

*Société Française de Pharmacie
Oncologique*

Chimiothérapie des cancers

ORL

Sophie Chapet

Y. Pointreau- G.Calais- J.F Tournamille

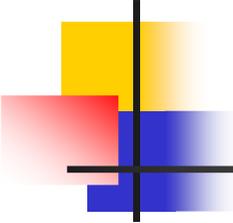
Centre H.S Kaplan, CHRU de Tours



Introduction (1)

Epidémiologie

- **Incidence des carcinomes épidermoïdes:**
- **500 000 nouveaux cas par an dans le monde**
- **6 ème cancer le plus fréquent**
- **6% de l'ensemble des cancers**
- **Facteurs de risque:**
 - Ethylo-tabagisme**
 - Infection HPV**
- **Comorbidités**



Introduction (2)

traitement des cancers résecables

- **Traitements de référence: chirurgie et radiothérapie**
- **Après résection complète:**
 - **30% de récurrences locales**
 - **25% de métastases**
- **Probabilité de survie à 5 ans d'environ 40%**
- **Chirurgie carcinologique potentiellement mutilante**

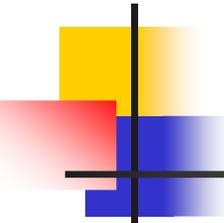
Introduction (3)

Rôle de la chimiothérapie dans le traitement des cancers résécables

- **Traitement des cancers de l'hypopharynx et du larynx: chimiothérapie néo adjuvante de préservation laryngée puis radiothérapie pour les bons répondeurs**
- **Traitement des cancers de cavités buccales et oropharynx résécables:**
 - chirurgie et irradiation**
 - rôle de la chimiothérapie adjuvante, postopératoire**

Introduction (4)

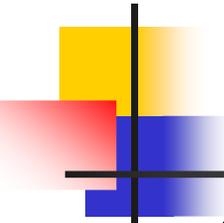
Rôle de la chimiothérapie dans le traitement des cancers non résecables



- **La radiothérapie seule des formes localement évoluées:**
 - 20% de contrôle local à 2 ans et
 - probabilités de survie < 20% à 5 ans

- **Radio-chimiothérapie concomitante avec sels de platine:**
traitement de référence des St III et IV

- **Alternative:**
 - Cétuximab
 - Chimiothérapie d'induction suivie d'une radio-chimiothérapie



Radio-chimiothérapie des cancers non résecables

- **La bléomycine, le méthotrexate, les sels de platines à faibles doses et le 5 fluorouracile:taux de réponse objective de l'ordre de 70% et survie médiane de 6 mois**
- **études anciennes en monothérapie de méthodologie discutable**
- **Méta-analyse évaluant l'apport de la chimio en plus du traitement loco-régional**
 - **10 850 patients non métastatiques**
 - **essais randomisés de 1965 à 1993**

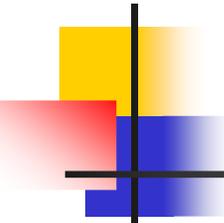
MACH-NC, Pignon; 2000 Lancet 355, 949-955

Trial category	Hazard ratio (95% CI)	Chemo- therapy effect (p)	Heterogeneity (p)	Absolute benefit	
				At 2 years*	At 5 years*
Adjuvant	0.98 (0.85–1.19)	0.74	0.35	1%	1%
Neoadjuvant	0.95 (0.88–1.01)	0.10	0.38	2%	2%
Concomitant	0.81 (0.76–0.88)	<0.0001	<0.0001	7%	8%
Total	0.90 (0.85–0.94)	<0.0001	<0.0001	4%	4%

*Assuming survival rates of 50% at 2 years and 32% at 5 years in control groups.

Table 2: Meta-analysis of locoregional treatment with and without chemotherapy: effect on survival

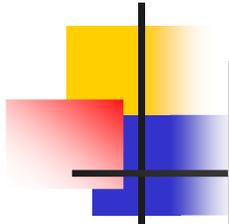
- Gain de 4 % de survie globale par la chimiothérapie et 8% en situation concomitante



MACH-NC, Pignon; Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4-14

- **Ajout de 24 essais, 17 346 patients, confirme gain de survie de 4.5% à 5 ans ($p < 0.0001$)**
- **Bénéfice maximum en concomitant avec CDDP sur le contrôle loco-régional**
- **Bénéfice moindre en adjuvant ou en induction (2.4% de gain de survie) quelque soit le type de chimio**
- **Absence de bénéfice à la chimiothérapie après 70 ans**

MACH-NC, Pignon; Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4-14



Meta-Analysis of Chemotherapy
in Head & Neck Cancer

Survival, concomitant trials by age

Category	No. Events/ CHIMIO	No. Entered CONTROL	O - E	Variance	Relative Risk (CHIMIO:CONTROL)(±SD)	Risk Redn. (±SD)
Courtesy of Jean Bourhis, M.D.						
Age < 50	803/1296	860/1288	-108	386.6		24% ± 4
Age 51-60	1069/1645	1198/1661	-137.3	539.3		22% ± 4
Age 61-70	972/1368	988/1330	-56.2	457.8		12% ± 4
Age > 71	266/347	255/331	-3.5	114.7		3% ± 9
Total	3110/4656	3301/4610	-304.9	1498.5		18% ± 2

Test for interaction: $\chi^2 = 10.06$ 2P = 0.02

Test for trends: p=0.003

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0
CHIMIO better | CONTROL better
CHIMIO effect 2P < 0.0001

Méta-analyse de Budach, BMC Cancer 2006, 6:28

32 essais, 10225 pts

BMC Cancer 2006, 6:28

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/28>

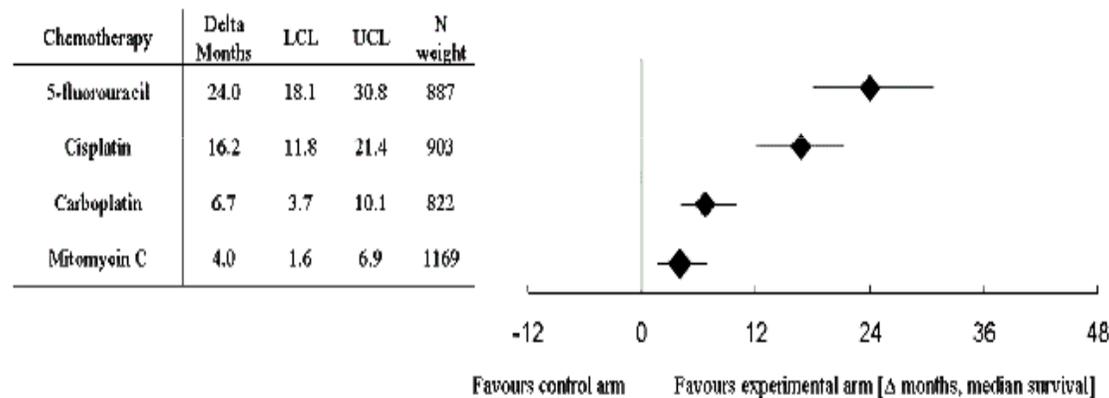


Figure 4

Difference of median survival with different drugs used for concomitant radiochemotherapy compared to radiotherapy alone. $\chi^2 = >$ p-value = 0.04. 5-fluorouracil: studies with simultaneous 5-fluorouracil chemotherapy [18,24,25,38]. Cisplatin: studies with simultaneous cisplatin based chemotherapy [26,27,29,33,34,35,39,40]. Carboplatin: studies with simultaneous carboplatin based chemotherapy [26,30,31,32,36]. Mitomycin C: studies with mitomycin C based chemotherapy [12,30,37]. LCL = 95% lower confidence limit, UCL = 95% upper confidence limit; N = number of patients.

**Bénéfice absolu de 12 mois de survie par la chimio concomitante
(13 à 15% de gain de survie à 2 ans)**

Essais de radiothérapie normofractionnée avec ou sans chimiothérapie

Auteur	N	RT (Gy)	CT	Survie sans maladie (%)		
				RT	RT+CT	
Adelstein (97)	100	70 vs 70	CDDP-5FU	52	67	3ans
Merlano (1)	116	70 vs 20X3	VB -BLEO-MTX	10	22	4 ans
Merlano (2)	157	70 vs 20X3	CDDP-5FU	9	21	5 ans
GORTEC (99)	226	70 vs 70	CARBO-5FU	20	42	3 ans
Adelstein (03)	295	70 vs 70	CDDP	23	37	3 ans
		vs 60-70 (split)	CDDP-5FU		27	
Olmi (03)	192	70 vs 70	CARBO-5FU	40	51	2 ans
		3 bras dont split				

Toxicité aigüe de la radio-chimiothérapie

J. Bernier, Semin Radiat Oncol 19:3-10, 2009

- **2/ 3 patients ont une mucite grade 3-4 avec une potentialisation par le CDDP**
- **1/3 des patients inclus dans des essais ne reçoivent pas le nb de cycles de CDDP prévu**
- **durée moyenne d'interruption de la RTE: 6.2 à 8.9 J**

Toxicité aigüe de la radio-chimiothérapie



Toxicité tardive de la radio-chimiothérapie

F.Denis, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003

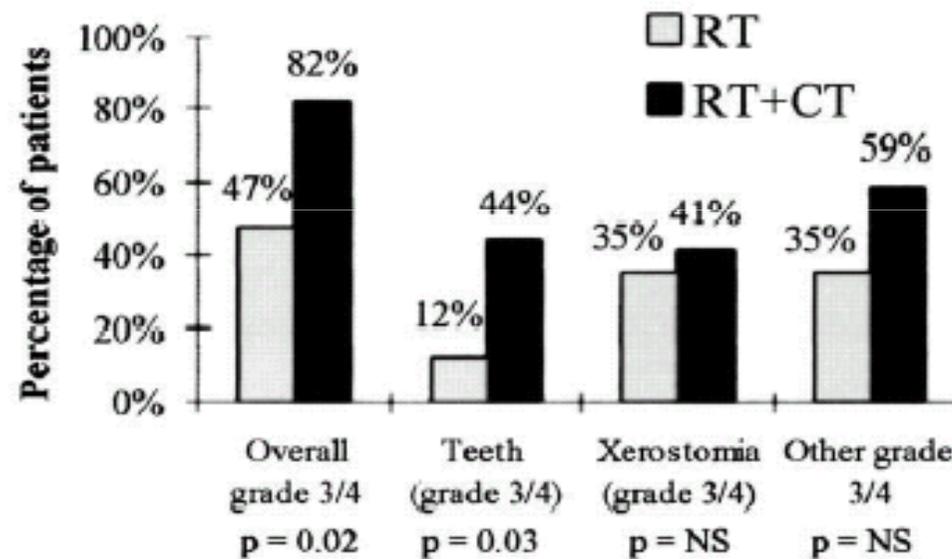
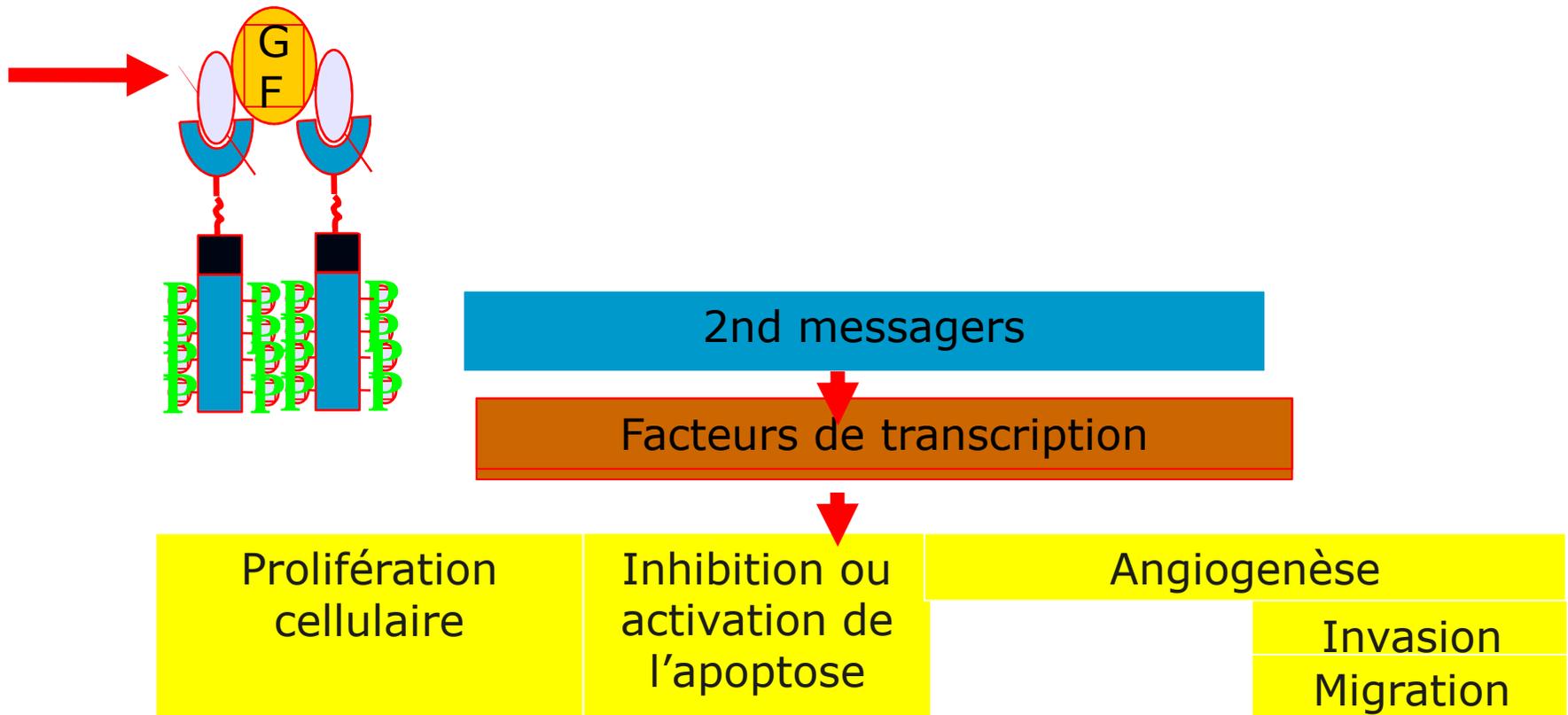


Fig. 4. Five-year rate of Grade 3–4 late toxicity for combined modality treatment (27 patients, RT+CT) vs. RT alone (17 patients, RT) assessed using three late toxicity scales simultaneously.

Radiothérapie et Cétuximab concomitant

Bonner, 2006, N.Engl J Med 354-6

- Cétuximab: Ac IgG1 ciblé anti EGFR



Radiothérapie et Cétuximab concomitant

Bonner, 2006, N.Engl J Med 354-6

- **Essai randomisé multicentrique**
- **Carcinomes localement évolués**
 - **RTE: 70-76 Gy: 213 pts**
 - **RTE+ cétuximab: 211 pts**
 - **400 mg puis 250 mg/m²/sem**
- **Objectif ppal: durée du contrôle local**
- **Objectif secondaire: survie globale, taux de réponse et tolérance**

Radiothérapie et Cétuximab concomitant

Bonner, 2006, N.Engl J Med 354-6

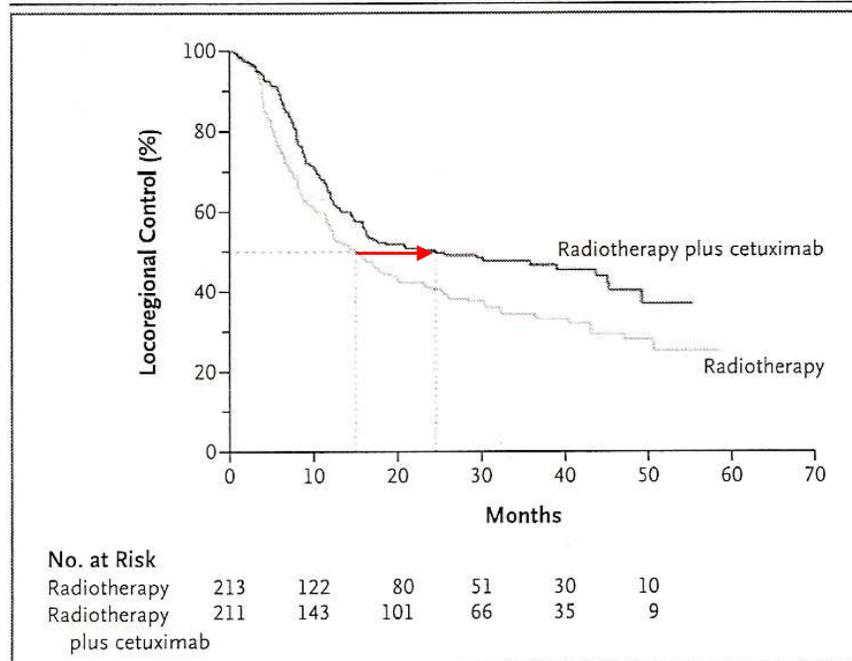


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Locoregional Control among All Patients Randomly Assigned to Radiotherapy plus Cetuximab or Radiotherapy Alone.

The hazard ratio for locoregional progression or death in the radiotherapy-plus-cetuximab group as compared with the radiotherapy-only group was 0.68 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.89; $P=0.005$ by the log-rank test). The dotted lines indicate the median durations of locoregional control.

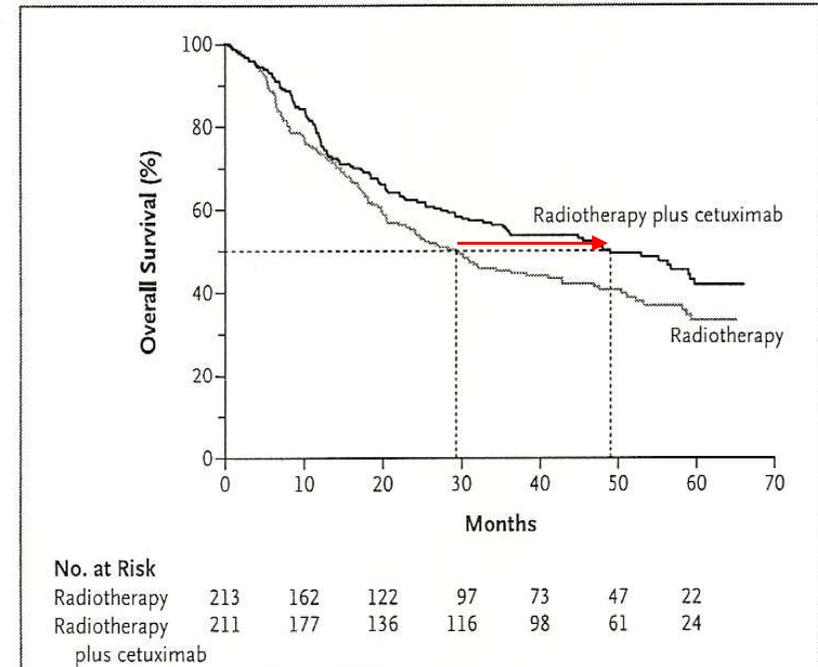


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival among All Patients Randomly Assigned to Radiotherapy plus Cetuximab or Radiotherapy Alone.

The hazard ratio for death in the radiotherapy-plus-cetuximab group as compared with the radiotherapy-only group was 0.74 (95 percent confidence interval, 0.57 to 0.97; $P=0.03$ by the log-rank test). The dotted lines indicate the median survival times.

Augmentation de la durée médiane de contrôle local de 15 à 25 mois et de la survie globale de 29 à 49 mois sans majoration du % de mucite g III

Radiothérapie et Cétuximab concomitant

Bonner, Lancet Oncology 2010,; 1:21-28

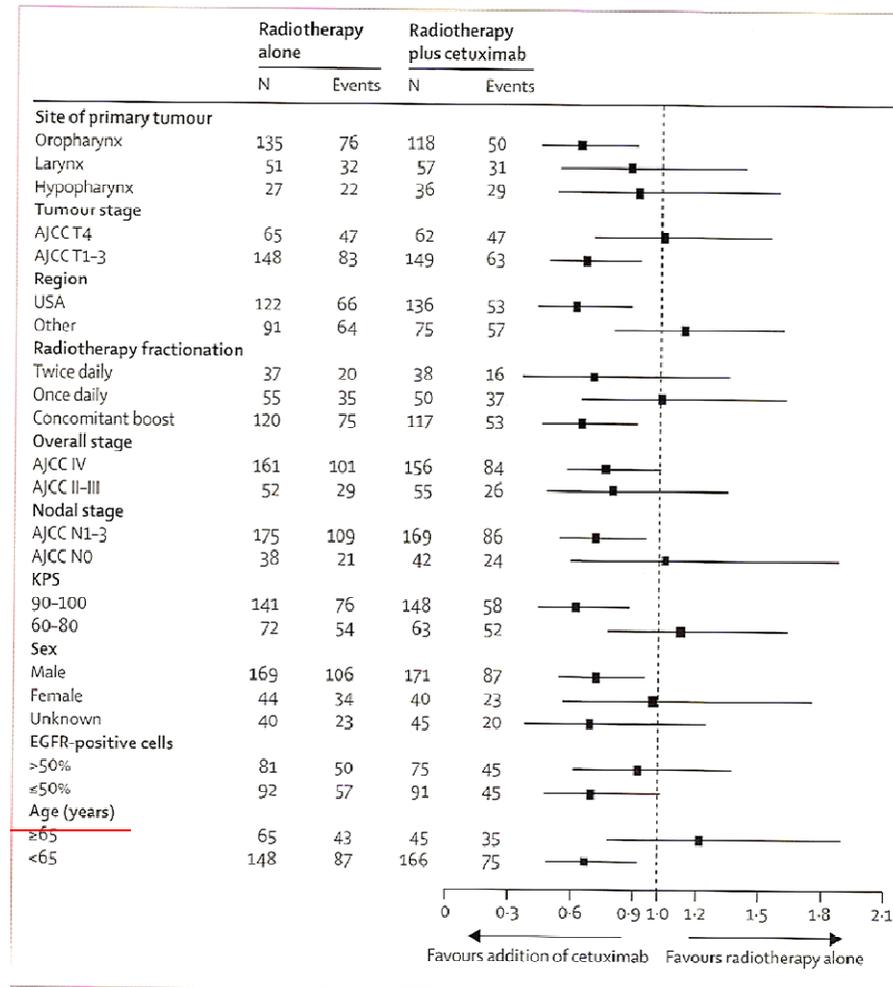
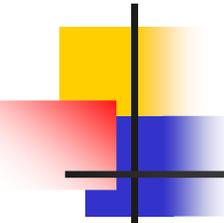


Figure 3: Overall survival by pre-treatment characteristics: 5-year update

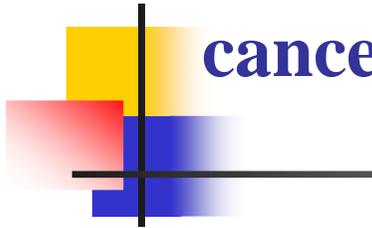
AJCC=American Joint Committee on Cancer. KPS=Karnofsky performance score. EGFR=epidermal growth



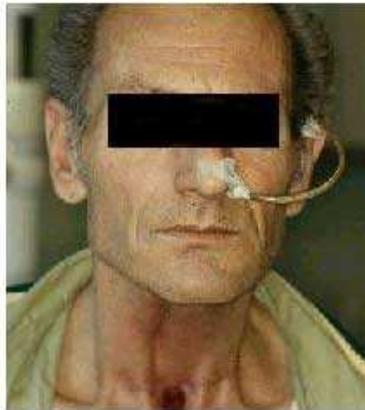
Conclusion de la radiothérapie potentialisée des cancers non résecables

- **la radio-chimio concomitante par sels de platine et 5 Fu est le traitement de référence des formes non résecables au prix d'une toxicité élevée malgré une RTE conformationnelle.**
- **la potentialisation par un Ac anti EGFR est une alternative pour les sujets fragiles ou âgés ?**
- **Essais thérapeutiques en cours comparant ces 2 sortes de potentialisation**
- **Le gain sur la survie est limité par l'incidence des métastases**

Rôle de la chimiothérapie dans le traitement des cancers résecables

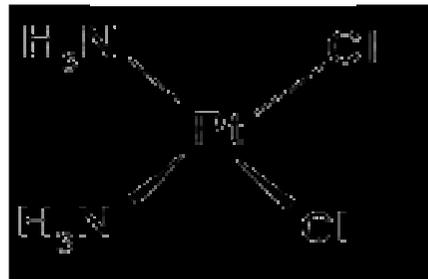
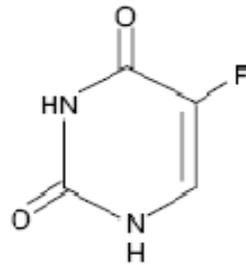


50-60%



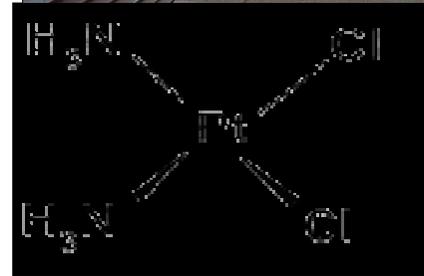
1970
PLT

50-60%



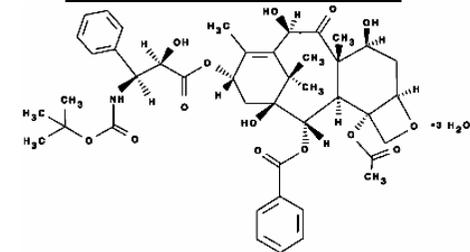
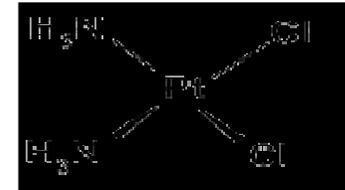
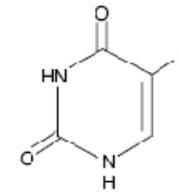
1990-95
PF

45-85%

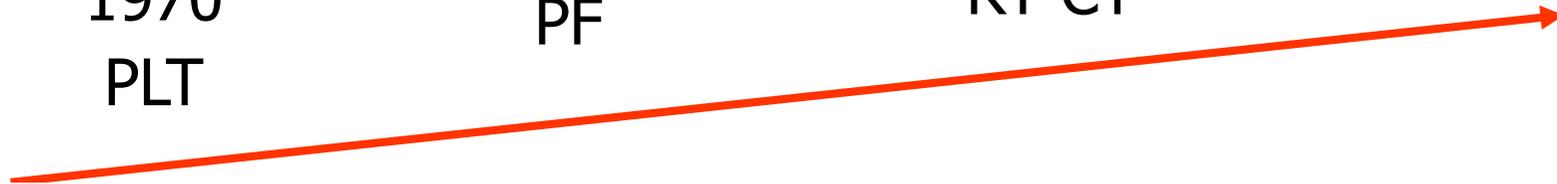


2000-03
RT-CT

70%



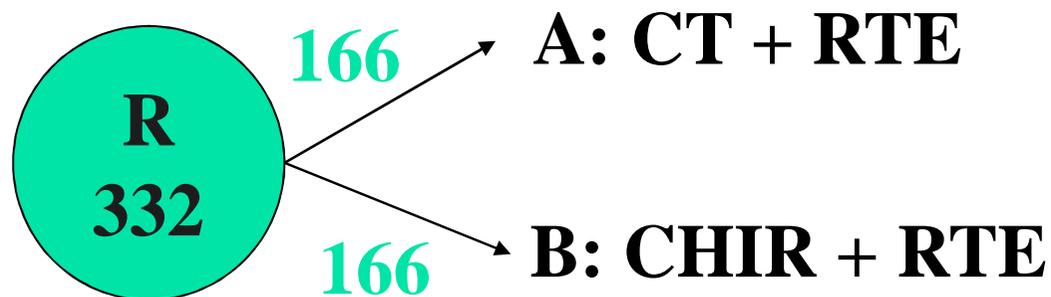
2000-09
TPF



Rôle de la chimiothérapie dans le traitement des cancers résecables. Préservation laryngée

Wolf, vétérans, 1992, N. Engl J Med 324: 1685-90

- Larynx stade III-IV; 57% fixité laryngée
- 3 Cycles CDDP 100mg/m² + 5FU 1000 mg/m²



- 2 cycles/T RC 31% et RP 54%
- 64% préservation laryngée
- 36% chirurgie de rattrapage

DOCETAXEL

Phase II Trial of Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil, and
Leucovorin as Induction for Squamous Cell Carcinoma
of the Head and Neck

By A.D. Colevas, C.M. Norris, R.B. Tishler, M.P. Fried, H.I. Gomolin, P. Amrein, A. Nixon, C. Lamb, R. Costello, J. Barton,
R. Read, S. Adak, and M.R. Posner

- **Phase I/II - N=23 - Stades III-IV**
- **3 TPLF5 + RTE (↗ dose T)**
- **RO = 100% dont RC Clinique 61%**

- **Phase II - N=30**
- **3 TPLF 4 avec T = 60 mg/m²**
- **RO 93% dont RC clinique 63%**

Colevas AD JCO 16: 1331-39, 1998

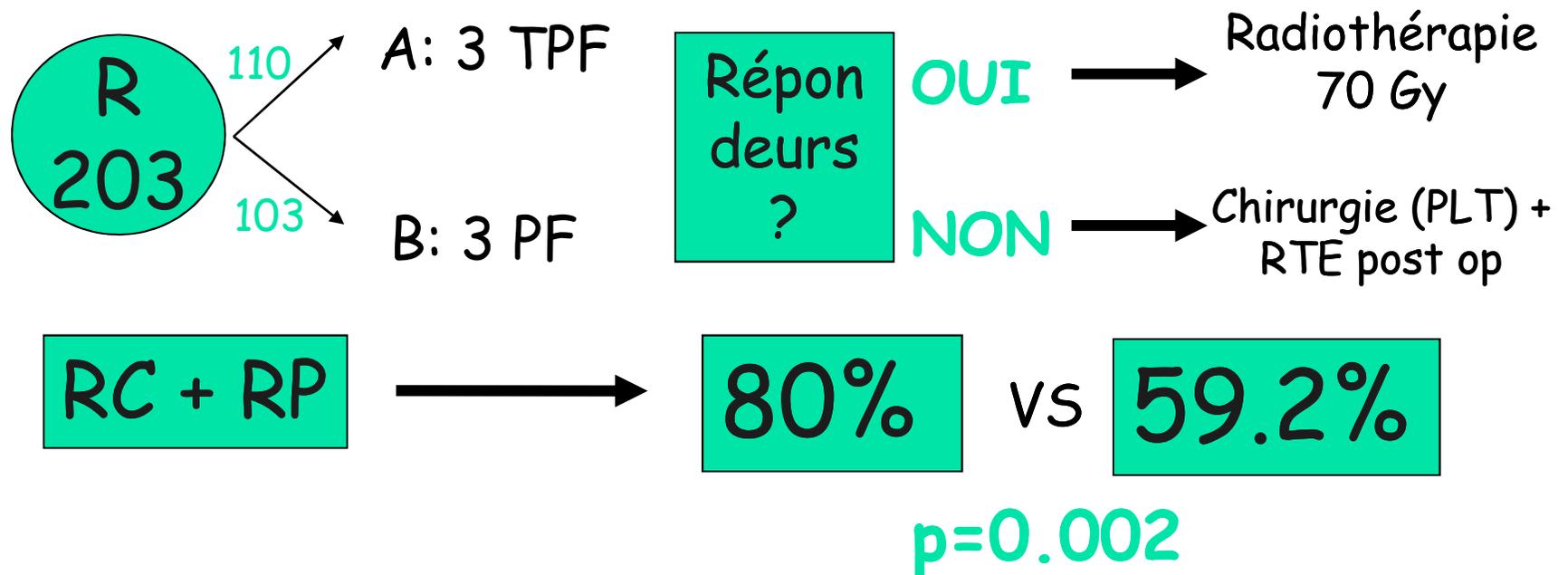
Colevas AD JCO 17: 3503-11, 1999

Rôle de la chimiothérapie d'induction. Préservation laryngée

Pointreau Y et al. JNCI 101: 498-506, 2009



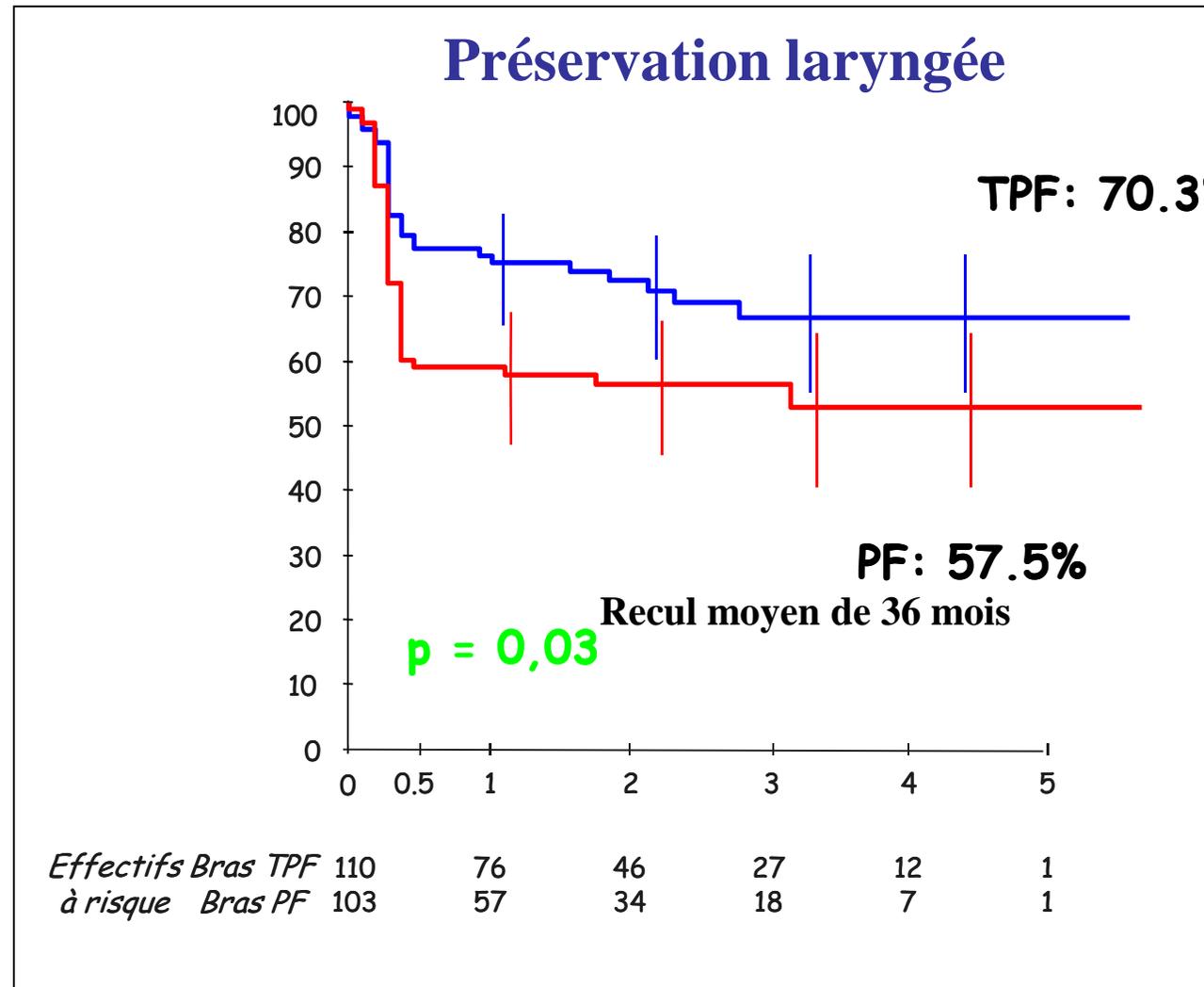
- T2 à T4 tous candidats à la préservation
- 55% Hypopharynx
- OMS 0 à 1



Rôle de la chimiothérapie d'induction

Préservation laryngée

Pointreau Y et al. JNCI 101: 498-506, 2009



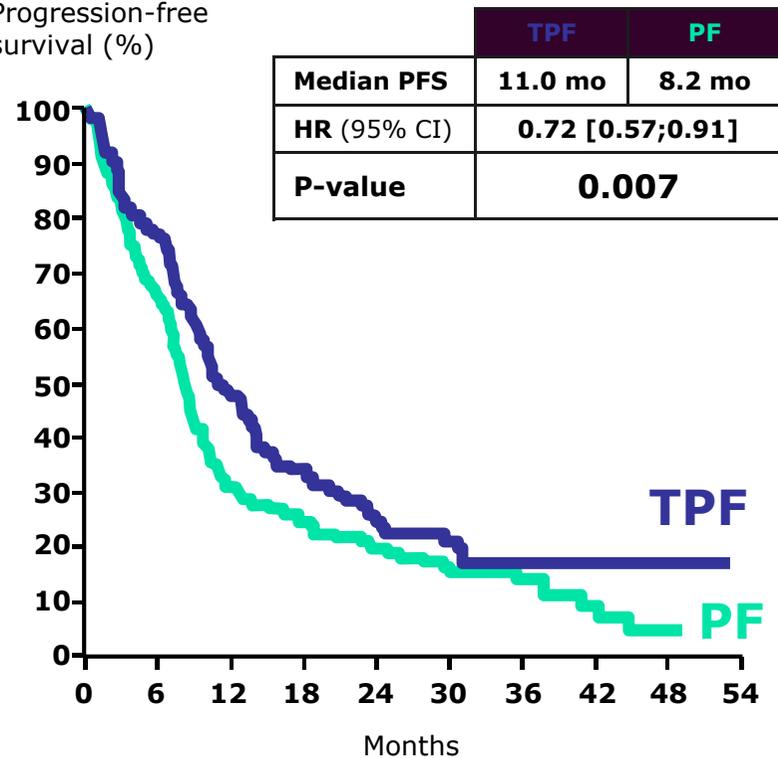
Rôle de la chimiothérapie d'induction

Essai Tax 323 Vermoken, 2005 N Engl. J. Med 357:1695-704

- 358 pts St III-IV non opérables
- 17% de cavités buccales, 46% d'oropharynx, 30% d'hypopharynx et 7% de larynx

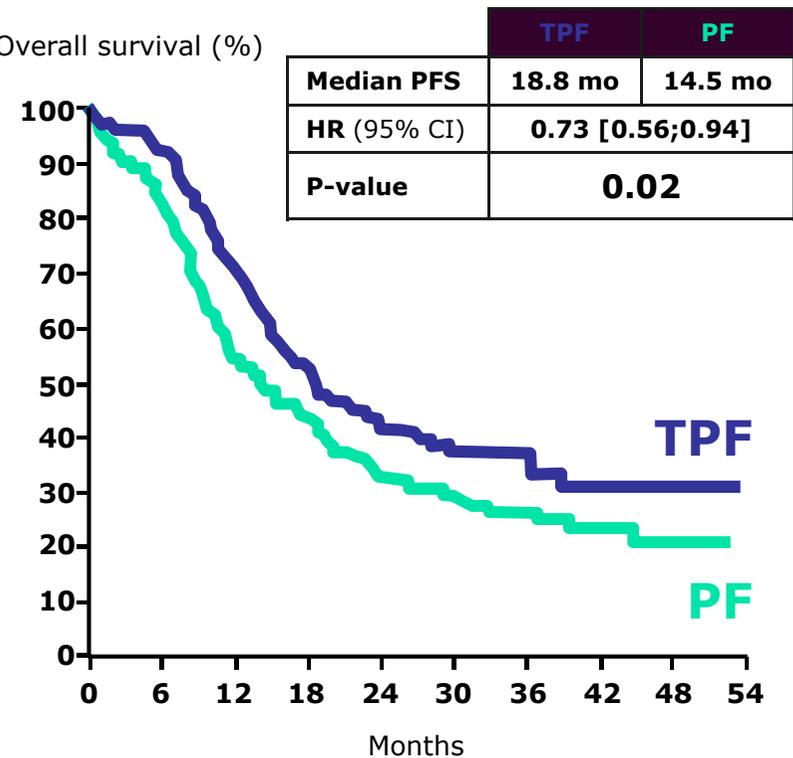
Survie sans progression

Progression-free survival (%)



Survie globale

Overall survival (%)

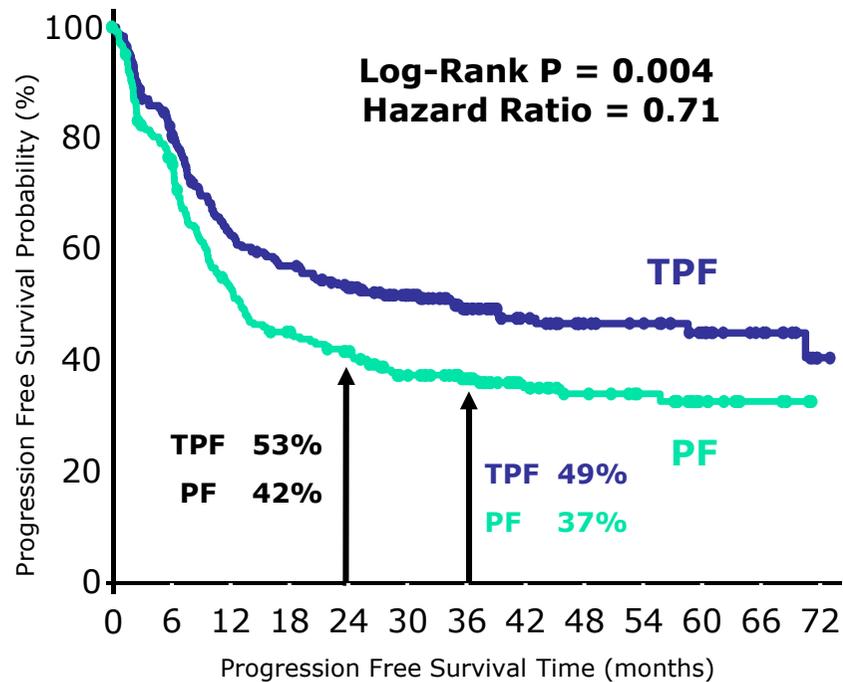


Rôle de la chimiothérapie d'induction

Essai Tax 324 Posner, 2005 N Engl. J. Med 357:1705-15

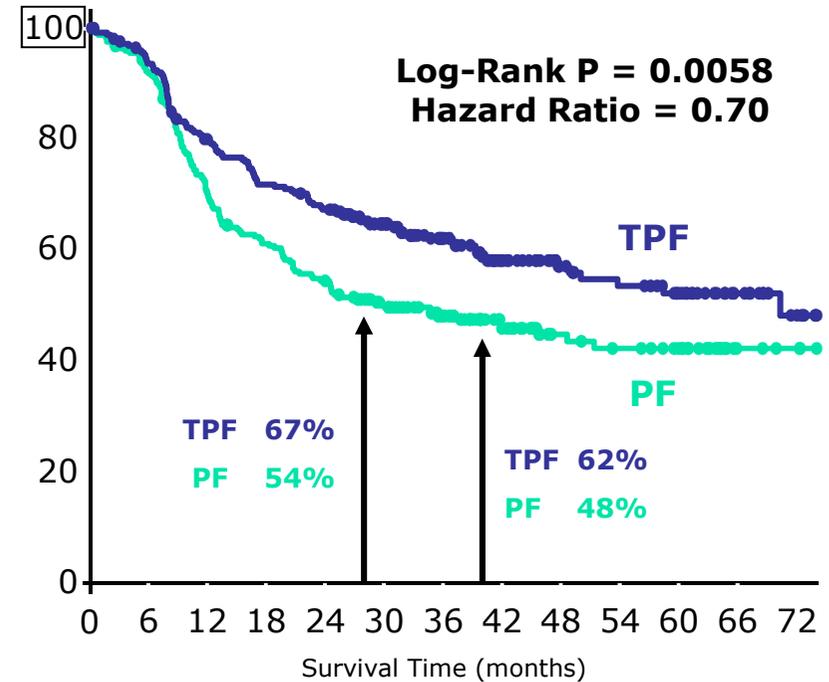
- 501 pts, St III-IV
- 15% de cavités buccales, 52% d'oropharynx, 15% d'hypopharynx, 18% de larynx
- Médiane de survie de 71 versus 30 mois

Survie sans progression



TPF	255	198	150	135	121	100	73	50	39	35	26	16	5
PF	246	183	25	104	92	72	57	38	30	25	14	8	2

Survie globale



TPF	255	234	196	176	163	136	105	72	52	45	37	20	11
PF	246	223	169	146	130	107	85	57	36	32	28	10	7

Conclusion de la chimiothérapie d'induction

- **Le schéma du TPF est le protocole de référence, avec des taux de réponse, une meilleure compliance et une probabilité de préservation laryngée supérieure au PF**

- **Chimiothérapie d'induction utilisée dans les tumeurs inopérables avant radio-chimio**
 - **But de réduction de l'incidence des métastases**
 - **Limites: tolérance du schéma séquentiel**

- **Essais futurs:**
 - **RCC avec CDDP: 100 mg/m² (3)**
 - **TPF (3) + RTE**
 - **TPF (3) + RTE- cétuximab**

Rôle de la chimiothérapie adjuvante post opératoire

Ang, Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys: 571-8, 2001

- **Essai prospectif du MD Anderson Cancer Center**
- **213 pts, détermination des facteurs de risque**
 - **>2N+** **bas risque: absence de fact**
 - **ECE**
 - **Marges μ +** **risque intermed: 1 fact, ECE -**
 - **EPN**
 - **Cavité buccale** **risque élevé:> 2 fact ou ECE +**

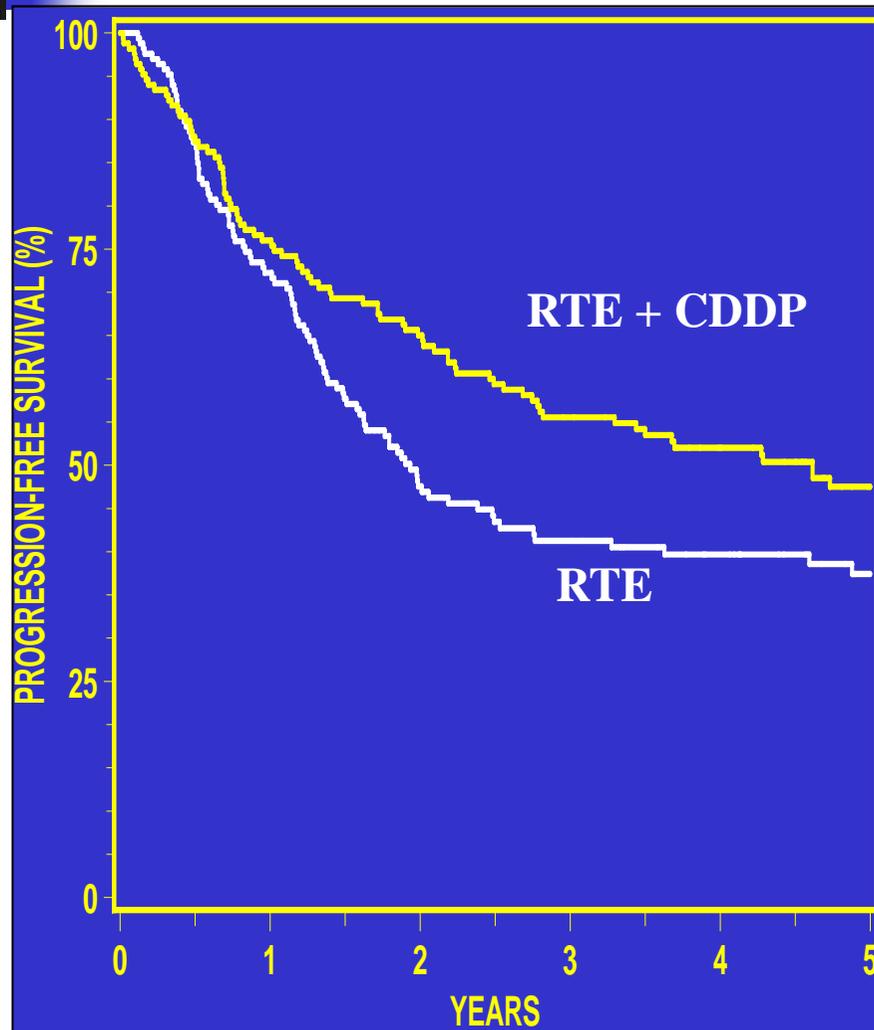
Rôle de la chimiothérapie adjuvante post opératoire

Bernier N Engl J Med 2004; 350: 1945-1952

- **EORTC 22931:T tête et cou (cavité buccale, oroφ, larynx, hypoφ)**
- **167 pts inclus**
 - **objectif ppal: DFS**
 - **objectifs 2nd: S globale**
 - **% de contrôle local**
 - **Complications**
- **66 Gy, 33 f, 6,5 sem**
vs RTE + CDDP= 100mg / m² J1, 22, 43

Rôle de la chimiothérapie adjuvante post opératoire

Bernier N Engl J Med 2004; 350: 1945-1952



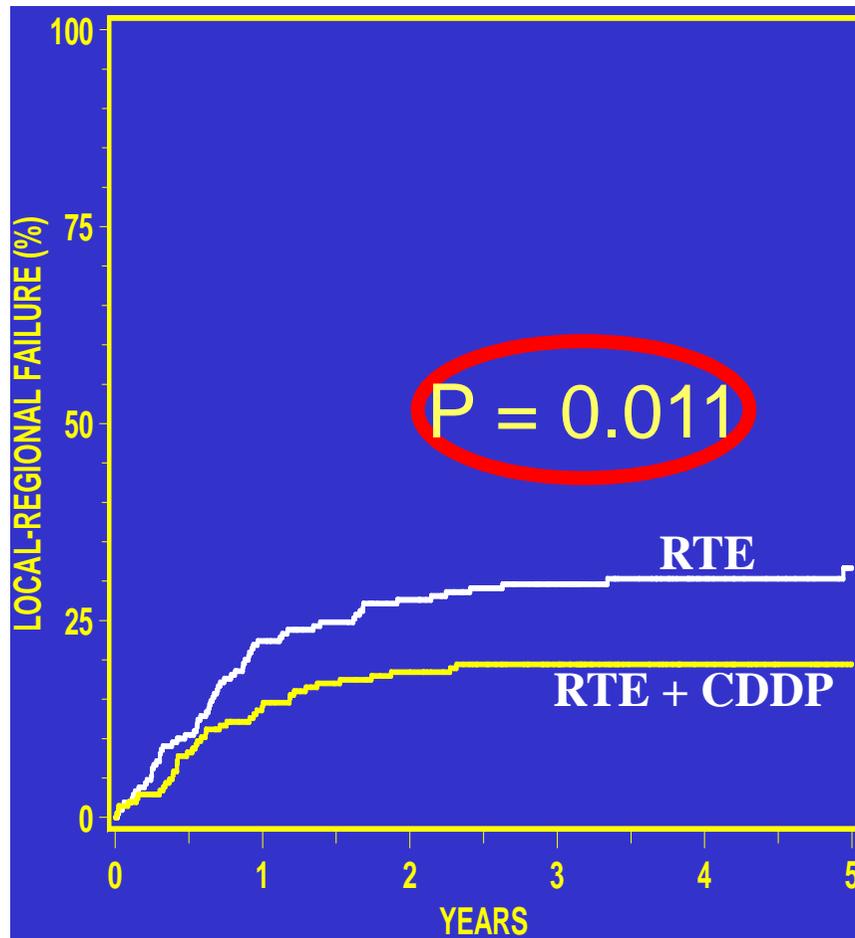
Suivi médian de 60 mois

**Survie médiane sans progression:
23 mois versus 55 mois**

**Probabilité de DSF 5 ans:
47 % versus 36 %**

Rôle de la chimiothérapie adjuvante post opératoire

Cooper N Engl J Med 2004; 350: 1937-1943



Essai du RTOG: 459 pts

Suivi médian: 36 mois

**contrôle locorégional:
82% versus 72%**

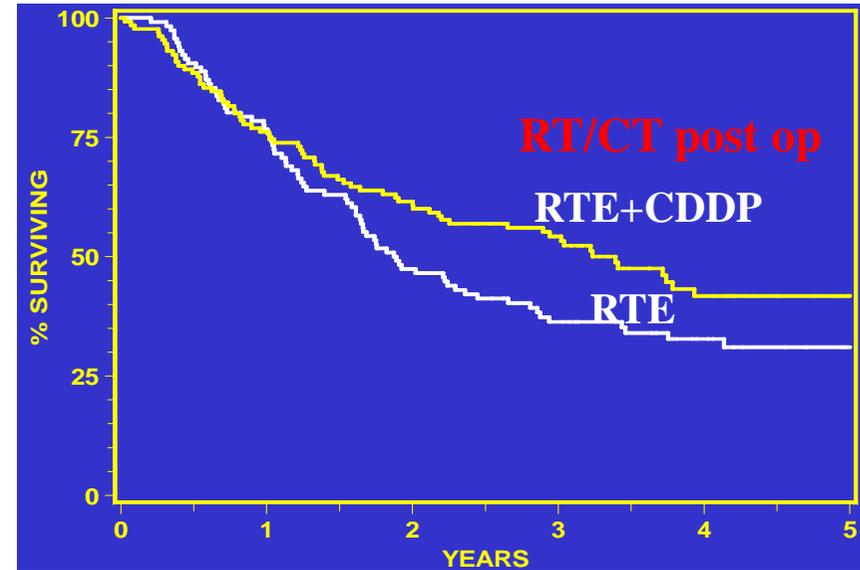
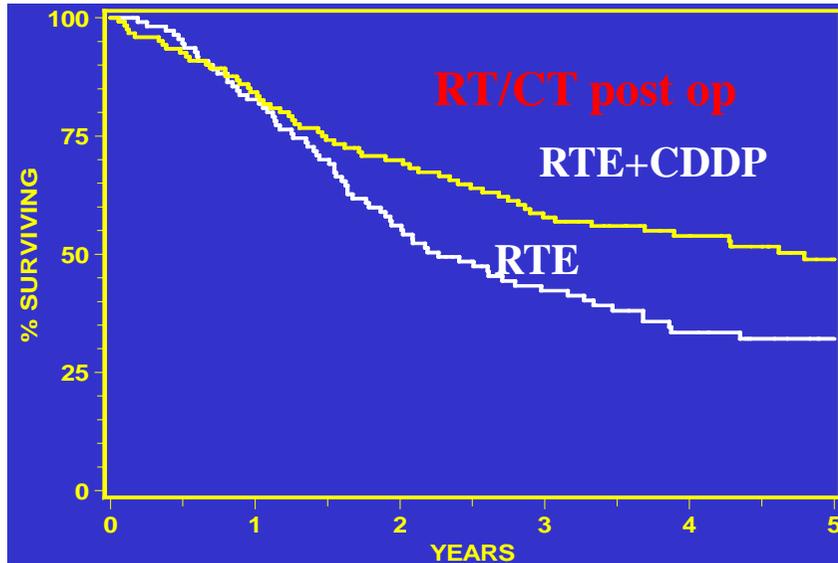
**Toxicité aigüe de g 3:
77% versus 34%**

Rôle de la chimiothérapie adjuvante post opératoire

Bernier, Cooper The Oncologist 2005; 10: 215-224

EORTC 22931

RTOG 9501

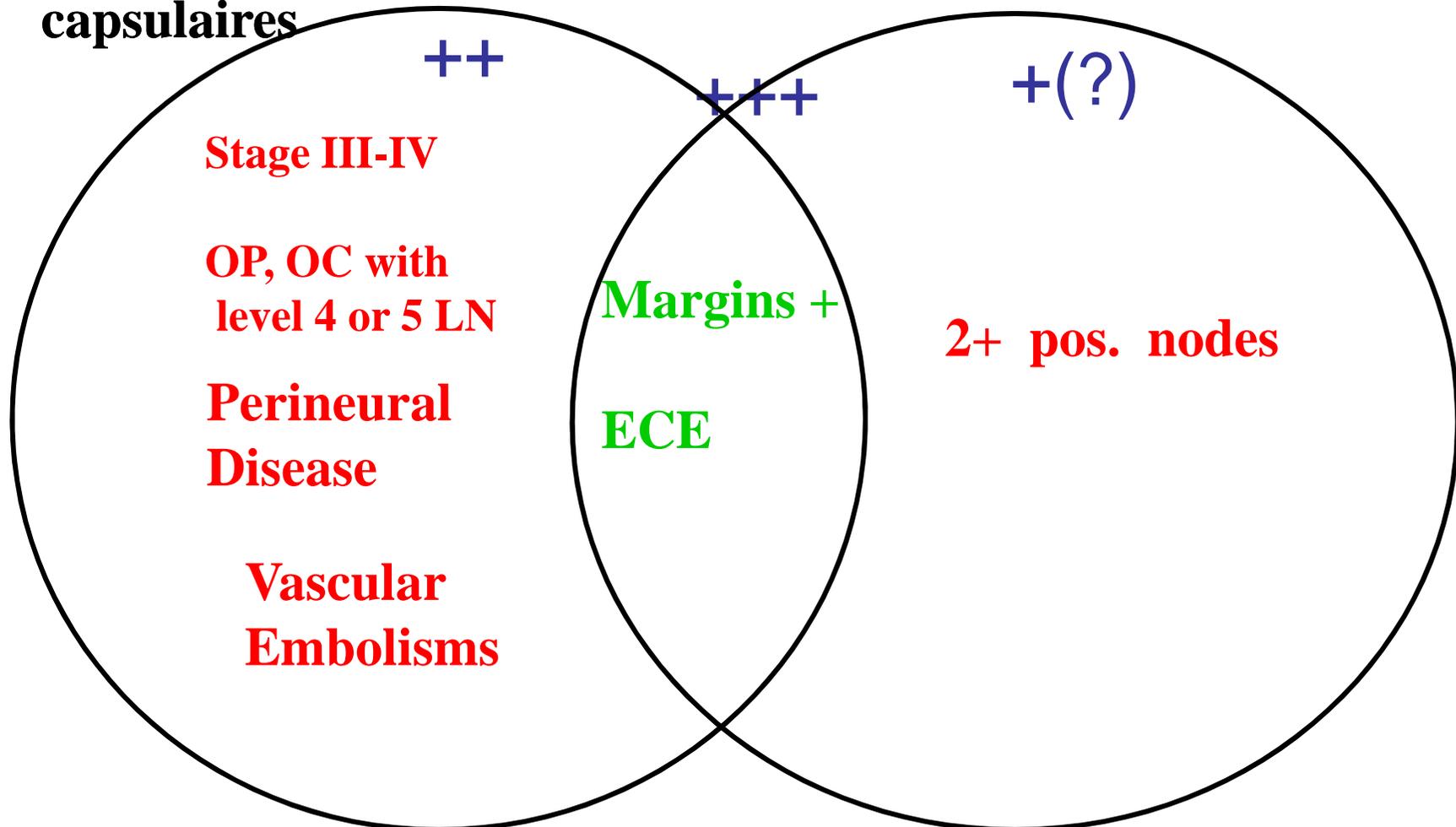


Survie globale des patients marges + ou ECE

Conclusion de la chimiothérapie adjuvante post opératoire

Bénéfice majeur de la RT/CT post opératoire

chez les patients ayant des marges + ou des ruptures capsulaires



Chimiothérapie des récurrences et métastases

Étude Extrême

Vermoken N Engl J Med 2008; 359: 1116-27

Randomisation

groupe A

**Cétuximab 400 mg/m² 1^{ère} sem
puis 250mg/m² par sem +
soit carboplatine (AUC 5,j1) ou
cisplatine (100 mg/m²,j1) +
5FU (1000 mg/m²,j1-4)
toutes les 3 semaines**

groupe B

**soit carboplatine (AUC 5,j1) ou
cisplatine (100 mg/m²,j1) +
5FU (1000 mg/m²,j1-4)
toutes les 3 semaines**

Cétuximab

Pas de traitement

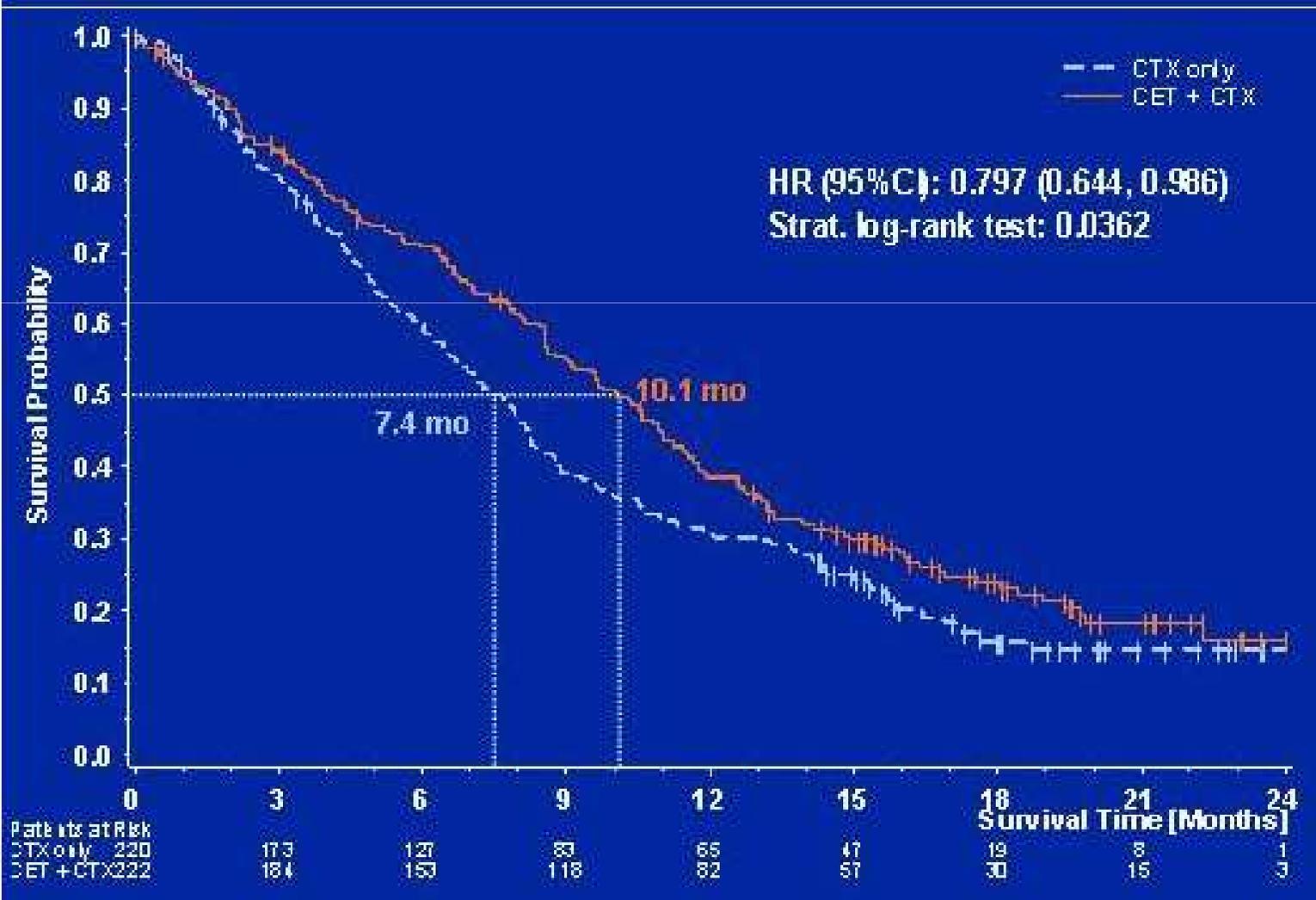
Jusqu'à progression ou toxicité

Chimiothérapie des récidives et métastases

Étude Extrême

Vermoken N Engl J Med 2008; 359: 1116-27

Overall Survival



Synthèse et conclusion de la chimiothérapie en ORL

