



# Effacité des traitements systémiques des lésions du spectre de la leucoplasie verruqueuse proliférative : étude rétrospective de 25 cas au sein du GEMUB

Eiryann Humbert, Emmanuelle Vigarios, Jean-Christophe Fricain, Sophie Poynard, Fabrice Campana, Marie Masson Regnault, Céline Bernardeschi, Vannina Seta, Françoise Luquet-Plantier, Céline Girard, Mahtab Samimi

Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Définition OMS de la LVP :

- « Forme distincte de leucoplasie orale multifocale,
- caractérisée par une évolution clinique progressive,
- des critères cliniques et histopathologiques,
- associée au taux de transformation maligne le plus élevé par rapport aux autres affections buccales potentiellement malignes. »

*OMS, 2020*



*Patient inclus au sein du GEMUB, CHU Tours*

Introduction

Objectifs

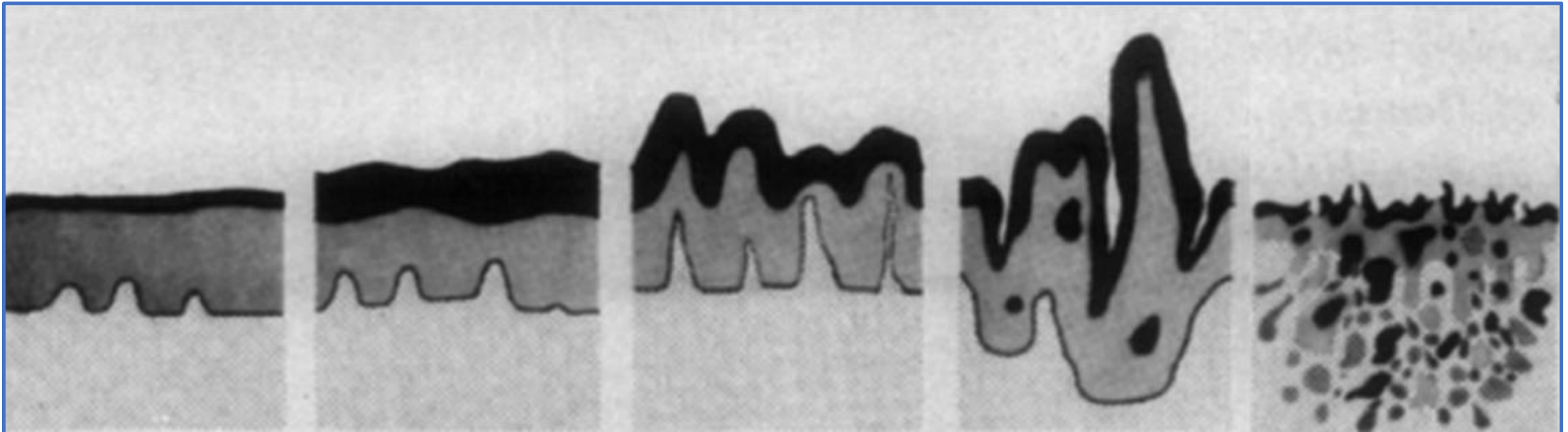
Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Continuum histologique de la LVP :



*Czarny et al., 2022*

Muqueuse normale

Hyperkératose

Hyperplasie verruqueuse

Carcinome verruqueux

Carcinome épidermoïde



Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Critères diagnostiques de la LVP (critères de Cerero) :

Critères diagnostiques	Cerero et al. (2010)
Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"><li>A. Lésions leucoplasiques sur au moins 2 localisations orales.</li><li>B. Surface verruqueuse.</li><li>C. Extension progressive de la lésion ou convergence des lésions multifocales.</li><li>D. Récurrence au niveau d'un site traité.</li><li>E. Présence d'une biopsie compatible.</li></ul>
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"><li>A. Taille minimale de tous les sites cumulés &gt; 3 cm.</li><li>B. Patient de sexe féminin.</li><li>C. Patient non-fumeur.</li><li>D. Évolution de la maladie sur plus de 5 ans.</li></ul>
Diagnostic de LVP	3 critères majeurs dont E, ou 2 critères majeurs dont E et 2 critères mineurs.

Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## La leucoplasie verruqueuse proliférative, un pronostic péjoratif :

### Evolution naturelle de la maladie :

- Extension et convergence des lésions.
- Risque de transformation carcinomateuse : 10% par an.

### Efficacité des traitements locaux :

- Taux de récurrence tous traitements confondus : 70%.

### Place de traitements systémiques ?



*Patient inclus au sein du GEMUB*



Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Traitements systémiques, données de la littérature :

Molécule	Premier auteur, année, pays	Type d'étude	Nombre de patients
Méthotrexate	Karagozoglu, 2012, Pays-Bas	Série de cas rétrospective	12
	Wu, 2008, Taïwan	Étude prospective ouverte	15
	Sheen, 2004, Taïwan	Cas clinique	1
	De Keukeleire, 2021, France	Série de cas rétrospective	4
Rétinoïdes	Poveda-Roda, 2010, France	Étude prospective en aveugle	12
	Lee, 2018, Taïwan	Cas clinique	1
Interferon alpha	Risse, 1995, France	Cas clinique	1
Chimiothérapie	Tanaka, 1992, Japon	Cas clinique	1
	Yamamoto, 1992, Japon	Cas clinique	1





Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Caractéristiques de l'étude :

Etude multicentrique :



Critères d'inclusion :

- Patient ayant une pathologie du spectre de la LVP selon les critères de Cerero et al.
- Ayant reçu un traitement systémique.
- Avec données d'efficacité et de suivi après le traitement systémique.

Critères de jugement :

- Evaluation de la « meilleure réponse observée » au cours du traitement :`
  - Réponse :
    - Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions.
    - Réponse partielle (RP) : réduction des lésions.
  - Echec :
    - Stabilité de la maladie (SD).
    - Progression de la maladie (PD) : augmentation de l'extension des lésions.

Introduction

Objectifs

**Matériels et  
Méthodes**

Résultats

Discussion

Conclusion

## Caractéristiques de la population (9 centres, 25 patients, date de diagnostic : 2007-2020) :

<b>Age au moment du diagnostic (ans) (médiane, Q1-Q3)</b>	70 (65-80)
<b>Sexe féminin (n, %)</b>	13 (52,0)
<b>Caractéristiques histologiques sur la première biopsie (n, %)</b>	
- <b>Hyperkératose</b>	2 (8,0)
- <b>Hyperplasie verruqueuse</b>	13 (52,0)
- <b>Carcinome verruqueux</b>	9 (36,0)
- <b>Carcinome épidermoïde</b>	2 (8,0)
- <b>LVP / prolifération orale floride sans précision</b>	1 (4,0)
<b>Transformation carcinomateuse (n, %)</b>	19 (76,0)
<b>Type histologique : Carcinome épidermoïde (n, %)</b>	12/19 (63,2)
<b>Carcinome verruqueux (n, %)</b>	7/19 (36,8)
<b>Traitement(s) antérieur(s) à l'agent systémique (n, %)</b>	
- <b>Réponse (partielle ou complète) au traitement local</b>	19/30 (63,3)
- <b>Rechute après un traitement local</b>	19/19 (100,0)



*Patients inclus au sein du GEMUB*





Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Efficacité des traitements systémiques :

- **42 lignes de traitements**, parmi 25 patients.
- **11 molécules différentes**, en monothérapie ou en combinaison, parmi les classes suivantes :
  - Rétinoides (acitrétine, étrétinate).
  - Méthotrexate.
  - Apremilast.
  - Chimiothérapies cytotoxiques (cisplatine, carboplatine, paclitaxel).
  - Inhibiteurs PD-1 (cemiplimab, nivolumab).
  - Inhibiteurs EGFR (cetuximab, erlotinib).
- **Taux de réponse globale : 38,1%.**
- **Rechutes : 12/16 répondeurs (75%).**
- **Délai de la rechute : 6,2 mois.**



Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

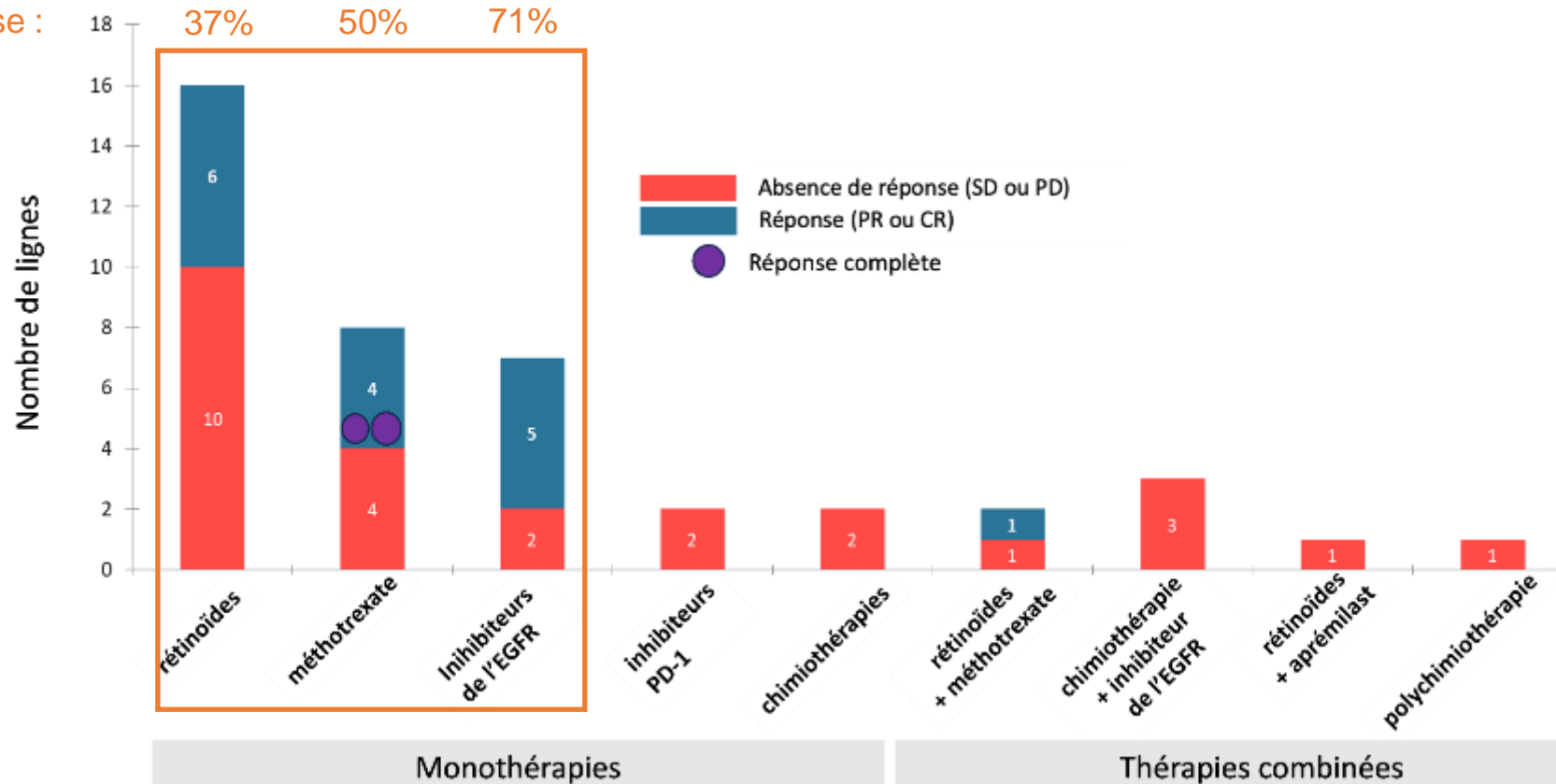
Résultats

Discussion

Conclusion

## Efficacité des traitements systémiques :

Taux de réponse :





Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

Objectifs secondaires : Durée de la réponse, rechutes, raisons d'arrêt :

Molécule	Durée de la réponse (mois)	Taux de rechute (%)	Arrêt pour toxicité
Rétinoïdes	6,2	67%	19%
Méthotrexate	16,9	75%	25%
Inhibiteurs EGFR	17,3	100%	14%

Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

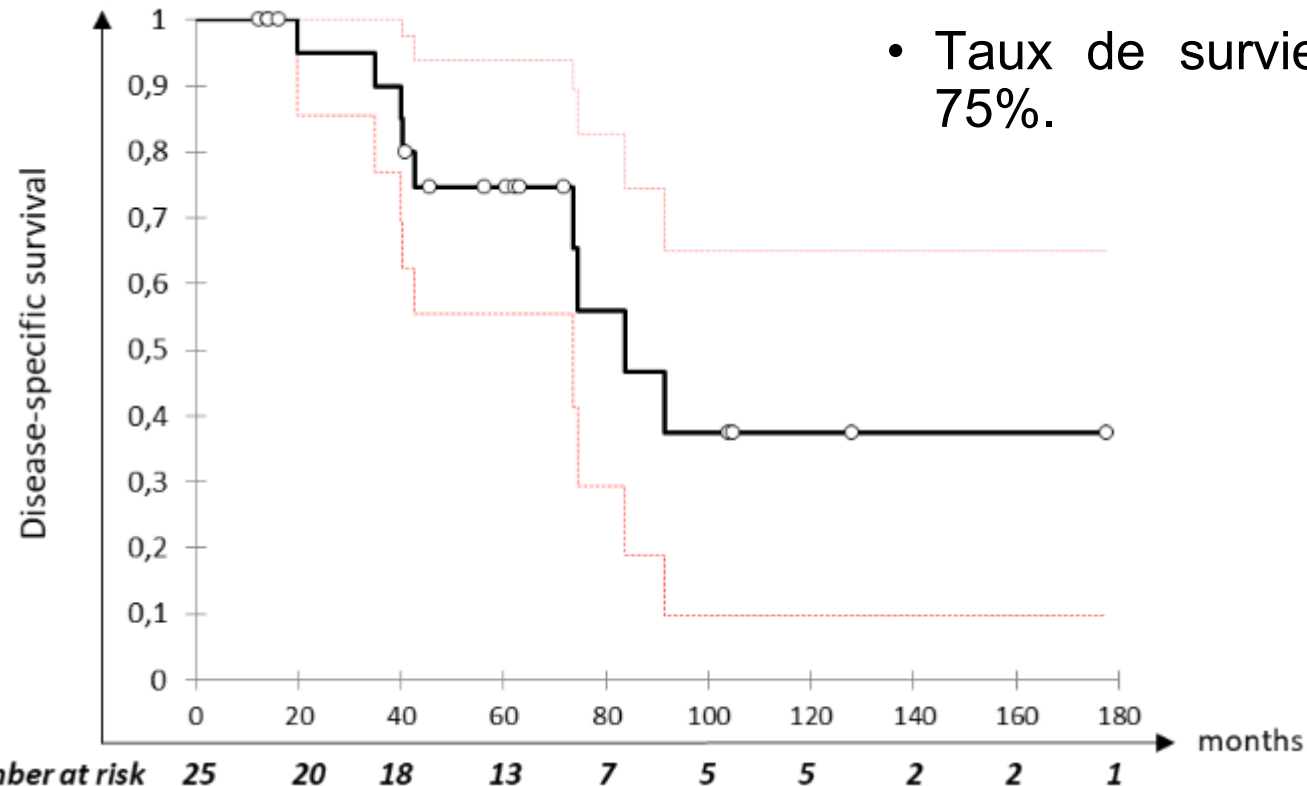
Résultats

Discussion

Conclusion

## Survie spécifique :

- 1/3 de décès en 63,2 mois.
- Taux de survie spécifique à 5 ans : 75%.



*Survie spécifique de la cohorte.*



Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Principaux résultats :

- 25 patients, 11 molécules, 42 lignes de traitement.
- Taux de réponse globale : 38%.
- Les rétinoïdes, le méthotrexate et les inhibiteurs de l'EGFR ont permis une réponse dans 37%, 50% et 71% des cas respectivement.
- Rechute : chez 75% des répondeurs dans un délai médian de 6 mois.



Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Caractéristiques de notre population : une maladie plus sévère que dans la littérature

	Notre cohorte	Littérature
Sexe ratio	13F/12H	Sexe ratio proche de 1
Age médian	70 ans	Entre 60 et 80 ans
Rechute après ttt local	100%	70%
Transformation maligne	76% (durée médiane de 5 ans)	47 à 64% (durée médiane de 4 à 7 ans)
	CE : 48% CV : 28%	CE : 44% CV : 22%
Taux de mortalité	25% à 5 ans 50% à 7 ans	12% à 4,4 ans 30% à 8 ans

*Abadie et al., 2015**Proaño-Haro et al., 2021  
Alabdulaaly et al., 2022**Lafuente et al., 2022  
Hansen et al., 1985**Ottavioli et al., 2016  
Torrejon-Moya et al., 2020*





Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Hétérogénéité des traitements systémiques :

Molécule		Etude	Littérature
Rétinoïdes	Posologie	Acitrétine 10-50mg/j PO Etrétinate 35 mg/j PO	Acitrétine 20-25mg/j PO
	Réponses	6/16, 37%	7/12, 58%
<i>Poveda-Roda et al., 2010 / Lee et al., 2018</i>			
Méthotrexate	Posologie	5-25 mg/sem PO (n=4) 40mg/m <sup>2</sup> /sem IV (n=3) 15mg/sem SC (n=1)	50mg/j IA (n=17) 40-60mg/m <sup>2</sup> 1-2x/sem IV (n=11) 25mg 2x/sem IM (n=4)
	Réponses	<b>4/8, 50%</b>	<b>31/32, 98%</b>
EGFRi	Posologie	Erlotinib 50-150mg/j PO Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> J1 puis 250 mg/m <sup>2</sup> /sem	
	Réponses	5/7, 71,4%	



Introduction

Objectifs

Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

## Conclusions :

- Cette étude est la plus grande série concernant l'efficacité des thérapies systémiques dans le cadre de la LVP.
- Les rétinoïdes ne permettent qu'un faible nombre de réponses partielles et de courte durée.
- Le méthotrexate et les inhibiteurs de l'EGFR apparaissent comme les thérapies les plus efficaces avec des réponses durables dans le temps et peu d'interruption en raison de la toxicité, mais avec un taux de rechute élevé.



# Merci pour votre attention

## Rermerciements:

Emmanuelle Vigarios, Médecine orale, IUCT Oncopole, Toulouse, France

Céline Girard, Dermatologie, C.H.U de Montpellier, Montpellier, France

Jean-Christophe Fricain, Chirurgie orale, CHU de Bordeaux - Haut-lévêque, France

Sophie Poynard, Chirurgie maxillo-faciale, Centre Hospitalier Régional D'Orléans Hôpital de La Source, Orléans, France

Fabrice Campana, Chirurgie orale, Hôpitaux Universitaires de Marseille - AP-HM, Marseille, France

Marie Masson Regnault, Dermatologie, CHU de Poitiers Site de la Milétrie, Poitiers, France

Céline Bernardeschi, Dermatologie, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris, France

Vannina Seta, Dermatologie, C.H.U Angers, Angers, France

Françoise Luquet-Plantier, Service de pathologie, Hopital Cochin, AP-HP, Paris, France

Mahtab Samimi, Dermatologie, Hôpital Trousseau - CHRU Hôpitaux de Tours, Chambray-lès-Tours, France