Analyse moléculaire pour l'optimisation des traitements anticancéreux chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou : une analyse rétrospective de l'étude MOSCATO-01

Aline Houessinon

▶ **To cite this version:**

Aline Houessinon. Analyse moléculaire pour l'optimisation des traitements anticancéreux chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou : une analyse rétrospective de l'étude MOSCATO-01. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02069054

HAL Id: dumas-02069054

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02069054

Submitted on 15 Mar 2019

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.

Unité de Formation et de Recherche de Médecine
d'Amiens
3, rue des Louvels
80036 Amiens Cedex 1

THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Oncologie Médicale

Mercredi 27 Juin 2018 à 16 H 00

Salle des Thèses - Bâtiment E - 2ème Etage
3, rue des Louvels

Madame Aline HOUESSINON

Numéro de Thèse : 2018 - 59.

TITRE DE LA THESE :

ANALYSE MOLECULAIRE POUR L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA TETE ET DU COU : UNE ANALYSE RETROSPECTIVE DE L'ETUDE MOSCATO-01.

Vu : les Membres de Jury

Le Président de Jury,

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Les Juges,

Monsieur le Professeur Bernard DEVAUCHELLE

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH

Monsieur le Professeur Cyril PAGE

Le directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Christophe MASSARD

A mon Président de Jury

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Oncologie Médicale)
Chef du service d'Oncologie médicale
Oncopôle
CHU Amiens

Un grand merci pour votre encadrement depuis le tout début de mon internat, votre soutien, vos précieux conseils à chaque étape de ma formation mais aussi pour votre disponibilité infaillible! Je vous en serai toujours très reconnaissante et suis honorée de votre Présidence dans mon Jury de Thèse.

A mon Jury

Monsieur le Professeur Bernard DEVAUCHELLE
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Chirurgie maxillo-faciale)
Chef du service de chirurgie maxillo-faciale
Pôle des 5 Sens, CHU Amiens
Docteur Honoris Causa de l'Université de Louvain Belgique
Chevalier dans l'ordre de la Légion d'Honneur
Commandeur dans l'Ordre des Palmes Académiques
Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Je suis honorée de votre présence dans mon jury de Thèse et vous adresse ma respectueuse et sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Oncologie Médicale, radiothérapie)
Oncopôle
CHU Amiens

Merci de votre encadrement et de votre disponibilité durant mon stage en radiothérapie. Je suis honorée de votre présence dans mon jury de Thèse et vous adresse ma respectueuse et sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Cyril PAGE
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(ORL)
Pôle des cinq sens
CHU Amiens

Je suis honorée de votre présence dans mon jury de Thèse et vous adresse ma respectueuse et sincère reconnaissance.

A mon directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Christophe MASSARD
Praticien hospitalier
(Oncologie Médicale)
Chef de département- Département des Innovations Thérapeutiques et des Essais Précoces
Institut Gustave Roussy, Villejuif

Merci pour ton accueil, ton encadrement et ton enseignement durant mon stage au DITEP qui a été très formateur ; tes visites du mardi ont toujours été un grand moment! Un grand merci pour m'avoir proposé ce sujet sur lequel j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler ainsi que pour tes nombreux conseils et corrections. Je suis honorée que tu es accepté d'être mon Directeur de Thèse et t'en suis très reconnaissante.

Remerciements

Un grand merci à

Mes grands-parents, mes parents, et tout particulièrement mon père, pour son soutien, son accompagnement, ses encouragements dans mon travail mais aussi pour son « humour » ; Marie Claude, pour sa gentillesse et sa bienveillance exemplaire.

Mon grand frère Jean Pierre (béladéte), et ma petite sœur Elise (mini moi), qui formons un trio insupportable aux repas de famille. Merci pour vos conseils (de sagesse pour JP, vestimentaire/capillaire pour Elise). Je suis tellement fière d'être votre sœur! Marion, ma belle-sœur qui est une vraie leçon de vie à elle-même.

Ma belle-famille, pour leur gentillesse depuis de nombreuses années ; c'est toujours un réel plaisir de vous voir.

Mes 2 acolytes Camille et Sylvie avec qui nous avons passé tant de bons moments depuis toutes ces années malgré la distance qui ne nous empêche pas de nous retrouver avec grand plaisir.

Fanny, super maman et super copine : nos longues conversations sur tout et rien durant des heures me feront toujours un bien fou !

Mawrie Thewrese, tellement heureuse de t'avoir rencontrée, depuis notre stage en hématologie, jusqu'au marathon (we did it !). Merci pour ton aide précieuse à de nombreuses reprises ! Vivement notre prochain défi pédestre.

Mes co-internes rencontrés en stage, notamment: Arnaud, pour sa bonne humeur, son calme olympien en toutes circonstances et ses gâteaux secs ! Julien, imitateur hors pair; Jessica et sa bonne humeur en toute circonstance; Deborah et Léa, meilleures partenaires de 'danse' au monde; Hortense : l'HDS de pneumo était un réel bonheur à tes côtés, sur tous les plans! Ugo pour ces imitations très moyennes de moi, Camille pour son rire incroyablement communicatif ! Ainsi que mes autres co internes rencontrés au cours de mon internat.

Delphine, meilleure interne de tout mon externat qui a failli me faire pencher pour l'hématologie.

Aux chefs d'oncologie : Emma, Céline et Mathieu, peut être qu'un jour j'arriverai à vous faire déguster les bons repas de l'internat.

Aux secrétaires Emilie et Virginie, sans qui j'oublierai beaucoup de choses! Ainsi que le duo de recherche Christine et Fulvia avec qui je n'ai pas intérêt à oublier les SAE.

L'équipe médicale et paramédicale, ASH d'oncologie HDJ et HDS (mention spéciale à Audrey, Célestine, Laura, Lise et Nathalie qui m'ont connue bébé interne) ; toujours un plaisir de travailler/râler/manger avec vous.

Tous ceux que j'oublie !

Et surtout un grand merci à Alexandre, pour tout…

Table des matières

Introduction……11

Les cancers tête et cou : généralités et traitements..……...11

Apport de la médecine de précision dans les cancers tête et cou……...13

L'optimisation des traitements anticancéreux pour la prise en charge thérapeutique grâce aux essais moléculaires…….……14

Matériel et Méthodes……..17

Population…….17

Schéma de l'étude…….17

Analyses moléculaires……..18

Traitement orienté…….18

Analyse statistique……19

Résultats……...20

Caractéristiques des patients……20

Analyses moléculaires……..23

Traitement orienté et données de survie...……....24

Discussion……29

Conclusion……32

Références……33

Figures supplémentaires……39

Tableaux supplémentaires……..42

Résumé en français et anglais...……44

Liste des abréviations

HPV : Human Papilloma Virus

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

PD1: Programmed Cell Death 1

FDA: Food Drug Administration

FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor

PIK3CA: Phosphatidylinositol 3-kinase

CDK: Cycline Dependent Kinase

MOSCATO-01: Molecular Screening for Cancer Treatment Optimization

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SSP : Survie Sans Progression

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

CGH: Comparative Genomic Hybridisation Array

NGS: Next Generation Sequencing

IHC: Immunohistochimie

ARN: Acide Ribo Nucléique

FGF : Fibroblast Growth Factor

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

TCGA: The Cancer Genoma Atlas

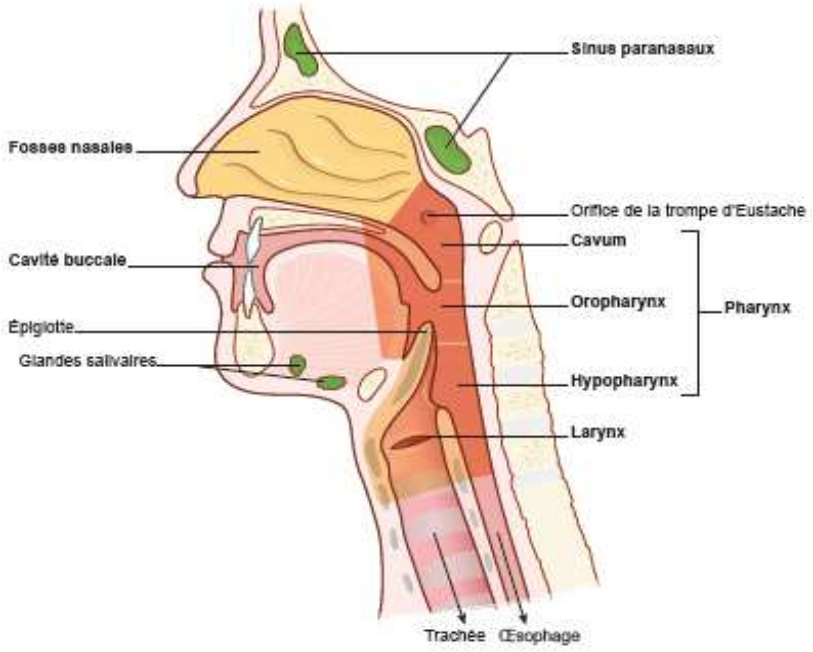
Mtor: Mammalian Target of Rapamycin

Introduction

Les cancers tête et cou : généralités et traitements.

En Europe, les cancers de la tête et du cou représentent 4% de l'ensemble des néoplasies, avec une prédominance masculine [1]. Environ 140 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Le taux de survie à 1 an est estimé à 72% et est de 42% à 5 ans. Ces cancers correspondent à un ensemble de tumeurs hétérogènes avec des caractéristiques cliniques, histologiques et étiologiques différentes. Le principal type histologique est le carcinome épidermoïde, retrouvé dans 91% des cancers de la tête et du cou ; les autres types histologiques correspondent à des adénocarcinomes, sarcomes, ou autres rares histologies. Le principal facteur de risque du carcinome épidermoïde dans les pays développés est l'intoxication alcoolo tabagique tandis que l'infection par HPV (Human Papilloma Virus) est le principal facteur de risque pour les localisations de l'oropharynx, retrouvé dans 60 à 70% des cas (Figure 1) [2; 3; 4].

Figure 1 : Schéma anatomique des voies aéro-digestives supérieures.



Dans la majorité des cas, les cancers tête et cou sont découverts à un stade localement avancé (stade III). La prise en charge thérapeutique des cancers localisés inclue la chirurgie, une association radio chimiothérapie concomitante à base de sels de platine pour les tumeurs inopérables ou à la phase adjuvante devant des critères de mauvais pronostic. Le cetuximab, un anticorps anti EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) peut également être employé à ce stade dans les cas où le cisplatine est contre indiqué. Après traitement local, le pronostic des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou est déterminé par différents facteurs comme la localisation, la taille tumorale ou encore le statut ganglionnaire mais reste dans l'ensemble sombre avec un taux de récidive locorégional variant de 27% à 60% en fonction de ces caractéristiques [5; 6; 7]. Dans 30% des cas, la progression se fera sur un mode métastatique [6]. Dans ce cadre, les options thérapeutiques sont limitées à une association de chimiothérapie à base de sels de platine (taxanes ou 5-fluorouracile) qui reste la chimiothérapie de référence, supérieure aux molécules historiques tels que le méthotrexate ou la bléomycine. Le cetuximab est également indiqué au stade métastatique [8] (tableau 1).

Tableau 1 : Les principaux essais thérapeutiques de phase III évaluant les différents protocoles de chimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.
5FU : 5 Fluorouracile ; s : significatif

Essai	Nombre de patients	Protocole	Taux de réponse en %	Survie en mois
The liverpool Head and Neck Oncology Group Br J Cancer, 1990 [9]	200	Cisplatine Méthotrexate Cisplatine + méthotrexate Cisplatine + 5FU	14 6 12 11	Cisplatine allonge la survie globale en comparaison au méthotrexate
Jacobs *et al* J Clin Oncol 1992 [10]	249	Cisplatine + 5FU Cisplatine 5FU	32 (s) 17 13	5.5 5 6.1
Forastiere *et al* J Clin Oncol 1992 [11]	277	Cisplatine + 5FU Carboplatine + 5FU Méthotrexate	32 21 10	6.6 5 5.6
Gibson *et al* J Clin Oncol 2005 [12]	218	Cisplatine + 5FU Cisplatine + paclitaxel	27 26	8.7 8.1
Burtness *et al* J Clin Oncol 2005[13]	117	Cisplatine + cetuximab Cisplatine + placebo	26 (s) 10	9.2 8
Vermoken *et al* N Engl J Med 2008[14]	442	Sels de platine + 5FU + cetuximab Sels de platine + 5FU	36 (s) 20	10.1 (s) 7.4

Récemment, de nouvelles options thérapeutiques ciblant les points de contrôle immunitaire comme le PD-1 (programmed cell death 1) ont montré une efficacité dans la prise en charge des récidives locorégionales ou métastatiques des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou pré traités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Le nivolumab, un anticorps monoclonal anti PD-1, a été évalué dans un essai de phase III randomisé [15], comparé au traitement choisi par l'investigateur, chez les patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en récidive ou métastatique, réfractaire aux sels de platine. Il existait un bénéfice sur la survie globale dans le bras nivolumab qui était de 7.5 mois versus 5.1 mois dans le bras de traitement standard. Dans le cadre l'essai de phase II, KEYNOTE 055 [16], le pembrolizumab, anticorps monoclonal anti PD-1, a également été évalué dans la même population progressant après sels de platine et/ou cetuximab. L'objectif principal, qui était le taux de réponse, était atteint avec un taux de 16%, réponse qui était durable plus de 12 mois. Ces deux essais ont mené à la validation du pembrolizumab et du nivolumab par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, puis à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France ainsi qu'au remboursement du Nivolumab. Cependant, aucun biomarqueur n'est validé en clinique pour cette immunothérapie : les niveaux d'expression tumoraux de PD-1 en encore le statut HPV n'ont pas montré d'impact sur la réponse à ces traitements.

Apport de la médecine de précision dans les cancers tête et cou.

Actuellement, il n'existe pas de biomarqueurs utiles à la prise en charge des cancers de la tête et du cou permettant d'orienter vers un traitement ciblé. La seule thérapie ciblée validée en routine est le cetuximab, qui a l'AMM dans 3 indications : en association à la radiothérapie pour les stades localement avancés, en monothérapie dans le cadre de récidive métastatique platine résistante, ainsi qu'en 1ére ligne métastatique, grâce à l'essai de phase III EXTREME [14] qui a montré un allongement de la survie globale de 2.7 mois en associant le cetuximab à un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et au 5 fluorouracile. Ce bénéfice modeste peut s'expliquer en partie par l'absence de développement de biomarqueurs pronostics et thérapeutiques permettant la sélection des patients qui seraient sensible à un anti-EGFR. Les niveaux d'expression d'EGFR ne sont pas déterminants pour sélectionner les patients susceptibles de répondre à cette thérapie anti-EGFR [17]. De plus, aucune autre thérapeutique anti-EGFR évaluée dans des essais de phase II/III n'a montré de bénéfice équivalent au

cetuximab [18 ; 19 ; 20]. L'étude de profil génomique permettant de rechercher une signature moléculaire prédictive de réponse aux anti-EGFR s'est révélée non concluante en pratique clinique : une étude *in silico* a montré que les patients non répondeurs au cetuximab présentaient une activation de la voie RAS. Malgré ces données, l'activation de la voie RAS n'était pas retrouvé comme élément déterminant de la réponse aux anti-EGFR dans les essais cliniques [20 ; 21].

L'absence de biomarqueur moléculaire et de cibles thérapeutiques a amené à une volonté de déterminer un profil génomique en vue de l'utilisation de thérapie ciblée. Les principales altérations moléculaires décrites et considérées comme potentiellement actionnables dans les carcinomes de la tête et du cou correspondent à des altérations des gènes *FGFR2*, *FGFR3*, *PIK3CA*, *NOTCH1*, *CDK4* ou *CDK6* [22 ; 23]. Sur le plan clinique, seuls quelques essais thérapeutiques ont évalués certaines de ces cibles; cependant la majorité de ces essais ne présélectionnait pas les patients sur ces altérations [24 ; 25]. Pour ce groupe de tumeurs hétérogènes, la médecine de précision guidée par les altérations moléculaires reste une approche prometteuse mais qui constitue un véritable challenge pour améliorer la stratégie de prise en charge thérapeutique des cancers tête et cou récidivants et métastatiques en impasse thérapeutique.

L'optimisation des traitements anticancéreux pour la prise en charge thérapeutique grâce aux essais moléculaires.

La biologie moléculaire constitue un nouvel outil pour comprendre la carcinogénèse et permettre le développement de thérapies ciblées sur les altérations moléculaires, associé idéalement au développement du biomarqueur correspondant. Les essais moléculaires sont la mise en pratique de ce nouveau concept pour les tumeurs avancées, en échec thérapeutique, consistant en la prescription de thérapie ciblant une anomalie moléculaire mise en évidence par technique de biologie moléculaire sur tissu tumoral. La décision thérapeutique se fait donc principalement selon les altérations génomiques. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle d'essais spécifiques ayant évalué l'apport des analyses moléculaires pour la prise en charge thérapeutique des cancers tête et cou. Parmi les grands essais moléculaires, l'essai SAFIR-01 s'est intéressé uniquement aux anomalies génomiques dans les cancers du sein [26]. L'essai

SHIVA, qui comparait la prescription de thérapie ciblée guidée par les anomalies moléculaires au traitement standard, a inclus une vingtaine de patients avec cancers tête et cou mais uniquement de type épidermoïde [27]. L'étude de Cousin *et al* réalisait l'étude génomique sur tissus archivés ou frais sur tout type tumoral ; le nombre de patients avec cancer tête et cou était cependant inconnu [28].

L'essai MOSCATO-01 pour *MOlecular Screening for CAncer Treatment Optimization* est un essai thérapeutique visant à explorer par analyse génomique sur biopsie tumorale de patients atteints d'un cancer avancé ou métastatique prétraités, des anomalies moléculaires pouvant amener à un traitement orienté [29]. Cet essai a montré que le choix d'une thérapeutique ciblée sur les anomalies moléculaires pouvait améliorer la survie de patients avec cancers avancés ou métastatiques en échec thérapeutique. Sur plus de 1000 patients ayant participé à cet essai, 129 patients avec un cancer tête et cou ont été inclus. Nous avons donc analysé les données cliniques et résultats des patients avec cancer de la tête et du cou inclus dans l'essai MOSCATO-01, tout type histologique confondu, dans le but d'identifier les altérations moléculaires pouvant amener à une nouvelle ligne de traitement dans ces néoplasies récidivantes, avancées ou métastatiques.

Tableau 2 : Récapitulatif des principaux essais thérapeutiques moléculaires guidés par la génomique en France.

Essais	Population	Type d'essai	Objectif principal	Nombre de patients inclus/biopsiés	Nombre de patients avec anomalies ciblables/traités	Résultats
SAFIR-01 Andre et al, Lancet Oncol, 2014 [21]	Cancer du sein	Multicentrique Prospectif	30% de prescription de thérapie ciblée	423/407	195/55	Thérapie ciblée dans 28% (n=55) des cas
SHIVA Le Tourneau et al, Lancet Oncol, 2015 [22]	Pan tumeur	Monocentrique Prospectif Randomisé	SSP sous thérapie ciblée versus SSP thérapie standard	741/716	293/191	SSP : Absence de différence significative
MOSCATO-01 Massard et al Cancer Discover, 2017 [24]	Pan tumeur	Monocentrique Prospectif	Ratio SSP2/SSP1 > 1.3	1035/948	411/199	Ratio SSP >1.3 dans 33% des cas (n=93)
Extensive molecular profiling in advanced cancer Cousin et al J hematol Oncol 2017 [23]	Pan tumeur	Monocentrique Prospectif	Bénéfice clinique sous traitement orienté	568 patients inclus. Analyse sur tissus archivés ou biopsie	292/159	Bénéfice clinique significatif pour 27.8% des patients

Abréviations : SSP, Survie Sans Progression.

Matériel et méthodes

Population.

L'essai MOSCATO-01 incluait des patients avec cancers solides localement avancés, non opérables ou métastatiques, considérés comme incurables. Le caractère incurable était validé par un comité de concertation pluridisciplinaire. Les patients devaient avoir bénéficié d'au moins une ligne de traitement anticancéreux. Les principaux critères d'inclusion concernaient le fait que les lésions tumorales devaient être facilement accessibles par une biopsie, une espérance de vie de plus de 3 mois, un score OMS à 0 ou 1. Le consentement éclairé devait être signé pour les biopsies et les analyses génomiques.

Schéma de l'étude.

MOSCATO-01 (NCT01566019) est un essai monocentrique réalisé à l'institut Gustave ROUSSY (Villejuif, France), prospectif, non randomisé ayant inclus des patients de Décembre 2011 à Mars 2016. L'objectif principal était l'évaluation de la survie sans progression (SSP) des patients avec cancer avancé ou métastatique traités selon les anomalies moléculaires mises en évidence par analyse génomique, désignée SSP2 et comparée à la SSP sous les thérapeutiques usuelles, désignée SSP1. Le ratio SSP2/SSP1 était le critère de jugement principal. Le seuil de 1.3 était la limite à partir de laquelle le traitement ciblé était considéré comme bénéfique sur la SSP pour le patient. L'évaluation de la réponse au traitement se faisait par examen radiologique adapté à chaque pathologie selon les critères RECIST 1.1. Les prélèvements tumoraux utilisés pour analyse génomique étaient prélevés par biopsie guidée par échographie, scanner ou durant une intervention chirurgicale. Les analyses pouvaient être réalisées sur la pièce tumorale primitive ou sur des métastases. Tous les prélèvements étaient réalisés à l'Institut Gustave Roussy.

Analyses moléculaires.

Pour l'ensemble des prélèvements tumoraux, la cellularité était définie par examen anatomo pathologique, sur le même prélèvement utilisé pour l'extraction des acides nucléiques. Une cellularité de 30% était nécessaire pour lancer les analyses moléculaires qui pouvaient être de 3 types principalement : hybridation génomique comparative (Comparative Genomic Hybridisation Array, CGH), séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing, NGS) et Immunohistochimie (IHC). Dans le cas où la cellularité était inférieure à 30%, seul le NGS était réalisé. Pour le NGS, l'extraction de l'ARN tumoral était réalisé par kit 'All prep RNA Mini Kit' selon les instructions du fabricant. L'analyse par NGS utilisait un séquenceur Ion Torrent PGM, Thermofischer Scientific, avec un panel de gène Ion AmpliSeq. 3 panels de gènes ciblés étaient utilisés pour MOSCATO-01: le panel Ion AmpliSeq Cancer couvrant 190 amplicons de 40 gènes tumoraux (Thermo Fischer Scientific), pour les biopsies réalisées de Mai 2012 à Novembre 2012; le panel Ion AmpliSeq Cancer Hotspot v2 qui analyse 207 amplicons de 50 gènes (Thermo Fischer Scientific) de Décembre 2012 à Septembre 2013; et le Ion Ampliseq custom design, MOSC3, analysant 75 gènes et 1218 amplicons. Les analyses par CGH utilisaient le CGH G3 Human aCGH Microarray 4x180K (Agilent Technologies), technique mettant en évidence les amplifications et délétions. L'analyse des résultats a été réalisée par utilisation du logiciel Feature Extraction v10.5.1.1 (Agilent Technologies). Concernant l'IHC, cette technique était utilisé dans le cas d'anomalie de *MET* mise en évidence par les autres techniques, grâce aux anticorps humain anti MET (référence 3444, Spring Bioscience) et anti phospho MET (référence 3077, CellSignaling Technologies).

Traitement orienté.

Les anomalies moléculaires retrouvées étaient classées en pathogéniques, non pathogéniques ou de pathogénicité inconnue après analyse par un généticien moléculaire. Ces résultats étaient ensuite discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire, spécifique à MOSCATO-01 réunissant généticiens, scientifiques, oncologues et anatomopathologistes à l'issue de laquelle le caractère actionnable de l'anomalie décrite était déterminé. Dans le cas où une molécule thérapeutique ciblait l'anomalie, celle-ci pouvait être prescrite au patient soit à titre compassionnel en l'absence d'AMM, soit dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Analyse statistique.

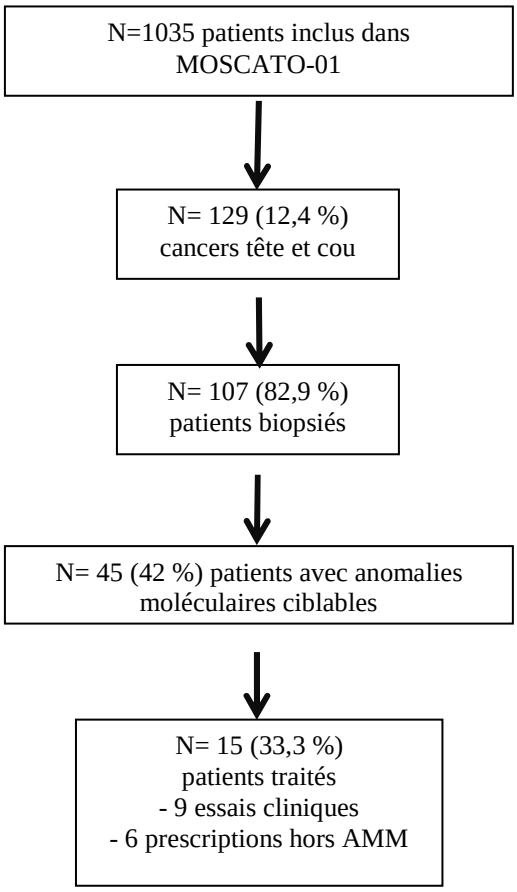
Nous avons réalisé une analyse rétrospective descriptive des patients adultes inclus dans MOSCATO-01 avec cancer de la tête et du cou, tout types histologiques confondus. L'objectif principal de MOSCATO-01 était le ratio SSP2/SSP1 avec l'hypothèse nulle que le ratio supérieur à 1.3 devait concerner 15% ou moins des patients. La SSP correspondait au délai compris entre l'initiation du traitement et la progression, objectivée radiologiquement par critères RECIST 1.1 ou sur progression clinique.

Résultats

Caractéristiques des patients.

De Décembre 2001 à Mars 2016, 129 patients avec cancers de la tête et du cou au stade avancé ou métastatique ont été inclus dans l'essai MOSCATO-01 parmi 1035 patients au total (Figure 2). Sur ces 129 patients inclus, 107 ont bénéficié d'une biopsie tumorale.

Figure 2 : Flow chart des patients avec cancers tête et cou inclus dans MOSCATO-01.



Les caractéristiques cliniques des patients cancers tête et cou et de l'ensemble des patients inclus dans MOSCATO-01 sont décrites dans le Tableau 3. L'âge médian à la date de la biopsie était de 57 ans [31-74 ans]. La cohorte était principalement composée d'hommes (70.1%). La majorité des patients étaient en bon état général, ECOG 0 ou 1. Dans 65% des cas, ils avaient préalablement reçu au moins 3 lignes de traitement. 72% des patients présentaient une maladie en récidive locale ou avancée sur le plan locorégional. Concernant l'histologie, plus de 5 types histologiques différents étaient décrits, le plus fréquent étant les carcinomes épidermoïdes dans 62.7% des cas, suivis par les adénocarcinomes et les carcinomes adénoïdes kystiques en proportion égale (6.5%) puis les sarcomes (2.8%), les carcinomes muco épidermoïdes (1.9%) et autres types histologiques rares comme les carcinomes indifférenciés, les tumeurs mixtes ou les carcinomes lympho épithéliales (15.9%).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients avec cancers tête et cou et de l'ensemble des patients inclus et biopsiés dans MOSCATO-01.

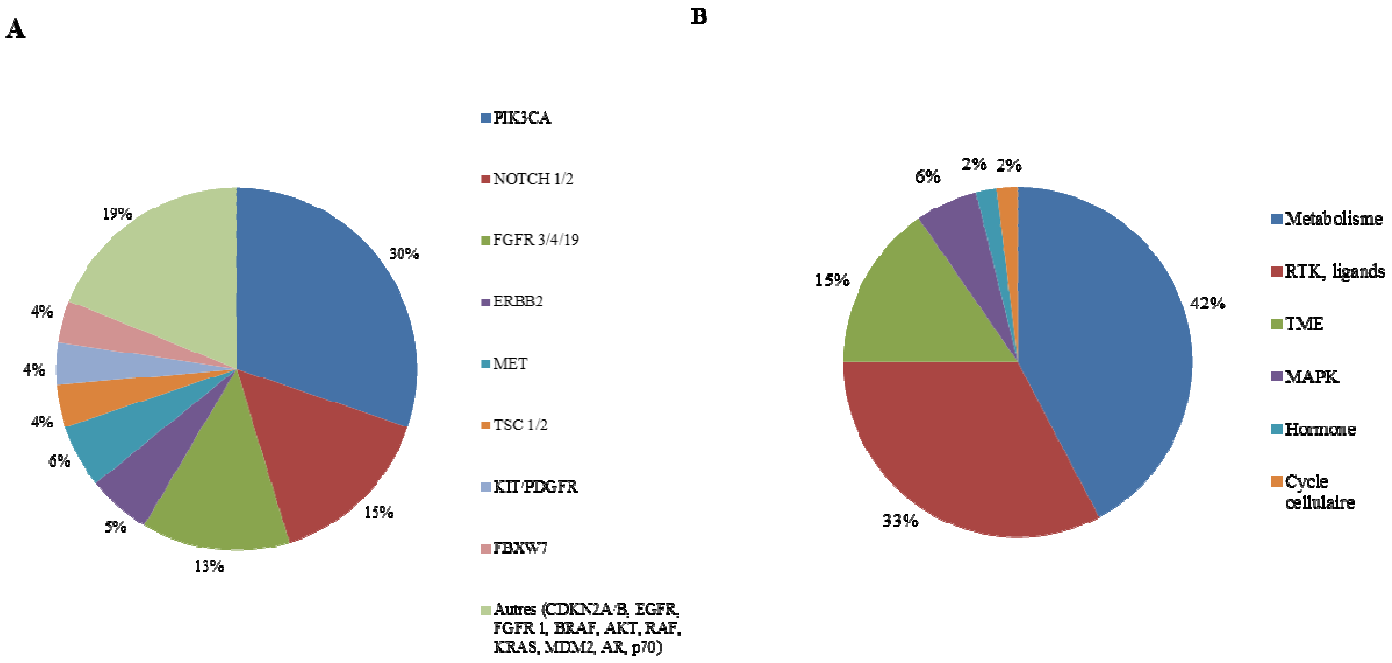
Caractéristiques	**Ensemble des patients biopsiés N= 948**	**Patients cancer tête et cou biopsiés N= 107**
Age à la biopsie, médiane	57 ans (19-86)	57 ans (31-74)
Genre, n (%) Homme Femme	 485 (51%) 463 (49%)	 75 (70.1 %) 32 (29.9 %)
Localisation tumorale et type histologique	Localisation tumorale, n (%) Digestive 197 (21%) Pulmonaire 170 (18%) Urologique 158 (16%) Mammaire 135 (14%) Tête et cou 107 (11%) Gynécologique 83 (9%) Mésothéliome 26 (3%) Autres 72 (8%)	Histologie, n (%) Carcinome épidermoïde 67 (62.7%) Adénocarcinome 7 (6.5%) Carcinome adénoïde kystique 7 (6.5%) Carcinome muco épidermoïde 4 (3.7 %) Sarcome 3 (2.8%) Myoépithéliome 2 (1.9%) Autres (carcinome indifférencié, tumeur mixte, carcinome lymphoépithéliale) 17 (15.9%)
Stade métastatique à l'inclusion, n (%) Oui Non Inconnu	 887 (93.5%) 60 (6.3%) 1 (0.1%)	 30 (28 %) 77 (72 %) -
Nombre de sites métastatique Médiane Inconnu	 2 (0-9) 1	 1 (0-5) -
Nombre de lignes thérapeutiques précédentes Médiane Inconnu	 4 (0-15) 19	 3 (0-9) -
ECOG, n (%) 0 1 2 et plus Inconnu	 348 (36.7%) 396 (41.8%) 13 (1.4%) 191 (20.1%)	 29 (27.1%) 45 (42%) 3 (2.8%) 30 (28%)

Analyses moléculaires.

Sur les 107 patients biopsiés, 42% d'entre eux présentaient au moins une altération moléculaire considérée comme ciblable (n=45) avec une indication potentielle à un traitement orienté. Au total, 53 altérations moléculaires ont été mises en évidence : 7 patients présentaient 2 altérations et 1 patient avait 3 altérations. Les caractéristiques spécifiques de ces 45 patients sont décrites dans le tableau supplémentaire 1.

Figure 3 : Répartition des anomalies moléculaires actionnables (A) et des voies de signalisations (B) chez les patients avec cancers tête et cou inclus dans MOSCATO-01.

Abréviations : RTK : Récepteur Tyrosine Kinase ; TME : Transition Mésenchymateuse Epithéliale ; MAPK : MAP Kinase



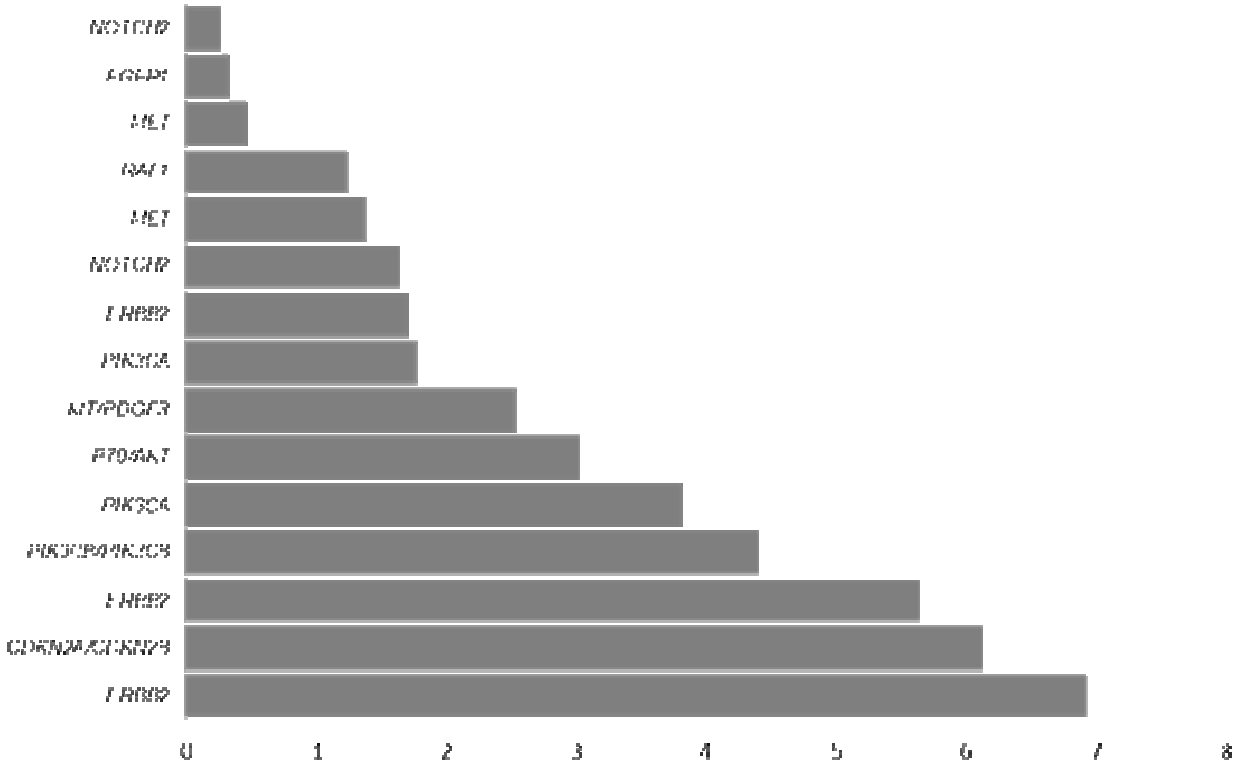
L'altération moléculaire la plus fréquemment décrite concernait les amplifications, délétions ou gains de *PI3KCA* (30.2% n= 16), remaniements ou amplifications de *NOTCH* (15.1%, n=8), amplifications et gains de *FGF 3/4/19* (13.2%, n=7), amplifications de *ERBB2* (5.7%, n=3) et amplifications de *MET* (5.7%, n=3). 72% de ces altérations touchaient les voies de la famille des récepteurs à tyrosine kinase ou des voies impliquées dans le métabolisme (Figure 3). Les deux types d'altérations les plus fréquemment retrouvées étaient les amplifications et mutations dans 42% et 36% des cas respectivement (Figure supplémentaire 1).

15 patients (33%) ont bénéficié d'un traitement ciblant l'anomalie moléculaire retrouvée. Dans ce groupe de patients avec traitement orienté, 4 types histologiques étaient décrits: carcinomes épidermoïdes (60%), adénocarcinomes (20%), leiomyosarcomes et carcinomes épidermoïdes (6.7% chacun). Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le tableau supplémentaire 2. Les principales anomalies ciblées étaient : *PI3KCA* n=3 (20%), *ERBB2* n=3 (20%), *NOTCH* et *MET* n=2 (13% chacun) (Figure supplémentaire 2). Plus de la moitié de ces patients ont été traités par traitement ciblé dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase I (60%, n=9). Les autres patients ont bénéficié d'un traitement à titre compassionnel, validés en réunion de concertation pluridisciplinaire et ayant une AMM dans d'autres indications. Enfin, 6 patients ont été traités par une association thérapeutique : 2 avec une autre thérapie ciblée et 4 en association avec une chimiothérapie.

Traitement orienté et données de survie.

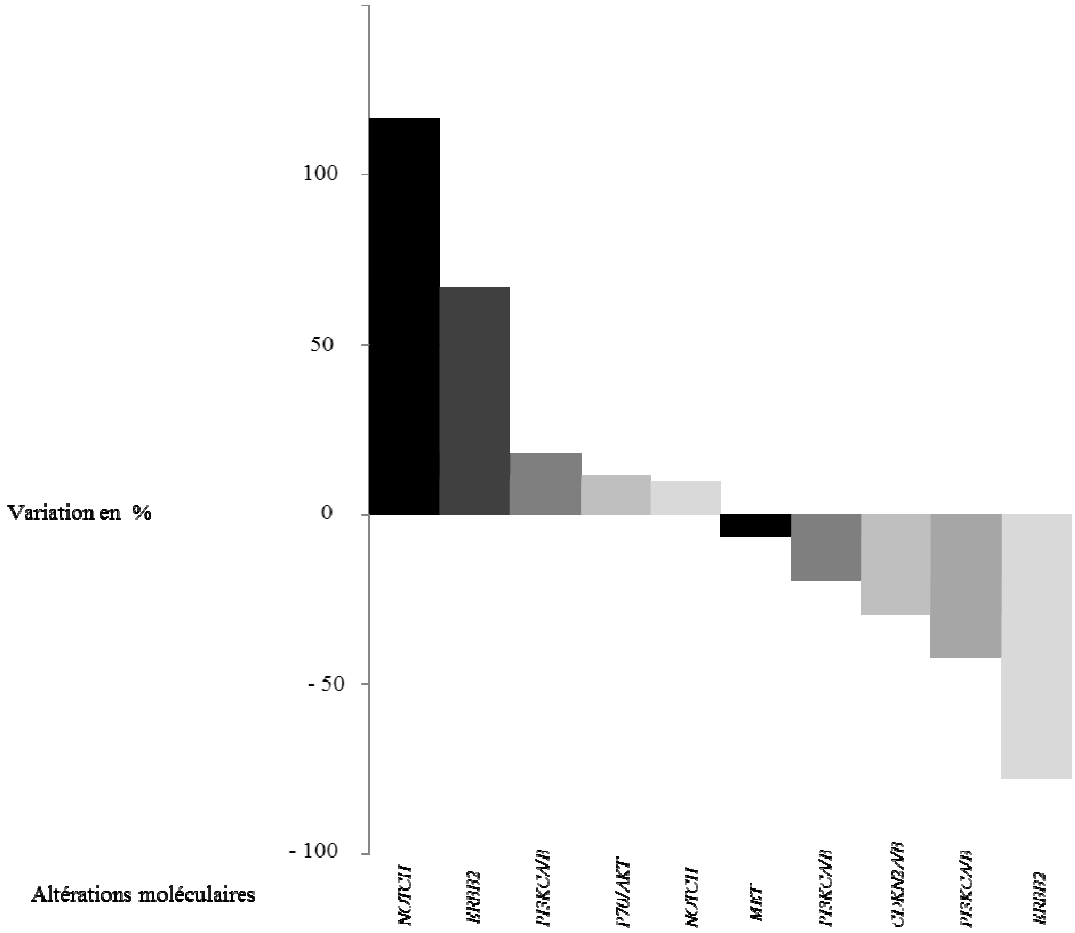
La SSP médiane des 15 patients ayant bénéficié d'un traitement orienté par une anomalie moléculaire était de 1.7 mois [0.26-6.93] (Figure 4) ; 7 patients avaient un ratio SSP supérieur au seuil de 1.3. Les caractéristiques cliniques et les données de survie sont décrites dans le tableau 5 et le tableau supplémentaire 1. Le temps moyen de traitement était de 4.6 mois. La plupart des patients présentaient comme réponse au traitement ciblé une stabilité (n=6), une réponse partielle pour 2 patients et une maladie progressive pour 2 patients. 5 évaluations selon les critères RECIST sont manquantes.

Figure 4 : SSP en mois des patients traités par thérapie ciblée selon les anomalies moléculaires.



Aucune réponse complète n'a été observée (Figure 5). Concernant le ratio SSP, objectif primaire de l'essai MOSCATO-01, 46.6% des patients traités présentés un ratio supérieur à 1.3. Les principales voies impliquées et ciblées dans ces cas étaient de la famille des récepteurs aux tyrosines kinases et des voies métaboliques (75% des cas).

Figure 5 : Variation en % de la somme des diamètres des lésions cibles en comparaison à l'évaluation initiale selon les critères RECIST chez les patients recevant un traitement orienté.



La meilleure réponse observée dans cette population concernait les amplifications d'*ERBB2*, patient numéro 370 et 704. Ces deux patients présentaient un adénocarcinome des glandes salivaires, métastatiques, lourdement prétraités (3 et 7 lignes respectivement). Le trastuzumab, un anticorps monoclonal anti-HER2, a été administré en association au paclitaxel permettant d'obtenir une SSP de 6 mois et un ratio SSP de 1.86 pour le premier patient. Dans le second cas, le trastuzumab été administré en association au cisplatine et au paclitaxel avec une SSP de 5.6 mois et un ratio SSP de 8.19. Le patient numéro 2, qui présentait un carcinome muco épidermoïde métastatique, avait une SSP de 6.14 mois après traitement anti

CDKN2A/CDKN2B dans le cadre d'un essai de phase I ; la réponse obtenue était une stabilité mais avec un ratio SSP de 0.57 (Tableau 5).

Concernant les carcinomes épidermoïdes, il n'a pas été mis en évidence sur cette cohorte des altérations moléculaires spécifiques puisque 8 patients sur 9 avec histologie épidermoïde présentaient des anomalies moléculaires ciblables différentes. La meilleure réponse obtenue concernait le patient numéro 101 dont l'amplification de *PIK3CA* a amené à l'inclusion dans un essai de phase 1, TORERO, évaluant l'association cetuximab et temsirolimus, ciblant la voie de signalisation de cette anomalie. La SSP était de 4.4 mois, le ratio SSP supérieur à 1.3 avec une réponse partielle obtenue dès la première évaluation. Le patient numéro 850 présentait également une mutation de *PIK3CA*, et a été traité dans l'essai de phase I BKM120 qui évaluait un anti PIK3CA avec une SSP de 1.77 et un SSP ratio de 6.8 (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques et réponse au traitement chez les patients recevant une thérapie ciblée n=15.

Numéro patient	Diagnostic	Age à la biopsie	Altération ciblable	Traitement orienté	Essai clinique ou hors AMM	Durée de traitment (mois)	Réponse	SSP (mois)	Ratio SSP
002	Carcinome muco épidermoïde	41	Délétion CDKN2A/ CDKN2B	BAY 1000394	Phase 1 NCT01188252	5	Stabilité	6,14	0.57
101	Carcinome épidermoïde	63	Délétion PIK3CB/ PIK3CB	Cetuximab + Temsirolimus	Phase 1 TORERO NCT02215720	10	Progression	4,4	1.85
165	Carcinome épidermoïde	56	Amplification ERBB2	Trastuzumab + Paclitaxel	Hors AMM	4	Progression	1,71	0.11
224	Carcinome épidermoïde	64	Amplification FGFR 1	Met/Axl/FGFR inhibiteur S49076	Phase 1 ISRCTN00759419	5	Inconnue	0,33	0.09
296	Léiomyosarcome	72	Amplification Kit PDGFR	Imatinib	Hors AMM	4	Inconnue	2,53	1.97
313	Carcinome épidermoïde	66	MET	MET tyrosine Kinase inhibiteur SAR125844	Phase 1 NCT01391533 SARMET	4	Stabilité	1,38	3
370	Adénocarcinome	43	Amplification ERBB2	Trastuzumab + Paclitaxel	Hors AMM	4	Progression	6,93	1.86
507	Carcinome épidermoïde	59	Remaniement NOTCH t	Notch inhibiteur LY3039478	Phase 1 NCT01695005	4	Progression	1,64	0.09
645	Adénocarcinome	40	Amplification NOTCH	Notch inhibiteur LY3039478	Phase 1 NCT01695005	4	Stabilité	0,26	0.53
670	Adénocarcinome	64	Mutation PIK3CA	Everolimus+ Erlotinib	Hors AMM	4	Stabilité	3,81	0.30
704	Adénocarcinome	57	Amplification ERBB2	Trastuzumab +Cisplatine +Paclitaxel	Hors AMM	4	Inconnue	5,65	8.19
708	Carcinome épidermoïde	57	Amplification MET	MET tyrosine Kinase inhibiteur SAR125844	Phase 1 NCT01391533 SARMET	6	Inconnue	0,46	0.09
810	Carcinome épidermoïde	67	Mutation P70/Akt NOTCH	P70/Akt inhibiteur LY2780301 + Gemcitabine	Phase 1b NCT02018874 INPAKT	4	Stabilité	3,02	0.38
850	Carcinome épidermoïde	56	Mutation PIK3CA	Pan PI3K inhibiteur BKM120	Phase 1 BKM 120	4	Inconnue	1,77	6.80
884	Carcinome épidermoïde	53	Remaniement RAF1	Dabrafenib	Hors AMM	4	Inconnue	1,25	1.9

Discussion

Notre étude montre la possibilité d'une approche de médecine de précision dans une population de patients avec un cancer tête et cou avancé dont les options thérapeutiques restent à ce jour limitées. MOSCATO-01 est l'un des premiers essais prospectifs permettant la prescription d'une thérapie ciblée en fonction d'anomalies moléculaires mises en évidence par analyse génomique chez les patients avec cancers solides avancés, récidivants ou métastatiques. Cet essai a montré d'une part la faisabilité de nouvelles biopsies lors de progression tumorale dans cette population souvent lourdement prétraités et en échec thérapeutique et d'autre part, l'apport de nouvelle ligne thérapeutique ciblée en fonction d'anomalies moléculaires, notamment pour l'inclusion dans des essais thérapeutiques précoces évaluant des molécules innovantes et des thérapies ciblées.

Dans ce travail rétrospectif descriptif, nous avons évalué les résultats des 129 patients inclus dans MOSCATO-01 présentant un cancer tête et cou, tout type histologique confondus. Tous ces patients étaient lourdement prétraités, en échec thérapeutique : 65% d'entre eux avaient bénéficié d'au moins 3 lignes de traitement préalables. Parmi les patients inclus, 83% d'entre eux ont bénéficié d'une biopsie (n=107) soit sur un site métastatique soit sur une récidive locale, confirmant la faisabilité des prélèvements tumoraux à la progression. 42% de ces patients présentaient une anomalie moléculaire ciblable et 33% de ces patients ont été traités par une thérapie ciblée. Dans la littérature, à notre connaissance, la seule autre cohorte de patients avec cancer de la tête et du cou inclus dans une étude moléculaire est l'essai SHIVA [27] où 11 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou ont été inclus pour analyse moléculaire en vue d'orienter le traitement. MOSCATO-01 est à ce jour le premier essai clinique évaluant la plus large cohorte de cancer tête et cou, tout type histologique confondu, dans un programme d'analyse moléculaire à visée thérapeutique.

La médecine de précision reste un domaine très peu développé pour les cancers de la tête et du cou. Il n'existe pas en routine de recherche d'altération moléculaire qui permettrait la prescription de traitement ciblé chez ces patients avec une maladie avancée et métastatique, malgré le faible nombre d'option thérapeutique après échec des sels de platine. L'absence de données génomiques pouvant orienter le traitement peut s'expliquer par la grande hétérogénéité des cancers de la tête et du cou, sans identification d'anomalies spécifiques ayant une significativité en clinique. Devant ce manque de données, des analyses génomiques

ont été réalisées mais principalement sur les carcinomes épidermoïdes. Une étude utilisant le Cancer Genome Atlas (TCGA) a analysé 279 patients avec carcinome épidermoïde de la tête et du cou [30] et a permis de mettre en évidence une diversité complexe d'altérations moléculaires, soulignant l'hétérogénéité de ces cancers. Les voies altérées sont notamment variables selon le statut HPV, caractéristique que nous n'avons pas pu évaluer dans notre analyse faute de données. Les anomalies moléculaires les plus fréquemment retrouvées globalement concernaient des amplifications ou mutations de *FGFR*, *H/K/NRAS*, *NOTCH*, *CDKN2A/B* et *PIK3CA* en majorité. Les altérations de la famille *ERBB* étaient très fréquemment décrites mais principalement dans les carcinomes épidermoïdes HPV négatifs. Dans le cadre des adénocarcinomes des glandes salivaires, des amplifications d'*ERBB2* ont déjà étaient décrites dans certains cas, comme montré dans cette analyse de séquençage pan génome de 16 cas d'adénocarcinomes des glandes salivaires où 35% des patients présentaient une amplification d'*ERBB2* [31]. Dans notre travail, les 2 patients avec amplification d'*ERBB2* et traités par l'anticorps anti-HER2 trastuzumab présentaient également un adénocarcinome des glandes salivaires. Les altérations de *NOTCH* retrouvées concernaient des patients atteints de carcinomes épidermoïdes dans 2 des 3 cas traités, le 3éme étant un adénocarcinome. Ces patients ont été traités dans un essai de phase I évaluant un inhibiteur de NOTCH, suite auquel les patients avec carcinomes épidermoïdes ont présentés une stabilité de leur maladie. Les amplifications de *NOTCH* ont également été décrites dans les carcinomes adénoïdes kystiques [32], altération moléculaire non retrouvée dans MOSCATO-01 pour les patients présentant ce type histologique. Au total, toutes ces données sont globalement concordantes avec les principales anomalies moléculaires mises en évidence dans MOSCATO-01.

Dans notre étude, 47% des patients présentait un ratio SSP supérieur au seuil de 1.3, ce qui était le cas pour seulement 33% de tous les patients inclus dans l'essai MOSCATO-01. Sur 45 patients avec une altération ciblable, 67% étaient éligibles à un traitement orienté à titre compassionnel ou incluables dans un essai précoce mais n'ont pas été traité selon l'anomalie moléculaire retrouvée. Les raisons de la non prescription de traitement ciblé pouvait être d'ordre clinique: état général non compatible avec l'administration d'un traitement ciblé ou encore le décès avant les résultats des analyses génomiques qui sont pourtant rendus en 3 semaines. Les patients avec cancers de la tête et du cou avancés sont dans de nombreux cas des patients fragiles, du fait de nombreuses comorbidités liées aux facteurs de risque comme l'intoxication alcoolo tabagique, la dénutrition mais aussi les complications et séquelles des

traitements chirurgicaux et médicaux préalables. Cela peut montrer l'utilité d'une analyse moléculaire plus précoce dès la rechute ou la progression métastatique qui pourrait amener à anticiper la possibilité d'une option thérapeutique supplémentaire et ciblée, en gardant à l'esprit que de nouvelles biopsies restent l'idéal dans le contexte d'hétérogénéité intra tumorale chez ses patients lourdement prétraités par chimiothérapie et radiothérapie.

Ce travail montre que l'application des principes de la médecine de précision est réalisable et peut amener à un traitement adapté à l'hétérogénéité tumorale des cancers de la tête et du cou. Des essais thérapeutiques évaluant des thérapies ciblées ont déjà été réalisés chez ces patients mais sans sélection moléculaire : l'inhibition de la voie *PIK3CA* par le temsirolimus, inhibiteur de Mtor (en monothérapie ou en association à la chimiothérapie ou au cetuximab) et l'everolimus (en association à un anti-EGFR, l'erlotinib), ont montré des taux de réponses modestes dans plusieurs essais de phase II [33, 34]. Plusieurs autres essais dans le cadre de la médecine de précision sont en cours pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, ciblant les altérations déjà décrites comme *PIK3CA*, avec le copenlisib en association au cetuximab (NCT02822482) ou un inhibiteur pan FGFR, le BGJ398 chez ces patients avec mutation *FGFR* (NCT02706691).

Le développement de la médecine moléculaire pour les cancers tête et cou pourraient amener de nouvelles options thérapeutiques pour ces patients en échec thérapeutique et est indissociable du développement conjoint de biomarqueurs. Des essais moléculaires semblent être l'option la plus adaptée pour cela, permettant d'analyser la carcinogénèse de ces tumeurs, de définir un profil génomique et les thérapies ciblées correspondantes tout en prenant en compte l'hétérogénéité tumorale. La mise en place d'un essai spécifique cancer tête et cou sur le modèle de l'essai SAFIR-01 pour le cancer du sein pourrait amener les éléments manquants à l'optimisation des traitements anticancéreux par la médecine de précision. Il pourrait intégrer d'autres outils moléculaires comme l'utilisation de l'ADN tumoral circulant, déjà validé dans le cancer du poumon, véritable biopsie liquide pouvant se substituer à la réalisation de nouvelles biopsies tumorales pour rechercher les altérations moléculaires actionnables ou suivre sous traitement celles déjà mises en évidence. Enfin, la venue de nouvelles thérapies telles que les immunothérapies restent actuellement sans biomarqueurs prédictif de réponse ; cependant la charge mutationnelle est actuellement développée pour identifier les patients susceptibles de répondre à l'immunothérapie et pourrait constituer un outil supplémentaire d'aide à la décision thérapeutique.

Conclusion

Le développement du profilage moléculaire pour les cancers tête et cou en vue de la prescription de thérapies innovantes de type thérapies moléculaires ciblées ou immunothérapie semble être justifié au vue de leur hétérogénéité, du mauvais pronostic et le manque d'options thérapeutiques. Malgré le caractère rétrospectif de ce travail, MOSCATO-01 pour les cancers de la tête et du cou a montré la faisabilité des analyses moléculaires chez ses patients prétraités et en progression avec un bénéfice sur la SSP sous thérapie ciblée orienté par les données moléculaires, ce qui restera à confirmer par d'autres études.

Réfèrences

1. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L; EUROCARE Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. Eur J Cancer. 2015 Oct;51(15):2130-2143.

2. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? Cancer. 2007 Oct 1;110(7):1429-35

3. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol. 2010 Aug;11(8):781-9.

4. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, Roberts S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and non-oropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck. 2013 May;35(5):747-55.

5. Seiwert TY, Cohen EE. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. Br J Cancer. 2005 Apr 25;92(8):1341-8.

6. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, Jacobs J, Fu KK, Ang KK, Laramore GE, Al-Sarraf M. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? Head Neck. 1998 Oct;20(7):588-94.

7. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2008 Apr;83(4):489-501.

8. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-

ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v184-6.

9. A phase III randomised trial of cistplatinum, methotrextate, cisplatinum + methotrexate and cisplatinum + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. Br J Cancer. 1990 Feb;61(2):311-5.

10. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter L, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 1992 Feb;10(2):257-63.

11. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, 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 Aug;10(8):1245-51.

12. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3562-7.

13. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23(34):8646-54.

14. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based

chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008 Sep 11;359(11):1116-27.

15. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867.

16. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J, Saba NF, Weiss J, Wirth L, Sukari A, Kang H, Gibson MK, Massarelli E, Powell S, Meister A, Shu X, Cheng JD, Haddad R. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol. 2017 May 10;35(14):1542-1549.

17. Licitra L, Mesia R, Rivera F, Remenár E, Hitt R, Erfán J, Rottey S, Kawecki A, Zabolotnyy D, Benasso M, Störkel S, Senger S, Stroh C, Vermorken JB. Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. Ann Oncol. 2011 May;22(5):1078-87.

18. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, Clement PM, Gauler T, Cupissol D, Grau JJ, Guigay J, Caponigro F, de Castro G Jr, de Souza Viana L, Keilholz U, Del Campo JM, Cong XJ, Ehrnrooth E, Cohen EE; 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 May;16(5):583-94.

19. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, Vodvarka P, Rischin D, Garin AM, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Ghiorghiu S,

Hargreaves L, Armour A, Speake G, Swaisland A, Vokes EE. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1864-71.

20. Siano M, Molinari F, Martin V, Mach N, Früh M, Freguia S, Corradino I, Ghielmini M, Frattini M, Espeli V. Multicenter Phase II Study of Panitumumab in Platinum Pretreated, Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. Oncologist. 2017 Jul;22(7):782-e70.

21. Bossi P, Bergamini C, Siano M, Cossu Rocca M, Sponghini AP, Favales F, Giannoccaro M, Marchesi E, Cortelazzi B, Perrone F, Pilotti S, Locati LD, Licitra L, Canevari S, De Cecco L. Functional Genomics Uncover the Biology behind the Responsiveness of Head and Neck Squamous Cell Cancer Patients to Cetuximab. Clin Cancer Res. 2016 Aug 1;22(15):3961-70.

22. Hammerman PS, Hayes DN, Grandis JR. Therapeutic insights from genomic studies of head and neck squamous cell carcinomas. Cancer Discov. 2015 Mar;5(3):239-44.

23. Ausoni S, Boscolo-Rizzo P, Singh B, Da Mosto MC, Spinato G, Tirelli G, Spinato R, Azzarello G. Targeting cellular and molecular drivers of head and neck squamous cell carcinoma: current options and emerging perspectives. Cancer Metastasis Rev. 2016 Sep;35(3):413-26.

24. Dunn LA, Fury MG, Xiao H, Baxi SS, Sherman EJ, Korte S, Pfister C, Haque S, Katabi N, Ho AL, Pfister DG. A phase II study of temsirolimus added to low-dose weekly carboplatin and paclitaxel for patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2533-2538.

25. Jimeno A, Shirai K, Choi M, Laskin J, Kochenderfer M, Spira A, Cline-Burkhardt V, Winquist E, Hausman D, Walker L, Cohen RB. A randomized, phase II trial of cetuximab with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase

inhibitor, in patients with relapsed or metastatic head and neck squamous cell cancer. Ann Oncol. 2015 Mar;26(3):556-61.

26. André F, Bachelot T, Commo F, Campone M, Arnedos M, Dieras V, Lacroix-Triki M, Lacroix L, Cohen P, Gentien D, Adélaide J, Dalenc F, Goncalves A, Levy C, Ferrero JM, Bonneterre J, Lefeuvre C, Jimenez M, Filleron T, Bonnefoi H. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):267-74.

27. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, Campone M, Trédan O, Massiani MA, Mauborgne C, Armanet S, Servant N, Bièche I, Bernard V, Gentien D, Jezequel P, Attignon V, Boyault S, Vincent-Salomon A, Servois V, Sablin MP, Kamal M, Paoletti X; SHIVA investigators. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1324-34.

28. Cousin S, Grellety T, Toulmonde M, Auzanneau C, Khalifa E, Laizet Y, Tran K, Le Moulec S, Floquet A, Garbay D, Robert J, Hostein I, Soubeyran I, Italiano A. Clinical impact of extensive molecular profiling in advanced cancer patients. J Hematol Oncol. 2017 Feb 8;10(1):45.

29. Massard C, Michiels S, Ferté C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, Verlingue L, Ileana E, Rosellini S, Ammari S, Ngo-Camus M, Bahleda R, Gazzah A, Varga A, Postel-Vinay S, Loriot Y, Even C, Breuskin I, Auger N, Job B, De Baere T, Deschamps F, Vielh P, Scoazec JY, Lazar V, Richon C, Ribrag V, Deutsch E, Angevin E, Vassal G, Eggermont A, André F, Soria JC. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. Cancer Discov. 2017 Jun;7(6):586-595.

30. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. Nature. 2015 Jan 29;517(7536):576-82.

31. Dalin MG, Desrichard A, Katabi N, Makarov V, Walsh LA, Lee KW, Wang Q, ArmeniaJ, West L, Dogan S, Wang L, Ramaswami D, Ho AL, Ganly I, Solit DB, Berger MF, Schultz ND, Reis-Filho JS, Chan TA, Morris LG. Comprehensive Molecular Characterization of Salivary Duct Carcinoma Reveals Actionable Targets and Similarity to Apocrine Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016 Sep 15;22(18):4623-33.

32. Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, Guijarro I, Wang J, Zweidler-McKay P, Bell D, William WN Jr, Glisson BS, Wick MJ, Kapoun AM, Patnaik A, Eckhardt G, Munster P, Faoro L, Dupont J, Lee JJ, Futreal A, El-Naggar AK, Heymach JV. Activating NOTCH1 Mutations Define a Distinct Subgroup of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma Who Have Poor Prognosis, Propensity to Bone and Liver Metastasis, and Potential Responsiveness to Notch1 Inhibitors. J Clin Oncol. 2017 Jan 20;35(3):352-360.

33. Massarelli E, Lin H, Ginsberg LE, Tran HT, Lee JJ, Canales JR, Williams MD, Blumenschein GR Jr, Lu C, Heymach JV, Kies MS, Papadimitrakopoulou V. 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 Jul;26(7):1476-80.

34. Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, Guntinas-Lichius O, Hennemann B, Schmoll HJ, Ivanyi P, Abbas M, Lehmann U, Koch A, Karch A, Zörner A, Gauler TC. TEMHEAD: a single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platin- and cetuximabrefractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO). Ann Oncol. 2015 Mar;26(3):561-7.

Figures Supplémentaires

Figure supplémentaire 1: Types d'altérations moléculaires ciblables retrouvées chez les patients avec cancers tête et cou inclus dans MOSCATO-01.

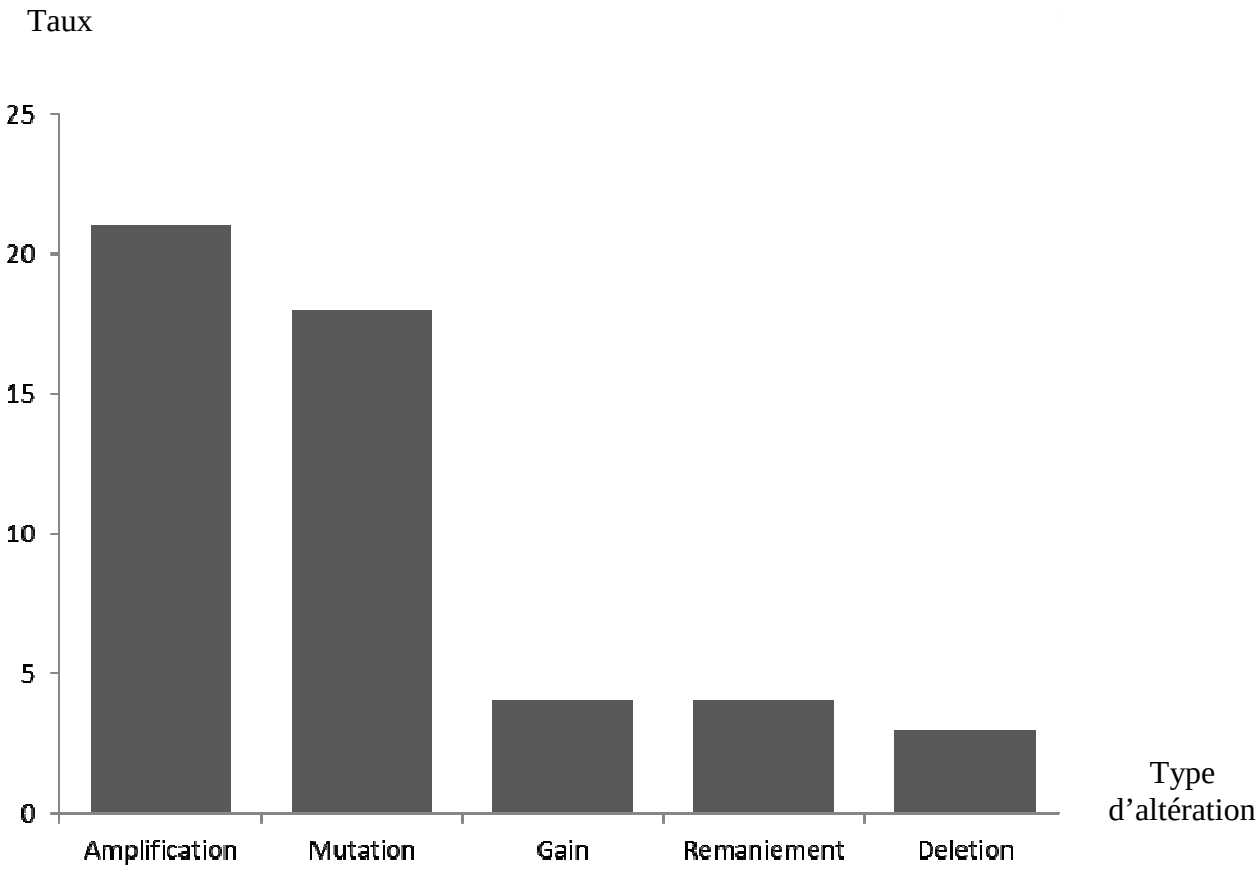
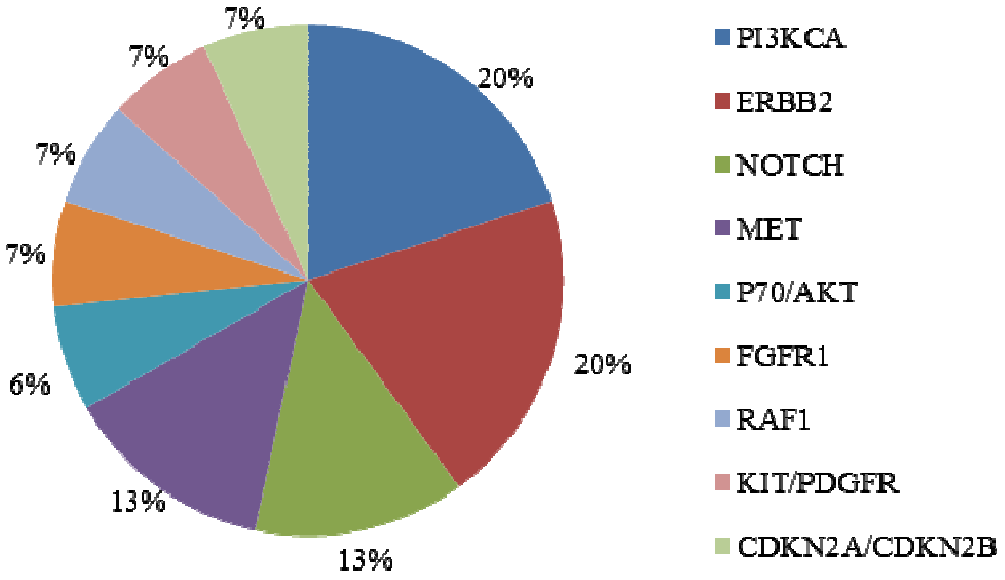


Figure supplémentaire 2: Répartition des altérations moléculaires et des voies de signalisation chez les patients avec cancers tête et cou traités dans MOSCATO-01.

Abréviations : RTK : Récepteur Tyrosine Kinase ; TME : Transition Mésenchymateuse Epithéliale ; MAPK : MAP Kinase



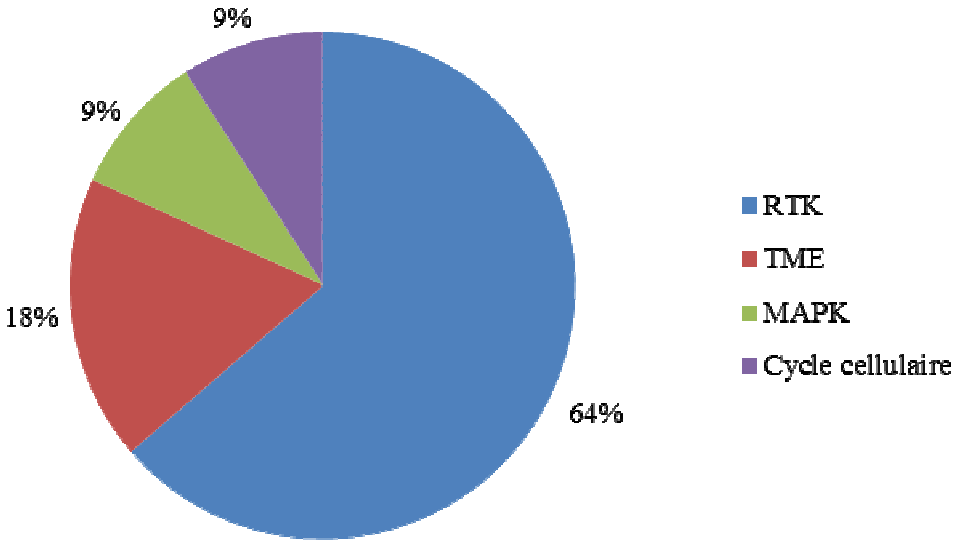
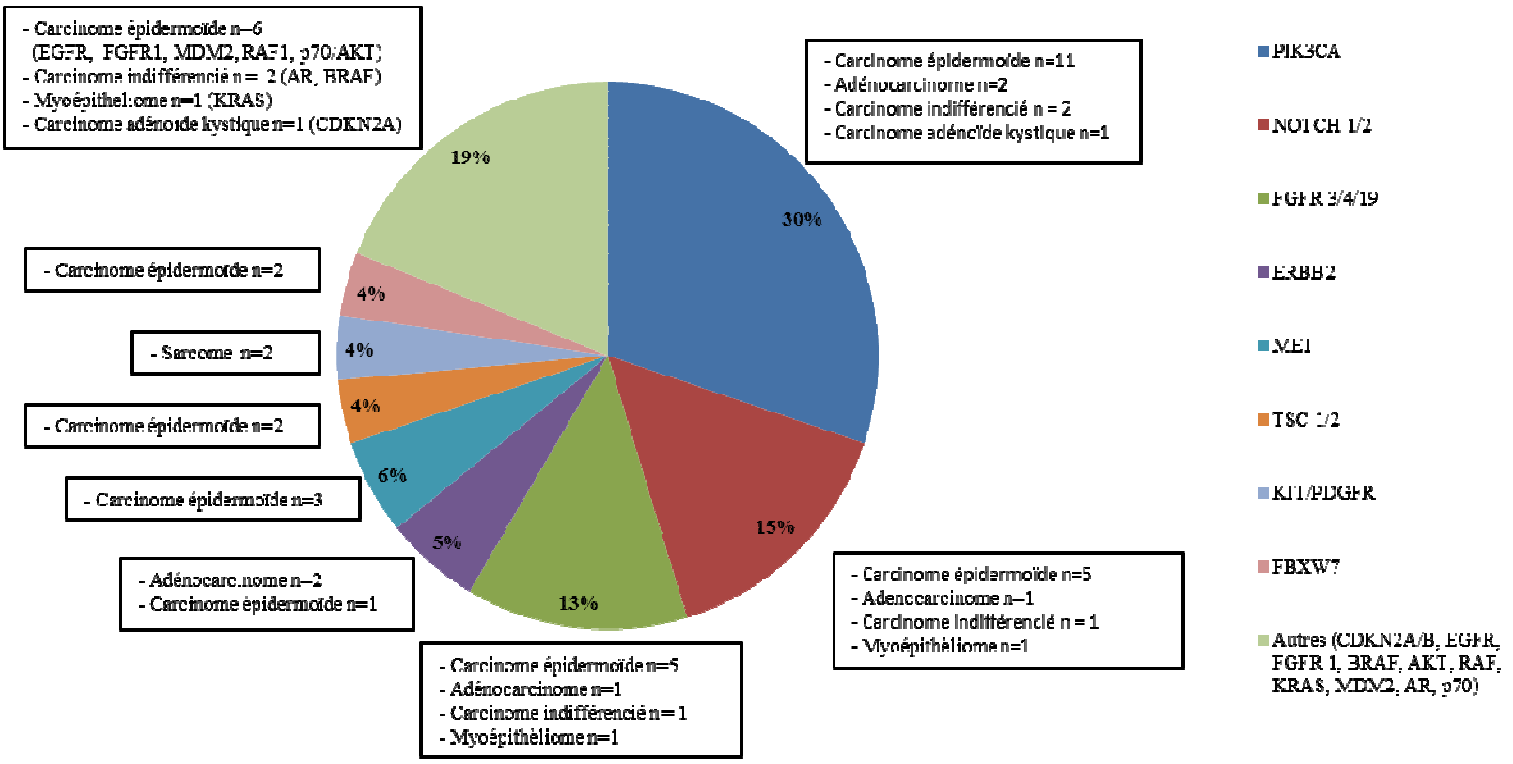


Figure supplémentaire 3: Répartition des altérations moléculaires selon le type histologique.



Tableaux supplémentaires

Tableau supplémentaire 1 : Caractéristiques des patients avec anomalies moléculaires ciblables.

Caractéristiques	Population avec altération ciblables N=45
Age lors de la biopsie, médiane	57 ans (40-72)
Genre, n (%) Homme Femme	32 (71.1%) 13 (28.9 %)
Histologie, n (%) Carcinome épidermoïde Adénocarcinome Carcinome indifférencié Sarcome Myoépithèliome Carcinome muco épidermoïde	 30 (66.7%) 5 (11.1%) 4 (8.9%) 2 (4.4%) 2 (4.4%) 2 (4.4%)
Métastatique à l'inclusion, n (%) Oui Non	12 (80%) 3 (60%)
Nombre de sites métastatiques, médiane	1 (0-4)
Nombre de lignes précédentes, n (%) Absence de traitement 1 ligne 2 lignes 3 lignes et plus	 0 0 5 (33.3%) 10 (66.7%)
ECOG, n (%) 0 1 2 et plus Inconnu	 9 (60%) 1(6.7%) 0 5 (33.3%)

Tableau supplémentaire 2 : Caractéristiques des patients traités par thérapie ciblée.

Caractéristiques	Patients traités par thérapie ciblée N=15
Age lors de la biopsie, médiane	57 ans (41-72)
Genre, n (%) Homme Femme	 13 (87%) 2 (13%)
Histologie, n (%) Carcinome épidermoïde Adénocarcinome Carcinome muco épidermoïde Sarcome	 9 (60%) 3 (20%) 1 (6.7%) 1 (6.7%)
Métastatique à l'inclusion, n (%) Oui Non	 12 (80%) 3 (60%)
Nombre de sites métastatiques, médiane	1 (0-4)
Nombre de lignes précédentes, n (%) Absence de traitement 1 ligne 2 lignes 3 lignes et plus	 0 0 5 (33.3%) 10 (66.7%)
ECOG, n (%) 0 1 2 et plus Inconnu	 9 (60%) 1(6.7%) 0 5 (33.3%)

Analyse moléculaire pour l'optimisation des traitements anticancéreux chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou: une analyse rétrospective de l'essai MOSCATO-01.

Contexte : Les cancers de la tête et du cou avancés ou métastatiques correspondent à un ensemble de tumeurs hétérogènes avec un nombre d'option thérapeutique limité. Il n'existe pas de profil moléculaire permettant d'orienter le traitement. L'objectif de ce travail est l'analyse rétrospective de l'essai MOSCATO-01 pour ce groupe de patient. **Matériel et méthodes :** Les patients inclus dans MOSCATO-01 ont bénéficié d'une biospie tumorale en vue de l'analyse moléculaire par NGS, CGH ou IHC. La décision thérapeutique était orientée par les anomalies moléculaires retrouvées. Le ratio survie sans progression (SSP) était le critère principal correspondant au rapport SSP2/SSP1 (SSP2 : SSP sous traitement ciblé; SSP1: SSP sous traitement usuel). Un ratio supérieur à 1.3 indiquait un bénéfice sur la SSP. **Résultats** : 129 patients (12.4%) présentaient un cancer de la tête et du cou parmi les 1035 patients inclus dans MOSCATO-01. Les histologies les plus fréquentes étaient : les carcinomes épidermoïdes (62.7%), adénocarcinomes et carcinomes muco épidermoïdes (6.5%), les carcinomes adénoïdes kystiques (3.7%). 107 (82.9%) patients ont été biopsiés. Parmi eux, 45 (42%) présentaient une anomalie moléculaire actionnable, 33.3% (n=15) ont bénéficié d'un traitement ciblé dans un essai de phase I (n=9) ou hors AMM (n=6). *PI3KCA, ERBB2, NOTCH* et *MET* étaient les anomalies moléculaires ciblables les plus retrouvées. La SSP médiane des 15 patients sous traitement orienté était de 1.7 mois [0.26-6.93]. Le ratio SSP était supérieur à 1.3 dans 46% des cas. **Conclusion** : MOSCATO-01 pour les cancers tête et cou a montré la faisabilité des analyses moléculaires et un bénéfice sur la SSP sous traitement orienté pouvant mener à de nouvelles options thérapeutiques. **Mots clés** : MOSCATO-01 ; cancers tête et cou ; analyse moléculaire ; thérapies ciblées ; médecine de précision ; médecine moléculaire.

Molecular Screening for Cancer Treatment Optimization for patients with head and neck cancers: a retrospective analysis of MOSCATO-01 trial

Background: Advanced and metastatic head and neck (HN) cancers are heterogeneous tumour with poor outcome as few therapeutic options are available. Until now, no accepted genomic profiles can lead to an oriented treatment. We performed a retrospective analysis of MOSCATO-01 trial for patients with advanced and metastatic HN cancer. **Methods:** Patients included underwent biopsies for molecular screening analyses by CGH, NGS or IHC. Patients were treated by targeted treatment on the molecular alteration screening. Progression free survival (PFS) ratio was the primary endpoint corresponding to PFS2/PFS1 (PFS1: PFS in patients treated with usual treatment; PFS2: PFS in patients treated according to molecular alteration). **Results:** 129 patients (12.4%) with advanced or metastatic HN cancers were included in MOSCATO-01 trial among 1035 patients. The most frequent histologic type was squamous cell carcinoma (62.7%), adenocarcinoma and kystic adenoid carcinoma (6.5% each) and muco epidermoid carcinoma (3.7%). Patients were mostly heavily pre-treated: 65% of them received 3 lines of prior systemic treatment. On 107 patients (82.9%) biopsied, 45 (42%) presented potential targetable molecular alteration: *PI3KCA, ERBB2, NOTCH* and *MET* where the most frequent targeted molecular alterations. 33.3% of them (n=15) had a targeted treatment: 9 patients in phase 1 trial and 6 with off label use therapeutic. The median PFS of the 15 patients with oriented treatement was 1.7 months [0.26-6.93]. The PFS ratio was above 1.3 for 46% of the patients. **Conclusion:** MOSCATO-01 for HN cancers showed clinical benefit for a proportion of patients treated according to actionable molecular alteration. **Key words**: MOSCATO 01; head and neck cancers; molecular analysis; targeted therapies; precision medicine; molecular medicine.