



Faculté de médecine

Année 2017/2018

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

**Kamel DEBBI**

Né le 23 avril 1987 à PARIS (75)

---

#### TITRE

Radiothérapie stéréotaxique au Cyberknife des oligométastases pulmonaires des cancers de la tête et du cou : survie et facteurs pronostiques, une étude rétrospective multicentrique

---

Présentée et soutenue publiquement le **2 Octobre 2018** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Isabelle BARILLOT, Cancérologie - Radiothérapie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Claude LINASSIER, Oncologie Médicale, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Sylvain MORINIERE, ORL et Chirurgie cervico-faciale, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Sophie CHAPET, Cancérologie - Radiothérapie - Tours

Docteur Thierry WACHTER, Cancérologie - Radiothérapie - Orléans

Directeur de thèse :

Professeur Gilles CALAIS, Cancérologie – Radiothérapie, Faculté de Médecine – Tours



## **Résumé**

### *Introduction:*

Les patients atteints de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) métastatiques peuvent présenter des oligométastases pulmonaires pour lesquelles un traitement ablatif peut être proposé tel qu'une irradiation stéréotaxique, une chirurgie ou un traitement radio-interventionnel. L'objectif de cette étude est de rapporter l'efficacité et des facteurs pronostiques de survie globale dans cette situation après radiothérapie stéréotaxique.

### *Matériels et méthodes:*

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique (Tours et Nice) qui a inclus 66 patients présentant des oligométastases pulmonaires de primitif ORL irradiés par radiothérapie stéréotaxique au Cyberknife® entre Novembre 2007 et Février 2018.

### *Résultats:*

Nous avons identifié 66 patients (49 à Tours et 17 à Nice) oligométastatiques qui ont été traités pour 86 lésions métastatiques pulmonaires. La dose médiane de prescription était de 60 Gy en 3 fractions.

Le suivi médian était de 23,0 mois. La survie globale a été calculée indépendamment dans chaque centre. Elle était respectivement à Nice, et à Tours, de 94.1% à un an, 74.5% à deux ans et 52.1% à 4 ans et de 86.7% à un an, 67.5% à deux ans et 48.1% à 4 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux centres ( $p=0.92$ ). On a considéré par la suite les effectifs totaux des deux centres.

Le taux de survie globale des deux centres, le taux de survie sans rechute métastatique pulmonaire et le contrôle local à 1 et 2 ans étaient respectivement de 88.8% et 69.6%, 96.3% et 82.6%, et 92.7% et 78,3%.

En survie globale, il n'a pas été montré de différence significative en survie globale selon le volume du PTV ( $p=0.11$  pour un PTV=15cc), selon le délai entre la prise en charge initiale et l'apparition de la lésion pulmonaire ( $p=0.79$  pour un temps de 23 mois), selon l'administration de chimiothérapie ( $p=0.3$ ) ou selon le centre de traitement ( $p=0.92$ ). Cependant, une rechute de la lésion traitée ( $p=0.0087$ ) ou l'apparition d'une nouvelle lésion pulmonaire ( $p=0.018$ ) diminuent de façon significative la survie globale.

La tolérance du traitement est excellente avec un seul événement de grade 4.

### *Conclusion:*

Dans le cancer des VADS, les oligométastases pulmonaires irradiées ont présenté d'excellents résultats. Nous sommes dans l'attente de l'élaboration de marqueurs prédictifs de l'évolution de cette maladie oligométastatique.

**Mots clés :** cancer de la tête et du cou, métastase pulmonaire, métastases, maladie oligométastatique, radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, Cyberknife

## **Abstract**

### *Introduction:*

Patients with metastatic head and neck cancers may have pulmonary oligometastases for which ablative treatment may be provided such as stereotaxic irradiation, surgery, or radio-interventional therapy. The objective of this study is to report the efficacy and **prognostic** factors of overall survival in this situation after stereotactic bodyradiation therapy.

### *Materials and methods:*

This is a retrospective multicenter study (Tours and Nice) that included 66 patients with lung oligometastase of head and neckcancer irradiated by stereotactic body radiation therapy at Cyberknife® between November 2007 and February 2018.

### *Results:*

We identified 66 oligometastatic patients (49 in Tours and 17 in Nice) who were treated for 86 pulmonary metastatic lesions. The median prescription dose was 60 Gy in 3 fractions.

Median follow-up was 23.0 months. Overall survival was calculated independently in each center. It was respectively in Nice, and Tours, 94.1% to one year, 74.5% to two years and 52.1% to 4 years and 86.7% to one year, 67.5% to two years and 48.1% to 4 years. There was no significant difference between the two centers ( $p = 0.92$ ). The total numbers of both centers were subsequently considered.

Overall survival rates for both centers, survival rate without metastatic relapse and local control at 1 and 2 years were 88.8% and 69.6%, 96.3% and 82.6% respectively, and 92.7% and 78.3% respectively.

In overall survival, there was no significant difference in overall survival according to the volume of the PTV ( $p = 0.11$  for a PTV = 15cc), depending on the delay between the initial management and the appearance of the pulmonary lesion ( $p = 0.79$  for 23 months), according to chemotherapy administration ( $p = 0.3$ ) or treatment center ( $p = 0.92$ ). However, a relapse of the treated lesion ( $p = 0.0087$ ) or the appearance of a new pulmonary lesion ( $p = 0.018$ ) significantly reduced overall survival.

The tolerance of the treatment is excellent with only one grade 4 event.

### *Conclusion:*

In head and neck cancer, irradiated pulmonary oligometastases have shown excellent results. We are waiting for the development of markers predictive of the evolution of this oligometastatic disease.

**Key Words:** head and neck cancer, lung metastase, metastasis, oligometastatic disease, lung stereotactic radiation body therapy, Cyberknife

UNIVERSITE DE TOURS  
FACULTE DE MEDECINE DE  
TOURS

**DOYEN**

Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie  
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales  
Pr Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale  
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue  
Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr André GOUAZE - 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

## **PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Christian BONNARD  
Pr Philippe BOUGNOUX  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr Noël HUTEN  
Pr Olivier LE FLOCH  
Pr Yvon LEBRANCHU  
Pr Elisabeth LECA  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Alain ROBIER  
Pr Elie SALIBA

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD –  
P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
POTIER Alain.....	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David.....	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Néphrologie
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
BOREL Stéphanie .....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse .....	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### **Pour l'Ecole d'Orthophonie**

DELORE Claire..... Orthophoniste  
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier  
PERRIER Danièle..... Orthophoniste

### **Pour l'Ecole d'Orthoptie**

LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier  
MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

### **Pour l'Ethique Médicale**

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de  
Mes chers condisciples  
Et selon la tradition d'Hippocrate,  
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et  
de  
La probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
Et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
Ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
Les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à  
Corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je  
Rendrai à leurs enfants  
L'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
Si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre et  
Méprisé de mes confrères  
Si j'y manque.

## Remerciements

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Gilles Calais,**

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail avec tant de patience,

Pour votre enseignement, votre rigueur, votre gentillesse et votre disponibilité pendant toute la durée de mon internat,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordé en acceptant d'être mon directeur de thèse et de mémoire,

Soyez assuré de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.

**A ma présidente de jury, Madame le Professeur Isabelle Barillot,**

Pour m'avoir accueilli dans votre service et m'avoir transmis votre savoir,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,

Soyez assurée de mon plus grand respect et de ma sincère gratitude.

**A mes juges,**

**A Monsieur le Professeur Claude Linassier,**

Pour m'avoir accueilli dans votre service pendant un semestre inoubliable !

Pour votre bienveillance, votre sympathie, vos conseils et pour votre enseignement,

Soyez assuré de ma sincère considération et de ma profonde gratitude.

**A Monsieur le Professeur Sylvain Morinière,**

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury,

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance à votre égard.

**A Monsieur le Docteur Thierry Wachter,**

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Pour cette année passée dans le service de radiothérapie à Orléans avec vous, où j'ai pu apprécier votre gentillesse, votre disponibilité, vos compétences et profiter de vos conseils avisés,

Soyez assuré de ma profonde sympathie et de mon respect.

**A Madame le Docteur Sophie Chapet,**

Pour votre présence au sein de ce jury,

Pour vos compétences, vos enseignements, votre empathie et votre patience à toute épreuve.

Pour vos corrections et vos conseils tout au long de ce travail.

Soyez assurée de ma profonde estime et reconnaissance à votre égard.

**A toute l'équipe de Radiothérapie du CHU de Tours :**

Vous m'avez accueilli avec gentillesse au sein de votre service. Vous m'avez permis d'apprendre ma spécialité et de m'épanouir dans celle-ci. Pour cela je vous remercie profondément et sincèrement.

Je remercie Sophie pour sa gentillesse, son écoute et sa disponibilité. Je n'oublie pas Guillemette et Amandine avec qui j'ai pris un immense plaisir à travailler durant un semestre, vos conseils et votre bienveillance ont beaucoup compté pour moi.

Merci à Guillaume, Ossama et Sarah, mes supers chefs, pour votre encadrement, votre bonne humeur et votre amitié.

Je remercie toute l'équipe de physique médicale (mention spéciale à Julie qui m'a beaucoup aidé sur ce travail), l'ensemble des manipulateurs (dont la plupart sont devenus des amis), l'ensemble de l'équipe infirmière et aide-soignante du service d'hospitalisation de semaine.

Je remercie enfin l'ensemble des secrétaires.

**A toute l'équipe de Radiothérapie du CHR d'Orléans :**

Je vous remercie sincèrement pour cette année passée avec vous. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec chacun des membres de l'équipe.

Je remercie énormément Elise Champeaux-Orange qui m'a encadré lors de mes premiers pas dans la spécialité et m'a initié au travail de recherche. Merci à Mr Wachter, Hélène Taste, Mélanie Fesneau, Rémy Leloup et Olivier Munier, pour leur enseignement, leur encadrement, leur gentillesse et leur humour !

Je remercie toute l'équipe de physique médicale ainsi que l'ensemble des manipulateurs, des infirmières et des secrétaires avec qui j'ai partagé des moments inoubliables.

**A toute l'équipe d'Oncologie du CHU de Tours :**

Ce stage représente la fin de mon internat. Je vous remercie pour votre patience, votre rigueur et pour vos enseignements qui m'ont permis d'enrichir ma culture scientifique et de devenir un meilleur interne ! Je remercie plus particulièrement Professeur Linassier, Bérengère Narciso, MaBy, Armelle, Hélène Végas, Catherine Barbe, Marion et toute l'équipe paramédicale.

**A toute l'équipe de Pneumologie du CHR d'Orléans :**

Merci pour votre accueil au sein du service. Ce stage correspond au début de mon internat. Vous m'avez appris le rôle de l'interne, la gestion d'une salle, l'empathie et la générosité envers les malades. Un grand merci plus particulièrement à Céline Tossier, Mr Lemaire, Karim, Adrien, Sylvie Druelle et Hugues Morel. Ce fut un stage passionnant et très enrichissant.

**A toute l'équipe d'Oncologie Médicale du CHR d'Orléans, de Pathologie du CHR d'Orléans, de Radiothérapie de Gustave Roussy et de Radiothérapie de l'Institut Curie.**

## **A ma famille :**

### **A ma mère :**

Pour ta présence et ton soutien sans faille, pour tes encouragements et ton ambition. Tu as été la première à croire en moi, depuis la maternelle jusqu'aujourd'hui. Sans toi, rien de tout cela n'aurait été possible !

### **A ma sœur Linda, et mes frères Samy et Akim :**

Vous m'avez toujours soutenu, accompagné et conseillé tout au long de ma vie, de mon cursus. Vous avez toujours cru en moi, depuis tout petit. Je vous remercie profondément d'être présents à mes côtés.

### **A mon beau-frère Aomar :**

Cela a été un véritable bonheur de t'accueillir au sein de notre famille. Tu es un rayon de soleil pour nous tous.

### **A ma nièce Anastasia et mon neveu Eden :**

Pour tout le bonheur que vous me procurez jour après jour. Je vous adore profondément.

### **A mes oncles, tantes, cousins et cousines :**

Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance ainsi que pour tous ces moments partagés ensemble (malgré des hauts et des bas). Un petit mot pour mes cousins Gaya et Hakim qui souhaitent s'engager en médecine, et à qui je souhaite la meilleure réussite possible.

## **A mes amis :**

**A Zaki**, alias mon gars sûr, mon fidèle camarade depuis la P1. On se suit depuis près de 10 ans, dans les bons ou les mauvais moments, tu m'auras encouragé en D4, motivé durant l'internat et conseillé pour ce travail. J'espère que notre amitié perdurera encore très longtemps.

**A Nathaniel**, on aura passé plusieurs semestres ensemble en tant que cointerne, installant une amitié forte entre nous. Nous avons collaboré ensemble pour de nombreux travaux déjà et j'espère que cela augure de nombreuses collaborations futures.

**A Ramanan**, la force tranquille. Ton amitié m'est très précieuse.

**A Lila G.**, mon anapath préférée. Depuis ce troisième semestre en Pathologie au CHRO, j'ai découvert une très belle spécialité mais également gagné une véritable amie.

**A mes cointernes :** Margaux, Marion, Guillaume, Widad, Chloé (co-thésarde), Cyriac (co-thésard, que je tiens en très haute estime), Sandra, Ophélie, David, Audrey, Fanny (co-thésarde), Paul, Marine B., Marine A. et Romain.

**A mes camarades de promotion :** Alice, à qui je souhaite le meilleur dans sa prochaine prise de fonction, Junien, Nicolas, Sofia, Astrid, Sarah, Laurie, Florence, Mélodie...

**A l'équipe du Groupe B de Gustave Roussy :** Wassim, Rodrig et Samy, on est passé par tous les états durant ces six mois mais l'apprentissage fut énorme et les liens très solides.

**A mes cointernes de Curie :** Anissa, Florence, Julien et Ivan. Merci pour votre gentillesse pendant ce semestre et votre soutien pour ce travail.

**A tous ceux que j'aurais oublié...**

## TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
1. Généralités	
2. Diagnostic des métastases pulmonaires	
3. Concept de maladie oligométastatique	
4. Prise en charge consensuelle de la maladie métastatique	
5. Traitement local des oligométastases	
6. Objectif de l'étude	
<b>II. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>21</b>
1. Sélection des patients	
2. Traitement	
3. Suivi	
4. Analyse statistique	
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>24</b>
1. Caractéristiques des patients, des lésions et réponse	
2. Toxicités	
3. Réponse et données de survie	
a. Survie globale	
b. Survie sans récurrence métastatique pulmonaire	
c. Contrôle local	
4. Facteurs pronostiques de survie globale	
a. Impact d'une rechute de la lésion traitée sur la survie globale	
b. Impact d'une récurrence métastatique pulmonaire sur la survie globale	
c. Impact du délai d'apparition de la métastase sur la survie globale	
d. Impact du volume traité sur la survie globale	
e. Résumé des facteurs pronostiques	
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>38</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>45</b>

# **I. Introduction**

## **1. Généralités**

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) représentent le sixième type de tumeurs le plus répandu dans le monde, avec environ 450.000 nouveaux cas par an. Parmi les cancers des VADS, le carcinome épidermoïde est le type histologique largement majoritaire, représentant 95% de cas. On peut également citer l'adénocarcinome ou le carcinome adénoïde kystique. Les localisations des cancers des VADS comprennent la cavité buccale, l'oropharynx, le nasopharynx, l'hypopharynx et le larynx. Les principaux facteurs de risque incluent le tabagisme, l'intoxication éthylique et l'infection par le papillomavirus humain (HPV). Le traitement de la maladie primitive repose sur une association entre la chirurgie, la radiothérapie, voire la chimiothérapie dans les stades avancés. Malheureusement, la majorité des patients présentent des tumeurs à un stade avancé au diagnostic. La présence de métastases (principalement pulmonaire) altère fortement le pronostic.

On estime que 5 à 47% (15% en moyenne) des patients développeront des métastases [1-2]. La survie médiane est de 10.1 mois chez les patients suivis pour un carcinome des VADS métastatiques ou en récurrence locale après une première ligne de chimiothérapie de référence [3].

Aujourd'hui, les différentes thérapeutiques disponibles pour un patient présentant des métastases pulmonaires de primitif ORL comprennent des options de traitement telles que la chirurgie, la radiothérapie, le traitement ablatif radio-interventionnel et la chimiothérapie. Il convient donc de définir la place de chacune, en sachant que le but du traitement consiste à contrôler la maladie, à améliorer les symptômes (dysphagie, dyspnée...) en réduisant la taille tumorale et ainsi, conserver une bonne qualité de vie.

## **2. Diagnostic des métastases pulmonaires**

L'imagerie de suivi systématique après traitement curatif de la maladie locorégionale reste controversée [3-12]. Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes dans le cadre des carcinomes de la tête et du cou, représentant les deux tiers des lésions à distance [13].

Ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques. Ce n'est que lorsque les métastases pulmonaires sont disséminées et / ou volumineuses que les patients souffrent de dyspnée, de toux ou de douleur. Par conséquent, les métastases sont, le plus souvent, diagnostiquées tardivement, à un stade où aucun traitement ablatif ne peut être effectué.

Désormais, de telles métastases peuvent facilement être détectées par

tomodensitométrie avec des séquences de projection d'intensité maximale (MIP) reconstruites.

Plusieurs programmes de recherche clinique, comme l'initiative française « Depistorl », abordent la question de l'imagerie systématique pour détecter les récidives et / ou les métastases plus tôt afin d'envisager un traitement précoce. Ces études représentent une étape préliminaire importante pour évaluer le bénéfice potentiel d'une prise en charge métastatique précoce sur la survie globale.

Une autre approche consisterait à détecter les récidives à l'aide d'applications Web, basées sur les symptômes auto-déclarés par le patient. Une preuve de ce concept a été rapportée dans le cancer du poumon [14].

Il est de plus en plus admis qu'un diagnostic de statut oligométastatique doit être confirmé par une TEP-TDM. Une méta-analyse, incluant 23 études publiées, a montré les excellentes performances de la TEP-TDM à 12 mois après le traitement locorégional pour détecter les métastases des carcinomes de la tête et du cou [15]. La sensibilité et la spécificité du suivi TEP-TDM pour la détection des récidives entre 4 et 12 mois après le traitement étaient respectivement de 0,95 et 0,78 à 4 mois, et après 12 mois de 0,92 et 0,91.

La biopsie des métastases pulmonaires peut être discutée dans les cas où l'imagerie est en faveur de lésions primitives pulmonaires plutôt que de lésions secondaires. Les métastases pulmonaires apparaissent généralement sous forme de lésions nodulaires tandis que les tumeurs primitives sont d'allure spiculées au scanner.

### **3. Concept de maladie oligométastatique**

Hellman *et al* ont été les premiers à introduire ce concept de maladie oligométastatique dans le cancer pulmonaire non à petites cellules en 1995 [16].

Le terme oligométastase désigne un stade intermédiaire de cancer qui se situe entre la maladie localisée et la maladie métastatique disséminée. La maladie métastatique disséminée n'est pas considérée curable tandis que la maladie oligométastatique pourrait être guérie, ou la survie nettement prolongée, par le traitement de ces lésions.

Le concept oligométastatique recouvre un certain nombre de notions telles que la faible charge métastatique, une cinétique lente de la progression métastatique et la présence de peu de métastases dans un nombre limité d'organes.

Le nombre de lésions appelées oligométastases peut varier d'une à dix lésions selon les publications. Il est généralement admis, de façon consensuelle, que l'état oligométastatique comprend jusqu'à cinq métastases synchrones, lentement progressives accessibles à un traitement local curatif : chirurgie des métastases, traitement ablatif radio-

interventionnel, ou radiothérapie stéréotaxique.

Dans ces cas, le but thérapeutique pourrait être d'éradiquer toutes les oligométastases. Cela n'exclut pas la possibilité de traiter des métastases métachrones plus tard [17].

#### **4. Prise en charge consensuelle de la maladie métastatique**

Le standard thérapeutique, en première ligne chez les patients métastatiques, correspond actuellement au protocole EXTREME, comprenant le cisplatine, le 5FU et le cetuximab avec entretien par cetuximab jusqu'à progression basée sur une amélioration de la survie globale de 7,4 à 10,1 mois [18]. Cet avantage de survie représente l'avancement le plus important dans le traitement des cancers des VADS métastatiques depuis environ 30 ans [19]. Les lignes ultérieures peuvent intégrer en monothérapie ou bithérapie le docétaxel, la navelbine, le paclitaxel, le méthotrexate ou le cetuximab.

Les toxicités les plus fréquemment rencontrées sont l'insuffisance rénale, la neuropathie périphérique ou l'hypoacousie avec le cisplatine essentiellement. En général, on peut citer l'asthénie, la dénutrition, l'anémie, la neutropénie ou les éruptions cutanées. La réponse est souvent limitée et transitoire.

Dans le cadre d'une maladie métastatique limitée, les traitements systémiques peuvent ne pas être optimaux si des traitements locaux dirigés contre les métastases sont réalisables.

Par ailleurs, à l'avenir, une désescalade de la chimiothérapie est envisageable et l'immunothérapie (Nivolumab par exemple) pourrait devenir la nouvelle norme dans le cadre de la prise en charge de la récurrence locale ou métastatique.

Malheureusement, les facteurs prédictifs font défaut pour déterminer si les patients vont développer une maladie disséminée / rapidement progressive nécessitant des traitements systémiques, ou une maladie oligométastatique à progression lente éligible pour un traitement ablatif [20-22].

#### **5. Traitement local des oligométastases**

##### *Chirurgie des métastases*

La première métastasectomie pulmonaire a été pratiquée pour la première fois en 1939. La résection de métastases pulmonaires a, depuis, été décrite pour presque tous les types de tumeurs primitives. Dans le registre international des métastases pulmonaires de 5 000 patients, près de 2 000 étaient secondaires de carcinomes épidermoïdes et il s'agissait de résection complète pour la plupart. La survie à cinq ans était de 36% après résection complète,

et diminuait lorsque le nombre de métastases était croissant [23].

Dans la littérature, les taux de survie globale à cinq ans après métastasectomie pulmonaire varient de 26 à 59% [24–33].

La question de l'étendue de la chirurgie se pose, principalement liée à la morbidité de la chirurgie thoracique [34], et le fait que cela peut compromettre d'autres résections ultérieures à cause d'une altération de la capacité pulmonaire. Cependant, la résection atypique est devenue une pratique courante car elle limite la morbidité et offre un excellent contrôle local, de plus de 90% si la résection est complète [35].

La métastasectomie pulmonaire par thoracotomie reste la voie d'abord princeps, tandis que des techniques d'abord alternatives de type chirurgie thoracique vidéo assistée offrent de nouvelles possibilités moins invasives, notamment pour l'exérèse de nodules pulmonaires périphériques.

### *Traitement ablatif radio-interventionnel*

Les traitements ablatifs radio-interventionnels regroupent des techniques micros invasives utilisant l'échauffement (radiofréquence et micro-ondes) et le refroidissement (cryoablation).

Lors d'un essai pilote, le traitement par radiofréquence pulmonaire a été rapporté chez l'homme en 2000 [36]. Il peut également être utilisé pour le traitement des tumeurs pulmonaires primitives ou secondaires. Généralement, les lésions pulmonaires secondaires traitées doivent être de taille inférieure ou égale à 3,5cm, et limitées au nombre de cinq. L'objectif du traitement est l'ablation de la maladie visible dans le but d'obtenir une réponse complète locale. La technique peut être pratiquée sous sédation éveillée.

Le patient est positionné sur la table de scanner. L'électrode est positionnée au sein de la lésion pulmonaire par voie per-cutanée. Une imagerie scanner fluoroscopique est utilisée pour le positionnement de l'électrode, une imagerie hélicoïdale est alors pratiquée pour vérifier les rapports de l'électrode avec la lésion et les structures adjacentes. L'électrode déploie un courant sinusoïdal de fréquence 400-500kHz entre l'électrode et la terre (placée à la jambe du patient), un échauffement local provoque au-delà de 60°C une dénaturation des protéines [37].

Les taux de mortalité spécifique liés à l'utilisation des techniques ablatives par radiologie interventionnelle oscillent entre 0,4% et 2,6% [37]. En 2015, une cohorte française multicentrique et prospective de 566 patients traités par radiofréquence sur des métastases pulmonaires a rapporté 67 % de pneumothorax secondaires à l'intervention. Soixante-douze

pour cent de ces patients ont alors nécessité un traitement et 25% des patients ont nécessité une hospitalisation de plus de 4 jours [38].

### ***Radiothérapie stéréotaxique***

La radiothérapie ablative stéréotaxique est une technique non invasive de radiothérapie externe de haute précision. La différence majeure avec la radiothérapie conventionnelle réside dans le fait de pouvoir délivrer des doses par séance beaucoup plus élevées.

Cela est lié à une très grande précision liée elle-même à une bien plus grande mobilité du système d'irradiation par rapport aux systèmes d'irradiation classiques. Cela permet également une décroissance rapide de la dose lorsque l'on s'éloigne de la cible sur quelques millimètres, afin de préserver au mieux les organes à risque les plus proches de la cible.

D'autres caractéristiques distinguent de plus la radiothérapie stéréotaxique de la radiothérapie conventionnelle : un très grand nombre de faisceaux (>50 par séances versus 3 à 5), l'utilisation usuelle de faisceaux non coplanaires, l'utilisation de marges réduites pour la pénombre physique ainsi que l'utilisation d'une distribution de dose inhomogène dans le volume cible [40].

Notons que ses premières applications reconnues comme sûres et efficaces prirent place dans le traitement des tumeurs primaires ou secondaires pulmonaires [41,42].

## **6. Objectif de l'étude**

L'objectif de notre étude était d'observer la survie globale, la survie sans récurrence pulmonaire et le contrôle local, d'identifier des facteurs pronostiques qui influencent la survie globale d'une cohorte homogène de patients présentant un cancer des VADS d'évolution oligométastatique au niveau pulmonaire et traités par irradiation stéréotaxique au Cyberknife®.

## **II. Matériels et Méthodes**

### **1. Sélection des patients**

Il s'agit d'une étude rétrospective et multicentrique. En effet, ce travail a été réalisé en collaboration avec le centre Antoine Lacassagne de Nice. Elle a inclus des patients dont le traitement était compris entre Novembre 2007 et Février 2018.

Les patients ont été sélectionnés à partir de la base de données institutionnelle des patients traités par Cyberknife® au Centre Antoine Lacassagne de Nice et au CHRU de Tours.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- Cancer des voies aéro-digestives supérieures prouvé histologiquement et contrôlé localement
- Présence d'une métastase pulmonaire minimum
- Taille tumorale < 5 cm
- Moins de 5 métastases en progression (que ce soit au moment du diagnostic, durant le suivi après traitement du primitif, ou après chimiothérapie chez les patients métastatiques)

Le diagnostic de la métastase pulmonaire n'était pas nécessairement histologique, mais plutôt radiologique par TDM thoracique (lésion typique et/ou avec évolutivité lésionnelle) ou à l'aide de TEP-TDM, validé en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### **2. Traitement [53]**

Les patients ont été irradiés en condition stéréotaxique robotisée.

Le Cyberknife® a été un des premiers appareils permettant l'irradiation stéréotaxique pulmonaire. Il a été développé dans les années 1990 aux États-Unis en Californie sous la direction de John R. Adler au Stanford University Medical Center. Les premiers patients ont été traités en 1994. Le premier appareil approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) a été livré en 2001 aux États-Unis [39]

Le Cyberknife® est composé d'un accélérateur linéaire générant des photons X de 6MV, monté sur un bras robotisé permettant ainsi de délivrer des centaines de microfaisceaux non coplanaires, isocentriques ou non isocentriques.

Le moyen de positionnement du patient est assuré par 2 tubes de rayons X installés dans la salle de traitement, réalisant au début et en au cours de chaque séance des clichés orthogonaux

par rapport à la position du patient.

Le Cyberknife® possède un système de « tracking » de la tumeur, basé sur la réalisation de clichés radiologiques pendant le traitement, afin d'adapter les faisceaux d'irradiation aux déplacements de la tumeur lors de la respiration, et donc d'ajuster le traitement.

Le choix de la modalité technique du traitement dépend du mode de « tracking » tumoral utilisé, ce dernier dépendant de la capacité ou non du système d'imagerie (« The Cyberknife X-Ray Imaging Software ») à détecter la tumeur. En effet, si la lésion tumorale est visible dans les 2 incidences, l'irradiation sera réalisée selon le mode XSightLung®. Si la lésion n'est visible que sur une seule incidence ou ne l'est pas du tout, la meilleure option sera l'implantation de grains d'or permettant de réaliser l'irradiation selon le mode Synchrony®, l'irradiation étant alors synchronisée aux cycles respiratoires du patient. Enfin, si l'implantation de grains d'or est impossible en raison d'un risque élevé de morbidité, l'irradiation sera réalisée selon le mode XSightSpine®, utilisant des points de référence sur le rachis, définis sur les images DRR.

Chaque patient a bénéficié d'un scanner thoracique en coupes fines millimétriques de repérage. En cas de traitement selon le mode XSightLung® ou Synchrony®, une seule acquisition scanographique était réalisée en respiration libre. Le volume tumoral macroscopique délimité correspondait alors au CTV. En cas de traitement selon le mode XSightSpine®, les patients bénéficiaient de 3 acquisitions scanographiques : l'une en respiration libre, la seconde en expiration forcée et la dernière en inspiration forcée. Ces 3 acquisitions permettaient de définir le volume correspondant à la plus grande amplitude de mouvement de la tumeur lors d'un cycle respiratoire. Ce volume était alors appelé ITV. Le PTV était ensuite obtenu en générant une expansion automatique isotropique de 3mm autour du CTV.

La dose totale ainsi que le fractionnement variaient selon la localisation de la tumeur (Centrale ou Périphérique) et permettaient d'atteindre une dose biologique équivalente supérieure à 100Gy [43-45].

Sur le plan dosimétrique, l'isodose de prescription correspondait à celle permettant de couvrir 95% du PTV pour les patients traités à Tours tandis que l'isodose de prescription était fixée à 80% à Nice.

Ainsi pour les lésions périphériques, une dose totale de 60Gy en 3 fractions a été utilisée (soit un BED de 180Gy). Pour les lésions centrales, c'est à dire pour celles situées à moins de 2cm de la trachée, des bronches souches ou des bronches lobaires, plusieurs schémas ont été

utilisés : 45Gy en 3 fractions, 60Gy en 3 fractions ou 60Gy en 8 fractions principalement. Les contraintes aux organes à risques ont été définies selon des abaques indiquant les valeurs limites en fonction du fractionnement et de la dose totale [54,55]. Si nécessaire, la dose par fraction était réduite dans le but du respect des contraintes de dose.

### **3. Suivi**

Un examen clinique et un scanner d'évaluation étaient effectués tous les 3 mois après le traitement. Le contrôle local était évalué par la survenue d'une rechute en zone irradiée.

Le meilleur contrôle local était évalué selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Lorsque la rechute locale était difficile à confirmer, un TEP-TDM était effectué, avec dans les cas les plus difficiles une biopsie.

Toutes les décisions de traitement étaient finalement validées en réunion de concertation pluridisciplinaire. La rechute métastatique pulmonaire était définie par toute rechute en dehors de la zone de traitement préalablement irradiée.

Le délai jusqu'à survenue d'un événement était calculé à partir du dernier jour d'irradiation stéréotaxique. La survie globale était définie comme le délai jusqu'au décès toute cause confondue.

### **4. Analyse statistique**

L'étude statistique a pour but d'évaluer la survie dans le temps de différents patients. L'événement d'intérêt étudié était donc le décès du patient. Les patients sont considérés comme censurés au temps  $t$  lorsqu'ils sont décédés avant l'instant  $t$  (ils ne peuvent plus présenter l'événement d'intérêt) ou perdus de vue au temps  $t$  (on ne sait pas s'ils présenteront l'événement).

Deux sites ont été étudiés : Nice et Tours. Il a donc été effectué une première comparaison entre ces deux sites afin d'évaluer si la survie des patients était comparable. Ensuite, d'autres critères ont été étudiés, sans distinction de centre, comme le contrôle local avec ou la survie sans récurrence métastatique.

Les comparaisons statistiques ont été réalisées en utilisant les tests de Chi-2 et logrank pour l'analyse des variables censurées.

La survie sans progression locale, la survie sans récurrence métastatique pulmonaire et la survie globale (SG) ont été déterminées par analyse de Kaplan-Meier et comparées par test de log-rank.

Le délai jusqu'à la survenue d'un évènement a été calculé à partir du dernier jour d'irradiation par radiothérapie stéréotaxique.

### **III. Résultats**

#### **1. Caractéristiques des patients, des lésions et réponse**

Un total de 66 patients et 86 lésions ont été irradiés par radiothérapie stéréotaxique. Plus précisément, à Tours, 49 patients et 65 lésions ont été traités tandis qu'il y avait 17 patients et 21 lésions à Nice.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients, des lésions et réponse à l'irradiation

	Tours		Nice		Total	
Age médian (min-max)	66,8 (40,5-81)		69,6 (51,9-84)		67,5 (40-84)	
Données manquantes	0		0		0	
	Nb. de patients	%	Nb. de patients	%	Nb. de patients	%
<b>Sexe</b>						
Homme	56	86,15	14	66,67	70	81,40
Femme	9	13,85	7	33,33	16	18,60
Total	65	100	21	100,00	86	100
Données manquantes	0	0	0	0	0	0
<b>Histologie</b>						
Adénocarcinome	2	3,08	2	9,52	4	4,65
Carcinome adénoïde kystique	4	6,15	2	9,52	6	6,98
Carcinome épidermoïde	59	90,77	17	80,95	76	88,37
<b>Chimio concomitante</b>						
Oui	15	23,08	0	0	15	17,44
Non	50	76,92	21	100	71	82,56
Données manquantes	0		0	0	0	0
<b>Métastases hors poumon</b>						
Présence	1	1,54	0	0	1	1,16
Absence	64	98,46	21	100	85	98,84
Données manquantes			0		0	0
<b>Stéréotaxie ultérieure</b>						
Oui	17	26,15	5	23,81	22	25,58
Non	48	73,85	16	76,19	64	74,42
<b>Dosimétrie : médiane (min-max)</b>						
GTV médian, en mL	6,1 (1-76,4)		11,1 (2,1-39,1)		6,5 (1-76,4)	
PTV médian, en mL	12,3 (1,5-112)		27,9 (5,3-103)		15 (1,5-112)	
Étalement médian, en jours	5 (2-28)		4 (1-94)		4 (1-94)	
Dose totale, en Gy	60 (40-60)		60 (60-75)		60 (40-75)	
Dose par fraction, en Gy	20 (5-20)		20 (12-20)		20 (5-20)	
Nombre de fractions	3 (3-8)		3 (3-5)		3 (3-8)	
<b>Délai médian jusqu'à apparition lésion, en mois (min-max)</b>						
	23,5 (0-238)		20 (0-54)		23 (0-238)	
<b>Traitement primitif :</b>						
Chirurgie	5	7,69	1	4,76	6	6,98
Chirurgie + RT	30	46,15	11	52,38	41	47,67
RT	30	46,15	9	42,86	39	45,35
<b>Réponse</b>						
Progression	17	26,15	1	4,76	18	20,93
Réponse complète	12	18,46	6	28,57	18	20,93
Réponse partielle	29	44,62	7	33,33	36	41,86
Stabilité	0	0	7	33,33	7	8,14
Données manquantes	7	10,77	0	0	7	8,14

L'âge médian des patients au premier jour de traitement était 67,5 (40-84) ans. Soixante-dix (81,40%) hommes et seize (18,6%) femmes ont été traités. Les patients étaient de PS (performans status) 0 (21 patients) ,1 (41 patients) ou 2 (4 patients).

Le type histologique le plus fréquent de la tumeur primitive était très largement le carcinome épidermoïde (88,4% des lésions), devant le carcinome adénoïde kystique (7% des patients) et l'adénocarcinome (4,6% des patients).

Une minorité de patients (15 patients, soit 15.4%) a reçu une chimiothérapie moins de deux mois avant le début de l'irradiation en conditions stéréotaxiques (17,4%). Il s'agissait essentiellement de protocole associant le carboplatine-taxol, le protocole EXTREME, le carboplatine-cetuximab ou le cetuximab en monothérapie.

La quasi-totalité des patients (98,8% des patients) ne présentait aucune métastase extra-pulmonaire lors du traitement.

Un quart des patients a eu une nouvelle radiothérapie stéréotaxique pulmonaire au décours du suivi.

Le volume médian du GTV (*growth tumor volume = volume tumoral macroscopique dessiné sur le scanner*) était de 6.5 cc (1- 76) et le volume médian du PTV (*planning target volume*) de 15 cc (1.5-112). Le schéma d'irradiation le plus couramment utilisé était de 60 Gy en 3 fractions. La dose physique médiane de prescription physique était de 60 Gy (40-75) pour un nombre médian de 3 fractions (3-8) et une dose médiane par fraction de 20 Gy (5-20).

## **2. Toxicités**

Une étude détaillée des toxicités aiguës et tardives a pu être réalisée pour l'ensemble des patients.

Il a été recensé de rares effets indésirables secondaires à la radiothérapie, principalement de grade 1 (asthénie, dyspnée, fibrose pulmonaire, toux). On note deux cas d'asthénie grade 2 (l'un à Nice et le second à Tours).

Un seul effet indésirable grave, de grade 4, a été relevé. Il s'agissait d'une plexite radique, apparue plusieurs mois après la fin de la radiothérapie stéréotaxique d'une lésion apicale. Notons que le plexus brachial homolatéral n'avait pas été délinéé et qu'aucune autre cause n'a été retrouvée.

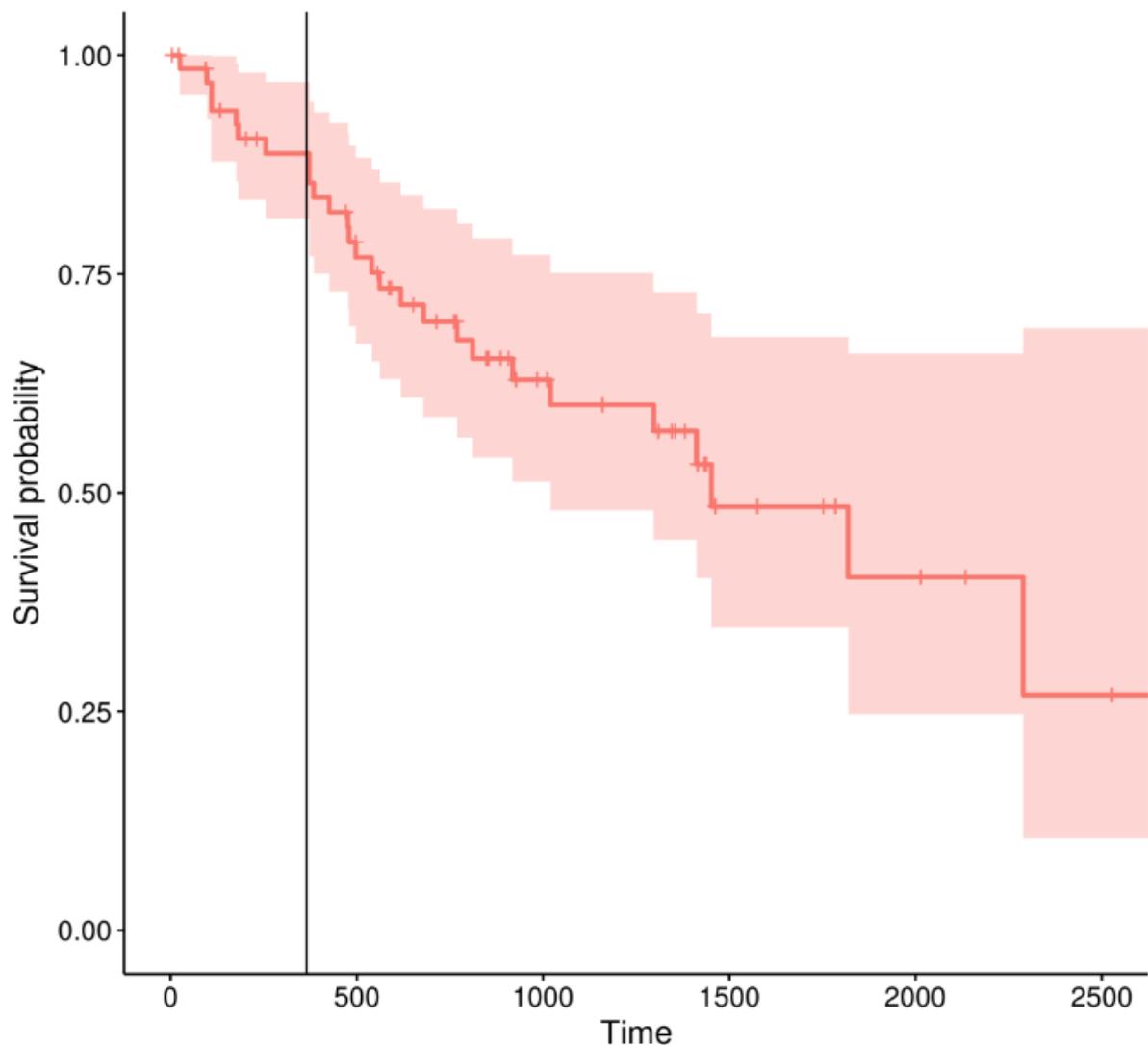
### **3. Réponse et données de survie**

Parmi les 86 lésions irradiées la réponse a pu être évaluée pour 79 lésions. Les réponses locales obtenues étaient : 18 réponses complètes (20,9%), 36 réponses partielles (41,9%), 7 stabilisations lésionnelles (8,1%) et 18 progressions (20,9%).

Le suivi médian était de 23 mois (0 – 88 mois).

Sur l'ensemble des courbes, l'abscisse correspond au temps (en jours) tandis que l'ordonnée représente la probabilité de survie.

### a. Survie globale (SG)



**Figure 1 : Courbe de survie globale (incluant l'ensemble des patients) après irradiation**

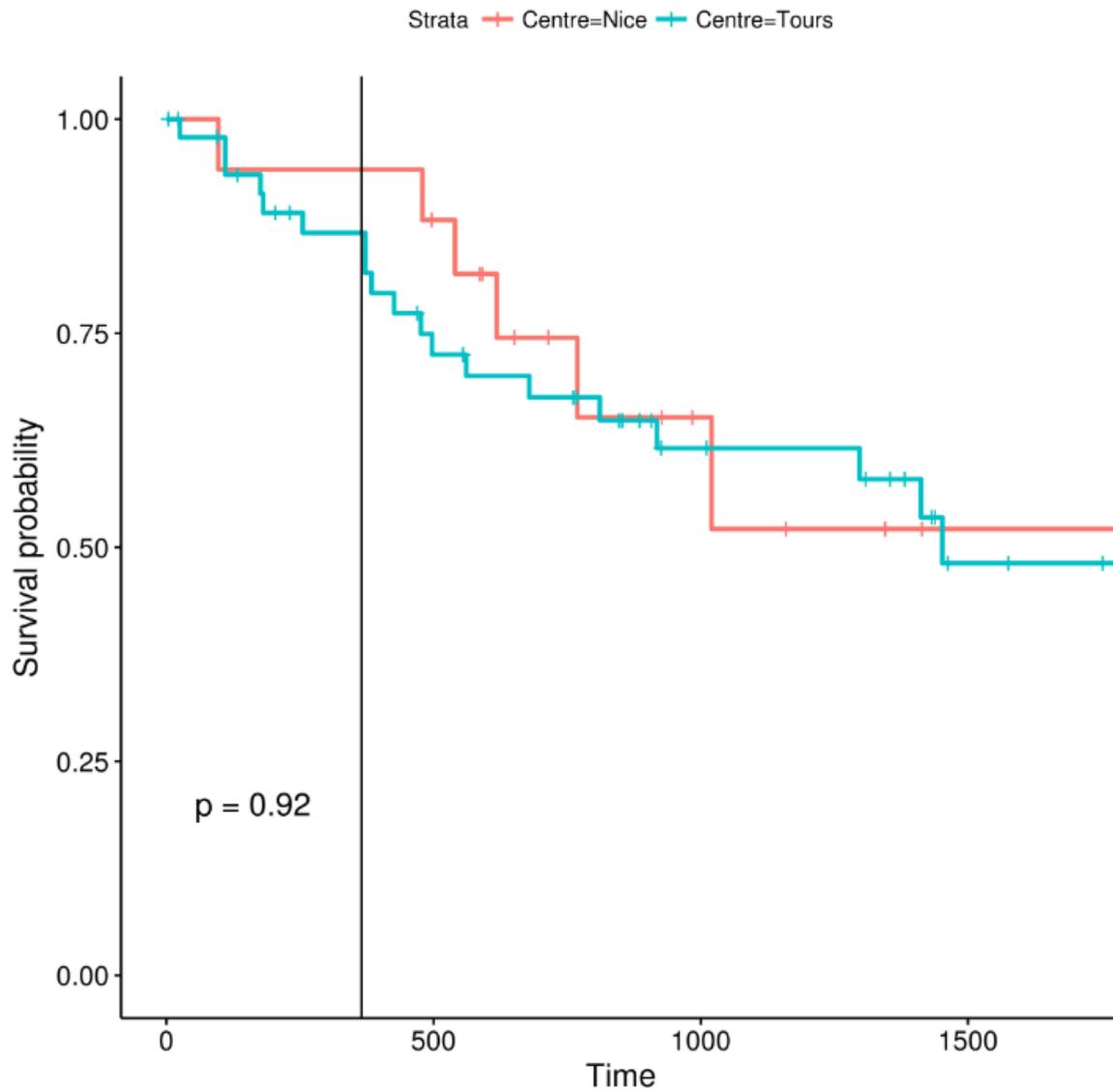
La survie globale a été calculée indépendamment dans les deux centres étudiés.

A Nice, la survie globale a été de 94.1% à un an, 74.5% à deux ans et 52.1% à 4 ans.

A Tours, la survie globale est de 86.7% à un an, 67.5% à deux ans et 48.1% à 4 ans.

Après comparaison entre les deux centres, il n'y avait pas de différence significative entre les deux centres ( $p=0.92$ ). On considèrera, dans la suite des analyses, l'effectif total de patients.

La survie globale, cumulée entre les deux centres, est de 88.8% à un an, 69.6% à 2 ans et 48.4% à 4 ans.

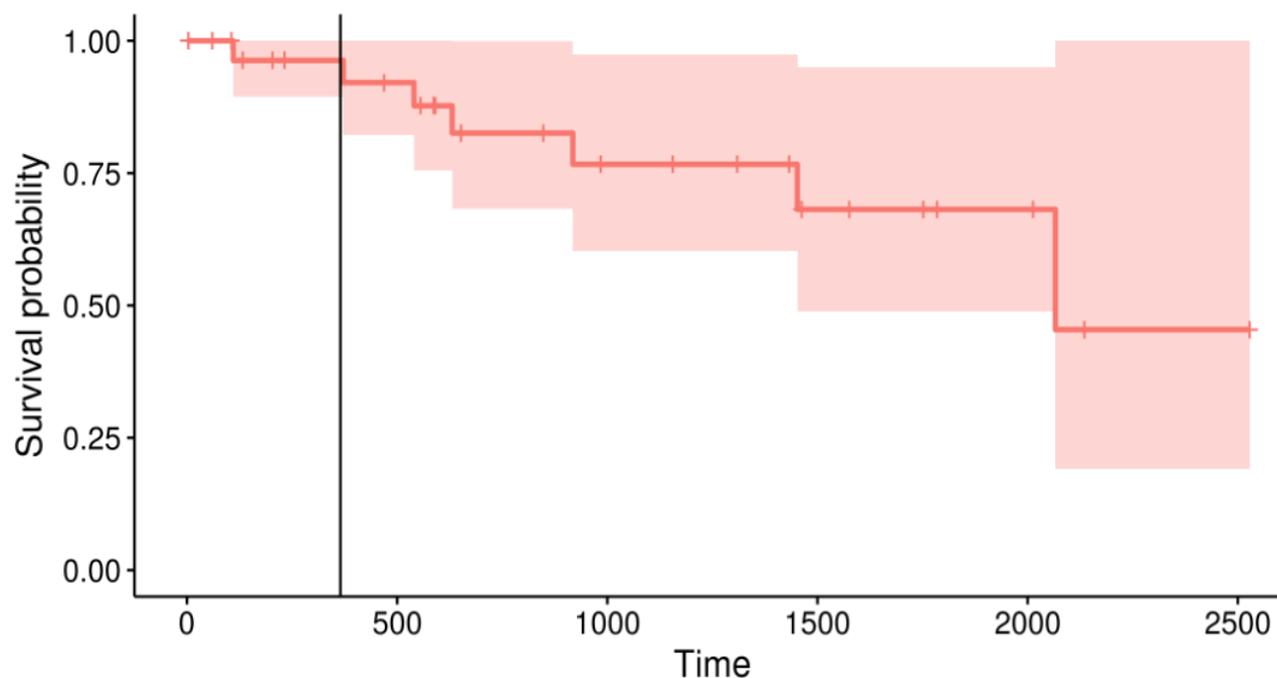


**Figure 2** : Courbe de survie globale selon le centre de traitement après irradiation

Suivi	1 an	2 ans	4 ans
SG à Nice	94.1%	74.5%	52.1%
SG à Tours	86.7%	67.5%	48.1%
SG (les 2 centres)	88.8%	69.6%	48.4%

**Tableau 2** : Survie globale selon le centre de traitement après irradiation

### b. Survie sans récurrence métastatique pulmonaire



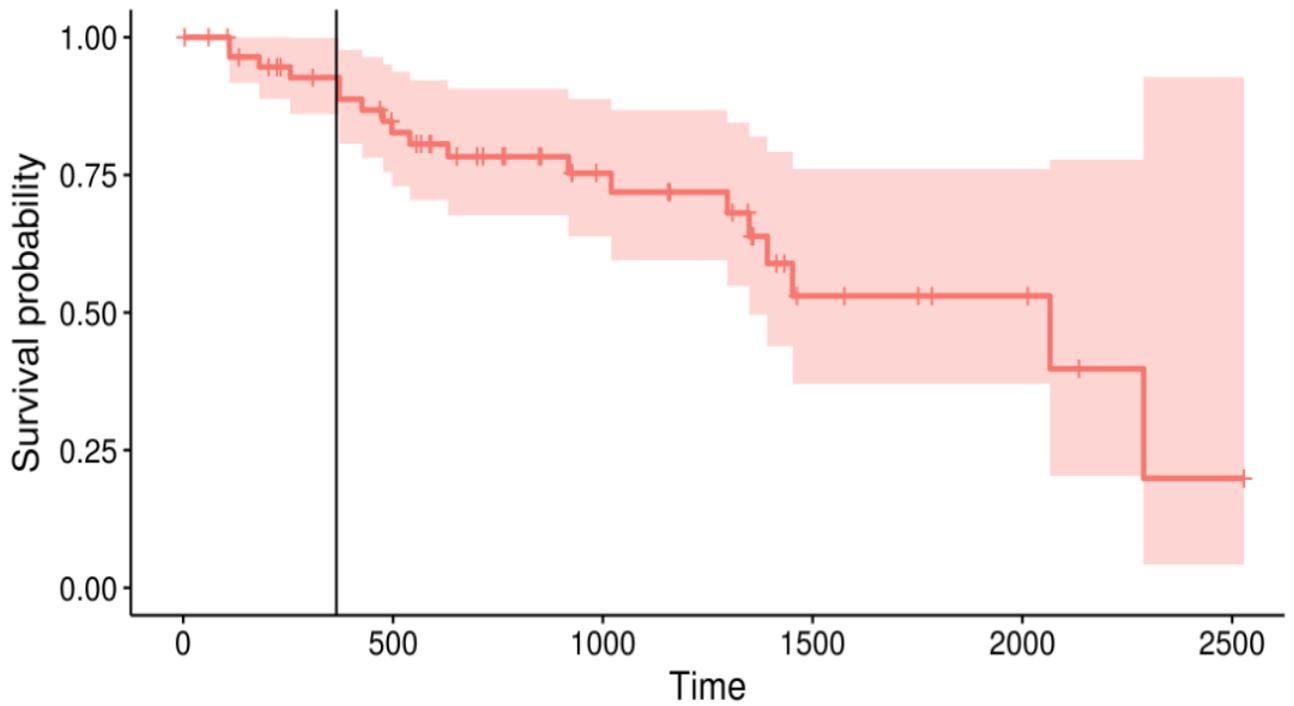
**Figure 3** : Courbe de survie sans apparition de nouvelle lésion pulmonaire

Suivi	1 an	2 ans	5 ans
Survie sans récurrence métastatique pulmonaire	96.3%	82.6%	68.1%

**Tableau 3** : Survie sans apparition de nouvelle lésion pulmonaire

Le taux de survie sans apparition de nouvelle lésion pulmonaire est de 96.3% à un an, 82.6% à 2 ans et 68.1% à 5 ans.

**c. Contrôle local**



**Figure 4 : Courbe de survie sans récurrence de la lésion traitée**

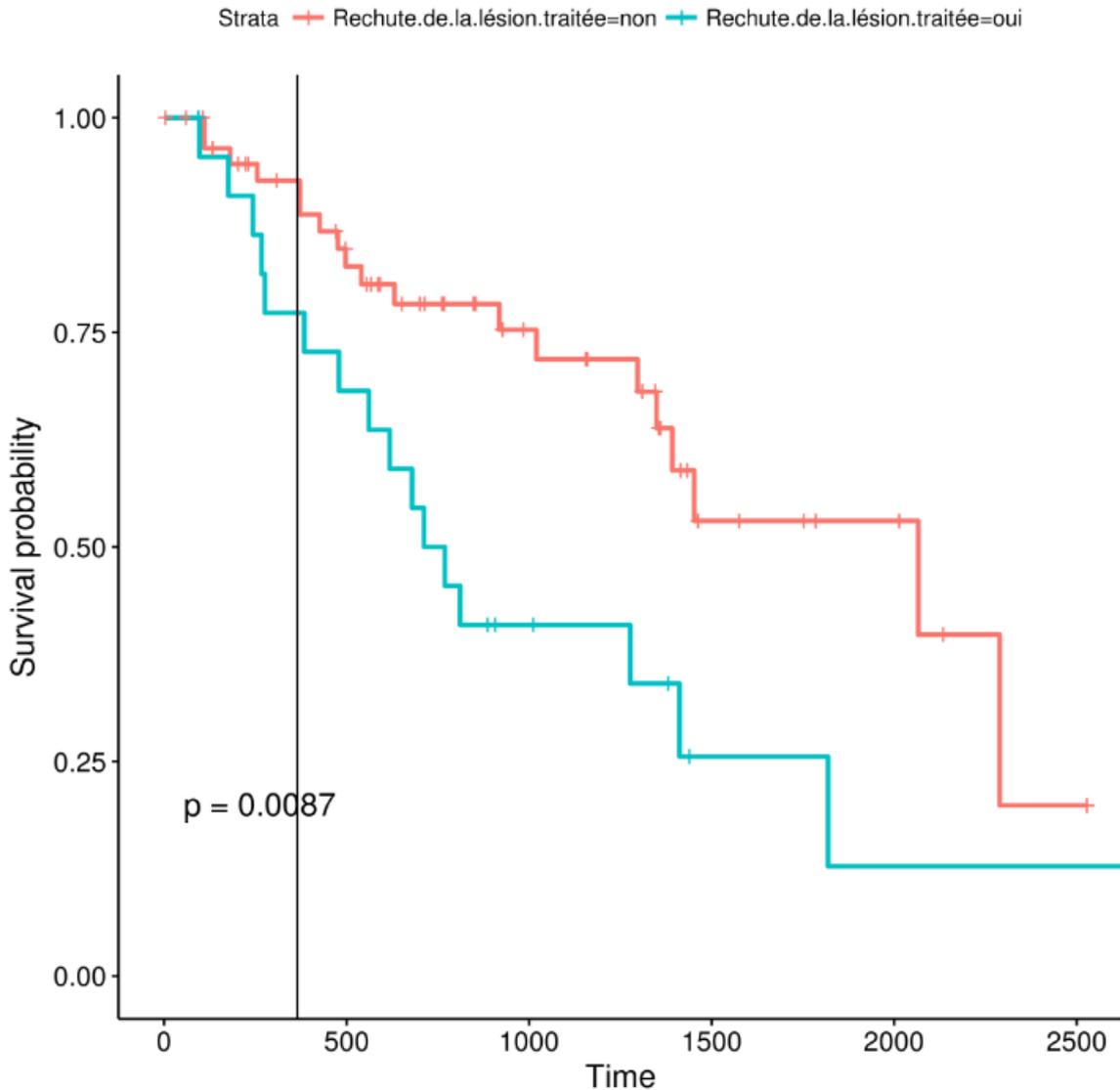
<b>Suivi</b>	<b>1 an</b>	<b>2 ans</b>	<b>5 ans</b>
<b>Contrôle local</b>	92,7%	78,3%	53%

**Tableau 4 : survie sans récurrence de la lésion traitée (contrôle local)**

Le taux de contrôle local était de 92,7% à 1 an, de 78,3% à 2 ans et de 53% à 5 ans.

#### 4. Facteurs pronostiques de survie globale

##### a. Impact d'une rechute de la lésion traitée sur la survie globale



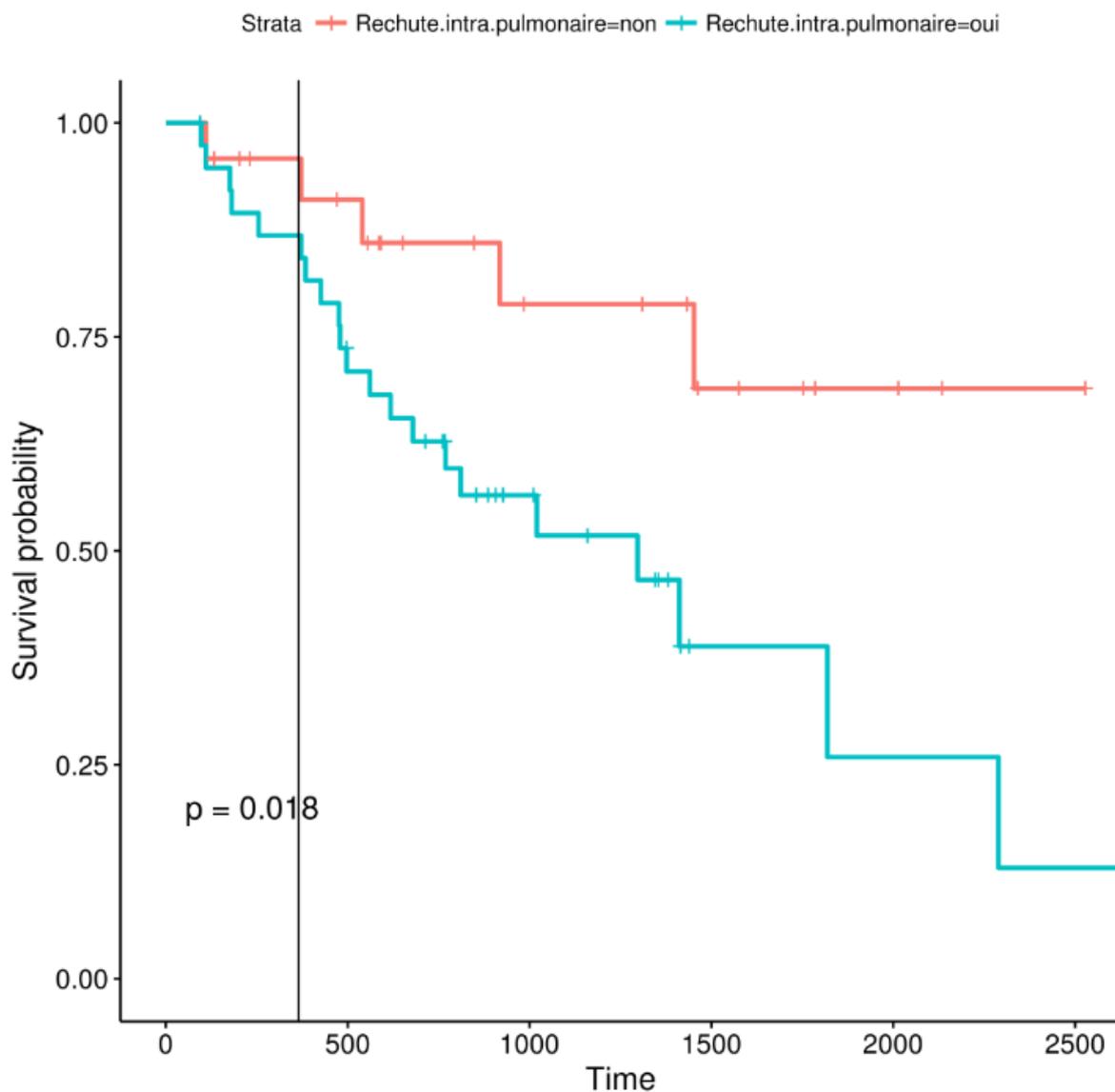
**Figure 5** : Courbe de survie globale selon la rechute de la lésion irradiée

Suivi	1 an	2 ans	5 ans
SG si pas de rechute de la lésion traitée	90.9%	76.2%	56.6%
SG si rechute de la lésion traitée	88.2%	58.8%	17.6%

**Tableau 5** : Survie globale selon la rechute de la lésion irradiée

Cette analyse comparative permet de démontrer qu'une rechute locale de la lésion traitée diminue de façon significative ( $p=0.0087$ ) la survie globale.

**b. Impact d'une récurrence métastatique pulmonaire sur la survie globale**



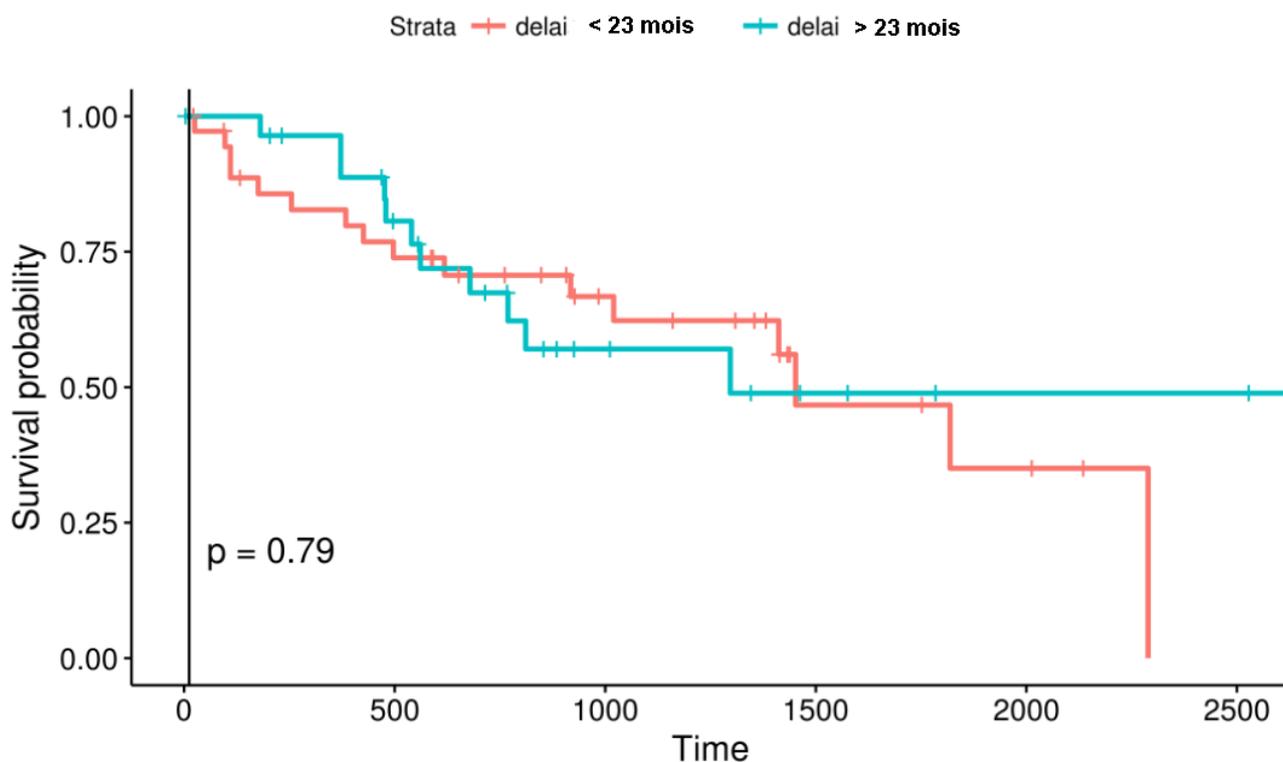
**Figure 6** : Courbe de survie globale selon l'apparition d'une nouvelle lésion pulmonaire

Suivi	1 an	2 ans	5 ans
SG si pas de nouvelle lésion pulmonaire	95.8%	85.9%	68.9%
SG si apparition d'une nouvelle lésion	86.8%	62.8%	25.9%

**Tableau 6** : Survie globale selon l'apparition d'une nouvelle lésion pulmonaire

Cette analyse comparative permet de démontrer que l'apparition d'une nouvelle lésion pulmonaire diminue de façon significative ( $p=0.018$ ) la survie globale.

### c. Impact du délai d'apparition de la métastase sur la survie globale

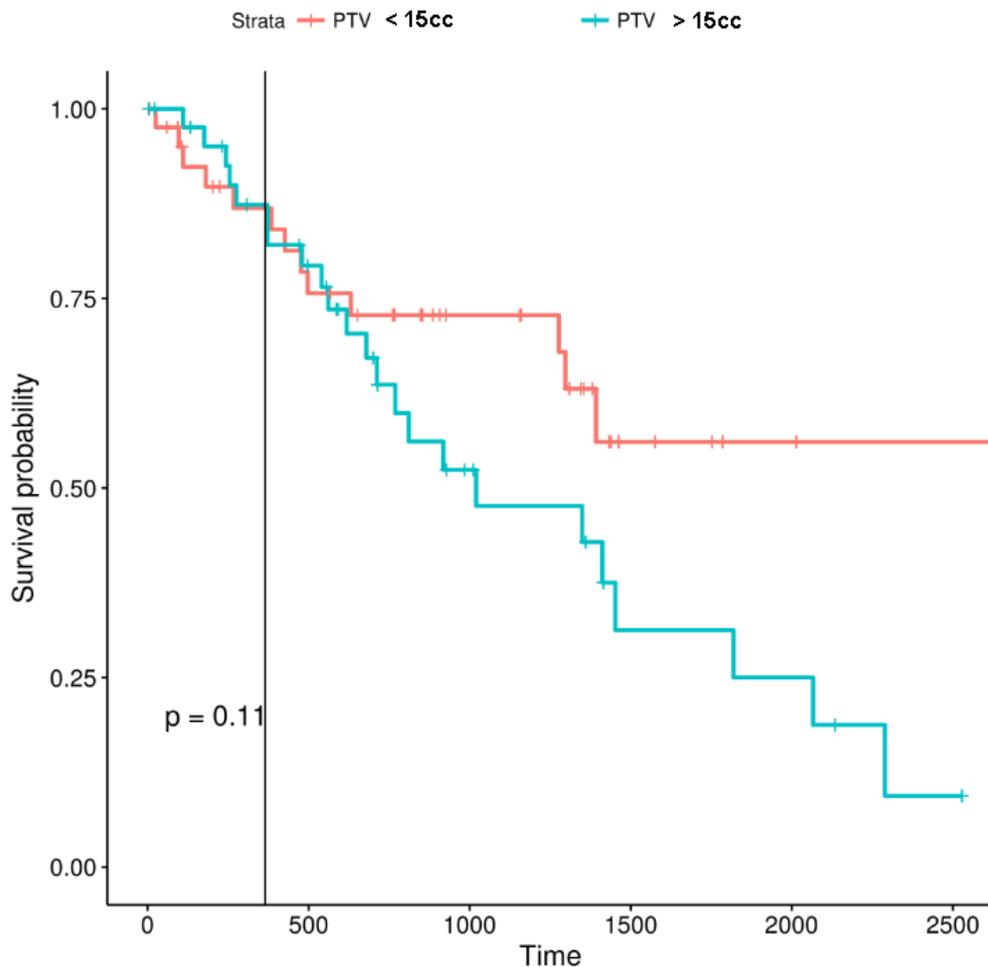


**Figure 7** : Courbe de survie globale selon le délai d'apparition de la lésion secondaire pulmonaire par rapport au traitement de la lésion primitive ORL

Le délai médian de la prise en charge initiale de la maladie primitive au diagnostic de la métastase pulmonaire était de 23 mois et a donc été choisi dans notre analyse.

On remarque qu'il n'y a pas de différence significative sur la survie globale ( $p=0.79$ ) quel que soit le délai avant apparition de la lésion pulmonaire (une analyse à 32 mois a également été réalisée, Tableau 7).

#### d. Impact du volume traité sur la survie globale



**Figure 8** : Courbe de survie globale selon le volume du PTV

Le volume médian du PTV est 15ml. Il a donc été utilisé comme valeur seuil pour notre analyse.

La survie globale n'est pas significativement meilleure ( $p=0.11$ ) en cas de PTV de volume inférieur à 15cc mais on observe une vraie tendance, qu'il conviendra de confirmer avec un effectif plus important.

Une seconde analyse a été réalisée avec la valeur moyenne de PTV de 22cc. La survie n'était alors également pas significativement meilleure ( $p=0.68$ ).

e. Résumé des facteurs pronostiques de survie globale

	1 an		2 ans		
<b>Global</b>					
Survie globale		88,76		69,55	
Contrôle local		92,67		78,31	
Sans récurrence pulmonaire		96,29		82,56	
		<b>% SG</b>	<b>p-value</b>	<b>% SG</b>	<b>p-value</b>
<b>Centre</b>					
Nice		94,11	0,92	74,48	0,92
Tours		86,73		67,51	
<b>GTV</b>					
Inférieur à 11		84,77	0,77	64,09	0,77
Supérieur à 11		91,97		78,59	
<b>PTV</b>					
Inférieur à 22		83,95	0,68	64,21	0,68
Supérieur à 22		92,72		75,89	
<b>Délai apparition lésion</b>					
Inférieur à 32 mois		86,29	0,94	71,92	0,94
Supérieur à 32 mois		94,73		62,28	
<b>Chimiothérapie</b>					
Oui		83,34	0,3	58,34	0,3
Non		90,14		72,33	
<b>Rechute lésion traitée</b>					
Oui		77,27	0,0087	50	0,0087
Non		92,58		78,31	
<b>Rechute intra-pulmonaire (nouvelle lésion)</b>					
Oui		86,84	0,018	62,77	0,018
Non		95,83		85,98	

**Tableau 7 : Facteurs pronostiques de survie globale**

## **IV. Discussion**

Cette étude rétrospective décrit et analyse le devenir et les facteurs pronostiques après irradiation stéréotaxique de patients porteurs de métastases pulmonaires issues de cancers des VADS.

Il s'agit de la première étude analysant un groupe homogène de patients présentant un primitif ORL avec localisations secondaires au niveau pulmonaire, et irradiées par radiothérapie stéréotaxique au Cyberknife® dans cette situation.

Le suivi médian était de 23 mois (0 mois à 88 mois) et permettait d'évaluer le devenir des patients. Les résultats ont montré un taux de contrôle local à 1 an de 92,7% et de 78.3% à 2 ans (Figure 4), un taux de survie sans récurrence métastatique pulmonaire à 2 ans de 82.5% (Figure 3) et un taux de survie globale à 2 ans de 69,6% (Figure 1).

Il n'y a eu qu'un seul cas de toxicité sévère (grade 4) rapportée, il s'agissait d'une plexite radique dans le cadre du traitement d'une lésion apicale. Aucun décès secondaire à l'irradiation stéréotaxique n'a été déploré.

L'irradiation stéréotaxique pulmonaire a d'abord largement trouvé son indication dans la prise en charge des tumeurs bronchiques non à petites cellules de petite taille, inopérables. Des études cliniques prospectives sur l'irradiation stéréotaxique dans le cancer du poumon non à petites cellules au stade précoce ont rapporté des taux de contrôles locaux à trois ans de 92 à 98% à un an, soit équivalent à nos résultats (92.7%). La toxicité est rare au décours de la prise en charge de lésions périphériques. Les rares toxicités de grade 3 consistent principalement en des douleurs costales, des fractures des côtes ou des pneumopathies radiques, chez moins de 5% des patients [56]. Les complications sévères sont plus fréquentes après irradiation stéréotaxique de tumeurs centrales (médiastinales ou hilaires). Rusthoven *et al.* ont rapporté une toxicité de grade 3 chez 8% des 38 patients (68 lésions) et aucune grade  $\geq$  4 [59]. Le contrôle local à deux ans était de 96%, contre 78.3% dans notre étude. La survie médiane était de 19 mois et la survie globale à deux ans était de 39%, contre 69.6% dans notre étude. Cependant, Rusthoven *et al.* ont inclus des lésions secondaires issues de divers primitifs, tandis que nous nous sommes concentrés sur les cancers de la tête et du cou. Par ailleurs, dans la littérature, on observe que les patients adressés pour irradiation stéréotaxique ont des scores de qualité de vie nettement inférieurs à ceux rapportés dans les séries chirurgicales [56,57]. Malgré tout, il n'a pas été observé de détérioration du score de qualité de vie après irradiation stéréotaxique après prise en charge des cancers primitifs bronchiques [56]. En raison de la

bonne tolérance et de l'efficacité de ce traitement, la radiothérapie stéréotaxique des lésions secondaires pulmonaires, quel que soit le cancer primitif, s'est largement répandue. Les études rétrospectives disponibles sur l'irradiation stéréotaxique des oligométastases pulmonaires secondaires à différentes tumeurs primitives montrent des taux de contrôles locaux, proches de 80%, soit équivalent aux lésions primitives. Les données sur les métastases pulmonaires des cancers de la tête et du cou traitées par irradiation stéréotaxique restent rares. Norihisa *et al.* ont évalué ce traitement chez 34 patients dont 15 patients atteints de tumeurs primitives des VADS, traités par quatre ou cinq fractions de 12 Gy [60]. Avec un suivi médian de 27 mois, les taux de survie globale et de survie sans progression étaient respectivement de 84% et de 35% à 2 ans, contre 69.6% de survie globale à 2 ans dans notre étude et 82.6% de survie sans récurrence pulmonaire à 2 ans. Il y avait 3% de pneumopathie radique de grade 3. Un délai d'apparition de la lésion secondaire pulmonaire de moins de 36 mois était un facteur de survie défavorable, ce qui n'a pas été retrouvé dans notre travail malgré un effectif de patients supérieur. Takeda *et al.* ont rapporté que les métastases pulmonaires du cancer colorectal présentaient un taux de contrôle local sensiblement inférieur à celui des métastases pulmonaires provenant d'autres primitifs (tête et du cou par exemple) [61].

Les études comparatives entre la chirurgie et la radiothérapie stéréotaxique sont rares. Les patients oligométastatiques bénéficiant de la stéréotaxie plutôt que de la chirurgie, sont généralement en moins bon état général et présentent plus de comorbidités [46].

La méta-analyse de Chang *et al.*, étudiant la prise en charge des tumeurs bronchiques a montré que la radiothérapie stéréotaxique est au moins équivalente à la lobectomie [47].

Dans une série récente de patients présentant des métastases pulmonaires (tous primitifs confondus), traités par radiothérapie stéréotaxique, une récurrence locale, à un an, est survenue dans 8% des cas sur les sites irradiés [48], comparables à nos résultats à un an.

Dans le registre international de métastases pulmonaires comportant 5 000 patients, près de 2000 correspondaient à un carcinome épidermoïde. La survie à cinq ans était de 36% après résection chirurgicale complète, et diminuait avec un nombre croissant de lésions [62].

L'excellente tolérance de la stéréotaxie pulmonaire a été confirmée avec une toxicité de grade 1 à 5 inférieure à 1%, une pneumonie de grade 2 de 7%.

Dans notre étude, une plexite radique a été notée chez l'un des premiers patients traités à Tours, pour une lésion apicale gauche. Les symptômes sont apparus plusieurs mois après l'irradiation stéréotaxique. Il est désormais recommandé de délinéer le plexus brachial lors de la prise en charge des tumeurs apicales. Des contraintes de dose ont été établies par les

sociétés savantes. Pour une irradiation stéréotaxique en 3 fractions, il faut respecter une  $D_{\max} < 24$  Gy et  $D_{1cc} < 20.4$  Gy, tandis que pour un traitement en 5 fractions,  $D_{\max} < 30.5$  Gy et  $D_{1cc} < 27$  Gy [54,55].

Les taux de contrôle locaux et les taux de survie, étaient meilleurs que les séries historiques de thérapies systémiques [48].

Dans l'ensemble, la littérature manque de séries spécifiques de données sur les oligométastases pulmonaires par cancer primitif.

Malgré tout, en se basant sur l'ensemble des taux de réponse et l'excellente tolérance, les traitements ablatifs apparaissent comme une alternative prometteuse, éventuellement en combinaison avec des traitements systémiques en fonction des caractéristiques du patient, de la charge métastatique et de la cinétique. La notion de traitement séquentiel apparaît également dans la littérature avec prise en charge ablative, en association à la chimiothérapie, s'il apparaissait une réponse globale avec quelques lésions résistantes au traitement systémique.

À titre d'exemple, environ 15% des patients de l'essai de phase II évaluant le protocole TPEX (Taxotere, cisPlatine, ErbituX) ont reçu une forme de traitement ablatif dirigé contre des métastases au cours du suivi [52]

Le choix de la modalité thérapeutique locale doit impliquer une discussion multidisciplinaire entre chirurgiens, oncologues médicaux et radiothérapeutes.

Lorsqu'un traitement ablatif est décidé, plusieurs options sont possibles : une résection chirurgicale, l'irradiation stéréotaxique, la radiofréquence ou la cryothérapie. L'ablation oligométastatique peut améliorer la survie mais le maintien d'une bonne qualité de vie est primordial. La morbidité associée au traitement doit être mise en balance avec la survie.

La mortalité chirurgicale, au décours d'une métastasectomie pulmonaire de cancers ORL, est environ de 2% [50].

La majorité des données concerne les lésions traitées chirurgicalement, mais tous les essais évaluant la stéréotaxie pulmonaire retrouvent une moindre morbidité.

Dans l'ensemble, la prise en charge des oligométastases des carcinomes de la tête et du cou est sous-déclarée et les données sont souvent fusionnées avec des séries englobant les métastases issues de divers primitifs.

Il existe également peu d'essais randomisés comparant la prise en charge des

oligométastases pulmonaires traitées par chimiothérapie ou traitement ablatif. De nombreux essais, avec des localisations primitives diverses, sont en cours mais présentent des difficultés d'inclusion.

On observe aujourd'hui un développement des traitements locaux d'une part, et des thérapies systémiques d'autre part, l'enjeu est alors de déterminer la place de toutes ses options dans le but d'optimiser le traitement de maladies graves que sont les carcinomes de la tête et du cou métastatiques.

Dans notre étude, parmi les 15 patients ayant reçu une chimiothérapie, il n'a pas été constaté de différence significative sur la survie globale, que le patient ait bénéficié ou non d'une chimiothérapie concomitante ou séquentielle (délai de 2 mois). Au contraire, il y avait une tendance à une meilleure survie dans le groupe « sans chimiothérapie ». Cela peut s'expliquer par le fait que la plupart des patients ayant bénéficié d'un traitement systémique, avait une plus grande charge tumorale ou une maladie très rapidement progressive.

Un essai de phase II est actuellement en cours : l'essai OMET, piloté par le GORTEC. L'objectif est de comparer 2 stratégies thérapeutiques dans la prise en charge d'oligométastases (1 à 3 lésions) de cancers de la tête et du cou, chez des patients en bon état général (PS 0 à 2). En effet, il compare la radiothérapie stéréotaxique seule à la radiothérapie stéréotaxique associée à un traitement systémique concomitant ou séquentiel. Le traitement systémique correspond au protocole EXTREME (cisplatine, 5FU et cetuximab) ou carboplatine et cetuximab si impossibilité d'administrer du cisplatine.

L'objectif est d'évaluer si le traitement systémique peut être omis. Cet essai présente des difficultés d'inclusion de patients pour plusieurs raisons. Parmi ces raisons, on peut mentionner le fait que l'imagerie cervico-thoracique n'est pas systématique en France et que les métastases peuvent donc être diagnostiquées à des stades trop avancés, excluant les patients de l'essai. Par ailleurs, il est possible que certains patients oligométastatiques pulmonaires soient pris en charge, dans certains centres qui privilégient fortement la chirurgie, aux autres techniques ablatives. Enfin, certains oncologues sont probablement réticents à l'abandon des traitements systémiques, même chez des patients oligométastatiques car ils sont toujours considérés comme le standard dans ce contexte.

Le résultat de cette étude permettra de savoir si nous pouvons omettre la chimiothérapie dans ce contexte.

Dans le cadre d'un carcinome épidermoïde, secondaire à l'HPV, avec maladie

oligométastatique pulmonaire, il a été montré qu'un traitement à visée curative, avec l'objectif de réaliser un contrôle locorégional, peut prolonger la survie [49]. Le statut HPV, évalué par la positivité de la p16 en immuno-histochimie, n'a pu être recherché dans notre étude. Malheureusement, celui-ci a été examiné sur la tumeur primitive que dans 9 cas (7 à Tours et 2 à Nice) sur les 86 traitements, ne nous permettant pas d'analyser ce paramètre.

Un des enjeux de la recherche, à l'avenir, sera également d'essayer d'établir des marqueurs prédictifs permettant d'identifier les patients oligométastatiques avec une maladie relativement stable, potentiellement curable, et les patients qui présenteront une maladie rapidement progressive et disséminée, chez qui une thérapie systémique serait indiquée.

#### Limites de l'étude :

Les limites de notre étude sont le faible nombre relatif de patients de notre cohorte, bien qu'il s'agisse de l'une des premières études évaluant l'irradiation stéréotaxique au Cyberknife® des oligométastases de carcinomes de la tête et du cou exclusivement.

Une autre limite de notre travail est le nombre de perdus de vue (7 au total). Beaucoup de patients ont poursuivi leur surveillance dans les centres situés à proximité de leur domicile (lieu du diagnostic initial). Certains patients n'ont bénéficié que de leur radiothérapie stéréotaxique dans notre service, Tours constituant un centre de recours au niveau régional.

Enfin, l'étude a été menée de manière rétrospective avec les biais qui en découlent sur les données.

## **V. Conclusion**

Cette étude multicentrique confirme que la survie des patients oligométastatiques irradiés sur des lésions pulmonaires métastatiques de cancers des VADS par radiothérapie stéréotaxique est excellente, comparable à celle d'autres séries. Les effectifs des deux centres étaient comparables dans les deux centres et présentaient des résultats de survie comparables.

Le taux de contrôle local et la survie globale sont élevés, semblant équivalents à la chirurgie.

L'adjonction d'un traitement systémique ne semble pas être un facteur pronostique de survie globale mais les résultats de l'essai OMET permettront peut-être de répondre à cette question.

La tolérance de la radiothérapie est excellente avec une très faible morbidité, à la condition de respecter les contraintes de dose définies par les sociétés savantes telles que la SFRO (Société Française de Radiothérapie et Oncologie).

Cette étude a également montré qu'une rechute locale ou l'apparition d'une nouvelle lésion pulmonaire aggravait de façon significative la survie globale.

La taille de la lésion, le traitement de la maladie primitive, le délai d'apparition de la lésion secondaire ou le centre de traitement n'ont pas été identifiés comme des facteurs pronostiques de survie globale.

Il reste désormais à identifier des marqueurs prédictifs permettant d'identifier les patients oligométastatiques stables qui peuvent bénéficier de ces traitements, contrairement aux malades dont la maladie sera rapidement progressive.



## Bibliographie

- 1-Haigentz M Jr, Hartl DM, Silver CE *et al.* Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *Oral Oncol.* 48(9), 787–793 (2012).
- 2-Takes RP, Rinaldo A, Silver CE *et al.* Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol.* 48(9), 775–779 (2012).
- 3-Vermorcken JB, Mesia R, Rivera F *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 359(11), 1116–1127 (2008).
- 4-Ferlito A, Buckley JG, Rinaldo A, Mondin V. Screening tests to evaluate distant metastases in head and neck cancer. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 63(4), 208–211 (2001).
- 5-Yankevich U, Hughes MA, Rath TJ *et al.* PET/CT for head and neck squamous cell carcinoma: should we routinely include the head and abdomen? *AJR Am. J. Roentgenol.* 208(4), 844–848 (2017).
- 6-Senft A, Yildirim G, Hoekstra OS, Castelijns JA, Rene Leemans C, De Bree R. The adverse impact of surveillance intervals on the sensitivity of FDG-PET/CT for the detection of distant metastases in head and neck cancer patients. *Eur. Arch.Otorhinolaryngol.* 274(2), 1113–1120 (2017).
- 7-Rohde M, Nielsen AL, Johansen J *et al.* Head-to-head comparison of chest x-ray/head and neck MRI, chest CT/head and neck MRI, and 18F-FDG-PET/CT for detection of distant metastases and synchronous cancer in oral, pharyngeal and laryngeal cancer. *J. Nucl.Med.* 58(12), 1919–1924 (2017).
- 8-Senft A, Hoekstra OS, Witte BI, Leemans CR, De Bree R. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients using FDG-PET and chest CT: validation of an algorithm. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 273(9), 2643–2650 (2016).
- 9-Al-Bulushi NK, Abouzied ME. Comparison of 18F-FDG PET/CT scan and 99mTc-MDP bone scintigraphy in detecting bone metastasis in head and neck tumors. *Nucl. Med. Commun.* 37(6), 583–588 (2016).
- 10-Fukuhara T, Fujiwara K, Fujii T *et al.* Usefulness of chest CT scan for head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* 42(1), 49–52 (2015).
- 11-Gao S, Li S, Yang X, Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 50(3), 163–167 (2014)
- 12-Lee DH, Kim MJ, Roh JL *et al.* Distant metastases and survival prediction in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 147(5), 870–875 (2012)

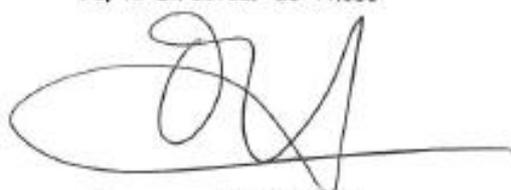
- 13-Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 63(4), 202–207 (2001).
- 14-Denis F, Lethrosne C, Pourel N *et al.* Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancerpatients. *J. Natl Cancer Inst.* 109(9), djx029 (2017).
- 15-Sheikhabahaei S, Taghipour M, Ahmad R *et al.* Diagnostic accuracy of follow-up FDG PET or PET/CT in patients with head and neck cancer after definitive treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 205(3), 629–639 (2015).
- 16-Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 8–10.
- 17-Sun et al. Approach to oligometastatic disease in head and neck cancer, on behalf of the GORTEC. *Future Oncology* 2018
- 18-Vermorcken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 112(12), 2710–2719 (2008).
- 19-Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 101(10), 2222–2229 (2004).
- 20-Yao M, Lu M, Savvides PS *et al.* Distant metastases in head-and-neck squamous cell carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83(2), 684–689 (2012).
- 21-Hauswald H, Simon C, Hecht S, Debus J, Lindel K. Long-term outcome and patterns of failure in patients with advanced head and neck cancer. *Radiat. Oncol.* 6, 70 (2011).
- 22-Ampil FL, Kim DD, Ghali GE, Baluna RG. How intensive should radiotherapy for head and neck cancer with synchronous distant metastases be? Review of cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 70(3), 730–733 (2012).
- 23-Pastorino U, Buyse M, Friedel G *et al.* Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 113(1), 37–49 (1997).
- 24-Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132(7), 762–766 (2006).
- 25-Liu D, Labow DM, Dang N *et al.* Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann. Surg. Oncol.* 6(6), 572–578 (1999).

- 26-Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G *et al.* Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann. Surg. Oncol.* 15(10), 2915–2926 (2008).
- 27-Saisho S, Nakata M, Sawada S *et al.* Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11 years of experience. *Surg. Endosc.* 23(1), 55–61 (2009).
- 28-Shiono S, Kawamura M, Sato T *et al.* Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann. Thorac. Surg.* 88(3), 856–860 (2009).
- 29-Daiko H, Nagai K, Yoshida J *et al.* The role of pulmonary resection in tumors metastatic from head and neck carcinomas. *Jpn J. Clin. Oncol.* 40(7), 639–644 (2010).
- 30-Finley RK 3rd, Verazin GT, Driscoll DL *et al.* Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am. J. Surg.* 164(6), 594–598 (1992).
- 31-Chen F, Sonobe M, Sato K *et al.* Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer. *World J. Surg.* 32(8), 1657–1662 (2008).
- 32-Haro A, Yano T, Yoshida T *et al.* Results of a surgical resection of pulmonary metastasis from malignant head and neck tumor. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 10(5), 700–703 (2010).
- 33-Wedman J, Balm AJ, Hart AA *et al.* Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck* 18(4), 311–316 (1996).
- 34-Saisho S, Nakata M, Sawada S *et al.* Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11 years of experience. *Surg. Endosc.* 23(1), 55–61 (2009).
- 35-Von Meyenfeldt EM, Wouters MW, Fat NL *et al.* Local treatment of pulmonary metastases: from open resection to minimally invasive approach? Less morbidity, comparable local control. *Surg. Endosc.* 26(8), 2312–2321 (2012).
- 36-Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh P V, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 2000; **174**: 57–9.
- 37-Smith SL, Jennings PE. Lung radiofrequency and microwave ablation: A review of indications, techniques and post-procedural imaging appearances. *Br J Radiol* 2015; **88**. DOI:10.1259/bjr.20140598.
- 38-De Baère T, Aupérin A, Deschamps F, *et al.* Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: Experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015; **26**: 987–91.

- 39-Bondiau P-Y, Bénézery K, Beckendorf V, *et al.* [CyberKnife robotic stereotactic radiotherapy: technical aspects and medical indications]. *Cancer radiothérapie J la Société Fr radiothérapie Oncol* 2007; **11**: 338–44.
- 40-Benedict SH, Yenice KM, Followill D, *et al.* Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; **37**: 4078.
- 41-Wang Z, Kong QT, Li J, *et al.* Clinical outcomes of cyberknife stereotactic radiosurgery for lung metastases. *J Thorac Dis* 2015; **7**: 407–12.
- 42-Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M, *et al.* Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; **118**: 485–91.
- 43-Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, *et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007 Jul;2(7 Suppl 3):S94–100.
- 44-Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, *et al.* Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Dec 1;63(5):1427–31.
- 45-Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, *et al.* Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003 Nov;124(5):1946–55.
- 46-Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother. Oncol.* 107(3), 409–413 (2013).
- 47-Chang JY, Senan S, Paul MA *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol.* 16(6), 630–637 (2015).
- 48-Helou J, Thibault I, Poon I *et al.* Stereotactic ablative radiation therapy for pulmonary metastases: histology, dose and indication matter. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 98(2), 419–427 (2017).
- 49-Sinha P, Thorstad WT, Nussenbaum B *et al.* Distant metastasis in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: a critical analysis of patterns and outcomes. *Oral Oncol.* 50(1), 45–51 (2014).
- 50-Wedman J, Balm AJ, Hart AA *et al.* Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck* 18(4), 311–316 (1996).
- 51-Rémy Kinj. Radiosensibilité des oligométastases pulmonaires issues d'un primitif colorectal traitées par irradiation stéréotaxique. Médecine humaine et pathologie. 2017.

- 52-Guigay J, Fayette J, Dillies AF *et al.* Cetuximab, docetaxel and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, Phase II GORTEC study. *Ann. Oncol.* 26(9), 1941–1947 (2015).
- 53- François Camus. Evaluation de la réponse tumorale après irradiation stéréotaxique de cancers bronchiques non à petites cellules classés T1-T2 N0 M0 selon l’algorithme de Huang : Etude rétrospective de 94 cas. 2017
- 54- Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue. *SeminRadiatOncol*2008;18.
- 55-Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20:S36–60.
- 56-Lagerwaard FJ, Aaronson NK, Gundy CM, Haasbeek CJA, SlotmanBJ, Senan S. Patient reported quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(July(7)):1148–54.
- 57- Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJM, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013;107(June (3)):409–13.
- 58- Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(October (30)):4833–9.
- 59- Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(April (10)):1579–84.
- 60- Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2008;72(October (2)):398–403.
- 61- Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Koike N, Takeda T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol* 2011;101(November (2)):255–9.
- 62-Pastorino U, Buyse M, Friedel G *et al.* Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 113(1), 37–49 (1997).

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'M' or similar character with a long horizontal stroke extending to the right.

le 13/9/2018

---

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le



## DEBBI Kamel

52 pages – 7 tableaux – 8 figures

### Résumé :

#### Introduction:

Les patients atteints de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) métastatiques peuvent présenter des oligométastases pulmonaires pour lesquelles un traitement ablatif peut être proposé tel qu'une irradiation stéréotaxique, une chirurgie ou un traitement radio-interventionnel. L'objectif de cette étude est de rapporter l'efficacité et des facteurs pronostiques de survie globale dans cette situation après radiothérapie stéréotaxique.

#### Matériels et méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique (Tours et Nice) qui a inclus 66 patients présentant des oligométastases pulmonaires de primitif ORL irradiés par radiothérapie stéréotaxique au Cyberknife® entre Novembre 2007 et Février 2018.

#### Résultats:

Nous avons identifié 66 patients (49 à Tours et 17 à Nice) oligométastatiques qui ont été traitées pour 86 lésions métastatiques pulmonaires. La dose médiane de prescription était de 60 Gy en 3 fractions.

Le suivi médian était de 23,0 mois. La survie globale a été calculée indépendamment dans chaque centre. Elle était respectivement à Nice, et à Tours, de 94.1% à un an, 74.5% à deux ans et 52.1% à 4 ans et de 86.7% à un an, 67.5% à deux ans et 48.1% à 4 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux centres ( $p=0.92$ ). On a considéré par la suite les effectifs totaux des deux centres.

Le taux de survie globale des deux centres, le taux de survie sans rechute métastatique pulmonaire et le contrôle local à 1 et 2 ans étaient respectivement de 88.8% et 69.6%, 96.3% et 82.6%, et 92.7% et 78,3%.

En survie globale, il n'a pas été montré de différence significative en survie globale selon le volume du PTV ( $p=0.11$  pour un PTV=15cc), selon le délai entre la prise en charge initiale et l'apparition de la lésion pulmonaire ( $p=0.79$  pour un temps de 23 mois), selon l'administration de chimiothérapie ( $p=0.3$ ) ou selon le centre de traitement ( $p=0.92$ ). Cependant, une rechute de la lésion traitée ( $p=0.0087$ ) ou l'apparition d'une nouvelle lésion pulmonaire ( $p=0.018$ ) diminuent de façon significative la survie globale.

La tolérance du traitement est excellente avec un seul événement de grade 4.

#### Conclusion:

Dans le cancer des VADS, les oligométastases pulmonaires irradiées ont présenté d'excellents résultats. Nous sommes dans l'attente de l'élaboration de marqueurs prédictifs de l'évolution de cette maladie oligométastatique.

**Mots clés :** cancer de la tête et du cou, métastase pulmonaire, métastases, maladie oligométastatique, radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, Cyberknife

### Jury :

Président du Jury : Professeur Isabelle BARILLOT  
Directeur de thèse : Professeur Gilles CALAIS  
Membres du Jury : Professeur Claude LINASSIER  
Professeur Sylvain MORINIÈRE  
Docteur Sophie CHAPET  
Docteur Thierry WACHTER

Date de soutenance : 2 Octobre 2018