

Approches thérapeutiques actuelles et futures pour les cancers des voies aérodigestives supérieures (HPV+ et HPV-)

Emerging and current therapeutic approaches in head and neck cancer (HPV+ and HPV-)

Arnaud Beddok¹
Chloé Bertolus²
Valentin Calugaru¹
Jean-Philippe Foy²
Florence Huguet³
Maud Le Guyader⁴
Philippe Maingon²
Henri Plais³
Esma Saada-Bouزيد⁴
Juliette Thariat⁵
AERIO ; SFJRO

¹ Institut Curie
26, rue d'Ulm
75005 Paris, France
<a.beddock@gmail.com>
<valentin.calugaru@curie.net>

² Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris, France
<chloe.bertolus@aphp.fr>
<jean-philippe.foy@aphp.fr>
<philippe.maingon@aphp.fr>

³ Hôpital Tenon
Service d'oncologie radiothérapie
4, rue de la Chine
75020 Paris, France
<florence.huguet@aphp.fr>
<henri.plais@gmail.com>

⁴ Centre Antoine Lacassagne
33, avenue de Valombrese
06189 Nice, France
<leguyadermaud@yahoo.fr>
<esma.saada-bouزيد@nice.unicancer.fr>

⁵ Centre François Baclesse
Laboratoire de physique corpusculaire
IN2P3/ENSICAEN - UMR6534
3, avenue du Général Harris
14000 Caen, France
<jthariat@hotmail.com>

RÉSUMÉ

Avec l'augmentation de l'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) liés à une infection à HPV (*human papillomavirus*), d'une part, et au développement des immunothérapies, d'autre part, la prise en charge thérapeutique des cancers des VADS est en train de se modifier, soulevant beaucoup de questions, telles que la place de la vaccination contre les infections à HPV ou la possibilité d'une désescalade thérapeutique pour les patients ayant un cancer lié à HPV car de meilleur pronostic. Le développement de la protonthérapie est également prometteur pour la prise en charge de cette pathologie afin d'éventuellement en réduire les séquelles. Enfin l'immunothérapie va complètement modifier notre stratégie thérapeutique à tous les stades de la maladie.

● **Mots clés** : cancers des VADS ; HPV ; immunothérapie ; protonthérapie ; radiothérapie ; désescalade.

ABSTRACT

With an increasing incidence of head and neck cancers related to HPV infection on the one hand and the development of immunotherapies on the other, the therapeutic management of HN cancers is changing. This has raised many questions, which concern, for example, vaccination against HPV infections or the possibility of therapeutic de-escalation for patients with HPV-related cancer which is associated with a better prognosis. The development of protontherapy is also promising for the management of this pathology which may reduce sequelae. Finally, immunotherapy will completely change our therapeutic strategy for all stages of the disease.

● **Key words**: head and neck cancers; HPV; immunotherapy; protontherapy; radiation therapy; de-escalation.

Place de la vaccination contre les infections à papillomavirus dans les CE des VADS

Les carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont classés au 7^e rang des cancers les plus fréquents [1] et sont

associés à une morbidité et une mortalité élevées [2]. Si la morbidité des traitements a pu être diminuée grâce notamment à l'amélioration des techniques de chirurgie et de radiothérapie, la survie des patients atteints de ces cancers reste faible aux alentours de 50 % à cinq ans. Cependant, il s'agit d'une maladie hétérogène et le traitement et le

Pour citer cet article : Beddok A, Bertolus C, Calugaru V, Foy JP, Huguet F, Le Guyader M, Maingon P, Plais H, Saada-Bouزيد E, Thariat J. Approches thérapeutiques actuelles et futures pour les cancers des voies aérodigestives supérieures (HPV+ et HPV-). *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 115-125. doi : 10.1684/ito.2019.0159

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : F. Huguet

du virus de la femme à l'homme [5]. Il est maintenant clairement établi que les CE HPV+ de l'oropharynx représentent une entité différente des autres localisations des CE des VADS tant sur le plan épidémiologique et clinique que moléculaire [6]. Ces cancers sont associés à un meilleur pronostic [7], amenant ainsi à proposer des stratégies de désescalade thérapeutique [8]. De manière similaire à ce qui a été précédemment proposé pour les cancers du col utérin induits par l'HPV [9], la meilleure compréhension des mécanismes de la carcinogénèse des VADS induite par l'HPV, impliquant les propriétés oncogéniques des protéines virales E6 et E7 [10], a permis d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment vaccinales.

Analyse bibliométrique de la recherche dans le domaine

Afin de faire l'état des lieux de la recherche dans le domaine, nous avons réalisé une analyse bibliométrique à partir de la base de données Scopus [11]. Un total de 1 063 documents, incluant quasiment autant d'articles originaux (n = 460, 43,3 %) que de revues de littérature (n = 400, 37,6 %), ont été retrouvés en réalisant une recherche dans les titres, résumés et mots clés, à partir des termes suivants : (« papillomavirus » OU « HPV ») ET (« vaccine » OU « vaccination ») ET (« head and neck » OU « oropharynx » OU « oropharyngeal ») ET (« squamous » OU « carcinoma » OU « cancer »).

L'augmentation récente et conséquente du nombre de documents publiés montre qu'il s'agit d'une thématique importante et débattue (figure 1).

En termes de nombre de publications, le Royaume-Uni (n = 90) et la France (n = 89) sont classés aux 2^e et 3^e rangs des pays les plus productifs, loin derrière les États-Unis (n = 452) particulièrement concernés par l'augmentation d'incidence des CE oropharyngés qui sont liés à l'HPV dans environ 70 % des cas¹. Ce problème de santé publique aux États-Unis justifie probablement le soutien financier d'études dans le domaine par des organismes nationaux américains tels que le *National Cancer Institute* ou le *National Institute of Health* (ayant soutenu 71 études d'après l'analyse Scopus).

pronostic de ces cancers varient suivant le site, le stade de la maladie et les facteurs de risque. En effet, bien que le tabac et l'alcool restent les facteurs de risque principaux, les dernières décennies ont été marquées par une augmentation de ces cancers chez les patients non-fumeurs non-buveurs. En particulier, l'augmentation de l'incidence des CE de l'oropharynx chez les hommes jeunes s'explique par une augmentation des infections à papillomavirus humains (*human papillomavirus*, HPV) [3, 4], en lien avec une modification des pratiques sexuelles et une transmission plus élevée

Vaccination thérapeutique ou préventive

La vaccination peut être thérapeutique ou préventive [12]. Des études pré-cliniques ont montré des résultats prometteurs sur l'intérêt de vaccins thérapeutiques ciblant les protéines E6 et E7 [13] ou d'autres antigènes viraux avec plusieurs essais en cours [12]. La vaccination prophylactique repose quant à elle sur l'induction d'anticorps dirigés contre les épitopes immunodominants de pseudoparticules virales (*virus-like particles*, VLP) fabriquées par auto-assemblage de protéines d'enveloppe L1 des papillomavirus, elles-mêmes obtenues grâce à la transfection du gène correspondant dans un organisme producteur [14]. L'induction de ces anticorps neutralisants permet ainsi l'éradication du virus. La faisabilité et l'intérêt d'un vaccin pour la prévention des lésions oropharyngées induites par l'HPV ont déjà été décrits il y a une vingtaine d'années [15]. Cependant, il n'existe pas en France de recommandations sur la vaccination HPV dans le cadre de la prévention des CE des VADS. La vaccination est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans pour la prévention des cancers du col de l'utérus, ainsi que chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes jusqu'à l'âge de 26 ans pour la prévention des cancers anaux, et chez les patients immunodéprimés. L'*American Cancer Society* recommande la vaccination chez les jeunes filles âgées de 11-12 ans mais également chez les garçons du même âge². Une récente étude américaine incluant plus de 2 500 patients âgés de 18 à 33 ans a montré que la prévalence du portage oropharyngé du papillomavirus (recherche d'HPV 16/18/6/11 à partir d'échantillons de salive) était significativement plus faible chez les patients vaccinés par rapport aux patients non vaccinés (0,11 % vs 1,61 %, $p = 0,008$), correspondant à une diminution de la prévalence de ce portage de 88,2 % [16]. Cependant, malgré les recommandations américaines en vigueur, 18,3 % seulement de la population américaine âgée de 18 à 33 ans ont reçu au moins une dose de vaccin. D'autres études ont également montré l'efficacité de la vaccination pour diminuer le portage oral d'HPV, mais il manque à l'heure actuelle des données suffisantes sur l'efficacité de la vaccination pour la prévention des CE des VADS [17, 18]. Ainsi, de nouvelles études sont nécessaires pour fournir un rationnel suffisant pour justifier de telles stratégies vaccinales.

¹ <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/index.htm>

² <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hpv/acs-recommendations-for-hpv-vaccine-use.html>

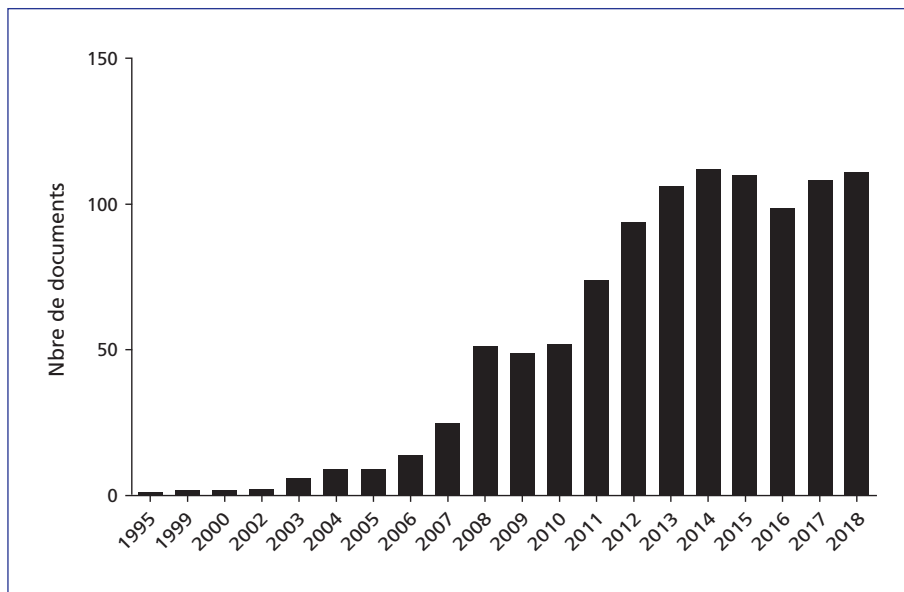


Figure 1. Nombre de documents publiés identifiés à partir des termes suivants : (« papillomavirus » OU « HPV ») ET (« vaccine » OU « vaccination ») ET (« head and neck » OU « oropharynx » OU « oropharyngeal ») ET (« squamous » OU « carcinoma » OU « cancer »).

Figure 1. The number of articles published using the terms: (“papillomavirus” OR “HPV”) AND (“vaccine” OR “vaccination”) AND (“head and neck” OR “oropharynx” OR “oropharyngeal”) AND (“squamous” OR “carcinoma” OR “cancer”).

Désintensification thérapeutique pour les cancers ORL HPV+

L'incidence des cancers de l'oropharynx induits par l'HPV est en constante augmentation depuis plus de 40 ans dans les pays développés. Sont généralement atteints des patients jeunes de moins de 60 ans, en bon état général, indemnes de consommation alcoolique ou tabagique et dont l'espérance de vie est plus longue.

Nous savons maintenant que les carcinomes induits par l'HPV sont cliniquement différents des autres carcinomes de la sphère ORL. Les tumeurs liées à l'HPV sont usuellement de plus petite taille, avec une atteinte ganglionnaire souvent importante. Le pronostic est en général plus favorable avec un meilleur contrôle locorégional, un allongement de la survie sans progression (SSP) ainsi qu'une diminution du risque de décès de moitié. Pour ces patients, l'enjeu est alors de limiter les toxicités tardives des traitements afin de diminuer les séquelles à long terme et améliorer la qualité de vie, sans toutefois perdre en efficacité.

La tendance actuelle est donc à la désescalade thérapeutique chez ces patients, dont nous allons aborder les différentes voies.

Une des premières voies de désescalade est le remplacement du cisplatine, utilisé en concomitant à la radiothérapie, par du cétuximab supposé aussi efficace et mieux toléré. En effet, cet inhibiteur de l'EGFR avait montré des résultats intéressants en termes d'efficacité

et de toxicité en concomitant avec la radiothérapie [19, 20].

Deux études de phase III ont étudié cette hypothèse.

Dans la première étude, l'essai américain RTOG 1016, 987 patients avec un cancer de l'oropharynx p16+ stade III ont été randomisés entre une radiothérapie accélérée à la dose de 70 Gy en six semaines en concomitant avec deux cycles de cisplatine (100 mg/m² à J1 et J22) et une radiothérapie selon le même schéma avec du cétuximab concomitant [21]. L'objectif principal était de montrer la non-infériorité du cétuximab en termes de survie globale (SG). Les patients dans le bras radiothérapie-cétuximab avaient un taux de SG à cinq ans significativement inférieur à ceux dans le bras radiothérapie-cisplatine (77,9 % vs 84,6 % ; HR = 1,45 ; IC 95 % = 1,03-2,05 ; p = 0,016). Il en était de même pour la SSP et le taux de rechute locorégionale. On ne retrouvait pas non plus de différence significative en termes de toxicités de grade 3-4, avec toutefois un léger avantage pour le cétuximab en phase précoce. Néanmoins, il n'était pas retrouvé de différence en termes de complications à long terme ainsi qu'en qualité de vie. Le cétuximab aurait donc une efficacité inférieure au cisplatine avec des taux équivalents de toxicités.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans la deuxième étude, l'essai De-ESCALaTE, mené entre 2011 et 2016 au Royaume-Uni ; 334 patients avec un cancer de l'oropharynx p16+ stade III de faible risque (tabagisme inférieur à 10 paquets-année) ont été randomisés entre une radiothérapie à la dose de 70 Gy en sept semaines

concomitante à trois cycles de cisplatine (100 mg/m² J1, J22 et J43) et une radiothérapie selon le même schéma, concomitante à du cétuximab aux doses classiques [22]. L'objectif principal était le nombre total d'événements sévères (grade 3 à 5) à 24 mois de la fin du traitement. L'hypothèse étant que celui-ci serait réduit de 25 % dans le bras radiothérapie-cétuximab. Les patients dans le bras radiothérapie-cétuximab avaient un nombre moyen d'événements sévères similaire aux patients dans le bras radiothérapie-cisplatine (HR = 4,82 [4,22-5,43] vs HR = 4,81 [4,23-5,40] ; p = 0,98). Les auteurs de l'étude ne retrouvaient pas de différence significative en termes de nombre moyen de toxicités aiguës comme tardives, tous grades confondus, entre les deux bras. Quant à l'efficacité, les patients du bras radiothérapie-cétuximab présentaient un taux de SG à deux ans significativement inférieur aux patients du bras radiothérapie-cisplatine (89,4 % vs 97,5 % ; HR = 5 ; IC 95 % = 1,7-14,7 ; p = 0,0012). Le cétuximab en association à la radiothérapie ne serait donc pas une alternative au cisplatine adaptée chez ces patients en bon état général.

Une autre voie de désescalade thérapeutique serait de diminuer les doses de radiothérapie afin d'en limiter les toxicités.

Deux études de phase II ont étudié cette possibilité avec des résultats encourageants.

La première étude, menée de 2010 à 2011 aux États-Unis [23] sur 80 patients avec une tumeur de l'oropharynx p16+ de stade III ou IV, a évalué la faisabilité d'une réduction de dose de radiothérapie chez des patients bons répondeurs à une chimiothérapie première. Une chimiothérapie d'induction par cisplatine (75 mg/m² à J1), paclitaxel (90 mg/m² à J1, J8 et J15) et cétuximab (400 mg/m² J1 du 1^{er} cycle puis 250 mg/m² hebdomadaire), trois cycles, était suivie d'une évaluation clinique et scanographique. Les patients présentant une réponse clinique complète recevaient une radiothérapie à la dose de 54 Gy en 27 fractions en association avec du cétuximab. Les patients présentant une réponse clinique partielle ou une stabilité lésionnelle recevaient une radiothérapie à la dose de 69,3 Gy en 33 fractions. Le taux de SSP à deux ans chez les patients ayant reçu 54 Gy était de 80 % pour un objectif de 85 % et de 78 % pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude. De meilleurs résultats étaient retrouvés après irradiation à doses réduites lorsque la consommation de tabac était inférieure à 10 paquets-année et que la tumeur n'était ni T4 ni N2c. En termes de toxicité, le schéma d'irradiation réduit permettait d'obtenir une diminution significative des toxicités aiguës (douleurs, mucite, dysphagie, dénutrition) ainsi que des complications tardives (troubles de déglutition à un an 40 % vs 89 %, p = 0,011 ; dénutrition à un an 10 % vs 44 %, p = 0,025).

La deuxième étude, menée de 2012 à 2015 aux États-Unis [24] sur 45 patients avec une tumeur de l'oropharynx p16+ de stade III ou IV, suivait le même schéma. Une chimiothérapie d'induction par carboplatine (AUC 6) et paclitaxel (175 mg/m² J1, J21), deux cycles, était suivie

d'une évaluation scanographique. En fonction de la réponse, les patients recevaient une irradiation à dose standard (60 Gy en 30 fractions) en cas de stabilité lésionnelle ou une irradiation à dose réduite (54 Gy en 27 fractions) en cas de réponse complète ou partielle, en association avec du paclitaxel hebdomadaire (30 mg/m²). Le taux de SSP à deux ans était de 92 % (IC 95 % = 77-97) et le taux de contrôle local à deux ans était de 95 % (IC 95 % = 80-99). En termes de toxicité, le taux de patients sans complication grave à deux ans était de 85 % dans le bras dose réduite et 86 % dans le bras dose standard.

Ces résultats restent à confirmer par des essais de phase III, mais une réduction de dose de radiothérapie paraît être une solution tout aussi efficace et moins toxique.

Une autre voie de désescalade thérapeutique serait de réaliser une radiothérapie exclusive chez des patients préalablement sélectionnés. Cette possibilité a été évaluée dans un essai prospectif du *Princess Margaret Hospital* [25]. Les auteurs concluaient qu'une radiothérapie seule est envisageable pour des tumeurs p16+ de faible risque (T1 à T3, N0 à N2c). La radiothérapie seule est, par contre, significativement inférieure à une chimioradiothérapie en termes de survie sans métastase en cas de présence de facteurs de mauvais pronostic (T4, N3).

D'autres voies de désescalade thérapeutique sont explorées à l'heure actuelle.

En termes de radiothérapie, la protonthérapie pourrait être une alternative à l'irradiation conformationnelle classique.

Au niveau chirurgical, la nouvelle classification TNM (2017, 8^e édition) de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) propre aux carcinomes induits par HPV minimise le statut ganglionnaire par rapport aux tumeurs HPV-, encourageant une attitude chirurgicale maximaliste. Les techniques chirurgicales évoluent aussi, avec des chirurgies robotisées transorales moins invasives permettant de meilleurs résultats fonctionnels à long terme (essai ADEPT, essai ECOG 331).

L'immunothérapie est une voie amplement explorée avec plusieurs essais en cours, seule ou en association avec la radiothérapie, en deuxième ou première ligne. Certaines études semblent montrer des résultats plus favorables chez les patients HPV+ [26].

Pour l'instant, la prise en charge des carcinomes de l'oropharynx induits par l'HPV reste superposable à celle des carcinomes non induits par l'HPV. Une désescalade thérapeutique n'est possible que dans le cadre d'essais, en attendant que des études prospectives de plus grande ampleur soient publiées.

Quelle place pour la protonthérapie dans les cancers des VADS ?

La chimioradiothérapie concomitante est un traitement de référence, seule ou en adjuvant après une

intervention chirurgicale des cancers des VADS localement évolués. La radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) est devenue la technique de traitement standard du fait des possibilités d'épargne des tissus sains, notamment des parotides, des structures de la déglutition ou encore de la mandibule [27-29]. Néanmoins, les toxicités radio-induites restent très importantes après irradiation de la sphère ORL et, de ce fait, pour certaines tumeurs radiorésistantes, l'escalade de dose n'est pas toujours possible.

La protonthérapie est une technique d'irradiation particulière qui utilise des faisceaux de protons. Dans un milieu uniforme, des protons mono-énergétiques traversent une distance bien définie, en perdant leur énergie brutalement avant leur arrêt. Ceci conduit à la formation du pic de Bragg avec une dose de sortie extrêmement faible (figure 2). De plus, les protons étant plus lourds que les électrons, leurs interactions avec les électrons ne modifient que peu leurs directions. En conséquence, la pénombre latérale des faisceaux de protons, comparée à celles des faisceaux de photons, est réduite tant que le parcours est inférieur à 15 cm. La réduction de la dose de sortie et la possibilité de délivrer une dose homogène en un nombre réduit de faisceaux se répercutent par une importante diminution des volumes irradiés, ce qui constitue une grande partie de l'intérêt dans le domaine des cancers des VADS où le plus souvent les volumes cibles sont entourés d'organes à risque. Une comparaison simple d'une dosimétrie

en RCMI et en protons pour un même patient permet rapidement d'illustrer l'avantage balistique des protons (figure 3).

Études dosimétriques comparant RCMI et protonthérapie dans les cancers des VADS

Plusieurs études ont montré l'avantage dosimétrique des protons sur les photons en termes de couverture et de conformité des volumes cibles. Déjà en 2000, une étude comparant la RCMI et la protonthérapie dans les cancers des VADS (oropharynx et larynx) localement avancés, avait montré que les protons permettaient une réduction de dose au niveau des parotides [30]. En 2003, Kandula *et al.* ont également montré, essentiellement pour des tumeurs de l'oropharynx et de la cavité buccale, que les protons permettaient de mieux protéger les glandes salivaires sous-maxillaire et parotide controlatérales, la cavité orale, la moelle épinière et le tronc cérébral [31]. Dans une autre étude sur les cancers des sinus paranasaux, Lomax *et al.* ont montré que la protonthérapie était la seule technique permettant une couverture optimale du volume cible respectant à la fois toutes les contraintes de dose aux organes à risque, notamment pour les deux yeux et le tronc cérébral [32]. Pour les tumeurs du nasopharynx, une étude dosimétrique sur huit patients a mis en évidence que la protonthérapie permettait d'améliorer l'index de conformité et la couverture du GTV (*Gross Tumoral Volume*) recevant 72 Gy tout en diminuant la

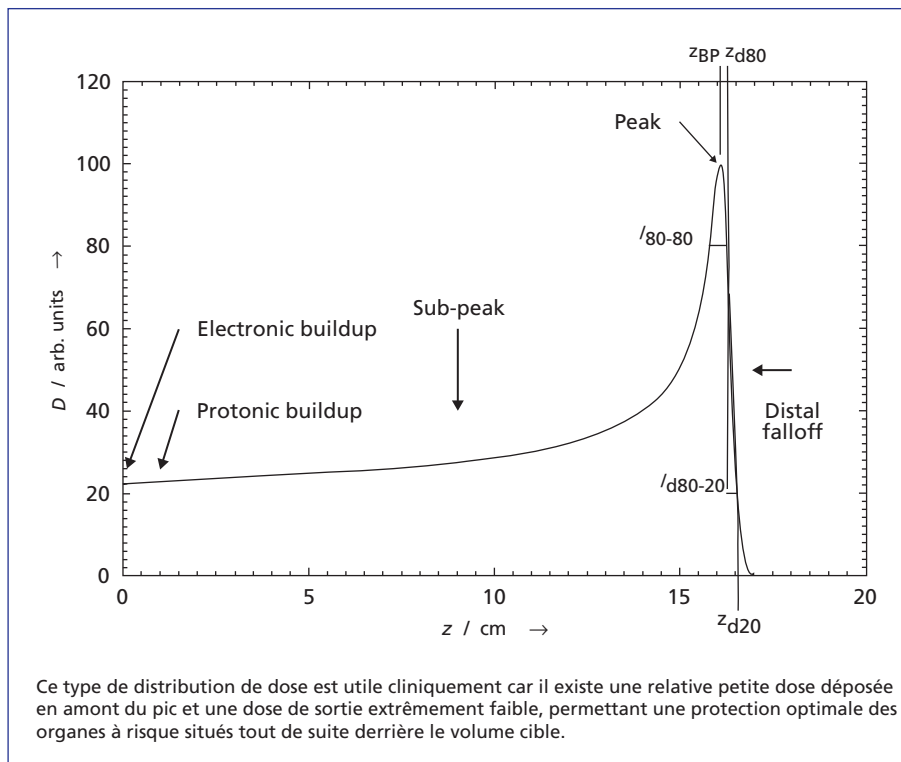
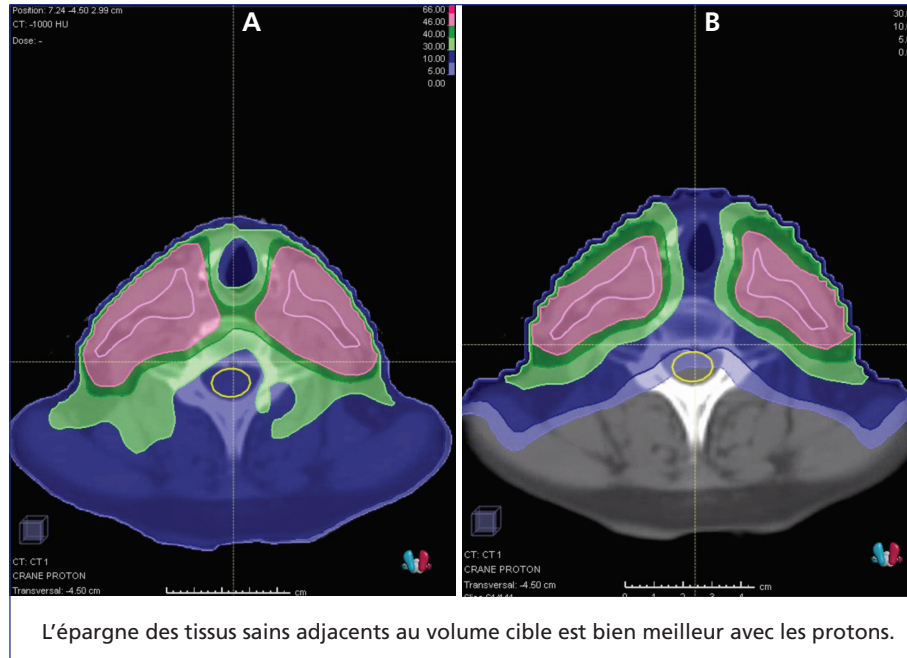


Figure 2. Diagramme en profondeur d'un faisceau de protons. D'après [62].

Figure 2. Detailed diagram of a proton beam. Based on [62].



L'épargne des tissus sains adjacents au volume cible est bien meilleur avec les protons.

Figure 3. Comparaison de plan en photons (A) et en protons (B) pour un même patient.

Figure 3. Comparison of photon (A) and proton (B) maps in the same patient.

dose aux organes à risque [33]. Steneker *et al.* ont également montré que l'IMPT (*Intensity Modulated Proton Therapy*), avec un nombre réduit de champs d'irradiation, permettait de diminuer le risque théorique de second cancer [34]. Dans une étude plus récente, Stromberger *et al.* ont montré que pour des irradiations unilatérales, l'IMPT permettait une bien meilleure épargne des glandes salivaires controlatérales que deux techniques de RCMI, la tomothérapie et le RapidArc [35]. Une autre étude récente a montré des résultats similaires pour la protection des glandes salivaires et de la cavité orale, en utilisant uniquement des faisceaux de protons postérieurs [36].

Un rapport de l'Académie des arts et des sciences au Pays-Bas a indiqué en 2014 que les essais cliniques randomisés ne sont pas toujours les plus pertinents pour montrer le réel avantage d'une nouvelle technique de traitement [37]. En 2018, Langendijk *et al.* ont proposé plusieurs approches alternatives pour introduire les protons en pratique clinique avec un haut niveau de preuve scientifique [38]. L'approche repose sur le principe que le risque de toxicités radio-induites peut être prédit par les modèles de probabilités de toxicités aux organes à risque. Cette approche basée sur les modèles permettrait de bien sélectionner les patients devant recevoir cette nouvelle technologie. Pour sélectionner les patients devant recevoir une protonthérapie, notamment des VADS [39], Langendijk *et al.* distinguent trois étapes :

- premièrement, il faut sélectionner le bon modèle prédictif de la littérature ;

- deuxièmement, les histogrammes dose/volume de plans en photons et en protons pour un même patient sont comparés ;
- troisièmement, les différences de doses observées sont rapportées dans le modèle prédictif des toxicités.

Le plan « protons » est choisi si, dans le modèle prédictif, les toxicités sont inférieures à celles calculées en photons (figure 4).

Dans les cancers de l'oropharynx localement avancés, la même équipe a récemment utilisé cette approche basée sur les modèles de prédiction des toxicités pour comparer la RCMI et la protonthérapie [40]. Pour chacun des 30 patients traités avec des protons, un plan en photons a été réalisé. Les modèles de prédiction ont montré que la protonthérapie par rapport à la RCMI permettrait de diminuer la fréquence de toutes les toxicités tardives, et notamment les dysphagies et la xérostomie de grade > 2. Les patients ont été suivis prospectivement, ce qui a permis de vérifier que les toxicités prédites ont bien été celles réellement observées. Ces modèles restent prédictifs et ne remplacent pas la réalisation d'essais prospectifs randomisés lorsqu'ils sont réalisables.

Études cliniques rapportant le devenir des patients traités pour un cancer des VADS par protonthérapie

Plusieurs équipes ont étudié le devenir de patients traités par protonthérapie pour un cancer des VADS. En 2005, Slater *et al.* ont rapporté prospectivement pour la première fois le devenir et les toxicités de 29 patients

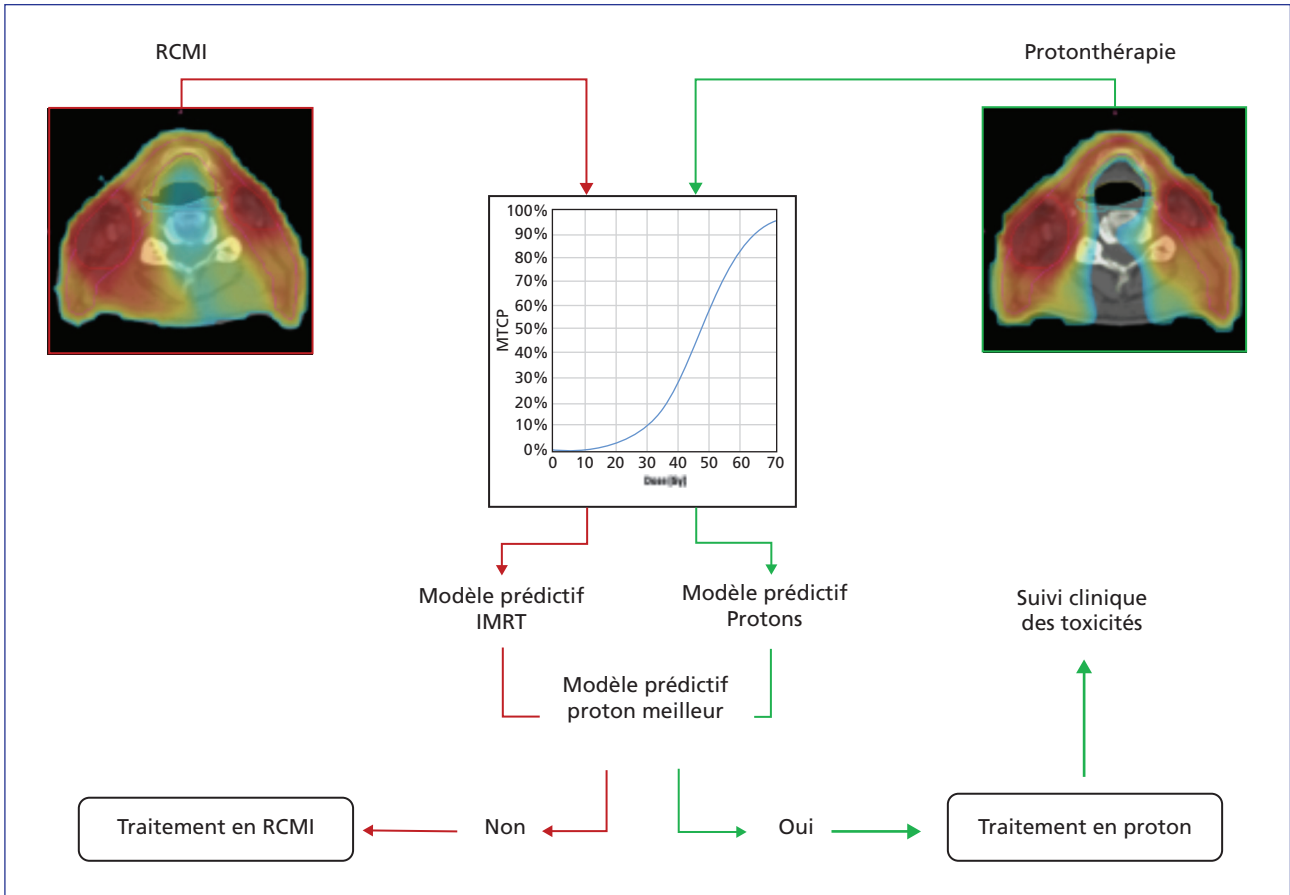


Figure 4. Sélection du traitement en fonction des modèles prédictifs de toxicité (adapté de la Figure 3 de [38]).

Figure 4. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit.

traités pour un cancer oropharyngé de stade II-IV en utilisant une combinaison de photons et de protons [41]. Pour les deux particules, les techniques employées étaient tridimensionnelles classiques et la dose totale prescrite était de 75,9 Gy (efficacité biologique relative, EBR). Après un suivi médian de 28 mois, le contrôle local était de 93 %. Les taux de survie sans récurrence (SSR) actuariel à deux ans et cinq ans étaient respectivement de 81 % et 65 %. Tous les patients ont pu terminer leur traitement sans interruption, bien que des toxicités aiguës sévères (mucite et dysphagie) nécessitant des soins de support urgents (pose de sonde nasogastrique) ont été décrits. Les toxicités tardives de grade 3 à deux ans étaient néanmoins rares. En 2014 et en 2016, l'équipe du MD Anderson (MDA) a publié les résultats de deux études prospectives. En 2014, Franck *et al.* ont rapporté la première expérience clinique de l'IMPT pour le traitement de 15 patients atteints de cancers des VADS, majoritairement (66 %) des cancers épidermoïdes [42]. De même que dans l'étude précédente, aucun arrêt de traitement et aucune hospitalisation n'a eu lieu pendant la radiothérapie. Le taux de contrôle local avec un suivi médian de 28 mois était de 93,3 %. Les toxicités aiguës de grade 3 les plus

fréquentes ont été les mucites, les vomissements et la dysphagie. La pose d'une sonde nasogastrique a été nécessaire pour 13 % des patients. Les dysphagies tardives et la xérostomie de grade 3 ont été rares. Dans la deuxième étude du MDA, Gunn *et al.* ont rapporté le devenir et les toxicités tardives de 50 patients traités avec l'IMPT pour des cancers des VADS [43]. Le taux de SG et de SSR à deux ans ont été respectivement de 94 % et 88 %. Les toxicités aiguës et tardives les plus fréquentes ont été les mucites et les dysphagies (58 % et 12 % respectivement). Dans une autre étude récente, Russo *et al.* ont rapporté le devenir de 54 patients atteints de tumeurs paranasales traités par protonthérapie en mode de délivrance passive (où les faisceaux sont modulés par des accessoires interposés, collimateur et compensateur, en sortie de faisceau et non balayés de façon dite active avec des aimants) [44]. Le taux de contrôle local à deux et cinq ans était de 80 %. Les toxicités aiguës et tardives de grade 3 ont concerné essentiellement les tissus mous. Une étude rétrospective récente a également montré qu'une association de protons et de photons pourrait être utile dans les cancers du nasopharynx localement avancés T4N0M0 [45].

En 2016, Blanchard *et al.* ont rapporté pour la première fois une étude clinique comparant rétrospectivement le devenir et les toxicités de patients traités pour un cancer des VADS en RCMI ou en IMPT. Ils n'ont pas montré de différence significative en termes de SG (HR = 0,55) et de SSP (HR = 1,02). Cependant, l'IMPT était associé à un taux réduit de pose de sonde nasogastrique et de perte de poids sévère. L'essai NCT01893307 compare actuellement RCMI et IMPT pour le traitement des cancers de l'oropharynx localement avancés. Les résultats préliminaires, bien que controversés, semblent montrer que la toxicité est réduite dans le groupe protonthérapie [46, 47].

Plusieurs études ont également évalué l'intérêt des protons dans les récives de cancer des VADS pour lesquelles une ré-irradiation est proposée [48-50]. On peut citer l'étude de Romesser *et al.* dans laquelle l'intérêt des protons a été testé pour 92 patients [48]. La majorité était des CE ; plusieurs localisations ont été incluses. L'incidence cumulative du taux de récives locales à 12 mois était de 25 %. La SSP et la SG à 12 mois ont été de 84 % et 65,2 % respectivement. Les toxicités aiguës les plus fréquentes ont été la mucite, la dysphagie, l'œsophagite et la radio-dermite. Un patient est décédé durant le suivi à cause d'une progression rapide. Deux patients sont décédés de toxicité de la radiothérapie (rupture de carotide).

Conclusion

La protonthérapie semble prometteuse pour le traitement des cancers des VADS. Les études dosimétriques et cliniques ont montré que la protonthérapie permettrait de diminuer le risque de toxicités aiguës et tardives, en ayant un contrôle local au moins aussi bon qu'en RCMI. La protonthérapie pourrait également être utile dans les ré-irradiations et pour pouvoir escalader la dose pour les tumeurs radiorésistances comme les carcinomes adénoïdes kystiques. Des essais cliniques randomisés puissants sont nécessaires pour confirmer ces données.

Immunothérapie et chimiothérapie pour les patients avec un cancer des VADS R/M : une question de séquence thérapeutique

Depuis 2008 et l'avènement du cétuximab associé au cisplatine et au 5-FU dans le protocole EXTREME [51], aucune nouvelle association de chimiothérapie n'a montré de gain supplémentaire significatif chez les patients atteints d'un CE des VADS en rechute ou métastatique (R/M). Pour autant, l'enjeu de santé publique est important, avec chaque année environ 14 000 nouveaux cas diagnostiqués en France et une mortalité qui en fait le 4^e cancer le plus létal avec une survie à cinq ans de 40-50 % tous stades confondus [52]. Au stade R/M, la survie moyenne varie entre 10 et 14 mois selon les études [51, 53, 54].

À l'instar de spécialités telles que la pneumologie et la dermatologie, de nombreux essais randomisés ont modifié la prise en charge des patients atteints d'un CE des VADS R/M, notamment grâce à l'avènement de l'immunothérapie.

Quel traitement pour les cancers des VADS R/M en première ligne ?

Le protocole EXTREME [51] qui associe du cisplatine (ou carboplatine) à du cétuximab et du 5-FU reste le traitement de référence des patients en bon état général suivis pour un CE des VADS R/M. Ce protocole, publié en 2008 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), a montré sa supériorité au doublet cisplatine-5FU avec un allongement de la durée médiane de SG de 2,7 mois (10,1 vs 7,4 mois ; $p = 0,04$).

De nombreuses tentatives d'améliorer ces résultats ont longtemps été vaines. Parmi les plus prometteuses, un essai de phase II évaluant la combinaison docétaxel/cisplatine/cétuximab (TPEX) a montré une médiane de SG de 14 mois [53]. Les résultats de l'étude de phase III, qui compare les schémas EXTREME et TPEX, sont attendus prochainement.

Plus récemment, l'étude KEYNOTE 048 [54], a comparé chez 882 patients le pembrolizumab seul ou associé à une chimiothérapie (cisplatine/5-FU) au schéma EXTREME (bras contrôle). Une première analyse a été communiquée à l'occasion de la conférence annuelle de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2018 et a montré un allongement significatif de la SG associé au pembrolizumab par rapport au schéma EXTREME chez les patients ayant une tumeur surexprimant PD-L1 (pour les scores combinés positifs (CPS) ≥ 20 , médiane de SG = 14,9 vs 10,7 mois, $p < 0,001$; et pour les CPS ≥ 1 , médiane de SG 12,3 vs 10,3 mois, $p < 0,01$). La combinaison pembrolizumab + chimiothérapie est également non inférieure et supérieure sur EXTREME pour la SG (médiane SG = 13 vs 10,7 mois, $p = 0,0034$).

D'autres études de phase III évaluant une immunothérapie vs platine en première ligne ont été menées et sont maintenant fermées aux inclusions (par exemple CHECKMATE 651 [55] : nivolumab + ipilimumab vs EXTREME ; KESTREL [56] : durvalumab vs durvalumab + trémélimumab vs EXTREME).

Quel traitement pour les cancers des VADS R/M en deuxième ligne (tableau 1) ?

Jusqu'ici il était possible d'utiliser différentes chimiothérapies en deuxième ligne (méthotrexate, docétaxel, cétuximab, LV5FU) sans qu'aucune n'ait vraiment montré sa supériorité par rapport aux autres. D'ailleurs ce choix était fréquemment laissé libre à l'investigateur lors des études cliniques.

Cependant, depuis 2016, l'arrivée des immunothérapies, notamment le nivolumab et le pembrolizumab, a modifié la prise en charge thérapeutique en deuxième ligne.

Tableau 1. Autres essais publiés sur le durvalumab en deuxième ligne.
Table 1. Other published studies on durvalumab as second-line treatment.

Étude	Molécules	TR		SG
		HPV-	HPV +	
HAWK [60] Phase 2 non randomisée	Durvalumab	7,9 %	26,5 %	7,1 mois
		16,2 %		
CONDOR [61] Phase 2 randomisée	Durvalumab	9,2 %		6 mois
	Trémélimumab	1,6 %		5,5 mois
	Bithérapie	7,8 %		7,6 mois

TR : taux de réponse ; SG : survie globale.

Ces études au design semblable randomisaient des patients réfractaires aux platines vs une molécule de deuxième ligne en monothérapie (méthotrexate, docétaxel, 5-FU).

● **Nivolumab**

L'essai CHECKMATE 141 [26] a montré une supériorité du nivolumab vs traitement standard (cétuximab, méthotrexate ou docétaxel) avec une médiane de SG de 7,5 vs 5,1 mois ($p = 0,01$, HR = 0,7). Dans cette étude de 361 patients, la moitié avait déjà reçu plus de deux lignes. L'autre fait intéressant de l'étude est une SSP semblable dans les deux bras (SSP médiane = 2,3 mois vs 2 mois, $p = 0,82$) montrant que les patients répondant au nivolumab ont souvent une réponse plus prolongée. Une analyse en sous-groupe montrait un bénéfice dans les groupes PD-L1 surexprimé ($\geq 1\%$) et les P16+ avec respectivement une SG prolongée à 8,7 mois (HR = 0,55) et 9,1 mois (HR = 0,56). Le taux de SG à un an était de 36 % vs 16,6 % dans le bras contrôle montrant une tendance à des réponses prolongées sous immunothérapie.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 concernaient 13 % des patients sous nivolumab contre 35 % sous chimiothérapie.

● **Pembrolizumab**

L'essai KEYNOTE 040 [57] évaluant pembrolizumab vs docétaxel, kétuximab ou méthotrexate a inclus 495 patients traités avec une SG à 8,4 mois dans le bras pembrolizumab contre 6,9 mois dans le bras contrôle (HR = 0,80 ; IC 95 % = 0,65-0,98) ; $p = 0,0161$) et un taux de SG à un an de 37 %. La durée médiane de réponse sous traitement était de 18,4 mois sous pembrolizumab, comparativement à cinq mois dans le groupe sous traitement standard. Dans les analyses de sous-groupe le statut PD-L1 positif était corrélé à une amélioration de la SG ainsi que les P16 négatifs.

La recommandation actuelle du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [58] propose le nivolumab en deuxième ligne platine réfractaire sans actualisation récente incluant les résultats de l'essai KEYNOTE 040 [57].

L'afatinib (anti-EGFR) a également fait l'objet d'une phase III de 483 patients publiée dans le *Lancet* [59] en

deuxième ligne réfractaire au cisplatine vs méthotrexate. Cette étude, dont le critère de jugement principal est la SSP, est positive avec un allongement à 2,6 mois vs 1,7 mois dans le groupe méthotrexate (HR = 0,80 ; IC 95 % = 0,65-0,98 ; $p = 0,030$). Cette significativité n'est pas retrouvée sur la SG (6,8 mois vs 6,0 mois, $p = 0,70$, HR = 0,96). L'analyse en sous-groupe n'a montré aucun bénéfice chez les patients ayant déjà reçu un traitement anti-EGFR par le passé restreignant la population pouvant tirer un bénéfice de ce traitement. Le profil de toxicité, bien que différent, n'entraînait pas plus d'arrêt prématuré du traitement dans un groupe que dans l'autre. Les toxicités principales de l'afatinib étaient l'acnée et la diarrhée (10 % et 9 % de grade 3-4), alors que le méthotrexate générait plus de stomatite et de neutropénie (8 % et 7 % de grade 3-4).

Quelle séquence thérapeutique est actuellement recommandée pour les cancers des VADS R/M ?

Le traitement de choix à l'heure actuelle reste le protocole EXTREME chez les patients R/M première ligne non réfractaires aux sels de platine. Le nivolumab a obtenu récemment l'approbation par la *Food and Drug Administration (FDA)* et la *European Medicines Agency (EMA)* en deuxième ligne platine résistante avec un remboursement en France.

Les indications thérapeutiques ne prennent pas en compte, pour le moment, la présence d'une surexpression PD-L1 des cellules tumorales ainsi que le statut P16, même si ces deux facteurs semblent être prédictifs de réponse sous immunothérapie.

En conclusion, l'immunothérapie en première ligne associée ou non à de la chimiothérapie pourrait prochainement devenir un standard, mais il convient d'attendre les résultats définitifs des essais en cours.

RÉFÉRENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 ; 68 : 394-424.

2. Kolokythas A. Long-term surgical complications in the oral cancer patient: a comprehensive review. Part II. *J Oral Maxillofac Res* 2010 ; 1 : e2.
3. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 709-20.
4. Mork J, Lie AK, Glatte E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1125-31.
5. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009 ; 199 : 1263-9.
6. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004 ; 31 : 744-54.
7. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 261-9.
8. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer* 2015 ; 136 : 1494-503.
9. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2101-4.
10. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2018 ; 18 : 269-82.
11. Scopus. *Scopus database*. <http://www.scopus.com>.
12. Wang C, Dickie J, Sutavani RV, Pointer C, Thomas GJ, Savelyeva N. Targeting head and neck cancer by vaccination. *Front Immunol* 2018 ; 9 : 830.
13. Macedo R, Rochefort J, Guillot-Delost M, et al. Intra-cheek immunization as a novel vaccination route for the therapeutic vaccines of head and neck squamous cell carcinomas using plasmid virus-like particles. *Oncol Immunology* 2016 ; 5 : e1164363.
14. Galloway DA, McDougall JK. The oncogenic potential of herpes simplex viruses: evidence for a 'hit-and-run' mechanism. *Nature* 1983 ; 302 : 21-4.
15. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 ; 92 : 11553-7.
16. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 262-7.
17. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013 ; 8 : e68329.
18. Herrero R, Gonzalez P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : e206-16.
19. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 567-78.
20. 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.
21. 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.
22. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. 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.
23. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx – ECOG-ACRIN cancer research group. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 490-7.
24. Chen AM, Felix C, Wang PC, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 803-11.
25. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 543-50.
26. Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1856-67.
27. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 127-36.
28. Petkar I, Bhide S, Newbold K, Harrington K, Nutting C. Dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy techniques in pharyngeal cancers: is anyone going to swallow it? *Clin Oncol* 2017 ; 29 : e110-8.
29. Moon DH, Moon SH, Wang K, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol* 2017 ; 72 : 98-103.
30. Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol* 2001 ; 61 : 287-97.
31. Kandula S, Zhu X, Garden AS, et al. Spot-scanning beam proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck malignancies: a treatment planning comparison. *Med Dosim* 2013 ; 38 : 390-4.
32. Lomax AJ, Goitein M, Adams J. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol* 2003 ; 66 : 11-8.
33. Taheri-Kadkhoda Z, Björk-Eriksson T, Nil S, et al. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiat Oncol* 2008 ; 3 : 4.
34. Steneker M, Lomax A, Schneider U. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2006 ; 80 : 263-7.
35. Stromberger C, Cozzi L, Budach V, et al. Unilateral and bilateral neck SIB for head and neck cancer patients: intensity-modulated proton therapy, tomotherapy, and RapidArc. *Strahlenther Onkol* 2016 ; 192 : 232-9.
36. Apinorasetkul O, Kirk M, Teo K, Swisher-McClure S, Lukens JN, Lin A. Pencil beam scanning proton therapy versus rotational arc radiation therapy: a treatment planning comparison for postoperative oropharyngeal cancer. *Med Dosim* 2017 ; 42 : 7-11.
37. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. *Evaluation of new technology in health care: in need of guidance for relevant evidence*. 2014.
38. Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN, et al. Clinical trial strategies to compare protons with photons. *Semin Radiat Oncol* 2018 ; 28 : 79-87.
39. Ramaekers BLT, Grutters JPC, Pijls-Johannesma M, Lambin P, Joore MA, Langendijk JA. Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 85 : 1282-8.
40. Rwigyema J-CM, Langendijk JA, Paul van der Laan H, Lukens JN, Swisher-McClure SD, Lin A. A model-based approach to predict short-term toxicity benefits with proton therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019.
41. Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW, et al. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 494-500.
42. Frank SJ, Cox JD, Gillin M, et al. Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ; 89 : 846-53.
43. Gunn GB, Blanchard P, Garden AS, et al. Clinical outcomes and patterns of disease recurrence after intensity modulated proton therapy for oropharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 95 : 360-7.
44. Russo AL, Adams JA, Weyman EA, et al. Long-term outcomes after proton beam therapy for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 95 : 368-76.
45. Beddok A, Feuvret L, Noel G, et al. Efficacy and toxicity of proton with photon radiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol* 2019 ; 1-3.
46. Sio TT, Lin H-K, Shi Q, et al. Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon radiation therapy for oropharyngeal cancer: first comparative results of patient-reported outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 95 : 1107-14.
47. Beitler JJ, Chera BS. Protons for oropharyngeal cancer have not yet justified their promise. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 95 : 1115-6.
48. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, et al. Proton beam irradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 95 : 386-95.

49. McDonald MW, Zolali-Meybodi O, Lehnert SJ, *et al.* Reirradiation of recurrent and second primary head and neck cancer with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 96 : 808-19.
50. Hayashi Y, Nakamura T, Mitsudo K, *et al.* Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017 ; 13 : e394-401.
51. 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.
52. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. *Estimation nationale incidence mortalité par cancer France 1980-2012 Partie 1 V2.* 2018. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>.
53. 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.
54. Burtness B, Harrington KJ, Greir R, *et al.* KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *OncologyPRO.* 2018. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/KEYNOTE-048-Phase-3-study-of-first-line-pembrolizumab-P-for-recurrent-metastatic-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-R-M-HNSCC>.
55. Haddad R, Argiris A. Study of nivolumab in combination with ipilimumab compared to the standard of care (Extreme study regimen) as first line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck – full text view. *ClinicalTrials.gov.* 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02741570>.
56. Ferris RL, Even C, Haddad R, *et al.* Phase III, randomized, open-label study of durvalumab (MED14736) monotherapy, or durvalumab + tremelimumab, versus standard of care (SoC), in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Eagle. *J Immunother Cancer* 2015 ; 3 (S2) : P150.
57. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, *et al.* KEYNOTE 040 (III): pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2019 ; 393 : 156-67.
58. Pfister D, Spencer S, Adelstein D, *et al.* *Head and neck cancers NCCN version 1.* 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
59. Machiels J-P, Haddad RI, Fayette J, *et al.* Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 583-94.
60. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, *et al.* Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2019 ; 107 : 142-52.
61. Siu LL, Even C, Mesia R, *et al.* Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1 – low/negative recurrent or metastatic HNSCC: the phase 2 CONDOR randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019 ; 5 : 195.
62. Newhauser WD, Zhang R. The physics of proton therapy. *Phys Med Biol* 2015 ; 60 : R155-209.