



**HAL**  
open science

# Paclitaxel-gemcitabine 3 semaines sur 4, dès la seconde ligne dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récidivants : étude rétrospective sur 25 cas

Emma Lachaier

## ► To cite this version:

Emma Lachaier. Paclitaxel-gemcitabine 3 semaines sur 4, dès la seconde ligne dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récidivants : étude rétrospective sur 25 cas. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01238901

**HAL Id: dumas-01238901**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01238901>**

Submitted on 4 Jan 2016

**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.

THESE D'ETAT POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

DES ONCOLOGIE OPTION ONCOLOGIE MEDICALE

N° 2015-134

**Emma LACHAIER**

**PACLITAXEL-GEMCITABINE 3 SEMAINES sur 4,  
DES LA 2<sup>nd</sup>e LIGNE DANS LES  
CARCINOMES EPIDERMOIDES DE LA TETE ET DU COU  
RECIDIVANTS :  
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 25 CAS**

*Directeur de Thèse et Président du jury* : **Professeur Bruno CHAUFFERT**

*Jury* : **Professeur Vladimir STRUNSKI**

**Professeur Sylvie TESTELIN**

**Professeur Claude KRZISCH**

**Docteur Céline BIHAN**

Soutenu le **vendredi 2 octobre 2015** à La Faculté de médecine d'Amiens

Université de Picardie Jules Vernes



**Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Oncologie médicale)

Responsable du service d'Oncologie médicale

Oncopôle

Cher Maître,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de m'avoir encadrée comme directeur de thèse.

Un grand merci pour votre enseignement pendant ces quelques années d'internat. Et pour les quelques années à venir...

Vous avez toujours été disponible pour vos internes, toujours été à notre écoute et partagé vos expériences avec nous.

Merci de m'avoir encouragée et très largement soutenue dans tout ce que j'ai entrepris jusqu'à présent dans le cadre de mon internat.

Vous le savez, l'écriture n'est pas mon point fort mais sachez que vous trouverez en ces quelques lignes l'expression de mon plus profond respect et de ma gratitude.

**Monsieur le Professeur Vladimir STRUNSKI**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Oto Rhino Laryngologie)

Chef du Service ORL et Chirurgie de la face et du cou

Pôle des 5 sens

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de participer à ce  
qui constitue une étape importante pour tout médecin.

Je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon  
profond respect.

**Madame le Professeur Sylvie TESTELIN**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie Maxillofaciale et Stomatologie)

Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en jugeant ma thèse.

Je vous remercie de votre disponibilité.

Veillez trouver en ces quelques mots, l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Claude KRZISCH**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cancérologie, radiothérapie)

Oncopôle

Cher Maître,

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour l'enseignement que vous nous avez apporté.

Veillez trouver en ces quelques lignes l'expression de ma plus sincère gratitude  
et de mon plus profond respect.

**Madame le Docteur Céline BIHAN**

Praticien Hospitalier

(Oncologie médicale)

Très chère Céline,

Merci de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour ta patience et pour avoir préparé chaque consultation avec moi.

Tu as toujours été disponible pour répondre à mes (très) nombreuses questions !

Ne t'inquiètes pas elles deviendront moins nombreuses...

Voici ces quelques lignes pour t'exprimer mon plus profond respect et ma gratitude.

## REMERCIEMENTS

**A mes parents et à ma sœur :** Merci pour tout ce que vous êtes et pour m'avoir permis de me construire. Merci d'avoir toujours été là,

**A mon mari et à mon fils** qui font mon bonheur chaque jour,

**A ma belle-famille** qui m'a accueillie chaleureusement. Vous avez toujours été et êtes toujours disponibles pour nous aider et nous faire plaisir alors un grand merci,

**A mes amis pondichériens** vous avez fait de ma vie indienne une expérience enrichissante et inoubliable,

**A Hind et Jean-Baptiste :** La P1 ce n'est pas rien et pourtant la passer avec vous a été un vrai plaisir,

**A mes amis de médecine : Marlotte, Ben, Camille, Pauline, Alison, Alexandra, Stéphanie, Florence, Sothea, Alex, Laurent :** J'ai passé pleins de bons moments avec vous et vous souhaite plein de bonheur dans vos vies respectives,

**A Aurore :** ma première amie picarde...

**A Elife :** ma binôme d'oncologie avec qui j'ai partagé tant de souvenirs et de soirées ! Tatie crocro le pirate t'attend de pied ferme et il a déjà un bon coup de croc,

**A Claire, Cédric, Issam, Jamal, Aude :** mes amis de l'internat de St Quentin, je vous souhaite plein de bonheur,

**A mes co-internes Vincent, Mathieu, Alexis (alias Torin) et Yassine, Sami, Malika, Magalie, Simon, Adrien F, Céline, Adrien W, Caroline, Amer, Mony, Pauline, Arnaud, Antonin, Estelle, Jessica, Anna, Laurène :** partager ces stages ont été un vrai plaisir !

**A quelques-uns de mes externes : Marion, Jérémy, Nathalie, Sarah, Sara, Anaïs :** Je vous souhaite de pouvoir réussir et d'avoir ce que vous voulez (pour certains c'est déjà le cas !) car vous le méritez ; vous ferez d'excellents médecins,

**A tout le personnel et aux médecins des services, dans lesquels je suis passée, et qui m'ont tant appris :** le B10, le B14, la radiothérapie au CHU, l'hématologie au CHU, l'hépto-gastro au CHU,

**Aux médecins et infirmières de l'UMSP** avec qui les échanges ont toujours été un vrai plaisir,

**Cher Maître, Coco et Christophe, à toute l'équipe du secteur de Biochimie Recherche :** merci de m'avoir accueillie et de m'avoir tout appris et soutenue durant ces mois parmi vous,

**A toute l'équipe soignante et paramédicale de l'hospitalisation HDJ d'oncologie au CHU :** travailler à vos côtés est un plaisir, vous êtes une équipe super,

**Au Dr Piprot** dont l'empathie et l'humanité sont un modèle pour moi,

**A Julie, Roxana** pour leur disponibilité et bonne humeur,

**A Virginie et Emilie,** des secrétaires hors paires !

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS</b> .....	10
<b>INTRODUCTION</b> .....	11
1. Généralités .....	11
2. Chimiothérapie de 1 <sup>ère</sup> ligne des CETC récidivants .....	11
3. CETC en rechute résistants aux sels de platine (2 <sup>nde</sup> ligne et au-delà) .....	12
4. Objectifs de l'étude.....	12
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	13
1. Sélection des dossiers. Critères d'inclusion .....	13
2. Traitement.....	13
3. Analyse statistique.....	14
<b>RESULTATS</b> .....	15
1. Patients .....	15
2. Traitements .....	17
3. Efficacité antitumorale.....	18
a. <i>Survie sans progression (SSP)</i> .....	18
b. <i>Survie globale (SG)</i> .....	19
c. <i>Réponse tumorale</i> .....	20
4. Tolérance.....	21
<b>DISCUSSION</b> .....	23
1. <i>Comparaison de notre étude avec des études ayant combiné paclitaxel et gemcitabine</i> .....	23
2. <i>Rappel des données de la littérature sur le méthotrexate</i> .....	25
3. <i>Analyse des données de SSP et SG dans les CETC récidivants pour d'autres chimiothérapies ou thérapies ciblées</i> .....	26
<b>CONCLUSION</b> .....	31
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	33
<b>ANNEXE</b> .....	37
<b>ABSTRACT</b> .....	39
<b>RESUME</b> .....	40

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

5FU : 5 Fluoro-uracile

ARC : Association radio-chimiothérapie

CETC : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

G-CSF : Granocyte colony-stimulating factor

HPV : Human papilloma virus

IV : Intraveineux

MTX : Méthotrexate

OH : Alcool

PG : Paclitaxel-gemcitabine

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

# INTRODUCTION

## 1. Généralités

Les carcinomes épidermoïdes représentent la majorité des cancers de la tête et du cou. Le traitement initial des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC) est homogène et standardisé. Il repose sur la chirurgie et sur la radiothérapie, plus ou moins associée à de la chimiothérapie à base de sels de platine. Les récurrences loco-régionales et/ou métastatiques sont fréquentes. La médiane de survie d'un CETC en récurrence locale et/ou métastatique est inférieure à un an [1]. La prise en charge à ce stade repose essentiellement sur la chimiothérapie. Les médicaments les plus actifs sont les sels de platine, les taxanes, le 5-fluoro-uracile (5FU), le méthotrexate et le cétuximab. Le choix des schémas n'est pas standardisé et la prise en charge des CETC reste complexe avec des résultats insatisfaisants.

## 2. Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne des CETC récidivants

Dès les années 1980s, un schéma à base de sels de platine et de 5FU [2,3] a montré sa supériorité en 1<sup>ère</sup> ligne de rechute loco-régionale/métastatique par rapport au méthotrexate qui était la référence historique dans les CETC.

Il a fallu le protocole EXTREME [4] pour définir un nouveau standard. Ce schéma repose sur un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé au 5FU et au cétuximab. Il apporte un bénéfice, en termes de survie sans progression (5,6 mois) et de survie globale (10,1 mois). L'étude du GORTEC [5] a évalué le protocole TPEx (Docétaxel, Cisplatine, Cétuximab) qui donne des résultats comparables avec une moindre toxicité en phase II.

La comparaison entre les schémas EXTREME et TPEx est en cours d'évaluation dans une étude randomisée de phase III du GORTEC à laquelle participent les services d'oncologie médicale et de radiothérapie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens. Ces deux schémas sont lourds en termes de toxicité et ne s'adressent qu'à des patients en bon état général (OMS ≤ 2).

Les schémas de 1<sup>ère</sup> ligne utilisent les médicaments les plus actifs, dont les sels de platine.

### **3. CETC en rechute résistants aux sels de platine (2<sup>nd</sup>e ligne et au-delà)**

De nombreuses options ont été évaluées [6]. Il n'existe à ce jour aucune recommandation standard sur la chimiothérapie en 2<sup>nd</sup>e ligne. Celle-ci est donc laissée à l'appréciation du prescripteur en fonction de l'état général du patient, du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et de la pratique du centre. On peut recourir à une monochimiothérapie avec du cétuximab [7], aux taxanes [8,9], à la capécitabine [10] ou au classique méthotrexate.

Des combinaisons sont également possibles notamment avec un taxane et du cétuximab [11-13] quand ces médicaments n'ont pas déjà été utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne.

La gemcitabine a été évaluée dans les CETC [14]. La gemcitabine est un anti-métabolite, analogue de la désoxycytidine. Elle a une autorisation de mise sur le marché pour les cancers bronchiques non à petites cellules, les cancers du sein, de la vessie et du pancréas. La gemcitabine n'est pas utilisée en monothérapie dans les CETC en rechute mais son association avec le paclitaxel semble une voie intéressante.

Dès les années 1990s, des études de phase I et II [15-17] ont évalué le protocole paclitaxel-gemcitabine sur des CETC. Une étude grecque [18] comparait le protocole paclitaxel-gemcitabine et la doxorubine pegylée (Caelyx®) en 1<sup>ère</sup> ligne dans les CETC en rechute. Le paclitaxel était administré à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines et la gemcitabine à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 [18]. Ce protocole semblait actif mais il n'a pas été comparé à la drogue de référence le méthotrexate. Des schémas hebdomadaires paclitaxel-gemcitabine ont été développés pour le cancer du sein [19] et le cancer bronchique non à petites cellules [20,21]. Cette combinaison est globalement bien tolérée.

### **4. Objectifs de l'étude**

En l'absence de standard en 2<sup>nd</sup>e ligne métastatique dans les CETC, nous avons traité depuis 2011 les patients du service par le schéma de Rau [19] mis au point dans les cancers du sein. L'objectif de ce travail était d'évaluer cette attitude thérapeutique. Cette étude rétrospective mesure la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Elle évalue la toxicité de l'association paclitaxel-gemcitabine en hebdomadaire dans le traitement des CETC en rechute loco-régionale et/ou métastatique.

# MATERIEL ET METHODES

## 1. Sélection des dossiers. Critères d'inclusion.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre mai 2011 et mai 2015 sur les patients pris en charge par les services d'Oncologie Médicale et de Radiothérapie du CHU d'Amiens pour un CETC récidivant localement ou métastatique.

Les patients ont été répertoriés par le logiciel de prescription de chimiothérapie : Chimioproduction®, schéma N° 1725 : ORL Paclitaxel-gemcitabine.

Les patients devaient avoir reçu au préalable une chimiothérapie utilisant au moins un sel de platine et être considérés comme résistants ou intolérants aux platines.

Ils devaient avoir reçu au moins une injection du schéma paclitaxel-gemcitabine hebdomadaire pour être inclus dans l'analyse.

La chimiothérapie avait été proposée à titre compassionnel, sachant que ce schéma a une tolérance acceptable dans le cancer du sein [19]. Les patients ont été informés de son caractère investigationnel en l'absence d'autres standards.

Pour les patients encore en vie au moment de l'étude, la date de point a été définie au 30 juillet 2015.

## 2. Traitement

Le paclitaxel a été injecté au J1-J8-J15 à une dose de 80 mg/m<sup>2</sup> en 60 minutes. La gemcitabine a été injectée à J1-J8-J15 à une dose de 800 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes. Un cycle complet comprenait 3 injections hebdomadaires. Un nouveau cycle débutait à J28, soit un traitement réalisé 3 semaines sur 4 (une cure par mois). Le traitement se déroulait en hôpital de jour, si l'état du patient le permettait. Les produits étaient injectés dans une chambre implantable.

Les patients recevaient des prémédications : l'une à visée anti-émétique par ondansétron et l'autre à visée anti-allergique par polaramine 5 mg IV, ranitidine 50 mg IV et dexaméthasone 20 mg IV.

En cas de toxicité hématologique, les patients bénéficiaient d'injections de G-CSF et/ou d'érythropoïétine.

### **3. Analyse statistique**

La survie sans progression a été définie à partir du 1<sup>er</sup> jour d'administration du protocole jusqu'à la date de progression clinique ou radiologique.

Pour les patients en cours de traitement au moment de l'analyse, la date de censure a été fixée au 30 juillet 2015.

La survie globale a été calculée du 1<sup>er</sup> jour d'administration du protocole jusqu'au décès ou jusqu'à la date de point du 30 juillet 2015 pour les patients encore vivants.

Les courbes de survie selon Kaplan-Meier ont été obtenues grâce à un logiciel en ligne gratuit ([https://statcom.dk/K-M\\_plot.php](https://statcom.dk/K-M_plot.php)) en « censurant » les données des patients encore en traitement ou encore vivants.

La toxicité a été évaluée selon les grades de la classification NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 (<http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronicapplications/docs/ctcae4withlayterms.pdf>)).

# RESULTATS

## 1. Patients

Trente-deux patients ont été répertoriés par le logiciel Chimioproduction®. Ils ont reçu le schéma paclitaxel-gemcitabine hebdomadaire pour des néoplasies des voies aéro-digestives supérieures entre mai 2011 et mai 2015. Sur ces 32 patients, 7 ont été exclus (Figure 1) :

- 2 du fait de l'histologie (2 adénocarcinomes de l'éthmoïde),
- 2 ont été traités avec du cétuximab en association
- 3 n'ont reçu aucune des injections programmées de paclitaxel-gemcitabine.

Au total 25 dossiers ont été analysés en intention de traiter. Parmi eux, 3 étaient métastatiques d'emblée ; 22 présentaient une rechute après un traitement locorégional (Figure 1 et Tableau 1). Les rechutes pouvaient être loco-régionales, métastatiques ou mixtes. La majorité des patients avaient des rechutes loco-régionales et métastatiques (8 patients) (Figure 1). Neuf ont eu des rechutes loco-régionales uniquement et 5 des rechutes uniquement métastatiques.

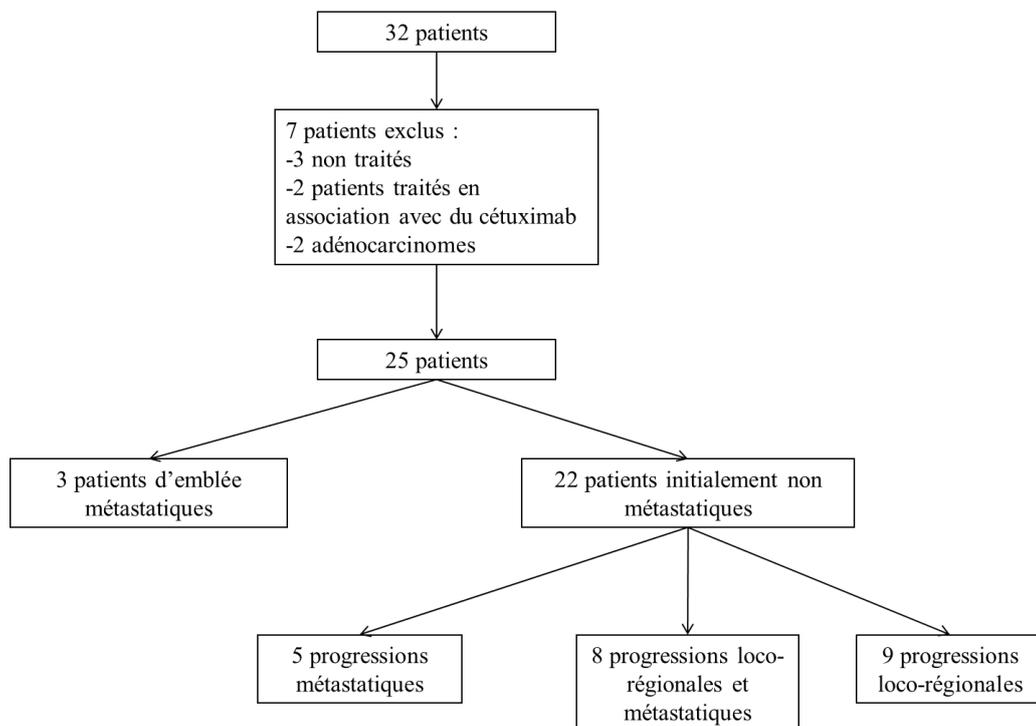


Figure 1 : Répartition des patients inclus

Sexe	Localisation	Histologie	TNM	P16	FDR		Progressions	
					OH	Tabac	LR	M
H	Margelle	CE	T2N2bM0	ND	*	*		*
H	Hypopharynx	CE	T3N2bM0	ND	*	*		*
H	Cervical	CE	ND	ND			*	
H	Sinus piriforme	CE	T4N2bM0	ND	*		*	*
F	Gencive	CE	T2N2bM0	ND			*	
H	Comissure intermaxillaire	CE	T4N2bM1	ND	*	*	*	*
H	Sinus piriforme	CE	T3N1M0	ND			*	*
H	Langue	CE	T4N1M0	ND		*	*	
H	Amygdale	CE	T4N3M0	ND	*	*	*	
H	Sinus piriforme	CE	T4N3M1	ND		*	*	*
H	Langue	CE	ND	ND		*	*	
H	Langue	CE	T4N2M0	ND	*	*	*	
H	Gingivo-mandibulaire	CE	T4N2cM0	ND	*	*	*	*
H	Langue	CE	T4N0M0	ND	*	*	*	
H	Sinus piriforme	CE	T3N3M0	ND	*		*	
H	Palais	CE	T2N1M0	ND		*	*	*
H	Larynx	CE	T3N1M0	ND	*	*	*	*
H	Amygdale	CE	T4aN2cM1	-	*	*	*	*
H	Amygdale	CE	T2N2bM0	ND	*	*	*	
H	Sinus piriforme	CE	T2N3M0	ND	*	*	*	*
H	Pelviglossomandibulaire	CE	T4N2bM0	ND	*	*		*
H	Trigone rétromolaire	CE	T4aN1M0	ND	*	*	*	*
H	Sinus piriforme	CE	pT1N2bM0	ND		*		*
F	Amygdale	CE	T2N2bM0	+		*		*
H	Amygdale	CE	T4N3M0	ND	*	*	*	*

*Tableau 1 : Caractéristiques des patients. Sur les 25 patients, 2 sont des femmes (F) et 23 des hommes (H). Tous les patients étaient porteurs de carcinomes épidermoïdes (CE). La classification TNM est celle de l'OMS 2005 [22]. Elle correspond à la classification initiale des tumeurs. Pour 2 patients, la classification TNM n'est pas disponible car ils ont été traités dans d'autres centres. Un patient est p16+. L'abréviation ND correspond à un statut « Non Déterminé ». FDR : Facteurs de risque. OH : alcool. LR : Loco-régionale. M : métastatique.*

L'âge moyen au moment de l'inclusion dans le protocole paclitaxel-gemcitabine était de 59,8 ans avec une médiane de 58 ans. La majorité des patients était des hommes (23/25) et

avait un statut p16 inconnu. Une seule patiente avait une infection à Human Papilloma Virus (HPV) avec un marquage histologique de la protéine pour p16. Un seul patient était connu comme négatif.

## 2. Traitements

En moyenne, 3,7 cycles ont été administrés avec une médiane de 2 cycles. L'étalement allait de 0,3 cycle, soit 1 seule injection, à 20 cycles pour le meilleur répondeur.

Le protocole paclitaxel-gemcitabine a été délivré en 2<sup>nd</sup>e ligne (12 patients), en 3<sup>ème</sup> ligne (11 patients), en 4<sup>ème</sup> ligne (1 patient) ou en 6<sup>ème</sup> ligne (1 patient). Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur à base de sels de platine. Le tableau 2 récapitule les différentes lignes de traitement reçus par chacun des patients.

Traitement	PG en 2 <sup>nd</sup> e ligne	PG en 3 <sup>ème</sup> ligne	PG en 4 <sup>ème</sup> ligne	PG en 6 <sup>ème</sup> ligne
Chirurgie			1/3	
ARC Cisplatine	1/12	4/22	1/3	
TPEX	5/12	4/22		
Platine-5Fu- Cétuximab	6/12 (2 chocs)	7/22	1/3	1/5
Cétuximab		1/22		1/5
Masatinib- Irinotécan		2/22		1/5
Masatinib- Gemcitabine		1/22		
Carbo- Paclitaxel- Cétuximab		2/22		
PG- Cétuximab		1/22		
Cétuximab- Docétaxel				1/5
Navelbine				1/5

*Tableau 2 : Récapitulatif des différents traitements reçus avant le schéma paclitaxel-gemcitabine (PG). Le nombre de patients ayant reçu ce traitement est exprimé sur celui du nombre de traitements totaux comprenant toutes les lignes en rechute. Par exemple, 22 traitements délivrés avant PG pour les 11 patients en 3<sup>ème</sup> ligne (2 lignes x11 patients). ARC : association radio-chimiothérapie. TPEX : cisplatine-docétaxel-cétuximab.*

### 3. Efficacité antitumorale

Sur les 25 patients étudiés, 19 étaient décédés à la date de point du 30 juillet 2015. Six étaient encore vivants, dont 4 étaient encore en cours de traitement.

#### a. *Survie sans progression (SSP)*

La médiane de survie sans progression était de 2,4 mois, allant de 0,3 mois à 16,2 mois. Le taux de contrôle à 3 mois était de 44%, de 15,8% à 6 mois et de 7,9% à 1 an.

Quatre patients ont été considérés comme longs répondeurs ( $SSP \geq 6$  mois). La réponse la plus longue a été observée chez la patiente qui avait des localisations pulmonaires d'une tumeur HPV /p16+.

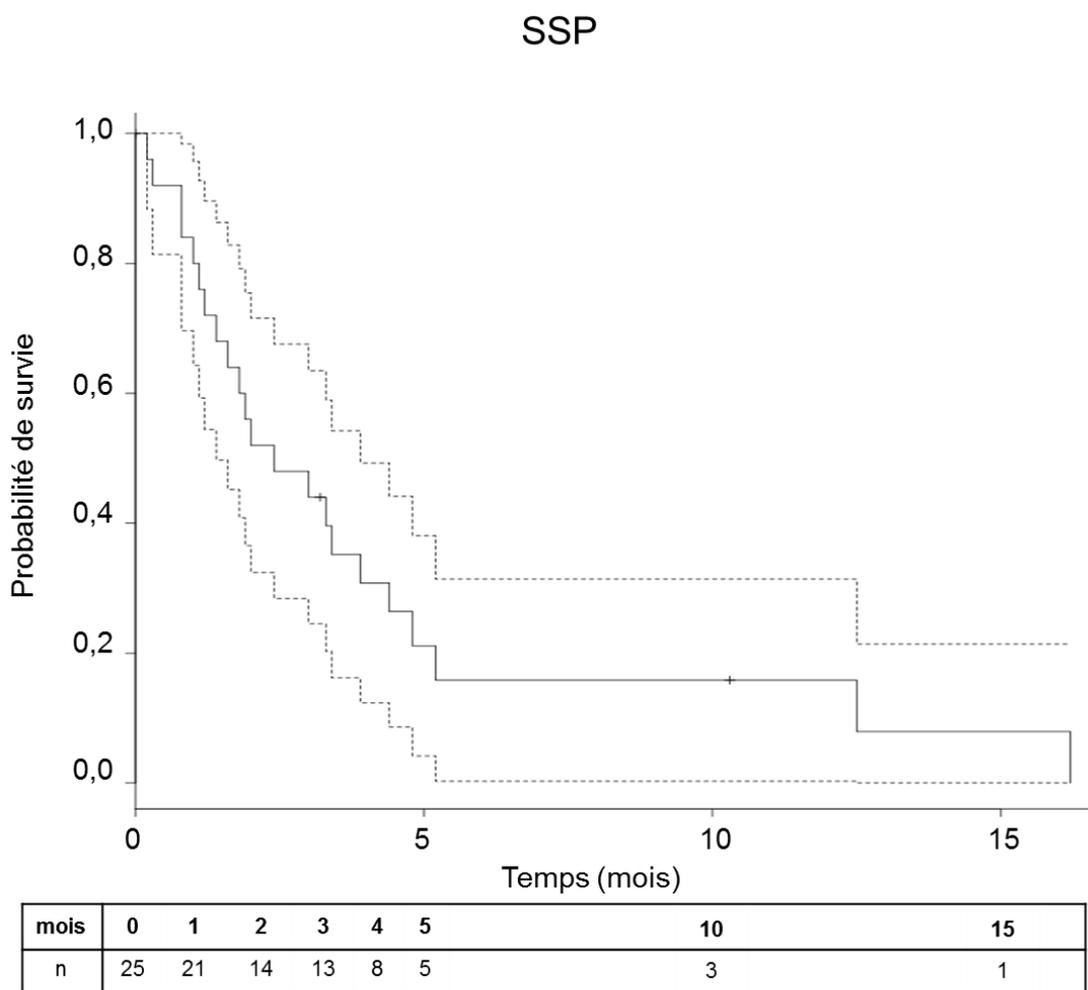
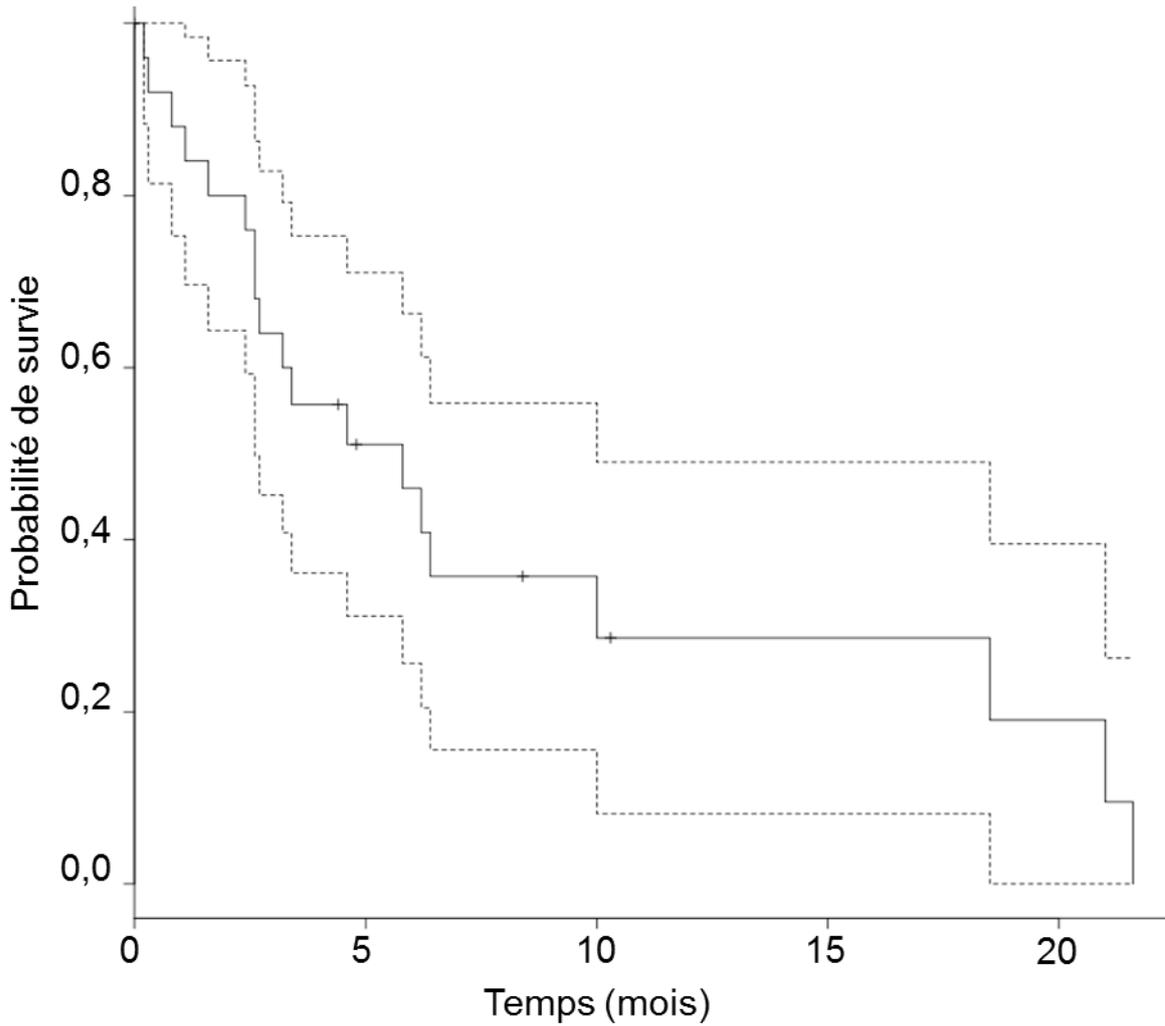


Figure 2 : *Survie sans progression*. 3 patients ont été censurés car en vie sans progression à la date de point. En pointillés, est représenté l'intervalle de confiance à 95%.

**b. Survie globale (SG)**

La médiane de la survie globale était de 4,7 mois avec des extrêmes allant de 0,2 à 21,6 mois. La survie globale à 3 mois était de 64%, de 46% à 6 mois et de 28,6% à 1 an.

## SURVIE GLOBALE



mois	0	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
n	25	20	12	8	5	5	5	5	3

*Figure 3 : Survie globale. Six patients ont été censurés car toujours en vie à la date du 30 juillet 2015. En pointillés, est représenté l'intervalle de confiance à 95%.*

### *c. Réponse tumorale*

Seuls les patients ayant reçu au moins un cycle complet, soit 22 patients sur les 25, ont été pris en compte pour l'évaluation du taux de réponse.

Les patients ayant reçu moins de 2 cures n'ont pas bénéficié d'une imagerie d'évaluation car l'arrêt a fait suite à une progression clinique évidente.

Il n'y a eu aucune réponse complète. Il y a eu 1 réponse complète locale chez un patient métastatique mais avec une stabilité sur les localisations secondaires. Il a donc été classé en réponse partielle.

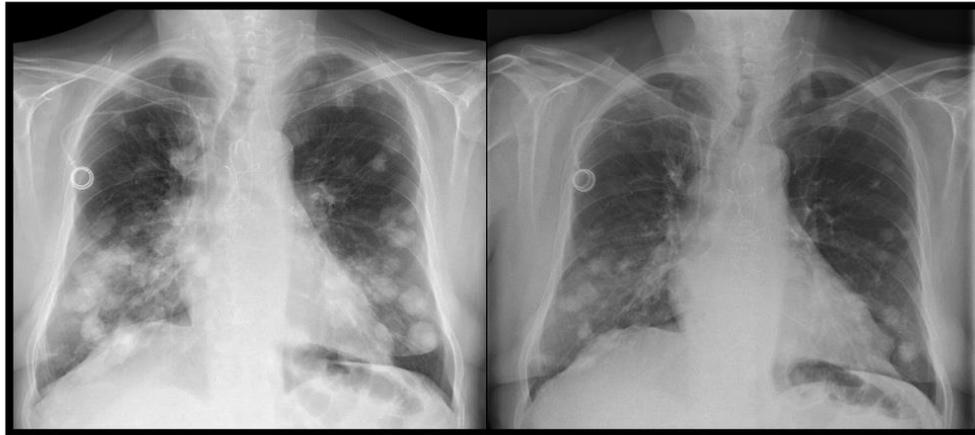
Quatre patients sur les 22, soit 18,2% ont bénéficié d'une réponse partielle (Tableau 3 et Figure 4) et 7 patients sur 22 d'une stabilité soit 31,8%. Onze patients sur les 22 ont progressé soit 50% (Tableau 3).

<b>Réponse complète</b>	<b>Réponse partielle</b>	<b>Stabilité</b>	<b>Progression</b>
<b>0 %</b>	18.2 %	31.8 %	50 %

*Tableau 3 : Taux de réponse au protocole paclitaxel-gemcitabine*

Sur les patients toujours en vie à la fin de l'étude, 2 étaient en réponse partielle (1 patient sur les localisations métastatiques et 1 avec une réponse locale), 3 patients étaient stables, 1 a progressé sous paclitaxel-gemcitabine.

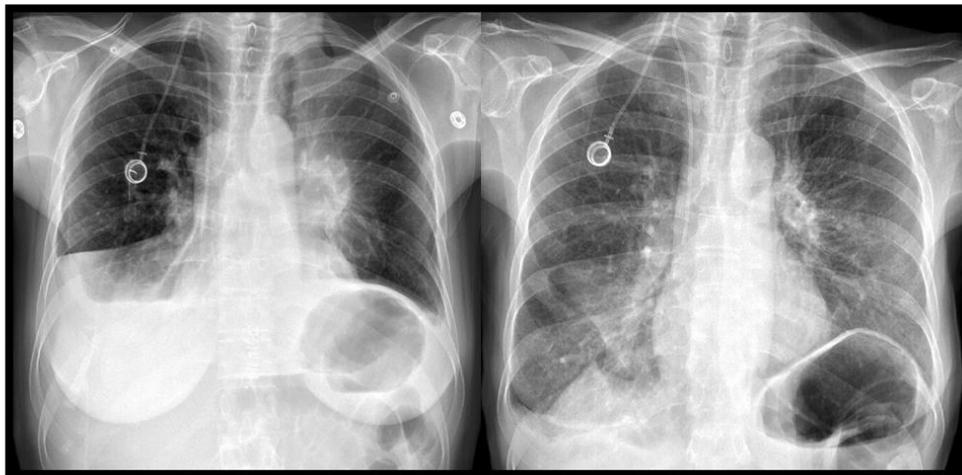
A.



Avant

Après 2 mois de traitement  
soit 2 cures

B.



Avant

Après 3 mois de traitement  
soit 3 cures

*Figure 4 : Exemple de 2 réponses partielles : pulmonaire (patient A), pleurale (patient B) sous paclitaxel-gemcitabine.*

#### 4. Tolérance

Le protocole a été bien toléré dans l'ensemble.

**La toxicité hématologique** la plus fréquente a été l'anémie (Tableau 4). Elle a pu nécessiter la prescription d'une érythropoïétine et /ou de transfusions. L'anémie a été dans l'ensemble bien tolérée.

La thrombopénie, que l'on aurait pu craindre considérant les chimiothérapies antérieures reçues et l'utilisation de gemcitabine, n'a pas été fréquente et n'a pas souvent entraîné de décalage de cures.

La toxicité hématologique qui a entraîné le plus de décalage de cures était la neutropénie. Dans la majeure partie des cas, la neutropénie a été secondairement bien contrôlée par des facteurs de croissance granulocytaire. Aucune neutropénie fébrile n'est survenue.

	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie
Grade 1	16%	0%	28%
Grade 2	32%	12%	4%
Grade 3	8%	12%	0%
Grade 4	0%	0%	0%

*Tableau 4 : Toxicités hématologiques. Les grades sont détaillés dans l'annexe.*

**Parmi les toxicités non hématologiques**, l'asthénie a été la plus souvent rapportée (Tableau 5).

Les complications infectieuses ont souvent été liées à des surinfections bronchiques chez ces patients le plus souvent atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. Les autres infections préoccupantes ont été celles de chambre implantable.

La neurotoxicité a été faible même chez les patients ayant reçu de nombreux cycles de paclitaxel.

	Asthénie	Fièvre	Infection	Neurologique	Nausée	Diarrhée	Constipation	Mucite
<b>Grade 1</b>	24%	4%	12%	8%	12%	8%	8%	8%
<b>Grade 2</b>	12%	0%	8%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Grade 3</b>	8%	0%	4%	4%	0%	0%	0%	0%
<b>Grade 4</b>	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

*Tableau 5 : Toxicités non hématologiques. Les grades sont détaillés dans l'annexe.*

Sur le plan hépatique, il y a eu une augmentation des phosphatases alcalines de grade 1 (cf. Annexe) pour 1 patient. Il a été observé une augmentation des transaminases de grade 1 (cf. Annexe) pour 1 patient et de grade 2 pour 1 patient, non expliquée par une évolutivité tumorale hépatique.

Au total, le protocole paclitaxel-gemcitabine a globalement été bien toléré, avec une toxicité hématologique prédominante mais bien contrôlée par des soins de support adaptés et une attention particulière portée à l'anémie.

## DISCUSSION

Le traitement des CETC en rechute loco-régionale et/ou métastatique reste un défi thérapeutique. Il n'y a pas de guérison possible si un geste curatif loco-régional (chirurgie et/ou radiothérapie) n'est pas réalisable. L'attitude est bien définie en 1<sup>ère</sup> ligne avec les schémas platine-5FU-cétuximab (EXTREME) ou cisplatine-docétaxel-cétuximab (TPEX) qui sont actuellement comparés dans une étude de phase III du GORTEC.

Par contre, il n'y a, aujourd'hui, aucune recommandation pour le traitement de 2<sup>nde</sup> ligne : monothérapie, bithérapie? Cette question est d'autant plus complexe qu'actuellement peu de médicaments ont montré un réel bénéfice dans la prise en charge des CETC en rechute et que ces médicaments (dont les platines et le cétuximab) sont incorporés aux schémas de 1<sup>ère</sup> ligne. L'objectif de notre étude rétrospective était de savoir si l'on peut retenir le protocole paclitaxel-gemcitabine, 3 semaines/4, à la dose respective de 80 mg/m<sup>2</sup> et 800 mg/m<sup>2</sup>, comme une option thérapeutique valable à ce stade.

### ***1. Comparaison de notre étude avec des études ayant combiné paclitaxel et gemcitabine***

Trois autres études [18, 23, 24] ont évalué l'association de paclitaxel et de gemcitabine dans les CETC récidivants ou métastatiques (Tableau 6).

La première est l'étude grecque de Fountzillas *et al* en 2006 [18] qui compare le schéma paclitaxel toutes les 3 semaines avec de la gemcitabine à J1-J8 versus un schéma comprenant du paclitaxel toutes les 3 semaines avec de la doxorubicine pégylée (Caelyx®). 166 patients ont été inclus en 1<sup>ère</sup> ligne. Les patients de cette étude étaient tous métastatiques avec un performans status de 0 ou 1. La SSP était de 4,4 mois pour le schéma paclitaxel-gemcitabine et la SG de 8,6 mois. Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les 2 bras ce qui en termes de coût de traitement favorise le protocole paclitaxel-gemcitabine. Les chiffres de notre étude (SSP 2,4 mois ; SG 4,7 mois) sont moins bons mais les populations ne sont pas comparables. Notre étude compassionnelle s'adressait à tous les patients quels qu'aient été la ligne et l'état général contrairement à celle de Fountzillas [18] où les patients étaient en première ligne et sélectionnés par un bon état général.

La seconde étude, européenne et prospective en 2014 [23], évaluait paclitaxel-gemcitabine tous les 15 jours en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez 57 patients. La SSP médiane était de 4 mois et la SG médiane de 8 mois (Tableau 6). Les résultats semblent supérieurs à ceux

de notre étude mais le schéma était délivré en 1<sup>ère</sup> ligne uniquement. 20% des patients ont présenté une toxicité hématologique de grade 3-4 ce qui est plus que dans notre étude alors que nos patients avaient déjà reçu au moins 1 ligne de chimiothérapie au préalable.

La troisième étude prospective, saoudienne, de 2015 [24], évaluait le protocole paclitaxel-gemcitabine tous les 15 jours chez 55 patients. A la différence de l'étude précédente, il s'agissait de patients en 2<sup>nde</sup> ligne uniquement. Les résultats obtenus en termes de SSP et de SG sont proches de ceux de notre étude. La médiane de SSP était de 3,6 mois et la médiane de SG de 6,3 mois (Tableau 6). A noter que plus de la moitié des patients de notre étude étaient en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus.

Auteurs	Effectif	Protocole	Ligne	SSP (mois)	Taux de contrôle			SG (mois)
					3 mois	6 mois	12 mois	
<b>Fountzilias et al, 2006 [18]</b>	166 dont 85 traités	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , J1 Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> , J1-8 Reprise J 21	1 <sup>ère</sup>	2,95	55%	30,5%	11,1%	8,6
<b>Malhotra et al, 2014 [23]</b>	57	Paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> J1 Gemcitabine 3000 mg/m <sup>2</sup> , J1-15 Reprise J 28	1 <sup>ère</sup>	4	62%	39%	12%	8
<b>Sukari et al, 2015 [24]</b>	51	Paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> J1 Gemcitabine 3000 mg/m <sup>2</sup> , J1-15 Reprise J28	2 <sup>nde</sup>	3,6	68%	24%	0%	6,3
<b>Notre étude</b>	25	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> Gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> J1-8-15 Reprise J 28	≥2 <sup>nde</sup>	2,4	44%	15,8%	7,9%	4,7

*Tableau 6 : Mise en parallèle des études utilisant paclitaxel-gemcitabine pour les CETC récidivants ou métastatiques. Les taux de contrôle à 3 mois, 6 mois et un an ont été calculés d'après les courbes de SSP lorsque ceux-ci n'étaient pas indiqués dans l'article.*

## **2. Rappel des données de la littérature sur le méthotrexate**

Le méthotrexate reste la référence historique des études comparatives pour les CETC récidivants depuis la publication de De Conti RC *et al* en 1981 [25] (Tableau 7). Cette étude prospective a validé l'utilisation du méthotrexate hebdomadaire dans les CETC stade III et IV. La SSP était alors de 3,51 mois avec une SG à 5,13 mois en 1<sup>ère</sup> ligne.

Des études plus récentes [25-28] (Tableau 7) ont utilisé le bras méthotrexate comme groupe contrôle. Ces dernières nous permettent d'avoir des données plus récentes en termes de survie puisqu'elles tiennent compte des progrès réalisés dans les soins de support qui participent aussi à l'amélioration de la survie globale.

Les SSP en 1<sup>ère</sup> ligne varient de 1,5 à 3,57 mois. En 2<sup>nde</sup> ligne, seule l'étude de Machiels *et al* de 2015 [28] est exploitable avec une SSP à 1,7 mois. Les résultats de notre étude sont du même ordre.

En termes de survie globale, les chiffres sont variables d'une étude à l'autre allant de 3,9 à 5,7 mois en 1<sup>ère</sup> ligne et à environ 6 mois en 2<sup>nde</sup> ligne. Ces résultats semblent un peu supérieurs à ceux de notre étude même si nous ne pouvons en aucun cas les considérer comme significativement différents.

Seule une étude prospective randomisée paclitaxel-gemcitabine hebdomadaire versus méthotrexate hebdomadaire permettrait de savoir si ce schéma fait mieux que le standard historique.

Auteurs	Effectif	Protocole	Ligne	SSP (mois)	Taux de contrôle			SG (mois)
					3 mois	6 mois	12 mois	
<b>DeConti et al, 1981</b> [25]	259 dont 81	MTX 40 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire jusqu'à 60 mg/m <sup>2</sup>	1 <sup>ère</sup>	3,51	60%	ND	ND	5,13
	80	MTX 240 mg/m <sup>2</sup> tous les 14j + Leucoverin 25mg x8 =ML		1,41	26%	ND	ND	4,43
	76	ML + Cyclophosphamide 0,5 mg/m <sup>2</sup> + Cytosine arabinoside 300 mg/m <sup>2</sup>		1,63	22%	ND	ND	3,27
<b>Guardiola et al, 2004</b> [26]	57 dont 20 traités	MTX 40 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire	1 <sup>ère</sup>	1,5	ND	ND	ND	3,9
<b>Stewart et al, 2009</b> [27]	486 dont 161 traités Par MTX	MTX 40 mg/m <sup>2</sup> jusqu'à 60 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire	2 <sup>ème</sup>	ND	ND	ND	ND	6,7
<b>Machiels et al, 2015</b> [28]	483 dont 161 traités par MTX	MTX 40 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire	2 <sup>nde</sup>	1,7	22,9%	7,1%	0%	6
<b>Notre étude</b>	25	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> +Gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> J1-8-15 Reprise J28	≥2 <sup>nde</sup>	2,4	44%	15,8%	7,9%	4,7

Tableau 7 : Mise en parallèle de notre étude avec celles utilisant le méthotrexate (MTX) pour les CETC récidivants ou métastatiques. Les taux de contrôle à 3 mois, 6 mois et 1 an ont été calculés d'après les courbes de SSP lorsque ceux-ci n'étaient pas indiqués dans l'article. ND : non disponible.

### 3. Analyse des données de SSP et SG dans les CETC récidivants pour d'autres chimiothérapies ou thérapies ciblées

De nombreuses autres molécules [10, 11, 18, 26, 29, 30] ont été évaluées dans les CETC en rechute (Tableau 8 et 9) mais aucune ne s'est imposée en 2<sup>nde</sup> ligne de manière standardisée.

Auteurs	Effectif	Protocole	Ligne	SSP	Taux de contrôle			SG
					3 mois	6 mois	12 mois	
<b>Degardin et al, 1998 [29]</b>	63	Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire	1 <sup>ère</sup>	3	50%	20%	10%	7,5
<b>Pivot et al, 2001 [30]</b>	34	Pémetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> J1=J21	1 <sup>ère</sup>	3,9	74%	28%	19%	6,4
<b>Guardiola et al, 2004 [26]</b>	57 dont 37 traités	Docétaxel 40mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire	1 <sup>ère</sup>	1,97	ND	ND	ND	3,7
<b>Fountzilas et al, 2006 [18]</b>	166 dont 85 traités	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> J1=J21 + Doxorubicine pégylée (Caelyx®) 40 mg/m <sup>2</sup> J1=J28	1 <sup>ère</sup>	3,84	72,2%	52,78%	16,7%	11,05
<b>Martinez-Trufero et al, 2010 [10]</b>	40	Capécitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> x2/j 14j/21j	1 <sup>ère</sup> - 2 <sup>nde</sup>	4,8	66,2%	41%	20%	7,3
<b>Hitt et al, 2012 [11]</b>	46	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire Cetuximab 400/250 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire	1 <sup>ère</sup>	4,2	63,3%	35%	11,7%	8,1
<b>Notre étude</b>	25	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> + Gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> J1-8-15 Reprise J28	≥ 2 <sup>nde</sup>	2,4	44%	15,8%	7,9%	4,7

Tableau 8 : Etudes prospectives évaluant la chimiothérapie dans les CETC en rechute. Les médicaments évalués en combinaison aux sels de platine n'ont pas été pris en considération. Les taux de contrôle de la maladie à 3, 6 et 12 mois sont déduits des courbes de SSP. ND : données non disponibles.

Depuis le positionnement du cétuximab dans la prise en charge des CETC en rechute [7], d'autres thérapies ciblées ont été évaluées [27, 28, 31-33] (Tableau 9).

En fin de compte, peu de molécules ont été comparées directement au méthotrexate dans la littérature. Seuls le docétaxel, le géfitinib et l'afatinib ont été évalués dans des études randomisées versus le méthotrexate.

Auteurs	Effectif	Protocole	Ligne	SSP	Taux de contrôle			SG
					3 mois	6 mois	12 mois	
<b>Vermorken et al, 2007 [7]</b>	103	Cétuximab 400/250mg/m <sup>2</sup> si échec combinaison avec un platine	2 <sup>nde</sup>	2,3	40%	15%	ND	5,9
<b>Stewart et al, 2009 [27]</b>	486 dont 322 traités Par géfitinib	161 traités par géfitinib 250 mg/j+	2 <sup>ème</sup>	ND	ND	ND	ND	5,6
		161 traités par géfitinib 500 mg/j						6
<b>Machiels et al, 2015 [28]</b>	483 dont 322 traités par Afatinib	Afatinib 40 mg/j	2 <sup>nde</sup>	2,6	32,86%	11,43%	4,28%	6,8
<b>Grünwald et al, 2015 [31]</b>	40	Temsirolimus 25 mg hebdomadaire	≥ 2 <sup>nde</sup>	1,9	39%	17,5%	7,5%	5,1
<b>Kim et al, 2015 [32]</b>	48	Dacomitinib 45 mg/j	2 <sup>nde</sup>	3,9	ND	ND	ND	6,6
<b>Massarelli et al, 2015 [33]</b>	35	Évérolimus 5 mg/j + Erlotinib 150 mg/j	2 <sup>nde</sup>	2,8	ND	ND	ND	10,25
<b>Notre étude</b>	25	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> +Gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> J1-8-15 Reprise J28	≥ 2 <sup>nde</sup>	2,4	44%	15,8%	7,9%	4,7

Tableau 9 : Panel d'études prospectives dans la littérature évaluant des thérapies ciblées dans les CETC en rechute. Les taux de contrôle à 3, 6 et 12 mois sont tirés des courbes de SSP disponibles dans les articles. ND : données non disponibles.

Le docétaxel [26] n'était pas significativement différent en termes de SSP (1,97 mois et 1,5 mois pour le docétaxel et le méthotrexate respectivement) et de SG (3,7 mois avec le docétaxel et 3,9 mois avec le méthotrexate) comparé au méthotrexate (Tableau 7 et 8). La seule différence était un meilleur taux de réponse avec le docétaxel de 27 % versus 15 %. Néanmoins les toxicités de grade 3-4 étaient supérieures avec le docétaxel.

Le géfitinib [27] (Tableau 7 et 9) n'a pas offert de bénéfice en termes de survie versus le méthotrexate, quelle que soit la dose de géfitinib. Le risque hémorragique était plus important sous géfitinib. Par ailleurs, le coût du traitement est très supérieur avec le géfitinib.

L'afatinib [28] a montré une amélioration de la SSP (Tableau 7 et 9) d'1 mois qui est de 2,6 versus 1,7 mois pour l'afatinib et le méthotrexate respectivement. Il n'y a aucune différence significative en termes de survie globale entre les deux groupes. Il n'y avait par ailleurs pas de différence significative en terme d'amélioration du performans status et de la douleur lorsque l'analyse était faite en intention de traitement.

D'autres molécules étudiées dans des études randomisées (capécitabine [10], vinorelbine [29], pémétréxed [30], doxorubicine pégylée [18], temsirolimus [31], dacomitinib [32], évérolimus [33]) sont décrites dans les tableaux 8 et 9. Aucune n'a été directement comparée au méthotrexate. L'afatinib est donc pour l'instant la seule molécule qui a montré une amélioration de la survie sans progression mais sans modification de la survie globale en 2<sup>nde</sup> ligne dans une étude randomisée versus le méthotrexate. Le méthotrexate reste pour l'instant le médicament historique de référence en 2<sup>nde</sup> ligne.

Le méthotrexate est par ailleurs une option (avec le cétuximab ou le docétaxel au choix de l'investigateur) dans le bras de référence d'une étude en cours évaluant le pembrolizumab, une immunothérapie dirigée contre PD1.



## CONCLUSION

Par rapport aux études prospectives publiées, notre étude a un effectif plus faible. Les résultats en termes de SSP et de SG sont un peu plus faibles en survie globale. Cependant, ils ne s'agissaient pas de patients sélectionnés pour un essai thérapeutique où un indice de performance minimal est requis. Nous avons proposé le traitement à tous les patients porteurs de CETC dès la 2<sup>nd</sup>e ligne métastatique, sans sélection, parfois à une phase très avancée de la maladie.

Le schéma paclitaxel-gemcitabine, 3 semaines sur 4, est globalement bien toléré et sa répartition en injections hebdomadaires le rend maniable en terme de toxicité et d'adaptation en fonction de la tolérance. Par analogie au cancer pulmonaire [21], un protocole hebdomadaire semble être une bonne option car moins toxique qu'un schéma toutes les 3 semaines.

Il est important de souligner le caractère compassionnel de la prescription de paclitaxel et gemcitabine dans cette étude. Les patients n'étaient pas éligibles pour des essais thérapeutiques et avaient déjà des séquelles de toxicité notamment hématologiques (anémie) avant de débiter le traitement. La toxicité de grade 2 pour l'anémie peut être biaisée par les toxicités hématologiques des traitements antérieurs. L'efficacité et la bonne tolérance de l'association paclitaxel-gemcitabine a été démontrée dans 3 autres études [18,23,24]. Aucune de ces études ne s'est mesurée au comparateur historique qu'est le méthotrexate. Cette comparaison mériterait d'être réalisée dans une étude randomisée. Cependant ni la gemcitabine, ni le paclitaxel, qui sont génériquées, ne bénéficient plus d'investissement pour un développement de la part des industriels.

Par ailleurs, il est possible que l'immunothérapie rende caduque à court terme la chimiothérapie conventionnelle par des cytotoxiques en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nd</sup>e ligne métastatique des CETC. Ceci dit, à moins que l'immunothérapie ne soit d'une efficacité constante et définitive, la question de la chimiothérapie de rattrapage continuera de se poser avec la nécessité de son évaluation. Le schéma paclitaxel-gemcitabine reste une option intéressante au stade avancé des CETC.

En attendant, et au vu de cette évaluation rétrospective plutôt favorable, nous continuons de proposer ce schéma dans notre pratique, quitte à recourir ensuite au méthotrexate hebdomadaire.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Price KA, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2012 13:35-46
2. Kish JA, Weaver A, Jacobs J, Cummings G, Al-Sarraf M. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer.* 1984 53:1819-24
3. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, *et al.* Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992 10:1245-51
4. 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 359:1116-27
5. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, *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 Jun 24. [Epub ahead of print]
6. Péron J, Polivka V, Chabaud S, Poupart M, Ceruse P, Ramade A, *et al.* An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer.* 2014 14:504
7. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, *et al.* Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* 2007 25:2171-7
8. Hitt R, Amador ML, Quintela-Fandino M, Jimeno A, del Val O, Hernando S, *et al.* Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2006 106:106-11
9. Fayette J, Montella A, Chabaud S, Bachelot T, Pommier P, Girodet D, *et al.* Paclitaxel is effective in relapsed head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study of 66 patients at a single institution. *Anticancer Drugs.* 2010 21:553-8

10. Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, Irigoyen A, Hitt R, Gil-Arnaiz I, *et al.* Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer.* 2010 102:1687-91
11. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol.* 2012 23:1016-22
12. Péron J, Ceruse P, Lavergne E, Buiret G, Pham BN, 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 23:996-1001
13. Jiménez B, Trigo JM, Pajares BI, Sáez MI, Quero C, Navarro V, *et al.* Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2013 49:182-5
14. Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, de Mulder P, Judson I, Sessa C, *et al.* A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 1994 5:543-7
15. Rothenberg ML, Sharma A, Weiss GR, Villalona-Calero MA, Eckardt JR, Aylesworth C, *et al.* Phase I trial of paclitaxel and gemcitabine administered every two weeks in patients with refractory solid tumors. *Ann Oncol.* 1998 9:733-8
16. Fountzilas G, Stathopoulos G, Nicolaidis C, Kalogera-Fountzila A, Kalofonos H, Nikolaou A, *et al.* Paclitaxel and gemcitabine in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 1999 10:475-8
17. Stier S, Koll C, Neuhaus T, Fronhoffs S, Forkert R, Tuohimaa A, *et al.* Gemcitabine and paclitaxel in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I-II study. *Anticancer Drugs.* 2005 16:1115-21
18. Fountzilas G, Papakostas P, Dafni U, Makatsoris T, Karina M, Kalogera-Fountzila A, *et al.* Paclitaxel and gemcitabine vs. paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in advanced

non-nasopharyngeal head and neck cancer. An efficacy and cost analysis randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 2006 17:1560-7

19. Rau KM, Li SH, Chen SM, Tang Y, Huang CH, Wu SC, *et al.* Weekly paclitaxel combining with gemcitabine is an effective and safe treatment for advanced breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 41:455-61

20. Gillenwater HH, Stinchcombe TE, Qaqish BF, Tyann M, Hensing TA, Socinski MA. A phase II trial of weekly paclitaxel and gemctiabine infused at a constant rate in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005 47:413-9

21. Belani CP, Dakhil S, Waterhouse DM, Desch CE, Rooney DK, Clark RH, *et al.* Randomized phase II trial of gemcitabine plus weekly versus three-weekly paclitaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2007 18:110-5

22. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours (2005) WHO Press: Geneva, Switzerland

23. Malhotra B, Moon J, Kucuk O, Clark JI, Urba SG, Wolf GT, *et al.* Phase II trial of biweekly gemcitabine and paclitaxel with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study S0329. *Head Neck.* 2014 36:1712-7

24. Sukari A, A-Hajeili M, Salem M, Heilbrun L, Smith D, Yoo G, *et al.* Biweekly gemcitabine and paclitaxel in patients with relapsed or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Avicenna J Med.* 2015 5:36-41

25. DeConti RC, Schoenfeld D, A randomized prospective comparison of intermittent methotrexate, methotrexate with leucovorin, and a methotrexate combination in head and neck cancer. *Cancer.* 1981 48:1061-72

26. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, *et al.* Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2004 40:2071-6.

27. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, *et al.* Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol.* 2009 27:1864-71. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2009 27:3410.

28. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, *et al*; LUX-H&N 1 investigators. 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
29. Degardin M, Oliveira J, Geoffrois L, Rolland F, Armand JP, Bastit P, *et al*. An EORTC-ECSCG phase II study of vinorelbine in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 1998 9:1103-7
30. Pivot X, Raymond E, Laguerre B, Degardin M, Cals L, Armand JP, *et al*. Pemetrexed disodium in recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer.* 2001 85:649-55
31. Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, Guntinas-Lichius O, Hennemann B, Schmoll HJ, *et al*. TEMHEAD: a single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platin- and cetuximab refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO). *Ann Oncol.* 2015 26:561-7
32. Kim HS, Kwon HJ, Jung I, Yun MR, Ahn MJ, Kang BW, *et al*. Phase II clinical and exploratory biomarker study of dacomitinib in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Clin Cancer Res.* 2015 21:544-52
33. Massarelli E, Lin H, Ginsberg LE, Tran HT, Lee JJ, Canales JR, *et al*. Phase II trial of everolimus and erlotinib in patients with platinum-resistant recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015 26:1476-80

## ANNEXE

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	>11	9,5-10,9	8-9,4	6,5-7,9	<6,5
<b>Neutrophiles (/mm<sup>3</sup>)</b>	>2000	1500-1900	1000-1400	500- 900	<500
<b>Plaquettes (/mm<sup>3</sup>)</b>	>100 000	75 000-99 000	50 000-74 000	25 000 – 49 000	<25 000
<b>Asthénie</b>	Absence	Cédant avec le repos	Ne cédant pas avec le repos, interférant dans les activités instrumentales de la vie quotidienne	Ne cédant pas avec le repos, interférant dans les activités élémentaires de la vie quotidienne	-
<b>Fièvre médicamenteuse</b>	Absence	< 38 °C	38 °C- 40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
<b>Infection</b>	Aucune	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
<b>Neuropathie périphérique</b>	Absence	Paresthésie et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralyse
<b>Muqueuse buccale</b>	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
<b>Nausées vomissements</b>	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant traitement antiémétique	Vomissements incoercibles
<b>Diarrhée</b>	Transit habituel	<4 selles	4-6 selles	>7selles	Pronostic vital mis en jeu
<b>Constipation</b>	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
<b>Transaminases</b>	< 1,25 × N	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
<b>Phosphatases alcalines</b>	< 1,25 × N	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N

*Toxicité selon la classification de l'OMS 2005*



## ABSTRACT

*Background:* The treatment of loco-regionally recurrent and/or metastasis head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is based on a first line chemotherapy with platinum derivatives and cetuximab, an anti EGR monoclonal antibody. However a resistance still occurs more or less quickly. The only standard drug in second line is weekly intravenous methotrexate, but the response rate is low and the duration of disease control is short.

In the present study, we retrospectively evaluated the progression-free survival (PFS) and the overall survival (OS) of a regimen combining paclitaxel and gemcitabine, 3 out of 4 weeks, for patients with platinum and cetuximab resistant HNSCC.

*Materials and Methods:* 25 patients with recurrent or metastatic HNSCC were treated between May 2011 and May 2015. Patients received at least 1 injection of paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> and gemcitabine 800 mg / m<sup>2</sup>. Most of the patients were either treated in second line (12 patients) or in third line (11 patients).

*Results:* PFS was 2.4 months and OS was 4.7 months. No complete response was recorded. Among patients who received at least one cycle (22 patients), 4 patients (18.2%) had a partial response, 7 (31.8 %) a stable disease and 11 (50 %) had a progression. The paclitaxel-gemcitabine regimen 3 weeks out of 4 was well tolerated.

*Discussion:* PFS and OS in our study were in the order of methotrexate results from the literature. The good tolerance of the paclitaxel-gemcitabine regimen must be underlined.

*Conclusion:* A clinical randomized trial comparing weekly paclitaxel-gemcitabine with weekly methotrexate would be interesting.

Key-words: Head and neck cancer, metastasis, paclitaxel, gemcitabine, methotrexate

## RESUME

*Contexte* : Le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC) en rechute locorégionale et/ou métastatique repose essentiellement sur la chimiothérapie. La première ligne comporte des sels de platine, et le cétuximab un inhibiteur de l'EGFR. La seconde ligne est moins standardisée. Le méthotrexate est la drogue de référence mais le pronostic reste sombre. Dans notre étude, nous évaluons rétrospectivement la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) d'un protocole à base de paclitaxel et de gemcitabine 3 semaines sur 4 chez des patients suivis pour des CETC récidivants et résistants aux sels de platine.

*Matériel et méthodes* : 25 patients porteurs de CETC récidivants ont été traités entre mai 2011 et mai 2015. Ils ont reçu au moins 1 injection de paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> et de gemcitabine 800mg/m<sup>2</sup>. Les patients ont majoritairement été traités en seconde ligne (12 patients) et en troisième ligne (11 patients).

*Résultats* : La SSP était de 2,4 mois et la SG de 4,7 mois. Il n'y a eu aucune réponse complète. Parmi les patients ayant reçu un cycle complet, 18,2% ont eu une réponse partielle, 31,8% ont présenté une stabilité de la maladie et 50% ont progressé. Le schéma paclitaxel-gemcitabine 3 semaines sur 4 a été bien toléré.

*Discussion* : Les taux de SSP et SG de notre étude sont proches de ceux observés dans la littérature avec ceux du méthotrexate qui reste la drogue historique de référence à partir de la 2<sup>nd</sup>e ligne.

*Conclusion* : Il serait intéressant de réaliser une étude randomisée comparant le protocole paclitaxel-gemcitabine hebdomadaire et le méthotrexate afin de pouvoir valider cette option thérapeutique.

Mots clés : Tumeurs de la tête et du cou, secondaire, paclitaxel, gemcitabine, méthotrexate