

Chimiothérapie néoadjuvante des cancers avancés de la tête et du cou

par J. M. Deneufbourg (Liège)

Plusieurs auteurs ont étudié la faisabilité et l'efficacité d'une chimiothérapie utilisée à titre néoadjuvant, c'est-à-dire préalablement au geste à visée curatrice, de nature chirurgicale ou radiologique. Cette stratégie est supposée augmenter l'opérabilité, accroître la radiocurabilité et agir sur d'éventuelles métastases infracliniques.

La polychimiothérapie la plus utilisée consiste en l'association de cisplatine et de 5-fluorouracile. D'autres schémas privilégient le méthotrexate ; nous avons développé un protocole original combinant le cisplatine, l'étoposide, la bléomycine, le fluorouracile et l'ifosfamide. Une réduction tumorale supérieure à 50% peut être observée dans au moins 2/3 des cas avec une proportion élevée de disparition tumorale.

Toutefois, plusieurs études randomisées n'ont, jusqu'à présent, pas pu apporter la preuve d'une amélioration de la survie.

La chimiothérapie sélectionnerait en fait une sous-population à pronostic plus favorable. Une corrélation étroite existe entre chimiosensibilité et radiocurabilité. Dans notre étude portant sur 181 patients, une réponse à la chimiothérapie de l'ordre de 75% annonce un effet maximum de la radiothérapie, indépendamment du stade tumoral ou ganglionnaire.

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante pourrait être considérée comme un critère de sélection de patients pouvant être guéris par irradiation seule plutôt que par une chirurgie souvent mutilante.

Introduction

En regard de progrès thérapeutiques indéniables accomplis au cours des deux dernières décennies, le gain thérapeutique apparaît malheureusement mesuré en cancérologie cervico-faciale. Près de trois quarts des patients sont traités à un stade avancé et leur survie à 2 ans varie de 15 à 30%. Parmi ces cas, on observe 60 à 70% d'échecs locorégionaux et 10 à 20% de métastases. Le prix à payer en qualité de vie est souvent élevé : séquelles fonctionnelles graves et mutilations importantes grèvent nombre de guérisons. De nouvelles approches thérapeutiques sont donc recherchées. Parmi celles-ci, plusieurs travaux étudient la faisabilité et l'efficacité d'une chimiothérapie utilisée à titre néoadjuvant (23, 9).

Définition

La chimiothérapie néoadjuvante consiste en l'administration d'un traitement antimitotique préalablement au geste à visée curatrice, de nature chirurgicale ou radiologique.

Le terme «chimiothérapie néoadjuvante» constitue en fait un néologisme pour une idée déjà ancienne. Depuis les années 1970, différents agents antimitotiques, principalement le méthotrexate et la bléomycine, ont été utilisés à titre pré-opératoire pour des cancers cervico-faciaux étendus (11). Quelques travaux font état de l'administration de fluorouracile préalablement à la radiothérapie.

Avantages escomptés

La chimiothérapie néoadjuvante postule un effet bénéfique à un double niveau, local et général. La réduction du volume facilite le geste chirurgical. Elle est supposée augmenter l'opérabilité en modifiant l'étendue de l'exérèse et devrait donc rentir favorablement sur le contrôle local et la qualité de vie.

Un gain en radiocurabilité est aussi attendu par l'amélioration des conditions circulatoires locales et la réduction du nombre de cellules hypoxiques radiorésistantes.

Une action est par ailleurs espérée sur d'éventuelles métastases infracliniques déjà présentes au moment du diagnostic.

Risques encourus

La chimiothérapie néoadjuvante ne doit pas différer indûment la mise en œuvre du traitement radical prévu. Chez les non-répondeurs, une progression tumorale peut rendre impossible toute exérèse ou inopérante toute irradiation. La toxicité propre à la chimiothérapie doit être acceptable et ne peut obérer le résultat du traitement radical ni en aggraver les effets secondaires. Une chimiothérapie de consolidation ultérieure ne peut s'en trouver hypothéquée. Enfin, une disparition tumorale pourrait entraîner un refus de tout autre traitement.

Drogues utilisées

Durant les premières années d'application de la méthode, la polychimiothérapie la plus utilisée consistait en l'association de cisplatine, bléomycine et vincristine (ou vinblastine) (2). Les deux premières drogues possèdent, en monochimiothérapie, une activité qui justifie d'autant plus leur combinaison que leurs toxicités ne sont pas cumulatives. La troisième est adjointe pour des raisons de cinétique cellulaire.

La découverte d'un synergisme entre le cisplatine et le 5-fluorouracile en infusion continue et les travaux de l'équipe d'Al Sarraf (3) ont fait de cette association la polychimiothérapie actuelle de référence. D'autres schémas tel celui de Price-Hill (16) privilégient toutefois le méthotrexate. Nous avons, pour notre part, développé un protocole original combinant le cisplatine, l'étoposide, la bléomycine, le fluorouracile et l'ifosfamide (6, 7).

Effet antitumoral

Une réduction tumorale supérieure à 50% peut être observée dans au moins 2/3 des cas de cancers cervico-faciaux étendus soumis à une chimiothérapie néoadjuvante. Les taux de réponse à l'association cisplatine et fluorouracile s'échelonnent de 38% à 100% avec une proportion élevée de disparition tumorale (tableau 1).

Le tableau 2 récapitule l'importance des différents facteurs pronostiques tels qu'ils ressortent d'une compilation de la littérature récente (7).

Tableau 1. Taux de réponse comparés de diverses chimiothérapies néoadjuvantes (stades III et IV)

Chimiothérapie	Patients	% CR + PR	% CR
P	80	28	1
P, B	506	49	7
P, B, VCR/VLB	396	74	16
P, B, MTX	440	67	19
P, B, MTX, VCR/ VLB	227	67	21
P, FU	442	77	34
B, FU, MTX, VCR	175	65	7
B, Ve, P, FU, H	193	66	8

P = Cisplatine ; B = bléomycine ; VCR = vincristine ; VLB = vinblastine ; MTX = méthotrexate ; FU = 5-fluorouracile ; Ve = étoposide ; H = ifosfamide. Modifié d'après Al Sarraf (4).

Tableau 2. Paramètres de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Patient	
Sexe	+ / -
Age	+ / -
Indice de performance	++
Tumeur	
Stade T	++
Stade N	+++
Différenciation histologique	-
Site tumoral	+
Traitement	
Intensité de dose	+

Influence de la chimiothérapie néoadjuvante sur la survie

La survie des patients répondeurs est meilleure que celle des non-répondeurs. Parmi les répondeurs, le pronostic est d'autant plus favorable que l'effet de la chimiothérapie a été plus prononcé. Cette influence a été unanimement observée et est généralement interprétée comme une preuve d'efficacité de la stratégie néoadjuvante (22, 1). Toutefois, la relation causale entre bonne réponse et meilleure survie est discutée (20, 21). Un taux de guérison des répondeurs complets supérieur à celui des répondeurs partiels, lui-même supérieur au taux de guérison des non-répondeurs ne constitue pas en soi une preuve de l'effet positif du traitement instauré (15). Plusieurs études randomisées n'ont, jusqu'à présent, pas pu apporter la preuve d'une amélioration du pronostic après chimiothérapie préalable (tableau 3).

Certains auteurs pensent plutôt que la chimiothérapie ne joue pas de rôle spécifique quant au résultat thérapeutique mais sélectionne en fait une sous-population à pronostic plus favorable (14). La politique d'intensification de dose (5) a augmenté régulièrement les réponses globales ainsi que le taux des répondeurs complets. Analysant une quinzaine de séries de la littérature, nous n'avons toutefois pas trouvé de corrélation entre cet accroissement et la survie médiane des groupes (7).

L'analyse multivariée selon le modèle de Cox effectuée dans une série personnelle de 142 cas avancés traités exclusivement par irradiation montre que les paramètres significatifs de la survie sont la régression tumorale obtenue en fin de radiothérapie et l'index de Karnofsky alors que la variable pronostique

Tableau 3. Essais randomisés de chimiothérapie néoadjuvante (18)

Chimiothérapie	Patients	Effet	Auteur
MTX	88	Non	Tepmongkol (1979)
MTX	638	Non	Fazekas (1980)
MTX	142	Oui	Archangeli (1983)
MTX	95	Non	Taylor (1985)
MTX	60	Non	Rentschler (1987)
MTX, B, FU, VCR	86	Non	Stell (1983)
B, VCR	225	Oui	Richard (1984)
P, B, MTX, VCR	101	Non	Schuller (1984)
B, P, MTX, FU, VLB	68	Non	Stolwijk (1985)
B, P, MTX, FU	83	Non	Kun (1986)
P, B, MTX, FU	60	Non	Martin (1986)
P, FU × 2	60	Non	Toohill (1987)
P, B	443	Non	H & N Contr. Progr. (1987)

MTX = méthotrexate ; B = bléomycine ; FU = 5-fluorouracile ; VCR = vincristine ; P = cisplatine ; VLB = vinblastine.

«réponse à la chimiothérapie» ne possède pas de pouvoir prédictif supplémentaire (tableau 4).

Tableau 4. Sélection multifactorielle des variables pronostiques de la survie

Variables	Bêta	Erreur-type	CHI carré	Probabilité
Régression radio	- 1.5492	0.3535	19.21	0.0000
Karnofsky	- 0.0960	0.0223	18.62	0.0000
Stade global	0.6822	0.4353	2.46	0.1171
Age	- 0.0180	0.0133	1.84	0.1754
Larynx	- 1.3591	1.2201	1.24	0.2653
Amygdale	- 1.0232	1.1564	0.78	0.3763
Différent. histol.	0.1665	0.2045	0.66	0.4155
Réponse chimio.	0.0826	0.1059	0.61	0.4353
Rhinopharynx	- 0.9441	1.2481	0.57	0.4494
Sexe	0.2809	0.3992	0.50	0.4816
Ganglion ajc	- 0.1178	0.1779	0.44	0.5079
Base de la langue	0.4936	1.1593	0.18	0.6703
Hypopharynx	- 0.4154	1.1626	0.13	0.7209
Cavité buccale	- 0.3695	1.2816	0.08	0.7731
Voile du palais	- 0.3177	1.5972	0.04	0.8423
Stade tumeur	- 0.0250	0.3827	0.00	0.9479

Prédiction de la réponse à la radiothérapie

Quelques auteurs ont signalé l'existence d'une corrélation entre chimiosensibilité et radiocurabilité.

Ensley (8) observe une disparition tumorale 22 fois parmi 42 répondeurs au traitement néoadjuvant alors que de 18 patients résistants à la chimiothérapie, un seul a vu sa tumeur régresser complètement.

Après irradiation de 167 cas, Price (17) distingue des taux de contrôle de 76% contre 39% en fonction de l'effet de la chimiothérapie préalable.

Après radiothérapie de 56 cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, Szpirglas (19) enregistre 72% de disparition tumorale versus 24% en fonction de la réponse, bonne ou mauvaise, au traitement néoadjuvant. Zidan (24) signale 15 régressions complètes sur 17 cas répondeurs à la chimiothérapie contre 4 chez 12 non-répondeurs.

Sur une série de 181 patients (7), nous confirmons et expliquons ces quelques données de la littérature : 81% de disparition tumorale chez les répondeurs à la chimiothérapie et 37% chez les non-répondeurs. Nous montrons que l'intérêt prédictif de la chimiothérapie néoadjuvante n'obéit pas à une loi du tout ou rien mais qu'il existe une proportionnalité de sensibilité. Cette signification pronostique concerne tout autant la tumeur primaire que les adénopathies, elle se marque moins pour les petites lésions que pour les cas étendus et son importance est modulée en fonction du site envahi (figures 1 à 3). Une réponse à la chimiothérapie de l'ordre de 75% annonce un effet maximum de la radiothérapie, indépendamment du stade tumoral primaire. Semblablement, une réponse ganglionnaire du même ordre prédit plus de 80% de chances de contrôle de l'adénopathie quelle que soit sa taille. Si l'efficacité de la chimiothérapie constitue bien un marqueur fiable d'une cible tumorale sensible à l'action des radiations ionisantes, il serait abusif de conclure à une radiorésistance absolue dans l'hypothèse contraire. Un pourcentage appréciable de régression complète peut encore être obtenu en dépit d'une mauvaise réponse à la chimiothérapie, en particulier pour les cancers amygdaliens et laryngés (93% et 58% pour tous les stades avancés sans adénopathie ; 30% et 45% pour tous les stades avancés).

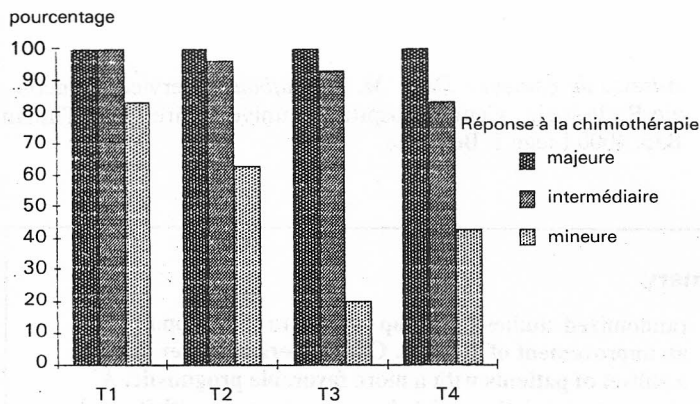


Figure 1. Taux de régression complète des tumeurs primaires en fonction de la réponse à la chimiothérapie (T1 : 14/14, 3/3, 5/6 ; T2 : 21/21, 23/24, 5/8 ; T3 : 24/24, 13/14, 1/5 ; T4 : 15/15, 20/24, 6/14).

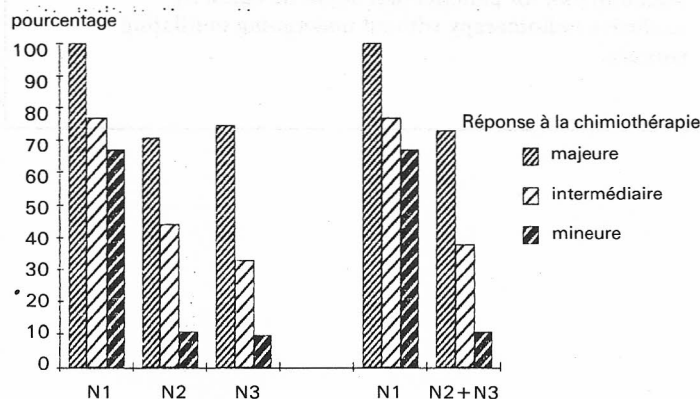


Figure 2. Taux de régression complète des adénopathies en fonction de la réponse à la chimiothérapie (N1 : 7/7, 10/13, 8/12 ; N2 : 5/7, 4/9, 1/9 ; N3 : 3/4, 4/12, 1/10).

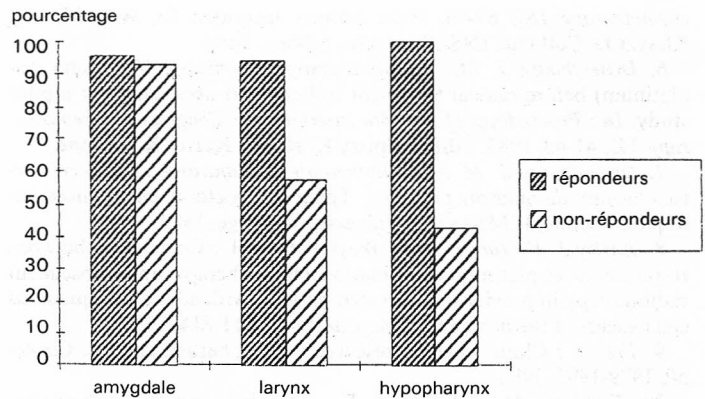


Figure 3. Taux de régression complète de la tumeur primaire en fonction de son site et de la réponse à la chimiothérapie (amygdale : 48/50, 13/14 ; larynx : 29/31, 7/12 ; cavité buccale : 15/16, 0/0 ; hypopharynx : 21/21, 3/7).

Perspectives et conclusions

Un travail de Jacobs (13) montre qu'il est possible par une chimiothérapie préalable de sélectionner un sous-groupe de patients pouvant être traités par irradiation seule avec autant de chances de succès que par une chirurgie souvent mutilante.

Un essai randomisé actuellement en cours aux Etats-Unis sous l'égide du Veterans Administration Cooperative Laryngeal Cancer Study Group concerne des tumeurs laryngées de stades III et IV.

Cette approche vise à faire l'économie d'une mutilation chez les patients dont la tumeur peut être contrôlée par radiothérapie. Le premier bras comporte une laryngectomie totale suivie d'irradiation postopératoire. Dans le second bras, une chimiothérapie est administrée en premier : les répondeurs reçoivent ensuite une irradiation, les non-répondeurs suivent une filière identique à celle du premier bras (12).

Ainsi que le souligne Snow (18) : «The approach to select via the response to initial chemotherapy a subgroup of patients that might not undergo mutilating surgery is indeed very interesting».

Critère de sélection, la réponse à la chimiothérapie devient dès lors facteur d'individualisation d'un traitement optimisé sous le double aspect de la guérison et de la qualité de vie.

Bibliographie

1. Al-Kourainy K., Kish J., Ensley J. et al. : Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 59, 233-238, 1987.
2. Al Sarraf M., Drellichman A., Jacobs J. et al. : Adjuvant chemotherapy with cisplatin, oncovin and bleomycin followed by surgery and/or radiotherapy in patients with advanced previously untreated head and neck cancer : final report. In : *Adjuvant therapy of cancer III*, p. 145-152, 1981. Editors Salmon S. E. and Jones S. E. Grune and Stratton, New York.
3. Al Sarraf M. : Chemotherapy strategies in squamous cell carcinoma of the head and neck. In : *Critical Reviews in Oncology/Hematology I*, 323-355, 1984. C.R.C. Press, Boca Raton, Florida.
4. Al Sarraf M. : Present concepts and status of adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. In : *Neoadjuvant chemotherapy 169*, 275-280, 1988. Editors Jacquillat C., Weil M. and Khayat D. Colloque INSERM/John Libbey, Paris.
5. Al Sarraf M., Kish J., Ensley J. et al. : Combined modality therapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : Wayne State University experience. In : *Neoadjuvant*

chemotherapy 169, 67-70, 1988. Editors Jacquillat C., Weil M. and Khayat D. Colloque INSERM/John Libbey, Paris.

6. Deneufbourg J. M. : Chemotherapy (bleomycin, VP16 and cisplatin) before radical treatment in head and neck cancers : a pilot study. In : *Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy* 245, 41-43, 1983. Editors Spitzky K. H. and Karrer K., Vienne.

7. Deneufbourg J. M. : *Chimiothérapie néoadjuvante de cancers cervico-faciaux de mauvais pronostic*. Thèse de Doctorat en Sciences cliniques. Faculté de Médecine, Université de Liège, 1989.

8. Ensley J. F., Jacobs J. R., Weaver A. et al. : Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 54, 811-814, 1984.

9. Frei E. : Clinical cancer research : an embattled species. *Cancer* 50, 1979-1992, 1982.

10. Friedman M. and Daly J. F. : Combined irradiation and chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am. J. Roentgenol.* 90, 246-260, 1963.

11. Green M. R. : Chemotherapy of head and neck cancer. *Head & Neck Surgery* 1, 75-86, 1978.

12. Hong W. K., Wolf G. T., Fishers S. et al. : Laryngeal preservation with induction chemotherapy (CT) and radiotherapy (XRT) in the treatment for advanced laryngeal cancer : interim survival data. In : *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 8, 167, 1989. Editor Leventhal B., Saunders, San Francisco.

13. Jacobs C., Goffinet M. D., Goffinet L. et al. : Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. *Cancer* 60, 1178-1183, 1987.

14. Norris C. M., Clark J. R., Frei E. et al. : Pathology of surgery after induction chemotherapy : an analysis of resectability and loco-regional control. *Laryngoscope* 96, 292-302, 1986.

15. Oye R. K. and Shapiro M. F. : Reporting results from chemotherapy trials. *JAMA* 252, 2722-2725, 1984.

16. Price L. A. and Hill B. T. : Safe and effective induction chemotherapy without cisplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck : impact on complete response rate and survival at five years, following local therapy. *Med. Ped. Oncol.* 10, 535-548, 1982.

17. Price L. A. and Hill B. T. : Impact of primary site of stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck on 7-year sur-

vival figures following initial non-cisplatin-containing combination chemotherapy. In : *Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. Recent results in cancer research* 103, 124-134, 1986. Editors Ragaz J., Band R. and Goldic J. H. Springer-Verlag, Berlin.

18. Snow G. B. and Vermorken J. B. : Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer. In : *Neoadjuvant chemotherapy* 169, 345-353, 1988. Editors Jacquillat C., Weil M. and Khayat D. Colloque INSERM/John Libbey, Paris.

19. Szpirglas H., Marneur M., Lacoste J. P. et coll. : Chimiothérapie néoadjuvante des cancers avancés de la cavité buccale et de l'oropharynx chez 208 patients. In : *Neoadjuvant chemotherapy* 137, 437-445, 1986. Editors Jacquillat C., Weil M. and Khayat D. Colloque INSERM/John Libbey, Paris.

20. Taylor S. G. : Integration of chemotherapy into the combined modality therapy of head and neck squamous cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 779-783, 1987.

21. Toohill R. J., Anderson T., Byhardt W. et al. : Cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol. head neck Surg.* 113, 758-761, 1987 (a).

22. Weaver A., Fleming S., Ensley J. et al. : Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer. *Am. J. Surg.* 148, 525-529, 1984.

23. Wittes R. E., Heller K., Randolph V. et al. : Cis-Dichlorodiammineplatinum-based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. *Cancer Treat. Rep.* 63, 1533-1538, 1979.

24. Zidan J., Kuten A., Cohen Y. et al. : Multidrug chemotherapy using bleomycin, methotrexate and cisplatin combined with radical radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Cancer* 59, 24-26, 1987.

Adresse de l'auteur : Dr J. M. Deneufbourg, Service d'Oncologie-Radiologie, Centre hospitalier universitaire, Sart-Tilman B35, 4000 Liège 1, Belgique.

Summary

Many authors have studied the feasibility and the effectiveness of a chemotherapy given prior to surgery or radiotherapy. Neoadjuvant treatment is supposed to increase operability and radiocurability as well as to destroy potential infraclinal deposits. Current chemotherapy protocols associate cis-platinum and 5-fluorouracil.

Other regimens use methotrexate; we developed a personal protocol combining cis-platinum, etoposide, bleomycin, fluorouracil and ifosfamide. A tumour reduction superior to 50% is obtained in 2/3 of cases with a high proportion of complete response. However, several

randomized studies failed, up to now, to give support to an improvement of survival. Chemotherapy rather selects a subset of patients with a more favorable prognostic. A clear-cut correlation exists between chemosensitivity and radiocurability. In our work dealing with 181 patients, a 75% chemotherapy response predicts a maximal effect of irradiation whatsoever tumour or node stages. Neoadjuvant chemotherapy result might become a selection tool for patients that might be cured by exclusive radiotherapy without undergoing mutilating surgery.