Année 2019/2020 N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

Sofia BAKKAR

Née le 20/04/1991 à Livry-Gargan (93)

Réirradiation en conditions stéréotaxiques des récidives des cancers de la tête et du cou
Une étude rétrospective monocentrique de 54 cas

Présentée et soutenue publiquement le 17 novembre 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury **:**
Professeur Isabelle BARILLOT, Cancérologie, radiothérapie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :
Professeur Sylvain MORINIERE, Oto-rhino-laryngologie, Faculté de Médecine – Tours
Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Sophie CHAPET, Cancérologie, radiothérapie, PH, CHRU Bretonneau – Tours

Directeur de thèse : Professeur Gilles CALAIS, Cancérologie, radiothérapie, Faculté de Médecine – Tours

université de TOURS | Faculté de médecine

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'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 Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – 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
BAKHOS David ..... Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas ..... Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle ..... Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe ..... Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne ..... Cardiologie
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ..... Biologie cellulaire
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie
BOURGUIGNON Thierry ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
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
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
EL HAGE Wissam ..... Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan ..... Médecine intensive – 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
GOUPILLE Philippe ..... Rhumatologie
GRUEL Yves ..... Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine ..... Médecine intensive – réanimation
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-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine ..... Pédiatrie
MORINIERE Sylvain ..... Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa ..... Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie
ODENT Thierry ..... Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi ..... Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna ..... Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric ..... Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck ..... Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean ..... OphtaImologie
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-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria ..... Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... Pédiatrie
TOUTAIN Annick ..... Génétique
VAILLANT Loïc ..... Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane ..... Anatomie
VOURC'H Patrick ..... Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé ..... Immunologie
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine ..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra ..... Médecine interne
BARBIER Louise ..... Chirurgie digestive
BINET Aurélien ..... Chirurgie infantile
BRUNAULT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie
DENIS Frédéric ..... Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe ..... Néphrologie
GOUILLEUX Valérie ..... Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille ..... Immunologie
IVANES Fabrice ..... Physiologie
LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno ..... Pédiatrie
LEGRAS Antoine ..... Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien ..... Maladies infectieuses
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 ..... Thérapeutique
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure ..... Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences
NICOGLOU Antonine ..... Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald ..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine ..... Médecine Générale
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
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

Pour l'Ecole d'Orthoptie

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

Aux membres du jury :

Au Professeur Isabelle BARILLOT, présidente de ce jury, merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury. Merci pour le partage de vos connaissances au quotidien. Je vous exprime toute ma reconnaissance.

Au Professeur Gilles CALAIS, merci m'avoir confié ce travail de thèse et de m'avoir encadrée avec bienveillance durant ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait partager vos compétences tout au long de mon internat. Je vous exprime mon profond respect.

Au Professeur Sylvain MORINIERE, merci de l'intérêt que vous avez très vite porté à ce sujet de thèse et d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma considération.

Au Professeur Jean-Philippe COTTIER, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Docteur Sophie CHAPET, merci de m'avoir fait partager tes connaissances, merci pour ta gentillesse, ton écoute et ta disponibilité. Merci d'avoir été particulièrement présente pour moi lors de cette dernière ligne droite. Et enfin bien sur merci bien sûr d'avoir accepté de participer à ce jury. Je t'exprime toute ma gratitude.

Merci également à toute l'équipe du CORAD,

A Nico, cher confrère (eh oui, enfin !) et cher ami, merci de m'avoir appris le b.a.-ba de la radiothérapie et d'avoir accepté que je traine dans tes pattes pendant toutes ces années d'internat. Enfin, soyons honnêtes, merci pour toutes ces soirées endiablées. Nous nous retrouverons en congrès ou(/et ?) en karaoké, c'est évident !

A Alice, merci de m'avoir accompagnée lors de mes derniers pas d'interne au CORAD. Merci d'avoir été toujours bienveillante à mon égard et de m'avoir fait part de tes connaissances.

Au Dr. Yoann POINTREAU, merci d'avoir pris le temps de relire et de commenter ce travail.

A l'équipe du service de radiothérapie du CHR d'Orléans, au Dr WACHTER, à Hélène, Mélanie, Élise, Remy, Olivier, merci de m'avoir fait découvrir ce beau métier et de m'avoir donné l'envie d'en faire le mien.

A toute l'équipe de service de radiothérapie de l'Institut Gustave Roussy, pour m'avoir accueillie chaleureusement et m'avoir donné un enseignement de qualité.

Au service d'oncologie médicale du CHU de Tours, Pr. Claude LINASSIER, à Bérangère, Helene, Marie-Agnès, Catherine, Mathilde, Junien, Elise, merci pour le partage de vos compétences médicales et humaines.

Aux équipes du service de pneumologie du CHR d'Orléans et d'oncologie médicale de Chartres pour m'avoir accompagnée lors de mes premiers pas d'interne.

A toutes les personnes des équipes paramédicales, médico-techniques et secrétaires que j'ai pu croiser au cours de mon internat, pour toute la patience que vous avez eue avec moi.

Merci à mes anciens co-internes et à mes amis,

A Astrid, ma co-interne adorée et mon bras droit de ce parcours. Merci pour m'avoir accompagnée dans toutes les bêtises que nous avons faites ensemble et de toujours me tirer vers le haut (n'est-ce pas^^!). Je n'aurais pas pu rêver mieux comme acolyte !

A Iris, merci pour ton aide lors de la réalisation des statistiques mais surtout merci d'avoir été ma confidente et amie pendant tout cet internat.

A mes chers skieurs professionnels : Margaux, Romain, Benoit, Manon, Mathieu, que de fous rires partagés avec vous, à l'hôpital et en dehors (surtout en dehors !) Je ne les oublierai pas.

Aux autres internes que j'ai pu rencontrer, de Chartres à Tours en passant par Orléans et Paris : Caroline & Jonathan, Marine, Cédric, Sarah, Laurie, Anna, Marion, Kamel, Ophélie, Anaïs, Jérémie, Florence, Alice, Alizée, Serena, Juliette et tous ceux que j'oublie...

A Marion, mon amie si précieuse et si fidèle. Je ne saurai te remercier assez pour ton soutien et ta générosité à chaque instant. Je souhaite le meilleur à toute ta petite famille.

A Caroline, ma chère amie. A notre amitié forgée dans la danse qui ne cesse d'évoluer au gré de nos parcours de vie respectifs. Ça ne peut que continuer !

A mes fidèles amis et confidents, dont l'amitié a survécu à ses longues études médicales : Yasmina, Clémence, Martin, Nathan, Gulliver, Adriana, Sébastien, pour tous nos moments de joie.

Je souhaite remercier ma famille

Mes parents, qui ont toujours veillé sur moi, et m'ont soutenue à chaque épreuve. Votre présence est un vrai réconfort. Merci pour TOUT.

Mes grands-parents, merci pour les doux moments de l'enfance vécus autour de vous.

Mon frère Sébastien et ma sœur Myriam, merci d'être là pour moi, merci de votre honnêteté et de l'alliance que nous formons.

Olivier, merci pour ton amour et ta gentillesse infaillibles. Tu as partagé mes joies, mes peines, mes doutes (et ô combien ils sont nombreux), mes insomnies, mes accès de folies avec une patience et une générosité incroyables. Ce travail n'aurait su voir le jour sans la force que tu me donnes jour après jour. J'ai tellement hâte de vivre la suite de notre si belle aventure.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS 10

RESUME 11

ABSTRACT 12

INTRODUCTION 13

MATERIEL ET METHODES 13

Patients 13
Traitement 14
Évaluation carcinologique 14
Toxicité 15
Analyse statistique 15

RESULTATS 16

Patients 16
Diagramme de flux 16
Caractéristiques patients 16
Caractéristiques du traitement initial et des rechutes 17
Traitement 19
Étude carcinologique 20
Étude des toxicités 23
Au total 23
Aigues 26
Tardives 26

DISCUSSION 27

BIBLIOGRAPHIE 30

ABREVIATIONS

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CLR : Contrôle Locorégional

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event

GTV : Gross Target Volume

Gy : Gray

kV : kiloVolt

HR: Hazard ratio.

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

OR: Odds ratio

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PTV : Planning Target Volume

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy

RS : Réirradiation hypofractionnée en conditions Stéréotaxiques

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TDM : Tomodensitométrie.

TEP-TDM : Tomographie par émission de positons.

VMAT : Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie

RESUME

Objectif
Les récidives locorégionales des tumeurs de la tête et du cou sont un vrai challenge thérapeutique. La réirradiation hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RS) est une technique séduisante de par sa précision et sa conformalité. Nous rapportons notre expérience de RS chez des patients atteints d'une récidive ou d'un second cancer de la tête et du cou en territoire irradié.

Matériel et méthodes
Tous les patients consécutifs présentant une tumeur de la tête et du cou réirradiés au Cyberknife dans notre établissement ont été rétrospectivement analysés. Le schéma d'irradiation le plus proposé était de 36 Gy en 6 fractions. Les critères de jugement étaient le contrôle locorégional (CLR), la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et les toxicités.

Résultats
De 2010 à 2018, 54 patients ont été traités pour des récidives de l'oropharynx (33,3%), du nasopharynx (20,4%), des sinus para-nasaux (22,2%), de la cavité buccale (11,1%), des ganglions latérocervicaux (5,6%), de l'hypopharynx/larynx (5,6%) et des glandes salivaires (1,9%). Douze (22,2%) patients avaient eu une résection chirurgicale au préalable. Le délai médian entre la radiothérapie initiale et la RS était de 34 mois (3-480 mois). Le Planning Target Volume (PTV) médian était de 23,5cc. Les taux respectifs à 1 an de CLR, SSP et SG étaient de 35,5%, 64,8% et 59,7%. La médiane de SG était de 19 mois. On rapporte 40,7% de toxicité grade $\geqslant$ 3, dont 3 décès iatrogènes. En analyse univariée, l'état général altéré, l'histologie de type carcinome épidermoïde et la résection chirurgicale étaient respectivement associés à un CLR et une SG, un CLR et une SSP significativement moins bons ; l'intoxication éthylo-tabagique, la localisation (non nasopharynx), la dose (36Gy versus 30Gy), le Gross Target Volume (GTV$\geq$13cc), le PTV ($\geq$23,5cc), et l'administration d'un traitement concomitant étaient associés significativement à davantage de toxicités.

Conclusion
La RS permet des résultats oncologiques intéressants mais est associée à un taux de toxicités sévères important. Son recours sera à l'avenir limité dans notre centre à des patients très sélectionnés.

Mots clés : Cancer de la tête et cou * Récidive * Réirradiation * Radiothérapie stéréotaxique

ABSTRACT

Purpose
Locoregional recurrent head-and-neck tumor is a real therapeutic challenge. Hypofractionated stereotactic reirradiation (SR) is an attractive technique due to its precision and conformality. We report our experience of SR for head-and-neck recurrent or second cancer in an irradiated area.

Methods and Materials
All consecutive patients with head-and-neck tumors reirradiated with Cyberknife in our department were retrospectively analyzed. The proposed irradiation scheme was 36 Gy in 6 fractions. The outcomes were locoregional control (LRC), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and toxicities.

Results
From 2010 to 2018, 54 patients were treated to the oropharynx (33.3%), nasopharynx (20.4%), paranasal sinus (22.2%), oral cavity (11, 1%), laterocervical lymph node (5.6%), hypopharynx / larynx (5.6%) and salivary glands (1.9%). Twelve (22.2%) patients had previously had surgical resection. Median interval between initial radiation and SR was 34 months (3-480 months). Median Planning Target Volume (PTV) was 23.5cc. The 1-year LRC, PFS and OS were respectively 35.5%, 64.8% and 59.7%. Median OS was 19 months. We report 40.7% grade $\geqslant 3$ toxicity, including 3 iatrogenic deaths. Univariate analysis demonstrated that lower performans status, squamous histology and surgical resection were respectively significantly associated with worsen LRC and OS, LRC and PFS ; tobacco-and-alcohol consumption, site (not nasopharynx), dose (36Gy vs 30Gy), Gross Target Volume (GTV$\geq$13cc), PTV ($\geq$23.5cc) and the administration of concomitant treatment were significantly associated with more toxicities.

Conclusion
SR can provide interesting oncological results but is associated with a high rate of severe toxicities. In the future, its use will be limited in our department to highly selected patients.

Keywords : Head-and-neck cancer * Recurrence * Reirradiation * Stereotactic radiotherapy

INTRODUCTION

Avec 15 000 nouveaux cas par an en 2017, les tumeurs des VADS sont la 4ème cause de cancer et représentent la 5ème cause de mortalité par cancer en France (1). La prise en charge initiale est souvent multimodale associant chirurgie, traitements systémiques et radiothérapie(2). Malgré des stratégies agressives, 15 à 50 % des patients vont malheureusement présenter une récidive ou un second cancer primitif (3,4), le plus souvent dans les 2 ans après la fin des premiers traitements.

Les traitements des rechutes restent encore aujourd'hui un challenge. Quand elle est possible, la reprise chirurgicale est le traitement standard, potentiellement suivie d'une réirradiation pour les patients atteints de cancer à haut risque de récidive (5,6). Cependant, la faisabilité de la chirurgie est souvent limitée. Dans ce cas, des traitements systémiques sont proposés. Malgré les avancées thérapeutiques, la chimiothérapie de référence type EXTREME (5FU-cisplatine-cetuximab) tout comme l'immunothérapie ne permettent qu'un contrôle modeste de la maladie avec respectivement des médianes de survie sans progression de 5,6 mois et 2 mois et de survie globale de 10,1 mois et 7,5 mois (7,8). Les traitements systémiques de deuxième ligne ont quant à eux un bénéfice bien plus faible avec un objectif exclusivement palliatif.

Les rechutes locorégionales représentent la plupart des échappements thérapeutiques et sont responsables d'un fort taux de morbidité et de mortalité. Ces rechutes sont bien souvent récusées de la chirurgie. La radiothérapie se présente comme une technique élégante permettant un traitement locorégional qui reste dans un objectif curatif. Il n'y a pas de standards actuels concernant le mode de réirradiation, cependant on s'accorde pour recommander une dose totale avoisinant les 60 Gy (à raison de 2 Gy par fraction). Celle-ci est limitée par les toxicités aux organes sains induites par l'irradiation et les autres traitements antérieurs (9). L'amélioration du contrôle local s'accompagne malheureusement d'un taux élevé de toxicités sévères pouvant limiter son recours (10–12).

Avec l'évolution des techniques, la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI), l'arcthérapie volumétrique modulée (VMAT) et la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) se sont imposées depuis ces 10 dernières années comme des techniques séduisantes permettant un rapport bénéfice/risque plus favorable (3,13,14). Pour de petits volumes, la radiothérapie stéréotaxique semble être une technique prometteuse permettant de délivrer de fortes doses de manière très conformationnelle et avec des toxicités acceptables (15–19).

Nous présentons notre expérience de réirradiation stéréotaxique (RS) au Cyberknife chez des patients atteints d'une récidive ou d'un second cancer de la tête et du cou.

MATERIEL ET METHODES

Patients

A partir des données du système d'information en radiothérapie (MOSAIQ), nous avons recensé de façon rétrospective tous les patients consécutifs traités au Cyberknife pour

une tumeur primitive « ORL » en regard d'une localisation traitée « ORL » au Centre Hospitalo-Universitaire de Tours. Parmi ces patients, seuls les patients ayant reçu une irradiation antérieure en regard de la tête et du cou ont été inclus.

La récidive et la poursuite évolutive étaient respectivement définies comme une progression néoplasique dans le territoire initial à plus ou moins de 6 mois après la fin de l'irradiation première. Un second cancer était défini comme une formation néoplasique au sein d'une localisation différente de celle la tumeur initiale.

Tous les patients inclus avaient un diagnostic de tumeur maligne de la tête et du cou histologiquement prouvé, en excluant les carcinomes adénoïdes kystiques. Les indications d'irradiation étaient validées en réunions de concertation pluridisciplinaire.

Les données du suivi carcinologique et de la toxicité ont été recensées à partir des dossiers informatisés et papiers du CHU de Tours et, en fonction des documents disponibles, des courriers de consultations des médecins correspondants et des relevés d'états civils.

Traitement

Un plan de traitement individualisé a été développé pour chaque patient. Un scanner SIEMENS de type SOMATOM sensation OPEN 40 (mis en service le 04/01/2010) a permis l'acquisition d'une ou de deux hélices (sans et avec injection de produit de contraste) avec des coupes jointives de 1,5mm d'épaisseur. La contention de chaque patient pendant l'acquisition du scanner et pendant les traitements a été permise par un masque individuel thermoformé 3 points (avec maintien tête et menton), avec une cale sous la nuque.

Un volume cible GTV était défini à partir des données cliniques et radiologiques. Quand nécessaire, des images de fusions avec les IRMs et/ou les TEP-FDG avec le scanner de planification étaient utilisées. Le volume cible de planification (PTV) était obtenu en ajoutant une marge de 3 mm à ce volume.

La dose totale standard et le schéma de fractionnement proposé étaient de 36 Gy en 6 fractions. Elle pouvait cependant être individualisée par le radiothérapeute. Les doses limites aux organes critiques ont été définies en prenant en compte les doses reçues antérieurement, à l'appréciation du médecin.

La dosimétrie a été optimisée en utilisant le système de planification dédié MultiPlan (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA). L'algorithme de calcul utilisé était RayTracing. Le positionnement du patient était réalisé avec deux imageries orthogonales 2D kV en utilisant l'algorithme de recalage Xsight Spine (pour les lésions basses) ou 6D SKull (pour les lésions de la base du crane) du Cyberknife. Des images étaient acquises en moyenne toutes les 60 secondes pour une précision balistique de traitement inframillimétrique.

Évaluation carcinologique

La surveillance usuelle était réalisée à l'aide d'un examen clinique auprès d'un oto-rhino-laryngologiste avec une nasofibroscopie 2 mois après la fin du traitement puis tous les

6 mois, avec biopsies si nécessaire. Un TDM cervico-thoracique ou IRM de la tête et du cou à 3-4 mois de la fin de la RS était le plus souvent réalisé puis tous les 6-12 mois. Le TEP-scanner était réalisé de façon non systématique lorsqu'il y avait un doute sur la rechute ou son extension sur les examens précédents.

La date du décès ainsi que la cause du décès lorsqu'elle était renseignée ont été rapportées. Un décès spécifique était défini comme un décès en lien avec la progression de la maladie ou avec la toxicité des traitements. Lorsque l'information n'était pas disponible, il a été convenu que les décès survenus dans les 6 mois de la fin de la réirradiation étaient spécifiques.

Toxicité

Les toxicités étaient évaluées de façon rétrospective selon la classification du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 5.0. Les toxicités aiguës et chroniques étaient respectivement définies comme les effets indésirables survenant dans un délai <6 mois et ≥6 mois de la fin de la RS. Les dates de survenue des toxicités de grade ≥ 3 ont été renseignées.

Analyse statistique

Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression (SSP), le contrôle locorégional (CLR) et la survie globale (SG). La SSP était définie comme le délai entre le premier jour de traitement de RS et la rechute locorégionale ou à distance, ou la date des dernières nouvelles. Le CLR était défini de la même façon mais la rechute à distance n'était pas considérée comme un événement. La SG était le délai entre le premier jour de traitement de RS et la date de décès ou de dernières nouvelles. Ces trois critères ont été évalués sur toute la population.

Le modèle de Cox a été utilisé pour évaluer l'association entre les facteurs cliniques et la SSP, le CLR et la SG. Une régression logistique a été utilisée pour évaluer l'association entre ces mêmes facteurs et les toxicités tout grade, de grade ≥3, aiguës et chroniques.

Les variables indépendantes considérées étaient le sexe, l'âge (<65, ≥65ans), l'état général du patient évalué selon le Performans Status de l'OMS (PS-OMS), les comorbidités et l'intoxication éthylo-tabagique, la présence de séquelles des traitements antérieurs, les caractéristiques de la tumeur initiale (sa localisation -hypopharynx/larynx (HP/L), nasopharynx (NP), autres- ; son histologie -carcinome épidermoïde (CE) versus autres ; son stade -I/II versus III/IV-), la dose totale de la première irradiation (<65, ≥65 Gy), le contrôle de la maladie après la prise en charge initiale (<18, ≥18 mois), la zone de réirradiation (HP/L, NP, autres), le type de rechute (poursuite évolutive, second cancer, récidive), l'objectif de la RS (palliatif, curatif), la chirurgie préRS , le traitement concomitant, le délai entre les 2 irradiations (<34, ≥34 mois), la dose totale de la RS, l'étalement de la RS, les volumes réirradiés (Gross Tumor Volume GTV-<13,≥13cc- et Planning Target Volume PTV-<23,5, ≥23,5cc-) et la survenue de toxicité.

RESULTATS

Patients

Diagramme de flux

Entre juin 2010 et février 2018, 68 patients ont été irradiés au Cyberknife en regard d'une localisation « ORL » pour une tumeur primitive « ORL ». Parmi eux, 14 ont été exclus (6 patients traités pour un carcinome adénoïde kystique ; 4 patients n'avaient pas eu d'irradiation antérieure ; 4 patients avaient eu un complément d'irradiation au Cyberknife dans les suites immédiates d'une irradiation normofractionnée). L'analyse s'est portée sur les 54 patients restants.

Caractéristiques patients

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 1. L'âge médian à la réirradiation était de 64,5 ans (29-83), 85,2% des patients étaient des hommes. L'état général était conservé avec un PS-OMS à 1 pour 68,5% d'entre eux. Aucun patient n'avait un PS-OMS >2. Trente patients présentaient des séquelles de leurs traitements antérieurs mais seuls 10 patients (18,5%) avaient une toxicité préalable de grade ≥ 3.

Il s'agissait initialement principalement de tumeur de l'oropharynx (OP, 27,8%), du nasopharynx (NP, 20,4%) ou des sinus para-nasaux (SPN, 22,2%). L'histologie de la tumeur primitive était du carcinome épidermoïde pour 36 patients (66,7%). Les tumeurs de stade localement avancé étaient les plus représentées (48,1% de stade $\geq$III).

Tableau 1 - Caractéristiques patients

	Overall (N=54)
Sexe	
F	8 (14.8%)
M	46 (85.2%)
Age	
Mean (SD)	62.4 (11.6)
Median [Min, Max]	64.5 [29.0, 83.0]
Score OMS	
0	11(20.4%)
1	37(68.5%)
2	5 (9.3%)
Missing	1 (1.9%)
Comorbidités	
0	23 (42.6%)
1	25 (46.3%)
Missing	6 (11.1%)
Intoxication OH ou tabac	
0	12 (22.2%)
1	26 (48.1%)
Missing	16 (29.6%)
Séquelles des traitements antérieurs	
0	23 (42.6%)
1	30 (55.6%)
Missing	1 (1.9%)
Localisation	
ACSPE	1 (1.9%)
Cavum	11 (20.4%)
CB	6 (11.1%)
GS	1 (1.9%)
HP	7 (13.0%)
Larynx	1 (1.9%)
OP	15 (27.8%)
SPN	12 (22.2%)
Stade	
I	6 (11.1%)
II	8 (14.8%)
III	10 (18.5%)
IVA	14 (25.9%)
IVB	2 (3.7%)
Missing	14 (25.9%)
Anatomopathologie	
ADK	10 (18.5%)
CE	36 (66.7%)
Lymphome	1 (1.9%)
UCNT	7 (13.0%)

Abréviations ASCPE- Adénopathie Cervicale Sans Porte d'Entrée, CB-Cavité Buccale, GS-Glande Salivaire, HP-Hypopharynx, OP-oropharynx, SPN-sinus paranasaux, ADK-adénocarcinome, CE-carcinome épidermoïde, UCNT- undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type

Caractéristiques du traitement initial et des rechutes

Les caractéristiques du traitement initial sont détaillées dans le tableau 2. Vingt-neuf (53,7%) patients avaient reçu une chimiothérapie et 19 (35,2%) avaient bénéficié d'une prise

en charge chirurgicale. La dose de radiothérapie initiale médiane était de 70 Gy (36-75), seulement 3 patients avaient reçu un dose initiale inférieure à 50 Gy.

Quatorze (25,9%) patients avaient présenté une autre rechute pour laquelle un traitement chirurgical (24,1%) ou systémique (16,7%) avait alors été proposé.

Tableau 2 - Caractéristiques du traitement initial

	Overall (N=54)
Traitement systémique total	
0	25 (46.3%)
1	29 (53.7%)
CT néoadjuvante	
0	39 (72.2%)
1	14 (25.9%)
Missing	1 (1.9%)
CT concomitante	
0	29 (53.7%)
1	24 (44.4%)
Missing	1 (1.9%)
CT adjuvante	
0	51 (94.4%)
1	1 (1.9%)
Missing	2 (3.7%)
CT platine	
0	26 (48.1%)
1	22 (40.7%)
Missing	6 (11.1%)
Thérapie ciblée	
0	46 (85.2%)
1	2 (3.7%)
Missing	6 (11.1%)
Chirurgie	
0	35 (64.8%)
1	19 (35.2%)
RT dose totale	
Mean (SD)	65.0 (9.32)
Median [Min, Max]	70.0 [36.0, 75.0]
Missing	10 (18.5%)
RT normofractionnée	
0	3 (5.6%)
1	46 (85.2%)
Missing	5 (9.3%)
Délai de survenue de la première rechute	
Mean (SD)	60.4 (89.0)
Median [Min, Max]	18.0 [1.00, 379]
Missing	3 (5.6%)
Traitements des rechutes avant RS	
0	40 (74.1%)
1	14 (25.9%)

Abréviations CT-chimiothérapie, RT- radiothérapie, RS-réirradiation stéréotaxique

Concernant la rechute à réirradier (tableau 3), il s'agissait d'une récidive tumorale chez 36 (66,7%) patients, d'un second cancer chez 11 (20,4%) patients, ou d'une poursuite évolutive chez 7 (13,0%) patients. L'intervalle de temps médian entre la radiothérapie initiale et la réirradiation était de 34 mois (3-480 mois). Le site de récurrence était : l'oropharynx (OP, 33,3%), le nasopharynx (NP, 20,4%), les sinus para-nasaux (SPN, 22,2%), la cavité buccale (CB, 11,1%), les ganglions latérocervicaux (GG, 5,6%), l'hypopharynx/larynx (HP/L, 5,6%) et les glandes salivaires (GS, 1,9%).

Tableau 3 - Caractéristiques de la rechute et du traitement de SBRT

	Overall (N=54)
Localisation	
Cavum	11 (20.4%)
CB	6 (11.1%)
GG	3 (5.6%)
GS	1 (1.9%)
HP	3 (5.6%)
OP	18 (33.3%)
SPN	12 (22.2%)
Type de rechute	
Poursuite évolutive	7 (13.0%)
Récidive	36 (66.7%)
Second cancer	11 (20.4%)
Objectif du traitement	
0	43 (79.6%)
1	11 (20.4%)
Postop total	
0	42 (77.8%)
1	12 (22.2%)
Postop R1	
0	1 (1.9%)
1	10 (18.5%)
Missing	43 (79.6%)
Postop délai	
Mean (SD)	16.6 (12.0)
Median [Min, Max]	12.1 [5.86, 46.0]
Missing	42 (77.8%)
Traitement systémique	
0	27 (50.0%)
1	27 (50.0%)
Traitement Concomitant	
0	16 (29.6%)
1	11 (20.4%)
Missing	27 (50.0%)
SBRT délai	
Mean (SD)	85.9 (104)
Median [Min, Max]	34.0 [3.00, 480]
SBRT dose totale	
Mean (SD)	34.6 (3.48)
Median [Min, Max]	36.0 [18.0, 36.0]
SBRT étalement	
Mean (SD)	10.1 (2.70)
Median [Min, Max]	10.0 [4.00, 15.0]
SBRT volume GTV	
Mean (SD)	19100 (21500)
Median [Min, Max]	13300 [393, 140000]
SBRT volume PTV	
Mean (SD)	27400 (19600)
Median [Min, Max]	23500 [927, 80400]
SBRT isodose	
Mean (SD)	82.5 (6.35)
Median [Min, Max]	82.0 [66.0, 93.0]
SBRT faisceaux	
Mean (SD)	160 (74.2)
Median [Min, Max]	154 [46.0, 495]

Abréviations CB-Cavité Buccale, GG-ganglion latérocervical, GS-Glande Salivaire, HP-Hypopharynx, OP-oropharynx, SPN-sinus paranasaux, SBRT-radiothérapie stéréotaxique

Traitement

Les caractéristiques du traitement par Cyberknife sont résumées dans le tableau 3. Onze (20,4%) patients ont été traités avec une intention palliative. Douze (22,2%) patients ont eu une résection chirurgicale suivie d'une irradiation du lit opératoire. Vingt-sept (50,0%) patients ont reçu un traitement systémique mais seuls 11 (20,4%) ont eu un traitement

concomitant. La principale drogue administrée en concomitant était du cétuximab (9 patients). La dose médiane de RS était de 36 Gy (18-36) ; la dose médiane par fraction était de 6 Gy (4-10) et le nombre médian de fraction était de 6 (3-6). Le schéma d'irradiation le plus communément réalisé était de 36 Gy en 6 fractions (44 patients). L'étalement médian était de 10 jours (4-15). Les volumes GTV et PTV médians étaient respectivement de 13.3cc (0,3-140,1) et 23.5cc (0,9-80,4). L'isodose de prescription médiane était de 82% (66-93). Le nombre de faisceaux médian par fraction était de 154 (46-495) et la Dmax/Dmin médiane de 1,45 (1,08-9,07).

Étude carcinologique

La durée médiane de suivi après traitement était de 16,1 mois (0,2-69,7).

La médiane de survie globale pour toute la cohorte est de 19 mois (Figure 1).

Les taux de survie globale à 12 mois et à 24 mois sont respectivement de 59.7%, $IC_{95\%}$ (47,3-75,5) et 40.3% $IC_{95\%}$ (28,4-57,2).

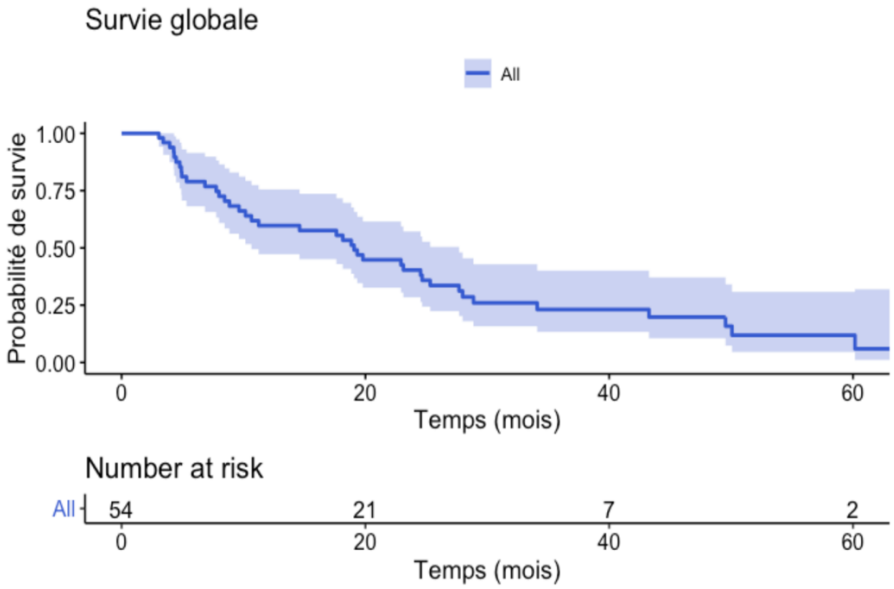


Figure 1 - Survie globale

La médiane de survie sans progression pour toute la cohorte est de 19 mois (Figure 2).

Les taux de survie sans progression à 12 mois et à 24 mois sont respectivement de 64,8%, $IC_{95\%}$ (51,8-81,1) et 41,5% $IC_{95\%}$ (28,7-60,1).

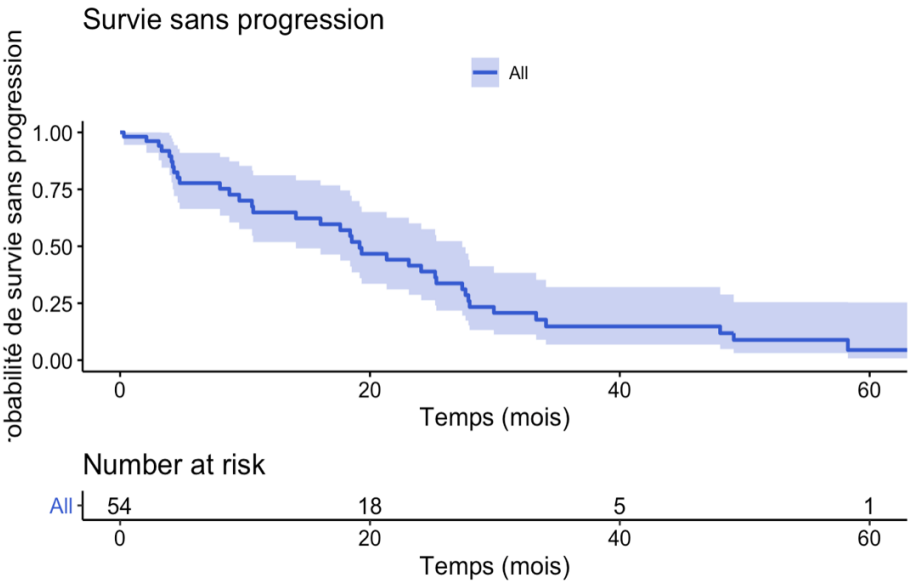


Figure 2 - Survie sans progression

La médiane de contrôle locorégional pour toute la cohorte est de 9 mois (Figure 3).

Les taux de contrôle locorégional à 12 mois et 24 mois sont respectivement de 35,5% $IC_{95\%}$ (22,9-54,9) et 20,7% $IC_{95\%}$ (10,8-39,5).

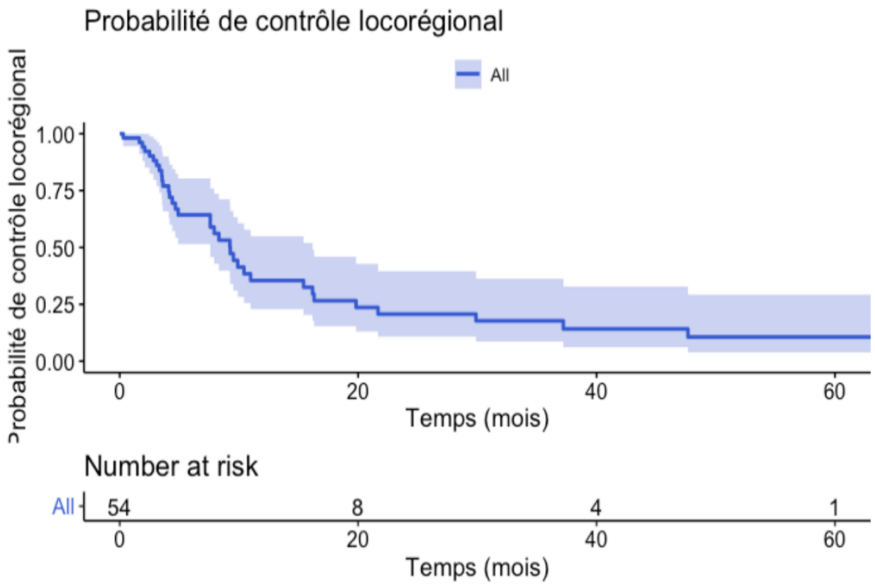


Figure 3 - Contrôle locorégional

Les taux de contrôle métastatique à 12 mois et 24 mois sont respectivement de 78,5% $IC_{95\%}$ (66,1-93,3) et 63,0% $IC_{95\%}$ (47,7-83,2).

En analyse univariée (tableau 4), l'état général altéré (PS-OMS 1 versus 0 p = 0,029 pour le CLR, PS-OMS 2 versus 0 p = 0,014 pour la SG), l'histologie de carcinome épidermoïde (p = 0,049 pour le CLR), et la réalisation d'une chirurgie avant la RS (p = 0,0361 pour la SSP) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostiques.

Tableau 4 - Analyse univariée des facteurs pronostiques de SSP, CLR, SG

Variable	Survie sans progression			Contrôle locorégional			Survie globale		
	HR	IC95%	p (LR-test)	HR	IC95%	p (LR-test)	HR	IC95%	p (LR-test)
Sexe									
M vs F	2,51	0,95-6,63	0,063	2,42	0,85-7,19	0,097	1,98	0,75-5,21	0,16
Age									
≥65 vs<65 ans	0,74	0,38-1,43	0,367	0,745	0,37-1,49	0,41	1,13	0,60- 2,13	0,7
OMS									
0	ref						ref		
1	2,42	0,92-6,39	0,0735	3,352	1,13-9,96	0,029	2,26	0,84- 6,10	0,108
2	3,22	0,75-13,91	0,12	2,41	0,41-13,22	0,336	5,55	1,41- 21,92	0,014
Tumeur primitive									
Localisation									
HP/L vs autre	1,28	0,49-3,37	0,607	1,747	0,67-4,56	0,25	1,69	0,73-3,89	0,22
NP vs autre	0,78	0,32-1,89	0,585	0,63	0,24-1,65	0,348	0,63	0,24-1,61	0,333
Histologie									
CE vs autre	1,98	0,96-4,10	0,0654	2,19	1,00-4,77	0,049	1,72	0,85- 3,49	0,13
Stade									
I/II vs III/IV	1,20	0,55-2,61	0,644	1,271	0,55-2,91	0,57	1,26	0,55- 2,87	0,58
Traitements initiaux									
RT1 dose totale ≥65 vs<65 Gy	0,82	0,40-1,70	0,596	0,80	0,37-1,70	0,56	0,61	0,30-1,23	0,17
Contrôle de la tumeur initiale									
≥18 vs<18 mois	0,73	0,37-1,42	0,349	0,76	0,38-1,53	0,442	1,07	0,56-2,06	0,836
Localisation SBRT									
HP/L vs autres	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3,56	0,45- 27,95	0,23
NP vs autres	1,02	0,42-2,48	0,955	1,10	0,45-2,69	0,831	0,91	0,35-3,30	0,84
Type de rechute									
Poursuite évolutive	ref								
Second cancer	0,56	0,19-1,63	0,29	1,04	0,36-3,02	0,94	1,10	0,37-3,33	0,86
Récidive	0,47	0,19-1,19	0,112	0,65	0,26-1,63	0,36	0,95	0,36-2,52	0,92
Objectif SBRT									
Palliatif vs curatif	0,77	0,36-1,64	0,493	0,99	0,44-2,21	0,98	0,69	0,32-1,47	0,33
Chirurgie préSBRT	2,73	1,10-5,10	0,0361	2,10	0,95-4,61	0,0659	1,18	0,54-2,62	0,674
Traitement concomitant	0,60	0,22-1,62	0,314	0,551	0,19-1,58	0,27	0,51	0,19-1,40	0,19
Délai entre les 2 irradiations									
≥34 vs<34 mois	0,77	0,40-1,49	0,437	0,75	0,37-1,49	0,406	1,23	0,65-2,34	0,53
SBRT dose totale									
30 Gy /5 fx	ref			ref			ref		
36 Gy / 6 fx	0,74	0,30-1,83	0,52	0,87	0,35-2,13	0,757	0,81	0,34-1,97	0,648
<30 Gy	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SBRT étalement									
≥10 vs<10 jours	0,64	0,33-1,24	0,186	0,70	0,35-1,39	0,315	0,75	0,40-1,43	0,39
GTV (cm3)									
≥13,0 vs<13,0	0,81	0,42-1,56	0,526	0,73	0,37-1,46	0,379	0,82	0,43-1,56	0,545
PTV (cm3)									
≥23,5 vs< 23,5	0,70	0,36-1,36	0,296	0,726	0,37-1,43	0,36	0,765	0,40-1,45	0,41
Toxicité tout grade	0,71	0,31-1,66	0,435	0,765	0,33- 1,78	0,53	0,495	0,24-1,04	0,064

Abréviations HP/L-hypopharynx-larynx, CE-carcinome épidermoïde, RT1-radiothérapie initiale, SBRT-radiothérapie stéréotaxique, NP-nasopharynx

Étude des toxicités

Au total

Au total, 41 (75,9%) patients ont présenté des toxicités au cours de leur suivi ; dont 22 (40,7%) de grade ≥3. Le décès de trois (5,6%) patients est considéré comme en lien avec la réirradiation, dont les causes et le délai de survenue après la fin du traitement sont : une nécrose muqueuse à 14,9 semaines et deux hémorragies cataclysmiques à 44,9 semaines et 301,1 semaines (tableau 7). Les données de toxicités sont détaillées dans le tableau 5.

Tableau 5 - Toxicités

	Overall (N=54)
Au total	
0	13 (24.1%)
1	41 (75.9%)
Toxicités aiguës G1/2	
0	23 (42.6%)
1	30 (55.6%)
Missing	1 (1.9%)
Toxicités aiguës G3	
0	42 (77.8%)
1	12 (22.2%)
Toxicités aiguës G4	
0	52 (96.3%)
1	2 (3.7%)
Toxicités aigues G5	
0	53 (98.1%)
1	1 (1.9%)
Toxicités tardives G1/2	
0	18 (33.3%)
1	16 (29.6%)
Missing	20 (37.0%)
Toxicités tardives G3	
0	26 (48.1%)
1	8 (14.8%)
Missing	20 (37.0%)
Toxicités tardives G4	
0	29 (53.7%)
1	5 (9.3%)
Missing	20 (37.0%)
Toxicités tardives G5	
0	32 (59.3%)
1	2 (3.7%)
Missing	20 (37.0%)

Abréviations G-grade

En analyse univariée (tableaux 6 et 7), l'intoxication éthylo-tabagique était associée à un risque plus élevé de toxicités au total (p = 0,012) et de toxicités de grade ≥ 3 (p = 0,002). Une dose totale de SBRT (p = 0,026) ainsi qu'un volume GTV (p = 0,01) plus élevés étaient associés à un surrisque de toxicités au total. La RS en regard du nasopharynx en revanche était associée à moins de toxicités (p = 0,04) que les autres localisations.

Tableau 6 - Analyse univariée des facteurs prédictifs de toxicités tout grade et de grade ≥3

Variable	Toxicités tout grade			Toxicités de grade ≥ 3		
	OR	IC95%	p (LR-test)	OR	IC	p (LR-test)
Sexe						
M vs F	1,06	0,19-6,03	0,947	2,31	0,42-12,67	0,314
Age						
≥65 vs<65 ans	0,49	0,14-1,75	0,273	0,53	0,17-1,64	0,266
OMS						
0	ref		0,331	ref		0,404
1	0,31	0,03-2-77		0,57	0,15-2,21	
2	0,15	0,01-2,23		0,21	0,21-2,52	
Comorbidités	0,14	0,02-1,3	0,043	0,61	0,19-1,92	0,397
Intoxication éthylo-tabagique	7,67	1,47-39,99	0,012	15	1,68-134,03	0,002
Séquelles des traitements antérieurs	1,41	0,93-5,13	0,601	1,64	0,54-5,02	0,383
Tumeur primitive						
Localisation						
HP/L vs autre	0,46	0,09-2,23	0,55	1,56	0,34-7,02	0,566
NP vs autre	0,81	0,18-3,64	0,78	0,10	0,012-0,89	0,04
Histologie						
CE vs autre	2,07	0,58-7,46	0,268	2,33	0,69-7,89	0,165
Stade						
III/IV vs I/II	3,07	0,58-16,31	0,186	1,54	0,4-5,88	0,522
Traitements initiaux						
Chimiothérapie						
Chirurgie	1,49	0,43-5,22	0,531	1,06	0,61-3,15	0,918
RT1 tumeur en place	0,54	0,15-1,94	0,348	1,09	0,35-3,39	0,881
RT1 dose totale	1,05	0,98-1,13	0,135	1,05	0,34-3,24	0,932
≥65 vs<65 Gy	1,6	0,37-6,92	0,529			
Traitements intermédiaires	1,22	0,28-5,28	0,786	1,67	0,49-5,69	0,415
Localisation SBRT						
HP/L vs autre	0,14	0,01-1,60	0,106	0,71	0,06-8,4	0,786
NP vs autre	0,80	0,18-3,34	0,78	0,26	0,05-1,32	0,10
Type de rechute			0,37			0,509
Poursuite évolutive	ref			ref		
Second cancer	4	0,17-6,26		3	0,4-22,71	
Récidive	1,04	0,29-55,45		1,59	0,27-9,35	
Objectif SBRT						
Palliatif vs curatif	3,87	0,45-33,58	0,159	2,02	0,53-7,72	0,3
Chirurgie préSBRT	0,55	0,13-2,23	0,407	0,4	0,1-1,7	0,198
Traitement concomitant	1,85	0,52-6,63	0,338	1,36	0,46-4,04	0,579
Délai entre les 2 irradiations						
≥34 vs<34 mois	1	0,28-3,52	1	1,52	0,5-4,64	0,458
SBRT dose totale			0,026			0,591
30 Gy /5 fx	ref					
<30 Gy	NE	NE		NE	NE	
36 Gy / 6 fx	7,5	1,48-38,03		2,28	0,41-12,58	
SBRT étalement						
≥10 vs<10 jours	0,74	0,21-2,59	0,637	2,11	0,70-6,34	0,181
GTV (cm3)						
≥13,0 vs<13,0	8,59	1,68-43,95	0,01	1,86	0,62-5,58	0,27
PTV (cm3)						
≥23,5 vs< 23,5	2,88	0,76-10,87	0,108	2,56	0,84-7,83	0,1

Abréviations HP/L-hypopharynx-larynx, NP-nasopharynx, CE-carcinome épidermoïde, RT1-radiothérapie initiale, SBRT-radiothérapie stéréotaxique

Tableau 7 - Analyse univariée des facteurs prédictifs de toxicités aigues et chroniques

Variable	Toxicités aigues			Toxicités chroniques		
	OR	IC95%	p (LR-test)	OR	IC95%	p (LR-test)
Sexe						
M vs F	0,47	0,09-2,6	0,37	1,8	0,3-10,64	0,518
Age						
≥65 vs<65 ans	0,87	0,29-2,63	0,801	0,38	0,09-1,6	0,182
OMS						
0	ref		0,29	ref		0,131
1	0,29	0,06-1,54		0,23	0,02-2,17	
2	0,33	0,03-3,51		0	0,-Inf	
Comorbidités	0,63	0,18-2,16	0,458	0,32	0,06-1,6	1,53
Intoxication éthylo-tabagique	3,68	0,39-16,01	0,064	7	1,2-40,83	0,022
Séquelles des traitements antérieurs	2,14	0,69-6,63	0,185	1,9	0,47-7,7	0,369
Tumeur primitive						
Localisation						
HP/L vs autre	1,07	0,23-5,04	0,93	0,92	0,13-6,38	0,93
NP vs autre	0,71	0,19-2,71	0,62	1,72	0,28-10,51	0,558
Histologie						
CE vs autre	2	0,63-6,35	0,239	1,02	0,24-4,21	0,983
Stade						
III/IV vs I/II	1,42	0,37-5,37	0,609	1,2	0,21-6,8	0,837
Traitements initiaux						
Chimiothérapie	1,49	0,5-4,48	0,474	1,14	0,28-4,59	0,851
Chirurgie	0,41	0,13-1,3	0,129	0,72	0,18-2,92	0,643
RT1 tumeur en place	2,09	0,6-6,49	0,2	1,9	0,47-7,7	0,396
RT1 dose totale						
≥65 vs<65 Gy	1,12	0,31-4,07	0,858	3,75	0,77-18,21	0,101
Traitements intermédiaires	1,2	0,34-4,24	0,776	1,67	0,34-8,07	0,519
Localisation SBRT						
HP/L vs autre	0,3	0,03-3,50	0,317	NE	NE	NE
NP vs autre	0,71	0,19-2,71	0,62	1,72	0,28-10,51	0,56
Type de rechute						
Poursuite évolutive	ref		0,04	ref		0,98
Second cancer	13,33	1,05-169,5		0,83	0,05-13,63	
Récidive	1,67	0,32-8,55		0,78	0,06-9,88	
Objectif SBRT						
Palliatif vs curatif	3,56	0,69-18,48	0,1	1,33	0,27-6,61	0,723
Chirurgie préSBRT	0,56	0,15-2,03	0,375	0,24	0,04-1,54	0,119
Traitement concomitant	1,17	0,39-3,49	0,78	4,44	0,94-21	0,047
Délai entre les 2 irradiations						
≥35 vs<35 mois	2,23	0,77-7,67	0,124	2,25	0,52-9,77	0,271
SBRT dose totale						
30 Gy /5 fx	ref		0,309			
<30 Gy	1,67	0,07-37,37		NE	NE	NE
36 Gy / 6 fx	3,22	0,68-15,35		NE	NE	NE
SBRT étalement						
≥10 vs<10 jours	0,40	0,13-1,23	0,10	2,13	0,52-8,76	0,29
GTV (cm3)						
≥13,0 vs<13,0	2,21	0,72-6,75	0,161	3,66	0,84-15,91	0,08
PTV (cm3)						
≥23,5 vs< 23,5	1,17	0,39-3,49	0,78	5,42	1,14-25,83	0,024

Aigues

Trente-trois (61,1%) patients ont présenté une toxicité aiguë. On recense 15 (30,0%) patients ayant présenté une toxicité aiguë de grade ≥3.

Aucun facteur n'était associé à un surrisque de toxicité aiguë statistiquement significatif en analyse univariée hormis la réirradiation d'un second cancer (versus poursuite évolutive, p= 0,04) (tableau 7).

Tardives

La toxicité tardive était évaluable chez 34 patients. Vingt-et-un patients ont développé une toxicité tardive dont 15 (27,8%) une toxicité tardive de grade ≥3.

Les toxicités de grade 1 et 2 les plus communes étaient par ordre de fréquence : douleurs (chez 21% des patients évaluables), fibrose cutanée, dysphagie, hypo/hypersialie (chez respectivement 9% des patients évaluables).

On compte au total 11 toxicités de grade 3 survenues chez 8 patients. Il s'agit par ordre de fréquence de : douleurs (15%), dysphagie (9%), nécrose muqueuse (9%) et nécrose cérébrale (3%).

On rapporte 5 (9,3%) toxicités tardives de grade 4 : un AVC sylvien gauche sur sténose carotidienne, une hémorragie sur tumeur de base de langue, une cécité sur neuropathie optique post-radique, une fistule du cavum avec bulles autour de l'odontoïde compliquée de spondylodiscite C1-C2 ; survenue entre 21,4 et 77 semaines de la fin de la réirradiation (tableau 8).

En analyse univariée (tableau 7), le risque de toxicité tardive était plus élevé en cas d'intoxication éthylo-tabagique (p = 0,022), d'utilisation d'un traitement concomitant (p = 0,047), et si le PTV était de plus 23.5 cc (p = 0,024).

Tableau 8 - Détails des toxicités de grades 4 et 5

Age/sexe	Localisation	Dose RT initiale (Gy)	Délai (mois) RT initiale/SBRT	Dose SBRT (Gy) / fractions	GTV (cm3)/ PTV (cm3)	Toxicité/grade	Délai (semaines) toxicité
65/M	CB	70	227	36/6	12,0/18,9	Nécrose muqueuse / 4	21,4
69/M	OP	65	101	36/6	8,7/18,8	Hémorragie tumorale / 4	29,7
62/M	NP	75	160	36/6	36,6/42,8	Fistule cavum / 4	63,9
66/M	SPN	60	88	36/6	17,7/27,9	Cécité sur NOPR / 4	70,9
69/M	OP	54	28	24/6	12,9/26,6	AVC sur sténose carotidienne / 4	77
65/M	SPN	70	3	36/6	2,1/4,4	Cécité / 4	NR
50/M	OP	NR	36	36/6	22,5/42,7	Nécrose muqueuse / 5	14,9
69/M	OP	65	101	36/6	8,7/18,8	Hémorragie tumorale / 5	49,9
57/M	CB	70	31	36/6	43,3/70,1	Hémoptysie / 5	301,4

Abréviations CB-Cavité Buccale, OP-oropharynx, NP-nasopharynx, SPN-sinus paranasaux, RT-radiothérapie, SBRT-radiothérapie stéréotaxique, NOPR-neuropathie optique post radique

DISCUSSION

La prise en charge des récidives locorégionales des tumeurs de la tête et du cou est difficile et non consensuelle. Le traitement standard est la chirurgie de sauvetage mais celle-ci ne peut être réalisée que dans moins de 40% des cas (10,20). Les résultats oncologiques sont difficilement comparables mais restent modestes avec un fort taux de complications (6,21–23). Malgré les avancées des traitements systémiques avec notamment l'arrivée de l'immunothérapie, les taux de contrôle de la maladie restent faibles quelle que soit la molécule ou le protocole administré (7,8,24).

La réirradiation semble avoir une place de choix dans cette situation oncologique. Des études de faisabilité ont été proposées avec des résultats encourageants. Chez des patients présentant un carcinome épidermoïde non opérable en territoire irradié, deux essais du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) de phase II multicentriques ont été menés (25,26). Le RTOG 96-10 proposait un schéma d'irradiation bifractionnée à la dose de 60 Gy sur 7 semaines associé à de l'hydroxyurée et du 5-Fluorouracile (5FU). Les survies globales à 2 et 5 ans était respectivement de 15% et 4% et les toxicités de grade 4 de 18% avec 8% de décès iatrogènes. Le RTOG 99-11 proposait le même schéma de radiothérapie mais avec du cisplatine et paclitaxel en concomitant. La survie globale à 2 ans était meilleure à 28% et les taux de toxicités similaires (34% de grade 3/4 et 8% de grade 5). Les auteurs concluaient que pour des patients sélectionnés, ces techniques permettraient d'allonger la médiane de survie et la survie à un an comparées aux traitements systémiques rapportés dans la littérature. Le Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou (GORTEC) a également mené plus récemment une phase II multicentrique (27), actuellement en attente de publication. La radiothérapie était également délivrée sur un mode bifractionné à la dose de 66 Gy sur 5,5 semaines associée à du cétuximab concomitant. La survie globale à 2 ans était de 22% ; les toxicités tardives étaient relativement rares avec 2 toxicités de grade 4 et 1 décès iatrogène par rupture carotidienne. En situation postopératoire, F. Janot et al. ont publié un essai de phase III sur 130 patients qui atteste du bénéfice de la radiochimiothérapie postopératoire (60 Gy sur 11 semaines avec hydroxyurée et 5FU concomitant, schéma Vokes (28)) comparé à une surveillance simple après une chirurgie macroscopiquement complète (R0 ou R1) (21). Les auteurs ont pu mettre en évidence un bénéfice en contrôle locorégional (HR = 2,73 $IC_{95\%}$[1,13-2,50], p<0,01) et en survie sans progression (HR = 1,68 $IC_{95\%}$[1,66-4,51] p=0,0001) mais pas en survie globale (p=0,50). Les toxicités de grade 3/4 étaient toutefois importantes avec 28% de toxicité aigues, 28% de toxicité à 12 mois, 38% à 24 mois, et 2 décès iatrogènes. Au final, il semble plus licite de réserver ce traitement aux patients présentant des facteurs histologiques de mauvais pronostiques (marges R1, engainements périnerveux, invasion lymphovasculaire, effraction extracapsulaire). Dans cette population, les équipes de De Crevoisier et al. et de Kasperts et al. ont chacune publié un essai prospectif avec de bons résultats de survie et des toxicités similaires (29,30). Une revue de la littérature rapporte finalement des taux de contrôle local (21 à 100 %), de survie globale à 2 ans (24 à 81 %) et de mucite et/ou dysphagie sévères (11 à 52 %) ; résultats assez variables mais qui semblent en faveur de la réirradiation postopératoire avec des techniques hautement conformationnelles, à une dose de plus de 50 Gy, chez des patients atteints de cancer à haut risque de récidive (31).

Différentes techniques de radiothérapie, y compris la curiethérapie (32–37) et la RCMI (11,38–40), ont été utilisées pour obtenir un traitement plus conformationnel et mieux toléré.

Chez des patients dont l'espérance de vie est faible, présentant des tumeurs ayant échappé à une première irradiation et donc potentiellement radiorésistantes (41,42), au voisinage d'organes critiques ayant déjà reçu des doses d'irradiation non négligeables, la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques est très vite apparue comme une technique séduisante. Des études rétrospectives et prospectives ont permis d'estimer sa faisabilité avec des résultats prometteurs (43–57). Dans un essai de phase II multicentrique, Lartigau et al. ont étudié l'association d'une radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques à la dose de 36 Gy en 6 fractions et du cétuximab (54). A 3 mois, ils observent un taux de réponse objectif de 58.4% ($IC_{95\%}$[43,2–72,4]) et de contrôle tumoral de 91.7% ($IC_{95\%}$80,0–97,7]). La médiane de survie sans progression était de 7,1 mois ($IC_{95\%}$5,5–8,9]) et la survie globale à 1 an de 47.5% ($IC_{95\%}$[30,8–62,4]). Ils rapportent des toxicités de grade ≥ 3 chez 18/56 patients mais seulement 3,6% de toxicité sévères tardives et un seul décès iatrogène par hémorragie/dénutrition. Pareillement, Vargo et al. ont mené une étude de phase II multicentrique qui proposait une SBRT à la dose de 40 à 44 Gy en 5 fractions avec du cétuximab concomitant (55). Les résultats sont comparables avec à 1 an une SSP locorégionale de 37% ($IC_{95\%}$[23-53]), une SSP de 33% ($IC_{95\%}$[20-49]), un SG de 40% ($IC_{95\%}$[26-54]) et une SG médiane de 10 mois ($IC_{95\%}$[7-16]). Les toxicités sévères rapportées sont également relativement faibles avec 6% de toxicités aigues de grade 3, 6% de toxicités tardives de grade 3, aucune toxicité de grade 4 et un seul décès iatrogène par rupture carotidienne. Dans notre étude, les résultats de contrôle locorégional, de survie sans progression et du survie globale semblent similaires avec une tendance à une plus longue SSP. En revanche, on rapporte des taux de toxicités plus élevés que dans ces études prospectives. Ceci peut s'expliquer par une difficulté à évaluer l'imputabilité de la réirradiation dans la survenue de toxicités à distance dans le cadre d'événements pouvant être en lien avec l'évolution naturelle de la maladie.

Les facteurs de meilleurs pronostiques retrouvés dans la littérature en cas de réirradiation de tumeurs de la tête et du cou sont : la réalisation préalable d'une chirurgie (38), l'histologie différente du carcinome épidermoïde (38), la taille tumorale (58), un délai de plus de 2 ans entre les irradiations (25,40), un contrôle tumoral initial (versus une réirradiation dans un contexte de poursuite évolutive) (25), une dose de réirradiation de plus de 58 Gy en normofractionné (10) ou de 35-45 Gy en 5 fractions versus 30 Gy (16), l'utilisation de cisplatine/paclitaxel plutôt que d'hydroxyurée/5-fluoro-uracile (26), les localisations nasopharyngées ou ganglionnaires latérocervicales (38,59). Les facteurs de risques de toxicités sévères rapportés sont quant à eux : la dose de réirradiation, l'utilisation du cisplatine/paclitaxel plutôt que d'hydroxyurée/5FU (25,26), l'association d'une chimiothérapie concomitante (38), un volume d'irradiation de plus de 50 ml (38).

Dans notre étude, peu de facteurs sont associés de manière significative à un meilleur pronostic hormis le PS-OMS 0, l'histologie non carcinome épidermoïde, et l'absence d'une chirurgie avant la SBRT. En revanche, l'intoxication éthylo-tabagique, la localisation (nasopharynx versus autres), la dose (36Gy vs 30Gy), les volumes GTV ($\geq$13cc) et de PTV ($\geq$23,5cc) ainsi que l'administration d'un traitement concomitant sont des facteurs significatifs de surrisque de toxicités. Leur impact sur la survie n'étant pas démontré dans notre expérience, le recours à une réirradiation en conditions stéréotaxiques chez ces patients sera davantage discuté à l'avenir, au profit d'une irradiation avec RCMI normofractionnée par exemple. Du fait de résultats hétérogènes dans la littérature, la place de la RS reste à définir

dans d'autres essais prospectifs, notamment en comparaison avec des techniques modernes de RCMI.

En conclusion, la réirradiation des tumeurs de la tête et du cou en conditions stéréotaxiques est une technique faisable permettant des résultats oncologiques intéressants mais toutefois modestes, associée à un taux de toxicités sévères importants. Du fait de cette expérience, son recours sera à l'avenir limité dans notre centre à des patients très sélectionnés, au profit notamment de nouvelles techniques d'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité.

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa_Cancers_en_France_2017.pdf.
2. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. mai 2010;21 Suppl 5:v184-186.
3. Biau J, Moreau J, Blanchard P, Thariat J, Miroir J, Lapeyre M. [Reirradiation for head and neck squamous cell carcinoma: Indications and results]. Cancer Radiother. oct 2019;23(6-7):559-64.
4. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. juill 2009;92(1):4-14.
5. Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, et al. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. mai 2019;137:84-91.
6. Hamoir M, Schmitz S, Suarez C, Strojan P, Hutcheson KA, Rodrigo JP, et al. The Current Role of Salvage Surgery in Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancers. août 2018;10(8):267.
7. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 11 sept 2008;359(11):1116-27.
8. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 10 nov 2016;375(19):1856-67.
9. Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, Maddalo M, Giacomelli I, Tornari E, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. Oral Oncol. 2019;98:35-47.
10. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1 févr 2006;64(2):382-91.
11. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 févr 2009;73(2):399-409.
12. Choe KS, Haraf DJ, Solanki A, Cohen EEW, Seiwert TY, Stenson KM, et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. Cancer. 15 oct 2011;117(20):4671-8.
13. Kinj R, Bénézery K, Florescu C, Gery B, Habrand JL, Thariat J. Réirradiation des tumeurs de la tête et du cou : volumes cibles, évolutions techniques et perspectives. Cancer/Radiothérapie. 1 avr 2018;22(2):171-9.
14. Ho JC, Phan J. Reirradiation of head and neck cancer using modern highly conformal techniques. Head Neck. 2018;40(9):2078-93.
15. Román A A, Jodar C, Perez-Rozos A, Lupiañez-Perez Y, Medina JA, Gomez-Millan J. The role of stereotactic body radiotherapy in reirradiation of head and neck cancer recurrence. Crit Rev Oncol Hematol. févr 2018;122:194-201.
16. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, Caudell J, Clump DA, Yorke E, et al. Head and Neck

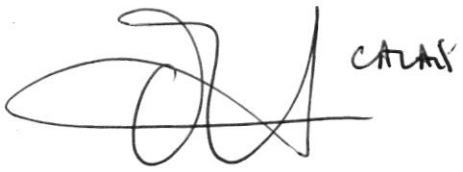
Tumor Control Probability: Radiation Dose-Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 31 janv 2018;
17. Baliga S, Kabarriti R, Ohri N, Haynes-Lewis H, Yaparpalvi R, Kalnicki S, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent head and neck cancer: A critical review. Head Neck. 2017;39(3):595-601.
18. Strom T, Wishka C, Caudell JJ. Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Unresectable Head and Neck Cancers. Cancer Control. janv 2016;23(1):6-11.
19. Lee J, Kim WC, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Reirradiation using stereotactic body radiotherapy in the management of recurrent or second primary head and neck cancer: A meta-analysis and systematic review. Oral Oncol. 6 mai 2020;107:104757.
20. Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen APW. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. Head & Neck. 2003;25(11):953-9.
21. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun R-J, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. J Clin Oncol. 1 déc 2008;26(34):5518-23.
22. Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival. Head Neck. févr 2010;32(2):139-47.
23. Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngoscope. mars 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
24. Zenda S, Ota Y, Kiyota N, Okano S, Fujii M, Kitamura M, et al. A Multicenter Phase II Trial of Docetaxel, Cisplatin, and Cetuximab (TPEx) Followed by Cetuximab and Concurrent Radiotherapy for Patients With Local Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CSPOR HN01: ECRIPS Study). Front Oncol [Internet]. 22 janv 2019
25. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 déc 2001;51(5):1299-304.
26. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, et al. RTOG 99-11 : Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. J Clin Oncol. 20 oct 2007;25(30):4800-5.
27. Hyperfractionated reirradiation with cetuximab for recurrent head and neck cancer: The GORTEC 2008-01 multicentric phase II study. | Journal of Clinical Oncology [Internet].
28. Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL, Mick R, Awan AM, Moran WJ, et al. Hydroxyurea, fluorouracil, and concomitant radiotherapy in poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study. J Clin Oncol. juin 1989;7(6):761-8.
29. De Crevoisier R, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Janot F, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. Cancer. 1 juin 2001;91(11):2071-6.
30. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, de Bree R, Doornaert P, Langendijk JA. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. Cancer. 1 avr 2006;106(7):1536-47.
31. Merlotti A, Mazzola R, Alterio D, Alongi F, Bacigalupo A, Bonomo P, et al. What is the role of postoperative re-irradiation in recurrent and second primary squamous cell cancer of

head and neck? A literature review according to PICO criteria. Crit Rev Oncol Hematol. mars 2017;111:20-30.
32. Mazeron J-J, Langlois D, Glaubiger D, Huart J, Martin M, Raynal M, et al. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using iridium 192 wire implants: 5-Year results of 70 cases. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1 juill 1987;13(7):957-62.
33. Levendag PC, Meeuwis CA, Visser AG. Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy. Radiotherapy and Oncology. 1 janv 1992;23(1):6-15.
34. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1 août 2001;50(5):1190-8.
35. Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, Chen Y-J, Londrc A, Nixon V. Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1 oct 2001;51(2):354-62.
36. Hepel JT, Syed AMN, Puthawala A, Sharma A, Frankel P. Salvage high-dose-rate (HDR) brachytherapy for recurrent head-and-neck cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1 août 2005;62(5):1444-50.
37. Miroir J, Biau J, Saroul N, Moreira J-F, Russier M, Lapeyre M. Brachytherapy after salvage surgery in cases with large isolated cervical recurrence of squamous cell carcinoma in the previously irradiated neck. Head & Neck. 2016;38(9):E2490-4.
38. Takiar V, Garden AS, Ma D, Morrison WH, Edson M, Zafereo ME, et al. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Intensity Modulated Radiation Therapy: Outcomes and Analyses. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 15 juill 2016;95(4):1117-31.
39. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, Zakem SJ, Awan MJ, Dunlap NE, et al. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1 mars 2018;100(3):606-17.
40. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1 mars 2018;100(3):586-94.
41. Weichselbaum RR, Beckett MA, Vijayakumar S, Ahmed-Swan S, Dritschilo A, Schwartz JL, et al. Radioresistant tumor cell lines derived from head and neck radiation failures. Head Neck. août 1989;11(4):343-8.
42. Grénman R, Carey TE, McClatchey KD, Wagner JG, Pekkola-Heino K, Schwartz DR, et al. In vitro radiation resistance among cell lines established from patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 1 juin 1991;67(11):2741-7.
43. Siddiqui F, Patel M, Khan M, McLean S, Dragovic J, Jin J-Y, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 juill 2009;74(4):1047-53.
44. Roh K-W, Jang J-S, Kim M-S, Sun D-I, Kim B-S, Jung S-L, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 août 2009;74(5):1348-55.
45. Rwigema J-C, Heron DE, Ferris RL, Gibson M, Quinn A, Yang Y, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience. Am J Clin

Oncol. juin 2010;33(3):286-93.
46. Unger KR, Lominska CE, Deeken JF, Davidson BJ, Newkirk KA, Gagnon GJ, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for reirradiation of head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 août 2010;77(5):1411-9.
47. Heron DE, Rwigema J-CM, Gibson MK, Burton SA, Quinn AE, Ferris RL. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. Am J Clin Oncol. avr 2011;34(2):165-72.
48. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, Doğan A, Yildiz F, Zorlu F, et al. Salvage reirradiaton with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 sept 2011;81(1):104-9.
49. Kodani N, Yamazaki H, Tsubokura T, Shiomi H, Kobayashi K, Nishimura T, et al. Stereotactic body radiation therapy for head and neck tumor: disease control and morbidity outcomes. J Radiat Res. 2011;52(1):24-31.
50. Iwata H, Tatewaki K, Inoue M, Yokota N, Sato K, Shibamoto Y. Salvage stereotactic reirradiation using the CyberKnife for the local recurrence of nasal or paranasal carcinoma. Radiother Oncol. sept 2012;104(3):355-60.
51. Shikama N, Kumazaki Y, Tsukamoto N, Ebara T, Makino S, Abe T, et al. Validation of nomogram-based prediction of survival probability after salvage re-irradiation of head and neck cancer. Jpn J Clin Oncol. févr 2013;43(2):154-60.
52. Bonomo P, Cipressi S, Iermano C, Bonucci I, Masi L, Doro R, et al. Salvage stereotactic re-irradiation with CyberKnife for locally recurrent head and neck cancer: a single center experience. Tumori. juin 2014;100(3):278-83.
53. Ling DC, Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Yau W-YW, et al. Risk of Severe Toxicity According to Site of Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy for Recurrent Head and Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 01 2016;95(3):973-80.
54. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, Graff P, Coche-Dequeant B, Benezery K, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. Radiother Oncol. nov 2013;109(2):281-5.
55. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Davis KS, Duvvuri U, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mars 2015;91(3):480-8.
56. Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M, Andrade RS, Deeb EL, Burton S, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 déc 2009;75(5):1493-500.
57. Comet B, Kramar A, Faivre-Pierret M, Dewas S, Coche-Dequeant B, Degardin M, et al. Salvage stereotactic reirradiation with or without cetuximab for locally recurrent head-and-neck cancer: a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 sept 2012;84(1):203-9.
58. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. J Clin Oncol. nov 1998;16(11):3556-62.
59. Bots WTC, Bosch S van den, Zwijnenburg EM, Dijkema T, Broek GB van den, Weijs WLJ, et al. Reirradiation of head and neck cancer: Long-term disease control and toxicity. Head & Neck. 2017;39(6):1122-30.

Vu, le Directeur de Thèse le 20/10/2020.

Avis Favorable.



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

BAKKAR Sofia
36 pages – 8 tableaux – 3 figures

Résumé : Réirradiation en conditions stéréotaxiques des récidives des cancers de la tête et du cou. Une étude rétrospective monocentrique de 54 cas

Objectif : Les récidives locorégionales des tumeurs de la tête et du cou sont un vrai challenge thérapeutique. La réirradiation hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RS) est une technique séduisante de par sa précision et sa conformalité. Nous rapportons notre expérience de RS chez des patients atteints d'une récidive ou d'un second cancer de la tête et du cou en territoire irradié.
Matériel et méthodes : Tous les patients consécutifs présentant une tumeur de la tête et du cou réirradiés au Cyberknife dans notre établissement ont été rétrospectivement analysés. Le schéma d'irradiation le plus proposé était de 36 Gy en 6 fractions. Les critères de jugement étaient le contrôle locorégional (CLR), la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et les toxicités.
Résultats : De 2010 à 2018, 54 patients ont été traités pour des récidives de l'oropharynx (33,3%), du nasopharynx (20,4%), des sinus para-nasaux (22,2%), de la cavité buccale (11,1%), des ganglions latérocervicaux (5,6%), de l'hypopharynx/larynx (5,6%) et des glandes salivaires (1,9%). Douze (22,2%) patients avaient eu une résection chirurgicale au préalable. Le délai médian entre la radiothérapie initiale et la RS était de 34 mois (3-480 mois). Le Planning Target Volume (PTV) médian était de 23,5cc. Les taux respectifs à 1 an de CLR, SSP et SG étaient de 35,5%, 64,8% et 59,7%. La médiane de SG était de 19 mois. On rapporte 40,7% de toxicité grade $\geqslant$ 3, dont 3 décès iatrogènes. En analyse univariée, l'état général altéré, l'histologie de type carcinome épidermoïde et la résection chirurgicale étaient respectivement associés à un CLR et une SG, un CLR et une SSP significativement moins bons ; l'intoxication éthylo-tabagique, la localisation (non nasopharynx), la dose (36Gy versus 30Gy), le Gross Target Volume (GTV≥13cc), le PTV (≥23,5cc), et l'administration d'un traitement concomitant étaient associés significativement à davantage de toxicités.
Conclusion : La RS permet des résultats oncologiques intéressants mais est associée à un taux de toxicités sévères important. Son recours sera à l'avenir limité dans notre centre à des patients très sélectionnés.

Mots clés : Cancer de la tête et cou * Récidive * Réirradiation * Radiothérapie stéréotaxique

Jury :

Président du jury :	Professeur Isabelle Barillot
Directeur de thèse :	*Professeur Gilles Calais*
Membres du jury :	Professeur Sylvain Morinière
	Professeur Jean-Philippe Cottier
	Docteur Sophie Chapet

Date de soutenance : 17 Novembre 2020