

CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE DANS LES CANCERS «TÊTE ET COU»

M. MARTIN (1), P. DEMEZ (2), P. MOREAU (3), D. DEVILLERS (4), P. PIRET (5), B. SAUTOIS (6)

RESUME : Les cancers de la sphère oto-rhino-laryngologique représentent 5 % des cancers et sont assez souvent diagnostiqués à un stade avancé. Leur traitement nécessite une approche multidisciplinaire comprenant la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. La chimiothérapie permet d'améliorer la survie lorsqu'elle est appliquée en association avec la radiothérapie (6,5% de bénéfice absolu en survie globale) dans les maladies localement avancées. La chimiothérapie d'induction ou néoadjuvante a fait l'objet de nombreuses études, mais n'a jamais clairement montré de bénéfice excepté dans le but d'une préservation laryngée. Les nouveaux schémas de chimiothérapie comprenant un taxane ont fait renaître un intérêt pour le traitement d'induction. Quelques études randomisées ont montré un bénéfice en termes de taux de réponse, survie sans maladie ou survie globale lorsque le docetaxel est associé au cisplatine-5FU. Cependant, le bénéfice de l'ajout d'un traitement d'induction à la radiochimiothérapie concomitante reste controversé. De nouvelles études sont en cours. A l'heure actuelle, la chimiothérapie d'induction n'est recommandée en routine que dans la perspective d'une préservation laryngée.

MOTS-CLÉS : Chimiothérapie néoadjuvante - Cancer ORL - Préservation laryngée

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN HEAD AND NECK CANCER

SUMMARY : Head and neck cancer represent 5% of all cancer and is often diagnosed at advanced stage. Treatment requires a multidisciplinary approach and relies on surgery, radiotherapy and/or chemotherapy. In locally advanced disease, chemotherapy has been shown to improve survival, particularly when delivered concomitantly with radiotherapy (6,5% absolute benefit in overall survival). Although induction or neoadjuvant chemotherapy has been much studied, no clear benefit has been identified but for larynx preservation. New chemotherapy regimens with adjunction of taxanes have drawn attention again on induction chemotherapy. Several randomised controlled trials have demonstrated improved response rate, disease free survival, or overall survival when docetaxel is added to cisplatin and 5 FU as induction chemotherapy. A definitive proof of the benefit of the induction approach is still lacking. To date, induction chemotherapy can only be recommended with the aim of preserving laryngeal function. Ongoing trials are expected to validate or rule out the induction strategy as a standard approach in locally advanced head and neck cancer.

KEYWORDS : Induction chemotherapy - Head and neck cancer - Larynx preservation

INTRODUCTION

Les cancers oto-rhino-laryngologiques (ORL) sont fréquents, ils représentent 5% de tous les cancers. On dénombre pas moins de 600.000 nouveaux cas par an dans le monde. Le registre belge du cancer a enregistré 2.532 nouveaux cas en 2004 dont 1.965 (77%) chez l'homme et 567 (23%) chez la femme (1). Les localisations sont multiples et variées, mais les néoplasies les plus courantes touchent l'oropharynx, la cavité buccale, l'hypopharynx et le larynx.

On distingue, d'une part, les maladies localisées, d'extension limitée (stades I et II) dont le pronostic est excellent après un traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie et, d'autre part, les maladies avancées (stades III et IV) comprenant les tumeurs localement avancées, opérables ou non, et les maladies métastatiques. Plus de la moitié des patients présentent, au moment du diagnostic, une maladie localement avancée dont le pronostic est beaucoup plus sombre et nécessite une prise en charge multidisciplinaire faisant appel à la chirurgie, à la radiothérapie

et à la chimiothérapie (ceci, afin d'assurer les contrôles locaux et à distance, de la maladie).

La chimiothérapie peut être délivrée selon plusieurs modalités : 1) en induction, c'est-à-dire avant tout autre traitement (néoadjuvante); 2) en concomitance avec la radiothérapie, que celle-ci soit donnée en première intention ou après une chirurgie d'exérèse; 3) ou, enfin, seule en cas de maladie métastatique.

Cet article traitera plus spécifiquement de la chimiothérapie néoadjuvante.

De nombreuses études ont été menées afin de définir la place de la chimiothérapie dans le traitement des maladies localement avancées. Leur portée individuelle étant limitée, elles ont été regroupées dans la méta-analyse réalisée par le groupe MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Carcinoma) publiée par J.P. Pignon dans le *Lancet* en 2000 (63 études randomisées de 1965 à 1993, 10.741 patients) (2). Celle-ci a mis en évidence un bénéfice de la chimiothérapie de 4% en survie à 5 ans, toutes modalités confondues. Des résultats similaires ont été observés après actualisation de cette méta-analyse en 2009 (87 études randomisées, de 1965 à 2000, 16.485 patients), le bénéfice en survie à 5 ans a été estimé à ce moment à 4,5%. Lorsque la chimiothérapie est réalisée concomitamment à la radiothérapie, le bénéfice en survie à 5 ans atteint 6,5% (3).

(1) Assistante, (6) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Service d'ORL, CHU de Liège.

(4) Assistant, (5) Chef de Clinique, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

Les chimiothérapies concomitantes à base de platine semblent apporter les plus grands taux de survie tandis que l'analyse des résultats obtenus par catégories d'âge n'a pas permis de confirmer le bénéfice de la chimiothérapie chez les patients de plus de 70 ans (3).

L'association d'une chimiothérapie à base d'un dérivé de platine à la radiothérapie est devenue un traitement standard des maladies localement avancées.

Il existe cependant de nombreux schémas de traitement pour la radiothérapie et pour la chimiothérapie. Dans notre hôpital universitaire, 70 Gy sont délivrés en 35 fractions en association avec une chimiothérapie comprenant un sel de platine, de préférence le cisplatine, à une dose de 40 mg/m² par semaine.

INTÉRÊT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION DANS LE PRONOSTIC VITAL

La chimiothérapie néoadjuvante a fait l'objet de nombreuses investigations, sans pouvoir démontrer de bénéfice en survie. Dans la méta-analyse de J.P. Pignon déjà citée, le schéma associant cisplatine et 5fluorouracile (5FU) apporte cependant un bénéfice en survie significatif à 5 ans (2).

L'arrivée des taxanes (paclitaxel, docetaxel) a relancé la question de l'intérêt du traitement d'induction. En effet, dans plusieurs études de phase I et II, l'ajout d'un taxane au traitement standard cisplatine-5FU, en cas de maladie localement avancée, a montré des taux de réponse et de survie intéressants qui ont conduit à la réalisation d'études de phase II et III.

Une première étude (382 patients) a comparé le doublet cisplatine-5FU au triplet paclitaxel-cisplatine-5FU (3 cycles) avant une radiochimiothérapie dans les néoplasies ORL localement avancées. L'ajout du paclitaxel a permis d'améliorer le taux de réponse complète (CR) (33% *versus* 14%), sans bénéfice sur la survie cependant (4). Une seconde étude (439 patients dont 353 évaluable) a comparé 2 schémas d'induction (3 cycles), docetaxel-cisplatine-5FU (TPF) *versus* cisplatine-5FU (PF) suivis d'une radiochimiothérapie, à la radiochimiothérapie seule dans les maladies localement avancées inopérables (TPF + RCT *vs* PF + RCT *versus* RCT seule). Cette étude a mis en évidence, d'une part, un meilleur contrôle locorégional après induction (60,9% *versus* 44,5%) et, d'autre part, une amélioration du temps avant échec du traitement (TTF) après induction (12,5 mois *versus* 5 mois, $p = 0,0001$) (5). Cette étude est cependant entachée de biais

méthodologiques qui rendent son interprétation difficile.

Parallèlement, deux études de phase III, TAX 323 et TAX 324, explorant la chimiothérapie d'induction par TPF, ont été publiées simultanément dans le *New England Journal of Medicine* en octobre 2007. L'étude EORTC 24971 ou TAX 323 (358 patients, de 1999 à 2002) a comparé le schéma standard cisplatine-5FU en association ou non avec le docetaxel en induction (4 cycles) avant radiothérapie dans les maladies avancées non opérables, non métastatiques. Le bénéfice de l'ajout du docetaxel a été démontré en termes de taux de réponse (RR) (67,8% *versus* 53,6%), de survie globale (OS) (36,5% *versus* 23,9% de survie à 3 ans) et de survie sans maladie (DFS) (11 *versus* 8,2 mois) (6). Malheureusement, dans cette étude, les patients ont bénéficié ensuite d'une radiothérapie seule alors que le traitement standard est, comme nous l'avons vu précédemment, une radiochimiothérapie concomitante. L'étude TAX 324 (501 patients, de 1999 à 2003) a comparé 2 types d'induction, une par docetaxel-cisplatine-5FU et une autre par cisplatine-5FU (3 cycles), suivis d'une radiochimiothérapie concomitante dans les néoplasies localement avancées considérées comme inopérables (ou à faible chance de chirurgie curative) et non métastatiques, et chez les patients candidats à une préservation d'organe (7). Comme dans l'étude TAX 323, les résultats ont fait apparaître un avantage en survie globale à 3 ans (62% *versus* 48%), en survie sans maladie (PFS) (36 *versus* 13 mois) et en taux de réponse (RR) (72% *versus* 64%) après traitement par TPF. La tolérance au TPF n'a pas semblé moins bonne, en dehors d'une majoration de la survenue de neutropénie fébrile (7). Une critique fréquemment adressée envers ces 2 études est, à nouveau, l'absence de bras contrôle standard (radiochimiothérapie seule), ce qui empêche l'évaluation de l'approche néoadjuvante.

INTÉRÊT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE DANS LA PRÉSERVATION D'ORGANE

La préservation des organes et de leur fonction est, avec la guérison, l'objectif du traitement des néoplasies ORL, en particulier dans les cancers du larynx et de l'hypopharynx.

La méta-analyse réalisée par le groupe MACH-NC (3 études, de 1985 à 1993, 602 patients) comparant la chirurgie (laryngectomie totale) suivie d'une radiothérapie à une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiothérapie curative en cas de réponse complète ou d'une chirurgie plus une radiothérapie en cas d'échec a mis en

évidence un moins bon contrôle local, mais un meilleur contrôle à distance avec la chimiothérapie néoadjuvante. De façon intéressante, cette stratégie permet une préservation du larynx dans 2/3 des cas, sans modification significative de la survie globale (OS) ou de la survie sans maladie (DFS) (2).

Les taux de réponse encourageants obtenus lorsque le docetaxel est inclus dans la chimiothérapie d'induction ont conduit à la réévaluation de cette stratégie dans la préservation laryngée.

L'étude GORTEC 2000-01 (220 patients) a comparé 2 types de chimiothérapie néoadjuvante, cisplatine-5FU *versus* docetaxel-cisplatine-5FU (3 cycles), suivis d'une radiothérapie, dans le but d'une préservation d'organe dans les cancers du larynx et de l'hypopharynx opérables. Les taux de réponse (82,8% *versus* 60,8%) et de préservation laryngée (80% *versus* 57,6% après induction et 73% *versus* 63% à 3 ans) sont significativement supérieurs après le traitement d'induction comprenant le docetaxel (8). Les résultats définitifs de cette étude sont attendus impatiemment.

CONCLUSION

La place de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie est bien établie dans les cancers ORL avancés, soit à titre de traitement définitif, soit après chirurgie. Les données disponibles sur la chimiothérapie d'induction ne font pas encore l'unanimité, mais les résultats encourageants obtenus avec l'adjonction des taxanes, principalement le docetaxel, ont amené un regain d'intérêt pour cette approche.

Actuellement, compte tenu des résultats de diverses études, il apparaît que le traitement néoadjuvant en vue d'une préservation laryngée est une option thérapeutique intéressante. En dehors de ce cas particulier, cette approche doit cependant encore prouver sa supériorité vis-à-vis de la radiochimiothérapie standard dans des études randomisées de phase III dont plusieurs sont actuellement en cours (SWOG 0427).

Parallèlement, l'introduction du cetuximab (un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGFR) dans les schémas de traitement curatif, en association avec la radiothérapie, ou en palliatif, seul ou avec de la chimiothérapie, apporte un souffle nouveau en oncologie ORL, comme récemment rapporté dans la revue (9).

De nombreuses questions restent cependant encore sans réponse. Citons, par exemple, le nombre de cures à réaliser en induction, la place des combinaisons chimiothérapie-cetuximab, etc. Si elles n'apportent pas de solution définitive, les

nouvelles armes sont les bienvenues dans un secteur où les rechutes sont encore trop fréquentes. Il nous reste à découvrir comment les utiliser au mieux et comment les combiner avec celles qui viendront sans doute dans un futur proche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Belgium cancer registry.— www.registreduncancer.org. 2004.
2. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.— Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, 2000, **355**, 949-955.
3. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J.— Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 2009, **92**, 4-14.
4. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al.— Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 8636-8645.
5. Hitt R, Grau J, Lopez-Pousa A, et al.— Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-fluorouracil or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy (CRT) vs. CRT alone as first line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 6009 (abstract).
6. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al.— Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1695-1704.
7. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al.— Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1705-1715.
8. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al.— Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 5506 (abstract).
9. Sautois B, Martin M, Demez P, et al.— Place des anticorps monoclonaux dans le traitement des tumeurs de la tête et du cou. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 284-286.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. B. Sautois, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.