



**HAL**  
open science

# Efficacité du cétuximab en situation néo-adjuvante dans les traitements des carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés inopérables

Marie Reigneau

► **To cite this version:**

Marie Reigneau. Efficacité du cétuximab en situation néo-adjuvante dans les traitements des carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés inopérables. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01734423

**HAL Id: hal-01734423**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734423>**

Submitted on 28 Mar 2023

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Marie REIGNEAU**

Le 14 Octobre 2013

Efficacité du cétuximab en situation néo-adjuvante  
dans le traitement des carcinomes épidermoïdes  
cutanés localement avancés inopérables

Examineurs de la thèse :

M. JL. SCHMUTZ	Professeur} Président
M. D. PEIFFERT	Professeur} Juge
Mme A. BARBAUD	Professeur} Juge
Mme. F. GRANEL-BROCARD	Docteur} Juge
Mme C. MATEUS Directrice de thèse	Docteur} Juge

**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine** :  
**Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Pédagogie »** : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**  
**Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain »** : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**  
**Vice-Doyen Mission « Finances »** : **Professeur Marc BRAUN**

**Assesseurs**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bruno CHENUÉL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	<b>Professeur Paolo DI PATRIZIO</b>
- Commission de Prospective Universitaire :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	<b>M. Christophe NEMOS</b>
- Vie Étudiante :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Vie Facultaire :	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Étudiants :	<b>M. Xavier LEMARIE</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE  
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX  
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD  
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET  
 Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE  
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX  
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET  
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET  
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT  
 Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET  
 Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL  
 Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE  
 Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER  
 Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON  
 Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert  
 UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel  
 WAYOFF

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

### 48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE  
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**  
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX  
=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER  
=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**  
Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**  
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO  
=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**  
**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))**  
Docteure Lina BOLOTINE  
**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**  
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT  
**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétiq**  
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**  
**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**  
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**  
**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**  
Docteure Anne-Christine RAT  
**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**  
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN  
**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**  
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**  
**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**  
Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**  
**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**  
Docteure Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**  
**3<sup>ème</sup> sous-section :**  
Docteur Olivier MOREL  
**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**  
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**  
Docteure Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**  
Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**  
Madame Joëlle KIVITS

**40<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**  
Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**  
Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN



**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

---

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ**

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Nous vous remercions de toute la bienveillance que vous nous avez accordée lors des semestres passés dans votre service. C'est avec un grand honneur que nous nous apprêtons à prendre un poste de Chef de Clinique Assistant dans le service de Dermatologie ; sachez que nous nous efforcerons quotidiennement d'être digne de votre confiance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

**Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT**

Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Vous nous avez accueillie dans votre service où nous avons été initiées à la radiothérapie. Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de notre plus grand respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

**Madame le Professeur Annick BARBAUD**

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Chevalier de l'ordre des palmes académiques

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Nous vous remercions de l'attention et du soutien que vous portez à nos projets d'orientation en onco-dermatologie. Vos compétences, votre rigueur scientifique et votre capacité de travail sont remarquables. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect et de notre sincère admiration.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Docteur Florence Granel-Brocard**

Docteur en Dermatologie et Vénérologie

Jete remercie de m'avoir mise sur la voie de l'onco-dermatologie. Ta rigueur, ta disponibilité et ton professionnalisme et ta gentillesse m'ont été d'une grande aide tout au long de mon internat de dermatologie. Merci aussi pour tous les mardis de consultations au CAV.

Sois assurée de mon amitié.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Docteur Cristina Mateus**

Docteur en Dermatologie et Vénérologie

Je suis reconnaissante de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ta générosité et pour m'avoir fait partager tes connaissances en onco-dermatologie. Les consultations à tes côtés m'auront profondément marquées et resteront un modèle pour moi.

**Aux médecins qui m'ont formée durant mon internat à Nancy, à Thionville et à l'IGR :**

**Aux médecins du service de dermatologie de Nancy :** Dr Cuny, Dr Bursztejn, Dr Doumat-Batch, Dr Pinault, Dr Waton, Dr Redon, Dr Studer, Dr Poreaux, Dr Weinborn, Dr Bollaert, pour ce que chacun m'a apporté. Merci de m'avoir fait partager votre expérience. Je suis ravie de pouvoir poursuivre ma formation à vos côtés.

**Aux médecins du service de dermatologie de Thionville :** Dr Truchetet, Dr Pouaha, Dr Muller, Dr Guyot, Dr Poujet. Merci pour vos enseignements et votre bienveillance.

**Aux médecins de dermatologie de l'Institut Gustave Roussy,**

Au Dr Caroline Robert. Vous m'avez réservée un accueil chaleureux dans votre formidable équipe et je vous en suis très reconnaissante. Vous mettez de façon admirable votre énergie et vos idées bouillonnantes au service des patients et de la science.

Au Dr Routier, Dr Thomas, Dr Boussemart, Dr Raynaud-Mendel, Dr Bachollet, Dr Cazenave, Dr Sebillé. Merci pour votre accueil. Je n'oublierai pas votre bonne humeur et vos compétences.

**Aux médecins d'oncologie et de radiothérapie de l'Institut de cancérologie de Lorraine**

Au Dr Lionel Geoffrois. Vous m'avez accueillie chaleureusement dans votre service et m'avez initiée à votre discipline passionnante. Merci de l'engagement dont vous faites preuve pour me permettre de faire aboutir mes projets.

Au Dr Mathilde Deblock, pour ta disponibilité et ton engagement auprès des patients qui sont admirables.

Au Dr Céline Gavaille, pour ton dynamisme et ton encadrement durant mon semestre au 2G.

Au Dr Natacha Bourry, pour ta patience et tes explications sur la radiothérapie.

**Aux médecins de Maladies Infectieuses :** Dr Letranchant, Dr Gendrin, Dr Hénard, pour m'avoir encadrée avec rigueur et bienveillance au début de mon internat. J'ai beaucoup appris auprès de vous.



### **Aux médecins qui m'ont formée durant mon externat à la Pitié-Salpêtrière**

Tout particulièrement, Dr Christian Pagnoux pour m'avoir donné confiance en moi au tout début et au Pr Eric Caumes, pour m'avoir mise sur la voie de la dermatologie à la fin de la D4.

A mes internes, Galdric, Marie, Antoine, Fabien, Mathieu, Pierre, Quentin, Tomek, Chloé, Yen Lan, Brice. Merci pour votre encadrement, vos encouragements et les tous bons moments de travail et de rigolades passés autour du chariot de visite !

**A tous mes co-internes tout au long de ces années d'internat :** Amélie, Bérangère, Axelle, Claire, Clotilde, Delphine, Cécile, Estelle, Anne-Laure, Laurent, Dany, Claire, Vincent, Jean-Philippe, Philippe, Elise, François, Julien, Fouad, Reza et Ligia. Merci pour tous les bons moments vécus ensemble.

**A mes externes,** pour votre aide si précieuse. J'étais ravie de pouvoir partager avec vous mes humbles connaissances.

**A tout le personnel paramédical.** Dorothée, Mickaël, Sandrine, Martial, Régine, Claire S et Claire S, Brigitte S, Brigitte, Emilie, Robert, Florence, Sylvie, Catherine, Maryline, Brigitte R, Edith, Chantal, Marie-Christine, Claudie, Evelyne, Corinne, Anaëlle, Julie, Barbara, Caroline L, Marion S et Marion C, Claudy, Anne, Margot, Caroline W, Clémence, Coralie, Marie P, Mme Roll, Mme Aubert...

Vous faites un travail formidable. Merci pour votre dévouement, votre efficacité et votre soutien même dans les moments difficiles.

**Aux secrétaires,** pour votre efficacité mais aussi votre patience, votre indulgence et votre complicité.

**Aux patients et à leur famille,** pour ce qu'ils nous apprennent tous les jours.

**A Vladimir.** Merci pour ton précieux soutien, ta patience et tout le bonheur que tu m'apportes. A notre complicité et tous ces beaux moments passés, présents et à venir.

**A mes parents.** Merci pour tout. Pour cette enfance insouciante que vous nous avez offerte et ce foyer si rassurant et plein d'amour que vous avez construit.

Papa, tu m'as transmis le goût des études et de la médecine. Sans toi, je n'aurais pas réussi à franchir toutes ces étapes. Que cette thèse te soit dédiée.

Maman, tes attentions de tous les jours me sont d'une aide précieuse. Vive les moments de papotages à la maison où l'on trouve toujours auprès de toi, soutien, tendresse, réconfort et conseils en tout genre.

Recevez tous les deux, tout mon amour et ma reconnaissance.

**ASophie,** ma grande sœur si douce, gentille, compréhensive et attentive envers moi. Merci pour ton soutien et tes éclats de rire légendaires et très communicatifs !

**A mes grands-parents Simone et Jean.** Merci pour votre soutien et votre dévouement.

**A mes grands parents Jeannine et Raymond.** Vous serez toujours dans mon cœur.

**Aux Dominiques.** Merci de votre présence attentive à chaque moment important de ma vie.

**A Jean-Pierre,** oncle rêveur. Merci pour tous les bons moments vécus ensemble.

**A Gorana.** Vous et Alexis m'accueillez chaleureusement dans la famille Manenti. Merci pour votre écoute attentive et vos conseils attentionnés. Je suis très fière d'être l'élue de votre fils.

## **A mes amis**

**A Camille.** A nos parcours parallèles depuis le premier jour de notre lycée, à toutes ces bonnes vacances de ski et de voile, de re-ski et de re-voile ! J'espère qu'il y en aura d'autres !

**A Clotilde,** globe trotteuse inconditionnelle. Nous sommes souvent loin l'une de l'autre à présent mais je pense souvent à toi. Je suis nostalgique de nos longs étés à Préfailles.

**A Caroline, Xuan, Alexandra.**C'était un plaisir de partager mon externat avec vous. Je ne suis pas prête d'oublier certaines matinées de stage animées !

**A Olivier.**Quelle équipe de co-externe !

**A Marie,** pour tous les bons moments passés ensemble, des randonnées de Mafat au Paris by night en Vélib'. J'ai trouvé en toi une véritable amie.

**A Amélie.** Merci pour ta présence attentive, ta disponibilité à toute épreuve et ton sourire réconfortant.

**A Bérangère.** Nous avons fait nos premiers pas d'internes ensemble (pas faciles tous les jours !). Je suis ravie de poursuivre avec toi pour le clinicat.

**A Dany.**Je suis très contente d'avoir pu partager ces semestres avec toi. Tu es un chauffeur exceptionnel !

**A Laurent,**pour nous avoir fait découvrir ton île natale. Du Piton des neiges à Boucan canot. On se souviendra longtemps de l'accueil chaleureux des Law Ping Man.

**A Claire,** pour tous les bons moments de papotages.

**A Clémence, Leila, John, Raphaël,** pour nos débuts à l'internat de Nancy, nos soirées animées et nos laborieux départs matinaux en voiture vers le CHU !

**A Colette.**Il est bon de venir chercher distraction et réconfort dans ton bureau !

**A Dorothee.**Merci pour tes attentions et ton aide précieuse.

**A Babeth.** Pour faire partie du décor de la famille Reigneau et être toujours là en cas de besoin.

# SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>8</b>
<b>Introduction</b>	<b>21</b>
<b>Première partie : Les carcinomes épidermoïdes cutanés invasifs avancés</b>	<b>24</b>
<b>1 Généralités sur les CEC invasifs</b>	<b>25</b>
1.1 Présentation clinique et histologique	25
1.2 Prévalence et incidence	27
1.3 Histoire naturelle des CEC invasifs	28
1.4 Facteurs de risque	29
1.4.1 Facteurs de risque constitutionnels	29
1.4.2 Facteurs de risque environnementaux	29
1.5 Facteurs pronostiques	29
1.5.1 Facteurs pronostiques cliniques	30
1.5.2 Facteurs histo-pronostiques	30
1.6 Classification pronostique	30
1.6.1 Classification AJCC 7 <sup>ème</sup> édition, 2009	30
1.6.2 Classification pronostique	32
<b>2 Traitements des CEC localement avancés</b>	<b>33</b>
2.1 Définition et problématique	33
2.2 Traitement chirurgical	33
2.3 Radiothérapie	35
2.3.1 Radiothérapie externe (RTE)	35
2.3.2 Curiethérapie	37
2.4 Chimiothérapie	39
2.4.1 Chimiothérapies cytotoxiques par voie intraveineuse	39
2.4.2 Chimiothérapie intra-artérielle	41
2.4.3 Rétinoïdes	43
<b>Deuxième partie : Perspectives thérapeutiques, les thérapies ciblées dans les carcinomes épidermoïdes</b>	<b>46</b>
<b>3 Récepteurs des facteurs de croissance, oncogénèse et inhibition des récepteurs de facteurs de croissance</b>	<b>47</b>
3.1 Biologie des récepteurs des facteurs de croissance	47
3.2 Implication du récepteur du facteur de croissance dans la carcinogénèse	48
3.3 Les thérapies ciblées contre l'EGFR	49
<b>Troisième partie : Synthèse</b>	<b>56</b>
<b>Quatrième partie: Evaluation du cétuximab en situation néo-adjuvante chez 37 patients atteints de CEC inopérables</b>	<b>58</b>

<b>1 Objectifs et méthodologie</b>	<b>59</b>
1.1 Critères d'éligibilité	59
1.1.1 Critères d'inclusion	59
1.1.2 Critère de non inclusion	59
1.2 Critères d'évaluation	59
1.2.1 Critère principal	59
1.2.2 Critères secondaires	59
1.3 Modalités de l'étude	60
1.3.1 Traitement d'induction	60
1.3.2 Autres traitements	61
1.4 Tolérance	62
1.5 Recueil de données	62
1.6 Analyse statistique	63
<b>2 Résultats</b>	<b>63</b>
2.1 Caractéristiques de la population	63
2.2 Critère principal (Figure 14)	65
2.3 Critères secondaires	65
2.3.1 Réponses histologiques (Tableau 13)	65
2.3.2 Caractéristiques des patients à l'issue du traitement néo-adjuvant (Tableau 14)	67
2.3.3 Traitements reçus après le traitement néo-adjuvant (Figure 14)	68
2.3.4 Rechutes (Tableau 15)	69
2.3.5 Survie sans rechute et survie globale (Figure 15)	70
2.4 Tolérance	76
<b>3 Cas Cliniques</b>	<b>77</b>
3.1 Patient 25 : patient devenu opérable avec RHC	77
3.2 Patient 20 : patient devenu opérable avec RHC	78
3.3 Patient 35: patient opéré, sans réponse histologique (NHR)	79
3.4 Patient 33 : patient opéré, sans réponse histologique (NHR)	80
3.5 Patient 32: patient devenu opérable mais traité par RTE devant le risque fonctionnel	81
<b>4 Discussion</b>	<b>82</b>
4.1 Rationnel et objectifs du traitement néo-adjuvant	82
4.2 Rationnel de l'utilisation du cétuximab en néo-adjuvant en association avec les sels de platine et le 5-Fluorouracile	83
4.3 Interprétation des résultats de notre étude rétrospective	84
4.4 Perspectives	87
<b>5 Conclusion</b>	<b>89</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>90</b>

# Introduction

---

Les carcinomes épidermoïdes représentent environ 1/3 des carcinomes cutanés et 25% des tumeurs cutanées non mélanocytaires(1). L'incidence en France, en constante augmentation, est estimée à 10 à 20/ 100.000 chez l'homme et 5 à 10/ 100.000 chez la femme(2). Les CEC apparaissent surtout à partir de 75 ans et volontiers sur une lésion précancéreuse à type de kératose pré-épithéliomateuse ou de maladie de Bowen cutanée. Le facteur favorisant le plus fréquent est l'exposition solaire ce qui explique sa plus grande fréquence de localisation sur les zones photo-exposées.

La majorité des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) sont diagnostiqués à un stade précoce et sont facilement traités par exérèse chirurgicale avec un excellent pronostic (> 90% de guérison).

Cependant, il existe des formes de CEC avancées (localement étendues, avec atteinte régionale ou avec atteinte métastatique) qui représentent environ 2 à 3% des CEC, plus agressives et résistantes aux traitements locaux. Les lésions étendues récidivent dans 15% des cas et sont à l'origine de métastases dans 30% des cas.

Le traitement chirurgical reste le traitement de première intention des formes avancées. Le pronostic est étroitement corrélé à la qualité de la résection tumorale. Les CEC étendus ont un meilleur pronostic en cas de résection complète. Une exérèse bien conduite conduit à un taux de guérison élevé.

Certains CEC sont inopérables en raison d'un risque chirurgical d'induction de troubles fonctionnels ou morphologiques majeurs ou en cas d'extension à distance ganglionnaire ou métastatique. Les options thérapeutiques sont limitées chez ces patients.

Chez les patients inopérables, les chimiothérapies cytotoxiques (sels de platine, 5-fluorouracile) et la radiothérapie sont actuellement utilisées plutôt en traitements palliatifs, seules ou en association. Cependant, l'état général de ces patients souvent âgés et présentant de nombreuses comorbidités contre-indique souvent toute chimiothérapie agressive. Aucun standard de prise en charge des CEC localement avancés ou inopérables n'existe à ce jour.

Pour le traitement de certains cancers (du sein, colo-rectal, cancers de la tête et du cou,...), un traitement néo-adjuvant a été utilisé avec succès afin de réduire la taille de la tumeur et les rendre opérables. Le traitement néo-adjuvant peut inclure une chimiothérapie, une radiothérapie ou une hormonothérapie.

Certaines équipes ont eu recours à un traitement d'induction par chimiothérapie avant la chirurgie pour le traitement de CEC avancés étendus mais son utilisation est restée limitée.

Les médicaments inhibiteurs des facteurs de croissance sont utilisés depuis plusieurs années pour leur activité anti-tumorale et offrent de nouvelles perspectives susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients. Les inhibiteurs d'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) ont l'AMM dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, le cancer colo-rectal et le



cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS). Ils ont été utilisés en traitement d'induction en association avec la chimiothérapie dans le cancer de la tête et du cou.

Les cancers épidermoïdes cutanés expriment fortement le récepteur à l'EGF (EGFR). Un anticorps monoclonal anti EGFR (le cétuximab) a récemment été testé en monothérapie dans des CEC inopérables ou métastatiques avec des résultats prometteurs.

Sur la base des données disponibles, Il a semblé important d'évaluer l'efficacité d'un inhibiteur d'EGFR (le cétuximab) en situation néo-adjuvante pour ces formes inopérables pour lesquelles il n'y a pas d'option thérapeutique satisfaisante.

A partir de 2008, un traitement néo-adjuvant par cétuximab avec ou sans chimiothérapie associée a été proposé à l'Institut Gustave Roussy aux patients atteints de CEC inopérables avec pour objectif de réduire la taille de la tumeur afin de la rendre opérable.

L'objectif de ce travail était d'analyser rétrospectivement les résultats du traitement néo-adjuvant afin d'évaluer la faisabilité de cette approche thérapeutique.

## Première partie : Les carcinomes épidermoïdes cutanés invasifs avancés

---

# 1 Généralités sur les CEC invasifs

## 1.1 Présentation clinique et histologique

Les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) infiltrant sont des tumeurs cutanées primitives malignes non-mélanocytaires exprimant une différenciation malpighienne prédominante. Ils sont encore appelés carcinomes spinocellulaires.

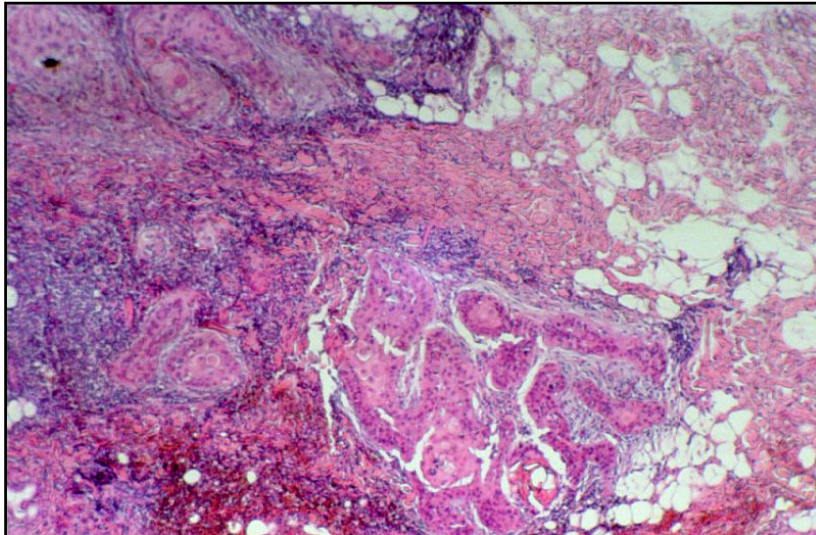
Les CEC invasifs se présentent le plus souvent comme une tumeur d'évolution plus ou moins rapide associant de façon variable trois composantes : le bourgeonnement, l'ulcération, l'infiltration. La forme ulcéro-bourgeonnante la plus fréquente est une lésion saillante, infiltrante, à surface irrégulière, siège d'une ulcération à fond bourgeonnant, saignant et à bords indurés (**Figures 1 à 6**). Les localisations les plus fréquentes sont les zones photo-exposées : le visage et le cuir chevelu, le dos des mains et les avant-bras. Les CEC se développent sur une lésion préexistante comme une kératose actinique, une maladie de Bowen, une ulcération cutanée chronique ou encore sur des lésions dysplasiques virales, de radiodermites ou cicatricielles chroniques.

A l'examen histologique, la forme commune de CEC est constituée de bourgeons irréguliers faits de kératinocytes atypiques entourés d'un stroma inflammatoire. La nature kératinocytaire est attestée par la morphologie des cellules polygonales avec un cytoplasme abondant éosinophile, la présence de ponts intercellulaires et la maturation cornée correspondant à la formation de globes cornés au centre des lobules tumoraux qui donnent l'aspect de dyskératose (3). Le terme infiltrant (ou invasif) désigne un franchissement de la membrane basale épidermique et un envahissement du derme sous-jacent, indépendamment de la profondeur de l'invasion (**Figure 7**).



**Figures 1 à 5 : Différentes présentations cliniques de CEC**

1. CEC de la région fronto-temporale droite développé sur un terrain d'héliodermie (Photo du Dr F. Granel-Brocard, CHU de Nancy) 2. Plaque érythémateuse infiltrée du sillon nasogénien droit surmonté d'une lésion bourgeonnante ulcérée. 3. Lésion ulcéro-croûteuse de l'hélix gauche. 4. CEC verruqueux plantaire 5. Carcinome épidermoïde du front et multiples kératoses actiniques en périphérie 6. CEC micro-invasif développé sur une maladie de Bowen vulvaire multifocale (Photos 2-6 du Dr C. Mateus, IGR)



**Figure 7:** Examen histologique d'un CEC infiltrant. Coloration hématoxyline éosine, x10

## 1.2 Prévalence et incidence

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents de l'adulte. Ils représentent 25% des tumeurs cutanées non mélanocytaires.

L'augmentation de la prévalence et de l'incidence n'a de cesse depuis 30 ans et est liée au vieillissement de la population et aux habitudes d'exposition solaire. L'incidence croît avec l'âge (multipliée par 2 après 75 ans) et la latitude (1).

En France, la prévalence et l'incidence des CEC ne sont pas connues précisément car la déclaration des cas n'est pas systématique dans les registres des cancers. Seuls deux départements français ont systématiquement recueilli les cas de CEC depuis 1983 dans le Doubs et depuis 1991 dans le Haut-Rhin (2,4). Les données extraites du registre du Doubs montrent des taux d'incidence supérieurs chez les hommes (le sex-ratio est proche de 2). L'âge moyen au diagnostic est élevé et supérieur de plus de 10 ans à celui des carcinomes basocellulaires (74,4 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes). Dans ce département, les taux d'incidence ont augmenté rapidement entre 1983 et 2003 et sont passés de 18,48 à 31,47 chez l'homme et de 6,26 à 16,87 chez la femme. La même tendance est observée avec les données du registre du Haut-Rhin. Une étude prospective en Champagne-Ardenne a permis d'estimer l'incidence annuelle à 30/100 000 personnes dans la population générale (5).

Aux Etats-Unis, l'incidence des CEC est de 100 à 150 /100 000 habitants soit environ 700 000 cas dans la population blanche (6).

### 1.3 Histoire naturelle des CEC invasifs

Le pronostic des CEC est en général excellent au stade localisé, néanmoins le risque de développer des métastases, n'est pas négligeable. Il est évalué à 2,5 % à 6% selon les études (7,8). L'extension d'un CEC se produit de proche en proche le long des fascias, du périoste, du périostère ou des gaines nerveuses. Les aires ganglionnaires les plus souvent atteintes (85%) sont parotidiennes et jugulo-carotidiennes pour les CEC du front, des tempes, des paupières, des joues et des oreilles. Les CEC des lèvres et des régions péri-orales se drainent préférentiellement en sous-mentonnier et sous-mandibulaire (9,10). La dissémination ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic quel que soit le traitement proposé par la suite. La survie des patients ayant une atteinte ganglionnaire est de l'ordre de 30% à 5 ans et varie en fonction du nombre de ganglions atteints et de la présence ou non d'une rupture capsulaire (11) (**Tableau 1 et 2**). Dans 15% des cas, les métastases sont à distance et atteignent par ordre décroissant, les poumons, le foie, la peau, le cerveau, les os. Le délai moyen d'apparition des métastases après le traitement de la lésion initiale est de 12 à 24 mois. Les CEC sont responsables d'environ 2000 décès par an (12,13).

**Tableau 1:** Survie à 5 ans en fonction du nombre de ganglions envahis dans le territoire de l'aire de drainage

Nombre de N envahis	Survie à 5 ans
1	49%
2	30%
3 et +	13%

**Tableau 2:** Survie globale à 5 ans en fonction de la présence ou non d'une rupture capsulaire

Extension extracapsulaire	Survie à 5 ans
Absente	47%
Présente	23%

## 1.4 Facteurs de risque

### 1.4.1 Facteurs de risque constitutionnels

Le phototype clair est le principal facteur de risque constitutionnel. Le risque de développer un CEC est plus élevé chez les sujets à faible capacité de bronzage et dans certaines génodermatoses comme le xeroderma pigmentosum, l'albinisme oculo-cutané de type II, le syndrome de Fergusson-Smith ou encore l'épidermodysplasie verruciforme. Les immunodéprimés, qu'il s'agisse d'immunodépression iatrogène (greffés d'organes) (14), liée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine acquise (VIH) ou congénitale sont plus à risque de développer des CEC, d'autant qu'ils peuvent cumuler plusieurs facteurs de risque.

D'autres facteurs sont impliqués dans moins de 1% des CEC : les inflammations cutanées chroniques (ulcères chroniques, maladie de Verneuil, lichen scléroatrophique), les cicatrices anciennes, notamment de brûlures étendues(15).

### 1.4.2 Facteurs de risque environnementaux

La lumière solaire est le principal facteur de risque environnemental. La survenue d'un CEC est liée à la dose totale cumulée d'ultraviolets reçue. Les preuves sont bien établies par des modèles expérimentaux et des études épidémiologiques qui montrent une prévalence accrue chez les sujets à phototype clair, chez les travailleurs de plein air, un gradient de latitude pour des populations de même phototype et enfin le développement plus fréquent des lésions sur les zones les plus photo-exposées (16).

Les sources artificielles d'ultraviolets sont aussi impliquées (17).

Les infections à papillomavirus humain (HPV) sont surtout incriminées dans les CEC génitaux et périunguéraux. Les virus HPV expriment des gènes viraux capables d'inactiver les gènes suppresseurs de tumeurs p53 et pRb et permettent ainsi la survenue de mutations des gènes cellulaires aboutissant à l'immortalisation des kératinocytes (18,19).

Les autres facteurs de risque exogène favorisant l'apparition de CEC sont l'arsenic, les pesticides, les hydrocarbures polycycliques, le tabac, les radiations ionisantes, etc (20).

## 1.5 Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques des CEC ont été largement étudiés dans de nombreuses études rétrospectives. Les études les plus vastes proviennent de *Rowe et al* (7), de *Brantsch et al*(8) et de *Claymann et al.* (21). Ces études ont permis d'identifier des facteurs pronostiques cliniques et histologiques. Les patients ayant plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont un risque significativement plus élevé de développer des métastases ganglionnaires et à distance (22,23).

### 1.5.1 Facteurs pronostiques cliniques

- La localisation de la tumeur : les récurrences et les métastases sont plus fréquentes dans les CEC des zones péri-orificielles de la face (hazard ratio 3,61 ;  $p < 0,004$ ), des zones génitales et sur les lésions cutanées chroniques comme les ulcères chroniques et les cicatrices.
- La taille de la tumeur : la plupart des études retiennent un seuil de 2 cm comme étant significatif de développer des récurrences et des métastases. Néanmoins, les taux de récurrences et de métastases à 5 ans des CEC de 2 cm de diamètre sont estimés respectivement à 7,4% et 9%. Ceci indique que le seuil de sécurité est plus bas ou que le diamètre n'est pas un facteur prédictif précis.
- La récurrence locale : le risque de récurrence locale dépend de l'extension de la tumeur qui conditionne la qualité de l'exérèse initiale. Les études rétrospectives rapportent des taux de métastases après récurrence locale allant de 25 à 45% en fonction de la localisation initiale.
- L'immunosuppression augmente le risque de récurrences et de métastases (hazard ratio 4,32 ;  $p < 0,0035$ ). Il s'agit à la fois d'un facteur de risque et d'un facteur pronostique. Il a été démontré que l'agressivité des CEC chez les greffés d'organes est supérieure à celle de la population immunocompétente.

### 1.5.2 Facteurs histo-pronostiques

- L'épaisseur tumorale et la profondeur de l'invasion : elles ont la meilleure valeur prédictive positive de récurrence et de métastases (hazard ratio 4,79 ;  $p < 0,0001$ ). On considère que les CEC d'épaisseur inférieure à 3 mm ne métastasent qu'exceptionnellement. Entre 3 et 5 mm, le risque est considéré modéré (3 à 6% à 5 ans). En revanche, au delà de 5 mm, le risque peut dépasser 15% à 5 ans et aller jusqu'à 45% selon les séries.
- L'invasion périnerveuse
- Le faible degré de différenciation tumorale est un facteur de mauvais pronostic.
- Le type histologique : les CEC acantholytiques, muco-épidermoïdes et desmoplastiques sont de moins bons pronostics que les formes communes, verruqueuses, mixtes métatypiques.

## 1.6 Classification pronostique

### 1.6.1 Classification AJCC 7<sup>ième</sup> édition, 2009

La classification de l'AJCC 7<sup>ième</sup> édition (**Tableau 3**) est commune à tous les types de cancer cutané hors mélanome. Elle n'est pas adaptée aux CEC car elle ne prend en compte que la taille du plus grand diamètre de la lésion sans tenir compte de l'épaisseur de la lésion qui semble pourtant être le facteur pronostique le plus important.



**Tableau 3 : Classification TNM des tumeurs cutanées hors mélanome, 7<sup>ème</sup> édition**

<b>Tumeur primitive (T)</b>	TX : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée T0 : pas de tumeur primitive identifiable Tis : carcinome in situ T1 : tumeur de < 2cm dans sa plus grande dimension T2 : tumeur 2cm< T< 5cm dans sa plus grande dimension T3 : Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension T4 : tumeur envahissant les structures profondes : cartilages, os, muscles striés			
<b>Ganglions lymphatiques régionaux (N)</b>	NX : les ganglions régionaux ne peuvent être évalués N0 : pas de métastases ganglionnaires régionales N1 : métastases ganglionnaires régionales (a : micro-métastases ; b : macro métastase unique dans l'aire homolatérale de diamètre <3cm) N2 : a : métastase unique dans l'aire homolatérale, de diamètre > 3 cm ; b : métastases multiples dans l'aire homolatérale ; c : métastases régionales intralymphatiques (en transit ou satellites) N3 : a : métastases bilatérales ou controlatérales ; b : métastases ganglionnaires avec envahissement du facial ou de la base du crâne			
<b>Métastases à distance (M)</b>	MX : les métastases à distance ne peuvent être évaluées M0 : pas de métastases à distance M1 : métastase(s) à distance			
<b>Regroupement en stades</b>	Stade 0  Stade I  Stade II  Stade III  Stade IV	Tis  T1 T2  T3 T4  Tout T Tout T	N0  N0  N0 N0  N0 N1  Tout N	M0  M0  M0 M0  M0 M0  M1

## 1.6.2 Classification pronostique

La Société Française de Dermatologie a proposé une classification pronostique à partir de 5 facteurs pronostiques cliniques et 5 facteurs pronostiques histologiques retrouvés dans la littérature (24) . A partir de ces critères, deux groupes pronostiques de CEC ont été distingués (**Tableau 4**).

**Tableau 4** : Classification pronostique établie par la SFD :

Critères	Groupe 1 à faible risque	Groupe 2 à risque significatif
<b>Clinique</b>		
<b>Primitif vs récidive</b>	Primitif	Récidive
<b>Degré d'infiltration clinique</b>	Absence	Adhérence au plan profond
<b>Symptômes neurologiques d'envahissement</b>	Non	Oui
<b>Statut immunitaire</b>	Immunocompétent	Immunodéprimé
<b>Taille (diamètre) en fonction de la localisation</b>	< 10 mm en zone R+ < 20 mm en zone R-	> ou = 10 mm en zone R- > ou = 20 mm en zone R+
<b>Anatomopathologie</b>		
<b>Envahissement périnerveux</b>	Non	Oui
<b>Degré de différenciation cellulaire</b>	Bon	Moyennement à indifférencié
<b>Forme histologique</b>	CEC communs, verruqueux, fusiformes, mixtes métatypiques	CEC desmoplastiques > mucoépidermoïdes > ancantholytiques
<b>Profondeur (Clark)</b>	Clark < ou = III	Clark > IV
<b>Epaisseur</b>	Epaisseur < ou = 3 mm	Epaisseur > 3 mm
<p><b>Zones à risque significatif R+ : zones périorificielles (nez, lèvres, oreilles externes, paupières), les zones non insolées (périnée, sacrum, plantes des pieds, ongles) ou sur radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation chronique, ulcère chronique.</b></p> <p><b>Zones à risque bas R- : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc, des membres (zones photoexposées)</b></p>		

## **2 Traitements des CEC localement avancés**

### **2.1 Définition et problématique**

Les CEC localement avancés s'apparentent aux lésions classées T3NXM0 et T4NXM0 de la classification TNM. Cependant, aucune définition claire n'existe dans la littérature pour qualifier le caractère étendu d'une lésion. On peut ainsi imaginer qu'une lésion étendue soit une lésion qui dépasse la capacité fonctionnelle de l'organe atteint (vision, audition, alimentation..), une unité esthétique (notamment pour les atteintes du visage) ou encore les compétences d'un spécialiste.

Ces formes cliniques sont rares. Aucune donnée chiffrée n'est disponible concernant leur incidence. Il s'agit de CEC souvent récurrents, difficiles à traiter et de mauvais pronostic. La survie sans progression d'une tumeur classée T4 est inférieure à 40% à 5 ans. La survie globale à 5 ans en cas d'atteinte ganglionnaire est de 49% en cas d'atteinte d'un seul ganglion, de 30% en cas d'atteinte de 2 ganglions et de 13% si plus de 3 ganglions sont atteints (25).

L'étendue des lésions peut être la conséquence de l'évolution d'une tumeur très agressive, d'un traitement incorrectement conduit initialement ou encore d'une part de déni ou d'une immunosuppression. En outre, les CEC se développant pour la plupart en zones photo-exposées donc visibles, les lésions de grande taille sont particulièrement affichantes voir défigurantes et altèrent considérablement la qualité de vie des patients. La demande de traitement tient pour l'essentiel au maintien d'une qualité de vie satisfaisante.

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant le traitement des patients atteints de CEC localement avancé. La relative rareté de ces formes graves limite les investigations prospectives pour définir la prise en charge idéale. Plusieurs options peuvent se discuter comme la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques, principalement les cytotoxiques. A ce jour, il n'y a pas de recommandation précise dans la littérature pour la prise en charge de ces patients. Une réunion de concertation pluridisciplinaire tenant compte de l'avis du patient est indispensable.

### **2.2 Traitement chirurgical**

L'exérèse chirurgicale complète avec des marges de sécurité tenant compte des facteurs pronostiques est reconnue comme étant le traitement de référence des CEC au stade local et locorégional (9,11,24,26). Cependant, les formes avancées de CEC soulèvent la question de la faisabilité technique notamment en terme de marges de sécurité et de reconstruction, mais également éthique.

La chirurgie est souvent récusée du fait des contre-indications liées :

- à une maladie inextirpable dans un contexte polymétastatique
- à certaines localisations qui génèrent une amputation fonctionnelle incompatible avec une vie sociale. On peut citer à titre d'exemple, les lésions centro-faciales qui peuvent justifier une exentération bilatérale (Figure X)
- à la difficulté d'obtenir des marges saines macroscopiques en raison d'une perte de substance trop volumineuse
- aux difficultés d'un examen exhaustif et pertinent des marges d'exérèse, dans la mesure où dans les lésions volumineuses, l'exérèse monobloc est rarement possible.
- aux difficultés d'obtenir une reconstruction satisfaisante. Il est souvent nécessaire d'agrandir encore la perte de substance pour envisager la reconstruction.
- à l'expérience du chirurgien qui peut être mise en défaut par la lésion.
- aux comorbidités du patient, fréquentes chez les patients âgés.

Néanmoins, aucune publication n'est rapportée à notre connaissance sur la corrélation entre l'étendue lésionnelle des CEC et le pronostic à long terme. En revanche, nous savons que le pronostic est étroitement lié à la qualité de la résection tumorale et qu'une exérèse bien conduite peut conduire à un taux de guérison dépassant 90%. On peut donc penser que les CEC étendus sans atteinte métastatique à distance pourraient être de bon, voire d'excellent pronostic en cas de résection complète. La chirurgie doit donc systématiquement être discutée en RCP et proposée à chaque fois qu'elle peut s'envisager. Elle peut faire appel à plusieurs spécialistes (neurochirurgiens, chirurgiens ORL, maxillo-faciaux, plasticiens).

Si la chirurgie est retenue, le geste doit répondre à des règles carcinologiques imposant des marges latérales d'au moins 1 cm et une marge profonde en zone non infiltrée par la tumeur. Un examen histologique de la lésion extemporané ou retardé (chirurgie en 2 temps, classique ou micrographique selon la technique de Mohs) est souhaitable. Le type de reconstruction (plastie, greffe) doit être discuté au préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire (9,11,24,26).

En cas d'adénopathie cliniquement évidente ou mise en évidence sur le bilan d'imagerie initial et confirmée par l'histologie, il est recommandé d'effectuer un curage ganglionnaire (9,11,24,26). L'intérêt d'un curage systématique en l'absence d'adénopathie palpable n'a pas été démontré dans les CEC, mais aucune étude n'a porté spécifiquement sur les CEC évolués localement (27). La technique du ganglion sentinelle a été également proposée par certaines équipes pour rechercher une atteinte ganglionnaire infra-clinique. La méthode a fait l'objet de plusieurs publications rétrospectives (28,29), et d'une revue systématique (30). Les résultats suggèrent que la méthode permet le diagnostic des métastases ganglionnaires infra-cliniques avec peu de faux négatifs et une morbidité faible mais l'intérêt en terme de survie n'a pas été démontré. Il semble que cette technique soit intéressante mais des études prospectives randomisées sont nécessaires pour le confirmer.

## 2.3 Radiothérapie

### 2.3.1 Radiothérapie externe (RTE)

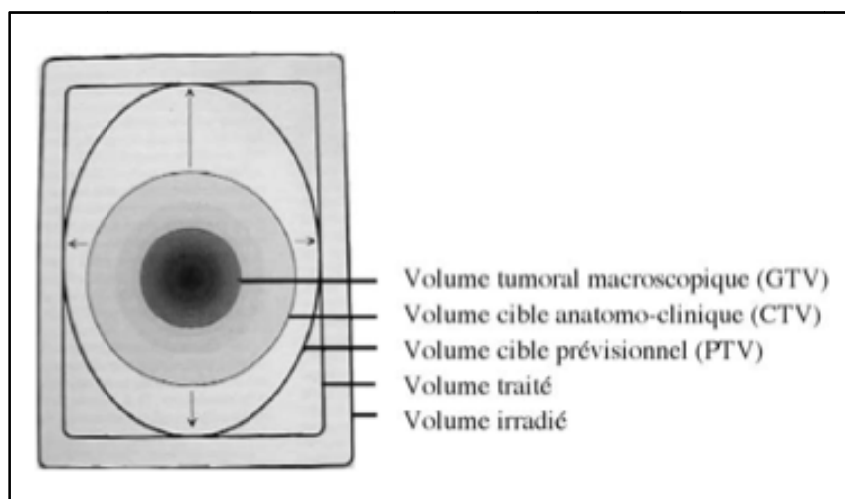
La radiothérapie est une option thérapeutique dans la prise en charge des CEC localement avancés.

Ses indications sont fonction de la taille de la tumeur. Le seuil établi est de 2 cm. Elle nécessite une confirmation histologique du diagnostic avant le début du traitement.

Les doses, le fractionnement et l'étalement dépendent de l'indication clinique :

- En situation exclusive : la dose est de 60 à 66 Gy répartis en fractions de 2 Grays ou 50 à 60 Gy répartis en fractions de 2,5 Grays pour des lésions de plus de 2 cm (26).
- En situation adjuvante, la dose recommandée est de 45 à 55 Gy par fractions de 2,5 à 3 Gy (26).
- En situation néo-adjuvante : absence de données

Les volumes cibles sont définis sur un support scannographique et suivent les recommandations établies par l'ICRU (**Figure 8**)(31).



**Figure 8 :** Illustration schématique du principe des volumes définis par l'ICRU(31). Le volume tumoral macroscopique se rapporte à la tumeur «visible» (GTV). Le volume-cible anatomoclinique comporte la tumeur (quand elle est présente) et des tissus envahis ou suspectés d'être envahis microscopiquement (CTV). Ses limites ne dépendent que des incertitudes anatomocliniques. Le volume-cible prévisionnel comporte une marge établie autour du volume-cible anatomoclinique pour prendre en compte ses variations de positions, de forme et de dimensions, liées aux mouvements du patient ou de ses organes, et aux incertitudes de mise en place des faisceaux (PTV). C'est ce volume que l'on s'efforce d'irradier au mieux avec l'optimisation du plan de traitement, pour être sûr de bien irradier le volume-cible anatomoclinique. Le volume traité apparaît comme le volume total de tissus recevant au moins la dose minimale délivrée au volume-cible prévisionnel, dose nécessaire pour obtenir le résultat attendu du traitement. Dans le cadre d'une radiothérapie conformationnelle, ce volume est très proche de celui du volume-cible prévisionnel. Le volume irradié est le volume qui reçoit une dose considérée comme importante pour la tolérance des tissus sains (hors organes à risques).

La dose qui doit y être délivrée est fonction de la tumeur à traiter et de la dose à ne pas dépasser au niveau des organes à risque. La balistique et l'énergie des rayonnements utilisés dépendent des volumes à traiter.

Les effets secondaires de la RTE sont de deux types :

- les réactions précoces apparaissent en cours de traitement ou dans les jours et semaines suivant l'irradiation et régressent complètement dans les 3 mois suivants. Elles sont secondaires à une perte cellulaire importante dans les tissus à renouvellement cellulaire rapide. Elles sont réversibles et s'estompent en quelques semaines avec la repopulation cellulaire à partir des cellules souches.
- les réactions tardives apparaissent et/ou persistent plus de 3 mois après le début du traitement. Elles sont peu réversibles et sont le fait des tissus à renouvellement lent. Elles sont responsables de fibrose, due à une reconstitution incomplète des cellules souches et des perturbations de la vascularisation.

Les paramètres qui déterminent le plus les effets de la RTE sont le volume des tissus sains irradiés, la dose totale, l'étalement et le fractionnement.

Toutefois, la place de la RTE n'est pas clairement définie pour le traitement des CEC avancés et peu de données sont disponibles dans la littérature à ce sujet.

Les sociétés savantes préconisent le recours à la RTE dans les situations suivantes(9,11,24,26):

- En cas de lésion primitive de CEC non opérée (pour les raisons précédemment citées), quelles que soient sa largeur et sa profondeur, pour améliorer le contrôle local. Même si aucune donnée spécifique n'est disponible concernant les CEC avancés, le taux de contrôle local à 5 ans est estimé à 50-60% pour les tumeurs classées T3-T4.
- En situation adjuvante après une chirurgie, surtout en cas d'exérèse incomplète et lorsqu'une reprise chirurgicale n'est pas possible. L'objectif est de réduire le risque de récurrence locale. La présence d'une invasion péri-nerveuse clinique et/ou histologique justifie également une RTE adjuvante sur le lit opératoire (32,33). En cas d'exérèse complète, les données concernant l'intérêt d'une RTE adjuvante sont limitées et le bénéfice en terme de survie est incertain (34).
- En cas d'atteinte ganglionnaire régionale. Dans ce cas, le curage ganglionnaire doit être le traitement de première intention, mais l'association d'une RTE adjuvante permet un meilleur contrôle local qu'une chirurgie seule ou une RTE seule (80% à 5 ans contre 30 à 50%) (35-37).

### 2.3.2 Curiethérapie

La curiethérapie consiste à mettre en place de façon temporaire ou permanente, une source radioactive au contact direct de la zone à traiter.

Ces sources émettent des rayonnements qui détruisent les cellules cancéreuses. La dose de rayonnements décroît très vite au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la source radioactive. La dose est donc très forte au niveau de la zone à traiter et diminue au niveau des tissus sains, permettant ainsi de limiter les effets secondaires.

La curiethérapie est possible uniquement pour des tumeurs de petits volumes et nécessite une connaissance parfaite de la tumeur.

Comme pour la radiothérapie externe, on utilise des volumes déterminés sur des scanners dosimétriques.

Il existe plusieurs techniques de curiethérapie :

- la technique endocavitaire, peu utilisée en dermatologie puisqu'elle utilise une cavité naturelle
- la technique interstitielle consiste à appliquer à l'aide d'aiguilles parallèles et équidistantes, des fils d'iridium fins et flexibles.
- la curiethérapie de contact à l'aide d'applicateurs de surface.

La marge de sécurité minimale est de 5mm par rapport à la lésion macroscopique. Le chargement est différé en toute fin d'application, une fois le parallélisme et l'équidistance des vecteurs assurés (système de Paris).

En fonction du volume à traiter, la curiethérapie peut être réalisée sous anesthésie locale ou générale.

Les doses dépendent de l'activité des sources. Elles peuvent être délivrées avec des fils libres en continu ou avec des projecteurs de sources. On distingue le haut débit de dose (>12Gy/h), le moyen débit (2 à 12 Gy/h) et le bas débit de dose (0,4 à 2 Gy/h).

La dose délivrée est habituellement de l'ordre de 60 à 65 Gy (38,39).

Les effets secondaires immédiats sont une réaction d'épidermite exsudative, éventuellement associée à une irritation conjonctivale en cas de lésion proche du globe oculaire, cédant en quelques semaines avec des soins locaux. À plus long terme, les complications observées sont le plus souvent de bas grade. Il existe une épilation définitive au niveau de la zone implantée. Les altérations de la pigmentation sont fréquentes, avec risque de télangiectasies associées, et sont réduites par la limitation de l'exposition solaire. Une atrophie cutanée peut être observée et des sensations dysesthésiques ressenties au niveau de la zone traitée.

Les effets secondaires sont influencés par le débit de dose utilisé, avec de meilleurs résultats si le débit reste inférieur à 1 Gy/h. De même, en haut débit, les résultats cosmétiques sont excellents si la dose par fraction est faible. Les nécroses tissulaires sont décrites dans 2 % des cas, et surviennent en particulier pour les lésions les plus évoluées.

Les résultats publiés dans les CEC sont pour l'essentiel issus de séries de patients chez qui le traitement était une curiethérapie interstitielle de bas débit de dose. Le taux de contrôle local est toujours supérieur à 90 % (40,41). Des études rétrospectives non comparatives ont montré des taux de survie sans récurrence après curiethérapie similaires à ceux obtenus après chirurgie (42).

Ces résultats sont meilleurs pour les primotraitements que pour les récurrences. L'expérience rapportée avec la curiethérapie de haut débit de dose est plus limitée mais les taux de contrôle semblent être du même ordre.

En pratique, la curiethérapie trouve particulièrement sa place quand les lésions sont petites et situées sur des surfaces complexes irrégulières qui les rendent difficilement opérables, notamment les lésions péri-orificielles de la face comme la région périorbitaire, le nez et surtout les lèvres où elle permet un traitement conservateur avantageux sur le plan fonctionnel.

En revanche, au delà de 4 cm et en cas d'infiltration cartilagineuse ou osseuse sous-jacente (notamment de la gencive pour les CEC des lèvres), il faut considérer que le contrôle loco-régional est moins bon et il faut privilégier un traitement chirurgical.

Ainsi, la curiethérapie n'a généralement pas sa place dans le traitement des formes localement avancées et locorégionales et est souvent réservée aux CEC classés T1 T2 T3 (43).



## 2.4 Chimiothérapie

### 2.4.1 Chimiothérapies cytotoxiques par voie intraveineuse

Les publications concernant l'utilisation des cytotoxiques dans les CEC avancés sont en nombre limité et pour la plupart anciennes. Le **Tableau 5** résume les principaux essais cliniques, séries de cas et cas cliniques qui ont étudié les chimiothérapies cytotoxiques dans cette indication.

A partir des années 1980, les protocoles utilisés dans le traitement des CEC reposent sur les sels de platine et le 5-fluorouracile, par analogie aux carcinomes épidermoïdes des VADS, qui sont des tumeurs épithéliales proches histologiquement aux CEC.

Les sels de platine appartiennent à la classe des alkylants. Le cisplatine (CDDP) et son dérivé, le carboplatine agissent par la formation de liaisons intra ou interbrins sur l'ADN. La stimulation des systèmes de réparation cellulaire induite oriente les cellules tumorales endommagées vers l'apoptose.

Le 5-FU est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques, capables de s'intégrer au sein de l'ARN et de l'ADN à la place de la thymine ou de l'uracile. Son action antitumorale repose sur la capacité à inhiber la thymidylate synthétase, enzyme essentielle au métabolisme des bases pyrimidiques.

Cette association synergique proposée pour les carcinomes épidermoïdes des VADS par Al-Sarraf au début des années 1980 a permis de constater des régressions tumorales de carcinomes épidermoïdes parfois spectaculaires (taux de réponse locale supérieur à 50 %, taux de réponse clinique complète entre 10 % et 50% et des taux de réponse histologique complète estimée entre 5 % et 30 %) (44).

Dans les CEC avancés, le cisplatine et le 5-FU sont considérées comme les molécules de référence dans l'indication des CEC avancés sur le plan local ou locorégional, cependant aucun essai de phase III n'a été réalisé dans cette indication pour prouver leur efficacité.

Seules 3 séries de petits effectifs de CEC ont rapporté des résultats intéressants dans cette indication :

- *Kanshur et al* (45) a décrit 7 patients atteints de CEC primitifs évolués localement, parmi lesquelles on notait 3 RC et 3 RP. La durée moyenne de réponse était de 1 an. Deux des 3 patients ayant obtenu une RC n'avaient pas présenté de rechute après un suivi de 13 et 24 mois.
- *Fujisawa et al* (46) a rapporté 2 patients ayant présenté une RC après 1 ou 2 cycles de cisplatine et 5-FU. Il est intéressant de noter que chez un des patients, la chimiothérapie était interrompue après obtention de la RC. L'exérèse du reliquat tumoral confirmait la RC. Néanmoins, ce patient présentait une récurrence

métastatique à distance 2 ans après le début de sa maladie. Les auteurs concluaient que la combinaison sel de platine/5-FU était efficace pour le contrôle local mais inefficace en terme de prévention de la dissémination à distance.

- *Sadek et al* (47) ont rapporté une série prospective de 14 patients atteints de CEC avancés (13 évaluables), traités par cisplatine, 5-FU et bléomycine administrés pendant 1 à 4 cycles. Quatre patients sur 13 avaient une RC et 7, une RP. Après un an de suivi, 6 des 13 patients étaient décédés de leur maladie tumorale tandis que 6 autres étaient indemnes de récurrence. Un patient en RC présentait une rechute locale à 8 mois traitée avec succès par chirurgie.

Ces recommandations ne sont fondées que sur les résultats obtenus dans les carcinomes épidermoïdes des VADS qui sont des tumeurs voisines histologiquement, mais non complètement assimilables aux CEC.

En pratique, le schéma d'administration utilisé est le même que celui des carcinomes épidermoïdes des VAS et associe toutes les 3 semaines, par voie intraveineuse :

- du 5-Fluorouracile 1000 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de J1 à J5
- du cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion courte à J1. En cas de contre indication rénale au cisplatine, il peut être remplacé par le carboplatine AUC 5 ou AUC4 à J1.

En situation néoadjuvante, la chimiothérapie fait partie des recommandations de la Société Française de Dermatologie (SFD), pourtant aucune étude n'a validé ce schéma thérapeutique (24).

Les principales toxicités observées avec ce protocole sont résumées ci-dessous :

- Toxicité hématologique : Agranulocytose exposant à des complications infectieuses potentiellement graves. Anémie et thrombopénie.
- Toxicité digestive : le cisplatine est une molécule fortement émétisante qui doit être administrée sous couvert d'aprépitant, de corticoïdes et éventuellement de sétrons.
- Toxicité rénale : le cisplatine provoque des nécroses tubulaires aiguës. L'injection est contre-indiquée lorsque la clairance est inférieure à 60ml/min. Elle doit s'accompagner d'une hyperhydratation de façon à maintenir un débit urinaire minimal.
- Toxicité neurologique et cochléaire : le cisplatine est responsable de polyneuropathies sensitives distales et de surdités, dose-dépendantes
- Toxicité muqueuse : le 5-FU peut induire des mucites et des diarrhées fréquentes
- Toxicité cardiaque : le 5-FU peut entraîner des douleurs angineuses, troubles du rythme, des nécroses myocardiques

Les taxanes, en association au cisplatine et au 5-FU améliorent le taux de réponse tumorale avec une toxicité comparable dans les CE des VADS, mais n'ont pas été évalués dans les CEC.

#### **2.4.2 Chimiothérapie intra-artérielle**

La thermo-chimiothérapie sur membre isolé a été proposée en traitement néo-adjuvant ou pour les formes évoluées localisées à un membre avec localisations multiples en transit non opérables. Le principal produit utilisé est le melphalan.

Le TNF- $\alpha$  et l'interféron-  $\gamma$  sont éventuellement associés pour améliorer le taux de réponse, permettre un meilleur contrôle local en évitant l'amputation. L'amélioration en terme de survie globale n'est pas prouvée (48).

Il s'agit d'une méthode lourde sur le plan technique et qui comporte des risques non négligeables parfois graves (thrombose artérielle, dissection artérielle, nécrose cutanée étendue, surinfection).

Tableau 5 : Essais cliniques, séries de cas et cas cliniques étudiant les chimiothérapies cytotoxiques dans les CEC avancés  
 RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; S : stabilité ; P : progression ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale

Réf	Design	N	Population	Traitements	Taux de réponse	Survie
(49)	Phase III Prospective Randomisée Contrôlée	70	CE avancés dont seulement 6 CEC	Bléomycine 300 mg 2x/ sem vs un cytotoxique laissé au choix de l'investigateur	39% dans les 2 groupes	Survie médiane: 200 j Pas de différence significative
Kanshur et al. (45)	Cas clinique	7	CEC locorégionaux et métastatiques non traités	Cisplatine et 5-FU	3/7 RC ; 3/7 RP	1 décès (progression)
Fujisawa et al. (46)	Cas clinique	2	CEC localement avancés	Cisplatine et 5-FU	Patient 1 : RC après 3 M Patient 2 : RC après C1	1 décès (progression)
Sadek et al (47)	Etude prospective observationnelle	14	CEC avancés pré- traités	Cisplatine 100mg/m <sup>2</sup> /J, 5-FU 650mg/m <sup>2</sup> J1 à J5, bléomycine 16mg/m <sup>2</sup> /J de J1 à J5	4/13 RC ; 7/13 RP	6/13 décès liés à la maladie ; 6/13 sans rechute
Guthrie et al.(50)	Cas clinique	3	CEC récidivant	Cisplatine et doxorubicine	1 RC, 1RP	
Guthrie et al(51)	Etude prospective observationnelle	12	CEC avancés	Cisplatine 75mg/m <sup>2</sup> à J1 et doxorubicine 50mg/m <sup>2</sup> à J1 Chimiothérapie seule (n=7) ou avant une chirurgie (n=1) ou une RTE (n=4)	4/12 RC ; 3/12 RP	5/12 rechutes dont un décès ; 4/12 sans rechute
Cartei et al. (52)	Etude prospective observationnelle	14	CEC agressifs, récurrents, prétraités	5-FU par voie orale pendant 3 semaines toutes les 5 semaines (à doses progressivement croissantes jusqu'à 175 mg/m <sup>2</sup> /j J1-J21)	2/14 RP ; 4/14 stables	Durée médiane de réponse : 30 semaines
Wollina et al. (53)	Cas clinique	4	CEC avancés prétraités	Capecitabine et interféron-a 3x/sem	2/4 RC ; 2/4 RP	1 décès non lié

### 2.4.3 Rétinoïdes

Les rétinoïdes sont capables de moduler la différenciation et la prolifération cellulaire. *In vitro*, des cytokines comme l'interféron alpha (IFN-  $\alpha$ ) peuvent agir de manière synergique avec les rétinoïdes pour inhiber la prolifération et l'activation de l'apoptose.

Leur utilisation en prévention de la survenue de CEC a été démontrée, en particulier chez les transplantés (54).

Deux études de phase II et une étude de phase III ont étudié la place des rétinoïdes dans la prise en charge thérapeutique des CEC invasifs (**Tableau 6**):

*Lippman et al.* (55) ont utilisé l'acide 13-cis-rétinoïque (13c-RA) (1mg/kg/j) en combinaison avec l'INF-  $\alpha$  (3 MUI/j) dans une étude prospective de phase II menée sur 32 patients souffrant de CEC inopérables. Une réponse était observée chez 19/28 patients évaluables soit 68% (7 réponses complètes et 12 réponses partielles). Une adaptation des doses était nécessaire chez 18/28 patients en raison de l'asthénie. La durée médiane de réponse était de 5 mois. Le taux de réponse variait en fonction du stade de la maladie : 93% au stade local, 67% au stade loco-régional, 25% au stade de dissémination à distance. Cette combinaison semble donc efficace dans les CEC avancés, surtout pour les formes locales.

*Shin et al.*(13) ont évalué les effets de l'IFN-  $\alpha$  (5 MUI/m<sup>2</sup> x 3/semaine) associé au 13-cRA (1mg/kg/j) et au cisplatine (20 mg/m<sup>2</sup>/semaine) pour le traitement des CEC inopérables. L'étude portait sur 39 patients, dont 35 étaient évaluables. Parmi eux, 6/35 (17%) obtenaient une réponse complète et 6/35 (17%), une réponse partielle. Comme dans l'étude de *Lippman et al*, le taux de réponse des patients avec une maladie au stade loco-régional (67%) était meilleur que celui des patients au stade métastatique à distance (17%), p=0,07. Les auteurs concluaient que cette combinaison de traitement était efficace pour les formes localement avancées. L'étude de la tolérance montrait jusqu'à 30% de neutropénies, fébriles dans 6% des cas et une asthénie modérée à sévère chez la majorité des patients.

La troisième étude, publiée par *Brewster et al.*(56) était une étude de phase III qui évaluait l'efficacité d'un traitement adjuvant par 13-cRA (1 mg/kg/j) associé à IFN-  $\alpha$  (3 MUI x3/semaine) en terme de prévention des rechutes et de survie sans rechute. Soixante six patients étaient inclus, atteints de CEC agressifs définis comme des tumeurs de plus de 2 cm, une invasion périnerveuse, une invasion en profondeur atteignant les structures de contiguïté (muscles, cartilages, os), des métastases ganglionnaires régionales. Les 66 patients étaient randomisés après la chirurgie. Un groupe recevait la combinaison 13-cRA et INF- $\alpha$  pendant 6 mois. Le second groupe ne recevait aucun traitement systémique et bénéficiait d'une simple surveillance. Une radiothérapie adjuvante était ajoutée en cas d'invasion périnerveuse, de plus de 2 ganglions atteints, de rupture capsulaire ou d'envahissement macroscopique des marges. Après un suivi de 21,5 mois, il n'était pas mis en évidence de diminution du risque de survenue d'un deuxième carcinome ni d'amélioration de la survie

sans progression. Une diminution des doses était nécessaire chez 30% des patients du bras traité pour des effets indésirables de grade 3-4.

Les principales toxicités du 13-cRA sont le syndrome mains-pieds, l'ichtyose, la sécheresse des muqueuses, l'hyperlipidémie, les hépatites et les tendinopathies.

Celles de l'interféron sont dominées par l'asthénie, les syndromes pseudo-grippaux, les leuconéutropénies, les hépatites, les dysthyroïdies.

Au total, l'association rétinoïdes et interféron alpha semble intéressante en terme d'efficacité, mais au prix d'effets indésirables lourds. Des études complémentaires modulant les doses et le rythme d'administration seraient nécessaires pour améliorer la tolérance.

**Tableau 6 : Essais cliniques évaluant les rétinoïdes dans les CEC avancés.**

13-cRA : acide 13-cis-rétinoïque; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; S : stabilité ; P : progression ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale

Réf	Schéma	N	Population	Traitements	Taux de réponse	Survie
<i>Brewster et al, 2007</i>	Phase III Prospective Randomisée Contrôlée	66	CEC agressifs Traitement adjuvant après chirurgie	13-cRA x1/j et Interféron-a 3x/sem pdt 6 mois versus pas de traitement adjuvant	Non applicable	Pas d'augmentation de la survie sans rechute
<i>Lippman et al, 1992</i>	Phase II prospective observationnelle	32	CEC avancés pré- traités	13-cRA/j et Interféron- $\alpha$ 1x/j	28 patients évaluable  7/28 RC ; 12/28 RP Durée médiane de réponse : 5 mois	1 décès (progression)
<i>Shin et al, 2002</i>	Phase II prospective observationnelle	39	CEC localement avancés (n=12), CEC locorégionaux (n=16), CEC métastatiques (n=11)	13-cRA x1/j et Interféron- $\alpha$ 3x/sem ; cisplatine 1x/ sem	6/35 RC  6/35 RP	Survie médiane 14.6 mois

## Deuxième partie : Perspectives thérapeutiques, les thérapies ciblées dans les carcinomes épidermoïdes

---



### 3 Récepteurs des facteurs de croissance, oncogénèse et inhibition des récepteurs de facteurs de croissance

Les récepteurs de facteurs de croissance exprimés à la surface membranaire jouent un rôle crucial dans la prolifération cellulaire et l'accroissement de la masse tumorale.

Les thérapies ciblées contre ces récepteurs ont aujourd'hui une place importante dans l'arsenal thérapeutique en cancérologie qu'il s'agisse d'inhibiteurs de tyrosine kinase ou d'anticorps monoclonaux.

#### 3.1 Biologie des récepteurs des facteurs de croissance

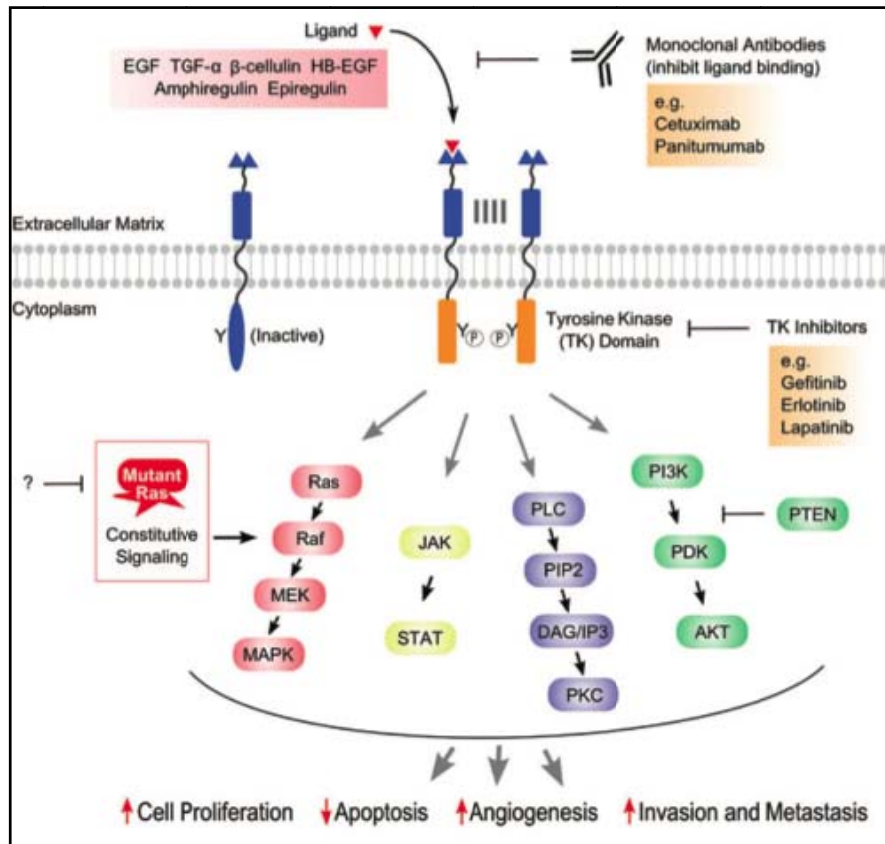
L'EGF (*epidermal growth factor*) fait partie d'une douzaine de facteurs de croissance impliqués dans le fonctionnement normal de différents organes (peau, poumons, SNC...). L'activité biologique de ces facteurs s'exerce par l'intermédiaire d'une famille de 4 récepteurs membranaires présents à la surface de nombreuses cellules dont les cellules épidermiques.

L'*epidermal growth factor receptor* (EGFR ou HER-1) est avec le récepteur HER-2 l'un des 2 récepteurs impliqués dans la carcinogénèse parmi les 4 récepteurs transmembranaires tyrosine kinase identifiés (les autres membres sont HER-3 et HER-4). Lorsqu'un ligand se fixe sur la partie extracellulaire du récepteur, il va induire un changement de conformation et un processus de dimérisation avec un autre récepteur de la même famille. Le domaine intracellulaire du récepteur est activé et entraîne l'autophosphorylation des résidus tyrosine du domaine cytoplasmique de l'EGFR. L'autophosphorylation entraîne une cascade de signaux intracellulaires par l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la prolifération, la migration et la différenciation de beaucoup de cellules.

Comme illustrée **Figure 9**, l'activation intracellulaire fait intervenir les voies de signalisation suivantes :

- la voie Ras/Raf/Mek/MAPKinase (prolifération cellulaire)
- la voie JAK-STAT (transcription de certains gènes de l'oncogénèse)
- la voie PI3K-AKT (prolifération et migration cellulaire)
- la voie de la protéine kinase C

**Figure 9:** Voies de transduction du signal activé par l'EGFR et conséquence de son inhibition d'après Canmer et al. (57)



### 3.2 Implication du récepteur du facteur de croissance dans la carcinogénèse

L'EGFR est impliqué dans la carcinogénèse de différents cancers selon des modalités variées. Les principales anomalies observées sont des sur-expressions de récepteurs (avec ou sans activation génique), des mutations ou des stimulations anormales par leur ligand qui favoriseraient la croissance et la progression tumorale, l'inhibition de l'apoptose, l'invasion, le développement métastatique et l'angiogénèse(58).

L'EGFR est normalement exprimé par les cellules épithéliales. Les études immunohistochimiques ont démontré que l'EGFR est sur-exprimé ou présente des dysfonctionnements dans de nombreux cancers. Il est fortement exprimé dans les cancers épidermoïdes des VADS, les cancers du côlon, du pancréas, de l'ovaire, de la thyroïde ou de la vessie.

Dans les carcinomes muqueux ORL, histologiquement proche des CEC, cette sur-expression a été corrélée à un risque de rechute locale et/ou régionale plus important (59) et à une plus mauvaise survie globale (60,61). Néanmoins, la corrélation entre la surexpression de EGFR et la réponse thérapeutique n'a pas été validée et reste controversée.

L'EGFR est également exprimé dans la plupart des cancers cutanés épidermoïdes. *Maubec et al.* ont démontré dans une étude immunohistochimique de 13 métastases de CEC et 2 primitifs que son expression est augmentée dans ces situations. De plus, le profil d'expression de l'EGFR était identique pour les 2 tumeurs primitives et leurs métastases (62).

Il a été démontré que les inhibiteurs de l'EGFR suppriment la prolifération cellulaire épithéliale *in vitro*. Ils empêchent ainsi la surexpression de l'EGFR, stimulent l'apoptose, réduisent l'angiogénèse ainsi que l'invasion et le développement de métastases (63).

La découverte du rôle de la surexpression de l'EGFR dans la cancérogénèse, a conduit développer des médicaments inhibiteurs de l'EGFR dans certains cancers.

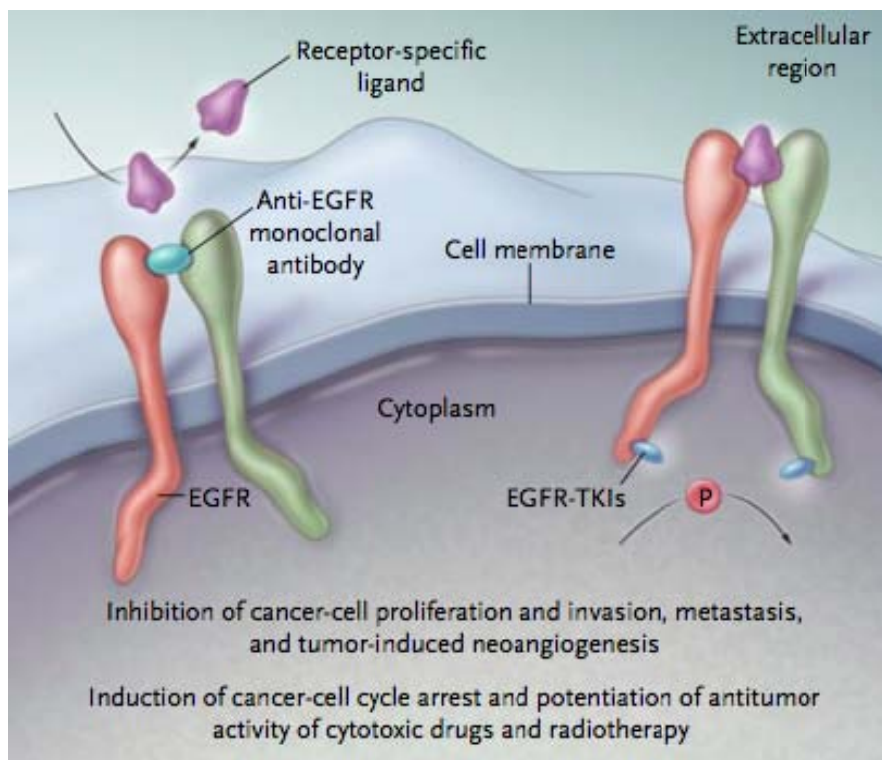
### **3.3 Les thérapies ciblées contre l'EGFR**

Les premiers inhibiteurs de l'EGFR ont été développés dans les années 1980, avec deux types de molécules, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine (58,64)(**Figure 10**) :

- **les anticorps monoclonaux** comme le cétuximab et le panitumumab agissent en bloquant de manière spécifique le domaine extra-cellulaire de l'EGFR lorsque celui-ci est encore dans sa configuration inactive. Il bloque de manière compétitive la liaison du ligand sur son récepteur et empêche l'activation du récepteur. Les anticorps anti-EGFR reconnaissent uniquement l'EGFR et sont donc hautement sélectifs pour ce récepteur.

- **les inhibiteurs de la tyrosine kinase** comme l'erlotinib et le géfitinib sont de petites molécules disponibles par voie orale, qui agissent en se fixant de manière compétitive au site de liaison de l'ATP, sur le versant intracellulaire de l'EGFR et empêchent ainsi l'autophosphorylation et l'activation du récepteur. Ils ne sont pas sélectifs de l'EGFR et peuvent bloquer d'autres récepteurs de facteur de croissance à tyrosine kinase, comme les autres membres de la famille de l'EGFR ou le VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*). L'erlotinib et le géfitinib sont indiqués dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR-TK et des études sont en cours dans le cancer du pancréas en association à la gemcitabine (58).

**Figure 10:** Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'EGFR. A gauche, les anticorps anti-EGFR (cétuximab). A droite, les inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, géfitinib), d'après (58).



Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Dans les essais *in vitro* et *in vivo*, le cétuximab inhibe la prolifération et induit l'apoptose de cellules tumorales humaines exprimant l'EGFR. *In vitro*, le cétuximab inhibe la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et bloque la migration des cellules endothéliales. *In vivo*, le cétuximab inhibe l'expression de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et provoque une réduction de la néo-vascularisation tumorale et des métastases.

Le cétuximab a l'autorisation de mise sur le marché en France dans le cancer colo-rectal métastatique réfractaire à l'irinotecan (k-RAS sauvage) (65) et les carcinomes épidermoïdes des VADS (66).

Dans le cas de carcinome épidermoïde des VADS, modèle proche du CEC, les études ont essentiellement porté sur le cetuximab.

Pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, le cétuximab est utilisé (67) :

- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
- en association avec la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

L'AMM en association avec la chimiothérapie a été obtenue sur la base des résultats de l'étude EXTREME ouverte, randomisée ayant comparé l'association du cétuximab à une chimiothérapie (par cisplatine ou carboplatine et 5-fluorouracile) à cette même chimiothérapie administrée seule chez 442 patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS récidivant et/ou métastatique (68).

Le cétuximab était administré à J1 à la dose initiale de 400 mg/m<sup>2</sup> puis à la dose de 250 mg/m<sup>2</sup> les semaines suivantes (J8, J15) toutes les 3 semaines en traitement d'induction puis de maintenance.

L'addition du cétuximab à la chimiothérapie apportait un bénéfice significatif par rapport à la chimiothérapie seule. Le taux de réponse objective était plus élevé dans le groupe cétuximab plus chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie seule (35,6% versus 19,5%, p = 0,0001). La médiane de survie globale (critère principal) était améliorée de 2,7 mois (10,1 mois versus 7,4 mois, p=0,036) et la médiane de survie sans progression était améliorée de 2,3 mois (5,6 mois vs 3,3 mois, p<0,0001).

Les effets secondaires du cétuximab sont dominés par les réactions à la perfusion intra-veineuse (généralement légères à modérées, très rarement sévères avec réaction de type anaphylactique), les diarrhées, les éruptions cutanées (**Tableau 7**).

Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80 % des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (**Tableau 8**). Environ 15 % des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée.

La folliculite se développe au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elle s'atténue progressivement malgré la poursuite de cétuximab. L'intensité ou l'étendue des lésions nécessite parfois une réduction des doses voir une interruption du traitement (**Figures 11 à 12**). Dès l'amélioration des signes cutanés, la reprise du cétuximab est habituellement possible sans récurrence ou de moindre intensité de la folliculite.

La complication grave mais rare de la folliculite est le risque de surinfection (par exemple à *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis.

**Tableau 7** : Effets secondaires associés au traitement par cétuximab d'après Wollina (69)

Toxicité cutanée	80%
Réaction d'hypersensibilité lors de la perfusion	8,4% (90% lors de la première perfusion)
Anomalies hydroélectrolytiques (hypomagnésémie, hypocalcémie, hypo/hyperkaliémie, hyponatrémie, hypophosphorémie)	11,5%
Cardiotoxicité	0,9%
Diarrhées	15,1%
Leucopénie	4,3%
Neutropénie	2,8%
Pneumopathie interstitielle	10,3%

**Tableau 8** : Effets indésirables cutanés associés au cétuximab d'après Wollina (69)

Eruption papulopustuleuse folliculaire	57-91,7%
Xérose	22-35%
Eruption eczématiforme	Fréquent
Radiodermite aiguë sévère	Rare
Paronychies	4,2-18%
Modifications unguéales (	Fréquent
Granulome pyogénique périunguéal	Fréquent
Télangiectasies	Rare
Fissures	Fréquent
Prurit	Fréquent
Mucites	Rare
Ectropion cicatriciel	Rare
Trichomégalies	50%
Hypertrichose faciale	Rare
Hidradénite neutrophile eccrine	Très rare
Ulcérations péristomales	Rare (cancers colorectaux avec stomie)
Maladie de Grover	Très rare
Hyperpigmentations post-inflammatoires	Fréquent



**Figure 11:**

Eruption papulopustuleuse du visage développées sous cétuximab après 2 cycles de traitement



**Figure 12:**

Patient de 45 ans traité par cétuximab associé à du cisplatine et du 5-FU pour un carcinome épidermoïde de la base de langue compliquée de nodules de perméation sous-mentonniers. On note une éruption papulopustuleuse folliculaire de grade III, eczématisée et impétiginisée et une trichomégalie.

(photographie du Dr F. Granel-Brocard, CHU de Nancy)

Les CEC sont très proches histologiquement et biologiquement des carcinomes épidermoïdes des VADS. C'est pourquoi, ces résultats obtenus avec les inhibiteurs d'EGFR sont importants à considérer pour les CEC.

Le cétuximab n'a pas fait l'objet d'un développement clinique dans les CEC. Seules quelques études et séries de cas ont été publiées dans cette indication (**Tableau 9**) :

- *Maubec et al.* ont rapportés les résultats du traitement par cétuximab chez 36 patients atteints de CEC avancés inopérables ou métastatiques qui exprimaient l'EGFR. Aucun patient n'avait reçu de chimiothérapie au préalable. L'objectif principal était le taux de contrôle de la maladie (réponse complète + réponse partielle + stabilité) après 6 semaines. Trente et un patients avaient une réponse évaluable après 2 cycles. Le taux de contrôle de la maladie était de 69% et le taux de réponse (RC + RP) était de 11%. La survie sans progression et la survie globale étaient de 121 jours et 246 jours respectivement. Des toxicités de grade 3 jugées associées au cétuximab étaient observées chez trois patients (2 éruptions et 1 pneumopathie). Parmi les 31 patients évaluable, la survenue d'une éruption acnéiforme ne permettait pas de prédire la réponse tumorale mais prédisait la SSP et la SG(70) .

- Preneau et al. ont récemment publié une étude incluant 20 patients atteints de CEC avancés traités par cétuximab seul ou en association avec une chimiothérapie ou de la radiothérapie. Cinq patients recevaient le cétuximab associé à la radiothérapie, 9 recevaient le cétuximab associé au carboplatine et 6 le cétuximab seul. Après 2 mois de traitement, les auteurs observaient 9 réponses partielles, 6 stabilisations de la maladie et 4 progressions. Les taux de réponses semblaient meilleurs avec le cétuximab associé avec un autre traitement, notamment la radiothérapie (71).

Ces études semblent montrer des taux de réponses significatives, variant de 50 à 70%, obtenus rapidement (en moyenne après 2 cycles), mais souvent de courte durée.

Ces résultats suggèrent que les CEC avancés pourraient être accessibles aux thérapies ciblant les inhibiteurs de l'EGFR.

En conclusion, l'efficacité des inhibiteurs d'EGFR est bien établie dans les cancers épidermoïdes des VADS. Bien que préliminaires, les quelques études et séries citées dans la littérature sont en faveur de l'efficacité du cétuximab dans les CEC, cancers proches histologiquement des cancers de la tête et du cou.

A ce jour, l'utilisation du cétuximab ne fait pas partie des recommandations émises par les sociétés savantes(9,24,26).



**Tableau 9 : Etudes, séries de cas, cas cliniques rapportant l'efficacité du cétuximab dans les CEC avancés(70–78)**

Réf	Design	N	Population	Traitements	Taux de réponse	Survie
Maubec et al.	Phase II Prospective	36	CEC avancés ou métastatiques	36 CM	Taux de contrôle : 69% (1 RC/3 RP/21 S/6 P)	SSP 4,1 mois / SG 8 ,1 mois
Preneau et al.	Phase II Prospective Ouverte	20	CEC locorégionaux et métastatiques	6 CM, 9 CC, 5 CRx	Taux de réponse 48% (CRx 80%, CC 37,5%, CM 33%) Taux de contrôle 78% (CRx 100%, CC 87,5%, CM 50%) 0 RC/ 9 RP/ 6 S/ 4 P/ 1 NA	SSP 5,7 mois (CRx 1,6 mois/ CC 2,8 mois/ CM 1,3 mois) SG 11,1 mois (CRx 3mois / CC 5,6 mois / CM 2,5 mois)
Giacchero et al	Série de cas	8	CEC	2 CM, 4 CRx, 2 CM puis ajout de la radiothérapie après 2 cycles	3 RC/ 3 RP/ 1 S / 1 P	SSP 5,5 mois / SG 22,5 mois
Kalapulakal et al.	Série de cas	8	4 Basocellulaires CEC	4 CM	5 CR/ 3 PR/5/8 rechutes	SSP moyenne: 4 mois (1 mois pour les basocellulaires et 20,5 mois pour les CEC)
Baumann et al.	Cas clinique	2	CEC prétraités	CM	1 RC/ 1 RP	> 16 et > 12 semaines
Suen et al.	Cas clinique	1	CEC inopérable prétraité	CM	RC	16 semaines
Arnold et al.	Cas clinique	1	CEC + épidermolyse bulleuse congénitale	CM	RP	3 mois
Rubio et al	Cas clinique	1	CEC + xeroderma pigmentosum	CM	RP	24 mois
Miller et al	Cas clinique	1	CEC avancé	CM	RC	> 26 mois

CM : cétuximab en monothérapie ; CC : cétuximab associé à du cisplatine ; CRx : cétuximab associé à de la radiothérapie ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; S : stabilité ; P : progression ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale

## Troisième partie : Synthèse

---

Des recommandations pour le traitement des CEC invasifs localement avancés sont difficiles à établir en raison du peu d'information publiée à ce sujet dans la littérature. Les essais contrôlés randomisés sont difficiles à réaliser car les formes avancées de CEC sont relativement rares.

La chirurgie semble être le traitement idéal d'un point de vue carcinologique mais la lourdeur de l'exérèse et les difficultés de reconstruction limitent sa réalisation.

La radiothérapie est une thérapie efficace dans les CEC. Cependant dans le cas des CEC localement avancés, comme pour la chirurgie, l'étendue ou la localisation rend difficile la réalisation d'une radiothérapie carcinologique.

La chimiothérapie n'a qu'une place limitée, réduite aux échecs de la chirurgie et de la radiothérapie, liée à la mise en œuvre inadéquate ou trop tardive de ces traitements. Les sels de platines et le 5-Fluorouracile sont considérés comme les traitements cytotoxiques standards et les modalités de prescriptions suivent les schémas validés pour le traitement des carcinomes épidermoïdes muqueux de la tête et du cou. Néanmoins, aucune étude de phase III randomisée n'a été réalisée à ce jour pour confirmer l'efficacité de cette combinaison dans l'indication des CEC localement avancés. Les seules études contrôlées portent sur des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (bouche, pharynx, larynx) qui ne peuvent être assimilés aux CEC.

La combinaison de l'IFN- $\alpha$  et du 13-cRA peut être une option raisonnable en terme d'efficacité, mais au prix d'une tolérance le plus souvent médiocre, justifiant des réductions de doses fréquentes. Ils sont peu utilisés en pratique.

Malgré le nombre limité de publications concernant les inhibiteurs de l'EGFR, leur efficacité est rapportée et ils peuvent constituer une option thérapeutique intéressante, en particulier dans les situations où les agents cytotoxiques et les rétinoïdes sont contre-indiqués.

La stratégie thérapeutique recommandée par la Société Française de Dermatologie (SFD) dans les formes localement évoluées de CEC est résumée dans le **Tableau 10**.

**Tableau 10 : Recommandations de la SFD pour les CEC localement avancés**

<b>CEC localement avancé ou avec un risque chirurgical d'induction de troubles fonctionnels et/ou morphologiques majeurs</b>
Le choix thérapeutique relève d'une décision collégiale en RCP. Les différentes options thérapeutiques sont :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Radiothérapie externe de haute énergie adjuvante ou première</li><li>• Combinaison radio-chimiothérapie</li><li>• Chimiothérapie de réduction tumorale avant chirurgie et/ou radiothérapie</li><li>• Perfusion de membre isolé néo-adjuvante ou palliative</li></ul>

Quatrième partie: Evaluation du  
cétuximab en situation néo-adjuvante  
chez 37 patients atteints de CEC  
inopérables

---

# 1 Objectifs et méthodologie

Tous les patients suivis à l'Institut Gustave Roussy atteints d'un carcinome épidermoïde cutané localement avancé jugés inopérables en Réunion de Concertation pluridisciplinaire se sont vus proposer un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie et cétuximab. Les patients traités entre février 2008 et janvier 2013 ont été inclus dans une étude observationnelle rétrospective. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du traitement néo-adjuvant à rendre opérables des CEC jugés initialement non opérables.

## 1.1 Critères d'éligibilité

### 1.1.1 Critères d'inclusion

- CEC confirmé histologiquement sur une biopsie cutanée réalisée en peau tumorale.
- CEC localement avancé ou avec atteinte loco-régionale, jugé inopérable (selon l'opinion de la réunion de concertation pluridisciplinaire incluant plusieurs dermato-oncologues et un chirurgien).
- Les patients en rechute ou en poursuite évolutive pouvaient être inclus.
- Les patients antérieurement traités par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie pouvaient être inclus.
- Score OMS inférieur à 3

### 1.1.2 Critère de non inclusion

- Les patients ayant une atteinte métastatique à distance étaient exclus.

## 1.2 Critères d'évaluation

### 1.2.1 Critère principal

Le critère principal de l'étude était la proportion de patients jugés initialement inopérables devenant opérables après un traitement néo-adjuvant comprenant du cétuximab seul ou en association avec un sel de platine et du 5-fluorouracile. La tumeur était jugée «inopérable » après traitement néo-adjuvant si l'excision était prédite incomplète ou à risque de préjudice esthétique ou fonctionnel inacceptable.

### 1.2.2 Critères secondaires

Le taux de réponse histologique chez les patients opérés était défini par la présence ou non d'un reliquat tumoral sur la pièce de résection, par des marges saines, la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire en cas de curage. Les réponses histologiques étaient classées en :

- réponses histologiques complètes (RHC) si l'exérèse était complète sans résidu tumoral sur la pièce opératoire

- réponses histologiques partielles (RHP) si la résection était complète avec présence d'un résidu tumoral
  - non réponses histologiques (NRH) en cas d'exérèse incomplète (marges envahies).
- la survie sans progression (SSP) chez les patients opérés et non opérés, définie comme la durée entre la première perfusion de traitement et la survenue d'une récurrence (locale, loco-régionale ou métastatique à distance) pour les patients opérés ou jusqu'à progression pour les patients non-opérés.
  - la survie globale (SG) chez les patients opérés et non opérés, définie comme la durée entre la première perfusion de traitement et la date des dernières nouvelles.
  - Etudier les caractéristiques des rechutes

Ont été également évalués :

- les caractéristiques des patients opérables et non opérables
- les traitements reçus après le traitement néo-adjuvant
- Les facteurs pronostiques histologiques comme les invasions péri-nerveuses, les embolies vasculaires et les ruptures capsulaires étaient aussi notés.

## 1.3 Modalités de l'étude

### 1.3.1 Traitement d'induction

Tous les patients consécutifs classés inopérables à la suite de l'évaluation par la RCP ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant à partir de février 2008.

Ils recevaient un cycle du cétuximab (dose initiale 400 mg/m<sup>2</sup> à J1 puis une dose d'entretien de 250 mg/m<sup>2</sup> à J8 et J15, J1=J21) associé à une chimiothérapie comprenant toutes les trois semaines:

- un sel de platine (cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> à J1 ou carboplatine AUC 5 à J1). L'utilisation du cisplatine ou du carboplatine était laissée à l'appréciation de l'oncologue.
- du 5-Fluorouracile (1000 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours)

En cas de contre-indication aux sels de platine ou au 5FU, les patients recevaient du cétuximab en monothérapie (dose initiale 400 mg/m<sup>2</sup> à J1 puis une dose d'entretien de 250 mg/m<sup>2</sup> à J8 et J15, J1=J21).

Les patients recevaient donc le cétuximab en combinaison avec les cytotoxiques (CC) ou en monothérapie (CM).

Après 3 cycles de traitement, les mêmes patients étaient réévalués par la même équipe de dermato-oncologues et de chirurgiens pour juger et classer les patients en « patients devenant opérables » et « patients restant inopérables ».

La chirurgie était réalisée chez les patients devenant opérables à la fin des 3 cycles de traitement. Certains patients ont nécessité la poursuite de la chimiothérapie dans l'attente de l'intervention du fait des délais opératoires. Le cétuximab et la chimiothérapie n'étaient pas poursuivis après la résection chirurgicale.

### **1.3.2 Autres traitements**

Une radiothérapie adjuvante était proposée dans les cas suivants :

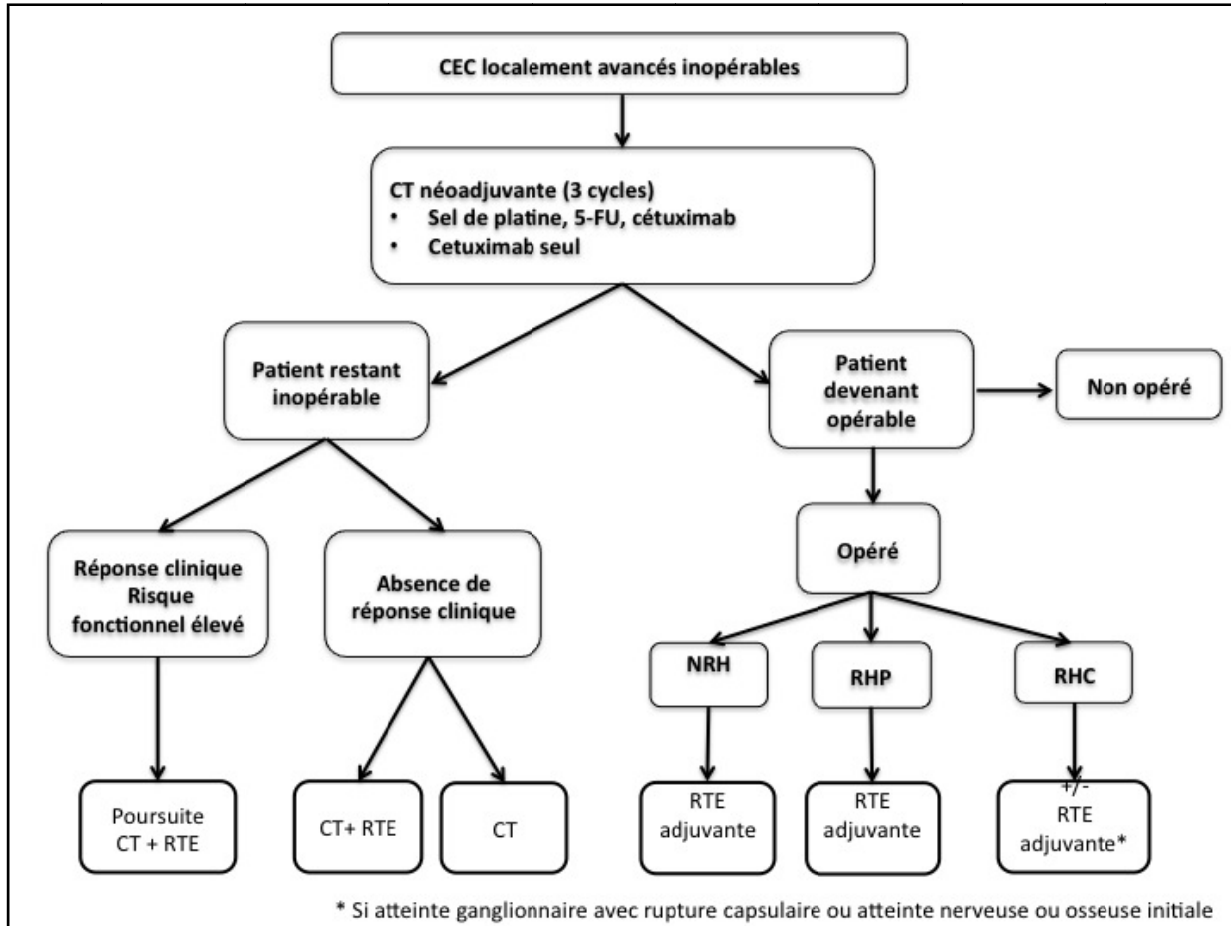
- Patients opérés avec une réponse histologique complète (RHC) ou partielle (RHP) mais dont le bilan d'extension initial mettait en évidence une atteinte osseuse ou nerveuse de contiguïté ou une atteinte ganglionnaire avec la présence d'une rupture capsulaire lors de l'examen anatomopathologique
- Patients opérés sans réponse histologique (NRH)
- Patients en réponse complète après 3 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, non opérés pour des raisons fonctionnelles

Chez les patients inopérables la chimiothérapie était poursuivie selon le même schéma ou modifiée pour une autre ligne, dans un but palliatif éventuellement associée à une radiothérapie

La conduite du traitement complémentaire en fonction de la réponse thérapeutique est résumée sur la **Figure 13**.

**Figure 13 : Conduite du traitement en fonction de la réponse thérapeutique**

(CEC= carcinomes épidermoïdes cutanés ; CT= chimiothérapie ; RTE= radiothérapie adjuvante)



## 1.4 Tolérance

Les effets indésirables ont été rapportés et gradés selon les CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 (79).

## 1.5 Recueil de données

Le recueil de données était réalisé de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux informatisés.



## 1.6 Analyse statistique

Les valeurs catégorielles ont été exprimées en valeur absolue et en pourcentage. Les valeurs continues ont été exprimées par les médianes, les écarts et les écarts interquartiles.

La distribution des valeurs catégorielles a été comparée entre les groupes de patients devenus opérables et ceux restés inopérables à l'aide d'un test bilatéral de Fisher et celle des valeurs avec un test paramétrique bilatéral de Mann-Whitney.

Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel SAS® Software version 9.3, Cary, North Carolina.

## 2 Résultats

### 2.1 Caractéristiques de la population

Les 37 patients consécutifs atteints de CEC localement avancés inopérables ayant reçu un traitement néo-adjuvant entre février 2008 et janvier 2013 ont été sélectionnés dans l'étude rétrospective.

Vingt cinq hommes et 12 femmes d'âge médian 72 ans (31-95 ans) ont été inclus (sex-ratio 2/1). Trente-cinq patients avaient un CEC du visage, du cuir chevelu et de la région cervicale et 2 patients avaient un CEC des membres.

Deux patients étaient porteurs d'un carcinome basocellulaire métatypique et un patient avait un carcinome annexiel de la glabella.

Parmi les 37 patients, 40,5% (n= 15) avaient un carcinome cutané non encore traité et 59,5% (n= 22) étaient en rechute (12 rechutes ganglionnaires, 10 rechutes locales). Quatorze de ces patients avaient déjà été traités par chirurgie et 7 par chirurgie et radiothérapie.

Vingt-huit patients (76%) ont reçu le traitement par CC et 9 (24%) le traitement par CM. Les patients traités par CM étaient plus âgés (âge médian de 86 ans, de 78 à 95 ans).

Les caractéristiques des patients sont listées dans le **Tableau 12**.

**Tableau 12** : Caractéristiques démographiques des patients et de la pathologie

	Tous N=37	CC N=28	CM N=9	P
Age (ans) (min-max)	72 (31-95)	67 (31-80)	86 (78-95)	< 0,001
Sexe				1.000
* Féminin	12(32,4%)	9 (32,1%)	3 (33,3%)	
* Masculin	25 (67,6%)	19(67,9%)	6 (66,7%)	
Type de tumeur				1.000
* Carcinome métatypique	2 (5,4%)	2 (7,1%)	-	
* CEC	34 (91,9%)	25 (89,3%)	9 (100%)	
* carcinome annexiel	1 (2,7%)	1 (3,6%)	–	
Localisation				1.000
* Tête et cou	35 (94,6%)	26 (92,9%)	9 (100%)	
* Membres	2 (5,4%)	2 (7,1%)	–	
CEC en rechute				0,035
* absence	16 (43,2%)	12 (42,9%)	4 (44,4%)	
* présence	21 (56,8%)	16 (57,1%)	5 (55,6%)	
Stade AJCC				1.000
* II	25 (65,8%)	22 (78,6%)	3 (33,3%)	
* III	12 (32,4%)	6 (21,4%)	6 (66,7%)	
Traitements antérieurs				1.000
* Chirurgie	15 (40,5%)	11 (39,3%)	4 (44,4%)	
* Chirurgie + RTH	7 (19 %)	6 (21,4%)	1 (11,2%)	
* Aucun	15 ((40,5%)	11 (39,3%)	4 (44,4%)	

Tous les patients sauf un ont reçu au moins 3 cycles complets avant la réévaluation. Un patient traité par CC a eu une éruption papulo-folliculaire de grade 3 après le second cycle de traitement, ayant nécessité l'arrêt du cétuximab lors du dernier cycle.

## **2.2 Critère principal (Figure 14)**

Après 3 cycles de traitement néo-adjuvant, 31 patients (83.8%) sont devenus opérables et 6 sont restés inopérables (16.2%).

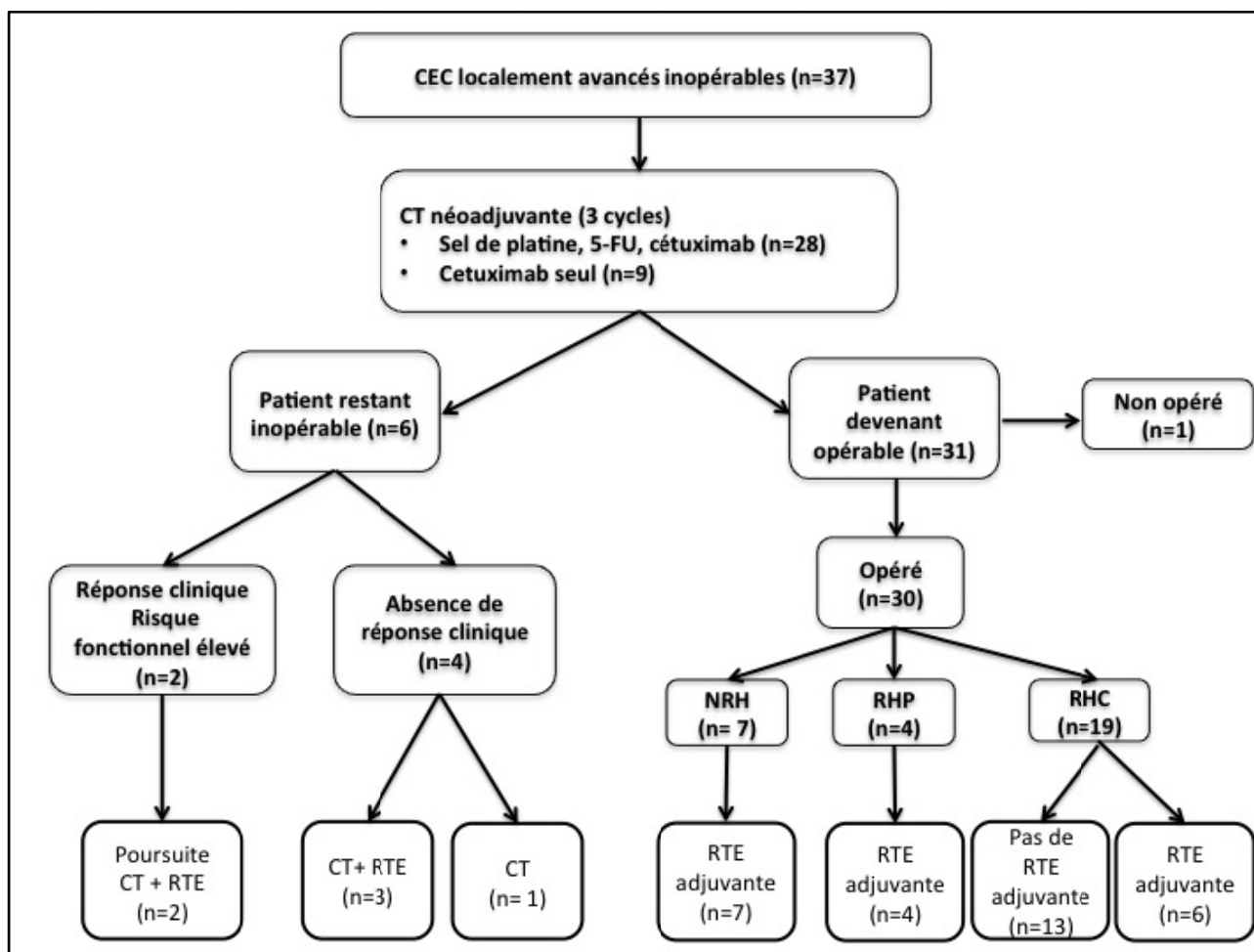
## **2.3 Critères secondaires**

### **2.3.1 Réponses histologiques (Tableau 13)**

Trente patients ont été opérés et un a refusé la chirurgie. Quinze patients opérés ont eu un curage ganglionnaire de l'aire de drainage (50%).

Vingt patients parmi les 30 opérés (63%) ont eu une réponse histologique complète (RHC) : 16 (64%) chez les patients traités par CC et 3 (60%) chez ceux traités par CM. Cinq patients (17%) ont eu une réponse histologique partielle dont 16% chez les patients traités par CC et 20% chez ceux traités par CM. Après la chirurgie d'exérèse, 23 patients (76,7%) avaient une réponse histologique (RHC + RHP) mais un patient est décédé pendant la période péri-opératoire d'un arrêt cardio-respiratoire secondaire à une embolie pulmonaire. Ainsi, nous avons finalement retenu 22 patients en répondeurs histologiques (73,3%). La présence de marges envahies ou d'un envahissement ganglionnaire était constatée chez 7/30 patients (NRH). Les facteurs de mauvais pronostics histologiques comme les invasions péri-nerveuses et les embolies vasculaires ou encore une rupture capsulaire ganglionnaire étaient retrouvés chez 8/30 patients.

**Figure 14:** Réponse thérapeutique après 3 cycles de traitement néo-adjuvant et nature des traitements complémentaires après traitement néo-adjuvant (37 patients analysés).



**Tableau 13 :** Caractéristiques des réponses histologiques des patients opérés

	Total patients opérés (n=30)	Patients opérés après traitement CC (n= 25)	Patients opérés après traitement CM (n= 5)
Réponse histologique complète. n(%)	19 (63,33%)	16 (64%)	3 (60%)
Réponse histologique partielle	4 (13,33%)	3 (12%)	1 (20%)
Absence de réponse histologique	7 (23,33%)	6 (24%)	1 (20%)

CC : Cétuximab associé à la chimiothérapie. CM : cétuximab en monothérapie

### 2.3.2 Caractéristiques des patients à l'issue du traitement néo-adjuvant (Tableau 14)

Parmi les 31 patients devenus opérables, 26 avaient reçu le traitement par CC et 5 celui avec le CM. Six patients restaient inopérables à la date de l'évaluation après 3 cycles de chimiothérapie. Tous les 6 patients étaient déjà en rechute de leur carcinome cutané et avaient déjà été traités par chirurgie et/ou radiothérapie. Cinq patients présentaient une atteinte ganglionnaire lors du bilan d'extension avant le traitement néo-adjuvant.

**Tableau 14 : Caractéristiques des patients classés « opérables » en « non opérables » à l'issue du traitement néo-adjuvant**

	Patients restant non opérables (n=6)	Patients devenant opérables (n=31)	P
<b>Age (ans) médian (min-max)</b>	75,5 (43-95)	72 (31-88)	0,653
<b>Sexe</b>			1.000
Femme	0	12 (39%)	
Homme	6 (100%)	19 (61%)	
<b>Type de tumeur</b>			0,083
Carcinome métatypique	-	2 (6%)	
CEC	6 (100%)	28 (91%)	
Carcinome annexiel	-	1 (3%)	
<b>Localisation</b>			0,512
Tête et cou	5 (83%)	30 (97%)	
Tronc et extrémités	1 (17%)	1 (3%)	
<b>Tumeur</b>			0,010
Primaire	-	16 (52%)	
Rechute	6 (100%)	15 (48%)	
<b>Stade</b>			1.000
Local	1 (17%)	24 (77%)	
Atteinte de l'aire ganglionnaire de drainage	5 (83%)	7 (23%)	

<b>Traitements antérieurs</b>			0,008
Chirurgie	3 (50%)	12 (39%)	
Chirurgie + radiothérapie	3 (50%)	4 (13%)	
Aucun	-	15 (48%)	
<b>Traitement néoadjuvant</b>			0,014
CC	2 (33%)	26 (84%)	
CM	4 (67%)	5 (16%)	

CC : cétuximab associé à la chimiothérapie. CM : cétuximab en monothérapie

### 2.3.3 Traitements reçus après le traitement néo-adjuvant (Figure 14)

Au total, 30 patients ont été opérés et un a refusé la chirurgie. Quinze patients opérés ont eu un curage ganglionnaire de l'aire de drainage (50%).

Une radiothérapie adjuvante était réalisée chez 17/30 (57%) des patients (6 RHC, 4 RHP, 7 NRH). Six patients présentant une RHC, ont été traités par radiothérapie adjuvante en raison d'une atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire ou d'un envahissement osseux ou nerveux de contiguïté.

Sept patients n'ont pas été opérés (3 traités par CC et 4 pas CM) : 6 patients étaient jugés « restant inopérables » et le septième patient avait une bonne réponse clinique après 3 cycles de CC mais a refusé la chirurgie. Une radiothérapie adjuvante lui était délivrée à visée curative.

Deux des 6 patients jugés restés inopérables avaient répondu à la chimiothérapie mais restaient non opérables car la chirurgie du reliquat tumoral était considérée comme présentant un haut risque fonctionnel (section de la portion palpébral du nerf facial). Ils étaient tous les deux traités par radiothérapie adjuvante. Un des deux patients avait été traité par CC. Ce traitement était maintenu jusqu'à 6 cycles et complété par une radiothérapie adjuvante à visée curative. Il ne présentait aucune rechute après 32 mois de suivi. Le second patient avait été traité par CM, maintenu pendant 17 mois après la radiothérapie, jusqu'à progression.

Les 4 autres patients jugés non opérables par non réponse à la chimiothérapie continuaient de recevoir de la chimiothérapie et de la radiothérapie à visée palliative.

### 2.3.4 Rechutes (Tableau 15)

La durée moyenne de suivi des patients opérés était de 20 mois. Durant cette période, 6 patients opérés (20%) ont rechuté :

- ☐ 1 rechute locale après une durée de 12 mois
- ☐ 4 rechutes loco-régionales après une durée de suivi comprise entre 2 et 47 mois
- ☐ 1 rechute métastatique à distance après un suivi de 19 mois

Parmi les 7 patients opérés sans réponse histologique, et traités par radiothérapie complémentaire, 3 ont eu une rechute loco-régionale après une période de suivi de 5 et 6 mois, mais les 4 autres ne présentaient aucune rechute après la radiothérapie adjuvante, après un suivi moyen de 20 mois (15-20 mois).

Parmi les 5 patients non opérés et sans réponse au traitement néoadjuvant, tous présentaient une progression : 3 locorégionales après 7 mois et 2 progressions à distance après une durée de 12 et 13 mois.

**Tableau 15 :** Evolution des patients opérés et non opérés, statut à la date des dernières nouvelles

Traitement néoadjuvant reçu	Patients opérés après traitement néo-adjuvant			Patients non opérés après traitement néo-adjuvant		
	Tout traitement (n=30)	CC (n=25)	CM (n=5)	Tout traitement (n=7)	CC (n=3)	CM (n=4)
<b>Non évaluable</b>	1 (3,3%)	-	1 (20%)*	-	-	-
<b>Absence de rechute</b>	23 (76,7%)	20 (80%)	3 (60%)	2 (28,6%)	1 (33,3%)	1 (20%)
<b>Rechutes</b>	6 (20%)	5 (20%)	1 (20%)	5 (71,4%)	2 (66,3%)	3 (75%)
☐ <b>Locale</b>	1 (3,3%)	1 (4%)	-	-	-	-
☐ <b>Locorégionale</b>	4 (13,3%)	3 (12%)	1 (20%)	5 (71,4%)	-	3 (75%)
☐ <b>Métastatique</b>	1 (3,3%)	1 (4%)	-	-	2 (66,3%)	-
<b>Décès à la DDN</b>	7 (23,3%)	4 (16%)	3 (60%)	4 (57,1%)	1 (33,3%)	3 (75%)

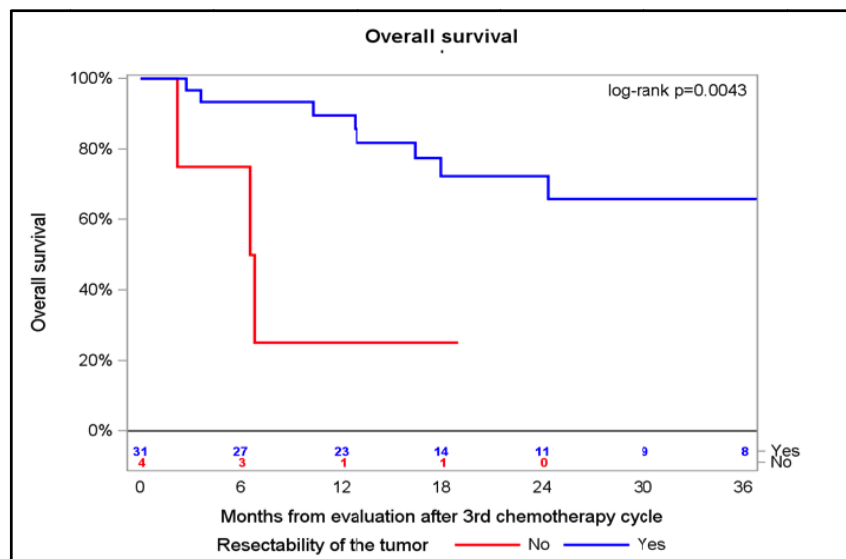
\*Décès péri-opératoire

### 2.3.5 Survie sans rechute et survie globale (Figure 15)

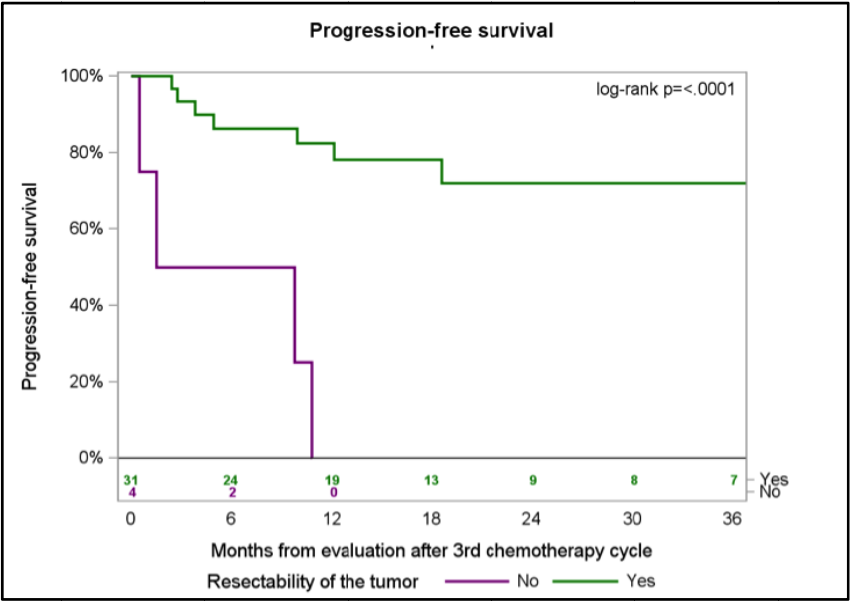
Chez les patients opérés, la survie sans rechute (SSR) moyenne était de 9,1 mois et la survie globale (SG) moyenne de 24,7 mois. A la date des dernières nouvelles, 23,3% des patients opérés (7/30) étaient décédés. On déplorait 5 décès consécutifs à l'évolution du carcinome traité et 1 décès per-opératoire déjà cité.

La SSP moyenne des patients non opérés était de 8,4 mois, et la SG moyenne était de 15,5 mois. Quatre des 7 patients non opérés étaient décédés à la date des dernières nouvelles. Les 2 patients inopérables pour des raisons fonctionnelles mais ayant eu une réponse clinique étaient exclus de l'analyse de la SG et de la SSP.

**Figure 15 :** Evaluation des survies sans progression et des survies globales des patients opérés et non opérés







**Tableau 16 : Résumé des caractéristiques des patients suivis dans l'étude**

AJCC : classification AJCC 2009 ; Histo : réponse histologique ; RTE : radiothérapie externe; SSP (m) : survie sans progression (mois) ; SG (m) : survie globale (mois) ; M : Masculin ; F : Féminin ; C : chirurgie ; C+R : chirurgie et radiothérapie ; CC : cétuximab associé à la chimiothérapie (Cisplatine ou carboplatine et 5-FU) ; NE : non évaluable ; † : décès

n	Age	Sexe	AJCC	Traitement antérieur	Traitement reçu	Opérabilité	Chirurgie (réponse histologique)	Autres traitements		Progression	SSP (m)	SG (m)	Autre
								RTE	Poursuite cétuximab				
1	59	M	II	C	CC	+	+(RHP)	+	-	Locale	14	20	
2	82	M	III	Aucun	CM	+	+(RHC)	-	-	-	NE	4	
3	65	F	II	Aucun	CC	+	+(RHC)	-	-	-	NE	54	annexiel
4	74	M	II	C	CC	+	+(RHC)	-	-	-	NE	9	
5	78	M	III	C	CC	+	+(RHP)	+	-	-	NE	52	
6	68	M	II	C	CC	+	+(RHC)	-	-	-	NE	39	
7	95	M	II	Aucun	CM	+	+(RHP)	+	-	-	NE	3	
8	43	M	II	C+R	CC	+	+(NRH)	+	-	Régionale	6	20	métatypique
9	48	F	II	C	CC	+	-(refus)	+	-	Métastatique	12	15 †	métatypique
10	82	F	II	Aucun	CM	+	+(RHC)	-	-	NE	NE	0 †	Décès per opératoire
11	95	F	II	Aucun	CM	+	+(RHC)	-	-	-	NE	6 †	Décès non lié

n	Age	Sexe	AJCC	Traitement antérieur	Traitement reçu	Opérabilité	Chirurgie (réponse histologique)	Autres traitements		Progression	SSP (m)	SG (m)	Autre
								RTE	Poursuite cétuximab				
12	55	F	II	Aucun	CC	+	+(RHC)	-	-	-	NE	16	
13	86	F	III	C	CM	+	+(NRH)	+	-	Régionale	4	4 †	
14	66	F	II	Aucun	CC	+	+(RHC)	-	-	-	NE	19	
15	75	M	II	Aucun	CC	+	+(RHC)	-	-	-	NE	10	
16	86	M	III	C	CM	- (risque fonctionnel)	-	+	+	-	NE	25	
17	72	M	III	C	CC	+	+(RHC)	+	-	Métastatique	9	32 †	
18	80	M	II	C+R	CC	+	+(NRH)	+	-	-	NE	20	
19	70	F	III	C	CC	+	+(RHC)	+	-	-	NE	55	
20	64	M	II	C+R	CC	+	+(NRH)	+	-	-	NE	27	
21	57	F	II	Aucun	CC	+	+(RHC)	+	-	-	NE	26	
22	54	F	II	Aucun	CC	+	+(RHC)	-	-	-	NE	23	
23	88	M	III	C	CM	-	-	+	+	Régionale	3	9 †	

24	76	M	III	C+R	CC	+	+(NRH)	+	-	NE	NE	43	
n	Age	Sexe	AJCC	Traitement antérieur	Traitement reçu	Opérabilité	Chirurgie (réponse histologique)	Autres traitements		Progression	SSP (m)	SG (m)	Autre
								RTE	Poursuite cétuximab				
25	72	M	II	Aucun	CC	+	+(RHC)	+	-	-	NE	37	
26	31	M	II	C+R	CC	-	-	+	+	Métastatique	13	21	
27	70	M	II	C+R	CC	+	+(RHC)	-	+	Régionale	7	15†	
28	85	M	III	C+R	CM	-	-	+	-	Régionale	2	4†	
29	78	M	II	C	CC	+	+(RHC)	-	-	-	NE	25	
30	44	M	II	C	CC	+	+(RHC)	+	-	-	NE	13	
31	77	F	II	Aucun	CC	+	+(RHC)	-		-	NE	64	
32	76	M	II	Aucun	CC		-(risque fonctionnel)	+	+	-	NE	62	
33	56	M	II	Aucun	CC	+	+(NRH)	+	-	-	NE	47	
34	65	M	II	Aucun	CC	+	+(RHP)	+	-	-	NE	18 †	
35	80	M	II	C	CC	+	+(NRH)	+	-	Régionale	5	27†	

---

<b>36</b>	78	M	III	C	CM	-	-	+	+	Régionale	12	9†
<b>37</b>	66	M	III	C	CC	+	+(RHC)	+	-	-	NE	7

---

## **2.4 Tolérance**

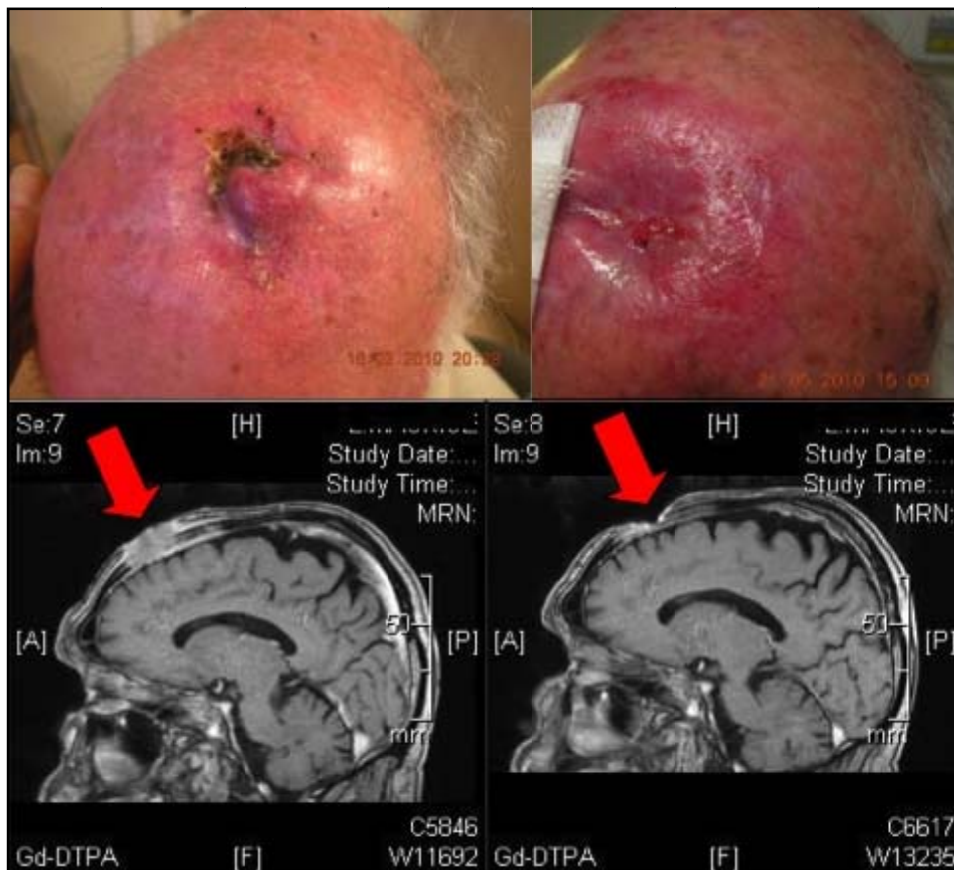
Une éruption papulo-pustuleuse folliculaire induite par le cétuximab de grade 1-2 a été observée chez 70,3% des patients (n=26). Un patient traité par CC a eu une éruption papulo-folliculaire de grade 3 après le second cycle de traitement et a reçu uniquement le cisplatine et le 5-FU au dernier cycle. Deux patients traités par CC ont eu une mauvaise tolérance hématologique. Une anémie de grade 2 après le second cycle chez un patient a nécessité une transfusion de culot globulaire. Le traitement néo-adjuvant a été arrêté après 2 cycles. Le deuxième patient présentait une thrombopénie de grade 2 après le troisième cycle de chimiothérapie, sans saignement et sans incidence sur la suite du traitement. Aucun décès pendant l'étude. Le décès per opératoire n'a pas été rapporté au traitement.

## 3 Cas Cliniques

### 3.1 Patient 25 : patient devenu opérable avec RHC

Monsieur L, âgé de 72 ans présentait un CEC du cuir chevelu en poursuite évolutive malgré deux exérèses chirurgicales en 3 mois. La lésion de 10 cm de grand axe était érythémateuse, ulcérée en son centre, douloureuse spontanément et à la palpation. Le bilan d'extension initial comportait un scanner cérébral qui montrait un envahissement osseux de la voûte crânienne et des espaces sous-arachnoïdiens. Un traitement d'induction associant du cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, du 5-Flurouracile (1000 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J4) et du cétuximab (dose initiale 400 mg/m<sup>2</sup> puis dose d'entretien de 250 mg/m<sup>2</sup>) était proposée. La diminution significative de la taille de la lésion en largeur et en profondeur lors du bilan de réévaluation réalisé après 3 cycles permettait d'envisager une exérèse chirurgicale (**Figure 16**). L'intervention était menée par une double équipe de chirurgiens plasticiens et neurochirurgiens. L'histologie montrait une zone nécrotique, sans reliquat tumoral et les marges étaient saines témoignant d'une exérèse complète. Le patient recevait une radiothérapie adjuvante en raison de la sévérité initiale avec l'atteinte des structures osseuses et neurologiques sous-jacentes. Après 37 mois de suivi postopératoire, le patient reste toujours en rémission complète.

**Figure 16** : Nette amélioration clinique et sur l'IRM cérébrale avant et après 3 cycles de traitement comportant du cétuximab. Régression de la prise de contraste méningée sur l'IRM de contrôle.



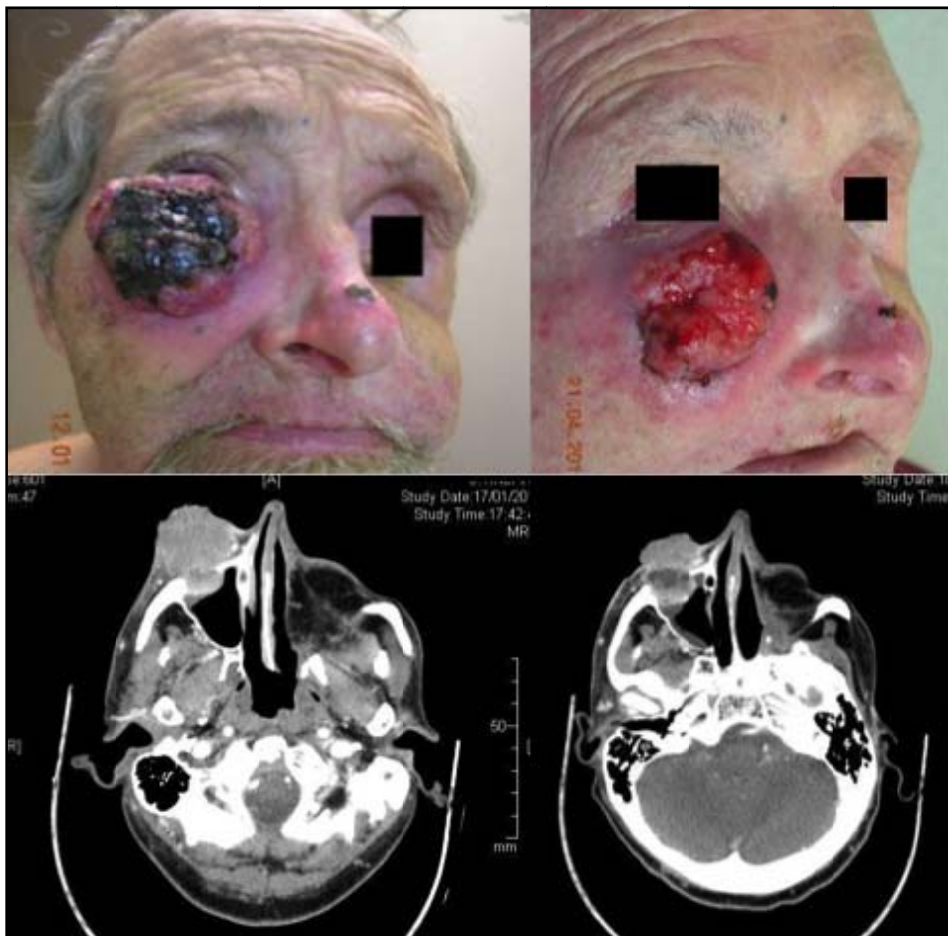
### 3.2 Patient 20 : patient devenu opérable avec RHC

Monsieur G, âgé de 64 ans présentait un antécédent de CEC de la joue gauche traitée 20 ans auparavant par 3 cycles de chimiothérapie contenant du cisplatine et du 5-FU puis par chirurgie et radiothérapie. Le traitement s'était compliqué d'une perte de l'acuité visuelle de l'œil gauche.

En 2011, il était adressé pour une volumineuse lésion ulcéro-bourgeonnante, controlatérale rapidement extensive en quelques semaines et correspondant à l'histologie à un CEC. Le bilan d'extension montrait un envahissement de la cavité orbitaire. Une exérèse chirurgicale d'emblée aurait été compliquée d'une exentération de l'œil droit et par conséquent d'une cécité complète.

Un traitement néo-adjuvant à base de carboplatine, 5-FU et cétuximab était décidé. Une réponse partielle était obtenue après 3 cycles, permettant une chirurgie. L'exérèse était complète et le patient conservait sa vision de l'œil droit. Sur la pièce opératoire, la tumeur était nécrotique à 50%. Après 27 mois de suivi, le patient était en toujours en rémission complète (**Figure 17**).

**Figure 17 :**





### 3.3 Patient 35: patient opéré, sans réponse histologique (NHR)

Monsieur V, âgé de 80 ans était traité en 2009 par chirurgie puis radiothérapie pour un carcinome épidermoïde cutané de la joue gauche associé à une atteinte ganglionnaire cervicale gauche synchrones.

Six mois plus tard, il présentait une lésion bourgeonnante ulcérée sous mandibulaire gauche, fixée au plan profond. La rechute du carcinome épidermoïde initiale était confirmée par l'histologie.

Une chimiothérapie associant du carboplatine AUC 4 à J1, du 5 Fluorouracile 1000 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 4 jours et du cétuximab (dose initiale 400 mg/m<sup>2</sup> puis dose d'entretien de 250 mg/m<sup>2</sup>) était décidée. Trois cycles ont été administrés, compliqués d'une anémie de grade 2 après le troisième cycle de chimiothérapie. La réponse clinique et radiologique était jugée partielle. En l'absence d'autre option thérapeutique, une exérèse chirurgicale était réalisée le 12 décembre 2010. Les marges d'exérèse en profondeur étaient envahies à l'examen histologique. Le patient a présenté une poursuite évolutive locorégionale dès la fin de la radiothérapie adjuvante non contrôlée et est décédé des complications de sa maladie tumorale après 27 mois de suivi (**Figure 18**).

**Figure 18 :**

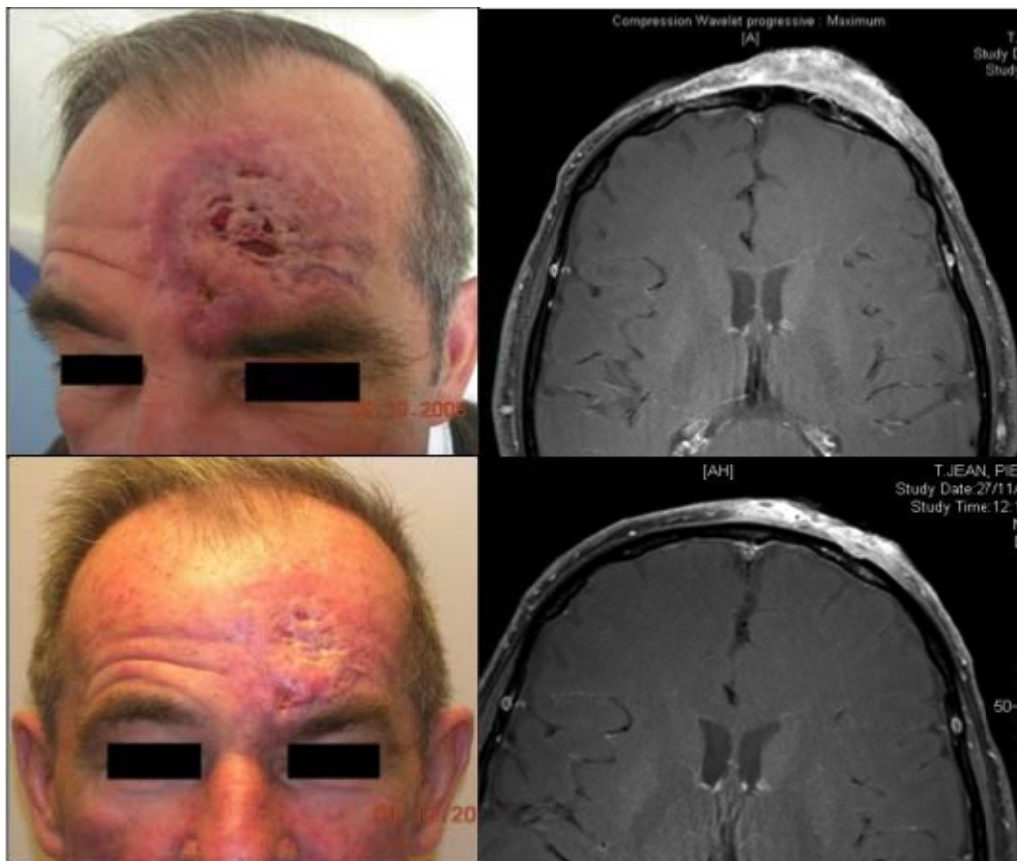


### 3.4 Patient 33 : patient opéré, sans réponse histologique (RHP)

Monsieur T, 56 ans, était adressé fin 2008 à l'IGR pour prise en charge d'une lésion tumorale du front gauche évoluant depuis 18 mois. Il avait un antécédent d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

A l'inspection du visage, on notait une vaste zone érythémateuse ulcérée infiltrée, fixée au plan osseux sous-jacent. Il n'y avait pas d'adénopathie cervicale et pré-tragienne objectivée à la palpation ou sur l'échographie des aires de drainage. Le scanner de massif facial mettait en évidence une infiltration osseuse allant jusqu'à la paroi du sinus frontal gauche. L'histologie cutanée confirmait un carcinome épidermoïde cutané. Une chimiothérapie néo-adjuvante associant du cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, du 5-Fluorouracile (1000 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J4) et du cétuximab (dose initiale 400 mg/m<sup>2</sup> puis dose d'entretien de 250 mg/m<sup>2</sup>) était proposée. Après trois cycles, l'examen clinique et scannographique montrait une réponse objective autorisant un traitement chirurgical (**Figure 19**). Le geste était réalisé en février 2009. L'exérèse était incomplète sur une berge latérale. Une radiothérapie adjuvante était administrée. Quatre ans après la chirurgie, aucune rechute n'était observée.

Figure 19 :



### 3.5 Patient 32: patient devenu opérable mais traité par RTE devant le risque fonctionnel

Monsieur S, 76 ans, aux antécédents d'infection par le VIH et d'hypertension artérielle, était traité fin 2009 pour un carcinome épidermoïde du vertex traité par chirurgie. Un curage cervical gauche complémentaire était réalisé. L'analyse histologique de la pièce opératoire montrait des embolies vasculaires et 1 ganglion sur 27 envahi avec une effraction capsulaire. Une radiothérapie adjuvante était délivrée sur l'aire de drainage cervicale gauche devant la présence de ces facteurs de pronostic. Dès la fin de la radiothérapie, le patient présentait tuméfaction parotidienne droite. Une cytoponction confirmait la poursuite évolutive ganglionnaire contro-latérale. Le scanner corps entier retrouvait une masse parotidienne mesurant 40 mm de grand axe, sans lésion à distance. Un traitement d'induction par cisplatine, 5-FU et cétuximab était décidé. La réévaluation clinique et scannographique après 3 cycles montrait une réponse complète (**Figure 20**). Une chirurgie du reliquat tumorale imposant une section du nerf facial qui aurait été responsable d'une paralysie faciale périphérique définitive, il était décidé de ne pas opérer le patient et de réaliser un traitement adjuvant par radiothérapie externe. Cinq ans après, Monsieur S est toujours en rémission complète.

Figure 20 :



## 4 Discussion

Dans cette dernière partie, les points suivants seront successivement discutés:

- le rationnel et les objectifs du traitement néo-adjuvant
- le rationnel de l'utilisation du cétuximab en néo-adjuvant en association avec les sels de platine et le 5-Fluorouracile
- l'interprétation des résultats de notre étude rétrospective
- les perspectives

### 4.1 Rationnel et objectifs du traitement néo-adjuvant

Les options thérapeutiques dans les CEC avancés inopérables sont limitées. Les traitements par chimiothérapie et/ou radiothérapie sont proposés dans les recommandations actuelles de prise en charge mais ce sont des traitements utilisés surtout à visée palliative.

L'efficacité de la chimiothérapie dans les CEC n'a pas été établie formellement par des essais thérapeutiques randomisés mais elle semble néanmoins certaine sur la base des publications disponibles et de l'expérience pratique des équipes qui l'utilisent. Les effets secondaires de la chimiothérapie (principalement le cisplatine et le 5FU) peuvent limiter son utilisation. La chimiothérapie peut être contre-indiquée en raison de l'âge, de l'état général du patient ou du fait de comorbidités associées.

La radiothérapie est une thérapie efficace dans les CEC. Cependant dans le cas des CEC localement avancés, l'étendue ou la localisation rend difficile la réalisation d'une radiothérapie carcinologique.

Nous n'avons pas retrouvé de publication évaluant le pronostic des CEC avancés non réséqués. On peut cependant supposer qu'il est plus mauvais que celui des formes opérées.

Même si cela n'est pas démontré formellement, on peut supposer qu'un traitement néo-adjuvant susceptible de réduire la taille de la tumeur et permettre secondairement une chirurgie d'exérèse tumorale est susceptible d'améliorer significativement le pronostic à long terme mais aussi le résultat fonctionnel et esthétique.

**Le traitement néoadjuvant** a été utilisé avec succès dans certains types de tumeurs comme les cancers du sein et certains cancers digestifs. Il connaît un net regain d'intérêt depuis quelques années dans le cancer de la tête et du cou avec l'apport de nouvelles molécules telles que les taxanes et les inhibiteurs d'EGFR (80).

Certaines équipes ont eu recours pour le traitement de CEC avancés étendus à un traitement d'induction par chimiothérapie avant la chirurgie. Sadek et al. (47) avaient traité 14 patients atteints de CEC avancés par une chimiothérapie associant cisplatine, 5 FU et bléomycine (1 à 4 cycles). Onze des 14 patients avaient une réponse objective (84%) dont 4/14 (30%) une réponse complète et 7 (54%) une réponse partielle. Les auteurs de ce travail concluaient que la chimiothérapie néo-adjuvante pouvait réduire significativement la taille de la tumeur et

faciliter le traitement chirurgical ou de radiothérapie. L'utilisation de la chimiothérapie d'induction dans les CEC est probablement restée limitée comme le reflète le faible nombre de publications. Toutefois, cette option figure parmi les recommandations de traitement de la SFD (24).

## **4.2 Rationnel de l'utilisation du cétuximab en néo-adjuvant en association avec les sels de platine et le 5-Fluorouracile**

**La nouvelle classe des inhibiteurs d'EGFR** a démontré des propriétés anti-tumorales dans divers cancers (carcinomes pulmonaires, colo-rectal). Les études histochimiques ayant établi que le récepteur EGFR est fortement exprimé dans les cancers épidermoïdes, on pouvait s'attendre à ce qu'ils soient également efficaces dans les carcinomes épidermoïdes des VADS et dans les CEC.

Les inhibiteurs d'EGFR ont fait l'objet d'un développement clinique de phase III dans les cancers des VADS mais pas dans les CEC.

Les CEC sont très proches histologiquement des carcinomes épidermoïdes des VADS et ces deux types de cancers sont souvent traités de la même façon. C'est pourquoi, les résultats des inhibiteurs d'EGFR en traitement d'induction dans les cancers des VADS sont importants à considérer pour le traitement des CEC.

**Le choix de l'inhibiteur d'EGFR cétuximab** (en association à une chimiothérapie) **pour le traitement néo-adjuvant** a été fait sur les arguments suivants :

1) Le cétuximab est l'inhibiteur d'EGFR le plus étudié dans les cancers épidermoïdes. A la suite des résultats de 2 études contrôlées menées dans les carcinome épidermoïde des VADS, le cétuximab a obtenu l'AMM en Europe dans cette indication en 2010 (66-68).

L'indication en association avec la chimiothérapie a été obtenu sur la base des résultats d'une étude de phase III (étude EXTREME), ouverte, randomisée comparant l'association du cétuximab à une chimiothérapie (par cisplatine ou carboplatine plus 5-fluoro-uracile) à cette même chimiothérapie administrée seule chez 442 patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS récidivants et/ou métastatiques (68).

Dans l'étude EXTREME, l'addition du cétuximab à la chimiothérapie apportait un bénéfice significatif par rapport à la chimiothérapie seule en terme de pourcentage de réponses objectives, de survie globale et de survie sans progression.

2) Aucun essai contrôlé pour étudier le cétuximab n'a été mené dans les CEC, mais des résultats encourageants ont été obtenus chez des patients traités par cétuximab en association avec la chimiothérapie (séries limitées de patients, en ouvert) (70-72).

3) Le choix de tester le cétuximab en association à la chimiothérapie semblait légitime car le cétuximab semble moins efficace dans les indications étudiées en monothérapie qu'en association à la chimiothérapie (65).

4) La tolérance du cétuximab semble globalement satisfaisante. L'adjonction de cétuximab à une chimiothérapie à base de platine est généralement associée à une augmentation de l'incidence de la diarrhée et à des réactions cutanéomuqueuses (réactions acnéiformes et mucites). La toxicité cutanée est une conséquence du mécanisme d'action des inhibiteurs d'EGFR. Elle se traduit par une éruption papulo-pustuleuse acnéiforme et a été rapportée chez plus de 80% des patients exposés au cétuximab mais n'a conduit à l'arrêt du traitement que dans seulement 2 % des cas. Dans 50 % des cas, l'éruption s'améliore spontanément après 8 semaines de traitement et disparaît dans les 30 jours faisant suite à l'interruption du cétuximab. Les réactions cutanées peuvent être minimisées grâce à une prévention systématique de la xérose en utilisant un émollient dès le début du traitement. Les réactions d'hypersensibilité sont fréquentes au cours ou au décours de la perfusion généralement d'intensité légère à modérée (65).

Les données disponibles concernant cétuximab en terme d'efficacité, de tolérance et de sécurité d'emploi dans les cancers épidermoïdes peuvent donc tout à fait justifier son utilisation, en monothérapie ou en association à des cytotoxiques, dans les CEC avancés en traitement néo-adjuvant sur une durée courte de 3 mois.

### **4.3 Interprétation des résultats de notre étude rétrospective**

**Notre étude rétrospective a inclus 37 patients consécutifs avec un diagnostic de CEC inopérables** tous traités par un traitement néo-adjuvant comprenant le cétuximab et, en l'absence de contre-indication, une chimiothérapie standard utilisée en routine dans les CEC (cisplatine et 5-FU).

La durée du traitement était limitée à 3 mois et les doses de cétuximab étaient celles recommandées pour le traitement des CE de la tête et du cou (dose initiale de 400 mg/m<sup>2</sup> à J1 puis 250 mg/m<sup>2</sup> les semaines suivantes avec ou sans chimiothérapie toutes les 3 semaines).

Nous avons observé une réponse thérapeutique rapide et marquée puisqu'après seulement 3 cycles d'induction, une exérèse chirurgicale a pu être réalisée chez 30/37 patients (81%). De plus, 63% des patients opérés (19/30) avaient une réponse histologique complète correspondant à une nécrose complète de la tumeur initiale. Parmi les 30 patients opérés, un total de 23 (76,5%) ont obtenu une rémission complète (RHC + RHP) après la chirurgie. Il n'y a eu que 6 rechutes parmi les patients opérés. Un patient est décédé en per-opératoire. Vingt trois patients opérés étaient toujours en réponse à la date des dernières nouvelles, après un suivi moyen de 20 mois. La survie sans progression moyenne était de 9,1 mois.

Ces données suggèrent que le traitement néo-adjuvant peut être très efficace dans ce type d'indication. Ces résultats sont encourageants d'autant qu'ils ont été obtenus chez des patients âgés (75 ans en moyenne) et difficiles à traiter.

Le schéma thérapeutique néo-adjuvant autorise une chirurgie quand la tumeur est supposée être la plus petite en terme de taille. Le fait de pratiquer la chirurgie dans cette fenêtre semble être décisif et peut permettre de s'affranchir des rechutes précoces décrites avec le cétuximab dans les autres études (70-72).

L'interprétation de ces résultats doit cependant rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, rétrospective et non comparative.

Les données de la littérature rapportant les résultats du traitement des CEC avancés sont pauvres et reposent sur des effectifs réduits de patients (70-72). Avec 37 patients inclus, notre étude est l'une des séries les plus importantes en terme de nombre de patients analysés et la plus importante en terme de nombre de patients inopérables.

Le caractère résécable ou non résécable de la tumeur (critère de jugement principal de l'efficacité du traitement néo-adjuvant) n'était pas précisé par des critères objectifs définis à l'avance mais relevait du jugement global du Comité de Concertation pluridisciplinaire. Dans beaucoup de domaines thérapeutiques, des critères pragmatiques de jugement global par les médecins sont utilisés et ont été validés. L'évaluation monocentrique et le fait que ce soit le même groupe de spécialistes qui ait jugé de l'opérabilité en réunion de concertation, avant et après traitement néo-adjuvant, permettent de minimiser ce biais.

Surtout, les taux élevés de réponses histologiques vont dans le même sens que le critère d'opérabilité et confortent l'efficacité du traitement néo-adjuvant.

L'efficacité respective de l'inhibiteur de l'EGFR et de la chimiothérapie ne peut pas être déterminée dans notre étude rétrospective en l'absence de bras de randomisation en monothérapie et du fait du faible nombre de patients traités en monothérapie (n=7).

Quelques publications rapportent les résultats d'un traitement néoadjuvant par chimiothérapie seule (sans inhibiteur d'EGFR) dans les CEC et suggèrent son efficacité dans des CEC avancés ou chez des patients qui refusaient l'opération. Les sels de platine et le 5FU sont les deux médicaments les plus utilisés. La bléomycine a également été utilisée. Une efficacité de la chimiothérapie en traitement néo-adjuvant a été également rapportée dans une série de cancers non mélanocytaires et des lèvres. La durée de traitement et les doses utilisées étaient très variables et adaptées aux patients en fonction de l'âge et des comorbidités. Les critères d'efficacité sont parfois peu détaillés. Le taux de réponse variait de 30 à 50%(47).

La majorité des patients de notre étude rétrospective qui ont pu être opérés (n= 20/25) ont reçu l'inhibiteur d'EGFR cétuximab en association avec la chimiothérapie (CC) et 5/25 l'inhibiteur d'EGFR cétuximab seul (CM). Les patients des 2 groupes (CC et CM) ne peuvent pas être comparés, les patients traités par CM étant peu nombreux, mais aussi plus âgés et à un stade de la maladie plus avancé.

En l'absence de contre-indication à la chimiothérapie, il est préférable de privilégier l'association cétuximab et chimiothérapie cytotoxique (65).

Cependant, il existe dans la littérature des arguments en faveur de l'efficacité du cétuximab en monothérapie. L'efficacité de la monothérapie cétuximab dans les carcinomes épidermoïdes des VADS a été démontrée dans l'étude contrôlée EXTREME. Dans notre étude rétrospective, le fait qu'une réponse complète ait été observée chez 3 des 5 patients (60%) traités par cétuximab en monothérapie avec une réponse partielle chez 1 autre est encourageant et suggère que l'apport thérapeutique du cétuximab peut être important, y compris en monothérapie.

**Un seul essai thérapeutique (de phase II) rapporte l'efficacité dans les CEC d'un autre inhibiteur d'EGFR en traitement néo-adjuvant**(81). Cette étude prospective non comparative, portant sur 22 patients se différencie de la nôtre sur plusieurs points :

- le choix de l'inhibiteur d'EGFR. Le géfitinib n'est pas un anticorps monoclonal mais une petite molécule administrée par voie orale, inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur d'EGFR. Le géfitinib est autorisé en France dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique
- Le géfitinib était étudié en monothérapie et non pas en association à la chimiothérapie, en traitement d'induction et en traitement de maintenance
- Seuls une minorité de patients étaient jugés inopérables avant l'essai (n=5).

Vingt deux patients avec un CEC agressif ou récidivant ont été inclus. Les patients recevaient un traitement adjuvant avec 2 cures de 30 jours de géfitinib par voie orale (250 mg par jour, augmenté en cas de réponse insuffisante). La résecabilité de la tumeur était évaluée avant et après les 2 cures (J60).

Quarante cinq pourcent des patients ont répondu au traitement néo-adjuvant dont 18% de réponse complète et 27,3% de réponse partielle. La tolérance globale du géfitinib a été jugée bonne tant en traitement d'induction que de maintenance.

Les résultats de cet essai thérapeutique sont en faveur de l'efficacité du traitement néo-adjuvant par inhibiteur d'EGFR en monothérapie et, selon les auteurs, se comparent favorablement aux résultats obtenus avec le traitement néo-adjuvant par chimiothérapie.



En pratique courante, le traitement néo-adjuvant par chimiothérapie semble avoir été peu utilisé, probablement du fait de son maniement difficile chez les sujets âgés et du fait de sa toxicité.

Le développement de nouvelles classes thérapeutiques anti-tumorales mieux tolérées et aux modalités d'administration moins contraignantes devrait conduire à reposer la question de l'indication du traitement néo-adjuvant dans les CEC avancés et/ou étendus.

**La tolérance du traitement néo-adjuvant dans notre série était acceptable**, en dépit du fait que les patients avaient globalement un très mauvais pronostic initial (âge avancé, comorbidités, tumeurs agressives, récidivantes, multi-traitées).

Les toxicités des sels de platine et du 5-FU sont bien connues, fréquentes et potentiellement graves et comprennent des mucites, des neuropathies, des nausées, des alopecies, des neutropénies pouvant se compliquer de sepsis, de spasmes coronariens, voire de décès.

Dans notre série, seuls deux patients recevant la combinaison du cétuximab avec le cisplatine et le 5-FU ont eu une mauvaise tolérance hématologique, de grade peu élevé (grade 2). Comme attendu avec les inhibiteurs de l'EGFR, l'éruption papulo-pustuleuse folliculaire était l'effet indésirable le plus souvent noté. Un patient du groupe CC bon répondeur au traitement et devenu opérable a eu un effet indésirable cutané grade 3. Les autres effets indésirables cutanés étaient de grade 2 et se sont résolus après traitement de 2 à 3 semaines par les cyclines ou les corticoïdes. Aucun décès secondaire à un effet secondaire du traitement n'a été noté dans notre étude.

## 4.4 Perspectives

Les résultats de notre étude rétrospective et ceux de Lewis et al. avec le géfitinib peuvent être considérés comme préliminaires mais semblent suffisamment probants pour justifier des études complémentaires.

**L'efficacité d'un traitement néo-adjuvant dans les cancers avancés non opérables doit être démontrée par des études contrôlées randomisées.**

Pour répondre à la question posée, l'étude pourrait idéalement comporter 3 bras : un bras chimiothérapie (traitement de référence), un bras chimiothérapie + inhibiteur d'EGFR et un bras inhibiteur d'EGFR en monothérapie. Les 3 bras sont nécessaires pour établir l'efficacité respective de ces 3 stratégies.

Compte-tenu du nombre de sujets nécessaires et de la rareté des formes inopérables l'étude ne peut être que multicentrique.

Le critère principal doit être le plus objectif possible. Le critère global pragmatique « opérable » ou « non opérable » à l'issue du traitement néo-adjuvant peut être envisagé mais doit être clairement défini à priori et faire l'objet d'un consensus. L'évolution de la taille de la tumeur et les critères de réponse histologiques doivent être des co-critères associés pour la validation des résultats.

De nombreux inhibiteurs d'EGFR sont disponibles ou en développement. Ils ont des profils différents. Le choix de l'inhibiteur de l'EGFR doit tenir compte de la cible (récepteur EGFR), des données disponibles dans les carcinomes épidermoïdes ORL (du fait de la parenté histologique avec les CEC), des données d'efficacité et de tolérance en association à la chimiothérapie et à la radiothérapie..

Les traitements associés (radiothérapie, chimiothérapie) après le traitement néo-adjuvant doivent être codifiés et le suivi suffisant ( $\geq 2$  ans) afin d'étudier les survies globales et survies sans progression de façon la plus homogène possible.

La recherche de biomarqueurs de réponse thérapeutique devrait faire partie intégrante de l'étude. L'objectif est d'identifier les facteurs prédictifs de réponse et éviter de traiter les sujets non répondeurs.

Seuls les résultats d'une telle étude permettraient de positionner le traitement néo-adjuvant dans la prise en charge de CEC inopérables.

## 5 Conclusion

Les résultats de notre étude rétrospective portant sur 37 patients atteints de CEC traités par en néo-adjuvant (inhibiteur d'EGFR en adjonction à la chimiothérapie classique) est en faveur de son efficacité. L'objectif principal de cette stratégie thérapeutique (rendre opérable des tumeurs jugées initialement inopérables) a été atteint chez 81% des patients de notre cohorte de patients.

Selon les recommandations actuelles de traitement, le choix thérapeutique pour les CEC est binaire avec soit la chirurgie chez les patients qui peuvent être opérés soit les traitements palliatifs pour les tumeurs non opérables. Aucune donnée chiffrée sur la proportion de formes localement avancées non opérables des CEC n'est accessible mais nous savons qu'il s'agit d'un problème limité mais récurrent dans notre pratique et que celui-ci pourrait augmenter significativement avec le vieillissement croissant de la population générale.

Un traitement néo-adjuvant validé serait d'un grand apport thérapeutique chez les patients inopérables pour améliorer la prise en charge de ce sous-groupe de CEC à options thérapeutiques très limitées. L'intérêt principal de ce schéma thérapeutique est de sélectionner les patients accessibles à un traitement curatif et d'orienter les patients non répondeurs après 3 cycles vers une prise en charge palliative. Outre un traitement carcinologique plus efficace, cette approche pourrait conduire à un résultat fonctionnel et esthétique plus satisfaisant pour les patients.

Les résultats de notre étude rétrospective avec le cétuximab et celle de *Lewis et al* avec le géfétinib montre que la nouvelle classe des inhibiteurs d'EGFR peut être efficace en traitement néo-adjuvant, avec ou sans chimiothérapie(81).

De plus, les inhibiteurs d'EGFR pourraient représenter une option utile chez les sujets chez lesquels une chimiothérapie est contre-indiquée ou mal tolérée ce qui est fréquent dans les CEC avancés du fait de l'âge et des comorbidités des patients.

Il nous semble que l'indication d'un traitement néo-adjuvant dans les CEC inopérables mérite d'être reposée avec la disponibilité de ces nouvelles molécules ciblées inhibiteurs d'EGFR. Des études contrôlées multicentriques sont donc nécessaires afin de confirmer l'efficacité du traitement néo-adjuvant avec les inhibiteurs d'EGFR, évaluer son impact sur la survie sans progression et sur la survie globale, préciser ses modalités et sa place dans la stratégie thérapeutique des CEC.

## Bibliographie

---

1. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013 ;68:957–66.
2. Grange F, Guillot B. *Epidémiologie des cancers cutanés en France. Dépistage et cancer cutanés*. Paris: Spinger; 9–20.
3. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavère P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 ;25:1–51.
4. Halna J, Grandadam M, Buemi A. Etude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1998 à 1996: résultats du registre des cancers du Haut-Rhin. *Nouv Dermatol*. 2000;19:48–55.
5. Bernard P, Derancourt C, Arnoult-Coudoux E, Picot R, Delvincourt C. Les cancers cutanés diagnostiqués par les dermatologues dans la région Champagne-Ardenne: une étude prospective. *Ann Dermatol Venereol*. 2001 ;128:883–7.
6. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol*. 2010 ;146:283–7.
7. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992 ;26:976–90.
8. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008 ;9:713–20.
9. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002 ;146:18–25.
10. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpheson D, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009 ;37:443–7.
11. Non melanoma skin cancer: guidelines for treatment and management in Australia. *Clinical practice guidelines, 2002*.
12. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001 ;344:975–83.
13. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and

- biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol*. 2002 ;20:364–70.
14. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003 ;348:1681–91.
  15. Combemale P, Bousquet M, Kanitakis J, Bernard P. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 ;21:935–41.
  16. Freeman RG. Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. *Cancer*. 1968 ;21:1114–20.
  17. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer*. 1996 ;73:1612–4.
  18. Barr BB, Benton EC, McLaren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Human papilloma virus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet*. 1989 ;1:124–9.
  19. Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated nonmelanoma skin cancers: a review. *Am J Dermatopathol*. 2009 ;31:561–73.
  20. Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y. Environmental pollutants and skin cancer. *Cell Biol Toxicol*. 2002;18:341–8.
  21. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005 ;23:759–65.
  22. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013 ;149:541–7.
  23. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang W-T, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC Tumor Staging for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and a Proposed Alternative Tumor Staging System. *JAMA Dermatol*. 2013; 16:1–9.
  24. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : Recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 ;136:189–242.
  25. Dean NR, Sweeny L, Magnuson JS, Carroll WR, Robinson D, Desmond RA, et al. Outcomes of recurrent head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2011; doi: 10.1155/2011/972497.

26. Clinical practice guidelines in oncology. Basal cell and squamous cell skin carcinoma. 2007.
27. Martinez J-C, Cook JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Dermatol Surg.* 2007 ;33:410–20.
28. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 ;125:221–6.
29. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2005 ;115:1561–7.
30. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg.* 2006 ;32:1309–21.
31. Chavaudra J, Bridier A. définition des volumes en radiothérapie externe: rapports ICRU 50 et 62. *Cancer Radiother.* 2001;5:472–8.
32. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer.* 2007 ;109:1053–9.
33. Waxweiler W, Sigmon JR, Sheehan DJ. Adjunctive radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *J Surg Oncol.* 2011 Jul;104:104–5.
34. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg.* 2009 ;35:574–85.
35. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer.* 2006 ;106:2389–96.
36. Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck.* 2007 ;29:621–31.
37. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cогnetta AB, Mendenhall NP.

- Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 2009 ;119:1994–9.
38. Maroñas M, Guinot JL, Arribas L, Carrascosa M, Tortajada MI, Carmona R, et al. Treatment of facial cutaneous carcinoma with high-dose rate contact brachytherapy with customized molds. *Brachytherapy*. 2011 ;10:221–7.
  39. Guix B, Finestres F, Tello J, Palma C, Martinez A, Guix J, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 ;47:95–102.
  40. Beauvois S, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Carolus JM, Dartois D, et al. Brachytherapy for lower lip epidermoid cancer: tumoral and treatment factors influencing recurrences and complications. *Radiother Oncol*. 1994 ;33:195–203.
  41. Ducassou A, David I, Filleron T, Rives M, Bonnet J, Delannes M. Retrospective analysis of local control and cosmetic outcome of 147 periorificial carcinomas of the face treated with low-dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 ;81:726–31.
  42. De Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA, van der Waal I. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head Neck*. 1999 ;21:526–30.
  43. Delannes M, Rio E, Mirabel X, Brun T, Ducassou A, David I. La curiethérapie pour les carcinomes cutanées et des lèvres. *Cancer Radiother*. 2013 ;17:136–9.
  44. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J, Kinzie J, Loh JJ, et al. Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1983 ;51:1353–5.
  45. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1991 ;67:2030–2.
  46. Fujisawa Y, Umebayashi Y, Ichikawa E, Kawachi Y, Otsuka F. Chemoradiation using low-dose cisplatin and 5-fluorouracil in locally advanced squamous cell carcinoma of the skin: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol*. 2006 ;55:81–85.
  47. Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelie G, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer*. 1990 ;66:1692–6.
  48. Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol*. 2003 ;4:429–37.



49. Bleomycin in advanced squamous cell carcinoma: a random controlled trial. Report of Medical Research Council Working Party on Bleomycin. *Br Med J*. 1976 ;1:188–90.
50. Guthrie TH Jr, McElveen LJ, Porubsky ES, Harmon JD. Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin. *Cancer*. 1985 ;55:1629–32.
51. Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 1990 ;8:342–6.
52. Cartei G, Cartei F, Interlandi G, Meneghini G, Jop A, Zingone G, et al. Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. *Am J Clin Oncol*. 2000 ;23:181–4.
53. Wollina U, Hansel G, Koch A, Köstler E. Oral capecitabine plus subcutaneous interferon alpha in advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005 ;131:300–4.
54. Jones E, Korzenko A, Kriegel D. Oral isotretinoin in the treatment and prevention of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2004 ;3:498–502.
55. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Schantz SP, Ota DM, et al. 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst*. 1992 ;84:235–41.
56. Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, Clifford JL, Reyes MJTN, Zhou X, et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007 ;25:1974–8.
57. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist*. 2010;15:1320–8.
58. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008;358:1160–74.
59. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang H-Z, Katz R, Hammond EH, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002 ;62:7350–6.
60. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst*. 1998 ;90:824–32.
61. Magné N, Pivot X, Bensadoun RJ, Guardiola E, Poissonnet G, Dassonville O, et al. The

- relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemo-radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2001 ;37:2169–77.
62. Maubec E, Duvillard P, Velasco V, Crickx B, Avril M-F. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res*. 2005 ;25:1205–10.
  63. Wollina U, Frenkl A, Knöll B, Hipler U-C, Wetzker R. Inhibition of signal transduction in EGF-dependent epithelial cell lines. *Int J Mol Med*. 2003 ;12:673–7.
  64. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 2003 ;21:2787–99.
  65. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 ;351:337–45.
  66. Vermorcken 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.
  67. HAS. Référentiel de bon usage hors GHS, protocole thérapeutique hors GHS carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, 2009.
  68. Licitra L, Mesia R, Rivera F, Remenár E, Hitt R, Erfán J, et al. 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;22:1078–87.
  69. Wollina U. Cetuximab in non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12:949–56.
  70. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011 ;29:3419–26.
  71. Preneau S, Rio E, Brocard A, Peuvrel L, Nguyen J-M, Quéreux G, et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat*. 2013 doi:10.3109/09546634.2012.751481
  72. Giaccherio D, Barrière J, Benezery K, Guillot B, Dutriaux C, Mortier L, et al. Efficacy of cetuximab for unresectable or advanced cutaneous squamous cell carcinoma--a

- report of eight cases. *Clin Oncol.* 2011 ;23:716–8.
73. Kalapurakal SJ, Malone J, Robbins KT, Buescher L, Godwin J, Rao K. Cetuximab in refractory skin cancer treatment. *J Cancer.* 2012;3:257–61.
  74. Bauman JE, Eaton KD, Martins RG. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol.* 2007 ;143:889–92.
  75. Suen JK, Bressler L, Shord SS, Warso M, Villano JL. Cutaneous squamous cell carcinoma responding serially to single-agent cetuximab. *Anticancer Drugs.* 2007;18:827–9.
  76. Arnold AW, Bruckner-Tuderman L, Zuger C, Itin PH. Cetuximab therapy of metastasizing cutaneous squamous cell carcinoma in a patient with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatology .* 2009;219:80–3.
  77. Rubió Casadevall J, Graña-Suárez B, Hernandez-Yagüe X, Vayreda Ribera J, Huc Grasa O, Brunet Vidal J. Xeroderma pigmentosum: neck lymph node metastasis of a squamous cell carcinoma of the skin treated with cetuximab. *Eur J Dermatol.* 2009;19:163–5.
  78. Miller K, Sherman W, Ratner D. Complete clinical response to cetuximab in a patient with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2010 ;36:2069–74.
  79. Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, Cotliar J, Olsen EA, Garden BC, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol.* 2012 ;67:1025–39.
  80. Peyrade F, Saâda E, Benezery K, Hebert C, Dassonville O. [Induction chemotherapy for head and neck epidermoid carcinomas]. *Cancer Radiother.* 2011 ;15:460–5.
  81. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, Wan F, Tang X, Wistuba II, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2012 ;18:1435–46.



VU

NANCY, le **18 septembre 2013**

Le Président de Thèse

**Professeur J-L. SCHMUTZ**

NANCY, le **24 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6626

NANCY, le 30/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**

Résumé de la thèse / Thesis abstract :

---

**TITRE :** Efficacité du cétuximab en situation néo-adjuvante dans le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) localement avancés inopérables.

**OBJECTIF :** Evaluer l'efficacité d'un traitement d'induction à base de cétuximab (inhibiteur de l'*Epidermal Growth Factor Receptor*) pour rendre opérables des CEC localement avancés jugés initialement inopérables.

**MÉTHODE :** Etude rétrospective menée à l'Institut Gustave Roussy, de février 2008 à mars 2013 incluant les patients atteints d'un CEC localement avancé inopérable ayant reçu du cétuximab en néo-adjuvant, combiné à un sel de platine et du 5-FU (CC) ou en monothérapie (CM).

**RÉSULTATS :** Trente sept patients étaient évalués (âge médian 72 ans ; n=28 CC ; n=9 CM). Après 3 cycles de traitement, 31 patients (83.8%) étaient devenus opérables et 24/30 patients opérés (80%) avaient une exérèse complète. Les survies sans progression et globale des patients opérés étaient respectivement de 9,1 et 24,7 mois. La tolérance était acceptable.

**CONCLUSION :** Cette étude montre de bonnes réponses en terme d'opérabilité et de réponse histologique et peu de rechute malgré le mauvais pronostic initial des patients. Cependant, ce schéma thérapeutique doit être confirmé par des études de meilleur niveau de preuve.

---

**TITLE:** Efficacy of neo-adjuvant cetuximab for the treatment of unresectable locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC).

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy of induction treatment with cetuximab (an epidermal growth factor receptor inhibitor) in making locally advanced cSCC resectable.

**METHODS:** A retrospective study at Gustave Roussy Institut, from February 2008 to March 2013, including the patients with an unresectable locally advanced cSCC treated with neo-adjuvant cetuximab combined with platinum salt and 5-FU (CC) or in monotherapy (MC)

**RESULTS:** Thirty-seven patients were evaluated (median age 72 years, n=28 CC; n=9 MC). After 3 cycles, 31 patients became resectable (83.8%) and 24/30 operated patients (80%) had a complete resection. Progression free survival and overall survival in operated patients were respectively 9.1 and 24.7 months. Tolerance was acceptable.

**CONCLUSION:** This study shows good response for resectability and tumor control, with few relapses despite the poor prognosis of these carcinoma initially and the elderly population group. However, this therapeutic schedules needs to be confirmed by studies of higher level of evidence.

---

**DISCIPLINE :** Dermatologie

**MOTS CLES :** carcinome épidermoïde localement avancé ; cétuximab ; traitement néo-adjuvant

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY Cedex

---