

Traitement systémique dans les carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (CETC-LA) : État actuel et besoins non comblés

Anna Spreafico, MD, PhD

Bonjour à tous. Je m'appelle Anna Spreafico. Je suis médecin oncologue et clinicien chercheuse au centre de cancérologie Princess Margaret à Toronto. Ma pratique et ma recherche se concentrent sur la malignité de la tête et du cou et des essais cliniques de phase précoce. Aujourd'hui, je vais vous fournir un bref aperçu des stratégies actuelles de traitements systémiques chez les patients dans le cas de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou et les orientations futures. Voici

mes observations. La tête et le cou sont donc le sixième cancer le plus courant au Canada, et ces maladies comprennent des tumeurs situées dans différentes zones de la tête et du cou, y compris l'espace oropharyngé, la cavité buccale, le larynx, et l'hypopharynx. Les consommation de tabac et infection par le papillomavirus humain, particulièrement pour le cancer oropharyngé dans ce cas, sont les facteurs de risque majeurs.

L'incidence globale des cancers de l'oropharynx virus dus au virus du papillome humain positif augmente en Amérique du Nord, tandis que l'incidence du virus du papillome humain négatif principalement lié au tabac et la consommation d'alcool est en baisse. Aujourd'hui, nous discuterons de l'option actuelle de traitement pour les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, nous reconnaitrons les besoins non satisfaits de cette population de patients, nous décrirons l'option de traitement alternatif ainsi que les traitements émergents pour ces patients. Les

essais randomisés et une méta-analyse de grande taille ont démontré une amélioration considérable de la survie globale, de la survie sans maladie, et le contrôle locorégional lorsque la chimiothérapie est administrée en combinaison avec la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule pour les patients atteints de cancer localement avancé de la tête et du cou.

Lorsque la chimiothérapie est administrée avec des radiations, le cisplatine est l'agent radiosensibilisateur privilégié. Le cisplatine à haute dose, aussi appelé cisplatine en bolus, est administré à raison de 100 mg/m² de surface corporelle une fois toutes les trois semaines généralement administré les jours 1, 22 et 43 pendant un traitement de radiothérapie. La radiation est généralement utilisée au fractionnement conventionnel à deux grays sur une base quotidienne de cinq jours par semaine, pour un total de 70 grays en sept semaines.

En raison de préoccupation sur la toxicité, c'est-à-dire les effets secondaires, une faible dose hebdomadaire de cisplatine peut aussi être administrée à raison de 40 mg/m² de surface corporelle. De plus, le carboplatine a été utilisé pour remplacer le cisplatine pour les patients atteints de comorbidités spécifiques si le cisplatine ne peut pas être administré de manière sécuritaire. En

l'absence d'un essai de comparaison prospectifs, il n'est toutefois pas clair si le cisplatine hebdomadaire et, plus important encore, le carboplatine sont moins toxique ou tout aussi efficace comme le cisplatine à dose élevée. Actuellement, il y a de plus grands essais randomisés en cours d'un groupe coopératif, l'étude NRG-HN009, qui est un essai en cours de phase II, phase III qui compare une faible dose et une dose élevée de cisplatine. Comme

mentionné, la chimioradiothérapie avec cisplatine est le pilier de la gestion de la préservation des organes pour les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, une dose de cisplatine plus radiothérapie est avérée pour améliorer le contrôle locorégional et la survie. L'efficacité de la chimiothérapie à base de cisplatine semble être en corrélation avec la dose totale cumulative de cisplatine pendant les sept semaines de radiation. Cependant,

comme mentionné, le cisplatine est associé à des effets secondaires, considérés comme étant des effets graves ainsi que potentiellement à long terme qui peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients. En plus des effets secondaires aigus, exemples: des nausées, des vomissements, un risque d'infection grave, entre autres, l'effet secondaire principal à long terme du cisplatine peut inclure une néphrotoxicité, donc un dysfonctionnement rénal.

L'auto-intoxication, donc des dommages auditifs. Et la neurotoxicité. Principalement une neuropathie périphérique. En raison de ce profil à risque du cisplatine, plusieurs patients ne peuvent pas recevoir les trois doses complètes de la dose élevée de cisplatine. Par conséquent, la fidélité du protocole de traitement peut ne pas être optimale. Et le cisplatine hebdomadaire a été largement utilisé comme solution alternative possible. Ce

dosage n'a pas été évalué dans de grandes études randomisées contrairement à la dose élevée de la chimioradiothérapie à base de cisplatine ou de radiothérapie seule. Et l'essai NRG que j'ai mentionné est l'essai en cours qui, nous l'espérons, pourra répondre à cette question. L'utilisation hebdomadaire du cisplatine n'est pas appuyée par des preuves de niveau 1A dans les lignes directrices internationales. Enfin,

des doses hebdomadaires de cisplatine inférieures à 40 mg/m² n'ont pas réussi à démontrer la supériorité ou même la non-infériorité par rapport à la radiothérapie seule ou à une dose élevée de cisplatine en termes d'efficacité et de traitement en conformité dans de multiples essais cliniques. Dans l'ensemble, le cisplatine est très largement utilisé pour les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou sous traitement à visée curative de préservation des organes. Cependant,

tous les patients ne sont pas éligibles à recevoir le cisplatine. L'éligibilité au cisplatine peut donc être largement divisée en deux principales catégories. Certains patients ne sont pas éligibles au cisplatine à cause de ce que nous appelons la résistance secondaire. Par exemple, les patients qui ont reçu un traitement à base de platine et ont eu une récurrence ou le développement d'une maladie statique avec un très court intervalle sans maladie entre le précédent régime à base de platine. Ou

des patients qui ont une contre-indication absolue ou relative au cisplatine en raison de risque élevé d'événements indésirables ou d'autres facteurs. Par exemple, une contre-indication au cisplatine dès le départ ou pendant le traitement peut être un cas de dysfonction rénale, comme je l'ai

mentionné, la déficience auditive, la neuropathie périphérique, la grossesse ou la lactation, ou le VIH positif avec CD4 anormal ou nausées et vomissements réfractaires, la dysphagie et comme mentionné, d'autres toxicités pendant le traitement.

Alors que les nausées et les vomissements sont, dans une certaine mesure, autolimitant, ils sont réversibles. Et il y a beaucoup de médicaments qui peuvent être administrés pour traiter ces symptômes. D'autres effets indésirables ou effets secondaires peuvent être plus difficiles à gérer. Une contre-indication relative au cisplatine comprend aussi l'âge. Donc, un patient âgé de plus de 70 ans, doit faire l'objet d'une grande considération.

Indice de performance égal de ou supérieur à deux. Perte de poids importante ou plus de 10 % du poids initial dans une courte période et un faible IMC ou un faible poids corporel. Chez les patients qui sont éligibles au cisplatine, le carboplatine a été utilisé empiriquement. Et je dirais empiriquement utilisé. Le

carboplatine est associé avec une augmentation du risque de myélotoxicité. Les effets secondaires sur la moelle osseuse par rapport au cisplatine, mais c'est certainement moins neurotoxique et moins néphrotoxique. Cependant, le carboplatine n'est pas aussi efficace que le cisplatine pour son effet antitumoral direct. Ce n'est pas clair, et il n'y a pas de données pour montrer que le carboplatine est efficace au moins comme le cisplatine en tant que radiosensibilisateur.

Il y a eu plusieurs études qui ont comparé le carboplatine seul et le cisplatine seul pour la chimioradiation du cancer de la tête et du cou. Parmi les exemples, on peut citer une étude à randomisée menée auprès de patients avec un cancer du nasopharynx localement avancé où la chimioradiothérapie concomitante l'utilisation de l'efficacité comparable démontrée du carboplatine et une meilleure tolérabilité par rapport à la chimioradiothérapie avec cisplatine.

Cependant, je tiens à souligner que cette population de patients était des patients atteints de cancer nasopharyngé, qui est une maladie différente du cancer de la tête et du cou. Il y avait aussi une étude de phase II à répartition aléatoire qui comprenait environ 119 patients avec carcinome épidermoïde de la tête et du cou, avec carboplatine administré chaque semaine; qui a entraîné une augmentation significative de la récurrence locale sur cinq ans mais n'a pas eu d'impact sur la survie globale. Et

il n'y avait pas de différence statistique significative dans ce terme par rapport à une faible dose quotidienne de cisplatine. Puis, une répartition aléatoire essai de phase III qui a comparé la radiothérapie seule à la chimioradiothérapie avec 100 milligrammes par mètre carré de cisplatine. Donc, la dose élevée de cisplatine, et la chimioradiothérapie avec carboplatine avec une ASC de sept administré les jours 2, 22 et 42.

Et dans cet essai, à base de carboplatine la chimioradiothérapie était supérieure à la radiation seule mais inférieure au traitement à base de cisplatine par rapport au temps de progression et la survie globale médiane. Certainement pas beaucoup de données positives pour le carboplatine. Au-delà de la chimiothérapie, la surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique est courante dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et est associé à la piètre survie globale. Ces

données ont mené au développement d'inhibiteurs de cette voie, comme le cétuximab, un anticorps monoclonal anti-EGFR. L'étude pivot du cétuximab était un essai de phase III rapporté par Bonner et ses collègues qui ont attribué aléatoirement environ 424 patients atteints d'un stade avancé III et IV du carcinome épidermoïde de l'hypopharynx, l'oropharynx, et le larynx pour recevoir des radiations avec ou sans cétuximab.

Le contrôle locorégional et la survie globale médiane ont été significativement améliorés chez les patients traités avec radiothérapie et cétuximab par rapport à la radiothérapie seule. Donc, en fonction de ces études, cétuximab est devenue la première thérapie ciblée approuvée par la Food and Drug Administration dans le cas du carcinome épidermoïde localement avancé en 2006.

Plus récemment, en 2021, après le balayage trois, une étude ouverte randomisée avec un essai de phase III contrôlé a souligné les résultats de patients atteints de stades III et IV du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, qui ont été organisés selon la répartition aléatoire en sept éditions pour recevoir soit par voie intraveineuse du cétuximab avec dose d'attaque une semaine avant le début de la radiothérapie, suivi du cétuximab hebdomadaire pendant la radiothérapie. Par

rapport à une intraveineuse hebdomadaire de cisplatine de 40 mg/m², donc la faible dose, pendant la radiothérapie. La radiation était le fractionnement conventionnel. Son critère d'évaluation principal était la survie globale, et l'étude a été fermée plus tôt après une analyse intermédiaire imprévue lorsque 298 patients avaient été répartis aléatoirement. À

trois ans, la survie globale était de 88 % et de 78 % dans le groupe de cisplatine et cétuximab respectivement. Cependant, notamment, l'incidence cumulative de l'échec locorégional après trois ans était de 23 % dans le groupe cétuximab par rapport à 9 % dans le groupe cisplatine. Dans l'ensemble, le cétuximab était inférieur au cisplatine concernant le contrôle locorégional pour traitement concomitant avec radiothérapie chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou. Dans

l'ensemble, de nouvelles stratégies sont certainement nécessaires pour tenter d'améliorer le sort des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou ou, à tout le moins, pour préserver les bons résultats tout en épargnant la toxicité aiguë et à long terme de la chimiothérapie. Bien que l'immunothérapie ait changé le paradigme du cancer au cours de la dernière décennie et est certainement couramment utilisée et est la première ligne de choix pour les patients avec récurrence de métastase de carcinome épidermoïde de la tête et du cou, l'utilisation de l'immunothérapie dans le réglage localement avancé reste limité aux essais cliniques. Et

nous entendrons plus parler de l'immunothérapie. Au-delà des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires, les inhibiteurs de l'apoptose ont émergé comme un domaine attrayant de la recherche. La résistance au traitement est l'un des facteurs clés en cas de défaillance locale ou distante. Et donc, l'évasion de l'apoptose joue un rôle important dans ceci car les cellules cancéreuses sont incapables de résister à la mort induite par les traitements anticancéreux.

Les inhibiteurs de la protéine de l'apoptose ont suscité de l'intérêt étant donné que la résistance aux agents anticancéreux devient de plus en plus visible. Xevinapant est une petite molécule orale dans

la catégorie des inhibiteurs de protéine d'apoptose qui a montré qu'elle peut restaurer la sensibilité de la cellule cancéreuse à l'apoptose et, par conséquent, améliorer l'effet des traitements anticancéreux, comme la chimiothérapie et la radiothérapie.

En particulier, cet agent est la preuve clinique du concept lorsqu'il est combiné avec la chimioradiothérapie. Dans des essais doubles aveugles randomisés de chimioradiothérapie plus Xévinapant par rapport à la chimioradiothérapie plus un placebo chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé du cou, Xévinapant a montré une efficacité supérieure en tant qu'amélioration significative du contrôle locorégional à 12 mois après la fin de la chimioradiothérapie, qui était le critère d'évaluation principal.

Et les trois ans de survie sans progression par rapport au placebo plus chimioradiothérapie sans augmenter la toxicité. Dans l'ensemble, les options de traitement pour les patients avec carcinome localement avancé de la tête et du cou, comme je vous l'ai montré, n'ont vraiment pas changé au cours des 20 dernières années et plus. Cependant, il y a beaucoup d'efforts qui ont été mobilisés pour identifier de nouvelles stratégies de traitement. Mais

nous n'avons pas tout à fait atteint cet objectif. Beaucoup d'essais cliniques en cours, et, espérons-le, certaines données seront disponibles dans un avenir proche. Le traitement ciblé a été utilisé comme option alternative chez les patients qui sont éligible au cisplatine, mais plusieurs études sont en cours pour évaluer le rôle de traitements nouveaux et alternatifs chez les patients avec carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou. Et, espérons-le, dans un avenir proche, nous pourrons améliorer la sélection de stratégies des patients afin d'obtenir de meilleurs soins. Merci.