

Le journal du

GORTEC

et de l'InterGroupe ORL

AVRIL

2026

Semestriel

NUMERO
32

Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou

Actualités

Protocoles

Publications

Young GORTEC

Perspectives



Scannez-moi

GORTEC

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
ISSN : 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 editrice.

ÉDITORIAL	p.3
-----------	-----

LE MOT DU PRÉSIDENT	p.3
---------------------	-----

L'intergroupe ORL et son Conseil Scientifique	p.4
---	-----

Prochains RDV	p.5
---------------	-----

AU-DELÀ DES ESSAIS	p.6
--------------------	-----

Zoom sur STEREO POSTOP : résultats publiés dans JAMA Network Open	p. 9
---	------

Essais terminés	p.10
------------------------	-------------

SANTAL	p.10
--------	------

IMMUNOBOOST	p.11
-------------	------

SALTORL	p.12
---------	------

CURVE	p.13
-------	------

AdCC	p.14
------	------

TPFm	p.15
------	------

FRAIL IMMUNE	p.16
--------------	------

ADJORLI	p.16
---------	------

PATHOS	p.17
--------	------

Essais en cours	p.18
------------------------	-------------

TORPHYNX	p.18
----------	------

SURVEILLE HPV	p.19
---------------	------

PEMBRO META ART	p.20
-----------------	------

RoboCUP	p.21
---------	------

OSKAR	p.22
-------	------

TATIANA	p.22
---------	------

OPTIFLAP	p.23
----------	------

IDEAL	p.24
-------	------

PROSAC	p.25
--------	------

Essais devant bientôt débiter	p.25
--------------------------------------	-------------

ILLUMINE	p.25
----------	------

N'FORCE	p.26
---------	------

SCREEN HPV	p.26
------------	------



ÉDITO

La réunion conjointe du GORTEC et de l'Intergroupe ORL, tenue en décembre 2025 à Paris, 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 aura été marquée par des avancées majeures présentées à l'ESMO 2025. Les résultats de NIVOPOSTOP et de KEYNOTE-689 ont définitivement redessiné la prise en charge postopératoire et péri-opératoire des CETEC résécables, ouvrant la voie à de nouveaux standards thérapeutiques. En parallèle, l'essai STEREO POSTOP (GORTEC 2017-03), dont les résultats ont été publiés dans *JAMA Network Open* en décembre 2025, apporte des données prometteuses sur la radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire, candidate à devenir la troisième option après curiethérapie et IMRT conventionnelle.

Au-delà de ces résultats phares, de nombreuses études académiques et industrielles poursuivent leur essor : ILLUMINE, N'FORCE, IDEAL, TATIANA, etc., ouvrent de nouvelles voies

thérapeutiques. Parallèlement, les initiatives du Young GORTEC, du comité translationnel et l'engagement de l'association de patients Corasso témoignent de la vitalité de notre communauté.

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 editrice 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.

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 tout nouveau numéro du journal reprend les principales discussions des journées de décembre dernier à Charenton, lieu de nouveau choisi comme l'an passé.

Vous étiez nombreuses et nombreux et ces journées ont été l'occasion d'annoncer notre record du nombre d'adhérents.

Ces journées nous ont permis de revenir sur les essais terminés dont certains sont désormais publiés et qui témoignent de la position nationale et internationale du GORTEC.

Nous avons aussi échangé sur les perspectives et les futurs essais. Nous avons également pu voir se confirmer la dynamique du Young GORTEC.

La soirée au musée Grévin a été un magnifique moment de partage avec une belle visite des statues de cire.

Continuons nos efforts ensemble pour rappeler qu'au GORTEC, "On ne lâche rien !".

J'aurais plaisir à vous retrouver aux prochaines journées en juin 2026 à Toulouse.

Gortec-quement 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 :

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



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

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

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

Conseil Scientifique Intergroupe ORL

Présidente du CS : Dr Ingrid BREUSKIN

GORTEC



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

GETTEC



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

GERCOR



Oncologue Radiothérapeute : Pr Florence HUGUET

UNICANCER H&N



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

Représentant patients



Présidente COIRASSO : Sabrina LEBARS

REFCOR



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

Statistique/méthodologie

Epidémiologiste : Dr Anne AUPERIN

Représentants administratifs/opérationnels

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

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

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

PROCHAINS RDV



**Réunion du GORTEC
et Intergroupe ORL**



18 ET 19 JUIN 2026
Espaces Vanel – Toulouse



**Réunion du GORTEC
et Intergroupe ORL**



03 ET 04 DECEMBRE 2026
NOVOTEL PARIS CHARENTON LE PONT

Julian BIAU

Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand.

Contacts :

Julian.BIAU@clermont.
unicancer.fr

Post ESMO 2025

Esma Saada nous a proposé en début de réunion un point sur les actualités Head and Neck présentées à l'ESMO 2025. Voici un résumé des principales actualités.

1. CETEC localement avancés opérés

Essai ADRISK – Pembrolizumab adjuvant (Dietz A. et al.)
L'essai ADRISK est un essai de phase III allemand (NCT03480672) ayant randomisé 211 patients atteints de CETEC localement avancés de stades III-IV R0-résécables entre une radiochimiothérapie adjuvante standard (aRCH + cisplatine) et la même association avec pembrolizumab (jusqu'à 12 mois). L'essai a fermé prématurément avec 211 patients au lieu des 240 prévus, pour des raisons administratives liées à la réglementation européenne. Le suivi médian était de 36 mois. Sur le critère principal (survie sans événement, EFS), aucune différence significative n'a été observée : EFS à 24 mois de 71,0 % versus 69,2 % (HR 0,812 ; IC95 % 0,487–1,353 ; p=0,423). L'OS à 36 mois était de 80,8 % versus 76,1 % (HR 0,832 ; p=0,554). L'essai était sous-dimensionné avec seulement 62 événements EFS au lieu des 100 attendus, limitant fortement son interprétabilité. En analyse exploratoire, les cancers de la cavité buccale (67 % de la cohorte) montraient une tendance à 7 % de différence en OS à 2 ans en faveur du bras pembrolizumab, non statistiquement significative. Le profil de tolérance était équilibré entre les deux bras. En résumé, cet essai négatif illustre les difficultés de recrutement de la recherche académique adjuvante, mais l'effectif insuffisant ne permet pas de conclure.

Essai IHN01 — Nimotuzumab adjuvant (Iyer G., ESMO 2025)

Cet essai de phase III a évalué le nimotuzumab (anticorps anti-EGFR humanisé) en association à la radiochimiothérapie adjuvante dans les CETEC de stades III-IV réséqués. 422 patients ont été inclus (suivi médian 60,5 mois). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour la DFS (HR 0,94 ; IC95 % 0,70–1,25 ; p=0,648) ni pour l'OS (HR 0,84 ; IC95 % 0,60–1,18). Le DSMC notait toutefois une légère amélioration de l'OS dans le bras nimotuzumab, sans significativité. Le profil de sécurité était équilibré.

2. CETEC LA traitement péri-opératoire

Essai CAMORAL (Yue He et al.)

CAMORAL est un essai de phase II randomisé chinois évaluant une stratégie péri-opératoire par camrélizumab (anti-PD-1) + chimiothérapie (nab-paclitaxel + carboplatine, 2 cycles néoadjuvants) suivie de chirurgie, puis radiothérapie ± cisplatine avec camrélizumab adjuvant (15 cycles), versus chirurgie seule suivie de RCT standard (N=63 vs 62 patients, CETEC résécables cavité buccale/oropharynx stades III-IVB, suivi médian 24,6 mois). Les résultats pathologiques sont frappants : taux de réponse complète pathologique (pCR) de 25,4 % dans le bras expérimental versus 0 % dans le bras contrôle (p<0,0001) ; taux de réponse pathologique majeure (mPR) de 47,6 % versus 0 % (p<0,0001). Sur le critère principal (EFS à 2 ans) : 77,8 % versus 46,1 % (HR 0,34 ; IC95 % 0,17–0,68 ; p=0,0020), avec une médiane non atteinte dans le bras expérimental versus 21,5 mois dans le bras contrôle. Ces résultats, bien que sur un essai de phase II monocentrique chinois avec un effectif limité, représentent un signal très intéressant pour la stratégie péri-opératoire immuno-chimiothérapeutique.

3. CETEC LA – RT potentialisée

KEYNOTE-412 — Actualisation à 6 ans (ESMO 2025)

L'actualisation de KEYNOTE-412 avec plus de 6 ans

de suivi confirme une tendance favorable mais non encore significative pour la survie globale. La survie sans événement continue de se séparer progressivement en faveur du bras pembrolizumab + CRT, avec un HR de 0,79 à 5 ans et un taux de SSP à 5 ans de 54,7 % versus 47,2 %. L'effet est particulièrement marqué dans le sous-groupe CPS ≥ 20 et semble surtout lié à une réduction des métastases à distance plutôt qu'à un meilleur contrôle locorégional. Ces données ne modifient pas encore les recommandations, mais renforcent l'intérêt de poursuivre le suivi.

4. CETEC R/M 1^{re} ligne

Signaux intéressants des bispécifiques ciblant EGFR avec anti-PD1. L'association ficerafusp-alfa (bispécifique EGFR/TGF-β) + pembrolizumab continue de montrer des résultats remarquables en termes de réponse objective (54-57 % de ORR, dont 21 % de réponses complètes) chez les patients HPV-négatifs en 1^{re} ligne R/M. Petosemtamab (ciblant EGFR et LGR5) + pembrolizumab affiche également un ORR de 63 %. Ces bispécifiques ciblant EGFR associés à un anti-PD1 représentent l'approche la plus prometteuse en 1^{re} ligne R/M.

Index thérapeutique moins favorable avec les anticorps conjugués (ADC) et les anti-TIGIT. Les ADC (*antibody-drug conjugates*) en 1^{re} ligne R/M n'ont pas montré un rapport bénéfice-risque suffisant. De même, les associations anti-TIGIT (tiragolumab) avec anti-PD1 n'ont pas démontré de bénéfice significatif. Pas de modification des standards actuels (pembrolizumab ± chimiothérapie) pour la 1^{re} ligne R/M.

5. CETEC R/M thérapies ciblées 2^e ligne et au-delà

En 2^e ligne et au-delà, plusieurs agents ciblés ont présenté des données intéressantes. Amlivantamab (bispécifique EGFR/MET, Johnson & Johnson) a montré un signal d'activité notable avec une durée de réponse médiane de 7,2 mois et une PFS médiane de 6,8 mois. Pas de modification des standards actuels (nivolumab) pour la 2^e ligne et au-delà.

6. Recherche clinique : nécessité de simplifier

L'ESMO 2025 a également souligné la nécessité de simplifier la recherche clinique académique pour assurer sa pérennité. Les essais de grande envergure, nécessitant de nombreux centres et des procédures complexes, se heurtent à des difficultés croissantes de recrutement et de financement. La communauté GORTEC est particulièrement concernée par ces enjeux, qui illustrent à la fois l'ambition et les défis de la recherche académique internationale.

Association Corasso et Enquête sur l'errance diagnostique

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, 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'exams parfois inutiles, et de fausses pistes, avec pour conséquence des retards de prise en charge et une aggravation des symptômes. L'association de patients Corasso porte 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.

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, 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.

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.

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 Lapiere, Christophe Le Toumeau, 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 pharma 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 ces pathologies complexes. Avec plus de 13 504 patients enregistrés dans sa base nationale au 31 décembre 2024, soit 30 études rétrospectives publiées, il représente une ressource unique en Europe.

Un réseau structuré et multidisciplinaire

Le REFCOR s'appuie sur 27 centres experts en France métropolitaine et outre-mer (Antilles, Guyane, Réunion, Mayotte, Polynésie, Nouvelle-Calédonie). Sa gouvernance est partagée entre chirurgiens ORL, oncologues médicaux, radiothérapeutes, pathologistes et associations de patients (Corasso, SMARCB1 Hope). Le réseau dispose d'une double structure anatomo-clinique (REFCOR) et anatomo-pathologique (REFCORpath). Les RCP nationales bi-mensuelles virtuelles (ROFIM) constituent le cœur de l'activité. Les compétences couvrent les chirurgies complexes (base du crâne, reconstruction, pédiatrie), la protonthérapie (Orsay, Nice, Caen) et l'oncologie médicale.

Production scientifique et normative

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), publiées dans les *European Annals of Oto-rhino-laryngology*. Il contribue activement aux guidelines européennes ESMO-EURACAN (sinuso-nasales 2024, salivaires 2022-23). La mise à jour des recommandations sur les tumeurs malignes de l'oreille est en cours. La base de données nationale (valide par CNIL, CPP, CCTIRS) intègre des données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, anatomo-pathologiques (OMS 2017) et de suivi, avec anonymisation systématique et consentement éclairé.

Partenariats et représentants des patients

Le REFCOR entretient des partenariats solides avec le GORTEC, GETTEC, GERCOR, Unicancer H&N, les sociétés SFORL et SFRO, et au niveau international avec EURACAN, EUSICA, HNCIG, INSICA-Brain et l'IRCI. L'association de patients Corasso (créée en 2014) participe activement aux réunions du REFCOR, propose des sujets de recherche (exemple : REFCORbirth sur le risque de cancers lié à la grossesse/post-partum) et contribue à la bibliographie. Récemment, l'association SMARCB1 Hope a rejoint le partenariat.

Objectifs 2025-2030

La feuille de route 2025-2030 comprend plusieurs axes prioritaires. Sur le plan anatomopathologique et moléculaire : développement des relectures REFCORpath, formation des pathologistes juniors, et doubles lectures à impact thérapeutique et pronostique. Sur le plan organisationnel : renforcement des RCP virtuelles (ROFIM, ouvertes à tous, 2 fois/mois), création d'eCRF pour les centres experts régionaux, sécurisation d'ARC dédiés. La base de données doit également étendre sa couverture et augmenter son taux d'inclusions, avec un meilleur maillage géographique national et outre-mer.

Sur le plan de la recherche : intégration des UCNT (comme dans EURACAN), projet Methyloma sur SWI/SNF et SNUC (soutenu par SMARCB1 Hope), REFCORomics/SANTAL dans une large collaboration européenne ("*methyloma classifier*", promotion Unicancer), collaborations avec EURACAN, EUSICA, INSICA-Brain, HNCIG, MR Foundation, et développement de projets patients (REFCORbirth, FANCoral) avec inclusion systématique des patients dans le comité scientifique.

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. 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.

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 a été un temps fort, centré sur des cas cliniques interactifs en pluridisciplinarité, réunissant oncologues médicaux et radiothérapeutes, ainsi que chirurgiens ORL. L'initiative a rencontré 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, suite à 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).

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.

Enquête nationale Young GORTEC : quelle dose prescrire sur le lit opératoire primitif R0 en cas de N+RC+ ?

Yuedan Zhou, Audrey Lamaudie, Cécile Evin, Pr. Juliette Thariat, Pr. Florence Huguet Groupe Young GORTEC

Contexte

Pour les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (CE-VADS) opérés, lorsque l'indication de radiothérapie adjuvante est motivée par une atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire (N+RC+), la dose à prescrire sur le lit opératoire tumoral en cas de résection R0 reste empirique et non consensuelle. Historiquement, les grandes références de la littérature sont discordantes : Fletcher (1973) proposait 60 Gy sur le site de résection, Mazeron (1992) distinguait 50 Gy en cas de résection suffisante et 65 Gy en cas de marges envahies, tandis que les essais EORTC 22931 et RTOG 9501 utilisaient respectivement un boost à 66 Gy et 60-66 Gy sur les sites à haut risque. Cette absence de consensus se traduit par une grande variabilité de pratique en France, que le groupe

Young GORTEC a souhaité objectiver et caractériser.

Méthode

Un questionnaire national de 23 scénarios cliniques a été adressé aux oncologues radiothérapeutes français. Pour chaque scénario — défini par la localisation tumorale (cavité buccale, oropharynx p16+, hypopharynx, larynx), le stade T (pT1, pT2 < 3 cm, pT2 > 3 cm, pT3-4) et la présence ou l'absence d'embolies vasculaires (EV) et d'engainements périnerveux (EPN) — les répondants devaient indiquer la dose qu'ils prescrivent sur le lit opératoire tumoral R0, en cas d'irradiation adjuvante motivée par N+RC+. Les choix proposés étaient : pas de radiothérapie sur le lit T, 50 Gy, 60 Gy ou 66 Gy. 62 oncologues radiothérapeutes seniors ont répondu, dont 71 % se déclarant experts ou praticiens expérimentés. L'analyse statistique a utilisé le test de Fisher-Freeman-Halton.

Résultats

Hétérogénéité globale. Le premier enseignement est la grande hétérogénéité des pratiques, statistiquement significative dans plusieurs scénarios. Aucune dose ne fait l'objet d'un consensus clair dès lors que la tumeur est petite (pT1-T2).

Petites tumeurs (pT1). Pour un pT1 R0 EV- EPN- avec 1N+RC+, les réponses sont très dispersées : 42 % prescrivent 50 Gy, 40 % prescrivent 60 Gy, 13 % ne prescrivent pas de radiothérapie sur le lit T, et seulement 5 % prescrivent 66 Gy ($p = 0,0017$). La présence d'EV+ ou EPN+ déplace les prescriptions vers 60 Gy (67 %) tout en maintenant une dispersion notable.

Influence de la taille tumorale (pT1 vs pT2). La comparaison pT1/pT2 R0 EV- EPN- ne montre pas de différence statistiquement significative ($p = 0,3$), même si la dose de 60 Gy devient progressivement dominante pour le pT2 (56 %) au détriment des 50 Gy (29 %).

Influence de la localisation. C'est le facteur le plus discriminant :

- **cavité buccale** ($p = 0,0077$) : la dose de 60 Gy est nettement dominante pour les pT2, prescrite par 62 % (pT2 < 3 cm) à 70 % (pT2 > 3 cm) des répondants, contre seulement 40 % pour le pT1 où 50 Gy est encore choisi par 42 % ;
- **oropharynx p16+** : la distribution est plus dispersée et moins différente selon le stade T entre pT1 et pT2 < 3 cm ($p = 0,2$), mais une différence significative apparaît entre pT1 et pT2 > 3 cm ($p = 0,044$), la dose de 50 Gy restant relativement fréquente chez le pT1 (48 %), traduisant une tendance à la désescalade dans cette sous-population de bon pronostic ;
- **hypopharynx** : 60 Gy domine pour les pT2 (61-63 %), avec une différence significative entre pT1 et pT2 > 3 cm ($p = 0,027$) ;
- **larynx** : même tendance, avec 60 Gy majoritaire pour les pT2, et une différence significative entre stades T ($p = 0,016$). La possibilité d'une préservation laryngée influence les prescriptions des pT1, avec 17 % choisissant de ne pas irradier le lit T.

Tumeurs avancées (pT3-4). Pour les tumeurs pT3-4 R0 avec N+RC+, la prescription se concentre sur 60 Gy (60 % si EV-/EPN-, 52 % si EV+/EPN+) et 66 Gy (24 % et 40 % respectivement), avec disparition quasi totale du 50 Gy.

Situations particulières. En cas de résection R1, le consensus est quasi absolu : 93,5 % des répondants prescrivent 66 Gy. La présence d'un lambeau de reconstruction ne modifie pas la dose prescrite chez 100 % des répondants. Chez les patients inéligibles à la chimiothérapie, 82 % ne changent pas leur prescription de dose, 12 % optent pour une escalade, et 6 % proposent un fractionnement accéléré ou biFx.

Conclusions

Cette enquête nationale met en évidence plusieurs messages importants. La dose adjuvante de 60 Gy reste la plus couramment prescrite sur le lit tumoral primitif R0 dans les CE-VADS opérés lorsque l'irradiation est motivée par N+RC+. La prescription est influencée de façon significative par la localisation (cavité buccale, hypopharynx, larynx) et le stade T, mais la dose reste très hétérogène, particulièrement pour les petites tumeurs primitives pT1-T2. Des logiques de désescalade thérapeutique (oropharynx p16+) ou de préservation fonctionnelle (larynx) transparaissent dans les pratiques. Ces résultats illustrent l'absence de consensus en France sur cette question pourtant fréquente en pratique, et plaident pour la conduite d'études prospectives — notamment dans le contexte de la désescalade — afin de standardiser les pratiques et de réduire la variabilité inter-praticiens.

L'essai STEREO POSTOP (GORTEC 2017-03), dont les résultats ont été publiés dans *JAMA Network Open* en décembre 2025, marque une étape importante dans l'évaluation de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) du lit opératoire en alternative à la curiethérapie ou à la RCMI normofractionnelle, dans les cancers précoces de la cavité buccale et de l'oropharynx avec marges à risque.

Contexte et rationnel

La radiothérapie postopératoire est indiquée après chirurgie des cancers précoces de la cavité buccale (OCSCC) et de l'oropharynx (OPSCC) en cas de marges à haut risque. Si la curiethérapie interstitielle constitue une option validée, elle n'est pas toujours réalisable et nécessite une expertise spécifique. La SBRT postopératoire représente une alternative non invasive, délivrant une dose conforme en peu de fractions, avec des gradients de dose abruptes épargnant les tissus sains, similaire à la curiethérapie mais sans ses contraintes techniques.

Design de l'étude

Cet essai de phase 2, multicentrique, national, mené dans 18 centres du réseau GORTEC en France, a inclus 90 patients entre avril 2018 et août 2021. Les critères d'inclusion étaient : OCSCC (sauf lèvres) ou OPSCC pT1-pT2, avec indication d'irradiation du lit opératoire (marges R1, <5 mm ou estimées à risque), pN0 ou pN1 sans rupture capsulaire, sans indication d'irradiation ganglionnaire ni de chimiothérapie. La SBRT consistait en 6 x 6 Gy (total 36 Gy) sur 2 semaines, par VMAT (76 %) ou CyberKnife (24 %), avec contention stéréotaxique et contrôle qualité rigoureux.

L'objectif principal était le taux de toxicités tardives de grade ≥ 3 à 2 ans (définies comme survenant après 90 jours). Le critère secondaire clé était le contrôle local à 2 ans. Le calcul de l'effectif reposait sur un design de Fleming : taux de toxicités tardives acceptable < 5 % et inacceptable > 15 % ; taux de contrôle local ciblé > 90 % et inacceptable < 80 %.

Population incluse

Parmi les 90 patients inclus (âge médian 64 ans, 56,5 % d'hommes), 82 % avaient un OCSCC et 18 % un OPSCC.

39 % avaient un pT1 et 61 % un pT2. Les indications d'irradiation étaient : 30 % de marges R1, 64 % de marges proches < 5 mm et 6 % de marges estimées à risque. Le délai médian chirurgie-SBRT était de 48 jours, le suivi médian de 25 mois.

Résultats principaux

L'objectif principal a été atteint : seulement 2 patients (2,2 %) présentaient une toxicité tardive de grade 3 en cours à 2 ans. Sur la période de suivi de 2 ans, 13 patients (14,6 %) ont expérimenté au moins une toxicité tardive de grade 3, essentiellement des mucites, nécroses des tissus mous et ostéoradionécroses (ORN) mandibulaires, dont la plupart étaient transitoires. Aucune toxicité tardive de grade ≥ 4 . Il y a eu 7 cas d'ORN de grade 3 (7,9 %), dont 6 résolutifs en 1 à 5 mois. Une incidence légèrement plus élevée d'ORN était observée avec CyberKnife versus VMAT (18 % vs 4 %, $p=0,06$), sans significativité statistique.

Concernant l'efficacité, le taux de contrôle local à 2 ans était de 92,0 % (IC95 % 84,6-96,4 %), dépassant le seuil prédéfini de 90 %. La survie sans maladie à 2 ans était de 73,3 % et la survie globale de 88,8 %. Sur les 10 décès survenus, seulement 3 étaient liés au cancer traité. La qualité de vie a montré une détérioration transitoire à 1 mois, suivie d'une amélioration progressive à 12 et 24 mois, avec un gain cliniquement significatif à long terme sur le score QLQ-HN35.

La toxicité aiguë était dominée par la mucite, avec 28,9 % de grade 3, quasi-totalement résolutive à 3 mois (seulement 5,5 % de mucite de grade 2-3 résiduelle).

Conclusions et perspectives

Cette étude de phase 2 démontre que la SBRT postopératoire du lit tumoral est faisable, avec un profil de toxicité gérable et un contrôle local élevé, comparable aux données historiques de curiethérapie postopératoire. Ces résultats supportent la SBRT comme troisième option potentielle (après curiethérapie et RCMI conventionnelle) dans cette population sélectionnée, mais des essais randomisés de confirmation sont nécessaires avant toute adoption large. La publication dans *JAMA Network Open* (décembre 2025) valide la démarche scientifique et ouvre la voie à des études de phase 3.

**Julian BIAU,
Michel LAPEYRE**

Oncologie Radiothérapie,
Clermont-Ferrand.

Contacts :

**julian.biau@clermont.
unicancer.fr ;
michel.lapeyre@
clermont.unicancer.fr**

François-Régis FERRAND
Oncologie médicale, Institut
Gustave Roussy, Villejuif.
francoisregisferrand@
gmail.com

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

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

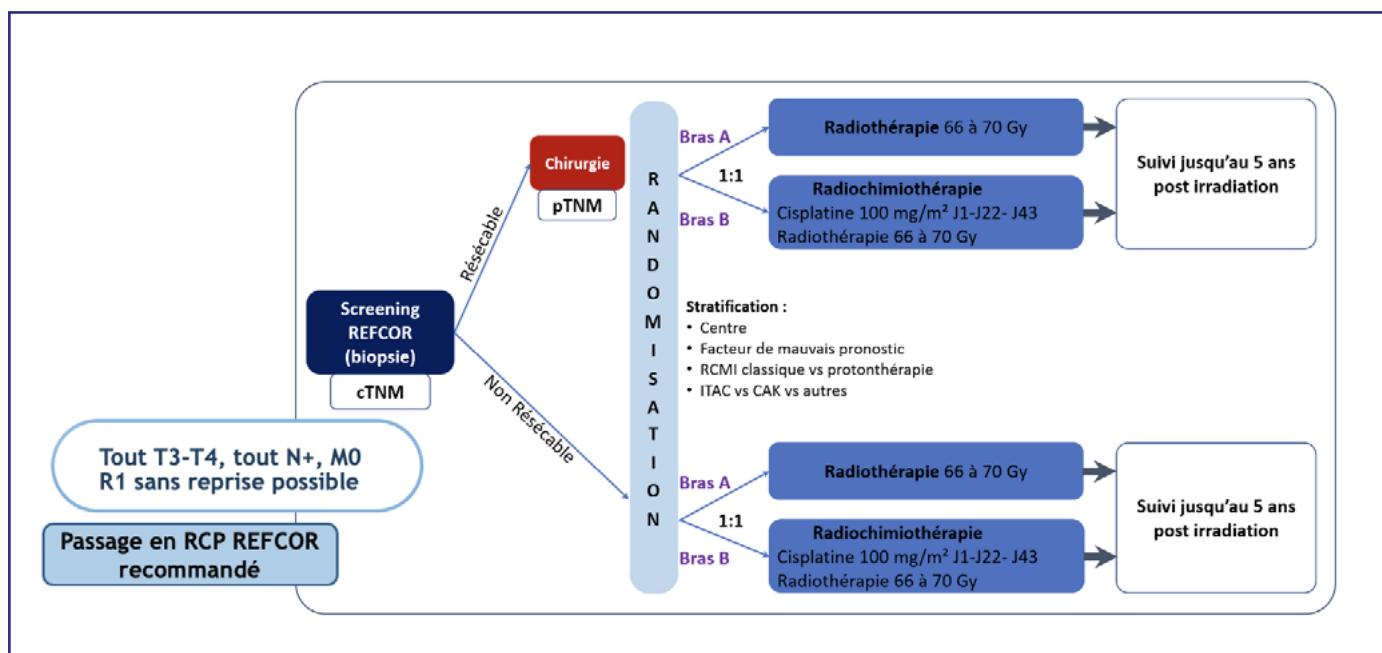
Au-delà de la question thérapeutique, SANTAL sert de socle à des projets translationnels financés sur fonds académiques, en partenariat avec le réseau REFCOR (tumorotheque nationale) et plusieurs programmes européens.

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 méthylomique (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.

Figure 1 : design de l'essai SANTAL.



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 alcool-tabagique.

L'essai IMMUNEBOOST est un essai de phase II multicentrique randomisé en ouvert dont l'objectif était de démontrer que l'administration de nivolumab en néoadjuvant : 1) ne compromettait pas la réalisation de la radio-chimiothérapie qui est le traitement de référence et 2) permettait 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 suivi d'une RT-CT à J30 -3/+7) sans interruption de RT > 7j, avec une dose de RT > 95 % de la dose théorique et une dose de CT > 200 mg/m², **2)** la toxicité du nivolumab avant RT-CT et **3)** d'améliorer les résultats oncologiques de ce groupe de patients à haut risque de rechute.

Cet essai comportait 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 2**) 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/m² de cisplatine 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.

Haitham MIRGHANI

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

Pierre BLANCHARD

Département de radio-
thérapie, Institut Gustave
Roussy, Villejuif.
pierre.blanchard@
gustaveroussy.fr

Caroline EVEN

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

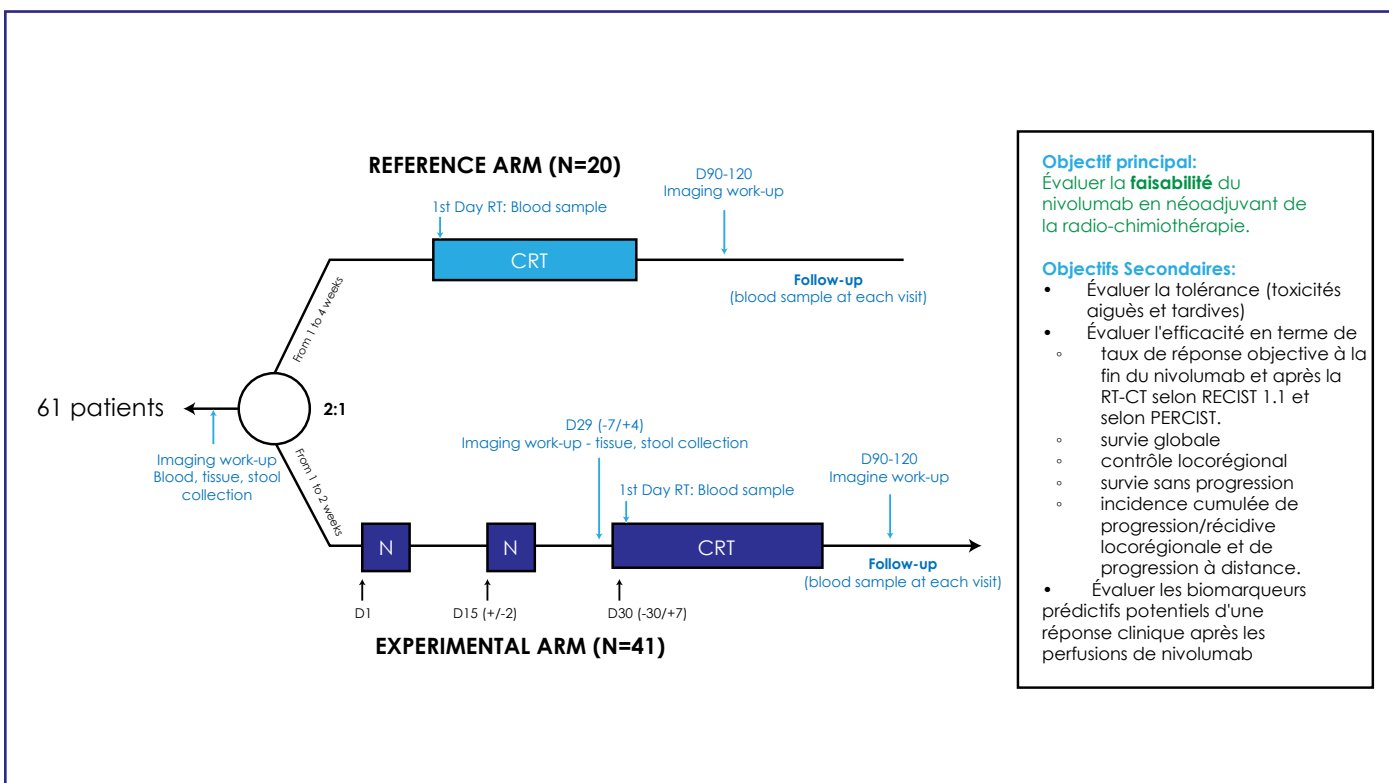


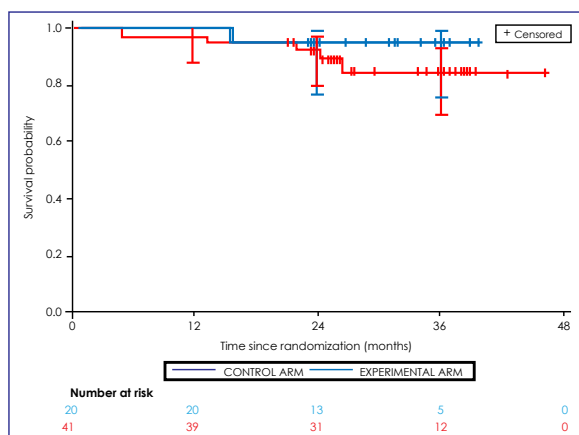
Figure 2 : design de l'essai IMMUNEBOOST.

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

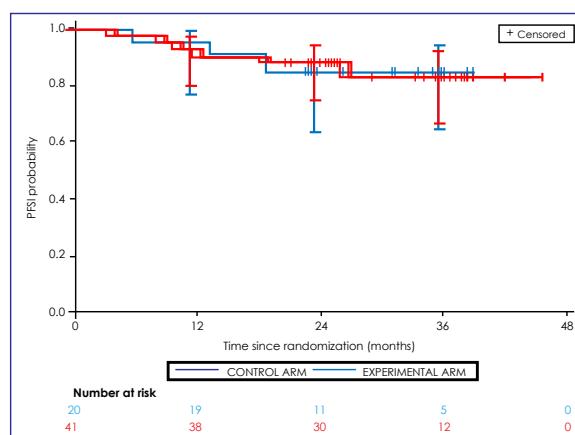
Nine patients had an event of PFS,

- 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

OS



PFS



	CONTROL ARM (N=20)	EXPERIMENTAL ARM (N=41)
Number of deaths	1	5
12-months OS rate [95%CI]	100.0%	97.6% [87.4;99.6]
24-months OS rate [95% CI]	95.0% [76.4;99.1]	92.4% [79.9;97.4]
36-months OS rate [95%CI]	95.0% [76.4;99.1]	85.4% [69.5;93.7]

	CONTROL ARM (N=20)	EXPERIMENTAL ARM (N=41)
Number of deaths	3	6
12-months OS rate [95%CI]	95.0% [76.4;99.1]	92.7% [80.6;97.5]
24-months OS rate [95% CI]	85.0% [64.0;94.8]	87.8% [74.5;94.7]
36-months OS rate [95%CI]	85.0% [64.0;94.8]	83.2% [66.9;92.4]

Figure 3 : 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

Frédéric ROLLAND

Oncologie Médicale.
Institut de Cancérologie
de l'Ouest /
Gauducheau Nantes.
Frederic.rolland@
ico.unicancer.fr

Gilles CALAIS

Oncologie
Radiothérapie.
Service de radio-
thérapie, Centre de
Cancérologie Henry S.
Kaplan - CHRU de Tours.
g.calais@chru-tours.fr

Olivier MALARD

Chirurgie Cervico-
Faciale CHU Nantes.
olivier.malard@
chu-nantes.fr

ÉTUDE SALTORL

Préservation laryngée par induction 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 TREMPIN (TPF suivi de radiothérapie potentialisée par cisplatine versus cetuximab, sans bénéfice en faveur d'un des deux bras), et sur la base des données du RTOG 91-11 (chimioradiothérapie concomitante versus PF suivi de radiothérapie versus radiothérapie seule – avec bénéfice en faveur du concomitant), l'intergroupe à lancer son nouvel essai de préservation de la fonction laryngée : l'essai SALTORL.

Il s'agit d'une étude challengeant les *Standard Of Care*, de phase III randomisée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx, classé T2 ou T3, classé N0-N2c résecables, 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

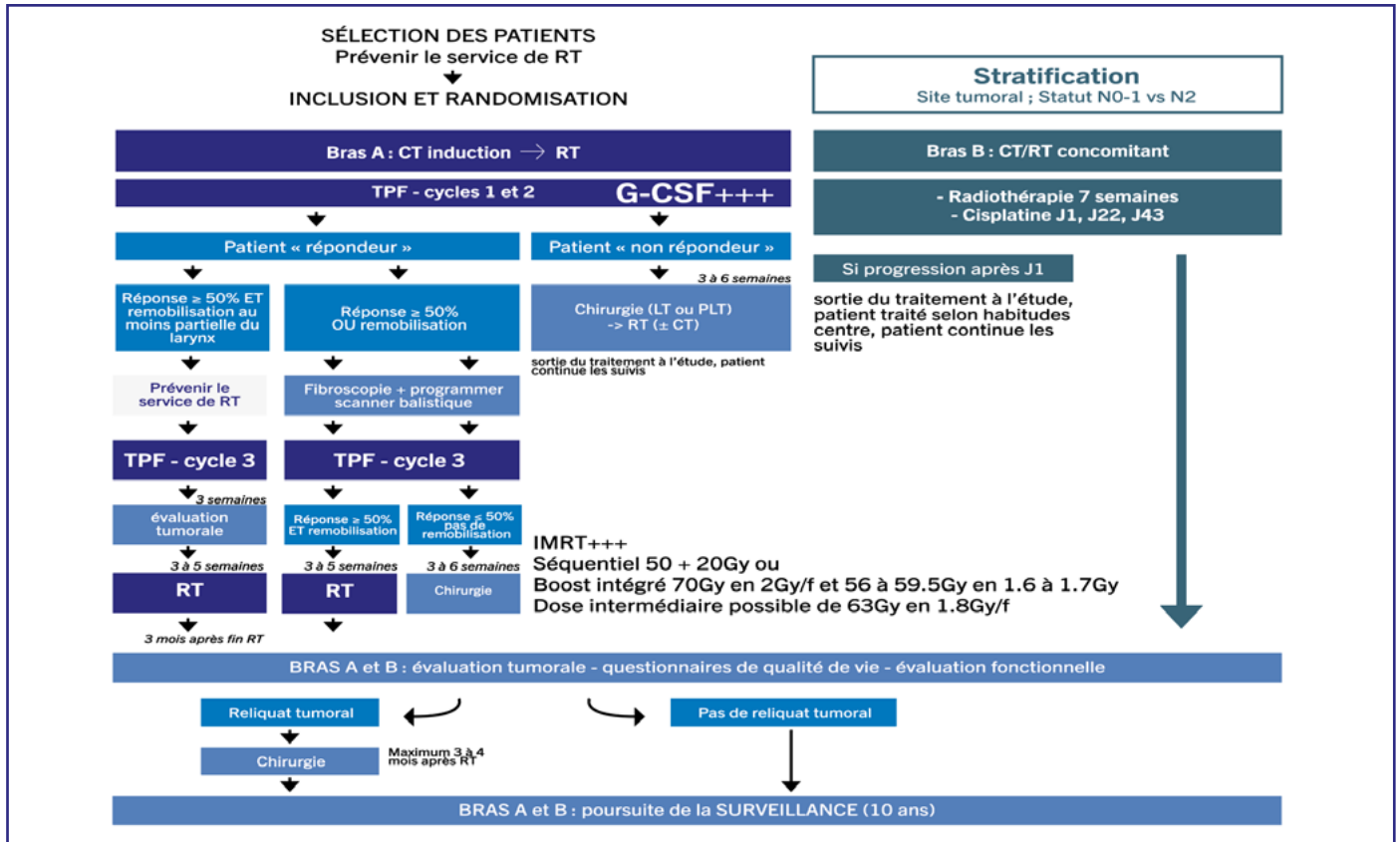
Y. POINTREAU
F. ROLLAND
G. CALAIS
O. MALARD

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 cisplatine à 100 mg/m² toutes les 3 semaines pour 3 cycles.

La radiothérapie est imposée en modulation d'intensité avec possibilité d'un traitement séquentiel (50 + 20 Gy) ou



avec boost intégré (70 Gy en 2 Gy/f et 56 à 59,5 Gy en 1,6 à 1,7 Gy) et possibilité d'un niveau de dose intermédiaire (63 Gy en 1,8 Gy/f).

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

Figure 4 : design de l'essai SALTORL.

Le design est présenté **figure 4**.

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 cervico-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 Ib), 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 prématurément 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'existait 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 ≥ 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 :

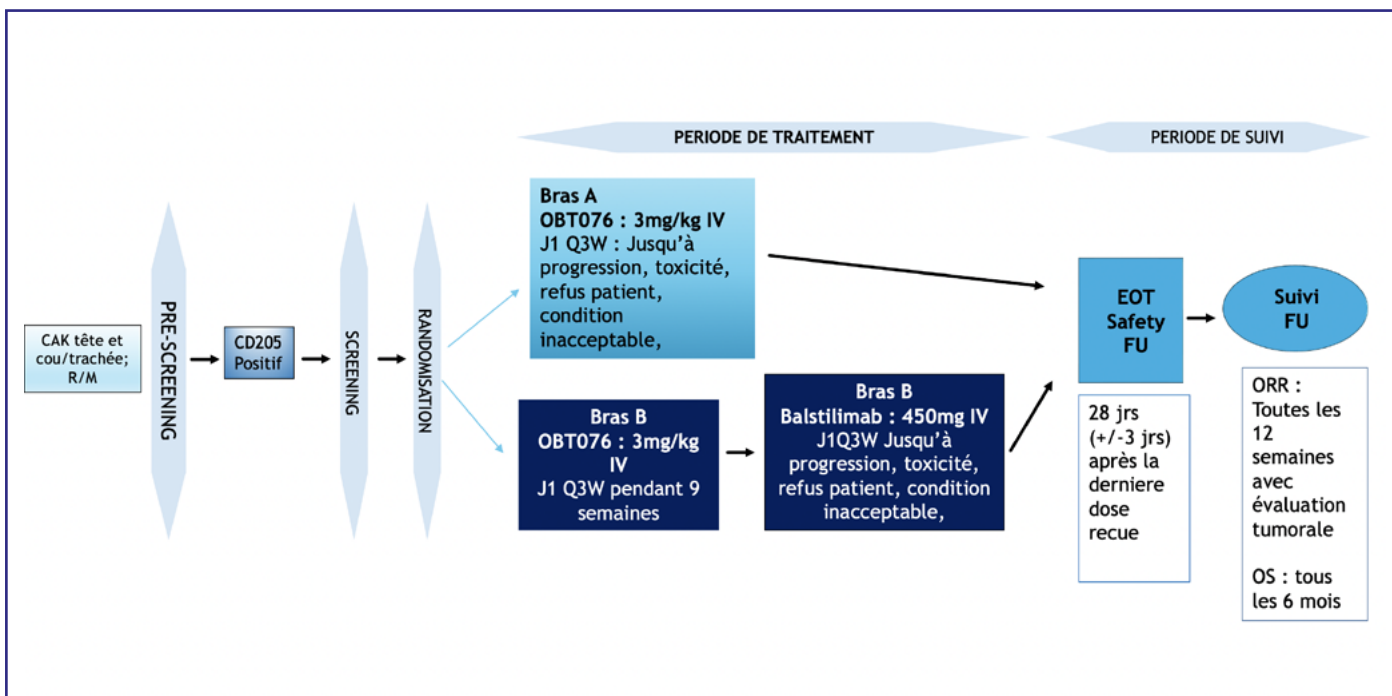
- bras A (OBT076 seul) : 7 progressions, 4 stabilisations, aucun cas de réponse objective ;
- Bras B (OBT076 suivi de balstilimab) : 11 progressions (dont un décès avant évaluation), aucune réponse objective.

Au total, tous les patients ont interrompu le traitement prématurément, 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.

Le design de l'essai était le suivant.

Figure 5 : design de l'étude AdCC.



TPF_m

J. FAYETTE

Le TPF modifié en induction.

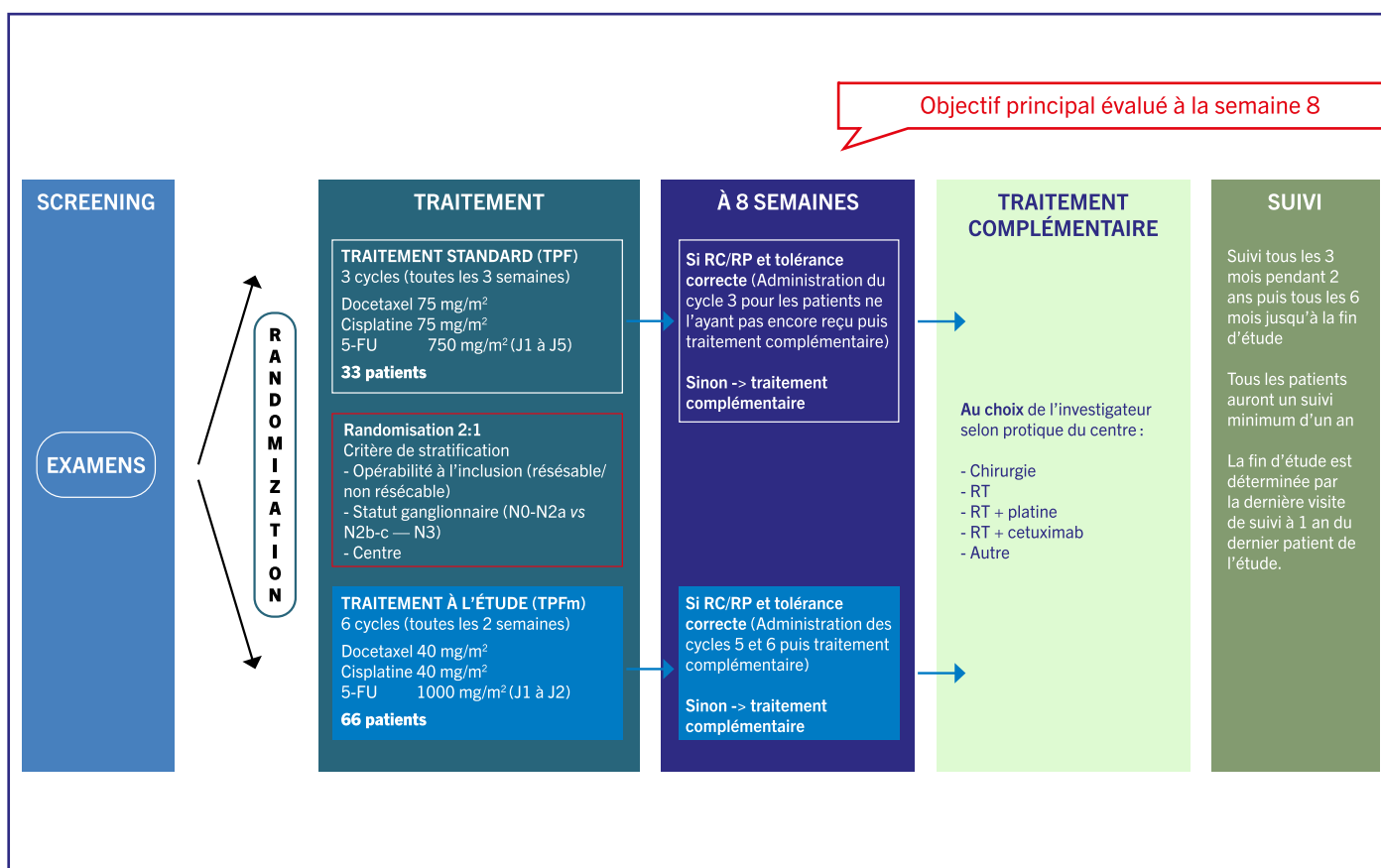
Jérôme FAYETTE

Oncologie Médicale,
Centre Léon Bérard, Lyon.
jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

Étude de phase II randomisée non comparative, évaluant une chimiothérapie d'induction associant le cisplatine, le 5-Fluorouracile et le docétaxel à doses

adaptées (TPF_m) chez des patients avec un cancer épidermoïde ORL localement avancé. (figure 6)

Figure 6 : design de l'étude TPF_m.



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

Objectif : démontrer que TPF_m est moins toxique 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 TPF_m. Le taux de réponse complète était cependant plus important dans le bras TPF avec 47,8 % vs 21,7 % pour le TPF_m. Le TPF_m était cependant nettement moins toxique avec 5,9 % des patients avec au moins un AE $\geq$ 4 vs 48,5 % pour le TPF.

Jérôme FAYETTE

Oncologie Médicale,
Centre Léon Bérard - Lyon.
jerome.fayette@
lyon.unicancer.fr

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, polyopathologiques, et donc inéligibles aux designs standards de chimiothérapie à base de cisplatine. 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'Intergroupe 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, jusque-là 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.

Joanne GUERLAIN

Centre de Chirurgie
ORL Reconstructive
et Esthétique, Aix-
en-Provence.
dr.jguerlain@gmail.com

ADJORLI

J. GUERLAIN

L'immunothérapie en adjuvant après chirurgie de rattrapage.

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

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

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la toxicité, de la survie globale et de la qualité de vie.

La survie sans récurrence à 2 ans sera aussi évaluée dans les sous-groupes déterminés par l'expression de PD-L1 et par l'immunoscore, un test basé sur le type et la localisation des lymphocytes infiltrant la tumeur.

Les critères d'inclusion sont :

- d'une part, les critères des précédents essais de réirradiation post opératoire : récurrence « à risque », c'est-à-dire cliniquement infiltrante, et/ou associée à une récurrence ganglionnaire et/ou signes histologiques de gravité ; chirurgie en territoire irradié, macroscopiquement suffisante, avec cicatrisation suffisante pour commencer un traitement adjuvant 6 à 10 semaines après la

chirurgie ; absence de séquelles majeures liées à la première irradiation, état général compatible avec une réirradiation. La survie de ces patients sera comparée à la survie obtenue dans les essais de réirradiation post opératoire (n=55, cohortes 1 et 2) ;

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

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

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

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 7**). 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 adjuvants n'altère pas la survie globale (non-infériorité en survie globale) et améliore les résultats fonctionnels (supériorité au MDADI score, radiocinéma de la déglutition, et questionnaires EORTC QLQ C30 et HN35).

Les principaux critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16-positif et ADN HPV-positif (ISH ou PCR) ; de stade T1-3, N0-2b*, M0 ; accessible à une chirurgie de première intention par voie trans-orale (selon TNM -7, * les patients N2b avec un tabagisme actif dans les 6 mois précédant le diagnostic ne peuvent être inclus).

Haitham MIRGHANI

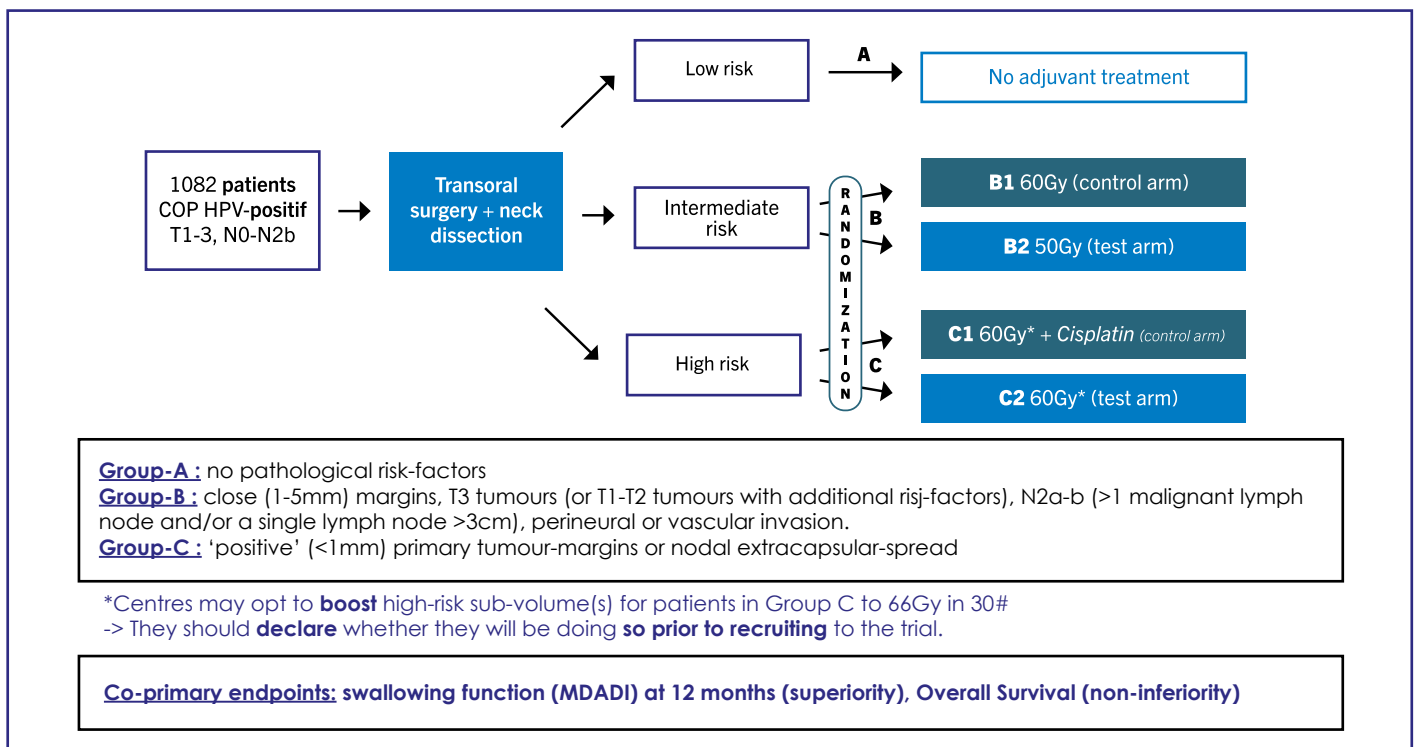
Service de chirurgie ORL
et cervico-faciale Hôpital
Européen Georges
Pompidou, Paris.
haitham.mirghani@aphp.fr

Pierre BLANCHARD

Département de radiothérapie – Gustave Roussy,
Villejuif.
pierre.blanchard@gustaveroussy.fr

Caroline EVEN

Département d'oncologie
médicale, Gustave Roussy,
Villejuif.
caroline.even@gustaveroussy.fr



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

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

Figure 7 : design de l'essai PATHOS.

Philippe GORPHE
Département de
Cancérologie Cervico-
Faciale, Gustave
Roussy, Villejuif.
**Philippe.gorphe@
gustaveroussy.fr**

TORPHYNX

P. GORPHE

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

Les critères d'inclusion sont un carcinome épidermoïde de l'oropharynx T1-T2, N0-N1 selon la 7^{ème} édition de la classification TNM, quel que soit le statut HPV ; une localisation identifiable d'amygdale ou de base de langue, ou de sillon amygdalo-glosse si la tumeur est caractérisable comme point de départ préférentiel sur la loge amygdalienne ou la base de langue ; une tumeur primitive opérable et accessible à une chirurgie transorale (conventionnelle, endoscopique laser, ou assistée par robot).

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

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. 14 centres sont actuellement ouverts. En juin 2025, 98 patients avaient été inclus, dont l'ensemble des patients du bras chirurgie.

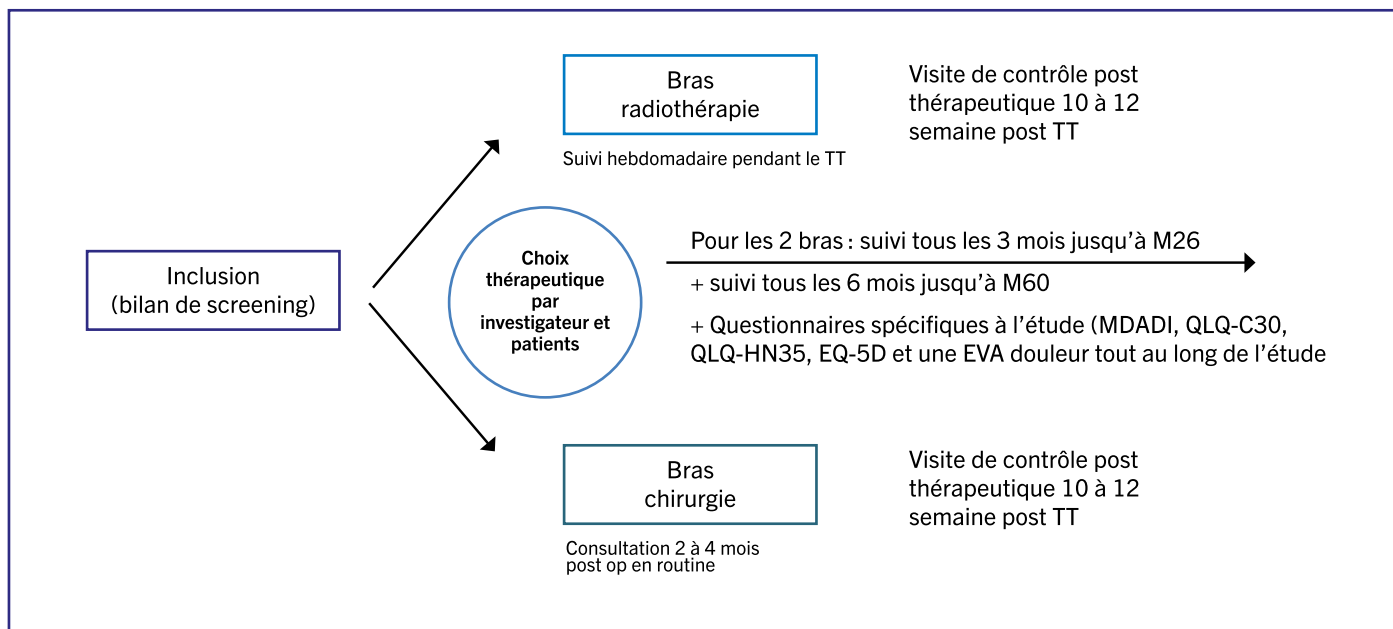


Figure 8 : design de l'étude Torphynx.

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 **Haïtham Mirghani et Pierre Blanchard**, cette étude ambitionne de redéfinir les stratégies de suivi post-thérapeutique afin d'améliorer la détection précoce des rechutes tout en réduisant la charge des visites médicales.

Justification et objectifs

Actuellement, près de **80 % des patients avec un COP HPV+ ne présentent aucune rechute après traitement**, mais le **suivi standard reste lourd et peu efficace**. En France, la SFORL recommande **16 consultations sur 5 ans**, alors que la **majorité des 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+.

Haïtham MIRGHANI

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

Pierre BLANCHARD

Département de
radiothérapie – Gustave
Roussy, Villejuif.
Contact : pierre.blanchard@gustaveroussy.fr

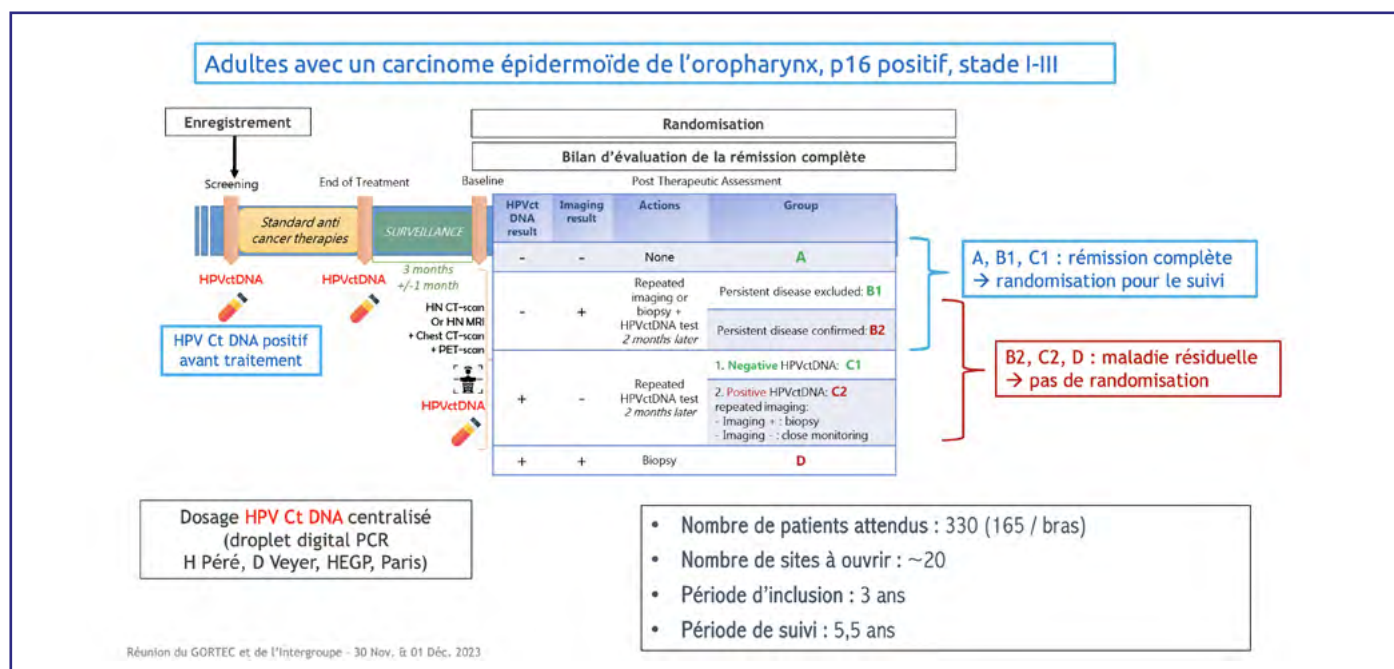


Figure 9 : population de l'étude SURVEILLE HPV.

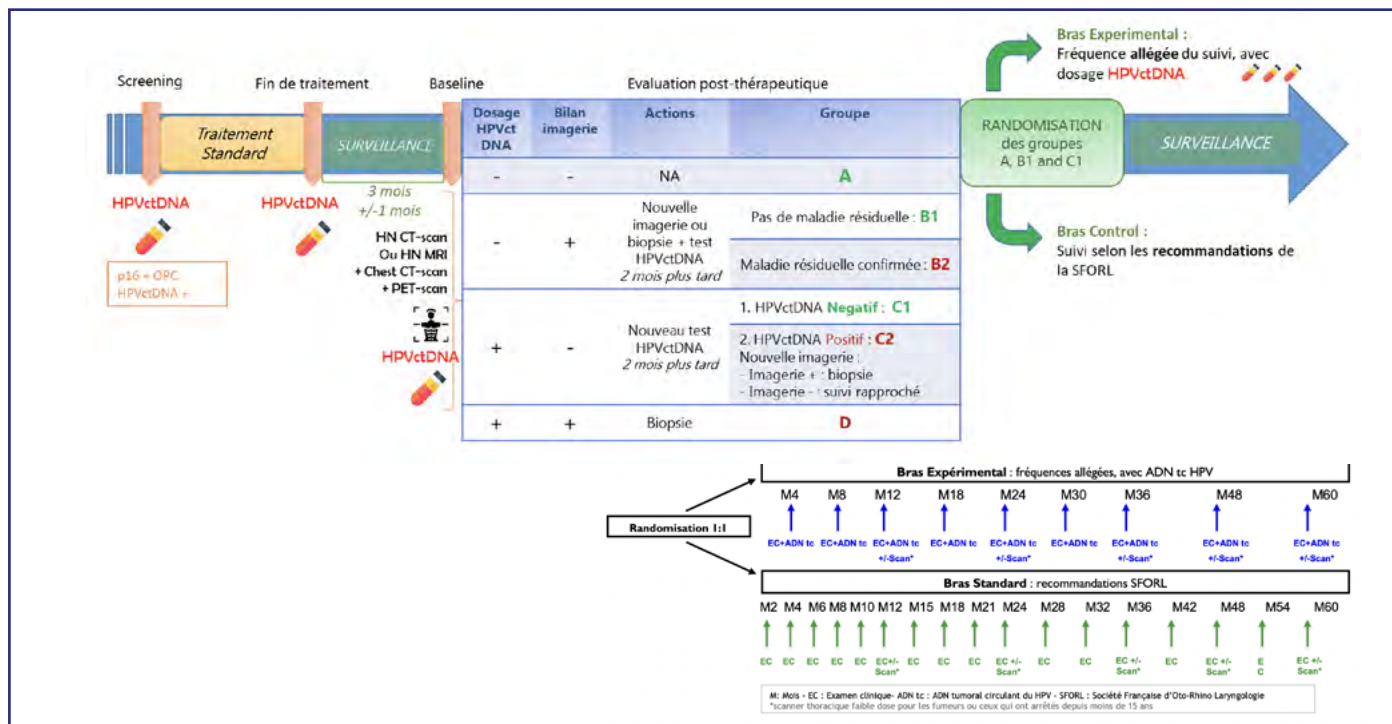


Figure 10 : design de l'étude SURVEILLE HPV.

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

Caroline EVEN
Département d'oncologie
médicale, Gustave
Roussy, Villejuif.
caroline.even@gus-
taveroussy.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

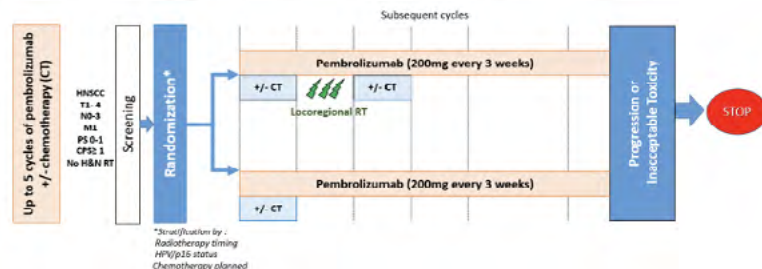
métastases synchrones (M1). Le CPS doit être ≥ 1 , le statut de performance 0-1, et au moins une lésion mesurable selon RECIST. Les patients sont traités par pembrolizumab selon l'autorisation de mise sur le marché européenne, avec ajout possible d'une chimiothérapie à base de platine et 5-FU.

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^e cure de traitement ; et pouvoir commencer la radiothérapie plus tardivement jusqu'à 4 semaines après la 6^e cure de traitement sur la randomisation a eu lieu en cours de traitement.

Figure 11 : nouveau design de l'étude PEMBRO META RT.

- Design: Phase 3 $\rightarrow$ 2
- Nb of patient : 148 $\rightarrow$ 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 mucoséctomie 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 mucoséctomie 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 mucoséctomie, 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 mucoséctomie), afin de comparer les résultats. Les patients seront recrutés dans six centres en France, incluant notamment ceux de Caen, Rouen et Amiens.

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

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

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

Vianney BASTIT

ORL-CCF, CHU de Caen.

bastit-v@chu-caen.fr

Juliette THARIAT

Oncologie radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen.

juliette.thariat@gortec.fr

Caroline EVEN

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

OSKAR

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^{re} ligne et des traitements reçus en 2^e ligne. Les données de qualité de vie et l'utilisation des ressources de santé et les coûts associés sont également collectées (par appariement à la base de données de

l'assurance maladie, SNDS).

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

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

Les membres du conseil scientifique :

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

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

Julia BONASTRE : 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

Caroline EVEN

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

TATIANA

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

L'essai TATIANA vise à explorer une nouvelle combinaison thérapeutique dans les CETEC récidivants ou métastatiques, en 1^{ère} ligne de traitement. Construit sur une hypothèse de synergie entre immunothérapie et anticorps anti-EGFR, le protocole associait une induction par TPEx (cisplatine, docétaxel, cetuximab), suivie d'un entretien combinant avelumab (anti-PD-L1) et cetuximab.

Un rationnel séduisant : combiner deux voies d'activation immunitaire. En première ligne des cancers ORL R/M avec CPS ≥ 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 part 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).

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.

L'essai a dû être suspendu en juin 2025, et un amendement au protocole est en cours, afin de relancer l'étude.

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 radiomiques 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.

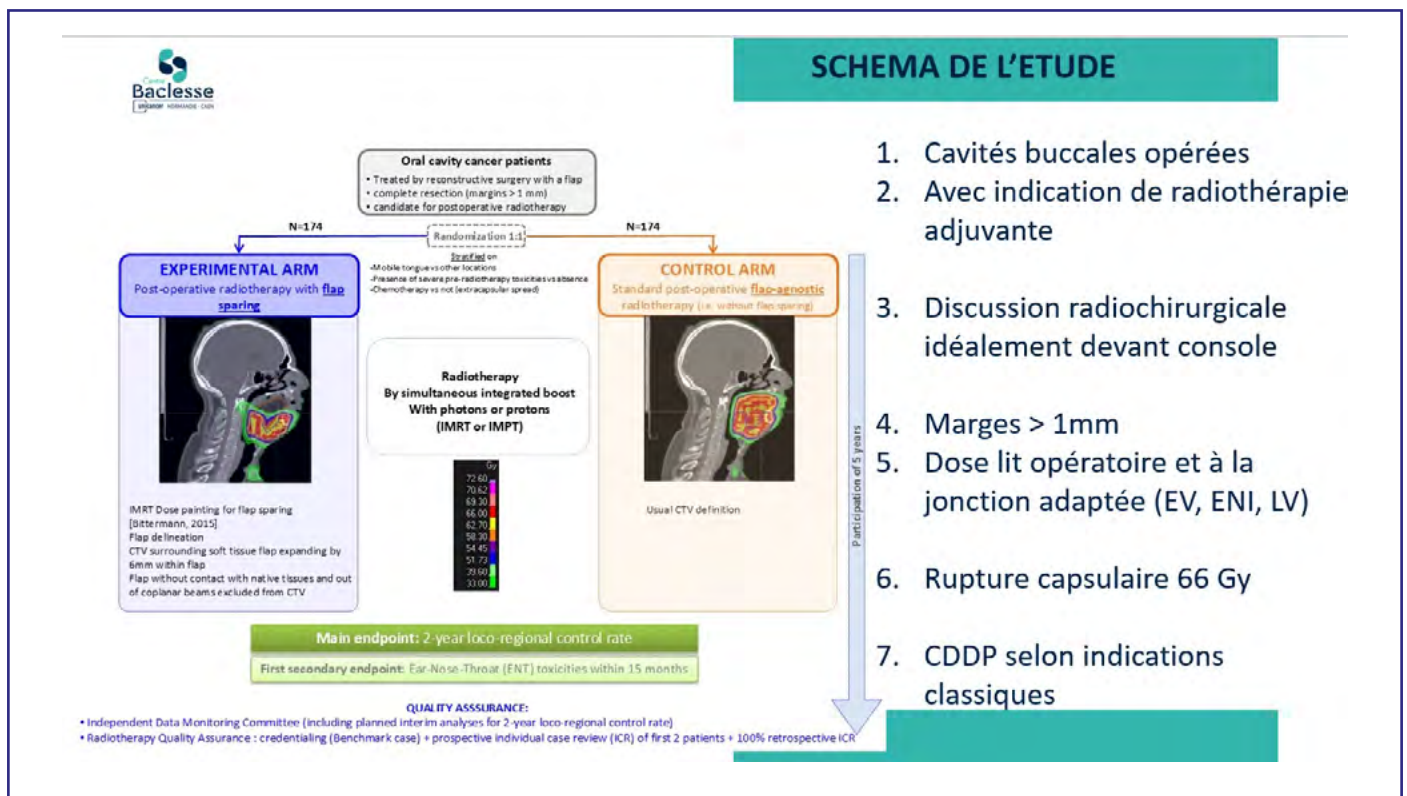


Figure 12 : design de l'étude OPTIFLAP.

Investigateurs**coordonnateurs :**

Yungan TAO,
Esma SAADA-BOUZID

Young GORTEC :

T. GAUDUCHON, R. SUN.

Statisticiens :

J.-P. PIGNON, H. CHARLES.

Chef de projet :

L. SINIGAGLIA.

IDEAL (GORTEC 2024-03)

Induction par ADC anti-EGFR ± anti-PD-1 avant chimioradiothérapie dans les CETEC localement avancés

Rationnel

L'immunothérapie néoadjuvante par anti-PD-1, combinée à la chimiothérapie avant chirurgie, a démontré son intérêt dans le CBNPC et le mélanome. En situation résécable, la KEYNOTE-689 a confirmé le bénéfice d'une stratégie péri-opératoire par pembrolizumab dans les CETEC. Parallèlement, EGFR est surexprimé dans la grande majorité des CETEC, et les anticorps conjugués (ADC) combinent plusieurs mécanismes d'action permettant d'améliorer l'efficacité tout en réduisant les effets indésirables. Becotatug védotine (MRG003) est un ADC anti-EGFR couplé au MMAE via un lien valine-citrulline, qui a montré un ORR de 30 % en ≥ 2^e ligne R/M-CETEC avec une bonne tolérance. Pucotenlimab (HX008) est un anti-PD-1 approuvé en Chine pour le mélanome de 2^e ligne et les tumeurs MSI-H/dMMR. L'association MRG003 + HX008 a affiché un ORR de 60 % en 1^{re} ligne R/M CETEC et de 78 % dans les carcinomes du nasopharynx récidivants/métastatiques.

Design de l'étude

IDEAL (GORTEC 2024-03) est un essai de phase II randomisé (1:1), promu par le GORTEC, incluant 106 patients atteints de CETEC localement avancés nouvellement diagnostiqués (cavité buccale, hypopharynx, larynx ou oropharynx), traitement naïfs, éligibles à la chimiothérapie à base de cisplatine (ECOG PS 0-1). Les patients sont répartis en deux bras :

- **Bras A (n=53)** : induction par Pucotenlimab (HX008, anti-PD-1) + Becotatug védotine (MRG003) — 3 cycles Q3W (9 semaines), suivie d'une chimioradiothérapie standard (cisplatine 100 mg/m² Q3W ou 40 mg/m² hebdomadaire + IMRT), puis, en l'absence de progression, entretien par Pucotenlimab (24 semaines).
- **Bras B (n=53)** : induction par Becotatug védotine (MRG003) seul — 3 cycles Q3W, suivie de la même chimioradiothérapie, puis observation.

Les facteurs de minimisation sont le statut p16 (OPSCC p16+ versus p16- et non-OPSCC) et le statut ganglionnaire (N0-2 versus N3). L'essai est mené dans 16 à 20 centres.

Objectifs

L'objectif principal est le taux de réponse complète (RC) évalué 12 semaines après la fin de la chimioradiothérapie dans chacun des deux bras. La stratégie statistique est séquentielle : d'abord un design non comparatif

monogroupe versus contrôle historique (Fleming en une étape), puis, si les deux bras atteignent individuellement leur objectif, une comparaison entre les deux bras (test du Chi² unilatéral).

Les objectifs secondaires comprennent le meilleur ORR après induction, la qualité de vie (QLQ-HN35 et QLQ-C30), la survie sans progression, la survie globale, la tolérance (CTCAE v5.0) et la compliance au traitement. Des objectifs exploratoires portent sur la proportion de patients en maintenance, les profils de progression locale versus à distance, les biomarqueurs sanguins et tumoraux (p16, PD-L1/CPS, paysage immunitaire), ainsi que la pharmacocinétique de MRG003 chez 15 patients du bras B.

Un programme d'études ancillaires complet est prévu : évaluation centralisée du CPS (obligatoire), prélèvements tumoraux (biopsies FFPE et sang pour biomarqueurs, ctDNA), analyse du fragmentome de l'ADN circulant (B. Salas, Marseille) et étude pharmacocinétique.

Statut de l'étude en décembre 2025

Au 5 décembre 2025, 9 centres ont réalisé leur SIV et sont actifs (dont Gustave Roussy, Centre Antoine Lacassagne Nice, CHU Amiens, Institut du Cancer Avignon, HNFC Montbéliard, ICANS Strasbourg) ; 3 autres ont un SIV réalisé avec activation en attente (dont COL Lille depuis le 8 décembre 2025) ; 1 SIV supplémentaire est planifié. 4 patients ont déjà été traités (2 dans le bras A, 2 dans le bras B). Un seul événement indésirable grave a été rapporté (constipation de grade 3 dans le bras B, non liée au traitement). Des précautions spécifiques sont recommandées pour la prévention des neuropathies périphériques (gants réfrigérants) et la gestion des douleurs neuropathiques (vitamine B12 ou prégabaline). Une attention particulière est portée à la distinction entre obstruction intestinale (incidence de 2,8 % avec le MRG003) et constipation simple.

La montée en charge des inclusions est planifiée pour atteindre 4 patients par mois dès janvier 2026, puis 6 en février, 8 à 10 à partir de mars 2026, avec un objectif de complétion des inclusions en octobre 2026 (106 patients au total).

Contact : laura.sinigaglia@gortec.fr

PROSAC

F. CLATOT,
S. THUREAU,
R. MODZELEWSKI,
J. THARIAT,
ML TANGUY,
A. AUVERIN, équipe REACH.

Sarcopénie et résultats oncologiques dans les CETEC

PROSAC est une vaste cohorte prospective intégrée aux essais du GORTEC, évaluant l'impact de la sarcopénie (perte de masse maigre et de force) sur les résultats oncologiques des CETEC localement avancés. La sarcopénie touche environ 44 % des patients en situation localement avancée (méta-analyse 2025 portant sur 63 études et 14 804 patients), avec un impact pronostique indépendant en survie sans progression (HR 0,88 en multivarié) et en survie globale (HR 0,86).

Les résultats préliminaires sur 507 hommes issus de la

cohorte REACH montrent que l'indice musculaire squelettique (SMI) est un facteur pronostique fort et indépendant, vrai dans tous les sous-groupes (stade 3 ou 4, fit ou unfit, avec ou sans immunothérapie). Des analyses complémentaires sont en cours (toxicités, femmes, analyse longitudinale). Une communication à l'ASCO 2026 est prévue.

La prochaine étape sera l'étude NIVOSARC, explorant la valeur prédictive de la sarcopénie à l'efficacité du nivolumab en postopératoire.

ESSAIS DEVANT BIENTÔT DÉBUTER

• 1^{re} ligne R/M

ILLUMINE (GORTEC 2024-04) : ivonescimab + ligufalimab versus pembrolizumab en 1^{re} ligne R/M — le GORTEC promoteur d'un essai de phase III international

Promoteur : GORTEC — Partenaires : Summit (USA) et Akeso (Chine) — Co-promoteur en Espagne : TTCC-Chef de projet : Adeline Pechery (France) + Laurence Amar (Global)

Rationnel

La 1^{ère} ligne des CETEC récidivants/métastatiques (R/M) avec CPS ≥ 1 repose sur le pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie (KEYNOTE-048), avec une survie globale médiane de l'ordre de 15 mois. ILLUMINE repose sur deux cibles complémentaires dont la combinaison pourrait dépasser le bénéfice du pembrolizumab seul.

L'ivonescimab (AK112) est un anticorps bispécifique anti-PD-1/VEGF de première classe. Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), il a démontré une supériorité sur le pembrolizumab en termes de PFS dans l'essai HARMONI-2 (HR 0,51 ; *Lancet* 2025 Xiong), et une supériorité sur tislelizumab + chimiothérapie dans HARMONI-6 (HR 0,60 ; *Lancet* 2025 Chen). Ces résultats robustes justifient son évaluation en ORL.

Le ligufalimab (AK117) est un anticorps anti-CD47. CD47, surexprimé dans les CETEC et corrélé à un mauvais pronostic, agit sur le microenvironnement tumoral en permettant aux cellules tumorales d'échapper à la phagocytose macrophagique (signal « don't eat me »). Les inhibiteurs de CD47 en monothérapie ont une efficacité limitée, mais leur combinaison avec un anti-PD-1/VEGF a montré un taux de réponse prometteur en 1^{ère} ligne R/M CETEC avec un profil de tolérance favorable dans les données préliminaires.

ILLUMINE est ainsi la première étude internationale en ORL à tester un anticorps bispécifique anti-PD-1/VEGF, proposant un régime sans chimiothérapie et sans ciblage d'EGFR, deux caractéristiques distinctives dans un paysage thérapeutique très concurrentiel.

Design

ILLUMINE (GORTEC 2024-04) est un essai de phase III randomisé ouvert en 3 bras (1:1:1), incluant 780 patients (260 par bras) atteints de CETEC R/M de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx, avec CPS ≥ 1 (test 22C3), ECOG PS 0 ou 1, âge ≥ 18 ans :

- bras A : ivonescimab 10 mg/kg Q3W (seul) ;
- bras B : ivonescimab 10 mg/kg Q3W + ligufalimab (AK117) 45 mg/kg Q3W ;
- bras C (contrôle) : Pembrolizumab 200 mg Q3W.

La stratification porte sur le CPS (1-19 % vs ≥ 20 %), le type de maladie (locorégionale vs métastatique) et la région géographique (Europe vs Chine).

Objectifs et plan statistique

Le critère de jugement principal est la survie globale (OS). Les critères secondaires clés incluent la PFS, l'ORR évalué par revue centrale indépendante (BICR), le DCR et la durée de réponse. Les objectifs exploratoires comprennent les biomarqueurs et la qualité de vie.

Le plan statistique est séquentiel hiérarchique pour contrôler le risque alpha : H1 (bras B vs C) doit être significative avant de tester H2 (bras A vs C) ; la comparaison bras A vs B est descriptive. L'hypothèse principale retient une mOS de 15 mois dans le bras contrôle (basée sur 12,3 mois pour pembro mono dans KN048 et 17,9 mois dans LEAP010) et de 20,83 mois dans le bras B (HR 0,72). 364 événements OS sont nécessaires pour fournir une puissance de 87 % avec un alpha unilatéral de 0,025 ; l'essai vise 546 événements OS au total pour les 3 bras. Une analyse de futilité (25 % de fraction d'information) et une analyse intermédiaire de supériorité (80 %) sont planifiées. Une analyse de sécurité intermédiaire sera conduite sur les 60 premiers patients (20 par bras) après 2 cycles.

Périmètre géographique

ILLUMINE est un essai véritablement international : 40 à 50 centres en Europe (Espagne/TTCC, France/GORTEC, Belgique avec 32 centres déjà inclus dans la soumission CTIS, Italie (GONO+), Allemagne, Pologne) et 40 à 50 centres en Chine. Il s'agit d'un exercice de coordination inédit pour le GORTEC, impliquant simultanément

2 continents, 2 médicaments expérimentaux, 2 partenaires industriels distincts (Summit et Akeso), et l'intégralité de l'infrastructure de gestion d'essais (CTMS, IRT, e-TMF, pharmacovigilance, data management, réglementaire, e-CRF, contrats). L'ensemble du dispositif est déclaré prêt au démarrage.

Statut réglementaire et calendrier

L'avis scientifique de l'EMA est favorable depuis avril 2025. La soumission CTIS a été déposée le 21 août 2025. Des premières demandes d'informations complémentaires (RFIs) ont été reçues de l'EMA début décembre 2025, avec une approbation attendue le 22 décembre 2025. Le démarrage de l'étude est prévu en février 2026. En France, 23 sites sont validés par le comité d'éthique.

Position stratégique

La compétition internationale dans la 1^{re} ligne R/M CETEC est qualifiée de « féroce » : l'ivonescimab (AK112) est le premier de sa classe mais 10 autres anticorps anti-PD-1/VEGF sont en développement. La 1^{re} ligne R/M CETEC est l'une des indications les plus concurrentielles en oncologie ORL. ILLUMINE présente néanmoins de réelles opportunités : un régime potentiellement supérieur au pembrolizumab, sans chimiothérapie (contrastant avec les schémas à base de platine), et sans ciblage d'EGFR (se distinguant des programmes ficerafusp et petosemtamab). Comparé à TATIANA — qui cible préférentiellement les patients nécessitant une chimiothérapie — ILLUMINE s'adresse à une population plus large avec une stratégie d'immunothérapie combinée sans cytotoxique.

Contacts : adeline.pechery@gortec.fr
laurence.amar.ext@gortec.fr

• 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 évaluable) répartis en deux bras :
 - o Nivolumab seul (standard).
 - o 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

Novembre 2025 : soumission réglementaire (CTIS). Février 2026 : obtention des autorisations. Mars-Avril 2026 : initiation des premiers sites. 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 HPV+

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 **Haïtham Mirghani, Pierre Blanchard et Isabelle Etienney**, en collaboration avec des laboratoires spécialisés en virologie et sérologie, cette étude repose sur une **approche séquentielle** combinant **sérologie HPV16-EA et ADN tumoral circulant (HPVct DNA)** pour identifier les lésions précoces chez des individus asymptomatiques à haut risque.

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

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

L'étude est financée par un **PHRC** et en phase de **redaction des documents réglementaires**, avec une ouverture prévue au deuxième **trimestre 2026**. 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.



MERCK

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

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

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

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

www.MERCK.fr



Information médicale/Pharmacovigilance

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

Merck Serono s.a.s.

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