

PLACE DES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS DE LA TÊTE ET DU COU

B. SAUTOIS (1), M. MARTIN (2), P. DEMEZ (3), P. PIRET (4), D. DEVILLERS (5), P. MOREAU (6)

RÉSUMÉ : Les anticorps (Ac) monoclonaux font, depuis peu, partie de l'arsenal thérapeutique à la disposition des médecins qui soignent les cancers de la tête et du cou. Le cétuximab, dirigé contre l'EGFR, améliore l'efficacité de la radiothérapie définitive des cancers localement avancés et est maintenant remboursé en Belgique, après discussion multidisciplinaire, en cas de contre-indication à l'utilisation du cisplatine. Pour les patients métastatiques dont les perspectives sont particulièrement sombres, une amélioration de la survie a été obtenue en ajoutant le cétuximab à la chimiothérapie par platine et fluorouracile. Malheureusement le remboursement n'est pas encore acquis en Belgique. D'autres anticorps monoclonaux dirigés notamment contre l'EGFR ou le VEGF font l'objet d'investigations tandis que des études cliniques évaluent la place du cétuximab dans d'autres situations telles que l'induction, la maintenance ou la radiothérapie post-opératoire.

MOTS-CLÉS : Anticorps monoclonaux - EGFR - Cancer ORL

MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

SUMMARY : Monoclonal antibodies are now part of the armamentarium available for the treatment of head and neck cancer. Cétuximab, a monoclonal antibody targeting EGFR, improves overall survival as compared with radiotherapy alone as radical treatment of locally advanced head and neck cancer. It is now reimbursed in Belgium after multidisciplinary discussion if cisplatin is contra-indicated. In the metastatic setting adding cétuximab to platinum based chemotherapy improves overall survival as compared with chemotherapy alone, a first-time event over a 30-year period, unfortunately not yet accessible to the Belgian patients. Other monoclonal antibodies targeting EGFR or VEGF are also currently under investigation while cétuximab is being explored in the induction, the maintenance or the post-operative radiotherapy settings.

KEYWORDS : Monoclonal antibodies - EGFR - Head and neck cancer

INTRODUCTION

La grande majorité (90-100%) des tumeurs épithéliales de la sphère ORL exprime le récepteur de l'EGFR et cette cible a donc été retenue pour être intégrée au traitement anti-tumoral. Outre la chirurgie, celui-ci fait classiquement appel à la radiothérapie et à la chimiothérapie, utilisées seules ou en association selon le stade de la maladie. A l'instar de la situation actuelle des cancers colo-rectaux avancés, le cétuximab, un anticorps (Ac) monoclonal (Ac) de type IgG1 dirigé contre le récepteur de l'EGFR fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les maladies localement avancées ou métastatiques en association avec la radiothérapie ou la chimiothérapie. D'autres Ac monoclonaux font actuellement l'objet d'études cliniques.

TRAITEMENT INITIAL DES MALADIES LOCALEMENT AVANCÉES

Le traitement des tumeurs de stade III ou IV non opérables consiste en une radiothérapie associée à une chimiothérapie de radiosensibilisation le plus souvent à base de cisplatine. Si le bénéfice d'une telle combinaison en termes de survie

est bien établi (1), sa toxicité est également clairement majorée par rapport à une radiothérapie seule (2). Cette toxicité est accrue tant localement (stomatite, brûlures cervicales, dysphagie, ..) qu'à distance en affectant en particulier les fonctions rénale et médullaire. Ces toxicités sont susceptibles de compromettre la poursuite du traitement ou de laisser des séquelles. Ce constat a favorisé l'évaluation du cétuximab en association avec la radiothérapie comparativement à la radiothérapie seule. Dans une étude de phase III ayant inclus 424 patients, cette combinaison s'est montrée supérieure en termes de contrôle local (24,4 vs 14,9 mois) et de survie (49 vs 29,3 mois), sans majoration importante de la toxicité, comparativement à la radiothérapie seule (3). Ces résultats ont conduit au remboursement de l'Erbitux® en association à la radiothérapie en cas de contre-indication à la radiosensibilisation standard par cisplatine. Cette décision doit être justifiée en Concertation Oncologique Multidisciplinaire.

A ce jour, nous ne disposons pas de comparaison directe entre cisplatine et cétuximab comme radiosensibilisant. Cependant, des comparaisons indirectes évoquent un bénéfice comparable en survie de sorte que l'on peut les considérer comme deux options thérapeutiques supérieures à la radiothérapie seule et dont les profils de toxicités sont spécifiques (4).

La place du cétuximab fait ou fera prochainement l'objet d'investigations en induction, en association avec la radiothérapie définitive et le cisplatine (RTOG 0522), en association avec

(1) Chef de Clinique, (2) Assistante, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, (6) Chef de service associé, Service d'ORL, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, (5) Assistant, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

la radiothérapie post-opératoire (RTOG 0811 et RTOG 0234) et en maintenance (ECOG 3303).

TRAITEMENT DES MALADIES MÉTASTATIQUES

Dans le traitement des cancers ORL métastatiques ou en récurrence ne pouvant bénéficier d'un traitement local, la chimiothérapie à base de platine est le traitement de choix. Le cisplatine ou le carboplatine, seuls ou en association avec le fluorouracile et/ou le paclitaxel, ont été étudiés. Si le taux de réponse (environ 30%) est amélioré avec la polychimiothérapie, la survie globale n'est pas modifiée et reste comprise entre 5 et 9 mois (5, 6).

Par contre, lorsque le cétuximab est combiné à une association de platine et de fluorouracile, une amélioration significative de la survie globale (10,1 vs 7,4 mois), de la survie sans progression (5,6 vs 3,3 mois) et du taux de réponse (36 vs 20%) a été montrée dans une large étude randomisée de phase III réalisée en Europe (7). En trente ans, c'est la première amélioration de la survie obtenue dans ce cadre, ce qui a justifié l'approbation du cétuximab par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) en novembre 2008.

Pour les patients qui progressent après avoir reçu une chimiothérapie à base de platine en première ligne métastatique, un traitement par cétuximab seul permet de contrôler la maladie pendant 70 jours en médiane, des résultats comparables à ceux obtenus avec une association de platine et de cétuximab nettement plus toxique (8).

Pour modestes qu'elles soient, ces intéressantes avancées obtenues dans le contexte métastatique sont pour l'heure hors de portée des patients belges et de leurs médecins. Le remboursement du cétuximab en première ligne métastatique est cependant attendu pour septembre 2009.

EFFETS SECONDAIRES DU CÉTUXIMAB

Si le cétuximab peut globalement être considéré comme une molécule sûre, il n'est cependant pas dépourvu de toxicités qui, pour certaines, diffèrent de celles communément rencontrées avec les agents de chimiothérapie. La toxicité cutanée est la plus remarquable. Elle consiste en une éruption pseudo-acnéiforme entreprenant le visage et le haut du tronc qui requiert un traitement topique ou systémique selon l'ampleur (9). A l'instar d'autres tumeurs tels les cancers colorectaux ou pancréatiques, la survenue d'une réaction cutanée franche est corrélée positivement avec la survie.

Les réactions allergiques lors de l'injection du traitement justifient la prise préalable d'un anti-histaminique et un environnement médical adéquat. Les autres toxicités sont plus rares et touchent le système digestif, la fonction médullaire, etc... souvent de façon modérée.

ANTICORPS MONOCLONAUX EN DÉVELOPPEMENT

A côté du cétuximab, d'autres Ac monoclonaux visant l'EGFR font l'objet d'études cliniques en oncologie ORL. Il s'agit du panitumumab, du zolatumumab, du matuzumab et du nimotuzumab dont il faudra suivre l'évolution glorieuse ou décevante dans les années à venir.

Le bévacizumab (Ac monoclonal dirigé contre le VEGF) semble également prometteur selon les résultats d'une étude de phase I/II en association avec l'erlotinib (Tarceva®) chez des patients en rechute ou métastatiques (10).

CONCLUSION

Comme dans d'autres secteurs de l'oncologie, les Ac monoclonaux ont pris leur place dans le traitement des cancers de la sphère ORL. Le cétuximab est le plus avancé d'entre eux. Il constitue une alternative thérapeutique crédible au cisplatine dans le traitement radiochimiothérapique premier des tumeurs localement avancées et a permis d'améliorer modestement mais significativement la survie des patients métastatiques lorsqu'il est combiné à une chimiothérapie associant platine et fluorouracile.

Le principal frein à son utilisation est son coût et il conviendra d'identifier des critères permettant de distinguer prospectivement les patients répondeurs des autres. A cet égard, la recherche de mutations du K-ras, devenue indispensable dans les cancers colorectaux, ne semble pas pertinente étant donné la faible incidence des mutations somatiques de K-ras observée dans les cancers ORL.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.— Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, 2000, **355**, 949-955.
2. 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.

3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al.— Radiotherapy plus cétuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 567-578.
4. Bernier J, Schneider D.— Cétuximab combined with radiotherapy: an alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? *Eur J Cancer*, 2007, **43**, 35-45.
5. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al.— Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1992, **10**, 1245-1251.
6. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al.— Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 3562-3567.
7. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al.— Platinum-based chemotherapy plus cétuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 1116-1127.
8. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al.— Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cétuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 2171-2177.
9. Segaert S, Van Cutsem E.— Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*, 2005, **16**, 1425-1433.
10. Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, et al.— Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck : a phase I/II study. *Lancet Oncol*, 2009, **10**, 247-257.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr B. Sautois, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.