

Traitement systémique dans les carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (CETC-LA) : Directions futures

Denis Soulières, MD, MSc, FRCPC

Bonjour, je suis Denis Soulières. Je suis oncologue médical au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Et nous allons discuter brièvement du traitement systémique du carcinome épidermoïde localement avancé des cellules squameuses de la tête et du cou, l'avancement actuel, et essentiellement, des directives futures et des leçons apprises des essais récents. Voici

mes publications. Mon établissement reçoit plupart des subventions de recherche. Je participe aux conseils consultatifs et au bureau des conférenciers de différentes entreprises. Les points à retenir de cette capsule sont déjà de reconnaître les besoins de nouveaux traitements pour le cancer localement avancé de la tête et du cou, et de résumer les principales conclusions des essais majeurs récents concernant le cancer avancé de la tête et du cou. Nous

allons aussi parler des essais de phase III en cours dont les résultats sont attendus et pourraient bouleverser notre façon de traiter les patients souffrant du cancer avancé de la tête et du cou. Il y a clairement un besoin de nouveaux traitements dans le contexte du cancer localement avancé de la tête et du cou. Nous savons que c'est principalement de cette façon que cette maladie est présentée au public. La

plupart des gens ayant le cancer de la tête et du cou souffrent d'une maladie localement avancée. Environ 66 % de ceux qui présentent une maladie localisée ont une maladie localement avancée quand ils... lors de leur première consultation. Nous savons que la plupart de ces patients, une grande majorité d'entre eux, auront soit des rechutes locorégionales soit une récurrence à distance plus tard après le traitement initial d'une maladie localement avancée.

Il y a donc un besoin d'amélioration pour que nous ayons un contrôle local et également un meilleur contrôle des métastases à distance. Nous avons également besoin de meilleures options de traitement dans le contexte du cancer de la tête et du cou. Mais nous avons eu de très bons résultats au cours des 10 dernières années pour les maladies récurrentes avec l'avènement de l'immunothérapie et surtout, avec les agents anti-PD-1 qui ont non seulement augmenté le taux de réponse, mais aussi de survie, et possiblement pour certains patients, de survie sur le très long terme, comme prouvé dans le contexte de KEYNOTE-40 et KEYNOTE-48. Nous

savons qu'il y a beaucoup de chimiorésistance chez les patients du cancer de la tête et du cou et c'est en partie dû au fait que ceux-ci sont traités lourdement avec un agent à base de platine. Et nous savons qu'à un moment donné, non seulement il y a de la résistance, mais aussi de l'intolérance à ce type d'agents. Donc, il y a un besoin d'essayer de voir si l'intégration d'agents qui n'ont pas été utilisés uniquement pour des cas localement avancés récurrents et métastatiques peut être faite plus tôt. Et nous cherchons aussi à savoir si oui ou non il y a des possibilités d'éliminer la chimiothérapie à base de platine, qui est la cause de tant de toxicité.

Nous savons que ces patients présentent un risque élevé de mauvais pronostic. Donc, beaucoup de patients souffrant d'un cancer de la tête et du cou de stade localement avancé ont des antécédents de tabagisme, de consommation d'alcool, et de mâchage et d'utilisation de produits dérivés du tabac. Et en effet, par exemple, c'est principalement les produits Battle Fruit qui sont à l'origine de nombreux cancers de la cavité buccale. C'est

donc clairement des éléments de pronostic. Ce sont aussi des éléments causals dans le contexte du cancer de la tête et du cou. Ils impactent clairement le pronostic. Donc, les patients qui fument et boivent encore pendant leur traitement auront un pronostic moins favorable que ceux qui ne le font pas. Nous savons qu'il y a une possibilité de traumatisme oral ou de leucoplasie chronique qui pourrait également jouer un rôle dans l'occurrence d'un cancer, ainsi que dans le mauvais pronostic après un traitement d'une maladie localement avancée. Il

n'y a désormais qu'une minorité de patients de cancer de l'oropharynx qui ont un VPH négatif. Mais ceux-ci ont un pronostic beaucoup moins bon. Mais nous savons aussi que les patients avec un VPH positif qui combinent cela avec la consommation de tabac ou d'alcool auront un pronostic pire que ceux qui n'ont qu'un VPH positif sans ces facteurs de risque. Il y a donc clairement des éléments qui doivent être examinés pour identifier les patients avec un pronostic moins favorable et qui pourraient avoir besoin d'un type de traitement différent. Des

essais majeurs sur le cancer avancé de la tête et du cou ont été publiés au cours des dernières années. Le premier que je vais mentionner est KEYNOTE-412. KEYNOTE-412 examinait l'ajout du pembrolizumab à un protocole de chimioradiothérapie, la chimiothérapie devant inclure un agent platine, et aussi de l'utilisation du pembrolizumab après la chimioradiothérapie. Malheureusement, cet essai n'a pas eu un résultat satisfaisant. Il s'agit d'un essai négatif en termes de la population globale. Mais au moins nous avons appris de cet essai que si cela ciblait de manière spécifique ceux exprimant le PD-L1, le résultat aurait pu être positif. Mais nous ne pouvons le confirmer. L'analyse en intention de traiter sur l'ensemble de la population était négatif, même s'il semble y avoir une tendance positive pour les patients ayant une tumeur avec PD-L1. L'essai

clinique JAVELIN Head and Neck 100 est un essai qui a été publié, mais pour lequel nous savons que l'avélumab... dans ce contexte, il ne s'agit pas un anti-PD-1, comme le pembro, mais d'un anti-PD-L1. Donc, dans ce contexte, encore une fois, il s'agit d'avélumab plus la chimioradiothérapie suivi par un traitement à l'avélumab, comparé à la chimioradiothérapie seule. Dans ce contexte, le taux de survie sans progression n'a pas été atteint.

Et le cas échéant, dans l'ensemble, la survie sur le temps semble avoir été moins bonne pour les patients traités à l'avélumab par rapport à ceux traités par chimioradiothérapie uniquement. Donc, la leçon apprise ici est encore une fois, que l'agent anti-PD-L1 ne semble pas faire l'affaire pour l'amélioration des résultats pour les cas localement avancés par rapport au traitement à la chimioradiothérapie. L'essai

NRG-HN004 étudiait l'utilisation des radiations en plus du durvalumab, un autre type d'agent anti-PD-L1, comparée aux radiations plus cétuximab pour les patients avec un cancer de la tête et du cou non traité et pour les patients qui, dans ce contexte, présentaient une contre-indication aux agents à

base de platine à cause d'une insuffisance rénale, de problèmes auditifs, ou d'autres comorbidités. Il s'agit donc d'un groupe spécifique de patients pour lesquels nous avons voulu adoucir le traitement en utilisant moins d'agents toxiques, comme le durvalumab ou le cétuximab.

Dans ce contexte, l'utilisation de la radiothérapie plus durvalumab n'a pas montré d'amélioration de la survie sans progression. Au contraire, ça a probablement donné de pires résultats en termes du taux de défaillance locorégionale par rapport au cétuximab et à la radiothérapie. Dans ce contexte, nous pouvons dire que même un agent anti-PD-L1 combiné à la radiothérapie, même dans une catégorie de patients non éligibles au platine, ne montre pas d'amélioration comparé au traitement standard de radiothérapie ou de radiothérapie plus cétuximab. En

France et dans certaines parties de l'Europe, le groupe GORTEC a dirigé une recherche appelée REACH. L'essai REACH étudiait deux catégories de patients, des patients pouvant recevoir un agent à base de platine et des patients ne pouvant pas. Et dans ce contexte, les patients devaient recevoir, si tolérants au platine, une radiothérapie avec IMRT et un agent à base de platine, comparé à l'IMRT plus une combinaison de cétuximab et de nivolumab, suivi d'un traitement à l'avélumab pour une période allant jusqu'à un an. Nous reviendrons à cela particulièrement en termes de résultats. La

cohorte 2 était formée de patients ne pouvant pas recevoir d'agent à base de platine. Les patients devaient donc recevoir soit l'IMRT plus cétuximab ou la même combinaison d'IMRT, de cétuximab et d'avélumab, suivi du traitement à l'avélumab. Pour les patients intolérants au platine, donc la cohorte 2, il y a eu un petit changement lié à l'ajout de l'avélumab au cétuximab plus la radiothérapie en termes de survie sans progression, mais à un niveau sans importance statistique.

Le principal le critère d'évaluation n'a pas été atteint. Nous ne pouvons donc pas dire qu'il s'agit d'un traitement adéquat pour les patients non éligibles au platine. Pour la cohorte 1 des patients éligibles au platine, cet essai a cessé tôt car une analyse de futilité a prouvé que les patients n'obtenaient aucun bénéfice du traitement de radiothérapie plus avélumab et cétuximab, comparé à l'agent à base de platine. Et

donc, cette partie de l'essai a été interrompue tôt et a pris fin à cause des effets négatifs possibles de cette nouvelle combinaison comparé à la chimiothérapie plus radiothérapie. Il

y a eu un essai très intéressant sur les deux dernières années sur l'utilisation du docétaxel. Il s'agit d'une phase II randomisée qui a mené à une phase III, comparant la radiothérapie plus docétaxel à la radiothérapie seule pour les patients souffrant d'un cancer de la tête et du cou et ne pouvant pas recevoir d'agent à base de platine. Et dans ce contexte, même une petite dose de docétaxel 50 milligrammes par mètre carré donnée chaque semaine au cours de la radiothérapie, a mené à une amélioration du taux de survie sans maladie et de survie globale dans ce groupe de patients non éligibles au platine.

Et cela a probablement clairement défini une population de patients pour lesquels un nouveau traitement non utilisé auparavant est possible. Le seul élément exclu de cet essai est qu'il n'y a pas eu de comparaison à la radiothérapie plus cétuximab, mais à la radiothérapie seule.

Même s'il n'y a aucune preuve que la radiothérapie plus cétuximab est meilleure pour les patients non éligibles au platine, cela a fini par être une norme utilisée par beaucoup. Mais nous avons au moins une preuve de niveau 1 d'une combinaison qui semble mieux fonctionner pour ceux qui non éligibles au platine. Pour

les essais de phase II il y a également un essai sur l'utilisation du pembrolizumab plus la radiothérapie versus le cétuximab plus la radiothérapie pour ceux ayant une maladie localement avancée. Et c'était, encore une fois, pour un groupe de patients considérés comme non éligibles au platine ou ne pouvant pas recevoir de platine pour une quelconque raison.

Dans cet essai, cette phase II randomisée n'a pas amélioré le taux de contrôle de la tumeur par pembro plus la radiothérapie en comparaison au cétuximab plus radiothérapie et l'étude n'a donc pas été approfondie, même si la combinaison pembro plus radiothérapie semblait moins toxique pour cette catégorie de patients.

Nous allons maintenant examiner les essais en cours pour le cancer de la tête et du cou localement avancé qui seront probablement publiés au cours de l'année prochaine ou dans les deux prochaines années. TrilynX est le premier à figurer sur cette liste. Il s'agit d'un essai de phase III. C'est supposé être l'essai de confirmation d'une phase II randomisée d'un agent appelé Xevinapant associé à un agent à base de platine plus la radiothérapie, comparé à la chimioradiothérapie pour une maladie localement avancée. Dans

cet essai, la phase II randomisée, même sans atteindre un niveau d'importance statistique suffisamment élevé pour une approbation directe, a pu démontrer que Xevinapant était meilleur en termes de survie sans progression et de survie globale, administré en combinaison avec la chimioradiothérapie. À

présent, dans la phase III, et donc sur un plus grand nombre de patients, nous examinons exactement le même concept, sauf qu'il y a également l'utilisation de Xevinapant pendant trois mois après le traitement initial de chimioradiothérapie. J'espère que les résultats de cet essai seront disponibles au cours de l'année prochaine et qu'ils mèneront à une confirmation de l'essai de phase III, menant à une toute nouvelle norme pour la maladie localement avancée. Il

y a un essai de phase III utilisant le même agent, qui examine l'utilisation de Xevinapant plus la radiothérapie comparée à la radiothérapie pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale. C'est donc un cas d'adjuvant comparé à un traitement primaire avec la chimioradiothérapie. Ici, nous utilisons un adjuvant après le premier traitement, c'est-à-dire la chirurgie. Et

ici, nous voulons démontrer que Xevinapant, combiné à la radiothérapie, mène à une amélioration de la survie sans maladie et de la survie globale des patients ayant subi une intervention chirurgicale. J'espère que cela, encore une fois, mènera à un changement dans le paradigme de ce que nous faisons pour ces patients en général dirigés vers la radiothérapie. Certains

ne sont pas dirigés vers la radiothérapie seulement, mais vers la chimioradiothérapie. Mais cela est basé sur la stratification en fonction d'un certain nombre de facteurs de risques de récurrence. Il s'agit

ici de la catégorie des patients ne pouvant pas recevoir d'agent à base de platine après la chirurgie. KEYNOTE-689

est un essai de l'utilisation du pembrolizumab administré avant l'intervention chirurgicale pour les patients ayant une maladie localement avancée. Il y a beaucoup d'essais de phase II qui ont prouvé que l'immunothérapie dans le contexte du traitement néoadjuvant mène à des taux de réponse élevés. Et ici, nous étudions si oui ou non l'utilisation du pembrolizumab, un agent anti-PD-1, avant la chirurgie et après la chirurgie, avant d'initier le traitement à base de platine plus radiothérapie ou platine... ou radiothérapie, mène à elle seule à une amélioration de différents paramètres.

Le critère d'évaluation principal ici est la survie sans événement. Mais il y a aussi la possibilité d'examiner la réduction du besoin d'un agent à base de platine après la chirurgie pour des patients ayant reçu le pembrolizumab néoadjuvant. Il y a différents critères d'évaluation pouvant mener à une modification de pratique pour les patients qui doivent subir une opération chirurgicale pour une maladie localement avancée. Et

ici, nous parlons principalement, évidemment, plus du cancer de la cavité buccale et du larynx, que de celui de l'oropharynx, même si ce n'est pas exclu de cet essai. Nous ne le faisons pas pour... notez que pour l'oropharynx, nous favorisons, la plupart du temps, la chimioradiothérapie. Mais l'avancée de la chirurgie robotique a mené à ce qu'un bon nombre de patients du cancer de l'oropharynx ne soient également pas soignés par la chirurgie.

L'IHN01 est un autre essai pour un nouvel agent, le nimotuzumab. Le nimotuzumab est un inhibiteur de l'EGFR, qui a une affinité différente comparée à celle du cétuximab. Et de ce qui a été publié, premièrement, le taux de réponse semble être plus élevé pour le cancer de la tête et du cou avec ce type d'agent. Et cela mène également à moins d'effets secondaires liés à l'EGFR avec nimotuzumab par rapport à ceux du cétuximab ou du panitumumab.

Nous allons donc étudier le cas de l'adjuvant pour les patients ayant subi une chirurgie pour une maladie localement avancée qui ont besoin de radiothérapie, et qui recevront du nimotuzumab en même temps que la radiothérapie.

L'essai RTOG9320 examine aussi le cas de patients ayant subi une opération chirurgicale pour une maladie localement avancée. Et dans ce contexte, il s'agit de revoir la question de la radiothérapie comparée à la radiothérapie plus cétuximab. Même si j'ai déjà mentionné que dans un grand nombre de cas, cela est considéré comme étant la norme, le cétuximab plus la radiothérapie, n'a pas été éprouvé jusqu'à date par un essai de phase III randomisé. C'est ce que l'essai RTOG tente de faire, c'est à dire la radiothérapie contre la radiothérapie plus le cétuximab. C'est

un scénario similaire à l'essai que je viens de présenter, l'IHN01, mais avec un agent ayant plus d'effets secondaires comparé au nimotuzumab, du moins, selon la phase II randomisée ou les essais globaux que nous avons du cétuximab et du nimotuzumab. Ce sera donc intéressant, car ça ne s'arrête pas au DFS, mais la survie globale est également un critère d'évaluation principal. Et

le dernier essai en termes d'essais majeurs en cours pour les essais localement avancés ou les maladies localement avancées est l'utilisation du NBTXRT... R3, désolé, en combinaison avec la

radiothérapie, plus ou moins le cétuximab versus la radiothérapie plus ou moins le cétuximab. Encore une fois, les patients testés sont ceux ayant une maladie localement avancée, et ne pouvant recevoir du platine à cause de comorbidités ou de leur âge. C'est

un agent intéressant. C'est un oxyde d'hafnium dans la forme d'une nanoparticule qui est injecté dans la tumeur, et n'a pas besoin d'être injecté dans toutes les zones de la maladie, juste dans les zones où la maladie est plus avancée, à plus de 3 centimètres. L'objet étant que c'est un sensibilisant au traitement de radiothérapie. Et en utilisant ces agents dans des grandes zones de la maladie, cela mènera à un meilleur contrôle de la maladie, et, par conséquent, à un meilleur taux de survie sans progression.

Cet essai est donc en cours. Nous ne savons pas encore quand tous les patients pourront être randomisés. Mais c'est certainement un essai intéressant, car il vise la modification de l'effet de la radiothérapie par une nanoparticule menant à la radiosensibilisation. Les

principaux points à retenir de ce que je viens de présenter sont, ce que nous savons à propos de la nature complexe de la maladie localement avancée du cancer de la tête et du cou. Dans certains cas, surtout dans des cas localement avancés de l'oropharynx, nous avons principalement déjà validé une combinaison pour la chimioradiothérapie. Et les résultats que nous obtenons de façon régulière sont meilleurs parce que nous avons beaucoup plus patients positifs au VPH. Néanmoins,

il y a quelques patients positifs au VPH pour l'oropharynx mais subissant une récurrence, localement ou distalement, et pour lesquels nous essayons de trouver de nouvelles ou meilleures façons de contrôler la maladie pour que nous n'ayons pas de récurrences pour une maladie localement avancée après un traitement primaire avec chimioradiothérapie.

Certains des éléments que je vous ai présentés ne montrent pas que nous avons beaucoup plus d'options pour les patients non éligibles au cisplatine, par rapport à l'utilisation du docétaxel en association avec la radiothérapie. C'est probablement le groupe le plus intéressant en ce moment pour la maladie localement avancée, que nous traitons principalement. Pour

ceux qui sont traités avec un adjuvant, nous avons un grand nombre de différents paramètres que nous examinons. Voilà pour nos patients non éligibles au platine, ceux n'ayant pas besoin d'un agent à base de platine selon les résultats que nous avons du traitement adjuvant pour la maladie localement avancée après une intervention chirurgicale. Mais espérons que nous trouverons de nouvelles combinaisons, peut-être avec radiosensibilisateur, comme Xevinapant, pouvant jouer un rôle pour cette catégorie de patients.

Les différents essais en cours sont prometteurs. Je viens de mentionner Xevinapant. C'est probablement l'un des agents les plus intéressants, car de ce que nous avons appris de la phase II randomisée, son usage a donné des résultats positifs, nous espérons que ce sera confirmé dans le contexte de l'essai de phase III pour la maladie localement avancée principalement traitée.

Mais nous envisageons également de nouveaux agents comme je l'ai mentionné, les nanoparticules comme l'oxyde d'hafnium, également pour la radiosensibilisation. Ce sont donc des éléments

intéressants qui nous amènerons à étudier de manière spécifique ces types de résultats au cours des prochaines années. C'est la fin de cette présentation. Merci.