

# PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE LA TÊTE ET DU COU

LECOQ M (1), PONCIN A (1), SAUTOIS B (1)

**RÉSUMÉ :** Les recommandations actuelles concernant les traitements systémiques des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou ont été largement modifiées avec l'avènement de l'immunothérapie pour une majorité de ces cancers. En effet, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont maintenant recommandés en situation métastatique ou en cas de récurrence locorégionale inaccessible à un traitement local et ce, dès la première ligne pour les tumeurs exprimant le PD-L1. L'immunothérapie est également accessible en deuxième ligne, après échec d'une chimiothérapie par sels de platine, quelle que soit l'expression du PD-L1. Des études cliniques étudiant leur place en situation adjuvante ou concomitante à la radiothérapie sont également en cours. Ces traitements d'immunothérapie ont élargi les possibilités thérapeutiques et amélioré le pronostic des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

**MOTS-CLÉS :** *Cancer de la sphère ORL - Immunothérapie - Chimiothérapie - Carcinome épidermoïde*

## IMMUNOTHERAPY FOR HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

**SUMMARY :** Current recommendations for systemic treatments of head and neck squamous cell carcinoma have been significantly modified with the advent of immunotherapy for a majority of these cancers. Indeed, immune checkpoint inhibitors are now recommended in metastatic disease and in locoregional recurrence not amenable to a local treatment. PD-L1 positive tumours are eligible for immunotherapy in first line and immunotherapy is also available in second line, after failure of platinum based chemotherapy, regardless of PD-L1 expression. Ongoing clinical trials are exploring the role of immune checkpoint inhibitors in the adjuvant setting as well as with radiotherapy as definitive treatment. Immunotherapy has changed the treatment landscape and has improved the prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinoma.

**KEYWORDS :** *Head and neck cancer - Immunotherapy - Chemotherapy - Squamous cell carcinoma*

## INTRODUCTION

Sous la dénomination «cancers ORL», on retrouve essentiellement les cancers des voies aérodigestives supérieures dont l'anatomie est complexe. En fonction de la situation anatomique et de l'expertise locale, l'approche chirurgicale ou la radiothérapie seront privilégiées. La majorité de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes que l'on retrouve au niveau de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx.

Leur émergence est essentiellement favorisée par deux facteurs carcinogènes : le tabac et l'alcool. En outre, dans le cancer de l'oropharynx plus particulièrement, un autre facteur de risque indépendant est l'infection à papillomavirus humain (HPV). Elle est retrouvée chez 30 à 35 % des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx, qu'ils soient éthylo-tabagiques ou non (1). Le pronostic oncologique de ces patients HPV positifs est meilleur, en particulier chez ceux qui ne consomment ni alcool, ni tabac (2).

Les cancers de la sphère ORL sont lymphophiles et leur dissémination hématogène est tardive, raison pour laquelle ils sont rarement découverts à un stade d'emblée métastatique

(< 5 %). La moitié des patients présentant une maladie localement avancée au diagnostic présenteront une récurrence inaccessible à un traitement de sauvetage local ou une dissémination métastatique, pour laquelle un traitement systémique pourra être discuté (3).

Dans cet article, nous ne nous intéresserons qu'aux carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL (ou HNSCC : «Head and Neck Squamous Cell Carcinoma») et, en particulier, à la place de l'immunothérapie dans leur prise en charge. Les différents inhibiteurs de points de contrôle immunitaire cités dans cet article sont repris dans le **Tableau I**. Nous ne discuterons pas des nombreux autres sous-types histologiques que sont, par exemple, les adénocarcinomes de l'ethmoïde ou des glandes salivaires, ou encore

**Tableau I. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire («immune checkpoint inhibitors»)**

Cibles	Molécules	Spécialités	Firmes
Anti-PD-1	Nivolumab	Opdivo®	Bristol-Myers Squibb
	Pembrolizumab	Keytruda®	Merck Sharp Dohme
Anti-PD-L1	Avélumab	Bavencio®	Pfizer/Merck
	Durvalumab	Imfinzi®	AstraZeneca
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Yervoy®	Bristol-Myers Squibb
	Tremelimumab		AstraZeneca

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

les carcinomes indifférenciés du rhinopharynx (également dénommés UCNT pour «Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type»).

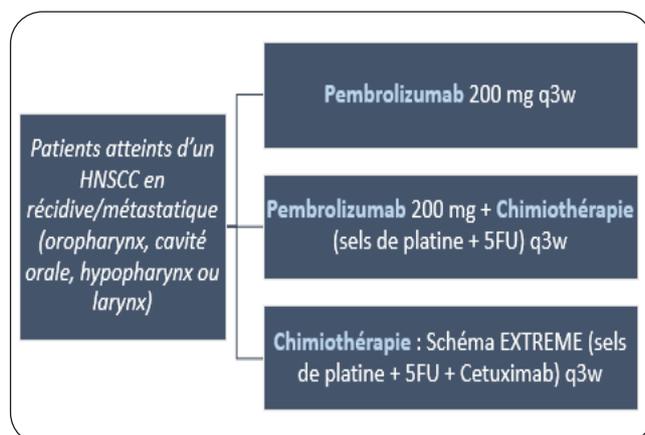
### MALADIES MÉTASTATIQUES OU RÉCIDIVES NON ACCESSIBLES À UN TRAITEMENT LOCORÉGIONAL

Tous les patients présentant une récurrence locale, locorégionale ou métastatique doivent être discutés en concertation oncologique multidisciplinaire pour envisager une stratégie thérapeutique personnalisée (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, radiothérapie de sauvetage, traitement systémique, soins de confort).

Si aucune possibilité thérapeutique de rattrapage à visée curative n'est réalisable, un traitement systémique doit être envisagé. Jusqu'il y a peu, la chimiothérapie était la seule option pour ces patients, mais le pronostic demeurait sombre, avec une survie médiane de 10 mois pour le schéma de référence (EXTREME, associant un sel de platine, du fluorouracile et du cétuximab) (4). L'étude Keynote-048, publiée fin 2019, a démontré le potentiel de l'immunothérapie par pembrolizumab, un inhibiteur de PD-1 (programmed death 1) dans ces indications (5).

Dans cette étude de phase III comprenant trois bras, le pembrolizumab en monothérapie et le pembrolizumab associé à une chimiothérapie (combinant un sel de platine et le fluorouracile) ont été comparés à la chimiothérapie de type EXTREME (Figure 1). L'objectif principal de l'étude était de comparer les survies, à la fois globale et sans progression, dans la population totale.

**Figure 1. Protocole de l'étude Keynote-048 : une étude clinique de phase 3 randomisée (1:1:1).**



Les patients inclus dans l'étude ont été répartis en 3 sous-groupes selon le niveau d'expression du PD-L1 (programmed death-ligand 1; < 1, ≥ 1, ≥ 20). Il s'agit d'une protéine située à la surface des cellules dendritiques et tumorales, qui interagit avec les récepteurs PD-1 et B7 situés à la surface des lymphocytes T et qui intervient dans la modulation de l'activation du système immunitaire (6). On observe, généralement, une corrélation (bien qu'imparfaite) entre la réponse au traitement d'immunothérapie et l'expression de PD-L1. Dans l'étude Keynote-048, le CPS (Combined Positive Score) a été utilisé pour mesurer l'expression de PD-L1. Il est calculé en divisant le nombre de cellules marquant le PD-L1 en immunohistochimie (cellules tumorales et cellules immunitaires) par le nombre total de cellules tumorales viables x 100 (Figure 2). Un peu moins de la moitié des patients (43 %) présentaient un score CPS ≥ 20 et jusque 85 % un CPS ≥ 1.

L'étude a démontré la supériorité en survie globale du pembrolizumab seul par rapport à la polychimiothérapie (EXTREME) chez les patients présentant un CPS ≥ 1 et, de manière plus nette encore, chez les patients avec un score CPS ≥ 20 (Tableaux II et III). Dans la population totale (comprenant donc également les tumeurs n'exprimant pas le PD-L1), aucune différence significative n'a été observée. Le taux de réponse s'est avéré moindre chez les patients traités par pembrolizumab seul en comparaison à ceux ayant reçu le schéma EXTREME. En revanche, la durée moyenne de réponse était supérieure avec le pembrolizumab, traduisant des réponses prolongées à l'immunothérapie.

L'étude a également comparé la combinaison pembrolizumab-chimiothérapie au schéma EXTREME. Elle met ici en évidence une supériorité en termes de survie de la combinaison chimio-immunothérapie dans les trois sous-groupes, et donc également dans la population totale, incluant les patients PD-L1 négatifs.

**Figure 2. Le niveau d'expression du PD-L1 peut être calculé selon différents scores.**

$$TPS = \frac{\text{Nombre de cellules tumorales marquant le PD - L1}}{\text{Nombre total de cellules tumorales viables}} \times 100$$

$$CPS = \frac{\text{Nombre total de cellules marquant le PD - L1 (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Nombre total de cellules tumorales viables}} \times 100$$

**Tableau II. Pembrolizumab vs chimiothérapie dans les cancers avec expression du PD-L1  $\geq 1$  : taux de réponse (ORR), survie sans progression (PFS) et survie globale (OS) dans l'étude Keynote-048.**

CPS $\geq 1$ %	ORR	PFS	OS
Pembrolizumab	19,1 %	3,2 mois	12,3 mois
Chimiothérapie	34,9 %	5 mois	10,3 mois
			P = 0,0086

**Tableau III. Pembrolizumab vs chimiothérapie dans les cancers avec expression du PD-L1  $\geq 20$  : taux de réponse (ORR), survie sans progression (PFS) et survie globale (OS) dans l'étude Keynote-048.**

CPS $\geq 20$ %	ORR	PFS	OS
Pembrolizumab	23,3 %	3,4 mois	14,9 mois
Chimiothérapie	36,1 %	5,3 mois	10,7 mois
			P = 0,0007

**Tableau IV. Pembrolizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie : survie globale (OS) dans l'étude Keynote-048.**

OS	CPS $\geq 20$	CPS $\geq 1$	Pop totale
Pembrolizumab + chimiothérapie	14,7 mois	13,6 mois	13 mois
Chimiothérapie	11 mois	10,4 mois	10,7 mois
	P = 0,0004	P < 0,0001	P = 0,0034

(Tableau IV). Le taux de réponse observé dans ces deux bras de l'étude s'est révélé comparable. En outre, il faut noter que l'étude n'était pas conçue pour comparer le pembrolizumab seul à la combinaison pembrolizumab-chimiothérapie.

Enfin, la tolérance au pembrolizumab en monothérapie s'est avérée meilleure, avec un taux de toxicité de grade  $\geq 3$  nettement inférieur comparé aux autres bras (55 % avec le pembrolizumab en monothérapie *versus* 85 % avec l'association pembrolizumab-chimiothérapie *versus* 83 % pour le schéma EXTREME) (5).

#### RECOMMANDATIONS EN PREMIÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE

À ce jour, le choix de la première ligne de traitement est donc déterminé par le score CPS et les recommandations actuelles proposent de distinguer deux groupes :

#### EN CAS DE CPS < 1 OU DE CONTRE-INDICATION À L'IMMUNOTHÉRAPIE

Le traitement recommandé est une polychimiothérapie selon le schéma EXTREME ou selon le schéma TPEX (sel de platine, docétaxel et cétuximab) (7). Aucune différence en termes de survie n'a été observée entre ces deux schémas avec, cependant, une toxicité moindre avec le schéma TPEX (8).

#### EN CAS DE CPS $\geq 1$

Le traitement de choix est une immunothérapie de type pembrolizumab, associée ou non à la chimiothérapie par sel de platine et fluorouracile. Dès lors, la question est de savoir à qui bénéficie réellement l'adjonction de la chimiothérapie. Il n'y actuellement pas de recommandation claire et, pour chaque situation, nous tenons compte de plusieurs éléments, tels que l'état général du patient, sa symptomatologie, la charge tumorale, le degré d'urgence thérapeutique et le niveau d'expression du PD-L1 (CPS).

Étant donné le meilleur taux de réponse avec la combinaison pembrolizumab-chimiothérapie (35,5 %), en comparaison à l'immunothérapie seule (19-23 %), le traitement combiné sera préférentiellement retenu devant une situation nécessitant une réponse rapide et profonde (charge tumorale élevée, symptomatologie majeure, par exemple). Cette option sera, cependant, réservée aux patients en bon état général. À l'inverse, devant une tumeur moins agressive et/ou un patient plus fragile, un traitement par pembrolizumab en monothérapie sera une option souvent plus adaptée.

En outre, bien que l'étude n'ait pas comparé directement le pembrolizumab seul au pembrolizumab plus chimiothérapie, les médianes de survie dans la population avec un score CPS  $\geq 20$  sont semblables dans ces deux bras. On a donc l'impression qu'ajouter la chimiothérapie chez ces patients n'apporte pas de bénéfice, tandis que les effets secondaires sont majorés. Rappelons, enfin, que l'immunothérapie n'est pas exempte d'effets secondaires, bien que leur incidence soit moindre en comparaison aux polychimiothérapies, et leur nature différente.

#### RECOMMANDATIONS EN SECONDE LIGNE MÉTASTATIQUE ET AU-DELÀ

En ce qui concerne la seconde ligne de traitement en situation palliative, deux cas de figure sont possibles. Si le patient n'a pas bénéficié d'un traitement d'immunothérapie en première ligne, il peut bénéficier d'un traitement par nivolumab (un autre anti-PD-1), à condition que la

progression survient moins de 6 mois après la fin de son dernier traitement comprenant un sel de platine (9). Cette situation tend à être de plus en plus rare, vu les nouvelles recommandations en première ligne.

Si le patient a bénéficié d'une immunothérapie seule en première ligne, les options thérapeutiques sont pauvres : une combinaison avec un sel de platine si le patient n'en a pas reçu en première ligne et que son état général le permet, ou, dans le cas contraire, une monothérapie - taxanes, méthotrexate, cétuximab (10) -, mais dont l'efficacité est souvent peu convaincante.

### PERSPECTIVES FUTURES EN SITUATION MÉTASTATIQUE

Plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité d'une double immunothérapie. Citons, par exemple, l'étude de phase III, Checkmate 651 (NCT02741570), qui compare une double immunothérapie combinant nivolumab et ipilimumab (un anti-PD-1 et un anti-CTLA-4) au schéma de polychimiothérapie de type EXTREME.

L'étude KESTREL (NCT02551159) est une autre étude de phase III, comparant durvalumab (anti-PD-L1) *versus* durvalumab + trémélimumab (anti-CTLA-4) *versus* le schéma EXTREME. Selon les premiers résultats divulgués en février 2021, l'étude n'a pas atteint son critère de jugement principal, puisqu'elle n'a pas démontré la supériorité en survie globale du durvalumab par rapport au schéma EXTREME chez les patients exprimant fortement le PD-L1.

### PRISE EN CHARGE DES STADES LOCALEMENT AVANCÉS

Les situations localement avancées sont fréquemment redevables d'un traitement multimodal. Ce dernier peut comprendre une chirurgie, souvent suivie d'un traitement adjuvant par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante. Dans certaines situations cliniques (patients inopérables ou tumeur imposant une chirurgie très mutilante), le traitement standard est une radio-chimiothérapie concomitante dont la supériorité a été prouvée par rapport à la radiothérapie seule (11). Le traitement systémique recommandé actuellement dans de telles situations est une chimiothérapie par cisplatine haute dose (100 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines (12). Ce schéma très toxique est fréquemment remplacé par un schéma hebdomadaire qui permet de délivrer une dose totale dépassant souvent 200 mg/m<sup>2</sup>. Une étude récente suggère

une efficacité similaire des deux modalités en situation adjuvante (13). Chez les nombreux patients qui présentent une contre-indication au cisplatine (insuffisance rénale chronique, cardiopathie,...), le cétuximab est une option validée (14).

La toxicité de ces traitements combinés et l'engouement pour l'immunothérapie ont mené au développement d'études combinant l'immunothérapie à la radiothérapie en ORL.

### IMMUNOTHÉRAPIE COMBINÉE À LA RADIO(CHIMIO)THÉRAPIE

Une étude de phase II, PembroRad (NCT02707588), comparait le cétuximab au pembrolizumab en potentialisation de la radiothérapie chez les patients inéligibles au cisplatine. Quels que soient les critères évalués (contrôle locorégional, survie sans récurrence et survie globale), aucune différence entre le pembrolizumab et le cétuximab n'a été observée. Dès lors, bien que les effets secondaires rapportés aient été moins sévères avec le pembrolizumab, il n'a pas été validé dans cette indication.

Une autre étude de phase III, JAVELIN HEAD AND NECK 100 (NCT02952586), a évalué le bénéfice d'un traitement par avélumab *versus* placebo, associé au schéma classique de radio-chimiothérapie. Aucun bénéfice en survie sans progression n'a été observé avec l'ajout de l'immunothérapie (15).

D'autres études sont en cours dont, par exemple, une étude de phase III, NIVO POST OP (NCT03576417), comparant la radio-chimiothérapie adjuvante par cisplatine avec ou sans nivolumab.

### CONCLUSION

L'immunothérapie occupe, à présent, une place centrale dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL au stade métastatique ou en situation de récurrence incurable. La première ligne est conditionnée par l'expression du PD-L1, mesurée par le score CPS, permettant d'identifier deux sous-groupes de patients. Une minorité des HNSCC n'expriment pas le PD-L1 et sont redevables d'une polychimiothérapie selon le schéma TPEX ou EXTREME. Quant à ceux exprimant le PD-L1 (la majorité des patients), le traitement de choix est le pembrolizumab associé ou non à une chimiothérapie. L'adjonction de la chimiothérapie est essentiellement motivée par la situation

clinique (tumeur agressive, patient fortement symptomatique, etc.) et la valeur du CPS.

En outre, les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie en première ligne métastatique pourront bénéficier d'un traitement par nivolumab en cas de progression endéans les 6 mois suivant un traitement par platine, quel que soit le niveau d'expression du PD-L1.

À l'heure actuelle, l'immunothérapie n'est pas recommandée dans les traitements avec une approche curative, mais des études cliniques sont en cours.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Taberna M, Mena M, Pavón MA, et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;**28**:2386-98.
2. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;**363**:24-35.
3. Leeman JE, Li J gao, Pei X, et al. Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques. *JAMA Oncol* 2017;**3**:1487-94.
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;**359**:1116-27.
5. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;**394**:1915-28.
6. Poncin A, Jerusalem G. Evolution of systemic anti-cancer therapies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:466-72.
7. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol* 2015;**26**:1941-7.
8. Guigay J, Fayette J, Mesia R, et al. TPEXtreme randomized trial: TPEX versus EXTREME regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;**37**:6002.
9. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;**375**:1856-67.
10. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 2008;**112**:2710-9.
11. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;**92**:4-14.
12. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, et al. Low-dose vs. high-dose cisplatin: Lessons learned from 59 chemoradiotherapy trials in head and neck cancer. *Front Oncol* 2019;**9**:86.
13. Kiyota N, Tahara M, Fujii H, et al. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *J Clin Oncol* 2020;**38**:6502.
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;**11**:21-8.
15. Lee NY, Ferris RL, Beck JT, et al. JAVELIN head and neck 100: A phase 3 trial of avelumab in combination with chemoradiotherapy (CRT) vs CRT for 1st-line treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). *J Clin Oncol* 2017;**35**:TPS6093.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Lecocq, Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.  
Email : mlecocq@chuliege.be