



HAL
open science

Rechallenge en sels de platine après radiochimiothérapie pour les récurrences de carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures

A. Rambeau, I. Licaj, B. Géry, R. Gervais, C. Florescu, E. Babin, D. de Raucourt, A. Johnson, J. Thariat

► To cite this version:

A. Rambeau, I. Licaj, B. Géry, R. Gervais, C. Florescu, et al.. Rechallenge en sels de platine après radiochimiothérapie pour les récurrences de carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 2019, 136, pp.255 - 260. 10.1016/j.aforl.2018.08.007 . hal-03487797

HAL Id: hal-03487797

<https://hal.science/hal-03487797>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Rechallenge en sels de platine après radiochimiothérapie pour les récurrences de carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures

A Rambeau^{1,2}, I Licaj³, B Gery^{1,4}, R Gervais^{1,2}, C Florescu^{1,4}, E Babin⁵, D De Raucourt^{1,6}, A Johnson^{1,2}, J Thariat^{1,4}

1 UCP VADS, Centre François Baclesse, Caen

2 Service d'oncologie médicale, Centre François Baclesse, Caen

3 Service de recherche clinique, Centre François Baclesse, Caen

4 Service de radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen

5 Service de chirurgie ORL, Centre Hospitalier Universitaire, Caen

6 Service de chirurgie ORL, Centre François Baclesse, Caen

Auteur correspondant

Audrey Rambeau

audrey.rambeau@gmail.com

+33 6 95 06 29 64

Centre François Baclesse

Avenue du Général Harris

14000 Caen

France

CONFLIT D'INTERET Aucun à déclarer

CONSIDERATIONS ETHIQUES Un comité éthique n'était pas requis pour cette étude mono-centrique rétrospective. Les patients ont reçu une note d'information spécifique indiquant que leurs informations médicales pouvaient être utilisées dans le domaine de recherche lors de leur premier entretien médical dans le centre. Aucun d'entre eux n'avait exprimé d'opposition.

RESUME

Objectifs : Évaluer l'efficacité et la tolérance du rechallenge en sel de platine chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (CE VADS) récidivant après une radiochimiothérapie à base de sels de platine.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus rétrospectivement tout patient traité par polychimiothérapie à base de sels de platine entre 2007 et 2016 pour la prise en charge d'un CEVADS en récurrence après radiochimiothérapie à base de sels de platine (traitement exclusif ou post-opératoire). L'objectif principal était le taux de contrôle de la maladie lors du rechallenge en platine.

Résultats : 45 patients ont été inclus. L'intervalle sans maladie médian après la radiochimiothérapie était de 5,7 mois. Le taux de contrôle de la maladie lors du rechallenge platine était de 40%. La médiane de survie sans progression à la récurrence était 3,7 mois et la médiane de survie globale de 5,0 mois. Parmi les patients présentant une récurrence dans les 6 mois suivant la radiochimiothérapie, le taux de contrôle de la maladie était de 47,8%. Un intervalle sans maladie $\geq 4,5$ mois était associé à un meilleur taux de contrôle de la maladie (28,5% versus 54,8%, $p=0,0311$).

Conclusion : Le rechallenge en platine permet un taux intéressant de contrôle de la maladie en situation de CE VADS récidivant après radiochimiothérapie.

Mots-clés : cancer des voies aérodigestives supérieures, récurrence, cisplatine, carboplatine

INTRODUCTION

Près de la moitié des patients traités pour un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS (CE VADS) vont présenter une rechute après un traitement multimodale [1,2]. Le traitement standard en cas de récurrence ou de métastase des CE VADS repose sur un traitement combinant platine, 5FU et Cetuximab (protocole dit EXTREME). Il permet une médiane de survie globale médiane de 10,1 mois [3]. Environ 30% des patients traités pour un CE VADS récidivant métastatique a déjà reçu un traitement à base de sels de platine [3]. Cette population récidivante n'a pas été spécifiquement étudiée, malgré le fait que leur sensibilité au sel de platine pourrait être moins bonne que celui du reste de la population du fait de la ligne antérieure. De plus, à progression, seul le traitement par Nivolumab permet un gain en survie globale. Les lignes thérapeutiques incluant Taxane et Méthotrexate en monothérapie ont montré des réponses cliniques mais n'améliorent pas la survie [4-6]. Le nombre d'options thérapeutiques étant limité, les cliniciens peuvent être amenés à "rechallenge" la chimiothérapie à base de platine, particulièrement pour ceux qui en avaient obtenu un bénéfice clinique lors du premier traitement.

Le "rechallenge" en sel de platine n'a pas été étudié dans les CE VADS mais son efficacité est bien connue dans d'autres types de cancer. En effet, le "rechallenge" en sel de platine est un standard dans le cancer de l'ovaire, le cancer bronchique à petites cellules et le cancer colorectal en cas de rechute plus de six mois après la dernière injection de platine [7-9]. A contrario, les patients présentant une rechute dans les six mois sont considérés comme platine réfractaire et un autre traitement est proposé. Cette attitude est en cours d'évaluation dans le cancer bronchique non à petites cellules [10].

Les patients présentant une récurrence précoce de leur CE VADS après radiochimiothérapie ont une survie globale médiane inférieure à 6 mois [11]; avec un pronostic péjoratif comparé aux patients qui rechutent plus de six mois après la radiochimiothérapie. Des études récentes ont considéré qu'en cas de récurrence dans les six mois après la radiochimiothérapie, les patients pourraient bénéficier des mêmes traitements qu'en cas de récurrence après une première ligne métastatique [12]. Dans l'hypothèse dans laquelle ces patients présentant une récurrence précoce seraient effectivement platine réfractaire, certaines équipes proposent une association par Paclitaxel et Cetuximab en première ligne de récurrence

[13-15]. Aucune étude n'a comparé ce protocole au protocole EXTREME en situation de récurrence précoce. Néanmoins, l'utilisation de ce régime de chimiothérapie pourrait réduire le nombre de lignes de chimiothérapie ultérieure. De plus, le bénéfice de l'effet synergique bien décrit entre le Cetuximab et le platine serait perdu.

La question de la tolérance reste un point important dans le rechallenge aux platines. Environ 20% des patients présentent une insuffisance rénale secondaire au Cisplatine, même si cette toxicité est le plus souvent réversible [16]. Le risque d'insuffisance rénale après le "rechallenge" n'est pas connue, notamment si le patient avait présenté une élévation transitoire de la créatinine lors du premier traitement.

Dans ce contexte, nous avons évalué l'efficacité et la tolérance du "rechallenge" en platine chez les patients présentant une récurrence de CE VADS après radiochimiothérapie à base de sels de platine.

METHODE

Schéma de l'étude

Cette étude rétrospective unicentrique a été réalisée au centre de lutte contre le cancer François Baclesse à Caen. Les analyses ont été réalisées à partir des dossiers médicaux informatisés.

L'objectif principal était d'évaluer le taux de contrôle de la maladie après "rechallenge" en sels de platine. Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs cliniques associés avec un meilleur taux de contrôle, de décrire la survie sans progression (SSP), la survie globale (OS), les lignes de traitement suivantes et la tolérance rénale aux "rechallenges".

Patients

Les critères d'inclusion étaient : tout patient présentant un CE VADS traité par polychimiothérapie à base de sels de platine, traité antérieurement par radiochimiothérapie à base de platine (traitement exclusif ou post-opératoire) entre 2007 et 2016. Les patients ayant reçu une chimiothérapie d'induction pouvaient être inclus. Les primitifs nasopharyngés et sinonasaux étaient exclus. Les patients ayant été traités initialement dans un autre hôpital par radiochimiothérapie ne pouvaient pas être inclus, du fait de données manquantes.

Le screening a été réalisé via le logiciel de chimiothérapie locale. Tout patient traité par une chimiothérapie type EXTREME était "screené" afin d'évaluer s'il avait reçu auparavant un traitement par radiochimiothérapie.

Traitement

La dose d'irradiation était de 70 Gy en cas de radiochimiothérapie exclusive et pouvait varier entre 66 et 70 grays en cas de traitement post-opératoire. La chimiothérapie associée à la radiothérapie initiale pouvait être : Cisplatine 20 mg/m²/jour J 1 à 5 – 5FU 1000 mg/m²/jour J 1 à 4 toutes les trois semaines [17-19], ou Carboplatine 70 mg/m²/jour – 5FU 600 mg/m²/jour J1 à J4 toutes les 5 semaines [20-21], au Cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines [1].

Le protocole de chimiothérapie en situation de récurrence associait un sel de platine (Cisplatine 100 mg/m² ou Carboplatine AUC5), 5FU (4000 mg/m² toutes les trois semaines) et Cetuximab hebdomadaire (400 mg/m² puis 250 mg/m² par semaine) [3]. Les patients traités sans 5FU ou avec une dose réduite de platine en raison de comorbidité ou d'altération l'état général étaient aussi inclus. L'indication de traitement été posée en réunion de concertation pluridisciplinaire mais le choix du sel de platine était à la discrétion du clinicien lors de l'évaluation clinique.

Critères de jugement

Le contrôle de la maladie était défini par une réponse complète ou partielle ou une maladie stable lors de la meilleure réponse sur un scanner d'évaluation selon les critères RECIST 1.1. Une progression de la maladie ou un décès quelque qu'en soit la cause était considéré comme un échec du traitement. L'intervalle sans maladie était défini par le temps entre le dernier jour de la radiochimiothérapie et le jour de la première progression. La récurrence précoce était définie par un intervalle sans maladie ≤6 mois. La survie sans progression 1 (PFS1) était définie par le temps entre le premier jour de "rechallenge" en platine et le jour de l'échec du traitement après "rechallenge". La PFS2 était définie par le temps entre le premier jour de la 2^{ème} ligne de traitement et la progression, le décès ou la fin de l'étude. La survie globale (OS) à partir du diagnostic était définie par le temps entre la biopsie initiale et le décès du patient. L'OS à partir de la récurrence était définie par le temps entre le diagnostic de récurrence sur le scanner et le décès.

La toxicité a été évaluée selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Une comorbidité était considérée sévère si elle est correspondait à un item ≥3 selon le Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [22]. La dénutrition est définie par un indice de masse corporelle < 18,5 kg/m² ou un amaigrissement > 10% du poids du corps [23].

Analyse statistique

Les variables quantitatives sont décrites par leur médiane et leurs extrêmes. Les données qualitatives sont décrites en effectif et pourcentage. La SPP, la OS et leur intervalle de confiance à

95% sont estimés selon la méthode de Kaplan Meier. Un test du log-rank est utilisé pour les comparaisons de survie. Un test du Chi² ou de Fisher exact est utilisé pour comparer les variables catégorielles selon les effectifs. Une p-value bilatérale < 0,05 est considérée comme significative. L'index maximum de Youden évalué par « sensibilité + spécificité -1 » a été utilisé pour déterminer le "cut off" optimal. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata version 14.0.

RESULTATS

Caractéristiques des patients au diagnostic initial et lors du premier traitement

Parmi les 190 patient traités par un protocole de chimiothérapie à base de platine pour un CE VADS récidivant ou métastatique, 74 avaient été préalablement traités par radiochimiothérapie à base de platine. Quarante-cinq d'entre eux ont été initialement traités dans notre centre.

Les caractéristiques des patients et de leurs tumeurs sont présentées dans la *Table 1*. L'âge médian était de 56 ans [22– 71]. Treize patients présentaient une comorbidité sévère mais aucun d'entre eux ne présentait 2 comorbidités sévères ou plus. Vingt patients présentaient une intoxication alcoolo-tabagique active. Le site primitif du cancer était le plus fréquemment la cavité orale, et le stade médian était IVa.

Les premiers traitements sont détaillés à la *Table 2*. Il a consisté en une chirurgie suivie d'une radiochimiothérapie à base de Cisplatine pour 14 patients. Sept patients ont reçu une chimiothérapie d'induction (Docétaxel, Cisplatine, 5FU) avant la radiochimiothérapie. La radiochimiothérapie exclusive a été réalisée avec une association de Cisplatine - 5FU pour 22 patients et de Carboplatine - 5FU pour 9 patients.

Caractéristiques des patients à la rechute

L'intervalle médian sans maladie était de 5,7 mois [0,1–45,4]. La progression de la maladie a eu lieu dans les trois mois suivant la radiochimiothérapie pour 5 patients (11,1%), dans les 3 à 6 mois pour 18 patients (40%), dans les 6 à 12 mois pour 13 patients (28,9%). Neuf patients (20%) ont

reçut plus d'un an après la radiochimiothérapie. Le "performance status" à la rechute était entre 0 et 1 pour 24 patients (53,3%). Une dénutrition était retrouvée chez 30 patients (66,7%). Le site de progression était locorégional pour n=16 (35,6%), métastatique pour n= 15 (33,3%), locorégional et métastatique pour n=14 (31,1%). La majorité des patients qui présentaient une progression dans les six mois après le premier traitement avait une atteinte métastatique (n=18/23 soit 78,3%). Parmi les patients présentant une progression locorégionale, quatre ont bénéficié d'une chirurgie de rattrapage et un patient a bénéficié d'une nouvelle irradiation locorégionale avant de débiter un traitement par chimiothérapie.

"Rechallenge" en platine

Le protocole de chimiothérapie lors de la récurrence était : Cisplatine – 5FU– Cetuximab (n=25), Carboplatine–5FU– Cetuximab (n=19), et Cisplatine – Docétaxel – Cetuximab (n=1). La molécule de platine utilisée en fonction de la molécule utilisée lors du premier traitement est détaillée dans la *Table 3*. Il n'y avait pas d'association significative entre la molécule utilisée lors du premier traitement et celle utilisée lors de la rechute (p=0,264).

Le nombre médian de cycles de chimiothérapie était de 3 [1–6]. Dix-huit patients ont terminé 4 cycles de chimiothérapie ou plus (40%). Deux patients ont arrêté le Cetuximab précocement du fait d'une réaction anaphylactique. Seize patients (35,6%) ont bénéficié d'une maintenance par Cetuximab en monothérapie. Le nombre médian de cycles de maintenance était de 4,5 [1 – 42].

Efficacité du rechallenge

Le "rechallenge" en platine a permis : un contrôle de la maladie n=21 patients (40%), une stabilité n=5 (11,1%), une réponse partielle n=14 (24,4%) et une réponse complète n=2 (4,4%). Vingt-quatre patients n'ont pas eu de bénéfice clinique : progression n=13 (28,9%) et décès n=11 (24,4%).

Le suivi médian à partir de la rechute était de 17,2 mois. La PFS1 médiane était de 3,0 mois [2,3 – 4,6] (*Figure 1*). La PFS1 était > 6 mois chez 11 patients (24,4%) > 1 an chez 5 patients (11,1%). La plus longue durée de réponse était de 82 mois. Parmi les 23 patients avec une récurrence précoce, 11 ont présenté un contrôle de la maladie lors du "rechallenge" (47,8%).

Un intervalle sans maladie ≥ 6 mois ou ≥ 3 mois n'était pas significativement associé à un meilleur taux de contrôle de la maladie (respectivement $p=0,555$ et $p=0,217$). Le "cut-off" de l'intervalle sans maladie avec la meilleure spécificité et la meilleure sensibilité pour le contrôle de la maladie était de 4,5 mois ($p=0,043$) (contrôle de la maladie de 28,6% vs 54,8%). Les autres caractéristiques des patients, de la maladie et des traitements n'étaient pas associés avec un meilleur taux de contrôle.

La médiane d'OS à partir du diagnostic était de 17,2 mois [12,8–25,5]. La médiane d'OS à partir de la récurrence était de 5,0 mois [3,7–8,0]. Il existait une différence significative en terme de survie globale en fonction du "cut-off" de 4,5 mois d'intervalle sans maladie : la OS médiane à partir du diagnostic était de 7,5 mois [7,0 – 12,1] et 21,7 mois [17,2–32,2] respectivement (spécificité = 0,42 ; sensibilité = 0,86, index de Youden=0,27).

Tolérance rénale lors du premier traitement.

Parmi les 36 patients qui ont reçu un traitement à base de Cisplatine lors du premier traitement, 6 patients (7,7%) ont présenté une insuffisance rénale aiguë durant le traitement ($n=5$ grade III, $n=1$ grade II), justifiant un arrêt prématuré du traitement par Cisplatine. Seulement deux patients (5,6%) ont présenté au décours une diminution chronique du débit de filtration glomérulaire de grade II.

Tolérance rénale lors du rechallenge en platine

Dix-neuf patients ont reçu du Cisplatine à la récurrence, dont trois ayant présenté une toxicité rénale transitoire lors du premier traitement. Deux patients ont eu un changement de molécule de Cisplatine vers le Carboplatine en raison d'une insuffisance rénale de grade III lors du "rechallenge". L'un d'entre eux avait déjà présenté une néphrotoxicité transitoire lors du premier traitement. La dose cumulative médiane en Cisplatine était de 600 mg/m² [300 – 1100].

Chimiothérapie après le rechallenge en platine

Parmi les 41 patients qui ont progressé après le "rechallenge" en platine, 10 patients ont reçu une 2^{ème} ligne de traitement systémique (*Table 4*). Les protocoles de traitement ont inclus : taxanes,

immunothérapie et second "rechallenge" en platine. Un contrôle de la maladie a été observé chez 6 patients (60%), une stabilité (n=3), une réponse partielle (n=3). La PFS de médiane était de 3,5 mois [1,9 – 15,6].

Parmi les trois patients qui ont bénéficié d'un second "rechallenge" en platine, un avait eu une réponse complète lors du prochain premier "rechallenge" et deux avait eu une réponse partielle. Un d'entre eux a présenté une stabilité de la maladie (PFS2 de 3 mois) et l'autre une réponse partielle (PFS2 six mois).

Cinq patients (11,1%) ont reçu une 3ème ligne de chimiothérapie. Les protocoles incluaient : taxanes et immunothérapie. Seul un patient a présenté une réponse partielle lors du traitement par taxanes.

DISCUSSION

Le "rechallenge" platine en cas de récurrence des CE VADS après radiochimiothérapie a permis dans 40% des cas un contrôle de la maladie. Le "cut-off" habituel de six mois d'intervalle sans maladie n'était pas associé à de meilleurs résultats : près de la moitié des patients ayant présenté une récurrence précoce ont tout de même obtenu un bénéfice du fait du "rechallenge" en platine. Dans notre série, un "cut-off" de 4,5 mois d'intervalle sans maladie était significativement associé à un meilleur taux de contrôle de la maladie et à une meilleure survie globale.

Dans cette étude, la PFS1 médiane était de 3,7 mois et la survie globale médiane à la récurrence était de 5,0 mois. Ces taux de survie sont nettement inférieurs à ceux décrits dans l'étude de Vermorken [3] dans laquelle la SSP et la OS étaient respectivement de 5,6 et 10,1 mois. Dans cette dernière étude de réponse objective était de 80% avec les combinaisons base de platine et de Cetuximab. Cette nette différence en terme de résultat peut être expliquée par la présence de facteurs de mauvais pronostic plus fréquents dans notre étude. En effet, nous avons volontairement inclus les patients présentant une récurrence précoce, dont le pronostic est péjoratif [11], exclus de l'étude de Vermorken. De plus, les primitifs de la cavité orale et l'atteinte métastatique qui sont connus comme des marqueurs pronostics péjoratifs [24-25] étaient plus fréquents dans notre étude. L'inclusion rétrospective de patients non sélectionnés a également amené à inclure des patients avec plus de comorbidité et plus fréquemment dénutris que dans les essais cliniques, ce qui augmente la fragilité de notre cohorte. Une autre étude rétrospective incluant des patients métastatiques et récidivants [26] rapporte un taux de contrôle de la maladie comparable, égal à 48,9%, et une survie globale médiane de 11 mois. La cavité orale était également le primitif le plus fréquent dans leur population. Parmi l'ensemble des patients traités par protocole EXTREME, les patients présentant une récurrence après radiochimiothérapie constituent probablement un sous-groupe avec un pronostic plus péjoratif. Nos données de survie sont néanmoins à interpréter avec précaution du fait du faible effectif et ne permettent pas de conclusion spécifique.

Vingt-deux pourcent de notre population a reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie, ce qui est moins fréquent que dans les populations globales de patients en situation de récurrence ou de métastase

[27]. Ce faible taux de seconde ligne peut être expliqué par le mauvais pronostic de notre population. Lors de la progression, l'immunothérapie est la seule thérapeutique ayant démontré un gain en survie globale, avec une médiane de survie de 7,5 mois, mais elle n'est pas disponible en France. Ferris [12] a démontré un taux de réponse objectif de 13,3% avec le Nivolumab versus 5,8% avec la chimiothérapie, en seconde ligne de traitement ou en première ligne en cas de récurrence précoce. Nous avons retrouvé un taux de contrôle de maladie de 47,8% en situation de récurrence précoce, ce qui est nettement supérieur au taux de réponse objectif de l'étude du Nivolumab (les données en sous-groupes en fonction du délai de récurrence ne sont pas disponibles). De plus, les données récentes suggèrent que l'immunothérapie pourrait être associée à des phénomènes "d'hyperprogression" chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures, et notamment dans les champs préalablement irradiés [28]. De ce fait, en cas de récurrence après chimiothérapie, notre étude suggère que le "rechallenge" doit rester une option thérapeutique malgré l'autorisation de mise sur le marché récente du Nivolumab.

La supériorité du Cisplatine concomitant à la radiothérapie comparé au Carboplatine n'a pas été démontrée de manière prospective. Cependant, une récente méta-analyse a montré une tendance en faveur du Cisplatine [29]. Lors de la rechute, les protocoles de traitement avec du Cisplatine ont prouvé une supériorité par rapport au Carboplatine sur la survie globale, mais n'ont pas montré de différence en terme de survie sans progression [3]. C'est pourquoi les cliniciens favorisent une réintroduction du Cisplatine lors de la rechute si la tolérance a été acceptable lors du premier traitement. La toxicité rénale au Cisplatine dépend de la dose cumulative et est plus fréquent en cas de dose >100 mg/m². Les antécédents d'hypertension artérielle et d'hypoalbuminémie sont également des facteurs associés à un sur-risque de néphrotoxicité [30]. Tous ces facteurs sont souvent réunis chez les patients présentant un CE VADS, ce qui explique pourquoi cette population est particulièrement à risque d'insuffisance rénale post-Cisplatine. Néanmoins, dans notre cohorte, les insuffisances rénales post-Cisplatine ont concerné 5,6% des patients lors du traitement initial et 10,5% des patients lors de la rechute. Cette toxicité a été le plus souvent transitoire. Deux patients sur trois ayant présenté une insuffisance rénale aiguë lors du premier traitement ont bénéficié d'un "rechallenge" en Cisplatine sans

néphrotoxicité notable. Cela suggère que le rechallenge en Cisplatine doit être discuté même en cas de toxicité lors du premier traitement, si un bénéfice clinique est attendu. Une hyperhydratation prolongée avec des solutés salés et une surveillance rapprochée de la fonction rénale aiderait à éviter des toxicités irréversibles [16].

Cette étude rétrospective monocentrique inclut 45 patients. Les études statistiques n'ont pas permis d'identifier de facteur prédictif de contrôle de la maladie en dehors du "cut-off" de 4,5 mois d'intervalle sans maladie. Il est probable que le manque de sensibilité soit lié au faible effectif. De plus, le recrutement rétrospectif n'a pas permis d'étudier certains facteurs pronostiques importants, comme le statut HPV pour les carcinomes oropharyngés (le statut P16 n'était pas fait systématiquement sur la période étudiée).

CONCLUSION

Les données de survie dans notre population sont moins bonnes que celle des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives récidivant métastatique de la littérature. Néanmoins, un contrôle de la maladie lors du "rechallenge" en platine a été retrouvé dans 40% des cas, incluant des patients ayant présenté une récurrence précoce. Le "cut-off" optimal d'intervalle sans maladie était de 4,5 mois concernant le contrôle de la maladie. Le "rechallenge" en platine s'est accompagné d'une tolérance rénale acceptable et doit garder un rôle clef dans l'arsenal thérapeutique en situation de récurrence malgré l'arrivée de l'immunothérapie.

REFERENCES

1. Bernier J, Dometge C. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;1945–52.
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003 Jan;**21**(1):92–8.
3. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep;**359**(11):1116–27.
4. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, Hanauske A, Piccart M, Wanders J, et al. Docetaxel (Taxotere®): An active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* Oxford University Press; 1994 Jul;**5**(6):533–7.
5. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, Taylor SG, DeConti RC, Adams G. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* John Wiley & Sons, Inc.; 1998 Jun 1;**82**(11):2270–4.
6. Capizzi RL, DeConti RC, Marsh JC, Bertino JR. Methotrexate therapy of head and neck cancer: improvement in therapeutic index by the use of leucovorin “rescue”. *Cancer Res.* American Association for Cancer Research; 1970 Jun 1;**30**(6):1782–8.
7. Ledermann J, Colombo N, du Bois a, Torri V, Floriani I, Qian W, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial . 2003;361:2099–106.
8. Genestreti G, Metro G, Kenmotsu H, Wakuda K, Battista M Di, Cavallo G, et al. Final outcome results of platinum-sensitive small cell lung cancer (SCLC) patients treated with platinum-based chemotherapy rechallenge: A multi-institutional retrospective analysis . 2014;**12**–3.

9. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, Maindrault-Goebel F, Lledo G, André T, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: Towards a definition. *Eur J Cancer*. Pergamon; 2013 Dec 1;49(18):3813–20.
10. Bluthgen MV, Besse B. Second-line combination therapies in nonsmall cell lung cancer without known driver mutations. *Eur Respir Rev* . 2015;24(138):582–93.
11. Saloura V, Cohen EEW, Licitra L, Billan S, Dinis J, Lisby S, et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol*. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Jun 9 ;73(6):1227–39.
12. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* . 2016;NEJMoa1602252.
13. Fayette J, Montella A, Bachelot T, Pommier P, Girodet D, Racadot S, et al. Paclitaxel in relapsed squamous cell carcinoma of head and neck (SSCHN): Retrospective study of a single institution. *J Clin Oncol*. 2009;27:e17047–e17047.
14. Péron J, Ceruse P, Lavergne E, Buiret G, Pham B-N, Chabaud S, et al. Paclitaxel and cetuximab combination efficiency after the failure of a platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2012 May;1.
15. Bernad IP, Trufero JM, Urquizu LC, Pazo Cid RA, de Miguel AC, Agustin MJ, et al. Activity of weekly paclitaxel–cetuximab chemotherapy in unselected patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: prognostic factors. *Clin Transl Oncol* . Springer International Publishing; 2017 Jun 24;19(6):769–76.
16. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *Am J Med Sci*. 2007;334(2):115–24.
17. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009 Jul;92(1):4–14.
18. Taylor SG, Murthy AK, Showel JL, Caldarelli DD, Hutchinson JC, Holinger LD, et al.

- Improved control in advanced head and neck cancer with simultaneous radiation and cisplatin/5-FU chemotherapy. *Cancer Treat Rep.* 1985 Sep;**69**(9):933–9.
19. Taylor SG, Murthy AK, Griem KL, Recine DC, Kiel K, Blendowski C, et al. Concomitant cisplatin/5-FU infusion and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 8-year analysis of results. *Head Neck.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1997 Dec 1;**19**(8):684–91.
 20. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized Trial of Radiation Therapy Versus Concomitant Chemotherapy and Radiation Therapy for Advanced-Stage Oropharynx Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999 Dec 15;**61**(24):2081-6;
 21. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant chemoradiation in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Jan;**22**(1):69–76.
 22. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968 May 1;**16**(5):622–6.
 23. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. ANAES Serv des recommandations Prof. 2003
 24. Leeman JE, Li J, Pei X, Venigalla P, Zumsteg ZS, Katsoulakis E, 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.* American Medical Association; 2017 Nov 1;**3**(11):1487.
 25. Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer .* 2004;**101**(10):2222–9.
 26. De Mello RA, Geros S, Alves MP, Moreira F, Avezedo I, Dinis J. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. *PLoS One.* 2014;**9**(2):1–7.
 27. Siano M, Infante G, Resteghini C, Cau MC, Alfieri S, Bergamini C, et al. Outcome of recurrent and metastatic head and neck squamous cell cancer patients after first line platinum and

- cetuximab therapy. *Oral Oncol. Elsevier Ltd*; 2017;69:33–7.
28. Saâda-Bouzid E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* . 2017;**28**(7):1605–11.
 29. Aguiar PN, Tadokoro H, Da Silva GF, Landgraf MM, Noia Barreto CM, Filardi BA, et al. Definitive chemoradiotherapy for squamous head and neck cancer: Cisplatin versus carboplatin? A meta-analysis. *Futur Oncol*. 2016;**12**(23):2755–64.
 30. Motwani SS, McMahon GM, Humphreys BD, Partridge AH, Waikar SS, Curhan GC. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury After the First Course of Cisplatin. *J Clin Oncol* . 2018 Jan 10 ;JCO2017757161.

Figure 1: Survie sans progression à partir de la rechute (PFS1)

Figure 2: Survie globale en fonction du cut-off de 4,5 mois de l'intervalle sans maladie

		n	%
Sexe	Homme	40	88.9%
	Femme	5	11.1%
Age	< 65 ans	37	82.2%
	≥ 65 ans	8	17.8%
Tabagisme	Actif	32	71.1%
	Sevré	8	17.8%
	Aucun	5	11.1%
Alcoolisme	Actif	24	53.3%
	Sevré	14	31.1%
	Aucun	7	15.6%
Performance status	0	17	37.8%
	1	27	60.0%
	2	1	2.2%
Statut nutritionnel	Bon	29	64.4%
	Dénutrition	16	35.6%
Tumeur primitive	Cavité orale	19	42.2%
	Oropharynx	13	28.9%
	Hypopharynx	2	4.4%
	Larynx	5	11.1%
	Adénopathie prévalente	6	13.3%
Stade au diagnostic	III	3	6.7%
	IV a	32	71.1%
	IV b	8	17.8%
	IV c	2	4.4%

Table 1: Caractéristiques patients et tumorales au diagnostic initial

		n	%
Chirurgie première		14	31,1%
Radiochimiothérapie	Exclusive	31	68,9%
	Post-opératoire	14	31,1%
Protocole de chimiothérapie	Cisplatine - 5FU	22	48,9%
	Carboplatine - 5FU	9	20,0%
	Cisplatine monothérapie	14	31,1%
Chimiothérapie d'induction		7	15,6%
Technique de radiothérapie	Conformationnelle 3D	26	57,8%
	IMRT	19	42,2%
Dose d'irradiation	70 Gy	41	91,1%
	66 Gy	3	6,7%
	60 Gy	1	2,2%

Table 2: Primary treatment modalities

		Au traitement initial	
		Cisplatine	Carboplatine
A la rechute	Cisplatine	19	7
	Carboplatine	17	2

Table 3: Molécule de platine utilisée lors du traitement initial et à la rechute

2 ^{ème} ligne	Total	10	22.2%
	<i>Taxane</i>	5	
	<i>Immunothérapie</i>	2	
	<i>Rechallenge en platine</i>	3	
3 ^{ème} ligne	Total	5	11.1%
	<i>Taxane</i>	4	
	<i>Immunothérapie</i>	1	

Table 4: Traitement de 2^{ème} et 3^{ème} ligne après rechallenge en platine

Figure 1: Survie sans progression à partir de la rechute (PFS1)

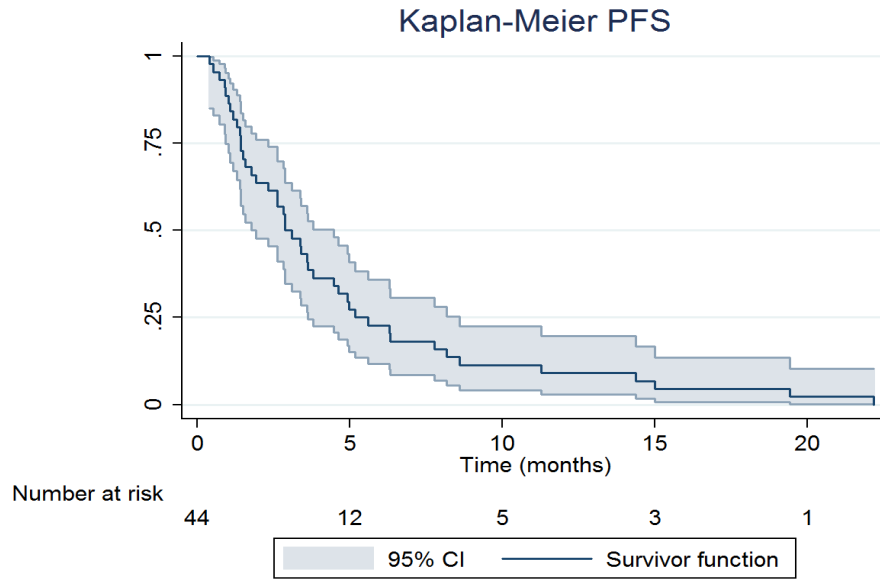


Figure 2: Survie globale en fonction du cut-off de 4,5 mois de l'intervalle sans maladie

