



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Place de la chimiothérapie d'induction dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : contre



Role of induction chemotherapy in head and neck cancer: Cons

F. Huguet^{a,*,b}, U. Schick^c, Y. Pointreau^d

^a Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Tenon, hôpitaux universitaires Est parisien, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^b Université Pierre-et-Marie-Curie, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^c Service de radiothérapie, Institut de cancérologie et d'hématologie, CHRU Morvan, 2, avenue Foch, 29200 Brest, France

^d Service d'oncologie radiothérapie, institut inter-régional de cancérologie, centre Jean-Bernard-clinique Victor-Hugo, 9, rue Beauverger, 72000 Le Mans, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancers ORL
Induction
TPF
Chimioradiothérapie
HPV
Survie
Tolérance
Métastases
Docétaxel

Keywords:

Head and neck cancer
Induction
Chemoradiotherapy
HPV
Tolerance
Survival
Metastasis
Docetaxel
Taxanes

RÉSUMÉ

Le traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives localement évolués repose sur la chimioradiothérapie concomitante. Un traitement séquentiel associant chimiothérapie d'induction par association de docétaxel, cisplatine et 5-fluoro-uracile (TPF), suivie d'une (chimio)radiothérapie, est utilisé fréquemment dans le cadre des stratégies de préservation laryngée. En dehors de cette situation particulière, le bénéfice en termes de survie d'une chimiothérapie d'induction a été beaucoup discuté ces dernières années. Dans cinq essais randomisés récents, une chimioradiothérapie a été comparée à une chimiothérapie d'induction par TPF, suivie d'une chimioradiothérapie. Parmi ces cinq essais, quatre concluent que ces traitements sont similaires. Un seul essai a montré un bénéfice de la chimiothérapie d'induction mais sa méthodologie est très discutable. Après la chimiothérapie par TPF, la chimioradiothérapie est moins bien tolérée. En cas d'envahissement ganglionnaire important (stade N2b-c-N3), la chimiothérapie d'induction permet de diminuer la survenue de métastases à distance. Le statut selon l'*Human papilloma virus* (HPV) ne doit pas influencer la décision thérapeutique.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma is based on concomitant chemoradiotherapy. A sequential treatment combining induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF), followed by (chemo)radiotherapy is frequently used as part of laryngeal preservation strategies. Apart from this particular situation, the benefit in terms of survival of induction chemotherapy has been much discussed in recent years. In five recent randomized trials, chemoradiotherapy was compared with TPF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy. Of these five trials, four concluded that these treatments were similar. A single trial reports a benefit for induction chemotherapy but its methodology is highly debatable. After TPF chemotherapy, chemoradiotherapy is less well tolerated. In patients with significant lymph node invasion (N2b-c-N3), induction chemotherapy reduces the occurrence of distant metastasis. The HPV status should not influence the therapeutic decision.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : florence.huguet@aphp.fr (F. Huguet).

1. Introduction

En France, l'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures a été estimée à 14 700 cas en 2015 [1]. Dans la majorité des cas, les patients sont atteints d'une tumeur localement évoluée au moment du diagnostic. L'évolution des cancers des voies aérodigestives supérieures est essentiellement locorégionale, mais 10 à 20 % des patients sont atteints de métastases à distance durant leur évolution. La prise en charge de ces cancers est multidisciplinaire, associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Elle demande une collaboration étroite entre le chirurgien ORL, l'oncologue radiothérapeute et l'oncologue médical, mais aussi de nombreux autres spécialistes, tels que le radiologue, le nucléariste, l'anatomopathologiste, l'oncogériatre, tous réunis au sein de la réunion de concertation pluridisciplinaire. En fonction du stade de la maladie, le traitement associé de manière concomitante ou séquentielle ces différentes armes thérapeutiques. Schématiquement, les tumeurs localisées (de stades I et II) sont traitées préférentiellement par chirurgie à quelques exceptions près, telles que le carcinome épidermoïde de stade T1N0 du plan glottique. Pour les tumeurs localement évoluées au moment du diagnostic (de stades III et IV), le traitement de référence est la chimioradiothérapie depuis la publication par Pignon et al. des résultats de la MACH-NC (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) [2–4]. Celle-ci a montré une amélioration de la probabilité de survie grâce à l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (bénéfice de 6,5 % à 5 ans). Une autre approche consiste à réaliser un traitement séquentiel associant une chimiothérapie première, dite chimiothérapie d'induction, suivie d'une radiothérapie ou d'une exérèse chirurgicale. En effet, depuis les années 1980, la chimiothérapie d'induction a suscité beaucoup d'intérêt, notamment grâce aux bons taux de réponse obtenus avec l'association de 5-fluoro-uracile et de cisplatine, puis avec le triplet docétaxel, 5-fluoro-uracile et cisplatine (TPF) [5–7]. Cette stratégie séquentielle a été particulièrement étudiée dans le cadre de la préservation laryngée [8]. En dehors de cette situation particulière qui ne sera pas abordée dans cet article, le bénéfice sur la survie de l'ajout d'une chimiothérapie d'induction n'a jamais été démontré.

En 2005, Adam Garden, oncologue radiothérapeute au MD Anderson Cancer Centre à Houston, intitulait son éditorial dans le *Journal of Clinical Oncology* "Is there still a role for induction chemotherapy?" [9]. Presque 10 ans plus tard, dans le même journal, il signait à nouveau un éditorial dont le titre était « The never-ending story: finding a role for neoadjuvant chemotherapy in the management of head and neck cancer » [10]. À propos de la chimiothérapie d'induction, en dehors de la préservation laryngée, plusieurs questions se posent :

- améliore-t-elle la probabilité de survie globale des patients ?
- diminue-t-elle le risque d'apparition de métastases à distance ?
- influe-t-elle sur la tolérance de la chimioradiothérapie ?
- le statut d'infection par le *Human papilloma virus* (HPV) influe-t-il sur la décision thérapeutique ?

L'objectif de cette revue de la littérature est de répondre à ces questions.

2. La chimiothérapie d'induction améliore-t-elle la probabilité de survie ?

La première publication de la MACH-NC en 2000 a porté sur 63 essais prospectifs réalisés entre 1965 et 1993 comparant un traitement locorégional à un traitement locorégional associé à une chimiothérapie [2]. Celle-ci pouvait être néoadjuvante, concomitante ou adjuvante. Les données de 10 741 patients ont été

actualisées et analysées. L'ajout d'une chimiothérapie améliorait la probabilité de survie globale de 4 % à 5 ans (*hazard ratio* [HR] : 0,9 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95] : 0,85–0,94 ; $p < 0,0001$), ce qui se traduisait en une réduction du risque de décès de 10 % [2]. Pour les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante, ce bénéfice n'était pas significatif (HR : 0,95 ; IC95 : 0,88–1,01 ; $p = 0,1$), alors qu'il était très significatif pour les patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante (HR : 0,81 ; IC95 : 0,76–0,88) ; $p < 0,0001$) avec une diminution relative du risque de décès de 19 %. Lors de l'actualisation de la MACH-NC publiée en 2009, 24 essais réalisés entre 1994 et 2000 ont été ajoutés avec un total de 16 485 patients [3]. Cette actualisation confirmait le bénéfice de la chimiothérapie avec un gain en termes de survie globale de 4,5 % à 5 ans (HR : 0,88 ; IC95 : 0,85–0,92 ; $p < 0,0001$). Trente et un essais incluant 5311 patients portaient sur la chimiothérapie d'induction. Dans cette population, le *hazard ratio* de décès était de 0,96 (IC95 : 0,90–1,02 ; $p = 0,18$), avec un bénéfice absolu non significatif de 2,4 % à 5 ans. Les comparaisons directes et indirectes entre chimiothérapie d'induction et chimiothérapie concomitante étaient nettement en faveur de la chimiothérapie concomitante. Cependant, la grande majorité de ces essais a été réalisée avec une chimiothérapie d'induction par association de 5-fluoro-uracile et de cisplatine et non par l'association TPF, plus efficace. Qu'en est-il des résultats des essais avec TPF ?

À ce jour, nous disposons des résultats de cinq essais prospectifs de phase III dans lesquels les patients étaient randomisés entre une chimioradiothérapie (bras de référence) et une chimiothérapie d'induction par TPF, suivie d'une chimioradiothérapie ou d'une association de radiothérapie et de cétuximab (bras expérimental) (Tableau 1).

Dans un essai de phase III espagnol mené par le Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC), 439 patients atteints de cancer de stades III et IV ont été inclus et randomisés entre trois bras : trois cycles de 5-fluoro-uracile–cisplatine, puis une chimioradiothérapie, contre trois cycles de TPF, puis une chimioradiothérapie contre une chimioradiothérapie [12]. Dans les trois bras, la chimioradiothérapie délivrait une dose de 70 Gy en fractionnement classique avec une chimiothérapie concomitante par cisplatine de 100 mg/m² à j1, j22 et j43. Les objectifs principaux étaient la comparaison entre les trois bras en termes de survie sans progression et de temps jusqu'à échec du traitement, avec une analyse en intention de traiter et une analyses per protocole (patients ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie d'induction et au moins un cycle de chimiothérapie concomitante). En intention de traiter, il n'y avait aucune différence entre les trois bras, que ce soit pour les objectifs principaux, la survie globale ou le taux de contrôle locorégional. Per protocole, les patients dans le bras TPF–chimioradiothérapie avaient une probabilité de survie sans progression plus longue que ceux dans le bras chimioradiothérapie (HR : 0,72 ; IC95 : 0,53–0,98 ; $p = 0,03$). Ils avaient aussi un meilleur taux de contrôle locorégional (68 % contre 52 %, $p = 0,03$).

La place de la chimiothérapie d'induction a également été étudiée dans deux essais randomisés américains, PARADIGM et DeCIDE, dont nous ne pouvons malheureusement pas tirer beaucoup de conclusions [11,13]. En effet, ces deux essais ont été fermés avant d'avoir inclus le nombre de patients prévus (145 sur 300 dans PARADIGM et 285 sur 400 dans DeCIDE), ce qui entraînait un manque de puissance statistique. En outre, dans l'un comme dans l'autre, les investigateurs avaient choisi des combinaisons de radiothérapie et chimiothérapie inhabituelles. Ainsi, dans l'essai PARADIGM, les patients étaient randomisés entre une chimioradiothérapie accélérée de 72 Gy en six semaines avec deux cycles de cisplatine à j1 et j22 (bras de référence) et trois cycles de TPF, suivis en cas de bonne réponse d'une chimioradiothérapie de 70 Gy en fractionnement classique avec du carboplatine hebdomadaire (aire sous la courbe [AUC] : 1,5), et en cas de mauvaise réponse, une

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5525768>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5525768>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)