  
Xu Shan SUN  
Yungan TAO  
Juliette THARIAT

**Maquette**  
Marion SAVELLI

**Imprimeur**  
INTERCOM Santé

**Publié par INTERCOM Santé**  
3, avenue Molière  
92600 Asnières-sur-Seine  
Tél : 01 47 93 10 77  
intercom@intercomsante.fr

Semestriel gratuit  
ISNN : 3076-7490  
Dépot légal : à parution

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

Éditorial	p.3
Le Mot du Président	p.3
L'intergroupe ORL et son Conseil Scientifique	p.4
Prochain RDV	p.5
Au-delà des essais	p.6
Post ASCO 2025	p.6
Association Corasso et enquête sur l'errance diagnostique	p.7
<i>Board Early Assets</i>	p.7
REFCOR 2025-2030	p.7
<i>Young GORTEC</i> : dynamique et perspectives	p.8
Le prix <i>Young GORTEC</i>	p.8
NIVO-POST-OP : un essai GORTEC présenté à l'ASCO 2025	p.10
Les essais terminés	p.11
SANTAL	p.11
STEREO-POST-OP	p.12
IMMUNE BOOST	p.12
SALTORL	p.14
CURVE	p.15
AdCC	p.15
TPFm	p.16
FRAIL IMMUNE	p.17
ADJORLI	p.18
Les essais en cours	p.19
TORPHYNX 39	p.19
PATHOS	p.20
SURVEILLE HPV	p.21
PEMBRO META RT	p.22
RoboCUP	p.23
OSKAR	p.24
TATIANA	p.24
OPTIFLAP	p.25
Perspectives d'essais	p.26
PIVOT-HN	p.26
N'FORCE	p.27
IDEAL	p.27
SCREEN HPV	p.27



## ÉDITO

La réunion conjointe du GORTEC et de l'Intergroupe ORL, tenue en juin 2025 à Bordeaux, a une nouvelle fois illustré le dynamisme et la richesse de notre communauté. Ce numéro reflète l'intensité des échanges scientifiques, la diversité des thématiques abordées et la vitalité de nos projets cliniques et translationnels.

L'année 2025 restera marquée par un tournant majeur dans la prise en charge postopératoire des cancers ORL avec la présentation de l'essai NIVO-POST-OP en session plénière à l'ASCO. Pour la première fois depuis deux décennies, un traitement adjuvant améliore significativement la survie sans maladie dans cette situation à haut risque, ouvrant la voie à un nouveau standard thérapeutique. Cet accomplissement, fruit d'une collaboration académique européenne, témoigne de la capacité du GORTEC à porter des essais de référence au niveau international.

Au-delà de NIVO-POST-OP, d'autres études académiques et industrielles poursuivent leur essor, qu'il s'agisse de désescalade thérapeutique, de préservation fonctionnelle, ou d'innovations en immunothérapie et radiothérapie. Parallèlement, des initiatives comme celles du Young GORTEC, du Groupe de Physiciens

médicaux ou l'engagement de l'association de patients Corasso témoignent de l'ancrage de notre action dans la relève et dans une vision centrée sur les patients.

Ces avancées surviennent dans un contexte exigeant, marqué par la nécessité de consolider nos ressources, d'élargir nos partenariats et de rester agiles face aux échecs et aux défis réglementaires. Pourtant, la dynamique collective, la créativité des équipes et la volonté de chacun d'apporter des solutions nouvelles constituent des atouts majeurs.

Le journal poursuit son développement grâce au partenariat avec la société éditrice INTERCOM Santé et au soutien renouvelé des laboratoires Merck. Nous espérons que cette nouvelle édition sera à la fois un outil de diffusion scientifique et une source d'inspiration pour les projets à venir.

Bonne lecture.

**Pr Julian BIAU**

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

## LE MOT DU PRÉSIDENT



Chers collègues, chers amis,  
Ce nouveau numéro du journal est l'occasion de se re-pencher sur nos journées de juin dernier à Bordeaux, il s'agissait d'une première dans cette belle ville. Je tiens à remercier nos hôtes et notamment le Dr Christophe Debelleix du centre Tivoli et les Drs Amaury Daste et Charles Dupin. Aussi Stéphanie Roy pour la logistique impeccable.

Ces journées nous ont permis de revenir sur les nombreux essais terminés qui vont aboutir dans les prochains mois à de nouvelles publications du GORTEC, renforçant son image nationale et internationale.

C'était aussi l'occasion d'échanger sur toutes les perspectives, les futurs essais qui vont se faire pour la plupart avec les industriels chinois grâce à l'implication majeure du Dr Tao.

Nous avons également pu voir la dynamique du Young GORTEC

avec bien sûr la veille bibliographique mais aussi la présentation d'une enquête et la remise d'un prix jeune.

Nous étions encore nombreuses et nombreux, traduction d'une dynamique du groupe GORTEC et de l'Intergroupe ORL, avec l'arrivée de nouveaux participants et de futurs nouveaux centres inclusions, renforçant notre maillage national tant libéral que public, philosophie constitutionnelle du GORTEC.

Rappelons-nous qu'au GORTEC, "On ne lâche rien !".

J'aurais plaisir et enthousiasme à vous retrouver aux prochaines journées en décembre 2025 à Charenton.

Gortec-queument vôtre !

**Dr Yoann POINTREAU**

Oncologue radiothérapeute – ILC – Centre Jean Bernard, Le Mans.  
Président du GORTEC

# L'INTERGROUPE ORL et son CONSEIL SCIENTIFIQUE

Juliette THARIAT

Oncologie radiothérapie,  
Baclesse, Caen

Ingrid BREUSKIN

Chirurgie ORL, Institut  
Gustave Roussy, Villejuif

Contacts :

juillette.thariat@gortec.fr,  
ingrid.breuskin@  
gustaveroussy.fr



Venez découvrir nos actualités, publications et nos missions (ex : obtention d'une labellisation : « Intergroupe » pour les appels à projets scientifiques, gage de respect de pratiques listées dans la lettre d'intention et soutien par les groupes coopérateurs et les membres de l'Intergroupe ORL, etc.) sur le site Intergroupe ORL

<http://www.intergroupeorl.fr/>, et faites partie de nos followers sur Twitter @IntergroupeORL !

Pour toutes questions, Claire Dumas Bonnetaïn, chef de projet, sera votre contact privilégié :  
[claire.dumasbonnetain@intergroupeorl.fr](mailto:claire.dumasbonnetain@intergroupeorl.fr)

## Conseil Scientifique Intergroupe ORL

Présidente du CS : Dr Ingrid BREUSKIN



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



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



Oncologue Radiothérapeute : Pr Florence HUGUET



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



Représentant patients

Présidente CORASSO : Sabrina LEBARS



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

Représentants administratifs/opérationnels

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

Statistique/méthodologie  
Épidémiologiste : Dr Anne AUPERIN

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

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

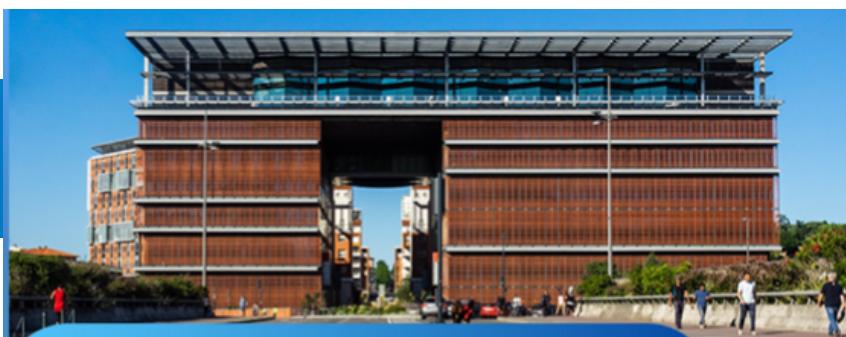
# PROCHAIN RDV



## Réunion du GORTEC et Intergroupe ORL



04 ET 05 DÉCEMBRE 2025  
NOVOTEL PARIS CHARENTON LE PONT



## Réunion du GORTEC et Intergroupe ORL



18 ET 19 JUIN 2026  
Espaces Vanel – Toulouse

**Julian BIAU**  
Oncologie Radiothérapie,  
Clermont-Ferrand.

**Contacts :**  
[Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr](mailto:Julian.BIAU@clermont.unicancer.fr)

## Post ASCO 2025

Esma Saada nous a proposé en début de réunion un point sur les actualités *Head and Neck* présentées à l'ASCO 2025. Voici un résumé des principales actualités. En sachant que l'étude NIVO-POST-OP (Jean Bourhis) a également été présentée en session plénière, et sera évoquée dans un paragraphe à part plus loin dans le numéro.

### 1. CETEC résécables

**Immunothérapie péri-opératoire – un nouveau standard demain ?** Nouvelle présentation de la Keynote-689. Les présentations de NIVO-POST-OP et de la KEYNOTE-689 en session présidentielle ont constitué l'un des temps forts du congrès. Pour la première fois depuis deux décennies, 2 essais randomisés montrent un bénéfice clair d'une stratégie immunothérapeutique dans les CETEC localement avancés résécables. La KEYNOTE-689 utilisait une stratégie péri-opératoire. L'ajout de pembrolizumab, administré avant et après la chirurgie, améliore significativement la survie sans événement : 51,8 mois contre 30,4 mois ( $p=0,0041$ ). Ce gain repose essentiellement sur une réduction nette des métastases à distance, observées chez seulement 7,2 % des patients contre 14,5 % dans le bras contrôle. Ces résultats confirment le rôle croissant de l'immunité dans la maîtrise de la dissémination tumorale et ouvrent la voie à une révision des pratiques actuelles.

Le profil de tolérance reste conforme à ce que l'on connaît déjà des inhibiteurs de PD1, sans surtoxicité inattendue. Cette relative sécurité d'emploi est un argument fort en faveur d'une adoption rapide de cette séquence thérapeutique. Néanmoins, des questions essentielles demeurent. On ne sait pas précisément quel est le taux de progression tumorale durant la phase préopératoire, ce qui pourrait avoir un impact sur la résécabilité finale. De plus, le devenir des patients du bras standard reste flou : tous ont-ils eu accès à un anti-PD1 au moment de la rechute ? Cette incertitude est déterminante pour interpréter l'ampleur réelle du bénéfice observé. Malgré ces réserves, l'essai s'impose comme une étape décisive et amorce probablement un changement de paradigme thérapeutique.

**Vaccination personnalisée : l'ère des néo-antigènes s'ouvre.** La présentation de l'essai TG4050 illustre concrètement l'entrée dans une nouvelle ère : celle de l'immunothérapie véritablement personnalisée. Ce vaccin thérapeutique est élaboré à partir du séquençage complet de la tumeur réséquée de chaque patient. Un algorithme identifie ensuite une trentaine de néo-antigènes spécifiques, présentés via CMH I et II, qui servent de base à la synthèse d'un vaccin individualisé. L'objectif est de stimuler une réponse immunitaire T cytotoxique ciblée, capable d'éliminer les cellules tumorales résiduelles et de prévenir les rechutes.

Les résultats préliminaires semblent intéressants : chez 33 patients inclus, la tolérance a été excellente, limitée à des réactions locales ou des symptômes pseudo-grippaux attendus. Mais surtout, après 30 mois de suivi, aucune rechute n'a été observée dans le bras expérimental, alors que le risque était particulièrement élevé (stades avancés, effraction capsulaire fréquente). Des analyses immunologiques ont confirmé l'induction de clones T CD8+ spécifiques et leur persistance plus d'un an après la fin du traitement. Cette durabilité de la réponse suggère un effet mémoire particulièrement intéressant. Bien que le faible effectif et le suivi encore limité imposent la prudence, l'enthousiasme est palpable. Un essai de phase III est déjà en discussion et pourrait, s'il confirme ces signaux, introduire une nouvelle génération de traitements individualisés dans les cancers ORL.

### 2. CETEC localement avancés non opérables

**Immunothérapie et radiothérapie : une efficacité différenciée mais réelle ?** L'essai KEYNOTE-412 avait initialement déçu en n'atteignant pas son objectif principal lors de la première analyse. Cependant, l'actualisation présentée cette année, avec plus de 6 ans de recul, semble intéressante. La courbe de survie sans événement continue de se séparer progressivement en faveur du bras pembrolizumab associé à la chimioradiothérapie concomitante. À 5 ans, l'EFS est de 54,7 % contre 47,2 %, soit un hazard ratio de 0,79. L'effet est particulièrement marqué dans les tumeurs avec CPS  $\geq 20$ , avec également une tendance favorable en survie globale. Ce bénéfice apparaît surtout sur la réduction des métastases à distance plutôt que sur le contrôle loco-régional, ce qui rejoint les observations d'autres essais d'immunothérapie en situation localisée. Pour les cliniciens, le message est double : d'une part, l'association immunothérapie-CRT peut avoir un effet retardé qui se révèle seulement après plusieurs années de suivi ; d'autre part, le choix des patients semble crucial, les bénéfices étant plus nets dans les sous-groupes biomarqueurs-positifs. Même si ces données ne modifient pas encore les recommandations, elles fournissent des arguments solides pour explorer de nouvelles combinaisons et optimisations des séquences thérapeutiques.

### 3. CETEC Récurrents/Métastatiques

#### **La promesse des combinaisons ciblées et immuno ?**

Dans les CETEC récidivants ou métastatiques, l'immunothérapie seule a déjà prouvé son efficacité, mais les résultats restent hétérogènes. Cette année, plusieurs études mettent en avant des stratégies combinant immunothérapie et anticorps bispécifiques, permettant de s'affranchir de la chimiothérapie classique. L'association ficeratusp-alfa + pembrolizumab illustre bien cette dynamique. Ficeratusp-alfa est un anticorps bispécifique ciblant simultanément EGFR et TGF $\beta$ , deux voies clés dans les cancers HPV-négatifs. Les résultats sont remarquables : un taux de réponse objective de 54 %, dont 21 % de réponses complètes, une survie sans progression médiane de 9,9 mois et une survie globale médiane de 21,3 mois. Le profil de tolérance est favorable, limité à des toxicités cutanées ou électrolytiques de bas grade. Dans la même veine, petosemtamab (MCLA-158) + pembrolizumab, ciblant EGFR et LGR5 (voie Wnt), obtient un taux de réponse objective de 63 % avec 14 % de réponses complètes. Les réponses sont profondes et durables, même si les réactions liées à la perfusion sont fréquentes lors de la première administration. Deux essais de phase III sont déjà lancés, comparant ces combinaisons au pembrolizumab seul en première ligne et à des standards en deuxième ligne. Ces développements laissent entrevoir un futur proche où les combinaisons ciblées + immuno remplaceront progressivement les designs intégrant la chimiothérapie.

### 4. Autres avancées dans les tumeurs ORL et cutanées

Au-delà des CETEC, plusieurs résultats marquants concernent d'autres localisations. Dans les carcinomes cutanés épidermoïdes à haut risque, l'essai adjuvant comparant cemiplimab à un placebo démontre une différence majeure en survie sans récidive à 3 ans (83,1 % vs 60,4 % ; HR 0,32). Ce bénéfice est observé quels que soient les sous-groupes, renforçant la robustesse du signal. Si la survie globale confirme cette tendance, un changement de pratique majeur est attendu à court terme.

Dans les cancers thyroïdiens anaplasiques BRAF-V600E,

pathologie jusque-là associée à une médiane de survie inférieure à un an, l'association néoadjuvante pembrolizumab + dabrafenib + trametinib obtient 72 % de réponses radiologiques et permet une chirurgie complète chez près des trois quarts des patients. Ces résultats, bien que préliminaires, ouvrent des perspectives inespérées pour une maladie considérée comme incurable.

Les tumeurs des glandes salivaires bénéficient également d'avancées notables. L'ADC anti-HER2 SHR-A1811 montre un contrôle de la maladie chez 100 % des patients, qu'ils soient Her2+ ou Her2-low, avec des réponses durables et une tolérance gérable. Par ailleurs, chez les patients avec tumeurs salivaires exprimant le récepteur des androgènes, l'association darolutamide + gosériteline (essai DISCOVARY, Japon) affiche un taux de réponse de 45 % et une survie sans progression médiane de 13 mois, ouvrant une nouvelle voie thérapeutique pour ces cancers rares et difficiles à traiter.

#### **Association Corasso et enquête sur l'errance diagnostique**

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

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

#### **Errance diagnostique en cancérologie ORL : une enquête inédite portée par Corasso**

L'errance diagnostique est une réalité trop souvent vécue par les patients atteints de cancers de la tête et du cou. Avant qu'un diagnostic ne soit posé, beaucoup traversent une succession de consultations, d'examens parfois inutiles, et de fausses pistes, avec pour conséquence des retards de prise en charge et une aggravation des symptômes. Lors de la réunion conjointe du GORTEC et de l'IGORL, en juin 2025, l'association de patients Corasso a présenté un projet ambitieux : mesurer de manière systématique l'ampleur de ce phénomène, en analyser les déterminants et en documenter l'impact sur le parcours de soins et la qualité de vie.

La présentation a débuté par des récits témoignant de délais de plusieurs mois – parfois même plusieurs années – avant que le diagnostic de cancer ORL ne soit posé. Douleurs persistantes prises pour des morsures bénignes, perte de poids inexplicable, accouphènes violents, plaies chroniques, ou encore troubles neurologiques et rhinites banalisées, etc. Autant de signaux qui auraient dû alerter plus tôt, mais qui ont été attribués à tort à d'autres pathologies. Ces histoires personnelles illustrent la diversité des situations d'errance. Derrière ces délais se cachent non seulement une perte de chances thérapeutiques, mais aussi une souffrance accrue pour les patients et leurs proches.

Selon les premières estimations de Corasso, environ 70 % des cancers ORL seraient diagnostiqués tardivement, souvent après des parcours de soins complexes et décousus. Les causes sont multiples : banalisation des symptômes, méconnaissance des signes d'alerte par les professionnels de premier recours, difficultés d'accès aux spécialistes, examens initiaux faussement rassurants, ou encore préjugés liés à l'âge, aux habitudes de vie ou à l'absence de facteurs de risque classiques. L'impact de cette errance dépasse largement le seul retard au diagnostic. Elle conditionne la sévérité des traitements ultérieurs (chirurgies mutilantes, radiothérapies lourdes, poly-chimiothérapies), complique la réhabilitation fonctionnelle et accentue les séquelles. Elle affecte également la qualité de vie des patients et de leurs aidants, sur les plans physique, psychologique et social. Documenter et comprendre ces conséquences est l'objectif central du projet. À l'initiative de Corasso, et avec le soutien des professionnels

de santé et des chercheurs, un questionnaire national a été coconstruit avec les patients. Il explore l'ensemble du parcours : conditions de vie (géographie, niveau socio-économique, hygiène), étapes diagnostiques, traitements reçus, soins de support, séquelles et qualité de vie, mais aussi place et vécu des aidants. Les données seront pseudo-anonymisées et centralisées dans une banque sécurisée, enrichies ultérieurement par des données de santé issues du SNDS, et analysées par des équipes scientifiques avec l'appui de l'INSERM et du Health Data Hub.

Corasso souhaite ainsi identifier les leviers d'amélioration à toutes les étapes du parcours, du diagnostic jusqu'à la réhabilitation. L'objectif est double : crédibiliser les messages de sensibilisation de l'association et renforcer son plaidoyer auprès des décideurs, tout en fournissant à la communauté scientifique et médicale une base de données unique sur ce sujet encore peu exploré.

Corasso invite les professionnels de santé, associations et établissements à diffuser l'information, à relayer le questionnaire, à accueillir les bénévoles dans leurs structures, et à s'impliquer à plus long terme dans des groupes de travail pour transformer les résultats en recommandations opérationnelles.

#### **Board Early Assets**

Un Board composé de différents experts de la cancérologie ORL a été créé afin d'étudier les différentes opportunités d'essais industriels avec des molécules innovantes. Ce board est notamment composé de : Esma Saada, Jean Bourhis, Mickaël Burgy, Florian Clatot, Amaury Daste, Caroline Even, Ariane Lapierre, Christophe Le Tourneau, Sylvain Morinière, Yoann Pointreau, Yungan Tao, et Aurore Vozy. Divers contacts et projets ont déjà été créés que ce soit avec des leaders pharmaceutiques européens, américains, mais également asiatiques. L'objectif est de créer une interface créative avec les pharmas pour initier des projets cliniques. Ce board n'est évidemment pas fermé et toutes les bonnes volontés sont les bienvenues.

#### **REFCOR 2025-2030 : consolider et étendre l'expertise française sur les cancers ORL rares**

Créé en 2009 sous l'impulsion de l'INCa, le Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares (REFCOR) est devenu en 15 ans un pilier incontournable de la prise en charge de pathologies méconnues et complexes. Avec plus de 13 500 patients enregistrés dans sa base nationale au 31 décembre 2024, il représente aujourd'hui une ressource unique en Europe pour le suivi, la recherche et l'amélioration de la qualité des soins.

À l'occasion de la réunion intergroupe ORL de juin 2025, les coordinateurs du REFCOR ont présenté la feuille de route 2025-2030. Objectif : renforcer encore l'expertise, élargir le périmètre aux nouvelles entités et optimiser la diffusion des bonnes pratiques dans tout le territoire français et au-delà.

#### **Un réseau structuré et multidisciplinaire**

Le REFCOR repose sur une organisation solide : 27 centres experts en France métropolitaine et outre-mer (Antilles, Guyane, Réunion, Mayotte, Polynésie, Nouvelle-Calédonie). Une gouvernance partagée entre chirurgiens ORL, oncologues médicaux, radiothérapeutes, pathologistes et associations de patients (notamment Corasso). Une double structure anatomo-clinique (REFCOR) et anatomo-pathologique (REFCORpath), garantissant la qualité diagnostique et la cohérence des prises en charge. Les RCP nationales bi-mensuelles constituent le cœur de l'activité : chaque dossier est discuté de manière collégiale, sur la base d'imageries, de comptes rendus opératoires et de lames numérisées. Cette organisation permet de compenser la rareté des cas et d'assurer un niveau d'expertise homogène dans tout le pays.

#### **Une production scientifique et normative majeure**

Depuis 2009, le REFCOR a produit :

- des recommandations nationales pour les cancers des sinus, des glandes salivaires, de l'oreille et autres tumeurs ORL rares (dernière mise à jour en 2022) ;
- une contribution active aux guidelines européennes ESMO-EURACAN (sinonasal 2024, salivaires 2022-23) ;

- une base de données nationale, validée par la CNIL et enrichie régulièrement, qui sert de support à de nombreuses études rétrospectives et prospectives (plus de 50 publications internationales sur les 3 dernières années).

Au-delà de l'épidémiologie, la base intègre désormais des données de séquençage NGs, permettant de mieux caractériser les profils moléculaires et d'orienter la recherche translationnelle.

#### Formation et diffusion de l'expertise

Le REFCOR s'investit également dans la formation :

- masterclass, congrès, enseignements universitaires destinés aux internes et aux seniors ;
- développement d'outils de télépathologie (plateforme Tribun Healthcare) et de relectures centralisées pour sécuriser les diagnostics ;
- intégration progressive des jeunes pathologistes et cliniciens pour garantir le renouvellement de l'expertise ;
- cette dimension pédagogique et collaborative est essentielle pour homogénéiser la prise en charge des cancers rares sur l'ensemble du territoire.

#### Perspectives 2025-2030 : élargir et renforcer

La feuille de route pour les cinq prochaines années prévoit :

- extension du périmètre aux cancers nasopharyngés rares, aux tumeurs liées à SWI/SNF et SNUC, avec le développement de classifyeurs méthylomiques en partenariat européen (Capper, Berlin) ;
- renforcement du maillage territorial, avec la mise en place d'outils de RCP virtuelles (ROFIM) et l'appui de data managers dédiés ;
- amélioration des inclusions en base nationale, notamment en sensibilisant le secteur privé et les chirurgiens maxillo-faciaux ;
- développement de projets collaboratifs internationaux via EURACAN, EUSICA, INSICA-Brain et l'IRCI, avec un accent sur les approches omiques et translationnelles (projet REFCORomics, SPELCASTER) ;
- implication renforcée des patients dans la recherche et les orientations stratégiques, à travers Corasso et de nouvelles associations partenaires (SMARCB1 Hope).

#### Conclusion : un modèle français exportable

Le REFCOR illustre la capacité d'un réseau national à transformer la prise en charge de maladies rares grâce à la structuration, la collégialité et l'indépendance académique. Le modèle est désormais reconnu au niveau international et pourrait inspirer d'autres disciplines. La période 2025-2030 sera celle de la consolidation, de l'ouverture vers l'Europe et du passage à une véritable médecine de précision pour les cancers ORL rares.

#### Young GORTEC : dynamique et perspectives

Le groupe Young GORTEC poursuit son développement avec une implication croissante des jeunes oncologues, chirurgiens et chercheurs dans la vie scientifique et clinique du GORTEC. Lors de la réunion annuelle de Bordeaux (juin 2025), un point d'étape a permis de dresser le bilan des actions et de présenter les perspectives pour 2026.

Un premier axe fort concerne la **formation**. Le rendez-vous « Défis ORL », un événement organisé par MERCK avec le Young GORTEC, des 27-28 novembre 2025 à Paris s'annonce comme un temps fort, centré sur des cas cliniques interactifs en pluridisciplinarité, réunissant oncologues médicaux et radiothérapeutes, ainsi que chirurgiens ORL. L'initiative rencontre un réel succès, avec un nombre d'inscriptions supérieur aux places disponibles. Parallèlement, les sessions post-congrès (ESTRO, ESMO) sont devenues incontournables, permettant de partager et d'analyser les actualités scientifiques dans une approche didactique. Une attention particulière est également portée aux formations complémentaires, comme la mise en place d'un module dédié à la nasofibroscopie, à la suite d'une enquête nationale qui en a souligné l'intérêt.

Le second pilier est celui des **financements et bourses**. Plusieurs opportunités sont ouvertes : les travel grants pour assister aux réunions du GORTEC, les bourses pour le Diplôme Universitaire de radiothérapie ORL, ainsi que les appels à candidature pour des formations à la recherche (notamment via le programme MCCR). L'édition bordelaise de 2025 a marqué une étape, avec pour la première fois plus de candidats que de places disponibles, soulignant l'attractivité croissante de ces dispositifs.

Enfin, la **recherche** constitue un moteur essentiel. En 2025-2026, quatre bases de données sont en cours de développement, explorant des thématiques variées : toxicités (ostéoradionécrose, immunothérapie), extrêmes d'âge (patients jeunes et âgés). L'implication des jeunes investigateurs est favorisée par des appels à candidature ciblés, leur permettant de rejoindre les grandes études du groupe. L'année a aussi été marquée par la mise en avant des premiers projets publiés issus du Young GORTEC.

#### Le Prix Young GORTEC

Le Prix Young GORTEC a confirmé la vitalité de cette jeune génération : douze candidatures ont été retenues par le jury pluridisciplinaire, et trois projets particulièrement remarqués ont été distingués – ceux d'Alizée Simon (Nancy) sur la prise en charge de la rechute métastatique (3<sup>e</sup>), d'Alice Blache (Amiens) sur la toxicité après radiothérapie en cas de lambeau (2<sup>e</sup>), et de Rafik Nebbache (Paris) sur l'influence de l'âge dans le fractionnement de la radiothérapie (1<sup>er</sup> prix). Un grand bravo à tous les participants. Ci-après les abstracts de ces 3 premières places, les autres abstracts seront publiés dans le prochain numéro du GORTEC.

## The Influence of Age on Efficacy of Altered Fractionation of Radiotherapy in Patients with Head and Neck squamous Cell Carcinoma Treated by Radiotherapy: A Reanalysis of the Individual Patient Data meta-analysis MARCH

**Background:** Head and neck cancers, affecting over 500,000 people annually worldwide, have a significant impact, especially in France. Normofractionated radiotherapy is one of the standard treatments for locally advanced stages of head and neck cancer. Multiple randomized trials have explored the benefits of altered radiotherapy fractionation; these studies were incorporated into the Meta-analysis of Radiotherapy in Head and Neck Carcinomas (MARCH), which demonstrated that altered fractionation improves overall survival and progression-free survival. However, the benefit of these treatments decreases with age, particularly in patients over 70. This study aims to analyze the impact of age on treatment efficacy and to identify potential causes for this reduced effectiveness.

**Methods:** Data from each trial included in the MARCH meta-analysis were studied, focusing on four different age categories: under 50, 50-59, 60-69, and 70 years and older. For the overall population and each subgroup, analyses of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), early death, different types of relapse, and cancer and non-cancer mortality were conducted using Cox proportional hazards models and competing risk models. Logistic regression and landmark analyses were used to assess the impact of treatment completion on survival outcomes. Treatment tolerance was also analyzed. All analyses were performed on an intention-to-treat (ITT) basis, with p-values less than 0.05 considered significant and less than 0.10 for interaction and trend tests, with 95% confidence intervals (CIs) provided for all estimates. The analyses were conducted using R Studio.

**Findings:** The analysis of 11,794 patients from the MARCH meta-analysis revealed a trend indicating that the survival benefits of altered

fractionation radiotherapy (AF) decreased with age ( $p$  for trend = 0.064 for OS and 0.016 for PFS). While AF significantly improved overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients under 50 years (OS HR 0.83, 95% CI: 0.74-0.93; PFS HR 0.79, 95% CI: 0.71-0.88), this benefit diminished with increasing age, with no significant advantage seen in those 70 years and older (OS HR 0.98, 95% CI: 0.88-1.07; PFS HR 0.97, 95% CI: 0.88-1.07). Initial patient characteristics showed that older patients had worse performance status and were more likely to have hypopharyngeal and laryngeal cancers. Loco-regional control also declined with increasing age, which appears to be a key factor in the increased cancer-related mortality observed in older patients. Additionally, early mortality was higher with AF, especially in the 70 and older age group (HR 1.77, 95% CI: 1.19-2.67). Treatment non-completion was more common with AF and was linked to poorer survival outcomes, with a significant trend indicating that this difference increased with age. Landmark analyses of treatment compliance showed no significant interaction and no significant results in older patients, with the previously observed trend of decreasing AF RT effectiveness on OS with increasing age disappearing when adjusting for treatment completion/non-completion. Although tolerance data were limited, no significant age-related differences were found in severe mucositis and dermatitis.

**Interpretation:** The benefits of AF radiotherapy in improving survival decrease with age, primarily due to a decrease benefit in cancer-related mortality and loco-regional progression. Early mortality also increases with age in the AF group. Treatment non-completion is globally more common with AF and it increased with age and affects outcomes. After adjusting for non-completion, the trend with age is no longer evident in OS and PFS.



Rafik NEBBACHE (Paris)  
rafik.nebbache@gustaveroussy.fr

### Profils de rechute et toxicité après reconstruction chirurgicale avec lambeau et radiothérapie dans les cancers de cavité buccale ; une étude multicentrique ambispective

**Introduction :** la chirurgie reconstructrice avec lambeau est devenue un des standards dans le traitement des cancers localement avancés de la cavité buccale suivie de radiothérapie post opératoire. L'impact de celle-ci sur les lambeaux est peu décrit dans la littérature. L'objectif était d'évaluer les profils de récidive ainsi que les toxicités.

**Matériaux et méthodes :** nous avons mené une étude ambispective multicentrique entre 2018 et 2023 sur des patients ayant un cancer de cavité buccale et une radiothérapie post-opératoire. Des analyses uni- et multivariées ont été utilisées pour estimer les facteurs pronostiques associées à l'incidence cumulée des rechutes locorégionales, à distance et sur la survie globale.

**Résultats :** 247 patients ont été inclus parmi eux 73,7 % étaient pT3-T4 avec 77,8 % de lambeaux libres et 14,2 % de lambeaux pédiculés. Les lambeaux n'étaient jamais délinéés sur les scanners de planification. La durée médiane du suivi pour les patients était de 36,8 mois. 42 (17 %) patients avaient des marges tissulaires envahies, aucune corrélation n'a été trouvé entre les marges envahies, le stade ou le type de lambeau. Trente-neuf patients (15,8 %) ont eu une récidive locale avec une médiane de 8,2 mois. Les récidives locales restaient plus élevées chez les patients avec des marges envahies que saines (28,6 % vs 9,3 %,  $p$ <0,004). La survie globale et le taux d'incidence cumulée de récidive locorégionale à 2 ans était de 74,3 % et de 17,8 %. L'analyse des récidives sur les scanners de planification a été compromise du aux modifications de lambeaux au cours du temps limitant ainsi l'analyse des profils de rechutes. Sur notre sous-groupe de récidives locorégionales (14/70), 5 ont eu lieu à la jonction entre les tissus mou et le lambeau avec une atteinte mineure du lambeau dans deux cas, tandis que toutes les autres rechutes se sont produites en dehors du lambeau.

**Conclusion :** les marges impliquées sont restées présentes chez  $\geq 10$  % des patients, corrélées avec un risque accru de rechute locale. Lors de l'analyse en sous-groupe, aucune des rechutes ne provenait du lambeau. Des recherches plus approfondies sur la segmentation des lambeaux et l'optimisation de la planification sont nécessaires.



Alice BLACHE (Amiens)  
blachealice3@gmail.com

### First-line therapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective, multicenter, real-world study

**Background:** In Europe, pembrolizumab with or without chemotherapy is the recommended first-line treatment for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC), with a Combined Positive Score (CPS)  $\geq 1$ . In France, the TPEx regimen is preferred for CPS  $\leq 1$ . These regimens were studied in selected populations, which may not reflect real-world patients who often present multiple comorbidities.

**Methods:** We reviewed all R/M HNSCC cases treated with first-line regimens between January 1, 2021, and December 31, 2023, in Nancy (Institut de Cancérologie de Lorraine) and Lille (Centre Oscar Lambret). Data on patient history, treatments, survival, response, and safety were collected. **Results:** The analysis included 290 patients; 19% received pembrolizumab alone, 28% received pembrolizumab with chemotherapy, 19% received TPEx, and 20% received adapted regimens. Median progression free survival was 2.9 months for pembrolizumab, 5.9 for pembrolizumab with chemotherapy, 5.7 for TPEx and 4. for adapted regimens. Median overall survival was 12.2 months for pembrolizumab, 16.1 for pembrolizumab with chemotherapy, 11.9 for TPEx and 8 for adapted regimens. Toxicity was similar for TPEx (59% of adverse events of grade 3 or worse) and pembrolizumab with chemotherapy (56%), whereas pembrolizumab alone had a better safety profile (20%).

**Conclusion:** This retrospective multicenter study reflects real-world first-line therapy for R/M HNSCC in two French cancer institutes. Pembrolizumab combined with chemotherapy is the preferred treatment option. PFS and OS differed significantly between groups, with pembrolizumab combined with chemotherapy and TPEx showing better outcomes. Pembrolizumab alone is safer than TPEx and immunochemotherapy.



Alizée SIMON (Nancy)  
a.simon@nancy.unicancer.fr

Depuis plus de deux décennies, la prise en charge standard des cancers épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou réséqués à haut risque repose sur l'association radiothérapie et cisplatine adjuvant. Si ce design a permis des progrès indéniables, près de 40 à 45 % des patients rechutent malgré tout, illustrant un besoin thérapeutique non couvert majeur. L'étude NIVO-POST-OP (GORTEC 2018-01), présentée à l'ASCO 2025 par le Pr Jean Bourhis au nom du GORTEC et de ses partenaires européens, vient démontrer qu'un nouvel agent peut améliorer significativement ce standard établi.

## Un rationnel solide pour tester l'immunothérapie en adjuvant

Les inhibiteurs de PD-1 ont bouleversé la prise en charge des formes métastatiques ou récidivantes des CETEC. Leur efficacité, durable chez un sous-groupe de patients, a transformé cette situation longtemps désespérée. Restait à savoir si ces molécules pouvaient également apporter un bénéfice dans les formes localement avancées, au stade post-opératoire, lorsque le risque de rechute est particulièrement élevé.

Les patients éligibles à NIVO-POST-OP présentaient tous des facteurs histopathologiques de mauvais pronostic (extension extra-capsulaire, marges envahies ou proches, atteinte ganglionnaire massive, invasions péri-neurales multiples). Ces caractéristiques, bien connues des cliniciens, justifient l'intensité du traitement standard mais laissent persister un risque important de récidive loco-régionale et métastatique. L'hypothèse était que l'ajout du nivolumab au design habituel (cisplatine + radiothérapie) renforcerait le contrôle de la maladie et réduirait la proportion de rechutes précoces.

## Un essai international ambitieux et rigoureux

L'essai de phase III, promu par le GORTEC, a inclus 680 patients entre 2018 et 2024, répartis en deux bras :

- bras contrôle : radiochimiothérapie adjuvante standard (cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines + IMRT 66 Gy) ;
- bras expérimental : même traitement associé à du nivolumab (dose initiale, puis 3 cycles concomitants, suivis d'un entretien toutes les 4 semaines).

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie (DFS). L'analyse a été réalisée après une médiane de suivi de 30,3 mois, lorsque le seuil d'événements a été atteint.

## Des résultats positifs et attendus avec impatience

Les résultats sont clairs : le bras nivolumab + CRT affiche une

DFS à 3 ans de 63,1 % contre 52,5 % dans le bras contrôle, soit une réduction relative de 24 % du risque de rechute (HR 0,76 ; IC95 % 0,60-0,98 ; p=0,034).

Le bénéfice est observé de façon homogène, indépendamment du statut PD-L1/CPS, confirmant que l'expression de ce biomarqueur n'est pas discriminante en situation adjuvante. Les courbes de survie globale (OS) tendent elles aussi en faveur du bras expérimental, mais l'analyse formelle n'a pas encore pu être conduite, faute d'un nombre suffisant de décès conformément au plan statistique. Si cette tendance se confirme avec un suivi prolongé, le nivolumab pourrait s'imposer non seulement comme un traitement améliorant la DFS, mais aussi la survie globale dans cette population à haut risque.

## Une tolérance globalement acceptable

Sur le plan de la tolérance, l'ajout du nivolumab induit une légère augmentation de la toxicité, mais sans majoration des décès liés au traitement. Les toxicités immuno-induites attendues (cutanées, endocrinien, digestives) sont restées globalement contrôlées. La compliance à la radiothérapie et au cisplatine n'a pas été compromise par l'adjonction de l'immunothérapie, ce qui est un point crucial pour la faisabilité en pratique.

Le rapport bénéfice-risque apparaît donc favorable, avec un gain en survie sans maladie significatif et une tolérance jugée acceptable. Ces résultats sont d'autant plus remarquables qu'aucun autre essai n'avait réussi jusqu'ici à améliorer le standard de soins adjuvant dans cette situation clinique.

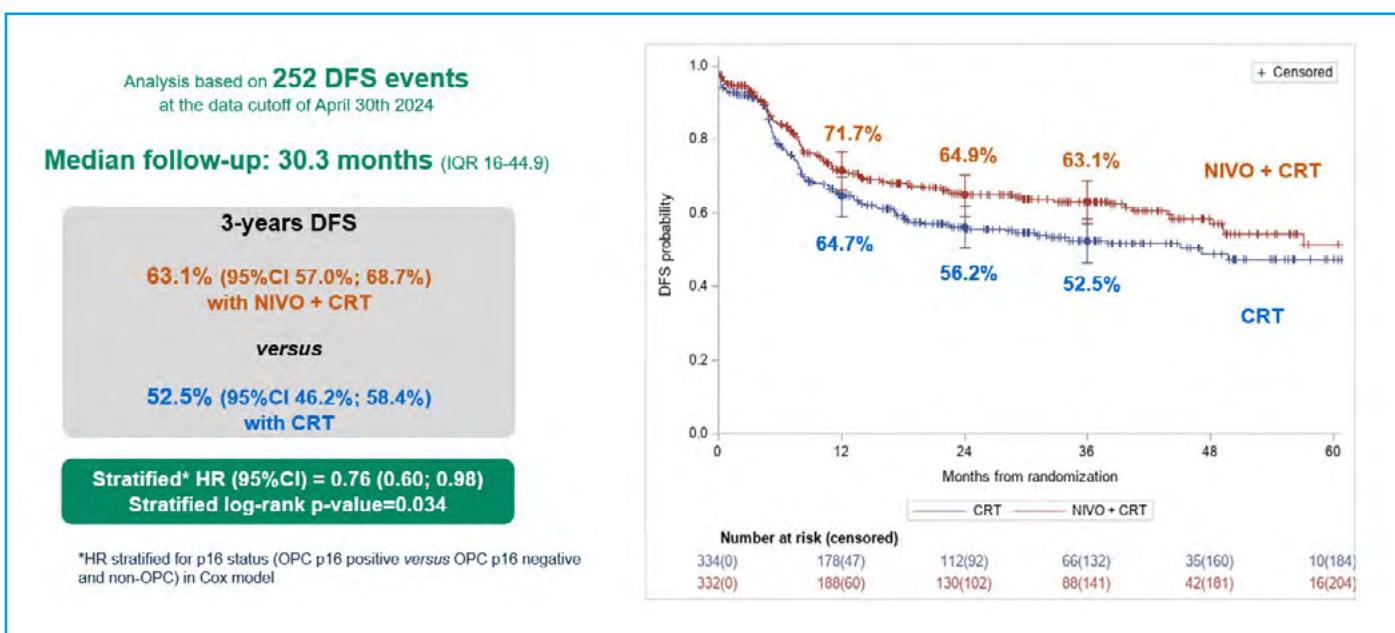
## Vers un nouveau standard thérapeutique ?

L'étude NIVO-POST-OP marque une étape historique : pour la première fois depuis plus de 20 ans, le standard thérapeutique en adjuvant après chirurgie pour les carcinomes épidermoïdes ORL à haut risque pourrait évoluer. L'intégration du nivolumab en routine clinique semble désormais une perspective réaliste, sous réserve de validation des données de survie globale et d'accès réglementaire.

## Conclusion : un jalon majeur pour la communauté ORL

Avec NIVO-POST-OP, le GORTEC et ses partenaires internationaux signent un essai de référence qui pourrait profondément transformer la pratique. Après les signaux positifs observés en péri-opératoire (KEYNOTE-689) et dans certaines combinaisons métastatiques, l'immunothérapie franchit une nouvelle étape : celle de l'adjuvant, dans une population où la survie est directement impactée par le risque élevé de rechute.

**Figure 1** : DFS, objectif principal de NIVO-POST-OP présenté à l'ASCO.



## SANTAL

FR. FERRAND  
J. THARIAT

Radiothérapie +/- cisplatine dans les tumeurs ORL rares.

Les tumeurs malignes des sinus et des glandes salivaires représentent un défi thérapeutique majeur en oncologie ORL. Leur rareté, leur hétérogénéité histologique et l'absence de consensus clair sur la place de la chimiothérapie compliquent la prise en charge et limitent la production de données robustes. C'est dans ce contexte que le GORTEC a lancé l'essai SANTAL (GORTEC 2016-02), premier essai randomisé de phase III dédié à ces localisations rares. Huit années d'inclusions ont été nécessaires pour constituer une cohorte d'ampleur inédite, désormais achevée en mars 2025. SANTAL est un essai de phase III, randomisé, international du REFCOR et de l'Intergroupe ORL, promu par le GORTEC, soutenu par l'INCa – IRCI (International Rare Cancer Initiative) et Corasso (association de patients) pour des tumeurs ORL "rares", les carcinomes (non épidermoïdes) des sinus et glandes salivaires.

En parallèle, des projets translationnels ambitieux, notamment REFCOROMICS et SPELCASTER, s'appuient sur cette cohorte pour explorer les signatures épigénétiques et multi-omiques de ces tumeurs, ouvrant la voie à une classification diagnostique et pronostique de nouvelle génération.

Conduit sous la coordination du Dr François-Régis Ferrand et du Pr Juliette Thariat, l'essai SANTAL compare la radiothérapie exclusive à la radiochimiothérapie concomitante par cisplatine dans les carcinomes des sinus et des glandes salivaires. L'objectif principal est d'augmenter la survie sans progression (SSP) à 2 ans, avec une hypothèse de gain absolu de 9 % et une puissance statistique de 80% (HR attendu : 0,7). L'inclusion a été longue – huit ans – mais le pari est tenu : 279 patients opérés ont été randomisés, auxquels s'ajoutent 23 patients non opérés traités dans un cadre parallèle. Cette base de données clinique constitue une ressource exceptionnelle, non seulement pour répondre à la question thérapeutique initiale, mais aussi pour alimenter

de nombreux projets ancillaires (biologie, imagerie, radiothérapie). Le suivi se poursuit, et l'analyse principale viendra déterminer si l'adjonction de la chimiothérapie apporte un bénéfice significatif. En attendant, l'effort collectif de recrutement et de centralisation des données (imageries préopératoires, DICOMs RT, comptes rendus opératoires et histologiques) est salué comme une réussite collaborative.

**REFCOROMICS et SPELCASTER**: l'apport de l'épigénétique et du multi-omique

Au-delà de la question thérapeutique, SANTAL sert de socle à des projets translationnels financés sur fonds académiques, en partenariat avec le réseau REFCOR (tumorothèque nationale) et plusieurs programmes européens.

REFCOROMICS vise à exploiter la richesse des données cliniques, anatomopathologiques, radiomiques et génétiques recueillies, pour identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs.

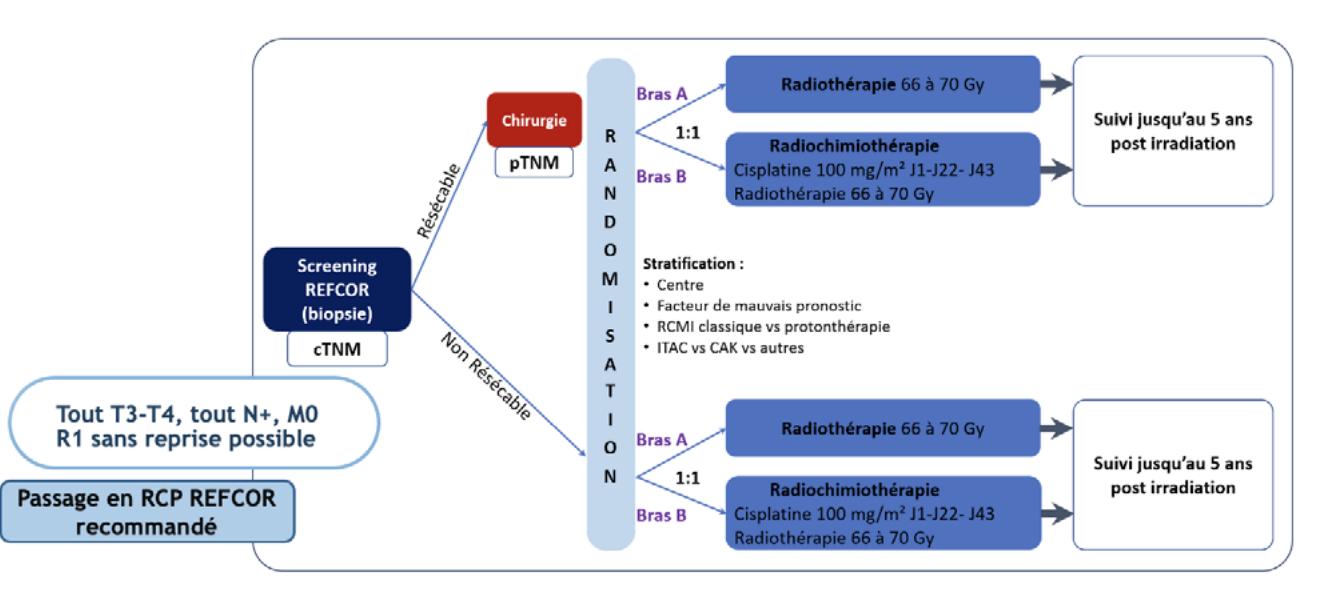
SPELCASTER (programme TRANSCAN3) se concentre sur l'épigénétique, avec la génération et l'analyse de données de méthylation sur les cohortes de SANTAL. L'objectif est d'élaborer un classifieur methylomique (inspiré des travaux de Capper et Jurmeister) capable de distinguer les sous-types tumoraux et de prédire leur évolution.

En combinant ces approches, l'ambition est de parvenir à une classification diagnostique et pronostique des tumeurs rares des sinus et des glandes salivaires, intégrant des dimensions cliniques, histologiques et moléculaires. Cette intégration pourrait transformer la manière dont ces cancers sont diagnostiqués et pris en charge, en sortant d'une approche empirique pour aller vers une véritable médecine de précision.

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

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

Figure 2 : design de l'essai SANTAL.



Michel LAPEYRE,  
Julian BIAU  
Oncologie Radiothérapie,  
Clermont-Ferrand

Contacts :  
julian.biau@clermont.  
unicancer.fr ;  
michel.lapeyre@  
clermont.unicancer.fr

## STEREO-POST-OP

M. LAPEYRE  
J. BIAU

### Radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire en alternative aux techniques conventionnelles.

L'étude GORTEC 2017-03-STEREO-POST-OP est une étude de phase 2 multicentrique nationale financée dans le cadre d'un PHRC. La promotion est assurée par le Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand. Les investigateurs principaux sont le Pr J. Biau et le Dr M. Lapeyre.

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

Dans cette étude, nous avons fait l'hypothèse que le profil de tolérance et d'efficacité d'une radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire dans les cancers localisés de la cavité buccale et de l'oropharynx avec marges à risque sera similaire à celui des autres techniques de radiothérapie, à savoir la curiethérapie ou RCMI normofractionnée. Les critères d'inclusion comprenaient toutes les indications d'irradiation du lit opératoire (R1, marges < 5 mm, marges incertaines ou estimées à

risque en RCP [engainements périnerveux, etc.]) sans indication d'irradiation des aires ganglionnaires. La radiothérapie stéréotaxique pourrait devenir la troisième option thérapeutique dans cette indication. Le design de l'étude est résumé ci-après.

Les 1<sup>ers</sup> résultats ont été abordés lors de cette réunion.

L'âge médian était de 63 ans. Il y avait 82 % de cavité buccale et 61 % de pT2. Le contrôle local à 1 et 2 ans était respectivement de 93 % et 92 %. La survie globale à 1 an était de 93 % et de 89 % à 2 ans. Sur les 10 décès survenus, 3 seulement étaient dus au cancer traité. Il n'y a eu aucune toxicité aiguë de grade ≥4. Il y a eu 85 % de mucite de grade 2-3 et 10 % de douleurs de grade 2-3. Il n'y a eu aucune toxicité tardive de grade 4-5.

L'analyse plus fine des toxicités tardives qui semblent limitées est en cours.

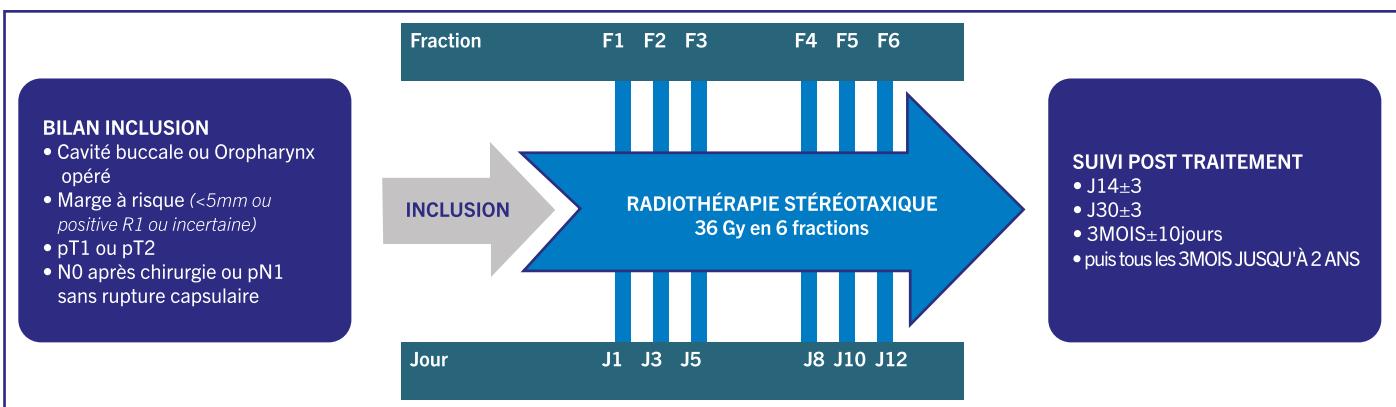


Figure 3 : design de l'essai STEREO-POST-OP.

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

Pierre BLANCHARD  
Département de radio-  
thérapie – Institut Gustave  
Roussy, Villejuif.  
Contact: pierre.  
blanchard@gustaveroussy.fr

Caroline EVEN  
Département d'onco-  
logie médicale- Institut  
Gustave Roussy, Villejuif  
Contact : caroline.even@  
gustaveroussy.fr

## IMMUNEBOOST

H. MIRGHANI  
P. BLANCHARD  
C.EVEN

### Nivolumab néoadjuvant avant radiochimiothérapie dans les HNSCC HPV+.

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

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

1) la tolérance (taux de patients pouvant recevoir les 2 perfusions de nivolumab à J1 et J15 +/-1j suivie d'une

RT-CT à J30 -3/+7j sans interruption de RT > 7j, avec une dose de RT > 95 % de la dose théorique et une dose de CT > 200mg/m<sup>2</sup>) ;  
2) la toxicité du nivolumab avant RT-CT ;  
3) d'améliorer les résultats oncologiques de ce groupe de patients à haut risque de rechute.

Cet essai comporte des études ancillaires fondées sur des échantillons biologiques (tumeur, sang et selles) prélevés séquentiellement (avant le début des traitements, après nivolumab (pour le groupe expérimental) puis à l'issue de la RT-CT). Ces études permettront de mieux caractériser les COP HPV-positifs ainsi que la réponse immune (locale et systémique). Elles permettront également d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse au nivolumab chez des

patients jamais traités.

Les principaux critères d'inclusions sont :

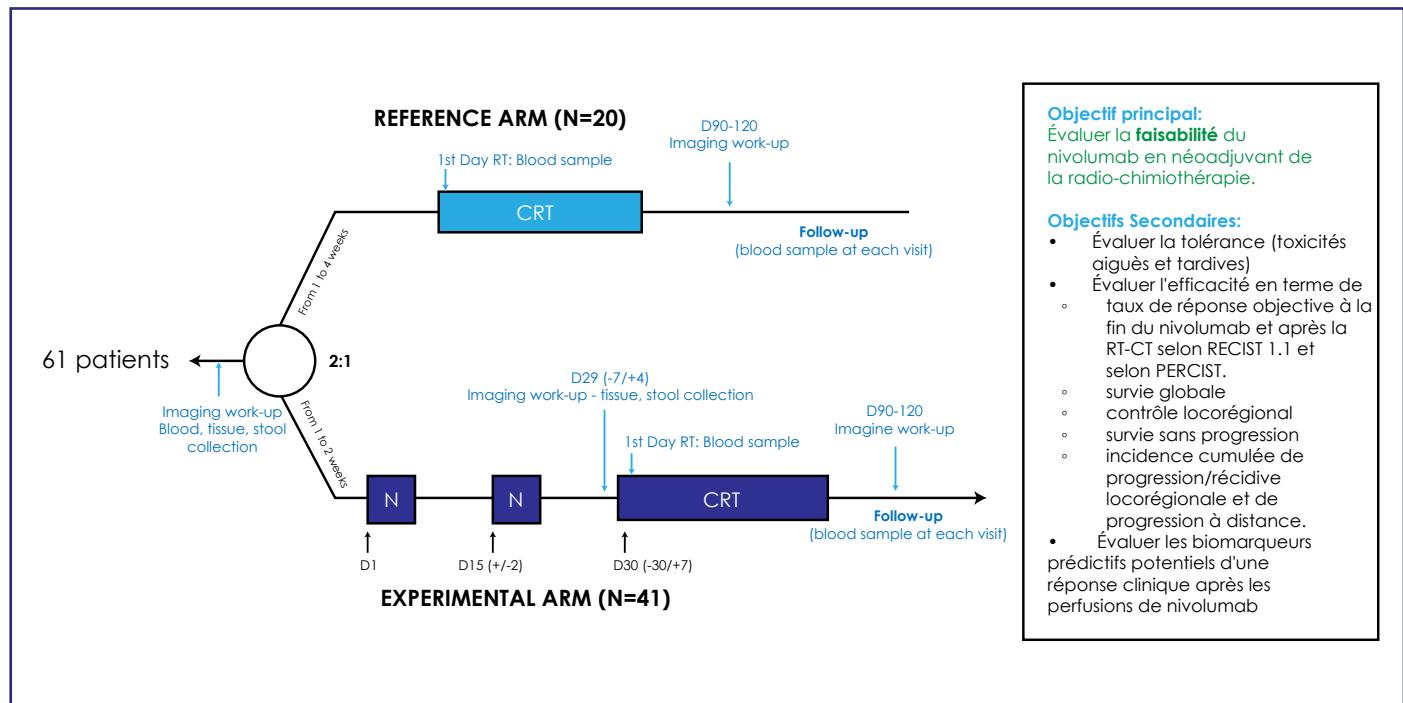
- COP p16-positif et ADN HPV-positif
- maladie très avancée (T4NxM0, TxN3M0 et TxN2M0\*) indépendamment du tabagisme
- maladie moins avancée T1-3N1M0 et T3N0M0 si tabagisme > 10 paquets-années (actif ou sevré).

Dans cette étude 61 patients atteints d'un COP HPV-induits à haut risque d'échec oncologique ont été recrutés, dans 11 centres en France. Ils ont été randomisés 2/1 (figure 4)

entre un groupe témoin (RT-CT d'emblée, n=20) et un groupe expérimental (2 perfusions de nivolumab avant RT-CT, n=41).

Concernant l'endpoint principal, celui-ci n'a pas été atteint puisque 4 patients (10 %) n'ont pas pu recevoir au moins 200 mg/m<sup>2</sup> de cisplatin dans le bras expérimental contre aucun dans le bras contrôle. Avec un suivi médian de 30.9 mois, il n'y avait aucune différence de PFS ou d'OS entre les 2 bras. Aucun patient n'a eu de toxicité aiguë de grade 4 ou 5 dans le bras contrôle, contre 6 grade 4 (14,6 %) et 1 grade 5 (2,4 %) dans le bras expérimental.

Figure 4 : design de l'essai IMMUNEBOOST.



**The median follow-up was 30.9 [IQR 25.1; 36.8]**

Nine patients had an event of PFS,

- in the control arm, 3 out of 20: all were metastatic relapses
- in the experimental arm, 6 out of 41: three relapses (one local, one metastatic and one metastatic+local) and three deaths not related to cancer progression

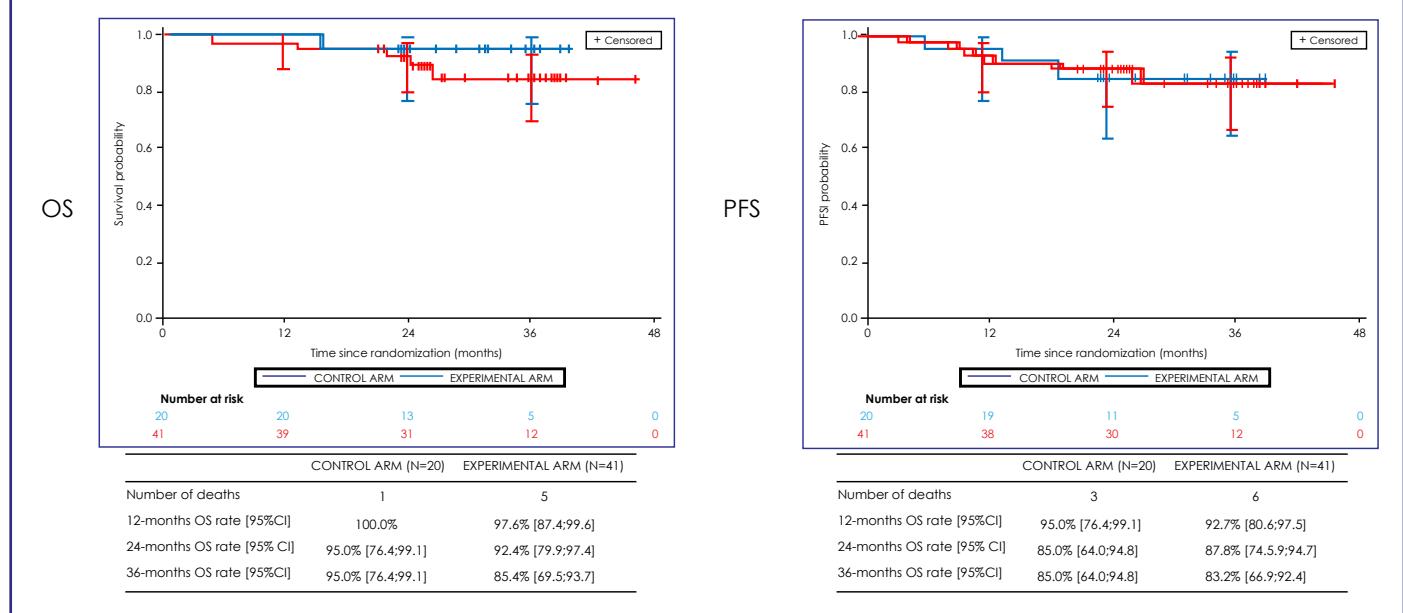


Figure 5 : PFS et OS dans l'étude IMMUNEBOOST.

**Yoann POINTREAU**  
Oncologie Radiothérapie  
ILC-Institut inter-  
régional de  
Cancérologie-Centre  
Jean Bernard Clinique  
Victor Hugo - Le Mans.  
Contact :  
[pointr\\_y@yahoo.fr](mailto:pointr_y@yahoo.fr)

**Frédéric ROLLAND**  
Oncologie Médicale.  
Institut de Cancérologie  
de l'Ouest /  
Gauduchéau Nantes  
[Frederic.roland@icu.unicancer.fr](mailto:Frederic.roland@icu.unicancer.fr)

**Gilles CALAIS**  
Oncologie  
Radiothérapie.  
Service de radio-  
thérapie, Centre de  
Cancérologie Henry S.  
Kaplan - CHRU de Tours.  
[g.calais@chru-tours.fr](mailto:g.calais@chru-tours.fr)

**Olivier MALARD**  
Chirurgie Cervico-  
Faciale CHU Nantes.  
[olivier.malard@chu-nantes.fr](mailto:olivier.malard@chu-nantes.fr)

**Figure 6** : design de l'essai SALTORL.

## ÉTUDE SALTORL

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

### Préservation laryngée par infusion vs radiochimiothérapie d'emblée.

Après les résultats obtenus dans les essais GORTEC 2000-01 (PF versus TPF suivi de radiothérapie avec bénéfice en faveur du TPF) et TREMLIN (TPF suivi de radiothérapie potentialisée par Cisplatin versus erbitux, sans bénéfice en faveur d'un des deux bras), et sur la base des données du RTOG 91-11 (chimioradiothérapie concomitante versus PF suivi de radiothérapie versus radiothérapie seule – avec bénéfice en faveur du concomitant), l'intergroupe à lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTORL.

Il s'agit d'une étude challengeant les *Standard Of Care*, de phase III randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résécables, sans métastases à distance, sans autre cancer associé ni antérieur, non traité antérieurement, et éligible, en cas de traitement chirurgical, pour une (pharyngo)laryngectomie totale. Les patients peuvent avoir un âge entre 18 et 75 ans, un PS 0 ou 1.

L'objectif principal est la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne (incluant une vidéoscopie dynamique de la déglutition obligatoire), avec, pour la première fois un endpoint fonctionnel comme demandé dans les recommandations internationales incluant des questionnaires et idéalement une vidéoscopie de la déglutition (à la baseline, à 3 et 24 mois, et plus récemment également à 5 et 10 ans).

Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récidive, le contrôle locorégional, la survenue de

métastases à distance, le taux de préservation laryngée, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction, les toxicités aiguës et tardives, la faisabilité de la chirurgie de rattrapage, et la qualité de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne.

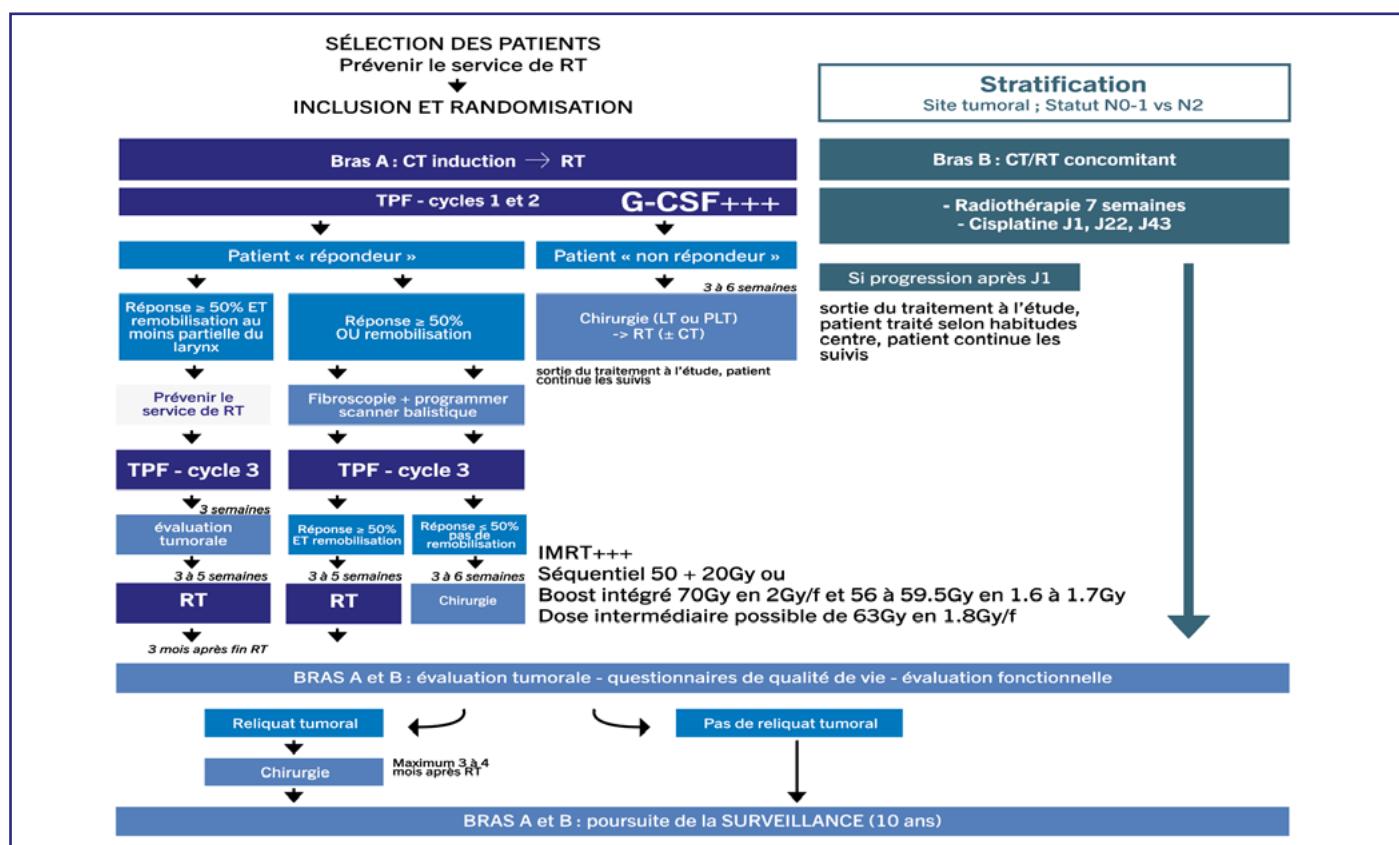
L'étude compare les bras standards ; celui de l'essai GORTEC 2000-01 avec 3 cycles de TPF (avec lénograstim systématique) suivis en cas de réponse objective – c'est-à-dire avec une réponse de plus de 50 % et une remobilisation au moins partielle (à noter que les patients seront évalués après 2 cycles afin d'anticiper la demande de scanner dosimétrique), d'une radiothérapie exclusive qui devra débuter dans les 3 à 5 semaines versus celui du RTOG 91-11 avec chimioradiothérapie concomitante associant le cisplatin à 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pour 3 cycles.

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

Le design est présenté **figure 6**.

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

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



## CURVE

A. BOZEC

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

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

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

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

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

Investigateur coordonnateur :  
Pr. Alexandre BOZEC

Chirurgie Oncologique cer-  
vico-faciale, Centre Antoine  
Lacassagne de Nice.  
alexandre.bozec@  
nice.unicancer.fr

Promoteur : UNICANCER

Cheffe de projet :  
Florence GARIC  
f-garic@unicancer.fr

## AdCC

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

## Utilisation d'ADC dans les CAK. Essai interrompu faute de résultats.

Les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK) de la tête et du cou représentent l'un des cancers les plus rares et les plus difficiles à traiter. Caractérisés par une évolution lente mais inexorable, avec un fort tropisme périnerveux et des rechutes métastatiques tardives, ils restent dépourvus de standard thérapeutique efficace en situation métastatique ou récidivante.

L'essai AdCC-OBT076 (phase 1b), conduit par le GORTEC et présenté à la réunion intergroupe de juin 2025, évaluait pour la première fois une stratégie combinant un anticorps expérimental ciblant CD205 (OBT076), administré seul ou suivi par l'anti-PD-1 balstilimab. Malgré un rationnel prometteur, l'étude a dû être interrompue prématûrement en raison d'une absence d'efficacité et d'un profil de tolérance préoccupant.

OBT076 est un anticorps conjugué ciblant CD205, exprimé sur certaines cellules immunitaires. Son mécanisme visait à favoriser une activation immunitaire indirecte, avec l'idée qu'un relais par le balstilimab (anti-PD-1) pourrait renforcer la réponse T cytotoxique. Le choix de cette combinaison s'appuyait sur des observations précliniques encourageantes, mais aucune donnée robuste n'existe encore en clinique dans les CAK.

L'objectif de l'essai était double : tester la tolérance d'OBT076, seul ou séquentiel avec balstilimab, et obtenir un signal d'efficacité mesurable (réponses objectives, contrôle de la maladie).

L'étude avait prévu d'inclure 38 patients ; finalement, 24 ont été inclus avant l'arrêt anticipé. Les inclusions

avaient commencé fin 2023 et s'étaient achevées en avril 2024. Dès les premiers mois, des mesures de sécurité urgentes ont été nécessaires : neutropénie fébrile et sepsis → réduction de la dose d'OBT076 de 3 à 2,5 mg/kg ; réactions à la perfusion → renforcement de la prémédication (méthylprednisolone). Malgré ces ajustements, la tolérance est restée problématique : parmi 23 patients traités, 354 effets indésirables (AEs) ont été rapportés, dont 334 liés au traitement (TEAEs). Plus de 50 événements de grade  $\geq 3$  ont concerné 20 patients, et un décès lié à une embolie pulmonaire a été jugé probablement imputable à OBT076.

De plus, sur le plan de l'efficacité, les résultats sont décevants :

- bras A (OBT076 seul) : 7 progressions, 4 stabilisations, aucun cas de réponse objective ;
- Bras B (OBT076 suivi de balstilimab) : 11 progressions (dont un décès avant évaluation), aucune réponse objective.

Au total, tous les patients ont interrompu le traitement prématûrement, le plus souvent pour progression ou toxicité. Devant l'absence de réponses objectives et la toxicité cumulée, le comité de surveillance (IDSMC) a recommandé en mai 2024 l'arrêt définitif de l'essai.

L'échec de cet essai souligne la difficulté à développer des thérapies efficaces dans l'AdCC, tumeur rare, hétérogène et souvent résistante aux approches conventionnelles. Si l'immunothérapie a révolutionné d'autres cancers ORL, elle n'a pas encore trouvé sa place dans les CAK.

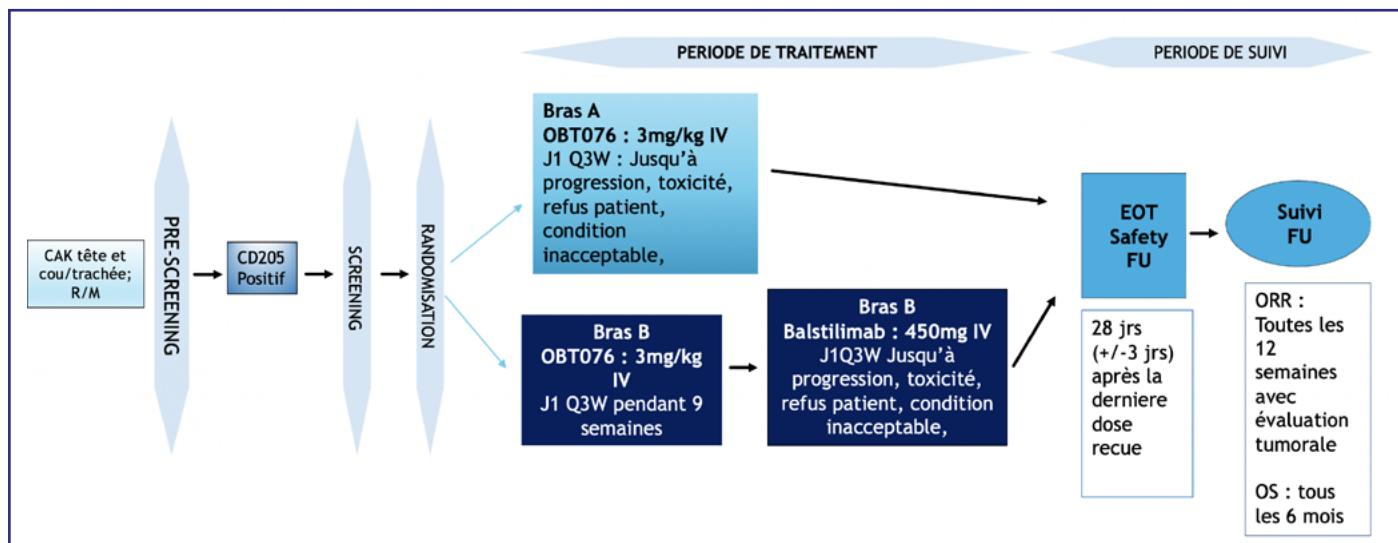


Figure 7 : design de l'étude AdCC.

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

J. FAYETTE

TPFm

#### Le TPF modifié en induction.

Étude de phase II randomisée non comparative, évaluant une chimiothérapie d'induction associant le cisplatin, le 5-Fluorouracile et le docétaxel à doses adaptées (TPFm) chez des patients avec un cancer épidermoïde ORL localement avancé. (figure 8)

Objectif principal évalué à la semaine 8

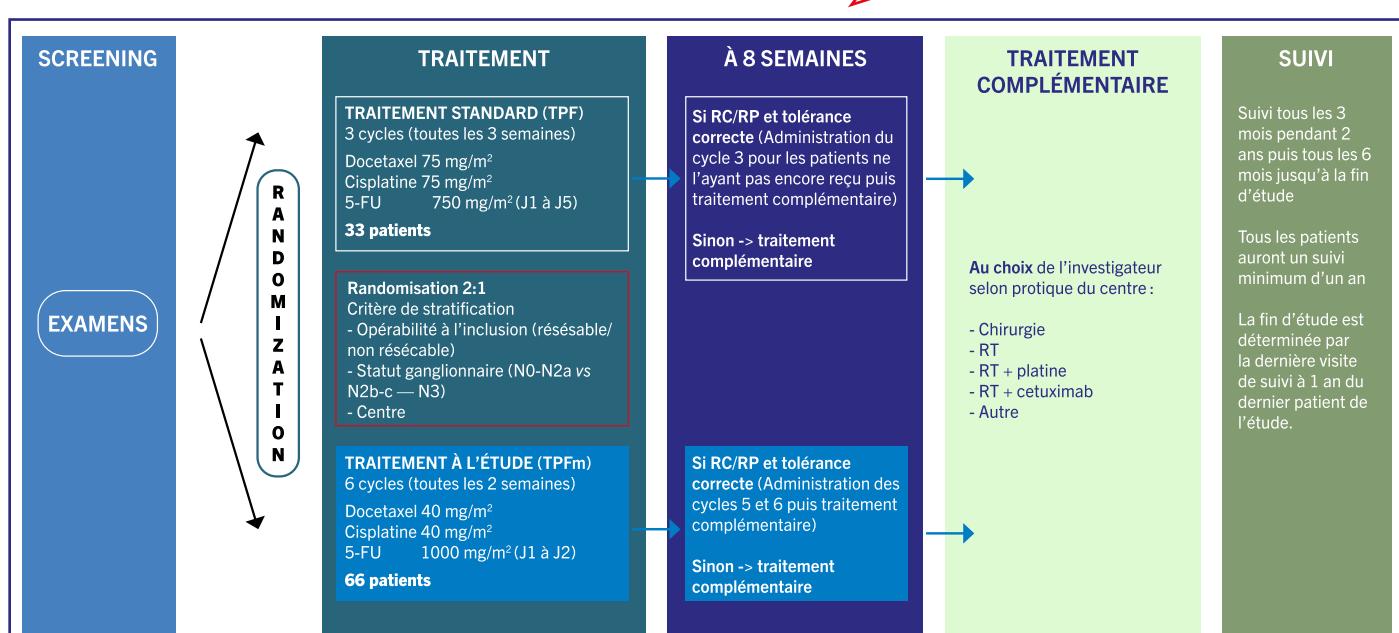


Figure 8 : design de l'étude TPFm.

**Population cible** : patient éligible au TPF et dont la RCP a recommandé une chimiothérapie d'induction.

**Objectif** : démontrer que TPFm est moins毒ique et aussi efficace que TPF.

**Critère de jugement principal** : le taux de patient en succès à 8 semaines  $\pm$  3 jours. Un scanner plus précoce supplémentaire est autorisé à 6 semaines pour organiser la suite du traitement, à la discrétion de l'investigateur.

→ Un succès est défini comme un patient en réponse objective complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1

et sans toxicité ayant entraîné le report ou l'arrêt définitif du traitement.

→ Un report est un ajournement de 8 jours ou plus de la date d'administration d'une cure de chimiothérapie par rapport à la date théorique prévue.

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

## FRAIL IMMUNE

J. FAYETTE

Une nouvelle option pour les patients fragiles atteints de cancers ORL métastatiques ?

Les patients atteints de CETEC récidivants ou métastatiques sont souvent âgés, polypathologiques, et donc inéligibles aux designs standards de chimiothérapie à base de cisplatin. Pour ces profils dits « fragiles », les options de première ligne restaient limitées et insatisfaisantes. L'essai académique FRAIL-IMMUNE (GORTEC 2018-03), présenté lors de la réunion du GORTEC et de l'Intergrroupe en juin 2025, apporte une réponse prometteuse : l'association d'une chimiothérapie hebdomadaire tolérable (carboplatine + paclitaxel) avec le durvalumab, inhibiteur de PD-L1.

### Un rationnel adapté aux patients fragiles

Le standard KEYNOTE-048 a validé le pembrolizumab seul ou en association à la chimiothérapie pour les HNSCC R/M, mais la majorité des patients inclus étaient relativement « fit ». Les patients fragiles (PS 2, comorbidités sévères) restent donc sous-représentés et mal pris en charge en pratique.

FRAIL-IMMUNE a été conçu pour cette population particulière, avec deux cohortes :

- cohorte A (PS 0-1) : pour tester la faisabilité et l'efficacité du design ;
- cohorte B (PS 2) : véritable cible de l'étude, évaluant le bénéfice de cette combinaison dans une population traditionnellement exclue des grands essais.

### Un design pragmatique

L'hypothèse : améliorer le taux de survie globale à 1 an de 47 % (chimiothérapie seule) à 65 % (durvalumab + chimiothérapie) pour les patients PS 0-1, et de 15 % à 35 % pour les PS 2.

Cohorte A : 65 patients inclus.

Cohorte B : 40 patients inclus (âge médian 67 ans, 90 % d'hommes, indépendamment du statut PD-L1).

Le critère de jugement principal était la survie globale à 1 an, avec des objectifs secondaires incluant survie

sans progression, taux de réponse objective, tolérance et qualité de vie.

### Résultats : efficacité confirmée dans les deux cohortes

Les résultats présentés confirment le succès du critère principal dans les deux populations.

Cohorte A (PS 0-1) : survie globale à 12 mois : 65,2 %. Médiane de survie globale : 18 mois. SSP médiane : 7 mois. Taux de réponse objective : 71 %. Tolérance globalement favorable, nécessitant un recours au G-CSF pour prévenir les toxicités hématologiques.

Cohorte B (PS 2) : 20/39 patients vivants à 12 mois (51,3 %), atteignant l'objectif fixé. Les analyses par sous-groupes PD-L1 montrent un bénéfice quel que soit le CPS. Qualité de vie globalement maintenue, malgré les contraintes du traitement. Une tolérance acceptable pour une population fragile.

Chez les patients PS 2, les toxicités hématologiques et infectieuses restent fréquentes mais globalement gérables. Le profil du durvalumab s'est révélé rassurant, sans signal inattendu d'immunotoxicité sévère. Ces résultats, comparés à ceux des cohortes « fit » de KEYNOTE-048, suggèrent que le design carboplatine/paclitaxel hebdomadaire + durvalumab représente une option plus sûre et adaptée pour les patients fragiles, sans compromettre l'efficacité.

### Conclusion : une option concrète à confirmer en phase III

FRAIL-IMMUNE démontre qu'il est possible d'améliorer la survie et la qualité de vie de patients fragiles avec un design combinant chimiothérapie adaptée et immunothérapie. Ce traitement apparaît comme une option de première ligne pragmatique pour les patients PS 2, jusqu'à en impasse thérapeutique. La prochaine étape sera une confirmation en essai de phase III comparatif, pour valider définitivement cette stratégie et l'intégrer aux recommandations.

Jérôme FAYETTE

Oncologie Médicale,  
Centre Léon Bérard - Lyon.  
Contact : [jerome.fayette@lyon.unicancer.fr](mailto:jerome.fayette@lyon.unicancer.fr)

**Joanne GUERLAIN**  
Centre de Chirurgie  
ORL Reconstructive  
et Esthétique, Aix-  
en-Provence.

**Contact :**  
**dr.jguerlain@**  
**gmail.com**

## ADJ0RL1

**J. GUERLAIN**

### L'immunothérapie en adjuvant après chirurgie de rattrapage.

ADJ0RL1 est un essai de phase II non randomisé évaluant l'immunothérapie adjuvante après chirurgie de rattrapage dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. L'objectif principal est la survie sans récidive à 2 ans après chirurgie de rattrapage, définie comme l'intervalle de temps entre le début de l'immunothérapie et une récidive loco-régionale ou métastatique, ou le décès quelle qu'en soit la cause, et de la comparer avec celle obtenue dans les deux essais de réirradiation après chirurgie de rattrapage.

Il est prévu de réaliser deux cohortes séquentielles : la cohorte 1 comprend 70 patients recevant du nivolumab (dont 15 récidives précoces correspondant à la cohorte 1 bis), et la cohorte 2 qui inclura 70 patients qui recevront une bithérapie nivolumab + ipilimumab (dont 15 récidives précoces correspondant à la cohorte 2 bis).

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

Les critères d'inclusion sont :

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

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

- d'autre part, seront aussi évalués les patients opérés en situation de récidive précoce, c'est-à-dire moins de 6 mois après la fin de la radiothérapie, et qui ne seraient donc pas candidats à une réirradiation. Comme ils pourraient quand même bénéficier d'une immunothérapie, ils seront évalués dans des cohortes séparées (n=15, cohortes 1 bis et 2 bis).

Les inclusions de la cohorte 1 se sont terminées en mars 2020 et celles de la cohorte 1 bis depuis mars 2021. Les premiers résultats concernant la cohorte 1 sont attendus bientôt.

La cohorte 2, évaluant la bithérapie adjuvante nivolumab + ipilimumab a débuté en mars 2022 après l'autorisation de l'ANSM à la suite des résultats de l'analyse de futilité de la cohorte 1 qui a retrouvé une efficacité et l'absence de perte de chance ; et suite aux données de safety de la CA209651 (nivolumab + ipilimumab vs Extreme en première ligne). En juin 2024, 55 patients sur les 55 attendus ont été inclus dans la cohorte 2 qui est alors fermée. Pour la cohorte 2 bis, les 15 patients ont également été inclus.

# TORPHYNX

P. GORPHE

TORPHYNX est une étude prospective comparative, non randomisée, entre IMRT et chirurgie transorale première dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de stade précoce de l'oropharynx. L'objectif principal est la déglutition 2 ans après le début du traitement, évalué par le score du MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI). Il s'agit d'un auto-questionnaire robuste et reproductible, utilisé de façon internationale, et de version française validée. Il comprend vingt questions qui évaluent l'impact de la dysphagie sur la qualité de vie des patients traités pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures. Les objectifs secondaires sont la survie globale, la survie sans récidive, le taux d'échec locorégional, la qualité de vie évaluée par questionnaires EORTC-QLQC30 et -HN35, les taux de trachéotomie et de nutrition entérale, la toxicité, et une étude médico-économique en deux phases : une étude de microcosting du coût hospitalier de la chirurgie transorale, et une étude comparative du ratio coût-utilité entre les deux stratégies pour le système de santé par une évaluation en QALY.

Les critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx T1-T2, N0-N1 selon la 7<sup>e</sup> édition de la classification TNM, quel que soit le statut HPV ; une localisation identifiable d'amygdale ou de base de langue, ou de sillon amygdalo-glosse si la tumeur est caractérisable comme point de départ préférentiel sur la loge amygdalienne ou la base de langue ; une tumeur

primitive opérable et accessible à une chirurgie transorale (conventionnelle, endoscopique laser, ou assistée par robot).

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

Philippe GORPHE

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

Contacts :

[Philippe.gorphe@gustaveroussy.fr](mailto:Philippe.gorphe@gustaveroussy.fr)

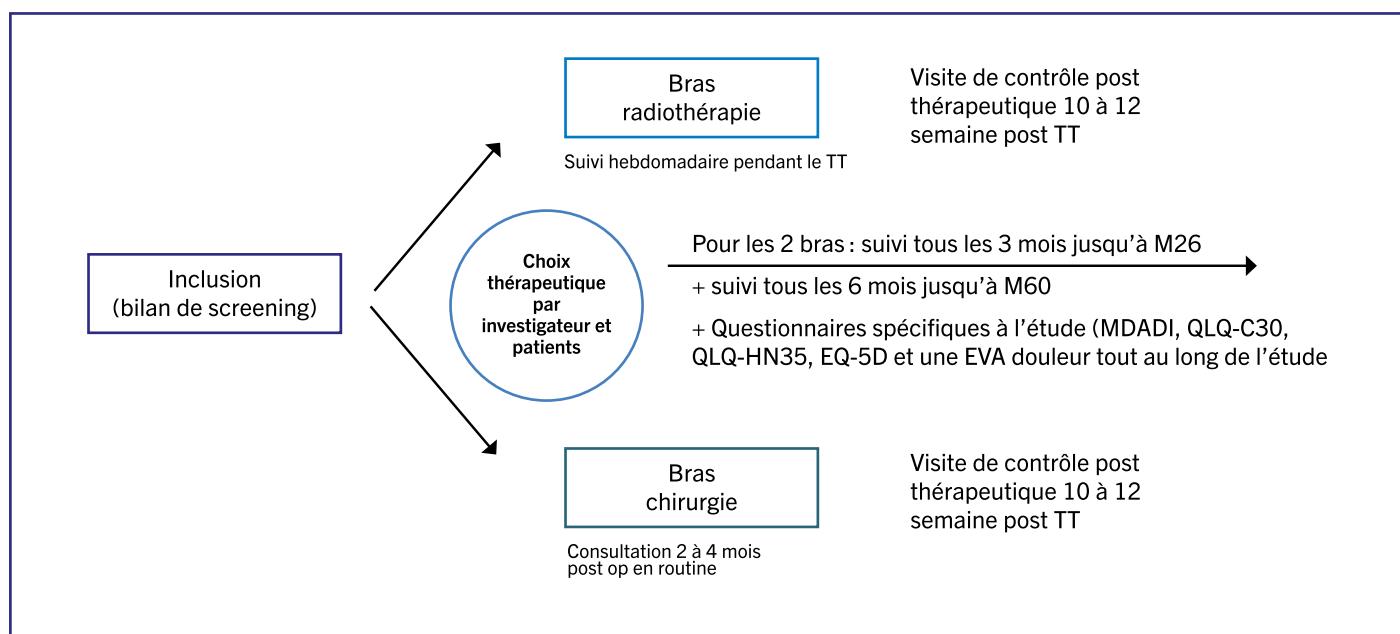


Figure 9 : design de l'étude Torphynx.

Il est prévu 150 patients, dont 75 patients dans chaque bras, pour une durée d'inclusion initialement prévue de 3 ans, et un suivi de 5 ans. L'ouverture des centres a été beaucoup plus

lente et progressive qu'attendue. Quatorze centres sont actuellement ouverts.

En juin 2025, 85 patients avaient été inclus.

**Haitham MIRGHANI**  
Service de chirurgie  
ORL et cervico-  
faciale - Hôpital  
Européen Georges  
Pompidou, Paris.  
**Contact :** [haitham.mirghani@aphp.fr](mailto:haitham.mirghani@aphp.fr)

**Pierre BLANCHARD**  
Département de  
radiothérapie – Institut  
Gustave Roussy, Villejuif.  
**Contact:**  
[pierre.blanchard@gustaveroussy.fr](mailto:pierre.blanchard@gustaveroussy.fr)

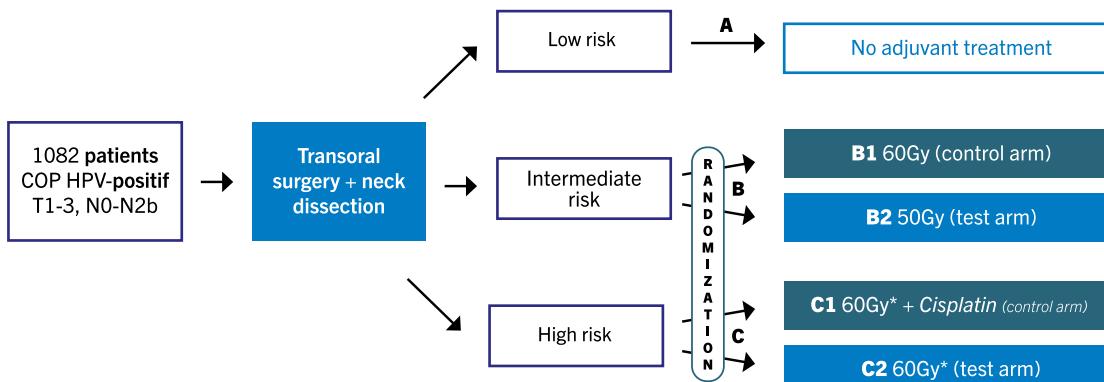
# PATHOS

H. MIRGHANI  
P. BLANCHARD  
C. EVEN

## Déflation thérapeutique en postopératoire des cancers HPV+.

L'essai PATHOS (NCT02215265) est une étude de phase III, multicentrique, dont l'objectif est de démontrer que la déflation des traitements post-opératoires permet d'améliorer la qualité de vie (déglutition) tout en maintenant de bons résultats oncologiques (**figure 10**). Mille cent quarante-huit (1148) patients seront inclus en Europe dont 170 en France sur une période de 3 ans (financement assuré par un PHRC-K obtenu en 2018). L'essai est ouvert au Royaume-Uni depuis 2015. L'objectif principal est composite : démontrer que la déflation

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



### Group-A : no pathological risk-factors

**Group-B** : close (1-5mm) margins, T3 tumours (or T1-T2 tumours with additional risk-factors), N2a-b (>1 malignant lymph node and/or a single lymph node >3cm), perineural or vascular invasion.

**Group-C:** 'positive' (<1mm) primary tumour-margins or nodal extracapsular-spread

\*Centres may opt to **boost** high-risk sub-volume(s) for patients in Group C to 66Gy in 30#  
-> They should **declare** whether they will be doing **so prior to recruiting** to the trial.

**Co-primary endpoints: swallowing function (MDADI) at 12 months (superiority), Overall Survival (non-inferiority)**

**Figure 10** : design de l'essai PATHOS.

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

**Bas risque** : T1/T2N0-N1, marge R0 ( $> 2$  mm) ; **Risque intermédiaire** : marge R0 mais proche ( $\leq 1$  mm) 2-4 N+, engainements périnerveux, emboles vasculaires ; **Haut Risque** : marge positive, Rupture capsulaire,  $> 5$  N+.

Un total de 89 patients étaient randomisés en France en décembre 2024, sur un total de près de 808 randomisés au total au niveau international.

Coordination de l'étude en France : H. Mirghani<sup>1</sup> et P. Blanchard<sup>2</sup>

1- Service de chirurgie ORL et cervico-faciale - Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris (haitham.mirghani@aphp.fr)  
2- Département de radiothérapie - Institut Gustave Roussy, Villejuif (pierre.blanchard@austaveroussy.fr)

# SURVEILLE HPV

H. MIRGHANI  
P. BLANCHARD

## Surveillance des cancers HPV+ par ADN tumoral circulant.

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

### Justification et objectifs

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

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

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

### Méthodologie et design de l'étude

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

Les patients sont randomisés en **deux groupes** :

- 1. suivi standard avec visites régulières** ;
- 2. suivi basé sur l'ADNtc HPV** (analyse centralisée par PCR digitale en gouttelettes à HEGP, Paris).

Une analyse intermédiaire sera menée après **57 patients suivis pendant 2,5 ans**.

### Perspectives et impact clinique

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

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

### Haitham MIRGHANI

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

### Pierre BLANCHARD

Département de radiothérapie – Institut Gustave Roussy, Villejuif.

**Contact:** pierre.blanchard@gustaveroussy.fr

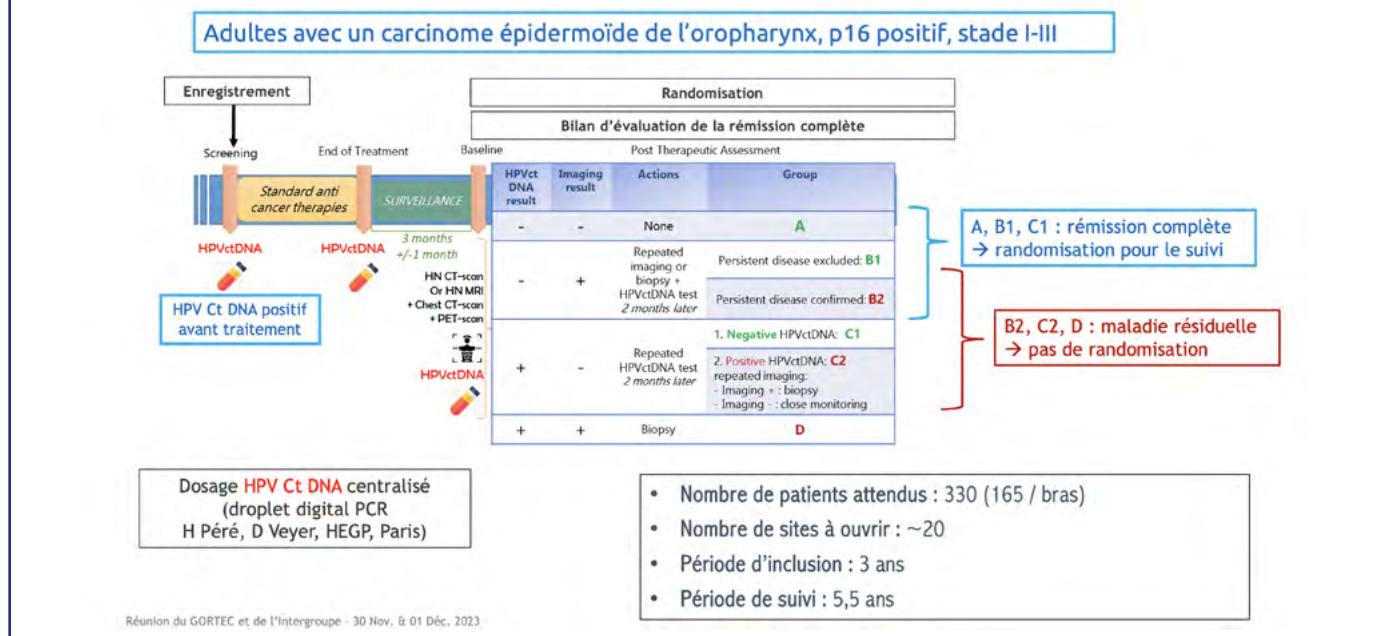


Figure 11 : population de l'étude SURVEILLE HPV.

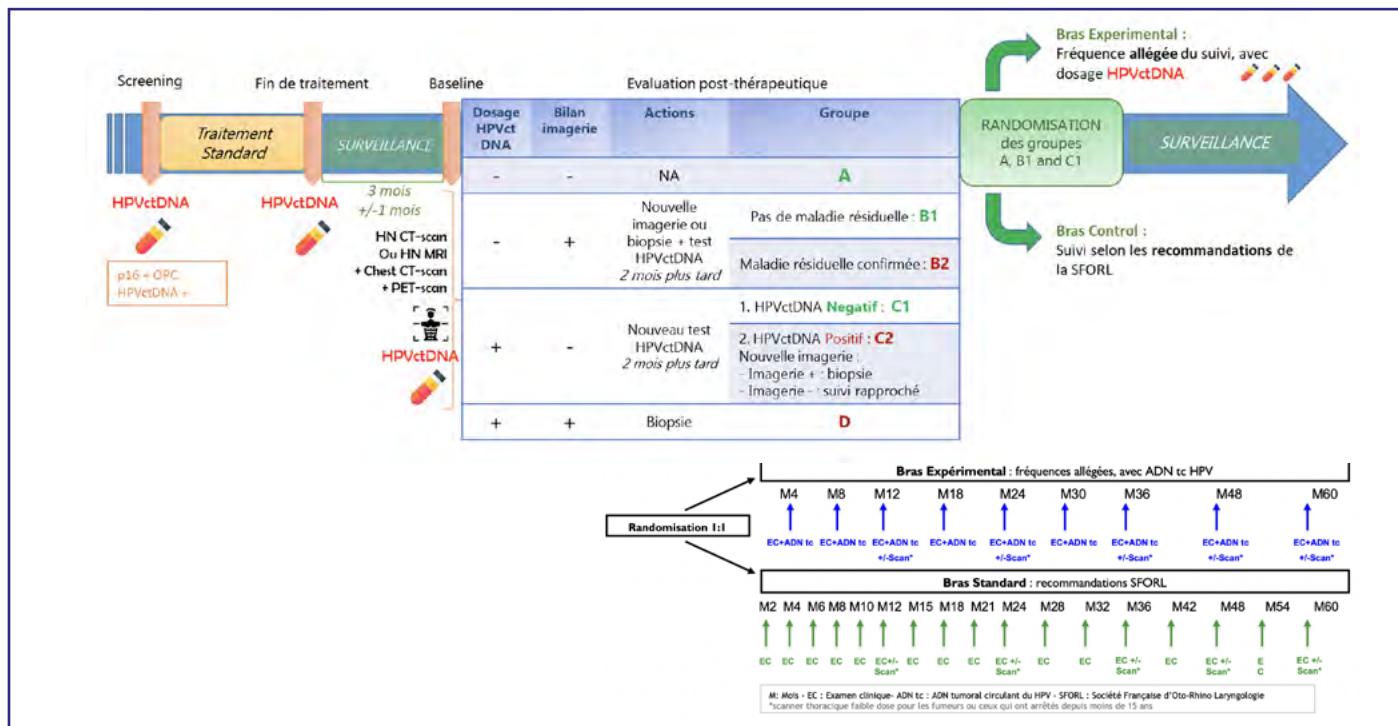


Figure 12 : design de l'étude SURVEILLE HPV.

**Yungan TAO**  
Oncologie Radiothérapie,  
Institut Gustave Roussy  
yungan.tao@gustave.roussy.fr

**Caroline EVEN**  
Département d'oncologie médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.  
caroline.even@gustaveroussy.fr

## PEMBRO META RT

Y. TAO  
C. EVEN

### Associer radiothérapie et immunothérapie dans les HNSCC métastatiques synchrones.

La prise en charge des CETEC au stade métastatique reste un défi thérapeutique. Si l'immunothérapie a permis de franchir un cap en première ligne, notamment grâce au pembrolizumab, le pronostic demeure sombre, en particulier pour les patients présentant d'emblée des métastases synchrones. Dans ce contexte, l'essai Pembro-MetaRT, coordonné par le Dr Yungan Tao et le Dr Caroline Even pour le GORTEC, explore une question innovante : la radiothérapie loco-régionale peut-elle améliorer la survie lorsqu'elle est ajoutée à l'immunothérapie systémique, avec ou sans chimiothérapie ?

**Un rationnel solide, inspiré d'autres localisations.** L'idée que le traitement loco-régional puisse influencer le devenir des patients métastatiques ne vient pas de nulle part. Dans le cancer de la prostate, l'essai STAMPEDE a montré que la radiothérapie de la tumeur primitive prolonge la survie des patients métastatiques à faible volume tumoral. Dans le carcinome du nasopharynx, des données asiatiques (You, JAMA Oncol. 2020) suggèrent que l'association d'un traitement local et d'une chimiothérapie améliore également la survie. Chez les patients atteints de CETEC métastatiques synchrones, des analyses de bases de données (Zumsteg, Cancer 2017) pointent dans la même direction : le traitement local de la tumeur initiale, combiné à la chimiothérapie, pourrait réduire la mortalité. Reste à démontrer ce bénéfice dans un cadre prospectif, à l'ère de l'immunothérapie.

**Un essai randomisé académique multicentrique.** Pembro-MetaRT est un essai de phase II randomisé, promu par

Unicancer, qui vise à inclure 102 patients sur trois ans, avec un suivi de cinq ans.

Les patients sont répartis en deux bras :

- bras A : traitement systémique seul (pembrolizumab ± chimiothérapie) ;
- bras B : même traitement systémique + radiothérapie loco-régionale à dose curative (54 Gy en 18 fractions, ou équivalent 70 Gy selon le choix de l'investigateur).

Le critère de jugement principal est la survie sans progression (PFS, RECIST 1.1). Les objectifs secondaires incluent la survie globale, la qualité de vie, les taux de réponse objective, la progression loco-régionale et à distance, ainsi que la sécurité et la compliance au traitement.

**Une radiothérapie ciblée, sans irradiation prophylactique.** La radiothérapie est délivrée exclusivement sur la tumeur initiale et les aires ganglionnaires envahies au diagnostic, sans irradiation prophylactique des territoires lymphatiques. Cette approche permet de réduire la durée du traitement et d'épargner des tissus sains, tout en maximisant le potentiel de synergie avec l'immunothérapie. Le design recommandé est de 54 Gy en 18 fractions (3 Gy par fraction), mais d'autres modalités équivalentes biologiquement sont autorisées, à la discrétion des centres participants.

Les patients éligibles doivent présenter un carcinome épidermoïde confirmé de la cavité orale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx (y compris les primaires inconnus avec adénopathies métastatiques), avec

métastases synchrones (M1). Le CPS doit être ≥1, le statut de performance 0-1, et au moins une lésion mesurable selon RECIST. Les patients sont traités par pembrolizumab selon l'autorisation de mise sur le marché européenne, avec ajout possible d'une chimiothérapie à base de platine et 5-FU.

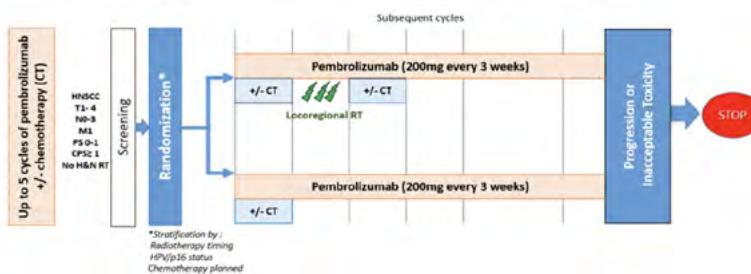
#### Un recrutement en cours

L'étude a obtenu ses autorisations réglementaires en avril 2021 et a ouvert ses inclusions en juin de la même année. Le premier patient a été randomisé en décembre 2021. En juin 2025, 23 centres sont ouverts, dont 9 déjà actifs. Le

recrutement reste un défi compte tenu de la spécificité de la population (HNSCC d'emblée métastatiques et éligibles à une radiothérapie curative). Le design a été modifié afin de favoriser les inclusions. En effet, au départ, les patients étaient randomisés dès le début de leur prise en charge. L'amendement n°5 permet de laisser la possibilité d'inclure les patients dont le traitement a déjà débuté et ce jusqu'à la 3<sup>e</sup> cure de traitement ; et pouvoir commencer la radiothérapie plus tardivement jusqu'à 4 semaines après la 6<sup>e</sup> cure de traitement sur la randomisation a eu lieu en cours de traitement.

Figure 13 : nouveau design de l'étude PEMBRO META RT.

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



## RoboCUP

V. BASTIT  
J. THARIAT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Juliette THARIAT  
Oncologie radiothérapie,  
Centre François  
Baclesse, Caen  
juliette.thariat@gotec.fr

## Caroline EVEN

Département d'oncologie médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.  
[caroline.even@gustaveroussy.fr](mailto:caroline.even@gustaveroussy.fr)



C. EVEN



### (Étude observationnelle du pembrolizumab en première ligne des CETEC récidivants ou métastatiques en France)

Les prises en charge des cancers épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) ont significativement évolué ces dernières années, en particulier avec l'arrivée de l'immunothérapie dans les stades localement avancés non résécables en situation de récidive ou métastatique. Dans ce contexte, la Haute Autorité de Santé a souhaité disposer de données sur l'utilisation du pembrolizumab afin de mieux comprendre notamment dans la pratique le positionnement des deux protocoles validés par une AMM (anti-PD1 seul ou en association à la chimiothérapie), la place du biomarqueur CPS, l'efficacité du traitement en vie réelle et la consommation des ressources de soin.

L'étude OSKAR est une étude française non interventionnelle et multicentrique, qui inclut des patients traités par pembrolizumab (avec ou sans chimiothérapie) en première ligne d'un CETEC non résécable récidivant ou métastatique. L'objectif principal est double et décrira les caractéristiques démographiques et cliniques des patients et la survie globale observée en vie réelle selon les protocoles de traitement. L'étude permet également de recueillir les critères de décision des praticiens entre les deux options (monothérapie ou combinaison), ainsi que des critères secondaires sur l'efficacité du traitement de 1<sup>re</sup> ligne et des traitements reçus en 2<sup>re</sup> ligne. Les données de qualité de vie et l'utilisation des ressources de santé et les coûts associés sont également collectées (par appariement à la base de données de l'assurance maladie, SNDS).

L'étude OSKAR est ouverte dans 36 centres français, répartis sur l'ensemble du territoire. Les inclusions se sont terminées en juin 2024 avec 232 patients inclus..

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

#### Les membres du conseil scientifique :

**Dr Caroline EVEN** : coordination scientifique de l'étude - Oncologue médicale - Institut Gustave Roussy, Villejuif.

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

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

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

#### Contact au sein du GORTEC :

**Laura SINIGAGLIA**, Chef de Projet.

Téléphone mobile : + 33 6 08 72 48 35.

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

E-mail : [laura.sinigaglia@gortec.fr](mailto:laura.sinigaglia@gortec.fr)

## TATIANA

C.EVEN  
C.BOREL  
A.AUPÉRIN  
A.PECHERY  
J.BOURHIS

## Caroline EVEN

Département d'oncologie médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.  
[caroline.even@gustaveroussy.fr](mailto:caroline.even@gustaveroussy.fr)

L'essai TATIANA vise à explorer une nouvelle combinaison thérapeutique dans les CETEC récidivants ou métastatiques, en 1<sup>re</sup> ligne de traitement. Construit sur une hypothèse de synergie entre immunothérapie et anticorps anti-EGFR, le protocole combine une induction par TPEX (cisplatine, docétaxel, cetuximab), suivie d'un entretien combinant avelumab (anti-PD-L1) et cetuximab. L'essai a été temporairement suspendu en juin 2025 en raison d'interrogation sur la toxicité.

Un rationnel séduisant : combiner deux voies d'activation immunitaire. En première ligne des cancers ORL R/M avec CPS  $\geq 1$ , le standard actuel repose sur le pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie (platinum + 5-FU). Si l'efficacité est démontrée, la survie médiane reste limitée. Le protocole TATIANA par d'une double hypothèse : introduire précocement un inhibiteur de PD-L1 en entretien, afin d'augmenter la survie globale (objectif

principal), en exploitant une synergie biologique potentielle entre l'avelumab (capable d'activer l'immunité innée par cytotoxicité dépendante des anticorps, ADCC) et le cetuximab (lui aussi inducteur d'ADCC).

L'étude de phase II prévoit l'inclusion de 70 patients en 12 mois (environ 7 par mois).

Le critère principal est la survie globale, avec un objectif ambitieux : porter la médiane de 13 à 20 mois. Les critères secondaires incluent la PFS, la tolérance, le taux de réponse, la qualité de vie, ainsi que l'évaluation de biomarqueurs radiologiques et biologiques.

Un amendement est en cours au près de l'ANSM pour ajuster le protocole dans sa phase d'induction avec une reprise attendue de l'essai en fin d'année.

Quelles alternatives et quelles suites ?

# OPTIFLAP

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

Dans les cancers de la cavité buccale, la chirurgie s'accompagne très souvent de reconstructions par lambeau, utilisées dans près de 80 % des cas pris en charge en radiothérapie post-opératoire. Or, depuis des années, la question persiste : faut-il systématiquement irradier le lambeau reconstruit comme s'il s'agissait d'un tissu à risque ? Ou bien est-il possible de l'épargner, au bénéfice d'une réduction des toxicités, sans compromettre le contrôle tumoral ? C'est précisément l'objet de l'essai OPTIFLAP, un essai randomisé de phase III multicentrique coordonné par le Pr Juliette Thariat, dont le lancement a été officialisé fin 2024.

Le lambeau reconstruit après exérèse carcinologique n'est pas un tissu tumoral, mais une greffe autologue ou hétérologue destinée à restaurer la continuité anatomique. Pourtant, dans les pratiques actuelles, il est systématiquement inclus dans les volumes cibles de radiothérapie post-opératoire, par crainte que la jonction entre lambeau et tissus natifs constitue un site préférentiel de rechute. Cette irradiation s'accompagne toutefois d'une toxicité notable : complications locales, fibroses, troubles fonctionnels de la déglutition et de la phonation, voire nécroses. L'hypothèse d'OPTIFLAP est qu'une désescalade raisonnée – consistant à épargner le lambeau dans la planification de radiothérapie – permettrait de réduire ces effets délétères, sans altérer le contrôle loco-régional. OPTIFLAP est conçu comme un essai de non-infériorité, comparant deux stratégies :

- bras expérimental : radiothérapie post-opératoire avec épargne du lambeau ;
- bras contrôle : radiothérapie post-opératoire standard, incluant le lambeau.

La population cible concerne des patients atteints de carcinomes de la cavité buccale complètement réséqués (marges >1 mm), reconstruits par lambeau (tissu mou ± osseux). Les cancers de l'oropharynx avec extension du lambeau dans la cavité buccale sont également éligibles.

La radiothérapie est délivrée par IMRT ou protonthérapie, avec doses standards (66 Gy sur les volumes à haut risque, 50-54 Gy sur les volumes à bas risque). Une chimiothérapie concomitante est autorisée. L'objectif principal est de démontrer la non-infériorité du contrôle loco-régional à 2 ans dans le bras épargnant. Au total, 348 patients doivent être inclus dans 18 centres, avec une durée d'inclusion de 48 mois et un suivi de 5 ans.

Au-delà du critère principal, OPTIFLAP s'attache à documenter les conséquences fonctionnelles et la qualité de vie. Les objectifs secondaires incluent : les taux de toxicités ORL jusqu'à 5 ans, les complications spécifiques liées aux lambeaux, la survie sans rechute loco-régionale, la survie sans progression et la survie globale, la qualité de vie rapportée par les patients, les relations entre paramètres dosimétriques, résultats fonctionnels et toxicités (approches radiométriques et modèles NTCP). Des volets ancillaires explorent également la radiosensibilité des tissus sains (recueil de sang et salive), les modifications d'imagerie des lambeaux (atrophie, fibrose, nécrose), ainsi qu'un volet médico-économique et un module d'évaluation de la voix dans certains centres.

OPTIFLAP illustre une évolution majeure en cancérologie ORL : passer d'une irradiation standardisée, appliquée de façon systématique, à une stratégie individualisée fondée sur le risque réel. Si l'épargne du lambeau confirme son innocuité oncologique et ses bénéfices fonctionnels, ce sera un pas décisif vers une désescalade raisonnée qui allie efficacité thérapeutique et préservation de la qualité de vie.

En parallèle, la constitution d'une banque d'images et de dosimétries centralisées, avec relectures prospectives et rétrospectives, garantira une homogénéité de pratique et fournira une base scientifique riche pour de futures analyses.

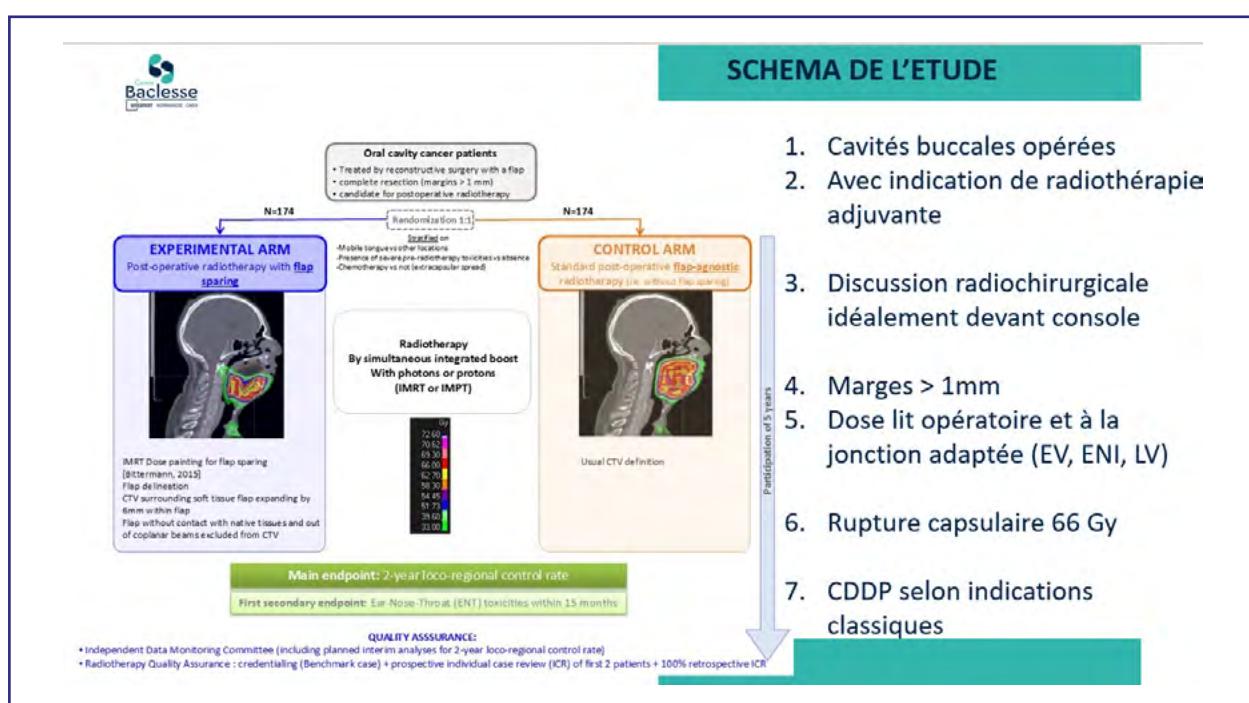


Figure 14  
: design  
de l'étude  
OPTIFLAP.

## Julian BIAU

Oncologie Radiothérapie,  
Clermont-Ferrand.

## Contacts :

Julian.BIAU@clermont.  
unicancer.fr

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

## 1<sup>re</sup> ligne R/M

**PIVOT-HN : un essai de phase III ambitieux testant l'association PD-1, VEGF et CD47 dans les cancers ORL métastatiques.** La recherche d'améliorations en première ligne des CETEC récidivants ou métastatiques de la tête et du cou reste une priorité. Depuis la KEYNOTE-048, le pembrolizumab, seul ou associé à la chimiothérapie, constitue le standard, mais la médiane de survie globale dépasse rarement 15 à 18 mois. L'essai PIVOT-HN (GORTEC 2024-04) propose une approche novatrice en combinant trois cibles clés de l'oncologie immuno-oncologique : PD-1, VEGF et CD47.

## Un rationnel scientifique robuste

L'association d'un anti-angiogénique à une immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 a déjà montré des résultats positifs dans plusieurs cancers (poumon, col utérin, HCC). Dans l'HNSCC, des signaux préliminaires existent également. Par ailleurs, la voie CD47 est surexprimée dans de nombreux cancers, y compris les CETEC, et corrélée à un mauvais pronostic. Les inhibiteurs de CD47, seuls, n'ont pas montré d'efficacité marquée en tumeur solide, mais leur combinaison avec des inhibiteurs de PD-1 pourrait lever des résistances immunitaires. L'anticorps ivonescimab (AK112), bi-spécifique PD-1/VEGF, a déjà montré une activité prometteuse en Chine, avec un profil de tolérance acceptable. L'association avec AK117 (anti-CD47) pourrait amplifier la réponse immunitaire antitumorelle.

## Un essai international, académique et industriel

PIVOT-HN est un essai randomisé de phase III porté par le GORTEC en Europe, en partenariat avec Akeso (Chine) et Summit. Il s'agit d'un essai de grande envergure, visant un total de 780 patients (390 Europe, 390 Chine). Les patients inclus présentent un CETEC récidivant ou métastatique PD-L1 positif (CPS  $\geq 1$ ), avec un PS 0-1. La stratification est prévue selon le CPS (1-19 vs  $\geq 20$ ), le statut loco-régional vs métastatique, et la région géographique (Europe vs Chine).

## Un design en trois bras

Les patients seront randomisés 1:1:1 dans trois bras :

- bras A : ivonescimab (AK112) seul ;
- bras B : ivonescimab (AK112) + AK117 (anti-CD47) ;
- bras C (contrôle) : pembrolizumab.

## Critère principal : survie globale (OS).

**Critères secondaires clés :** survie sans progression (PFS), taux de réponse objective (ORR, évaluation centralisée par BICR), tolérance et qualité de vie.

Le plan statistique prévoit :

- une hypothèse de médiane d'OS de 15 mois dans le bras contrôle, vs 20,8 mois dans le bras B (HR 0,72) ;
- deux analyses intermédiaires : futilité (~25 % des événements) et supériorité (~80 %) ;
- 546 événements OS nécessaires pour l'analyse finale, avec une puissance de 87 % et un alpha 1-sided de 0,025.

## Avancement et perspectives

Le protocole final doit être soumis avant fin juillet 2025 via le CTIS en Europe. L'essai bénéficie d'un avis scientifique favorable de l'EMA et d'un soutien réglementaire de la NMPA en Chine. Si l'essai est positif, il pourrait constituer une nouvelle option de 1<sup>re</sup> ligne en R/M HNSCC PD-L1 positifs, avec un bénéfice attendu supérieur à celui du pembrolizumab seul. La comparaison directe entre ivonescimab et pembrolizumab (Bras A vs C) permettra également de clarifier la place d'AK112 comme éventuel concurrent direct du standard actuel.

## CETEC résistant au platine

### N'FORCE : cibler EGFR, TGF-β et PD-1 chez les patients en échec précoce au platine

Les CETEC progressant rapidement après une chimiothérapie à base de platine constituent l'une des situations cliniques les plus défavorables. Le nivolumab reste le standard dans ce contexte, mais son efficacité est limitée : taux de réponse objective (ORR) de 13 %, survie sans progression (PFS) médiane de 2 mois, survie globale de 7,5 mois. Pour ces patients à haut risque et à pronostic sombre, l'essai N'FORCE souhaite évaluer l'association de nivolumab avec le bispécifique ficerafusp alfa, qui cible à la fois EGFR et TGF-β.

## Un rationnel solide : contourner les résistances

L'EGFR est une cible bien connue dans les cancers ORL, mais les inhibiteurs seuls n'ont pas suffi à améliorer durablement la survie. La voie TGF-β, quant à elle, joue un rôle clé dans l'immunosuppression tumorale et constitue un mécanisme de résistance majeur à l'immunothérapie.

Ficerafusp alfa, en bloquant simultanément EGFR et TGF-β, pourrait lever certaines résistances primaires aux inhibiteurs de checkpoints. Des données de phase I (NCT04429542) ont montré des taux de réponse encourageants (50 % chez 30 patients, dont des HNSCC HPV-négatifs), avec une tolérance jugée acceptable.

L'hypothèse de N'FORCE : l'association nivolumab + ficerafusp alfa pourrait doubler le taux de réponse objective par rapport au nivolumab seul.

## Design de l'étude

L'essai est une phase II multicentrique, randomisée et ouverte, comprenant deux étapes :

- run-in phase : 25 patients reçoivent la combinaison (ficerafusp alfa 1500 mg hebdomadaire + nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines). Objectif : vérifier la faisabilité et la sécurité ;
- phase randomisée : 106 patients (102 évaluables) répartis en deux bras :
  - nivolumab seul (standard) ;
  - nivolumab + ficerafusp alfa (expérimental).

Critère principal : ORR selon RECIST 1.1. Critères secondaires : PFS, OS, tolérance, qualité de vie, biomarqueurs prédictifs et pharmacocinétique.

Le plan statistique repose sur une hypothèse d'ORR passant de 20 % (nivo seul) à 40 % (combo), avec une puissance de 80 % et un alpha unilatéral de 10 %. Une analyse intermédiaire est prévue après 50 % des inclusions.

## Calendrier et mise en œuvre

- Juin 2025 : sélection des centres.
- Juillet 2025 : soumission réglementaire (CTIS).
- Octobre 2025 : obtention des autorisations. Novembre-décembre 2025 : initiation des premiers sites (SIVs).

Centres participants : 8 pour la run-in phase, puis 30 centres pour la phase randomisée.

Durée totale prévue : 48 mois (12 mois d'inclusion, 36 mois de suivi).

## CETEC localement avancés

### IDEAL

Il s'agit d'une étude de phase II randomisée visant à évaluer l'efficacité du traitement d'induction combinant un anti-PD-1 (HX008) et un anticorps conjugué ciblant EGFR (MRG003) par rapport au MRG003 seul. Cet essai porte sur

des patients atteints de cancers épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou (LA-HNSCC). L'objectif principal est de comparer le taux de réponse objective (ORR) avant la chimioradiothérapie. Le bras expérimental (HX008 + MRG003) pourrait améliorer le taux de réponse, en exploitant la synergie entre la thérapie ciblée et l'immunothérapie. L'étude inclura 106 patients répartis en deux groupes avec un suivi sur 24 semaines pour évaluer la progression et la survie.

#### **SCREEN HPV : dépistage des cancers HPV induits**

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

L'étude prévoit de **screener 10 000 patients**, parmi lesquels environ **100 seront séropositifs pour E6**, 30 auront à la fois

une **sérologie E6+ et un HPVctDNA détectable**, et environ 19 seront effectivement porteurs d'une lésion tumorale détectable. Les analyses de sérologie seront réalisées au **DKFZ** en Allemagne, tandis que le dosage de l'HPVctDNA sera effectué à l'**HEGP**.

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

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



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

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

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

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

[www.MERCK.fr](http://www.MERCK.fr)



**Information médicale/Pharmacovigilance**

Pour les patients, les aidants et les professionnels de santé  
0 800 888 024 (Service & appel gratuits)

E-mail : [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com)

Merck Serono s.a.s.

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