

Commentaire

Radiochimiothérapie des carcinomes de l'oropharynx HPV-positifs : le cisplatine reste à privilégier

K. Clement-Colmou,
Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes

Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al.; De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 51–60.

Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393: 40–50.

Parmi les carcinomes de l'oropharynx, le contingent des patients HPV-positifs représente une population plus jeune et souvent de non-fumeurs. De fait, pour des tumeurs comparables, les patients dont le statut HPV est positif ont un meilleur pronostic en termes de réponse au traitement et de survie médiane, d'où une révision récente de la gradation TNM tenant compte du statut HPV. Au stade localement avancé, le standard thérapeutique actuel est identique à celui des tumeurs HPV-négatives et repose sur la radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine. Le cétuximab est une option lorsqu'il existe une contre-indication au cisplatine. Pour ces patients, répondant mieux au traitement et subissant les toxicités d'une chimiothérapie lourde, la question de la désescalade thérapeutique se pose.

Dans ce sens, deux essais randomisés multicentriques de phase 3 parus dans *The Lancet* en Janvier 2019 ont comparé l'utilisation concomitante à la radiothérapie du cisplatine avec celle du cétuximab.

L'essai américain NRG Oncology RTOG 1016 est un essai de non-infériorité dont l'objectif principal était la survie globale. Les 849 patients randomisés présentaient un carcinome épidermoïde de l'oropharynx, HPV-positif histologiquement prouvé, non métastatique, classé au moins T3 ou N2. Le protocole de radiothérapie consistait en la délivrance de 70 Gy en 35 fractions selon un schéma accéléré de 6 séances par semaine. Les patients recevaient soit 100 mg/m² de cisplatine les jours 1 et 22, soit 250 mg/m² de cétuximab de façon hebdomadaire, sur 6 semaines. Après un suivi médian de 4,5 ans, l'analyse exclut la non-infériorité du cétuximab par rapport au cisplatine avec une survie globale à 5 ans estimée à 77,9% dans le groupe cétuximab contre 84,6% dans le groupe cisplatine (p=0,016). Bien que les profils de toxicité soient différents, la proportion de toxicités sévères à court ou long termes était comparable.

L'essai anglais De-ESCALaTE HPV est un essai de supériorité, dont l'objectif principal était la toxicité sévère à 2 ans. Les patients randomisés présentaient un carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16 positif à l'immunohistochimie (au moins 70 %), non métastatique, classé au moins T3 et/ou N1, et un tabagisme inférieur à 10 paquets-année. Le protocole de radiothérapie consistait en la délivrance de 70 Gy en 35 fractions selon un schéma standard de 5 séances par semaine. Les patients recevaient

soit 100 mg/m² de cisplatine les jours 1, 22 et 43, soit 250 mg/m² de cétuximab de façon hebdomadaire, sur 7 semaines. Les toxicités étaient cotées selon l'échelle CTCAE (version 4.03). Après un suivi médian de 25,9 mois, le pourcentage de toxicités sévères était de 4,8 % dans les bras cisplatine et cétuximab, sans qu'une différence puisse être mise en évidence. La comparaison des toxicités aiguës (4,4 % dans chaque bras) et tardives (20,2 contre 20,4 %) ne montrait pas plus de différence. La survie globale à 2 ans, objectif secondaire, était significativement meilleure dans le groupe cisplatine que dans le groupe cétuximab (97,5 % contre 89,4 %, $p = 0.0012$).

Dans les 2 études, le profil de toxicité du cétuximab, bien que comparable en terme de gradation, était, comme cela était attendu, de nature différente de celui du cisplatine. On note pour le cisplatine une toxicité essentiellement hématologique et digestive à court terme, et ORL et rénale à long terme, tandis que qu'on note une toxicité essentiellement digestive et cutanée pour le cétuximab.

On note une conclusion différente quant à la faisabilité pratique de chaque option thérapeutique dans les deux essais. Bien que n'aboutissant pas à une différence significative en terme de grade de toxicité, l'essai européen retrouve un nombre d'événements indésirables caractérisés comme « sérieux » (par les praticiens) significativement inférieur dans le groupe cétuximab : 95 au total contre 162 dans le groupe cisplatine. De façon concordante, 79 % des patients ont pu recevoir l'intégralité des injections de cétuximab contre 38 % pour le cisplatine (51 % ont pu recevoir 2 cycles sur 3) dans cet essai. Dans l'essai américain, seulement 18 patients sur les 394 n'ont pas reçu l'intégralité des cycles de cisplatine contre 66 sur 393 pour le cétuximab. Néanmoins, cet essai comprenait seulement 2 cycles de cisplatine, et la suppression d'1 seule injection de cétuximab sur les 6 prévues était considérée comme une interruption. Le nombre de patients ayant pu recevoir au moins 4 cycles de cétuximab n'est pas indiqué.

L'essai IMCL-9815, paru en 2016, auquel fait suite l'essai du RTOG (Rosenthal et al., 2016), soutenait que le bénéfice de l'association cétuximab-radiothérapie pouvait être supérieur pour les tumeurs HPV-positives que pour les HPV-négatives. Néanmoins, biologiquement, le profil mutationnel des carcinomes HPV-positifs, présentant plus de mutations en aval de l'EGFR, serait plutôt en faveur de leur résistance aux anti-EGFR. Les deux essais récents vont dans le sens de cette hypothèse biologique.

De façon intéressante, c'est sur le taux de rechutes locorégionales que le cétuximab échoue par rapport au cisplatine (17,3 % contre 9,9 %, $p = 0,0005$ dans l'essai du RTOG), sans qu'il soit retrouvé de différence sur les rechutes à distance (11,7 % contre 8,6 %, non significatif). Les auteurs ne proposent pas d'explication, la nature des rechutes étant un critère secondaire. Si une telle différence se vérifie, on peut supposer un effet de radiosensibilisation supérieure par le cisplatine que par l'anti-EGFR.

En conclusion, ces deux essais méthodologiquement bien conduits montrent une efficacité réduite du cétuximab sur la survie par rapport au cisplatine, et ce même dans un essai destiné à mettre en évidence une différence de toxicité. Le cétuximab reste une alternative en cas de contre-indication au cisplatine mais ne peut être considéré comme un standard dans les tumeurs de l'oropharynx HPV-positives. La désescalade thérapeutique reste une piste à explorer, peut-être du côté de la dose totale de radiothérapie, voire de la dose de sels de platine. En ce sens, les résultats de l'essai de phase 2 de Chera *et al.* associant RT 60 Gy et cisplatine 30 mg/m² hebdomadaire sont prometteurs

(Chera et al., 2018). L'immunothérapie concomitante à la radiothérapie pourrait également constituer une alternative potentielle, et les essais en ce sens doivent être encouragés.

Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1300–8.

Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2018; 124: 2347–54.