ORL

Dr Jérôme Fayette

Centre Léon Bérard, Lyon

L'essentiel en un clin d'œil

- On commence à en avoir l'habitude maintenant avec un congrès virtuel encore, avant sans doute un retour à la normale l'an prochain.
- En ce qui concerne l'ORL, cette année a été très particulière avec une session plénière !
- L'actualité a porté également sur les cancers indifférenciés du cavum avec, pour eux aussi, démonstration d'une nette efficacité de l'immunothérapie dans les récidives ou les formes métastatiques et des données intéressantes sur la chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie pour une forme localement avancée.
- Toujours dans les cancers du cavum des adaptations de la radiothérapie.
- Dans les cancers ORL plus classiques, l'immunothérapie première dans les formes localisées peut avoir un certain intérêt, et une nouvelle molécule prometteuse à suivre dans les formes récidivantes réfractaires aux traitements habituels, une forme soluble liée à l'albumine de EphB4.

TOP 1 / Cancers indifférenciés du cavum : démonstration d'une nette efficacité de l'immunothérapie

Les cancers du cavum ont été à l'honneur cette année avec deux études, l'une à la plénière présidentielle, l'autre en session orale. Ces deux études sont très similaires avec des résultats très significatifs.

Les cancers du cavum métastatiques ou en récidive

Les cancers du cavum métastatiques ou en récidive sont traités en première ligne par une association de cisplatine et de gemcitabine qui permet une survie sans progression de 7 mois et une survie globale de 29 mois. Les tumeurs expriment en général fortement le PD-L1 et deux anti-PD-1 ont été testés dans les cancers du cavum dans cette situation :

- le toripalimab, qui a montré en ligne avancée 20,5 % de réponse et une survie de 17,4 mois
- et le camrélizumab, 28,2 % et 17,1 mois.

Ils ont donc été testés dans ces études en première ligne en association au traitement standard.

Les essais

Dans les deux essais, les patients de moins de 75 ans recevaient quatre à six cycles (six dans le premier) de 3 semaines du doublet cisplatine (80 mg/m² J1) et gemcitabine (1 000 mg/m² J1 J8) associé à l'anti-PD-1 à dose fixe ou le *placebo* toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou intolérance. Le critère principal était la survie sans progression selon un comité indépendant. Les critères secondaires étaient classiques :

- survie sans progression selon l'investigateur,
- taux de réponse,
- taux de contrôle de la maladie,
- durée de réponse,
- survie globale
- et tolérance.

Les cibles étaient un HR de 0,67 pour la survie sans progression (SSP) et de 0,72 pour la survie globale dans la première étude et de 0,63 pour la SSP dans la deuxième. 408 patients et 263 ont été randomisés.

Les groupes étaient bien balancés avec 36-40 % de maladie d'emblée métastatique dans les deux études dont le pronostic est probablement meilleur.

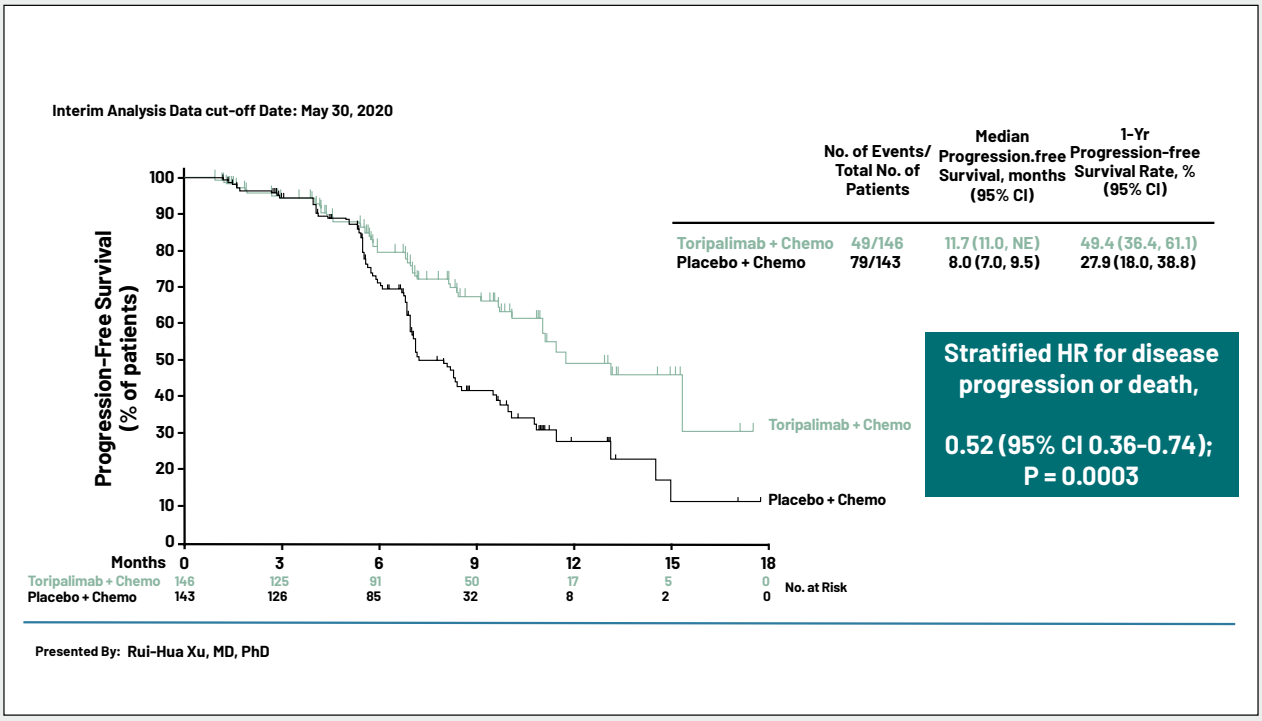


Figure 1

JUPITER-02 : médiane de survie sans progression selon un comité indépendant.

Les résultats

Survie sans progression

Lors de l'analyse intermédiaire de l'étude JUPITER-02, présentée en plénière, la médiane de survie sans progression *(Fig. 1)* selon le comité indépendant était de 17,7 mois (IC 95 % = 11,0-NE) avec le toripalimab contre 8,0 mois (IC 95 % = 7,0-9,5) dans le bras contrôle, soit un HR de 0,52 (IC 95 % = 0,36-0,74 ; p = 0,0003). Les résultats sont meilleurs selon l'investigateur avec un HR de 0,41 ! La survie sans progression à 1 an était très augmentée à 49,4 % (IC 95 % = 36,4-61,1) contre 27,9 % (IC 95 % = 18-38,8).

Avec le camrélizumab, la SSP selon le comité indépendant était de 10,8 mois (IC 95 % = 8,5-13,6) *versus* 6,9 mois (IC 95 % = 5,9-7,9) et le HR de 0,51 (IC 95 % = 0,37-0,69 ; p < 0,0001).

Taux et durée de réponse

Les taux de réponse sont également supérieurs avec le toripalimab à 77,4 % (IC 95 % = 69,8-83,9) *versus* 66,4 % (IC 95 % = 58,1-74,1), ainsi que la durée de réponse à 10,0 mois (IC 95 % = 8,8-NA) contre 5,7 (IC 95% = 5,4-6,8 ; HR = 0,50 [IC 95 % 0,33-0,78]). Le bénéfice est similaire dans tous les sous-groupes.

Les données sont similaires avec le camrélizumab (88 % de réponses *versus* 80 %).

Survie globale

Lors de l'analyse de février 2021, le bénéfice en survie devient significatif (ce que n'avait pas encore le camrélizumab), mais la médiane n'est pas atteinte dans les deux bras. À 2 ans, la survie était de 77,8 % (IC 95 % = 68,0-85,0) avec le toripalimab contre 63,3 % (IC 95 % = 49,8-74,1). Le HR de la courbe de survie *(Fig. 2)* est significatif à 0,603 (IC 95 % = 0,364-0,997 ; p = 0,0462). Avec le camrélizumab, le HR est de 0,67 (IC 95 % = 0,41-1,11) pour la survie globale.

Tolérance

Les toxicités sont similaires dans les deux groupes, et essentiellement liées à la chimiothérapie avec près de 90 % de toxicités de grade ≥ 3 dans chaque groupe. Les toxicités sont essentiellement hématologiques sur les trois lignées, sans différence entre les deux groupes.

À retenir

Les anti-PD-1 dans deux études asiatiques distinctes montrent une augmentation de la survie sans progression dans les cancers

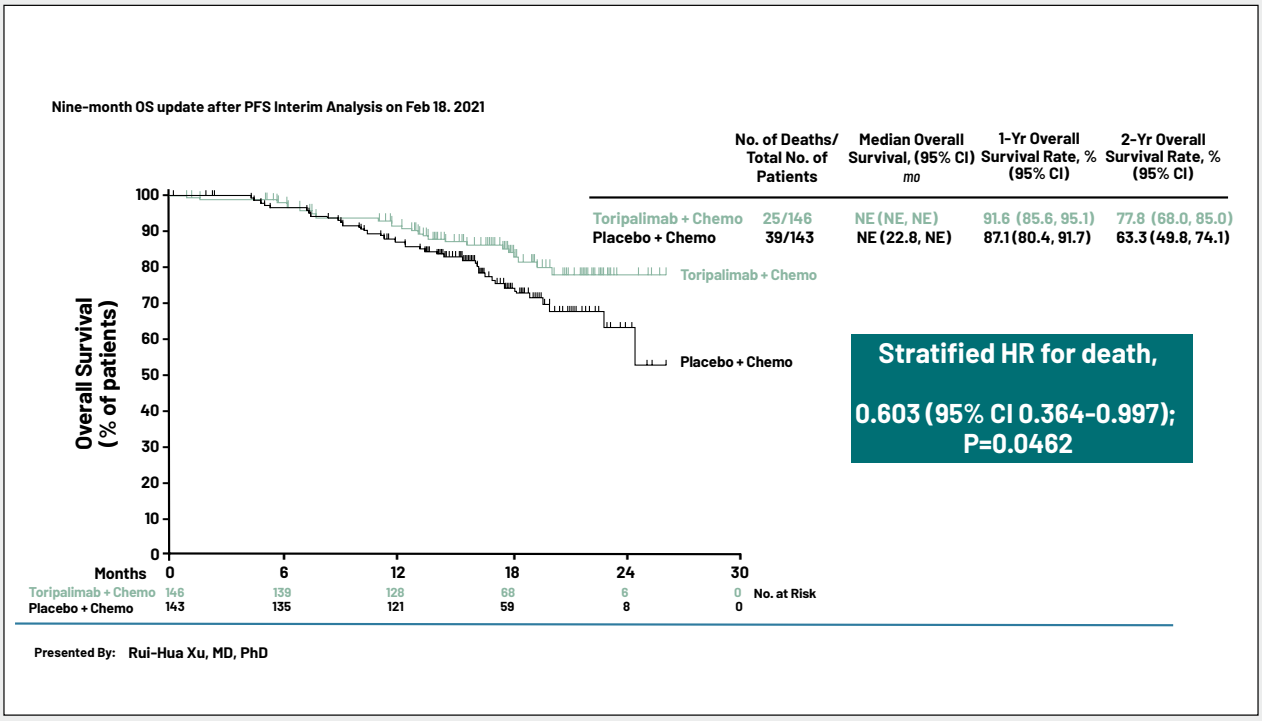


Figure 2
JUPITER-02 : survie globale actualisée.

du cavum (ce qui est rarement le cas avec l'immunothérapie) qui se traduit ici en survie globale. Le toripalimab (et le camrélizumab) va (vont) devenir le prochain standard de première ligne. En France, où ce médicament n'est pas disponible, devrons-nous attendre une AMM et un remboursement ou pourrons-nous utiliser d'autres anti-PD-1 ?

• Xu RH, Mai HQ, Che QY et al. JUPITER-02: Randomized, double-blind, phase III study of toripalimab or placebo plus gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC). J Clin Oncol 2021 ; 39 : abstr. LBA2.

• Zhang L, Yang Y, Qu S et al. Captain-1st: Camrelizumab *versus* placebo combined with gemcitabine and cisplatin for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. J Clin Oncol 2021 ; 39 : abstr. 6000.

TOP 2 / Cancers du cavum localement avancés & chimiothérapie adjuvante : des données intéressantes après radiochimiothérapie

Là aussi, deux études similaires ont étudié le rôle de la capécitabine en adjuvant après une radiochimiothérapie pour des cancers du cavum avancés. Je ne parlerai que de celle qui a autorisé des patients à avoir une chimiothérapie d'induction, car c'est le standard en France.

Les cancers indifférenciés du cavum localement avancés

Dans les cancers indifférenciés du cavum localement avancés, de stade III-Iva (en général en excluant les T3-T4 N0 et les T3 N1), le traitement de référence est une association de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante et une radiochimiothérapie concomitante, le plus souvent avec

du cisplatine hebdomadaire. Une méta-analyse récente a même montré le probable bénéfice de l'ajout d'un taxane à la classique chimiothérapie par cisplatine et 5-FU. Les essais de traitements adjuvants présentés doivent être interprétés en fonction de ces données.

L'étude

Dans l'essai présenté ici, 406 patients de stade III-Iva (hors T3-T4 N0 et T3 N1), en réponse complète après radiochimiothérapie, ont été randomisés pour recevoir dans les 12 à 16 semaines qui suivent la radiothérapie de la capécitabine métronomique à la dose de 650 mg/m² x 2/j en continu pendant 1 an, ou bien une simple surveillance. Il s'agit donc d'une étude en ouvert. L'objectif principal était la survie sans échec avec un calcul de taille pour un HR de 0,52 (puissance de 80 % et α bilatéral de 0,05). À noter qu'environ 77 % des patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante dans chaque groupe.

Les résultats

Survie sans échec, survie globale et contrôle locorégional

Avec un suivi médian de 36 mois (correspondant à 43 mois pour le bras contrôle), alors que 74 % des patients terminent leur année de traitement, la survie sans échec estimée à 3 ans était de 85,3 % avec la capécitabine contre 75,7 %, soit en intention de traiter un HR de 0,50 (IC 95 % = 0,32-0,79 ; p = 0,002) *(Fig. 3)*. La survie globale à 3 ans était également augmentée à 93,3 *versus* 88,6 % (IC 95 % = 0,22-0,88 ; p = 0,018), ainsi que le contrôle locorégional à 3 ans à 92,6 contre 87,8 % (IC 95 % = 0,25-0,98 ; p = 0,041).

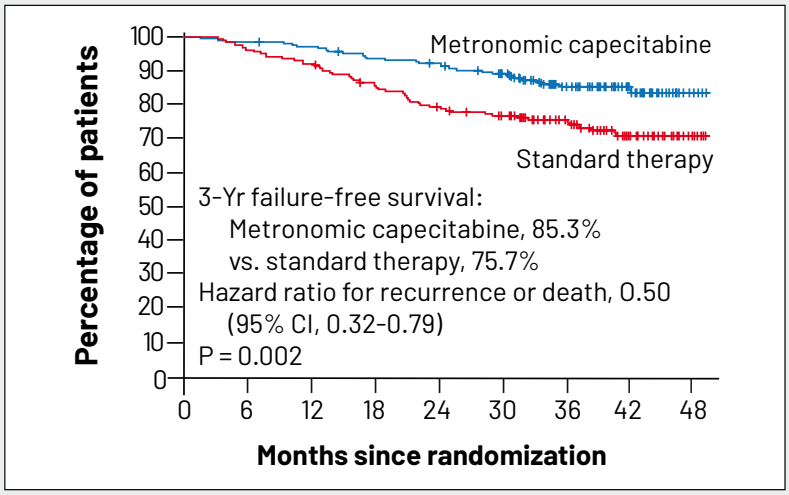


Figure 3
Survie sans échec.

Tolérance

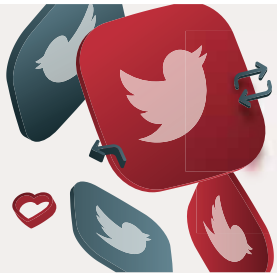
La tolérance dans l'ensemble était correcte avec 17,4 % de toxicités de grade ≥ 3 dans le bras capécitabine, essentiellement des syndromes mains-pieds (9 %), contre 5,5 % dans le bras surveillance. Il n'a pas été observé de diminution cliniquement significative de la qualité de vie pendant le traitement par capécitabine.

Les analyses en sous-groupe suggèrent un bénéfice aussi chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

À retenir

Va-t-on, comme dans les cancers de l'estomac ou du côlon, vers une chimiothérapie avant et après la radiochimiothérapie ? Cet essai, publié en parallèle dans *The Lancet*, le suggère.

• Ma J, Chen YP, Sun Y et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. J Clin Oncol 2021 ; 39 : abstr. 6003.



SUIVEZ-NOUS SUR TWITTER
@Onko_Plus

TOP 3 / Quelles adaptations pour la radiothérapie dans les cancers du cavum ?

L'IRM de diffusion exploite la désorganisation architecturale tumorale et, plus la tumeur est cellulaire, plus la diffusion est faible. Sa valeur pronostique n'est pas claire dans les tumeurs ORL. Deux études rétrospectives ont suggéré qu'une forte diffusion pourrait, contre toute attente, être un facteur de mauvais pronostic dans les cancers du cavum. L'idée reste toutefois dans l'étude présentée d'augmenter la dose d'irradiation dans les zones de faible diffusion.

L'étude

256 patients avec un cancer du cavum de stade III-IVa ont été randomisés pour recevoir une radiochimiothérapie standard ou guidée par l'IRM de diffusion (bras DP-RT). Tous les patients ont reçu trois cycles de chimiothérapie d'induction avant radiochimiothérapie. Dans le bras DP-RT, la dose était définie selon l'IRM de perfusion (DWI) post-induction : le GTV-DWI est défini comme le GTV avec un coefficient de diffusion inférieur à la médiane. La dose d'irradiation de base du GTV était de 70,4-72,6 Gy dans chaque bras. La dose au GTV-DWI est augmentée à 75,2 Gy pour les tumeurs T1-T2 et à 77,55 Gy pour les T3-4. Le nombre de fractions est le même, 32-33 dans tous les cas. L'objectif principal était d'augmenter la survie sans progression à 2 ans de 85 à 95 %.

Les résultats

Les groupes étaient un peu déséquilibrés avec 31,5 % de T4 dans le bras DP-RT *versus* 23,8 % et 28,5 % de N3 *versus* 33,1 %. Le recul médian n'est pas indiqué. La survie sans maladie à 2 ans est significativement augmentée, à 93,2 % dans le bras DP-RT *versus* 86,8 % dans le bras standard (p = 0,021). En analyse multivariée, le bras DP-RT reste significativement meilleur (p = 0,020). Les autres critères à 2 ans sont également améliorés :

- le contrôle locorégional à 100 *versus* 95,4% (p = 0,024),
- la survie sans métastase à 97,9 *versus* 90,6 % (p = 0,006)
- et la survie globale à 100 *versus* 95,2 % (p = 0,038).

Il n'a pas été vu de différences en termes de toxicités aiguës ou tardives.

À retenir

L'adaptation des doses sur l'IRM de diffusion montre donc d'excellents résultats qui méritent bien sûr confirmation et doivent se positionner par rapport au Pet Scan qui permettrait aussi de cibler un surdosage. Des données à long terme sont nécessaires, en particulier concernant le risque vasculaire, car l'éventuel excès de mortalité toxique ne pourra être visible que dans plusieurs années.

Liu F, Fu S, Chen Y et al. A randomized phase II trial of diffusion-weighted MR imaging-guided radiotherapy plus chemotherapy *versus* standard chemoradiotherapy in locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2021 ; 39 : abstr. 6018.

TOP 4 / Intérêt de l'immunothérapie première dans les cancers ORL localisés ?

Dans une étude antérieure, un cycle néoadjuvant de pembrolizumab avant chirurgie pour un cancer de stade III-IV avait permis d'obtenir une réponse pathologique supérieure à 10 % dans 44 % des cas et supérieure à 50 % dans 22 % des cas. L'hypothèse est donc qu'avec un deuxième cycle d'immunothérapie, on puisse obtenir une réponse pathologique supérieure à 50 % chez plus de 50 % des patients avec un effet clinique favorable.

L'étude

Les patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab 42 et 21 jours avant la chirurgie. Les pièces opératoires ont été analysées par deux pathologistes différents pour évaluer le taux de réponse histologique (définie ici aussi la nécrose tumorale et/ou de l'inflammation histiocytaire et de la réaction gigantocellulaire aux débris kératiniques) avec un seuil de positivité à 10 % de la surface, un groupe

en réponse (pTR-1) pour une surface entre 10 et 49 %, pTR2 entre 50 et 90 % et réponse majeure au-delà de 90 %. Pour détecter une pTR2 chez plus de 50 % des patients (avec une puissance de 80 % et un α unilatéral de 0,05), 26 patients étaient nécessaires et 29 ont été inclus. Des prélèvements sanguins ont été faits en même temps que les biopsies.

Les résultats

Tous les patients ont reçu les deux cycles de pembrolizumab avec un seul rash de grade 3, et 28/29 patients étaient évaluables (un retrait de consentement). Les résultats montrent une pTR2 chez 12/28 des patients (42,9 %), dont quatre ont une réponse pathologique majeure (et un patient avec une réponse complète).

À retenir

Au total, l'essai n'atteint pas son objectif principal puisque la pTR2 est observée chez moins de 50 % des patients, mais un deuxième cycle permet de doubler ce taux. La grande question est de savoir si le doublement de ce taux est lié à la deuxième injection en elle-même ou au délai supplémentaire permettant d'augmenter le taux de pTR2. Toutefois, il ne faut pas oublier que la réponse pathologique est mauvaise chez plus de la moitié des patients et que l'allongement du délai peut leur faire prendre un risque, d'où toujours la même nécessité de trouver des marqueurs prédictifs pour l'immunothérapie.

• Uppaluri R, Chernock R, Mansour M et al. Enhanced pathologic tumor response with two cycles of neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). J Clin Oncol 2021 ; 39 : abstr. 6008.

TOP 5 / Une nouvelle molécule prometteuse !

Le récepteur à tyrosine kinase EphB4 et son ligand l'EphrinB2

Le récepteur à tyrosine kinase EphB4 et son ligand l'EphrinB2 voient leur expression fortement induite dans les cellules tumorales ORL et leurs vaisseaux sanguins, surtout dans les tumeurs HPV négatives. Ces molécules sont corrélées quand elles sont induites ensemble à un moins bon pronostic et une survie diminuée :

• EphB4 induisant la survie des cellules tumorales

• et EphrinB2 inhibant l'invasion tumorale par les cellules immunes.

Une forme soluble liée à l'albumine de EphB4 (sEphB4-Alb) bloque cette voie d'activation et augmente le recrutement de cellules immunes et de façon plus importante avec un anti-PD-1.

L'étude

Un essai de phase II a donc été conduit chez 25 patients avec un cancer ORL en récidive ou métastatique en échec après au moins une ligne de traitement, mais naïfs d'immunothérapie. Ils ont reçu sEphB4-Alb à 10 mg/kg IV chaque semaine et 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Les critères principaux étaient la tolérance et le taux de réponse. L'infection par HPV était déterminée par l'expression de p16 (10 patients). Des biopsies prétraitement et à la semaine 8 étaient faites.

Les résultats

L'effet secondaire le plus fréquent a été une hypertension de grade 3 chez 8 patients. Aucune toxicité de grade 4. Chez les patients HPV négatifs, le taux de réponse atteint 47 % (7/15) dont trois réponses complètes (20 %) et trois réponses rapides et ce, indépendamment du statut PD-L1. Dans le groupe HPV négatif, le taux de réponse n'est que de 10 % (1/10). La réponse est fortement corrélée à l'infiltration tumorale en cellules immunes sur la deuxième biopsie. La survie globale était impressionnante dans la population HPV négative à 12,4 mois (IC 95 % = 2,3-14,1), la survie sans progression était un peu augmentée par rapport à ce qu'on connaît avec les anti-PD-1 seuls à 3,4 mois (IC 95 % = 1,3-6,4).

• Jackovich A, Gitlitz BJ, Tiu-Lim JWW et al. Phase II trial of soluble EphB4-albumin in combination with PD-1 antibody (pembrolizumab) in relapsed/refractory head neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2021 ; 39 : abstr. 6016.

✖ *L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec BMS, MSD, AstraZeneca, Innate Pharma, Merck Serono, Roche.*

Mots-clés :
ORL, Cancers du cavum, Immunothérapie, Radiochiomiothérapie, Toripalimab, Camrélizumab, EphB4, Radiothérapie, IRM de diffusion