

LES TUMEURS DE LA SPHÈRE ORL : standards de traitement et nouvelles approches en radiothérapie

P. A. COUCKE (1), P. PIRET (2), X. WERENNE (3), P. DEMEZ (4, 5), B. SAUTOIS (6), P. MOREAU (7)

RÉSUMÉ : Nous voulons faire le point concernant la place de la radiothérapie et de la radio-chimiothérapie dans les tumeurs de la sphère ORL. Notre but est de déterminer une attitude thérapeutique basée sur l'évidence publiée afin de l'implémenter de façon systématique dans la pratique journalière. Le consensus est obtenu concernant l'utilité des associations concomitantes de radiothérapie et de chimiothérapie en adjuvant (postopératoire) et en approche curative (sans chirurgie). Ceci n'exclut toutefois pas la recherche dans le domaine de l'optimisation de ces modalités thérapeutiques. Quant à la chimiothérapie néoadjuvante, il est admis qu'elle soit utilisée afin de tenter d'éviter une intervention chirurgicale mutilante, malgré une diminution de survie. Des essais randomisés doivent confirmer la validité de cette approche.

MOTS-CLÉS: Tumeurs sphère ORL - Radiothérapie - Chimiothérapie - Drogues ciblées

INTRODUCTION

La sphère ORL est une région particulièrement complexe, siège potentiel de différents types de tumeurs à l'évolution extrêmement disparate. Ces tumeurs méritent une attention particulière quant au traitement à appliquer.

La radiothérapie prend une place importante dans l'arsenal thérapeutique. Ce traitement, rarement utilisé comme seule modalité, peut se concevoir en adjuvant (après un acte chirurgical), en néoadjuvant (avant la chirurgie) ou en approche exclusive, mais en règle générale, combiné aux cytotoxiques. Certains principes de base de ces traitements sont clairement établis, d'autres méritent, par contre, la conduite d'essais cliniques randomisés avant leur application en routine clinique.

Nous allons parcourir l'évidence médicale en faveur de ces différentes approches et discuter un certain nombre de questions ouvertes.

GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LES ASPECTS DE RADIOTHÉRAPIE DANS LA SPHÈRE ORL

Le but de la radiothérapie est de délivrer une dose létale au niveau des cellules tumorales. On décrit clairement un phénomène dose-réponse. La probabilité de contrôler la maladie augmente

HEAD AND NECK TUMORS :

STANDARDS OF CARE AND NEW APPROACHES

SUMMARY : We intend to review the general value of radiotherapy in the management of head and neck cancer. Our aim is to define a treatment protocol which is evidence-based and therefore of use in daily clinical practice. There is general agreement on the efficacy of the concomitant schedules combining radiotherapy and chemotherapy, both in the adjuvant setting as well as in the exclusive non-surgical approach. This however does not preclude further research aiming at optimizing the therapeutic index. As far as neoadjuvant chemotherapy is concerned, applied prior to radical local treatment, there are no conclusive data available which allows us to implement this treatment option in routine clinical practice. This approach deserves further investigations and patients should be entered in well designed prospective randomized trials.

Keywords : Head and neck tumours - Radiotherapy - Chemotherapy - Targeting agents

avec la dose. Toutefois, augmenter la dose représentée dans cette région un défi particulier compte tenu de la présence de structures saines avoisnantes. Ces tissus sains ont un seuil de tolérance très proche, voire même inférieur, au seuil de dose-réponse requis pour l'effet anti-tumoral. Un index thérapeutique d'utilité clinique ne peut être obtenu que par deux moyens : ou bien, il y a un effet dose-réponse différentiel entre contrôle tumoral et risque de complications et, par conséquent, il existe une fenêtre d'opportunité pour un traitement efficace; ou bien, il faut envisager de traiter par des techniques de haute conformation ayant pour but une couverture optimale du volume cible et une réduction sensible de la dose distribuée aux niveaux des tissus sains.

Pour appliquer une dose efficace au niveau de la tumeur, plusieurs modes de fractionnement et d'étalement du traitement par radiations ionisantes ont été utilisés. Toutefois, un certain nombre de concepts connus depuis de nombreuses années nécessitent d'être respectés. Ces concepts sont issus de la compréhension de la façon dont la tumeur et les tissus sains vont réagir aux traitements et, en particulier, au fractionnement. La réponse au traitement dépend essentiellement de la radiosensibilité intrinsèque du tissu concerné, mais aussi d'autres facteurs tels que l'hypoxie tumorale, la repopulation, la redistribution cellulaire et les réparations de dégâts induits par les radiations ionisantes au niveau de l'ADN. Dans le cas des tumeurs de la sphère ORL, on a pu mettre en évidence la relation entre l'hypoxie tumorale et le risque de

(1) Professeur, (2) Chef de Clinique, (3) Consultant, Service de Radio-Oncologie, CHU Sart Tilman, Liège.
(4) Chef de Clinique, (7) Professeur, Chef de Service Associé, Service ORL, CHU Sart-Tilman, Liège.
(5) Chef de Clinique, Service ORL, CHR Citadelle, Liège.
(6) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

récidive. La repopulation tumorale est également un facteur qui prédispose à l'échec. Toute interruption de traitement, tout délai au déroulement d'un traitement de radiothérapie implique une augmentation substantielle du risque de récurrence, à tel point que les traitements dits en «split» (avec des interruptions planifiées) sont à bannir. Des essais randomisés multiples ont permis d'optimiser les schémas de fractionnement et on admet depuis plusieurs années qu'une radiothérapie doit se dérouler de façon continue et sur un laps de temps le plus court possible. Le standard a longtemps été un traitement monofractionné en continu (1 fraction par jour, 5 jours sur 7) et étalé sur plusieurs semaines. Des essais randomisés ont permis de modifier ce schéma en mettant en évidence un gain thérapeutique substantiel avec des schémas plus courts. Pour raccourcir la durée d'un traitement, le moyen le plus simple est de passer aux multiples fractions par jour. On respecte un intervalle libre entre les deux fractions de 6 heures afin de permettre aux tissus sains de réparer les dégâts de la première séance de la journée. L'utilisation de plusieurs fractions par jour implique une légère réduction de la dose par fraction (comparativement au standard de 2Gy par jour). Ceci a un avantage non négligeable pour les tissus sains. En effet ces tissus sains sont extrêmement sensibles à une réduction de la dose par fraction et seront donc de façon sélective épargnés par l'irradiation fractionnée.

Les techniques dites de haute conformation (IMRT = Intensity Modulated Radiation Therapy guidé par IGRT = Image Guided Radiation Therapy) permettent d'envisager dans le cadre d'essais cliniques clairement établis, avec consentement éclairé des patients, de tester l'hypo-fractionnement. Ce type de traitement nécessite l'application de doses par fractions quotidiennes supérieures à 2 Gy par jour. Forcément, il permet de raccourcir la durée totale du traitement pour autant bien entendu que les fractions se donnent sans interruption. Par contre, ce fractionnement représente un risque accru de complications tardives aux niveaux des tissus sains, si on n'arrive pas, à réduire de façon adéquate, l'exposition des tissus sains par des techniques d'irradiation sophistiquées. Ce type de fractionnement reste donc du domaine expérimental. Pour ces approches, il n'y a aucune évidence publiée qui permette de les appliquer en dehors du cadre très strict d'études cliniques prospectives avec consentement éclairé du patient.

APPROCHE ADJUVANTE (POSTOPÉRATOIRE)

La radiothérapie et la chirurgie ont toujours été considérées comme les traitements standard. Toutefois, les résultats étaient loin d'être satisfaisants avec des taux de survie à 5 ans typiquement de 30 à 35% pour les tumeurs localement avancées. La radiothérapie adjuvante n'avait qu'un effet relativement limité certainement pour les patients à haut risque. Deux études randomisées, l'une du groupe EORTC 22931 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) et l'autre du groupe RTOG 9501 (Radiation Therapy Oncology Group) ont permis d'établir l'intérêt de l'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie adjuvante (1,2). Cette combinaison thérapeutique semblait d'autant plus logique que le taux de métastases à distance pour ces patients pouvait atteindre 20% (3).

Le schéma de chimiothérapie dans ces études est basé sur du cisplatine (CDDP 100mg/m² jour 1, 22 et 43) et appliqué de façon concomitante à la radiothérapie. Les critères de sélection ne sont pas tout à fait identiques, mais, dans les deux essais, il s'agit bien de tumeurs de la sphère ORL à haut risque de rechute et pour lesquelles un traitement complémentaire s'impose. La radiothérapie est tout à fait classique et comporte une dose de 60-66 Gy en 30-33 fractions (RTOG) et de 66 Gy en 33 fractions (EORTC). Toute interruption de traitement est fortement déconseillée dans les deux essais. Signalons quand même la toxicité aiguë de ce schéma à tel point qu'il est souvent problématique d'appliquer le troisième cycle de CDDP à J43. Il n'est pas exceptionnel, par conséquent, de voir certains auteurs évoquer la possibilité d'alternatives thérapeutiques telles que le CDDP hebdomadaire pour autant qu'une dose seuil cumulée de 200mg/m² soit atteinte.

Dans l'essai EORTC 22931, la survie à 5 ans est de 53% dans le bras RT+CT vs 40% dans le bras RT seule, différence considérée comme statistiquement significative (1). Dans l'essai RTOG 9501, la survie médiane était de respectivement 44,9 mois *versus* 31,9 mois, mais cette différence n'était pas significative (2). Par contre, dans les deux essais, on observe une différence hautement significative en contrôle local et en survie sans récurrence (Tableau I).

Les critères de traitement en adjuvant sont classiquement les tranches de section positives, l'atteinte ganglionnaire de plus de deux ganglions, l'atteinte des niveaux ganglionnaires 4 et 5 pour des tumeurs issues de la cavité orale et de l'oropharynx, la rupture capsulaire provenant d'un ganglion envahi, l'extension péri-nerveuse et les embolies tumorales vasculaires. De tous

TABLEAU I. ETUDES RANDOMISÉES DE RADIOTHÉRAPIE *VERSUS* RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE EN APPROCHE POSTOPÉRAIRE

	Randomisation	Récidive locale Survie			
EORTC Stades III et IV	RTH vs RTH + CT	31%	18%	40%	53%
RTOG Haut risque	RTH vs RTH + CT	30%	19%	42%	54%

Données à 5 ans pour l'EORTC et à 2 ans pour le RTOG. La survie est la survie globale pour l'EORTC et la survie sans rechute pour le RTOG. Les différences sont statistiquement significatives ($p < 0.05$). RTH = radiothérapie, CT = chimiothérapie en l'occurrence 5-FU + CDDP.

ces facteurs, l'atteinte microscopique de la tranche de section (résection de type R1) et la rupture capsulaire au niveau des ganglions atteints semblent avoir un poids pronostique prépondérant (4).

Des essais de schémas accélérés ont été conduits en approche postopératoire mais sans effets majeurs. On peut raisonnablement comprendre que l'accélération du traitement ne peut avoir l'effet escompté si on part du principe qu'un délai de traitement existe déjà entre l'acte thérapeutique initial, c'est-à-dire la chirurgie, et le début de la radiothérapie adjuvante (5). Il est donc tout à fait possible que ce délai réduise d'emblée le potentiel curatif de la radiothérapie accélérée postopératoire.

APPROCHE EXCLUSIVE (SANS CHIRURGIE)

LES ALTERNATIVES DE FRACTIONNEMENT ET D'ÉTALEMENT DANS LE TEMPS

Les alternatives de fractionnement et, en particulier, les schémas hyperfractionnés et accélérés ont été testés dans le cadre de plusieurs essais randomisés. Dans la méta-analyse MARCH (Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck collaborative group), le gain absolu en survie pour les fractionnements autres que «standard» (standard = 2 Gy par jour, 5 fractions par semaine) est de l'ordre de 3-4% (risque relatif RR=0,92, intervalle de confiance 0,86 – 0,97, $p=0,02$). C'est surtout l'hyperfractionnement qui amène un gain en survie (8% à 5 ans). Comparativement à l'hyperfractionnement, le gain absolu en survie est moins marqué quand on compare fractionnement standard aux schémas accélérés sans réduction de la dose totale (2% à 5ans) et encore moins prononcé si on réduit cette dose totale (1.7% à 5 ans) (6). La méta-analyse effectuée par un groupe allemand arrive aux mêmes conclusions (7).

TABLEAU II. MÉTA-ANALYSE DE L'IMPACT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE OU NÉO-ADJUVANTE

	CTconco + RTL <i>versus</i> RTL	CTneo + RTL <i>versus</i> RTL	R = RRconco/ RRneo
CDDP + 5-FU	0,77 (0,69 - 0,85)	0,90 (0,82 - 0,99)	0,86
Poly CT	0,80 (0,71 - 0,91)	1,01 (0,91 - 1,12)	0,80
Mono CDDP	0,74 (0,67 - 0,82)		0,90
Mono CT	0,89 (0,82 - 0,96)	0,99 (0,94 - 1,18)	
Analyse globale	0,81 (0,78 - 0,86)	0,96 (0,90 - 1,02)	0,84

CTconco = chimiothérapie concomitante à la radiothérapie.

CTneo = chimiothérapie néo-adjuvante.

RTL = radiothérapie locorégionale.

RR = risque relatif;

R est la fraction entre les deux risques relatifs tabulés.

Si $R < 1$ la CTconco est supérieure en efficacité comparée à la CTneo.

Données issues des méta-analyses de Pignon (13, 14) et réactualisées au congrès EHNS-EORTC : Innovative approaches in H&N Oncology. Barcelona Spain (22 février 2007) par Bourhis J. et al

Dans l'analyse MARCH, on constate un effet marqué sur le contrôle locorégional quel que soit le type de fractionnement utilisé. Le risque relatif (RR) varie de 0,76 à 0,90 (Tableau II). Globalement quand on compare toutes les alternatives de fractionnement *versus* le standard, le risque relatif est de 0,82 (0,77-0,88). Pour le contrôle local, l'effet est significatif avec un RR qui varie entre 0,75 et 0,83 (6).

Toutes les modifications du fractionnement apportent, par contre, une majoration de la toxicité. Le taux de complications aiguës de grade 3 et 4 est clairement majoré (51-59%) comparativement au traitement standard (35%) (8). Le taux de complications tardives (grade > 3) semble le plus élevé (12.5%) pour les schémas hyperfractionnés à dose cumulée élevée (81,6 Gy en 7 semaines). A titre de comparaison, le taux de complications tardives (à 24 mois) n'avoisine que +7% pour les schémas accélérés (67,2 Gy en 6 semaines ou 72 Gy en 6 semaines) et standard (70 Gy en 7 semaines). Il faut savoir que, contrairement au dogme généralement accepté, il semblerait bien y avoir une relation entre l'intensité de la toxicité aiguë et le risque de complications tardives (9). Si c'est le cas, toute modification supplémentaire de traitement, quelle que soit la modalité utilisée pour augmenter l'intensité du traitement, devra être prudemment évaluée dans ce contexte.

COMMENT INTENSIFIER LES SCHÉMAS DE RADIOTHÉRAPIE ?

Fondamentalement, 4 stratégies sont théoriquement possibles. La première a déjà été largement évoquée et consiste à utiliser des

alternatives de fractionnement et d'étalement dans le temps et, donc, de la durée totale du traitement en jours. La seconde consiste à améliorer de façon sensible la distribution de la dose au niveau du volume cible tout en épargnant les tissus sains. Cette amélioration radiophysique permet donc d'envisager une escalade de dose, voire même une augmentation de la dose par fraction, ou encore une distribution volontairement non homogène de la dose dans la cible. La distribution non homogène de la dose dans la cible est une révolution dogmatique qui peut s'envisager grâce aux données iconographiques fonctionnelles et anatomiques sur l'hétérogénéité tumorale (TEP, spectroscopie MR). On peut aujourd'hui utiliser des techniques de haute conformation qui permettent une distribution non homogène de la dose dans le volume-cible (exemple : possibilité de donner une dose plus élevée dans une région tumorale mal vascularisée, donc hypoxique et donc radio-résistante), et ceci sans prendre un risque inconsidéré au niveau de l'exposition des tissus sains aux radiations ionisantes. En effet, compte tenu que nous nous trouvons dans la partie la plus pentue de la courbe dose-réponse (courbe de forme sigmoïde qui illustre le rapport entre le contrôle local et la dose de radiothérapie en Gy), toute augmentation de cette dose au niveau de la cible tumorale pourrait bien être largement payante en % de contrôle local. Cette méthodologie de distribution non homogène nécessite toutefois des investissements techniques qui permettent d'effectuer des irradiations dites de haute conformation. Ces techniques d'IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) combinées obligatoirement à l'IGRT (Image Guided Radiation Therapy) ont été décrites récemment dans la Revue Médicale de Liège (10).

L'intensité du traitement peut aussi être modifiée par l'utilisation de «radio sensibilisateurs» pour les tissus tumoraux (exemple : Cisplatine), ou radio-protecteurs pour les tissus sains (exemple : amifostine = ethyol®) (11, 12). On a souvent reproché le manque de sélectivité de ces substances, mais l'avènement des techniques de haute conformation permet une réévaluation de certaines de ces molécules. *In fine*, mentionnons une nouvelle ère thérapeutique extrêmement prometteuse qui exploite les connaissances des mécanismes moléculaires de la réponse au traitement.

MODIFIER L'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE PAR LE RAJOUT DE DROGUES

Association chimiothérapie plus radiothérapie

Trois méta-analyses ont été effectuées à ce sujet (13, 14). La première compare RTH à RTH plus chimiothérapie quelle que soit la forme de l'association des deux modalités. Le risque relatif est de 0,90 avec un gain absolu en survie de 4% à 5 ans en faveur de la chimiothérapie. Le bénéfice semble essentiellement présent en cas de chimiothérapie concomitante (Tableau II). Afin de déterminer quel type de chimiothérapie est le plus efficace, les mêmes auteurs ont comparé la chimiothérapie néo-adjuvante aux schémas concomitants. Le risque relatif est en faveur de ces derniers (RR=0,91). Une mise à jour récente de cette méta-analyse montre un gain absolu en survie à 5 ans de 7.9% avec les schémas concomitants (Tableau III). Ceci représente une réduction du risque relatif de mort par cancer de +20% comparé à la radiothérapie seule (14).

L'équipe de Budach retrouve les mêmes résultats dans une méta-analyse indépendante (7). La radiothérapie combinée de façon synchrone avec du 5-fluoro-uracil (5-FU), du cisplatine (CDDP), du carboplatine et de la mitomycine C en monochimiothérapie ou un traitement basé sur l'association de 5-FU avec une autre drogue donne une nette amélioration en survie quel que soit le schéma de fractionnement utilisé. Par contre, des drogues telles que methotrexate (MTX) et bléomycine (BLEO) doivent être abandonnées définitivement, car on a pu clairement démontrer une augmentation considérable de la toxicité au niveau de la muqueuse, avec donc un risque majeur de «consequential late damage» (apparition d'une toxicité tardive faisant suite à une toxicité aiguë majeure) (15-17). Par ailleurs, avec MTX et BLEO, on n'a jamais pu démontrer un effet bénéfique en survie (7).

Les associations synchrones, bien qu'efficaces, sont grevées d'une toxicité non négligeable.

TABLEAU III. BÉNÉFICE EN SURVIE À 5 ANS DES ASSOCIATIONS DE RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIOTHÉRAPIE

Méta-analyse	Adjuvant	2,3%
	Néo-adjuvant	2,2%
	Concomitant	6,9%
	CDDP en concomitant	9,6%
	Cetuximab (Erbix®)	10%
Essai de Bonner et al.		
Bénéfice absolu en survie à 5 ans, mise à jour de la méta-analyse de Pignon (14). Données présentées au congrès EHNS-EORTC : Innovative approaches in H&N Oncology. Barcelona Spain (22 février 2007).		

ble. En ce qui concerne le CDDP, on admet aujourd'hui que le troisième cycle (J43) n'est que rarement applicable, à tel point qu'on préconise plutôt d'atteindre la dose seuil de 200 mg/m² quelle que soit la posologie appliquée (dose équivalente à deux cycles «classiques» de CDDP). Faut-il envisager de fractionner l'application du CDDP (application hebdomadaire ou journalière) ou persister avec la prescription en cycle toutes les 3 semaines (J1 – J22- J43) ? (18).

Des questions restent donc ouvertes concernant les associations de radiothérapie et de chimiothérapie, même si un consensus s'est dégagé en faveur du CDDP et de la radiothérapie concomitante (13, 14). Quelle est la définition des stades avancés et quels sont par conséquent les arguments pour choisir entre chimio-radiothérapie concomitante d'emblée ou chirurgie suivie de radio-chimiothérapie adjuvante ? Peut-on encore améliorer l'index thérapeutique de ces associations ? Quelle est la place des drogues ciblées dans ce contexte (18) ? Quel serait le schéma optimal de radiothérapie, car il ne serait pas logique d'appliquer un traitement toxique pour améliorer l'effet de la radiothérapie quand on sait que cette dernière peut déjà être optimisée à elle seule (19, 20).

Chimiothérapie néo-adjuvante

Globalement, toutes localisations confondues, trente essais ont été conduits. Tous sont négatifs à l'exception de deux d'entre eux (13, 21, 22). Il faut être particulièrement prudent à la lecture de ces deux essais «positifs» : dans l'essai italien, l'effet est essentiellement présent au niveau des métastases à distance, sans aucun impact sur le contrôle local. On peut toutefois douter de la fiabilité de recherche de métastases chez les patients dont le premier événement, la rechute locale, est déterminant pour la survie. Recherche-t-on encore aussi efficacement les métastases quand le problème local devient vital ?

La troisième méta-analyse du MACH-NC vise à comparer la chimiothérapie néo-adjuvante plus radiothérapie à la chirurgie plus radiothérapie dans des cancers du larynx. Ces essais avaient pour but de déterminer l'efficacité d'une stratégie orientée vers la préservation du larynx dans l'optique de préserver la fonction. Le risque relatif de décès est de 1,19 dans le groupe ayant «bénéficié» de cette approche néo-adjuvante. On ne peut donc exclure un impact négatif de la chimiothérapie néo-adjuvante sur la survie et la survie sans récurrence pour les tumeurs du larynx (13).

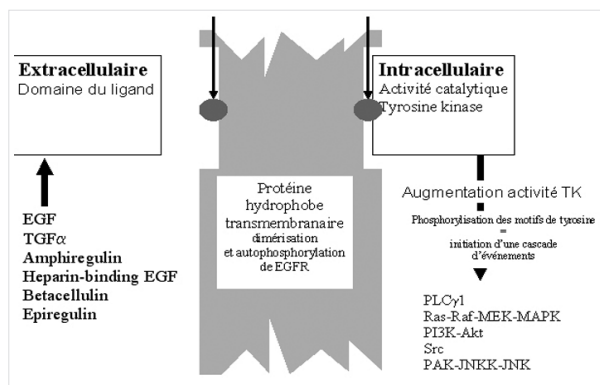


Figure 1. Récepteur EGFR avec liste des ligands potentiels et événements en cascade du côté intracellulaire. Deux possibilités thérapeutiques se présentent pour l'inhibition de la cascade liée au EGFR. On peut envisager, d'une part, un blocage du domaine extracellulaire par anticorps monoclonal, ou, d'autre part, une inhibition de l'activité catalytique de la TK.

TABLEAU IV. ESSAIS TAX323 ET TAX324 DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE

	Survie sans rechute		Survie globale	
	RR (intervalles de confiance)	p	RR (intervalles de confiance)	p
EORTC 24971 TAX 323 (1)	0,74 (0,59 – 0,95)	0,015	0,71 (0,56 – 0,90)	0,0055
TAX 324 (2)	0,71	0,004	0,70	0,005

(1) Communication orale* par Vermorken JB; essai randomisé qui compare PF (platine 100mg/m²+ 5-FU 1000mg/m² infusion continue sur 5 jours) vs TPF (platine 75mg/m²+ 5-FU 750mg/m² sur 5 jours + docetaxel 75mg/m²) suivi de radiothérapie (70 Gy en 7 semaines), chirurgie pour les aires ganglionnaires.
 (2) Communication orale* par Vermorken JB; essai randomisé qui compare PF (platine 100 mg/m² + 5-FU 1000 mg/m² infusion continue sur 5 jours) vs TPF (platine 100 mg/m² + 5-FU 1000 mg/m² infusion continue sur 5 jours + docetaxel 75 mg/m²) suivi de radiothérapie plus carboplatin (70 Gy en 7 semaines); chirurgie si nécessaire.
 * TPF induction therapy: The emergence of a new standard of care. EHNS ESTRO meeting: Innovative approaches in H&N Oncology. Barcelona Spain (22 février 2007)

Il faut aussi se poser la question de savoir jusqu'à quel point nous sommes capables sur la base de la réponse à la chimiothérapie, réponse qui est évaluée très rapidement après l'instauration de celle-ci, de déterminer de façon certaine et reproductible les critères qui permettent de faire le choix judicieux entre chirurgie radicale non conservatrice de la fonction et un traitement conservateur basé sur une radiothérapie à visée curative (23).

Il y a actuellement un renouvellement de l'intérêt porté aux approches de chimiothérapie néo-adjuvante. Deux essais méritent notre attention et ont été publiés en 2007: l'essai de l'EORTC 24971 / TAX 323 et l'essai TAX 324 (Tableau

IV). Dans ces deux essais on compare CDDP + 5-FU (bras PF) au triplet CDDP + 5-FU + Docetaxel (bras TPF) suivi de radiothérapie «standard» (70 Gy en 7 semaines) (24, 25). Ces deux essais montrent un bénéfice en survie en faveur du bras avec docetaxel (Tableau IV). Plusieurs commentaires méritent d'être faits à ce sujet. Ces essais randomisés considèrent le bras PF néo-adjuvant comme une approche «standard», ce qui ne ressort pas vraiment de la littérature existante et ce qui ne semble pas confirmé non plus par les méta-analyses. On aurait préféré bien entendu une comparaison directe entre chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chimiothérapie et radiothérapie concomitante *versus* d'emblée une chimio-radiothérapie concomitante. La radiothérapie de 70 Gy en 7 semaines en monothérapie ne peut être considérée comme la meilleure approche ni pour le fractionnement, ni pour l'étalement dans le temps. On rejoint donc clairement l'argument de Brizel qui met l'accent sur la nécessité de prescrire un schéma optimal de radiothérapie avant de vouloir améliorer les résultats en intensifiant les traitements (18). A ce jour, il n'y a pas d'évidence qu'une stratégie de chimiothérapie néo-adjuvante à base de taxanes suivie de radio-(chimio)-thérapie soit supérieure à une radiothérapie seule. Par ailleurs, il n'y a pas non plus d'évidence que les taxanes seuls ou combinés avec d'autres drogues font mieux que le CDDP si associé à la radiothérapie. Cette approche mérite d'être confirmée par un essai de phase III, qui contient comme bras contrôle la radio-chimiothérapie concomitante standard à base de CDDP. Cet essai est en cours, mais aussi longtemps que les résultats ne sont pas disponibles, l'approche néo-adjuvante doit être réservée à des essais cliniques avec consentement éclairé du patient (26). Elle peut cependant être retenue dans le contexte de préservation laryngée chez des patients dûment informés.

Association drogues ciblées et radiothérapie

Un progrès marquant, et remarqué d'ailleurs, vient d'être accompli dans le domaine des drogues ciblées. On vient en effet d'établir la preuve de l'efficacité de ce concept thérapeutique. Des résultats publiés récemment, issus d'un essai randomisé comparant radiothérapie (trois schémas de fractionnement) *versus* ce même type de radiothérapie associé au cetuximab (Erbix[®]), montrent un bénéfice significatif en faveur du cetuximab (27). Le cetuximab n'est rien d'autre qu'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur localisé à la surface cellulaire du facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor) (Fig. 1). Quasiment toutes les tumeurs

ORL expriment en grande quantité l'EGFR, et la présence de ce récepteur semble associée à une résistance au traitement. Par ailleurs, les radiations ionisantes sont capables d'induire l'expression dudit récepteur, activent la tyrosine kinase (TK) qui est l'enzyme associée au récepteur, et augmentent également la libération cellulaire de son ligand (en l'occurrence le Tumor Growth Factor TGF- α). Le résultat de cette cascade d'événements est une augmentation de la résistance tumorale au traitement. Il est aussi intéressant de relever que l'expression EGFR a été reliée à un des facteurs classiques de la résistance à la radiothérapie à savoir la repopulation tumorale. Dans ce contexte, les données des études DAHANCA 6 et 7 sont particulièrement intéressantes (DANish Head And Neck Cancer study group). Ce sont surtout les tumeurs contenant une expression élevée d'EGFR et bien différenciées qui semblent bénéficier d'une accélération de traitement (28).

Des données pré-cliniques permettent de démontrer l'efficacité de l'association de la radiothérapie et d'un inhibiteur de l'EGFR. L'étude randomisée de Bonner et coll. montre, pour un collectif de patients avec des tumeurs avancées de la région tête et cou, un gain en survie avec le cetuximab associé à la radiothérapie comparé au bras de radiothérapie seule. La durée médiane de survie est respectivement de 49 mois et 29,3 (RR 0,74, p=0,03). Par ailleurs, on observe une amélioration significative du contrôle local avec une durée médiane respectivement de 24,4 mois et 14,9 mois (RR 0,68, p=0,005). La toxicité observée avec ce genre de molécule est comparable à celle observée chez les patients traités par radiothérapie seule (incidence de grade 3 d'une durée de trois mois : mucite 28% et dysphagie 31,5%) à l'exception toutefois d'un rash acnéiforme (17% vs 1%) et de réactions à l'injection du cetuximab. Ce profil de toxicité est bien entendu très différent et, en l'occurrence, beaucoup moins prononcé que les effets secondaires observés avec les associations de radiothérapie et chimiothérapie classiques. La réaction acnéiforme et son intensité semblent aussi prédire la réponse au traitement, observation similaire à celle faite chez les patients traités pour cancer du côlon et pancréas.

Relevons aussi que l'effet thérapeutique du cetuximab semble plus marqué pour certains types de fractionnement (le fractionnement de type «boost» concomitant = irradiation le matin du grand champ contenant les zones à risque macro- et microscopique, et du petit champ l'après-midi, ce dernier contenant essentiellement la lésion macroscopiquement décelable

l'après-midi). Ce genre d'analyse de sous-groupe ne permet que de générer des hypothèses qui méritent d'être éprouvées par la conduite d'essais randomisés.

Il est clair que cette publication a fait énormément de bruit, mais il faut préciser que le bras «standard» n'est pas à proprement parler le standard pour les tumeurs ORL localement avancées. On admet en effet aujourd'hui que la radiothérapie seule doit faire place à l'association de radiothérapie et de chimiothérapie concomitante. Relevons par ailleurs que la moitié des patients de cette étude étaient porteurs de tumeurs de l'oropharynx. On peut douter de la possibilité d'extrapoler ces résultats à toutes les localisations tumorales dans la sphère ORL. N'oublions pas qu'il s'agit encore de données relativement précoces et que les gains absolus doivent encore être confirmés par un suivi plus long. *In fine* il faut relever que le seul moyen de déterminer si, avec cetuximab et radiothérapie, on obtient un bénéfice vis-à-vis du standard actuel de radio-chimiothérapie concomitante, c'est la conduite d'une étude randomisée (29). Rien n'empêche également de concevoir des essais utilisant les trois modalités de traitement, c'est-à-dire les associations de radiothérapie de CDDP et de cetuximab. Des essais randomisés conduits sur des patients en récurrence ou présentant des métastases à distance démontrent la supériorité du cetuximab plus CDDP *versus* CDDP seul (30).

CONCLUSIONS

Nous ne pouvons considérer raisonnablement l'approche néo-adjuvante comme un standard. L'approche néo-adjuvante, bien que séduisante de prime abord, n'a pas démontré sa supériorité sur le traitement conventionnel de radio-chimiothérapie concomitante. L'introduction récente du docetaxel en néo-adjuvant permet d'améliorer le taux de réponse dans la perspective d'une conservation laryngée. En dehors de ce contexte, ce type d'approche thérapeutique ne peut se concevoir que dans le cadre d'essais cliniques avec revue du protocole par une commission d'éthique et l'obtention systématique d'un consentement éclairé de la part des patients.

En adjuvant et en exclusif (sans chirurgie), le standard est l'association synchrone de radiothérapie et de chimiothérapie. L'effet de potentialisation par la chimiothérapie est moindre quand on utilise des schémas de fractionnement différents du classique (70Gy en 2 Gy par fraction). La chimiothérapie de choix est le CDDP. La dose de CDDP doit avoisiner une dose cumulée

de 200mg/m² quelle que soit la manière dont elle est fractionnée. Les drogues ciblées font une apparition remarquée comme alternative au CDDP avec une efficacité qui semble toutefois comparable au CDDP. Par contre, la faisabilité semble meilleure puisque cette combinaison thérapeutique est moins toxique que la radiochimiothérapie concomitante, mais il serait souhaitable de comparer les deux approches de façon randomisée. La triple association CDDP et radiothérapie et cetuximab mérite certainement d'être évaluée dans le cadre d'essais prospectifs et randomisés, car en théorie le cetuximab semble capable de majorer l'effet de la radiothérapie mais aussi du CDDP. Il nous reste à prouver cliniquement que l'association des trois est faisable et efficace.

BIBLIOGRAPHIE

- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al.— Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1945-1952.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.— Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1937-1944.
- Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al.— Randomized trials addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, **51**, 571-578.
- Bernier J, Vermorken JB, Koch WM.— Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 2629-2635.
- Rosenthal DI, Liu L, Jee JH, et al.— Importance of treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 2002, **24**, 115-126.
- Bourrhis J, Overgaard J, Audry H, et al.— Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*, 2006, **368**, 843-854.
- Budach W, Hehr T, Budach V, et al.— A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*, 2006, **6**, 1-12.
- Fowler JF, Harari PM.— Confirmation of improved local-regional control with altered fractionation in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, **48**, 3-6.
- Denham JW, Peters LJ, Johansen J, et al.— Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? *Radiother Oncol*, 1999, **52**, 157-164.
- Bolle S, Louis C, Coucke PA.— Innovations technologiques en radiothérapie-oncologie. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 399-404.
- Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC.— Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 2003, **13**, 62-72.

12. Bourhis J, Thepamongkhon K, Pignon JP.— Randomized trials of amifostine and radiotherapy : effect on survival? *Semin Oncol*, 2001, **31**, 62-66.
13. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group.— Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*, 2000, **355**, 949-955.
14. Pignon JP, Baujat B, Bourhis J, et al.— Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt? *Cancer Radiother*, 2005, **9**, 31-36.
15. Eschwege F, Sancho-Garnier H, Gerard JP, et al.— Ten-year results of randomized trial comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of the oropharynx: experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *NCI Monogr*, 1988, **6**, 275-278.
16. Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, et al.— A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1992, **249**, 211-215.
17. Zakotnik B, Smid L, Budihna M, et al.— Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, **41**, 1121-1127.
18. Brizel DM, Esclamado R.— Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous carcinoma of the head and neck : consensus, controversy and conundrum. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 2612-2617.
19. Bernier J, Bentzen SM.— Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches: pioneering new opportunities in head and neck oncology. *Eur J Can*, 2003, **39**, 560-571.
20. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al.— Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized german trial in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, **50**, 1161-1171.
21. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al.— Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer*, 2000, **83**, 1594-1598.
22. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia, et al.— Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer. 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 2004, **96**, 1714-1717.
23. Pfister DG, Ridge JA.— Induction chemotherapy for larynx preservation : patient selection or therapeutic effect? *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 540-543.
24. Posner MR, Hesshock DM, Blajman CR, et al.— Cisplatin and fluoro-uracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med*, 2007, **357**, 1705-1715.
25. Vermorken JM, Remenon E, von Herpen C, et al.— Cisplatin, fluoro-uracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N. Engl. J. Med*, 2007, **357**, 1695-1704.
26. Adelstein DJ, LeBlanc M.— Does induction chemotherapy have a role in the management of loco regionally advanced squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 2624-2627.
27. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al.— Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 567-578.
28. Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J, et al.—The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. *Radiother Oncol*, 2005, **74**, 93-100.
29. Posner MR, Wirth LJ.— Cetuximab and radiotherapy for head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 634-636.
30. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al.— Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic / recurrent head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 8646-8654.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P.A. Coucke, Service de Radio-Oncologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
pcoucke@chu.ulg.ac.be.