

Prise en charge globale des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) en 2015

The Overall Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (SCC) in 2015

J. Guigay

Reçu le 29 avril 2015 ; accepté le 4 mai 2015
© Lavoisier SAS 2015

Résumé La prise en charge moderne des cancers ORL est pluridisciplinaire et multimodale pour permettre un traitement le plus personnalisé possible. Il doit s'adapter au terrain du patient, notamment à son *performance status* (PS), à son âge et à son état nutritionnel. Les soins de confort sont essentiels. À côté des deux piliers de traitement que sont la chirurgie et la radiothérapie (RT), la chimiothérapie (CT) et le cetuximab ont désormais leurs places dans la stratégie de prise en charge initiale des patients atteints de cancers de la tête et du cou, et ne se cantonnent plus au traitement palliatif des rechutes et/ou métastases. Le développement de la recherche clinique, sous l'impulsion des groupes collaboratifs, permet désormais à une grande proportion de ces patients de bénéficier de stratégies innovantes et d'avancer vers une médecine de précision.

Mots clés Cancers épidermoïdes de la tête et du cou · Traitement · Cetuximab · HPV · Médecine de précision

Abstract The modern care of head and neck (HN) cancer patients is multidisciplinary and multimodal to allow a personalized treatment. The treatment plan for an individual patient depends on different factors, including the person's age and general health. Treatment for HN cancer can include surgery, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy, or a combination of treatments. Palliative care is essential. Following both surgery and radiotherapy that are the pillars of cancer treatment, chemotherapy and cetuximab have from now on their roles in the strategy of initial care of HN cancer patients, and do not confine themselves any more to the palliative treatment of relapses and/or metastases. The development of the clinical research, at

the instigation of collaborative groups, allows HN cancer patients to benefit from innovative strategies and move forward to a precision medicine.

Keywords Head and neck cancer · Treatment · Cetuximab · HPV precision medicine

Prise en charge des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) en 2015 : nécessairement pluridisciplinaire et multimodale

La prise en charge moderne des cancers ORL est fondée sur une stratégie pluridisciplinaire combinant différentes modalités thérapeutiques pour permettre un traitement le plus personnalisé possible.

À côté des deux piliers de traitement que sont la chirurgie et la radiothérapie (RT) qui se disputent certaines indications, la chimiothérapie (CT) et les thérapies ciblées ont désormais leurs places dans la stratégie de prise en charge initiale des patients atteints de cancers de la tête et du cou, et ne se cantonnent plus au traitement palliatif des rechutes et/ou métastases (R/M). Cela renforce l'importance des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) et la nécessaire globalité de cette prise en charge. Le développement de la recherche clinique, sous l'impulsion des groupes collaboratifs, permet désormais à une grande proportion de ces patients de bénéficier de stratégies innovantes.

Nous nous limiterons dans cette synthèse à la prise en charge thérapeutique des carcinomes épidermoïdes ORL.

Principes thérapeutiques

Outre le terrain et le *performance status* (PS) du patient, le traitement dépend de la localisation tumorale et de son extension [1–6]. De manière non exhaustive, et sans détailler ce qui

J. Guigay (✉)
Centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose,
F-06100 Nice, France
e-mail : joel.guigay@nice.unicancer.fr

va être abordé dans les chapitres suivants, on peut schématiser les recommandations thérapeutiques en 2015 ainsi :

- pour les stades précoces I/II hors larynx/hypopharynx, le traitement est fondé sur la chirurgie conservatrice ou la RT [4] ;
- pour les stades opérables localement avancés, il existe deux options : la chirurgie avec reconstruction et RT (PORT) ou radiochimiothérapie avec cisplatine (RCT) postopératoire selon des critères de risque de rechute qui ont été bien validés : extension extracapsulaire et/ou résection R1 [4,7]. Chez les patients dont le pronostic fonctionnel ou vital est trop mauvais pour justifier une chirurgie mutilante, la RCT est préférée [4] ;
- pour les cancers du larynx ou de l'hypopharynx pour lesquels une préservation d'organe peut être envisagée, la CT d'induction par TPF (docétaxel–cisplatine–5-FU) avant RT et la RCT constituent deux alternatives, la première étant préférée dans de nombreux centres en France. En cas d'échec, une laryngectomie totale est proposée [8–10] ;
- pour les formes localement avancées inopérables, le standard est la RT combinée au cisplatine ou au cetuximab, les deux associations n'ayant toujours pas été directement comparées dans un essai randomisé [3,4]. La place de la CT d'induction et le schéma de traitement qui doit la suivre (RT, RCT, RT + cetuximab) restent toujours débattus [8,11] ;
- pour les situations de rechutes et/ou métastatiques : en dehors des cas sélectionnés permettant une reprise de traitement locorégional (chirurgical, réirradiation), le standard est un traitement systémique adapté au terrain, par CT à base de platine + cetuximab ou monothérapie, et/ou soins de confort [4,12–14].

Choix de la stratégie thérapeutique : médecine fondée sur les preuves et possibilités locorégionales

L'analyse et la comparaison des référentiels concernant la prise en charge des CETEC, qu'ils émanent de sociétés savantes ou qu'ils soient locorégionaux, illustrent bien la difficulté d'établir une prise en charge uniforme. Si l'on s'intéresse à la prise en charge extraterritoriale, on s'aperçoit que les stratégies thérapeutiques pour une même tumeur (localisation et extension) diffèrent que l'on soit par exemple en France ou aux États-Unis. Même si ces différences s'observent dans d'autres localisations tumorales, elles semblent plus marquées en ORL.

Il y a plusieurs explications, en dehors des « croyances de chapelles » :

- *des questions non résolues.*

Si certaines indications ne posent pas ou peu de discussions en RCP, il reste encore des zones d'ombre car il nous manque des études randomisées, désormais difficiles (impossibles ?) à mener. Notamment, celles comparant chirurgie et radio(chimio)thérapie que ce soit dans des localisations peu avancées (oropharynx) ou au contraire avancées, ou celles comparant radiochimiothérapie et RT–cetuximab dans les formes avancées inopérables [3,4]. Par ailleurs, les progrès technologiques rendent plus difficiles les comparaisons historiques de stratégies thérapeutiques : les méta-analyses du MACH-NC [15] ont permis d'établir des référentiels et notamment de valider la supériorité de la RCT dans les CETEC avancés. Mais elles ne tiennent pas compte des changements de techniques de RT et de schémas de CT avec le désormais standard TPF en induction. L'apport des thérapies ciblées anti-EGFR dans les différentes combinaisons en situation curative ou palliative a également changé les pratiques.

C'est souligner l'importance des essais randomisés et la nécessité de participer à l'effort collectif de recherche mené par les groupes coopérateurs (intergroupe GORTEC–GETTEC–GERCOR et HN–Unicancer Group), en proposant aux patients d'être inclus dans les essais cliniques ;

– *des référentiels adaptés aux expertises des centres de traitement et aux évolutions technologiques.*

La chirurgie des CETEC des formes avancées est complexe et souvent lourde, nécessitant des reconstructions et lambeaux libres, et une prise en charge pré- et postopératoire adaptée à des patients à risque de complications. Cela explique que le nombre d'équipes chirurgicales compétentes est bien plus réduit que celui des centres d'oncoradiothérapie, et cela nécessairement influe sur le choix thérapeutique selon le lieu de prise en charge du patient.

Par ailleurs, les technicités des centres diffèrent : la chirurgie laryngée est un exemple puisque la chirurgie partielle très utilisée en France ne l'est pas ou peu aux États-Unis. La possibilité ou non de chirurgie de reconstruction avec lambeaux libres est un autre facteur limitant. La disponibilité du robot sera peut-être aussi un élément décisionnel de plus [16]. Il en est de même de la RT : le gain apporté par les nouvelles techniques de RT est indiscutable. La RT conformationnelle par modulation d'intensité ou RCMI a montré sa supériorité en termes de réduction des toxicités tardives, notamment les séquelles salivaires [17]. À tel point que les centres qui l'utilisent en routine ont décidé d'arrêter d'inclure dans l'essai du GORTEC qui la randomisait. Le développement de la protonthérapie de haute énergie pourrait également modifier les indications à terme.

À l'avenir, la construction de nomogrammes prédictifs, intégrant plusieurs variables cliniques pronostiques indépendantes, pourrait aider à la décision thérapeutique en RCP

[18]. Le travail mené en RT par Valentini et al. à Rome est pilote, avec l'établissement d'un modèle prédictif à partir de l'exploration de données (*data mining*) d'une base partagée entre établissements [19].

Prise en charge personnalisée, adaptée au statut du patient (PS, nutrition, âge)

Les patients éthylo-tabagiques constituent encore la majorité des patients atteints de CETEC en France, avec des difficultés psychosociales et des comorbidités fréquemment associées qui doivent être gérées tout au long du parcours de soins. L'état nutritionnel, souvent altéré, doit être bien évalué dès le début et rééquilibré. Il en est de même pour l'état dentaire [4]. Le PS reste un élément pronostique majeur, qui conditionne les possibilités thérapeutiques [4,14]. Il est donc essentiel que la prise en charge soit personnalisée, adaptée au statut du patient, médical et socio-économique. Cela explique qu'un schéma de préservation laryngée avec CT d'induction ne peut pas être proposé à tous les patients porteurs d'un cancer du larynx T3N0 [10].

L'âge est également un facteur à prendre en compte, et actuellement plus de 30 % des patients pris en charge pour un cancer épidermoïde des VADS ont plus de 70 ans. L'évaluation de la fragilité de ces patients avant décision thérapeutique est primordiale, et nous disposons désormais d'outils d'évaluation et d'un réseau organisé avec les gériatres pour le faire en routine. L'adaptation du traitement selon le degré de fragilité de ces patients âgés est nécessaire, avec mise en place de mesures adaptées. L'étude multicentrique ELAN qui est en cours, destinée aux patients âgés non opérés, montre d'ores et déjà qu'une évaluation gériatrique adaptée est faisable en routine, et elle devrait permettre de mieux définir les stratégies thérapeutiques dans cette population âgée croissante [20].

Prise en charge globale, à l'hôpital et au domicile

Cette prise en charge globale, dite holistique dans le dernier plan cancer, est un impératif en cancérologie des VADS : la sortie d'hospitalisation de ces patients est souvent complexe, compte tenu de l'insuffisance de soins de suite adaptés à la lourdeur de ces patients, notamment ceux avec trachéotomie et sondes d'alimentation. La prise en charge à domicile nécessite une anticipation de tous les acteurs et un suivi étroit tout au long de la prise en charge thérapeutique, tout particulièrement dans les schémas de traitements multimodaux.

La rééducation vocale et nutritionnelle après un traitement par chirurgie et/ou RT fait partie intégrante du traitement et se planifie dès le début de la prise en charge, afin de

limiter les séquelles et favoriser la réinsertion socioprofessionnelle. Le modèle type est la réhabilitation après laryngectomie totale.

Les progrès accomplis en soins de support ont permis une amélioration du confort du patient, même si les rechutes locorégionales souvent mutilantes restent difficiles à gérer par le patient, les équipes soignantes, mais aussi par l'entourage. La douleur souvent multifactorielle et les difficultés d'alimentation sont les plaintes fonctionnelles les plus fréquentes : leur régression est un des premiers objectifs du traitement. La demande principale du patient étant de prolonger sa vie dans la meilleure qualité de vie possible, ces soins de support font partie intégrante du traitement [14]. L'amélioration de la prise en charge globale du patient a probablement permis d'allonger la survie, encore trop brève, des patients en R/M : en témoigne l'allongement de la survie médiane des patients inclus dans les essais de CT au cours du temps. Cette médiane de survie des patients en R/M pourtant sélectionnés et qui ont reçu la même CT sans cetuximab était en effet passée de cinq mois dans les années 1990 à huit mois dans les essais randomisés plus récents [3,14]. Elle atteint désormais un an pour ceux traités avec CT à base de platine et cetuximab.

Vers une médecine de précision : de l'HPV au ciblage moléculaire

Avec l'augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx et l'épidémie HPV, une nouvelle population de patients atteints de cancers de la tête et du cou a émergé. Le statut HPV constitue désormais un nouveau facteur pronostique à prendre en compte, à côté de ceux bien établis évoqués ci-dessus [21,22]. À ce jour, environ 30 à 40 % des patients français atteints de cancer de l'oropharynx sont HPV-positifs. Le pronostic en termes de survie des patients HPV-positifs non fumeurs est meilleur quel que soit le traitement. Plusieurs études sont en cours pour déterminer quelle est la meilleure stratégie thérapeutique à proposer à cette nouvelle population en situation curative et notamment si on peut envisager une désescalade thérapeutique, en réduisant les doses de RT pour limiter les séquelles. Il faut attendre les résultats de ces essais contrôlés avant de modifier la prise en charge de ces patients.

Le pronostic reste donc sévère pour la majorité des patients atteints de CETEC, dont la moitié vont rechuter dans les deux ans malgré un traitement à visée curative, et pour lesquels le traitement reste palliatif en situation de R/M. La stratégie reste donc, pour les patients HPV-négatifs, l'intensification thérapeutique. De nouvelles combinaisons intégrant les anti-EGFR sont en cours d'évaluation, que ce soit en situation curative ou palliative [23,24]. Néanmoins, si les avancées obtenues avec les anti-EGFR sont certaines, il n'existe pas de facteurs

prédictifs d'efficacité, et les possibilités de rattrapage restent limitées en situation de résistance [25].

Il nous manque donc cruellement d'autres molécules actives. À côté des nouveaux agents d'immunothérapie anti-PD1/PDL1 en cours d'évaluation [26], l'espoir réside dans les thérapies ciblant les anomalies révélées par les techniques de screening moléculaire de dernière génération (NGS). Les résultats récemment publiés par le Cancer Genome Atlas permettent d'avoir une meilleure cartographie des principales anomalies génétiques à cibler [27], même si la multiplicité des altérations et l'hétérogénéité tumorale constituent un écueil. Ces données doivent servir de rationnel pour évaluer des molécules soit existantes mais utilisées dans d'autres indications tumorales (inhibiteurs mTOR), soit nouvelles (ciblant par exemple Notch et FGF). Le *banking* tumoral systématique, l'inclusion des patients dans les essais préopératoires (tel PREDICTOR) et les programmes de screening moléculaire [28] à l'instar des autres pathologies d'organe, est un impératif pour progresser et ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques. Les premières RCP moléculaires incluant des patients ORL en situation d'échec ou au contraire répondeurs exceptionnels ont débuté dans quelques centres en France : si le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement innovant à l'issue reste encore trop limité, par manque de molécules efficaces et/ou aggravation clinique rapide, c'est certainement un moyen de mettre en commun les compétences pour améliorer nos connaissances sur l'oncogénèse des CETEC et permettre le développement de nouvelles molécules ciblées et leurs tests compagnons.

Conclusion

Pluridisciplinarité, traitement combiné, prise en charge globale et personnalisée, inclusion dans les essais cliniques sont les éléments essentiels de la stratégie thérapeutique moderne des patients atteints de CETEC. Les avancées technologiques faites en chirurgie et en RT, et le récent développement des thérapies ciblées ont permis d'indiscutables progrès en termes de qualité et durée de vie. À l'image des autres cancers, tous les efforts de recherche sont actuellement menés pour aller vers une médecine dite de précision, avec de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare des subventions de recherche des laboratoires Boehringer Ingelheim, BMS, GSK, Chugai, Merck Serono.

Références

1. Renaud-Salis JL, Blanc-Vincent MP, Brugère J, et al. (1999) Standards, options and recommendations (SOR) for clinical care of squamous cell carcinoma of the oropharynx. Groupe de travail SOR. Bull Cancer 86: 550–72
2. Pfister DG, Ang K, Brockstein B, et al. (2000) NCCN Practice Guidelines for Head and Neck Cancers. Oncology 14: 163–94
3. Forastiere A, Koch W, Trotti A et al. (2001) Head and neck cancer. N Eng J Med 345: 1890–900
4. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. (2010) Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21: v184–v6
5. Mesia R, Pastor M, Grau JJ, et al. (2013) SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC). Clin Transl Oncol 15: 1018–24
6. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. (2014) Head and neck cancers, Version 2.2014. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 12: 1454–87
7. Sinha P, Piccirillo JF, Kallogjeri D, et al. (2015) The role of post-operative chemoradiation for oropharynx carcinoma: a critical appraisal of the published literature and National Comprehensive Cancer Network guidelines. Cancer [Epub ahead of print]
8. Bardet E, Bourhis J, Cals L, et al. (2009) Locally advanced head and neck cancers: recommendations of an expert panel and perspectives for the use of TPF regimen (docetaxel, cisplatin and fluoro-uracil) as induction therapy. Bull Cancer 96: 1013–28
9. Forastiere AA (2010) Larynx preservation and survival trends: should there be concern? Head Neck 32: 14–7
10. J. Guigay (2011) State of the art in the treatment of larynx tumors. Radiother Oncol 98: S15
11. Levy A, Blanchard P, Bellefquih S, et al. (2014) Feasibility of radiotherapy or chemoradiotherapy after taxane-based induction chemotherapy for nonoperated locally advanced head and neck squamous cell carcinomas. Anticancer Drugs 25: 1220–6
12. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359: 1116–27
13. Vermorken JB, Specenier P (2010) Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol 21: 252–61
14. Peyrade F, Cupissol D, Geoffrois L, et al. (2013) Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: review of the literature and proposal for management changes. Oral Oncol 49: 482–91
15. Pignon JP, Maillard E, et al. (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 92: 4–14
16. Lörincz BB, Jowett N, Knecht R (2015) Decision management in transoral robotic surgery (TORS): Indications, individual patient selection, and role in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer from a European perspective. Head Neck [Epub ahead of print]
17. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. (2011) Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase III multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 12: 127–36
18. Valentini V, Van Stiphout RGPM, Lammering G, et al. (2011) Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. J Clin Oncol 29: 3163–72
19. Valentini V, Dinapoli N, Damiani A (2013) The future of predictive models in radiation oncology: from extensive data mining to reliable modeling of the results. Future Oncol 9: 311–3
20. Guigay J, Le Caer H, Mertens C, et al. (2014) ELAN (ELderly Head and Neck Cancer) study: Personalized treatment according to geriatric assessment in patients aged 70 or over: First prospective trials in patients with squamous cell cancer of the head and

- neck (SCCHN), unsuitable for surgery. *J Clin Oncol* 32: 5s (suppl; abstr TPS6099)
21. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. (2015) Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer* 136: 1494–503
 22. Brizel DM (2015) Different strokes for different folks: new paradigms for staging oropharynx cancer. *J Clin Oncol* 33: 817–8
 23. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, et al. (2012) Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03. *J Clin Oncol* [suppl; abstr 5505]
 24. Guigay J, Keilholz U, Mesia R, et al. (2015) TPEXtreme randomized trial: docetaxel–platinum(P)–cetuximab(C) versus 5-FU-P-C in recurrent/metastatic HNSCC. *Radiother Oncol* 114 (Suppl 1, abstr PO-091)
 25. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, et al. (2015) Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase III trial. *Lancet Oncol* [Epub ahead of print]
 26. Guigay J, Peyrade F, Saada E (2015) The role of PD-L1/PD1 pathway in SCCHN. *Radiother Oncol* 114: 12, abstr SP-052
 27. The Cancer Genome Atlas Network (2015) Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 517: 576–82
 28. Even C, Breuskin I, Ileana E, et al. (2015) Molecular screening for cancer treatment optimization in head and neck cancer (MOSCATO 01). *Radiother Oncol* 114 (suppl 1): 12 (abstr OC-014)