

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2023

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2023

Par Aziliz DRESZER

Née le 19 décembre 1999 à Lille - France

Efficacité de la curiethérapie
dans le traitement des tumeurs primitives de la langue :
Etude rétrospective sur la survie sans récurrence locale

*Brachytherapy efficacy
in the treatment of primitive tongue carcinomas:
Retrospective study of local recurrence-free survival*

JURY

Président : Madame le Professeur Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Membre invité : Monsieur le Docteur Xavier LIEM

Président de l'Université	: Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université	: M-D. SAVINA
Doyen UFR3S	: Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S	: G. PIERSON
Doyen de la Faculté d'Odontologie – UFR3S	: Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services	: M. DROPSIT
Responsable de la Scolarité	: G. DUPONT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
C. DELFOSSE	Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Responsable du département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

T. BECAVIN	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, OdontologieLégale.
P. BOITELLE	Responsable du département de Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
C. LEFEVRE	Prothèses
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Responsable du département d'Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Table of contents

Table of abbreviations.....	6
Résumé.....	7
Abstract.....	8
Introduction	9
1. Context.....	10
1.1. General information on tongue cancer.....	10
1.1.1 Epidemiology and risk factors	10
1.1.2 Oncology	11
1.1.2.1 Anatomopathology	11
1.1.2.2 TNM Classification and tumor stage	14
1.2. General information on brachytherapy	15
1.2.1 Principles of brachytherapy	15
1.2.2 Indication and contraindication of brachytherapy	15
1.2.3 Practical realization and implantation technic.....	16
1.2.4 Volumes and dosimetry	17
1.2.5 Brachytherapy toxicities.....	18
1.2.6 Role of the dental surgeon.....	18
2. Objectives.....	19
3. Materials and Methods.....	20
3.1. Study design	20
3.2. Study objectives	20
3.3. Study endpoints	20
3.4. Population	21
3.5. Consent aspects	21
3.6. Data collection	22
3.7. Statistical analysis	23
4. Results	24
4.1. Descriptive results.....	24
4.1.1 Flow chart.....	24
4.1.2 Patient characteristics.....	25
4.1.3 Tumor characteristics.....	26
4.1.4 Treatment characteristics	27
4.1.4.1 Brachytherapy	27

4.1.4.2 Surgery	28
4.1.4.3 External Radiotherapy.....	29
4.1.5 Brachytherapy toxicities.....	30
4.1.5.1 Toxicities characteristics	30
4.1.5.2 Factors associated to any type of toxicity.....	32
4.2. Efficacy evaluation	33
4.2.1 Retrospective follow-up.....	33
4.2.2 Local recurrence-free survival.....	34
4.2.3 Prognostics factors associated to local recurrence-free survival	36
4.2.4 Cumulative incidence of local recurrence.....	38
4.2.5 Event-free survival	39
4.2.6 Regional recurrence-free survival	41
4.2.7 Metastatic recurrence-free survival.....	42
4.2.8 Overall survival.....	43
5. Discussion.....	45
5.1. Curiethérapie exclusive.....	45
5.2. Autres traitements.....	49
5.3. Facteurs pronostiques.....	52
5.4. Complications	52
5.5. Limites de l'étude	54
6. Conclusion de l'étude.....	54
Conclusion générale.....	55
References.....	56
Appendix	62
List of tables	63
List of figures	64

Table of abbreviations

AJCC: American joint committee on cancer
ALARA: as low as reasonably achievable
BD : bas débit
BT: brachytherapy
CI: confident interval
CTCAE: common terminology criteria for adverse events
CTV: clinical target volume
DP : débit pulse
EBRT: external beam radiotherapy
EFS: event free survival
GDPR: general data protection regulation
GTV: gross tumor volume
Gy: Gray
HD: haut débit
HDR: high-dose-rate
HPV: human papilloma virus
HR: hazard ratio
Ir¹⁹²: iridium 192
LDR: low-dosa-rate
LRFS: local recurrence-free survival
MD: missing data
MRFS: metastatic recurrence-free survival
MRI: magnetic resonance imaging
N+ : positive node
Nb: number
OR: odds ratio
ORN: osteoradionecrosis
OS: overall survival
PDR: pulsed-dose-rate
PTV: planning target volume
REDCap: research electronic data capture
Ref: reference
RRFS : regional recurrence-free survival
SD: standard deviation
SG : survie globale
SFRO: French society of oncologic radiotherapy
SSRL : survie sans récurrence locale
SSRR : survie sans récurrence régionale
TNM : tumor, node, metastasis
UICC: union for international cancer control
WHO: world health organisation

Résumé

Introduction : La curiethérapie interstitielle (ou « interstitial brachytherapy » en anglais) est une technique d'irradiation faisant partie de l'arsenal thérapeutique proposé dans le traitement des tumeurs de la cavité buccale (en complément ou en alternative de la chirurgie, la radiothérapie et la radiochimiothérapie). En particulier, elle consiste en l'une des indications de choix dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la langue au stade précoce.

Objectifs : L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la curiethérapie dans le traitement des tumeurs primitives de la langue de stade précoce. Principalement, la survie sans récurrence locale et les facteurs pronostiques significatifs de cette survie ont été étudiés. Parallèlement, la survie sans récurrence régionale et sans récurrence métastatique, la survie globale et les complications de la curiethérapie interstitielle ont été analysés.

Population étudiée et méthode : Cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée au Centre Oscar Lambret de Lille, a été réalisée en 2023 et porte sur une cohorte de patients traités entre janvier 2010 et décembre 2020. 55 patients présentant un carcinome épidermoïde primitif de la langue au stade T1N0 ou T2N0, traités par curiethérapie interstitielle de bas débit, débit pulsé ou haut débit, avec ou sans curage ganglionnaire cervical de principe ont été inclus dans l'étude. Le suivi médian est de 6 ans pour l'ensemble des patients, et de 4,5 ans pour les patients en vie à la date du dernier suivi.

Résultats : La survie sans récurrence locale à 1 an, 3 ans et 5 ans était de respectivement 90,9%, 62,9% et 49,4% [CI 95%]. L'incidence cumulée de la récurrence locale à 1 an, 3 ans et 5 ans était de respectivement 1,8%, 10,2% et 12,3% [CI 95%]. La survie sans récurrence régionale à 1 an, 3 ans et 5 ans était de respectivement 87,3%, 57,2% et 46,0% [CI 95%]. Au total, un patient a eu une rechute métastatique et est décédé. La survie globale à 1 an, 3 ans et 5 ans était de respectivement 90,9%, 71,2% et 53,4% [CI 95%]. Le taux de complications était de 25,5% pour le grade 3 et de 29,1% pour le grade 2. L'âge à la date du diagnostic, la consommation tabagique et le stade tumoral se sont avérés être des facteurs pronostiques significatifs ($p < 0,05$) de la survie sans récurrence locale.

Conclusion : La curiethérapie interstitielle est un traitement efficace pour les tumeurs primitives de la langue de stade précoce. En termes de survie sans récurrence locale, la chirurgie reste le gold standard avec un meilleur contrôle local obtenu à 5 ans. Cependant, la curiethérapie présente des avantages : la préservation de l'anatomie et des fonctions orales ainsi qu'une meilleure qualité de vie.

Abstract

Introduction: Interstitial brachytherapy is an irradiation technique that is part of the therapeutic arsenal proposed for the treatment of oral cavity tumors (as a complement or an alternative to surgery, radiotherapy, and radiation chemotherapy). In particular, it consists of one of the choice indications in the treatment of early squamous cell carcinomas of the tongue.

Objectives: The aim of this study is to evaluate the efficacy of brachytherapy in the treatment of early stage tongue tumors. Mainly, survival without local recurrence and significant prognostic factors of this survival were studied. At the same time, survival without regional and metastatic recurrence, overall survival and interstitial brachytherapy complications were analyzed.

Patients and methods: This observational, retrospective, and monocentric study, carried out at the Oscar Lambret Centre of Lille, was performed in 2023 on a cohort of patients treated between January 2010 and December 2020. 55 patients with T1N0 or T2N0 primitive squamous cell carcinomas of the tongue, treated by interstitial low-dose-rate, pulsed-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy, with or without neck dissection were included in the study. The median follow-up time was 6 years in the entire population and 4,5 years for alive patients only.

Results: Local recurrence-free survival (LRFS) was at 1-year, 3-years and 5-years follow-up, respectively, 90,9%, 62,9% and 49,4% [CI 95%]. The cumulative incidence of local recurrence was at 1year, 3-years and 5-years follow-up, respectively, 1,8%, 10,2% and 12,3% [CI 95%]. Regional recurrence-free survival was at 1-year, 3-years and 5-years follow-up, respectively, 87,3%, 57,2% and 46,0% [CI 95%]. Overall, one patient had lung metastatic recurrence and died. Overall survival (OS) was at 1-year, 3-years and 5-years follow-up, respectively, 90,9%, 71,2% and 53,4% [CI 95%]. Complication rate was 25,5% for grade 3 and 29,1% for grade 2. Age at diagnosis, smoking and tumor stage were found to be significant prognostic factors ($p < 0.05$) for survival without local recurrence.

Conclusion: Brachytherapy is an effective treatment for early primitive tongue carcinoma. In terms of local recurrence-free survival, surgery remains the gold standard with a better local control obtained at 5 years. However, brachytherapy has advantages: preservation of oral anatomy and functions as well as a better quality of life.

Introduction

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures représentent la cinquième incidence de cancer dans le monde. Ces cancers, fréquemment localisés au niveau de la cavité buccale et de l'oropharynx, sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes (1-3).

La cavité buccale et l'oropharynx sont des sites anatomiques complexes intervenant dans les fonctions essentielles à la vie telles que la ventilation, la déglutition et la phonation. Ceci explique les difficultés de traitement des cancers de la cavité buccale et l'importance de la conservation ou du rétablissement de ces fonctions.

Depuis la découverte des rayonnements ionisants par Roentgen en 1895 et l'isolement du radium par Pierre et Marie Curie¹ en 1898, la radiothérapie n'a eu de cesse de se développer. Les constatations de brûlures involontaires provoquées par les sels radioactifs ont conduit, en 1901, à l'utilisation du radium par Henri Danlos² dans le traitement de pathologies dermatologiques. L'action des rayons du radium dans le traitement des tumeurs a été reconnue en 1905 : la curiethérapie est née (4,5).

La curiethérapie est une technique d'irradiation permettant de conserver l'anatomie et la fonctionnalité des tissus. Elle trouve son indication dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx et notamment dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la langue (6).

Cependant, l'utilisation de la curiethérapie diminue depuis les années 2000, notamment par le développement de nouvelles techniques d'irradiation améliorant la prise en charge des patients. Par ailleurs, la curiethérapie est peu diffusée auprès des spécialistes d'organes tels que les chirurgiens-dentistes, oto-rhino-laryngologiste et gynécologues (7,8).

L'intérêt de ce travail est d'évaluer l'efficacité de la curiethérapie dans le traitement des cancers de la langue et de discuter de sa place au sein des thérapeutiques oncologiques.

¹ Pierre Curie (1859-1906) et Marie Curie (1867-1934), chercheurs et physiciens à l'origine de la découverte de la radioactivité

² Henri Danlos (1844-1912), dermatologue de l'hôpital Saint-Louis à Paris, a tenté d'obtenir une cicatrisation de lupus rebelles aux traitements classiques, par application de radium sur les lésions (4)

1. Context

1.1. General information on tongue cancer

1.1.1 Epidemiology and risk factors

Cancers of the upper aerodigestive tract represent 14,000 new cases per year in France with a 5-year survival rate of 35%. Of these cancers, 25% occur in oral cavity and 15% in oropharynx. The tongue, which the mobile part is located in the oral cavity and the base part in the oropharynx (Figure 1, Figure 2), is the site of many cancers; 90% of them are squamous cell carcinomas (1–3,9).

Many risk factors for upper aerodigestive tract cancers have been identified, their involvement depending on the location of the tumor. Tobacco and alcohol are the main risk factors for both oral cavity and oropharyngeal cancers with synergetic effects when combined use. The critical smoking threshold is set at 20 packs/year. As well, some tumors are due to the human papilloma virus (HPV). Its impact is established in oropharyngeal cancers whereas is etiologic role in oral cavity cancers is unsure (3,10–12).

Other risk factors have been identified such as (2,13):

- cannabis use;
- betel quid;
- nutritional deficiencies;
- poor oral health;
- chronic oral inflammation (chronic stomatitis)

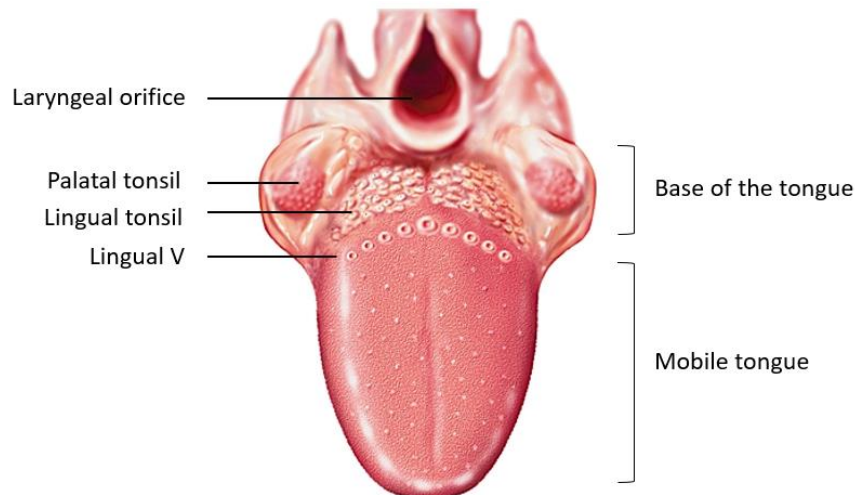


Figure 1: Schema of dorsal view of the tongue (14)

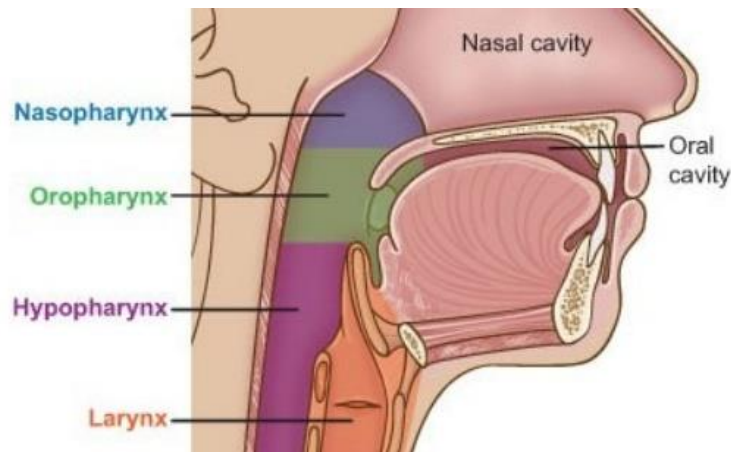


Figure 2: Schema of the upper aerodigestive tract in sagittal view (15)

1.1.2 Oncology

1.1.2.1 Anatomopathology

Squamous cell carcinomas are so named because of their epithelial origin. They arise de novo or from oral potentially malignant disorders such as leukoplakia, erythroplakia, lichen planus or discoid lupus. Local recurrence, regional recurrence and overall survival of tongue cancers are influenced by various anatomopathological aspects such as tumor growth patterns, histological grade of differentiation or tumoral stages. Consequently, early detection, treatment, and monitoring of premalignant lesion is important to prevent their malign transformation and intervene in early signs of malignancy (3,16–20).

The tumor can evolve according to 3 growth patterns (20):

- **Exophytic:** most of the lesion protrudes and is indurated outside the organ;
- **Endophytic:** the lesion is mainly indurated inside the organ;
- **Superficial:** the lesion is not very palpable and does not have mucosal elevation.

An endophytic growth pattern may be a prognostic factor of local recurrence (20–22).

Squamous cell carcinomas can take various macroscopic appearances (3,9,17):

- **Ulcerated:** the lesion has an indurated base, raised edges, necrotic bottom, and has little or no relief from the surrounding mucosa (Figure 3);
- **Budding** (vegetative): the lesion has a raised mass in relation to the surrounding mucosa (Figure 4);
- **Ulcerobudding:** the lesion has a mixed appearance (Figure 5).



Figure 3: Intraoral photography of an ulcerated squamous cell carcinoma of the left lateral border of the tongue (23)



Figure 4: intraoral photography of a budding squamous cell carcinoma of the left side of the tongue (24)



Figure 5: Intraoral photography of an ulcero-budding squamous cell carcinoma of the right lateral border of the tongue (25)

The appearance of the tumor cell comparatively to the healthy cell defines its histological differentiation grade.

Gx	Grade cannot be assessed	
G1	Well differentiated	Low grade
G2	Moderately differentiated	
G3	Poorly differentiated	High grade
G4	Undifferentiated	

Table 1: Histological differentiation grade of tumor (26,27)

Low-grade tumors are made up of well-differentiated abnormal cells closely resembling normal cells. High-grade tumors are made up of poorly differentiated cells that are far from normal cells in appearance.

Low-grade tumors, histologically well-differentiated, have slower development and better prognosis than high-grade tumors.

1.1.2.2 TNM Classification and tumor stage

The TNM classification³, developed by Pierre Denoix⁴ between 1943 and 1952, is an international system for classifying cancers according to their anatomical extension. The T (tumor) indicates the size of the primary tumor, the N (nodule) the presence of lymph nodes, the M (metastasis) informs about the presence of metastases.

The correlation of these 3 data, T, N and M defines the tumor stage and determines the therapeutic indications and prognosis of the cancer. T1/T2 and stage I/II tumors have better prognosis than T3/T4 and stage III/IV tumors (9,28,29).

T- Tumor	
Tx	T cannot be assessed
T0	No evidence tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in its largest dimension
T2	2 cm < tumor ≤ 4 cm its largest dimension
T3	Tumor > 4 cm in its largest dimension
T4	Moderately advanced or very advanced disease
N-Node	
Nx	N cannot be assessed
N0	No node
N1	Single ipsilateral lymph node ≤ 3 cm
N2	N2a : Single ipsilateral lymph node > 3 cm et ≤ 6 cm N2b : Multiple ipsilateral lymph nodes ≤ 6 cm N2c : Bilateral or controlateral lymph nodes ≤ 6 cm
N3	Lymph node > 6 cm
M-Metastasis	
Mx	M cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Table 2: TNM classification of upper aerodigestive tract cancers (17,28)

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stage IV	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
	Any T	N2/N3	M0
	Any T	Any N	M1

Table 3: Tumoral stage for upper aerodigestive tract cancers (17,28)

³ Although the latest version of this classification is the 8th edition of 2017, the 7th edition (2009) is presented above because the following study was carried out between 2010 and 2020 and is therefore based on the 7th edition. The difference between the 7th and 8th edition of the classification is the inclusion of the depth of invasion in the T category.

⁴ Pierre Denoix (1912-1990), French surgeon and oncologist, director of the Gustave Roussy Hospital in Paris, who developed the TNM classification.

1.2. General information on brachytherapy

1.2.1 Principles of brachytherapy

Brachytherapy is an irradiation technique to preserve tissue anatomy and functionality. It is indicated for cancers of the oral cavity and oropharynx, and notably in the treatment of squamous cell carcinoma of the tongue (6).

In the case of oral cavity cancers, brachytherapy is interstitial, meaning that the radioactive source is implanted inside the tumor, as opposed to endocavitary brachytherapy, in which the source is introduced into a natural cavity. Radioactive sources placed within or in contact with the tumor deliver a high dose in a small volume to ensure local control of the tumor, reduce irradiation of organs at risk (spinal cord, parotid glands, mandible) and limit its toxicity (6,8).

This therapy can be carried out exclusively, in addition to external irradiation or adjuvant postoperative irradiation.

Systematic neck dissection is recommended at 6 weeks. It is an explorative and therapeutic surgery to ensure the absence of positive nodes. In case of histologically confirmed lymph node involvement, an external irradiation is indicated (9,30–32).

1.2.2 Indication and contraindication of brachytherapy

Brachytherapy is used for small and accessible tumors. The main indications can be summarised in 3 main categories (6,31,33):

- Limited primary tumors in non-irradiated territory at T1-T2- superficial T3 stage (less than 5cm) located on the floor of the mouth, the mobile tongue, the lip and the inner side of the cheek. For T1 and T2 tumors of more than 1 cm in stage N0, a neck dissection at 6 weeks is recommended. In case of positive lymph node dissection (N+), additional external neck radiotherapy is performed.
- Post-operative situations at risk in case of limited or incomplete surgical resection margins (adjuvant treatment).
- Salvage situations in case of recurrence in an irradiated area for which surgery would not be retained or performed with limited or incomplete resection margins.

Contraindications to brachytherapy are:

- Involvement of the gingiva or retromolar trigone;
- Less than 5mm from the gum;
- Infiltration of the intermaxillary commissure.

The indication for brachytherapy is established during a multidisciplinary committee, after a clinical and imaging assessment. The choice of treatment over external radiotherapy or surgery depends on the location, age, patient compliance, associated diseases, expertise of the teams, availability of techniques in the institutions, side effects, expected sequelae and patient's history of irradiation (32).

1.2.3 Practical realization and implantation technic

The implantation of the needles and then the tubes in the tumor or its periphery is carried out under general anaesthesia or, more rarely, local anaesthesia, respecting the Paris system⁵ (Figure 6). This allows a homogeneous distribution of dose and a dosimetric optimisation⁶. It includes several predictive rules (Figure 7):

- The radioactive tubes must be parallel and equidistant from each other;
- The centers of the radioactive tubes must be placed in a same plane called the central plane;
- The radioactivity must be uniform along the sources and between the radioactive sources;
- The reference isodose is 85% of the main central dose. The best reference isodose is the one covering the whole target volume and excluding the largest volume of healthy tissue.

In a second step, the tubes will be connected to a source projector in high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy or are loaded with iridium-192 sources in low-dose-rate brachytherapy (31,33,34,36).

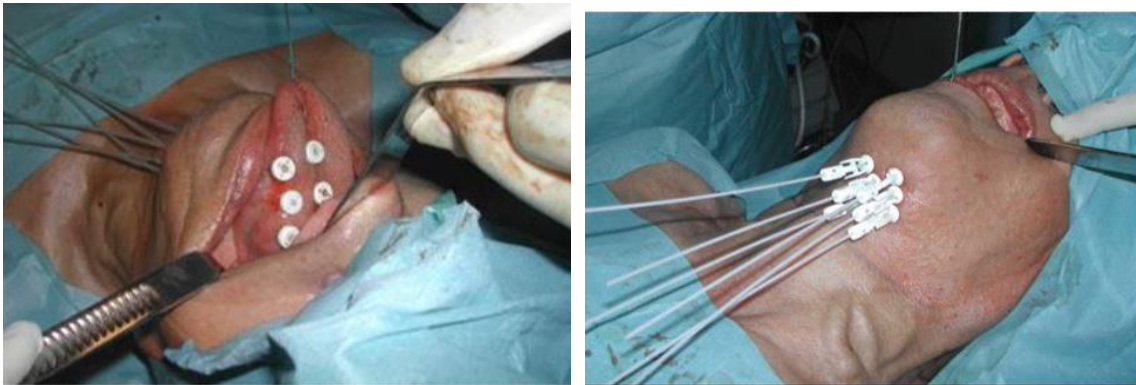


Figure 6: photographs of tube implantation for tongue brachytherapy (37)

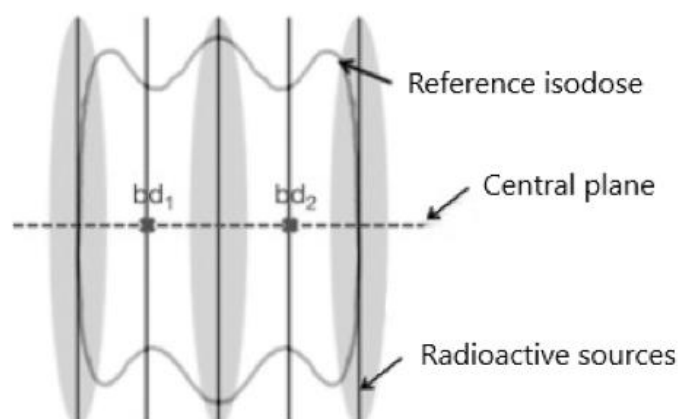


Figure 7: Schema of the principles of the Paris System (38)

⁵ The Paris system was developed in 1960 to provide the most homogeneous dose possible with iridium-192 wires. Originally used for low dose rate, it is also used in pulsed and high dose rate (34).

⁶ Before brachytherapy starts, the dose distribution to the whole target volume is verified. The optimisation prevents areas from being over or under dosed. It improves the dosimetric results (31,34,35).

1.2.4 Volumes and dosimetry

The Gross Tumor Volume (GTV) is the tumor identified clinically and by imaging. The Clinical Target Volume (CTV) is the Gross Tumor Volume risen by 5-10mm of margins. The Clinical Target Volume is equivalent to the Planning Target Volume (PTV) (31,39).

Dosimetry is performed on three-dimensional imaging using dose-volume histograms. After tubes implantation, fictional sources are placed inside. The Clinical Target Volume and organs at risk are delineated on imaging. The main central dose and the reference isodose are defined. The dose-volume histograms allow the dose distribution to be analysed and its uniformity in the implant to be studied before and after optimisation (Figure 8). Then the treatment is planned: the total dose, the dose rate, the number of fractions per day or pulses per hour and per day are prescribed according to the optimisation (31,32,39).

	Fractionation	Total dose
Low-dose-rate ⁷	Continuous flow	65-70 Gy
Pulsed-dose-rate	1 fraction / hours 0,5 Gy/h (varying from 0,3 à 0,7 Gy/h)	65-70 Gy
High-dose-rate	2 fraction / day with a minimum of 6 h interval 4,5 – 5,5 Gy / fraction	45-55 Gy

Table 4: Dose recommendations in exclusive brachytherapy (31,41)

Brachytherapy complies with the ALARA principle "as low as reasonably achievable" and is in accordance with the recommendations of the French Society of Oncologic Radiotherapy (SFRO) (8).

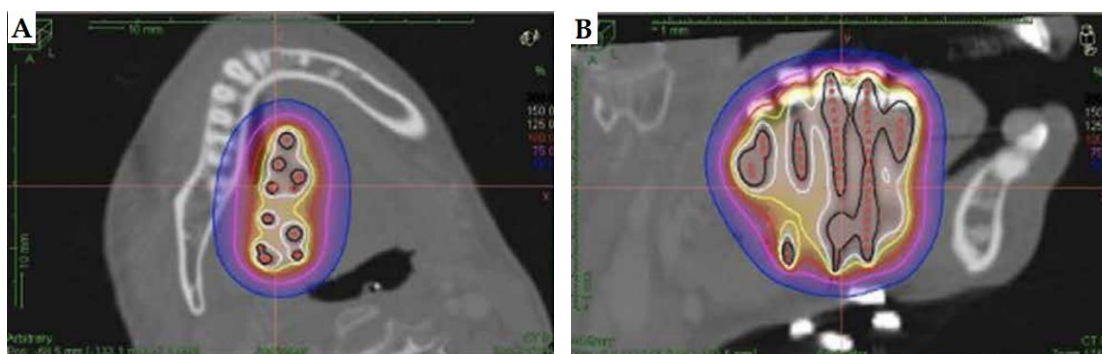


Figure 8: Axial (A) and sagittal (B) sections showing dose distribution profile (42)

⁷ Since 2014, iridium 192 wires used in low dose rate are no longer produced and are replaced by iridium 192 sources connected to pulsed brachytherapy projectors. Studies have shown that pulsed-dose-rate can reproduce the knowledge acquired from low dose rate and achieve identical results (6,40).

1.2.5 Brachytherapy toxicities

Following brachytherapy, immediate and late complications may occur (6,9,17,33,43):

- Radiomucositis usually appears 1 week after treatment and subsides after 3-4 weeks. Its treatment consists of analgesics, anti-inflammatories, local antiseptics, and proper oral hygiene;
- Pain at the implanted site may persist for a long time after irradiation and can require level 3 analgesics;
- Weight loss may require dietary supplements, strict nutritional monitoring or even a nasogastric tube. It may be the consequence of other toxicities;
- Soft tissue necrosis begins with an erosion of the mucosa, which ulcerates and then necroses. These lesions may regress spontaneously;
- Osteoradionecrosis (ORN) is a risk incurred in case of failure to wearing leaded mandibular protection during the whole treatment period, its appearance is spontaneous or induced. Its treatment is based on the Pentoclo protocol, hyperbaric oxygenation therapy, or surgery as a last resort;
- Dry mouth is a disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity;
- Dysgeusia is a disorder characterized by abnormal sensual experience with the taste of foodstuffs, it is a direct consequence of taste bud irradiation;
- Dysphagia may be caused by swallowing disorders;
- Hypoesthesia may be intraoral or cervical following lymph node dissection.

1.2.6 Role of the dental surgeon

Before brachytherapy, an oral check-up including clinical and radiological examination is essential to ensure the absence of infectious outbreaks in the radiation fields. These must be eliminated before the start of treatment. Surgical procedures must be undertaken as soon as possible so that mucosal healing is achieved before the start of radiation (44,45).

During brachytherapy, a 2mm thick leaded mandibular protection is required to reduce the dose to the jaw by 50%. In addition, regular antiseptic mouthwashes are made (17,31).

After treatment, fluoroprophylaxis is not necessary unless brachytherapy has been combined with external radiotherapy. A bi-annual clinical and radiological oral follow-up is recommended in order to prevent and manage early post-brachytherapy complications (44).

2. Objectives

Oral cavity cancers represented 30% of upper aerodigestive tract cancers among which 90% are squamous cell carcinomas. Of these, tongue cancer is the most prevalent. The main risk factors are tobacco and alcohol (1–3).

The gold standard treatment for early tongue cancer consists in partial glossectomy (46). Interstitial brachytherapy is an alternative treatment who may increase the quality of life by preserving tongue functions and morphology. It delivers a high dose in a small volume to ensure local control of the tumor, reduce irradiation of organs at risk (spinal cord, parotid glands, mandible) and limit its toxicity. T1T2N0 tongue carcinoma can be treated by low-dose-rate (LDR), pulsed-dose-rate (PDR) or high-dose-rate (HDR) brachytherapy with or without neck dissection and additional cervical external radiotherapy in case of positive nodes (N+) (6,8,31,46).

Few studies have been conducted on the efficacy of exclusive brachytherapy and its toxicities in tongue carcinoma. A previous study at the Oscar Lambret Centre of Lille, showed a 2-years local control of 79,1% in T2 carcinoma of the mobile tongue treated by LDR (47). Today, no recent study carried out in France evaluated the efficacy of exclusive brachytherapy, whether low-dose-rate, pulsed-dose-rate, or high-dose-rate, in the treatment of tongue carcinomas. In addition, most studies publish survival results after salvage treatment, which not allow for a fair assessment of primary brachytherapy treatment effectiveness. Moreover, toxicities as xerostomia, mucositis, dysphagia, or dysgeusia are rarely studied.

The main purpose of the present study is to evaluate the efficacy of brachytherapy in terms of local recurrence-free survival (LRFS) with or without neck dissection in primary T1T2N0 tongue carcinoma. The secondary objectives are to evaluate regional recurrence-free survival, metastatic recurrence-free survival, overall survival, and toxicities.

3. Materials and Methods

3.1. Study design

This is an observational, retrospective, and monocentric study carried out at the Oscar Lambret Centre of Lille.

3.2. Study objectives

The main objective is to evaluate the efficacy of brachytherapy in terms of local recurrence-free survival (LRFS).

The secondary objectives are:

- To describe the population characteristics, pathology findings and treatment;
- To evaluate local control by cumulative incidence of local recurrence;
- To evaluate event free-survival;
- To describe overall survival;
- To describe regional recurrence-free survival;
- To describe metastatic recurrence-free survival;
- To describe severe toxicities related to the brachytherapy treatment;
- To evaluate potential factors associated to any type of Grade 2 or more and Grade 3 toxicity;
- To evaluate the prognostic value in this specific setting of known prognostic factors in tongue cancer, on the LRFS.

3.3. Study endpoints

The main study endpoint was local recurrence-free survival (LRFS), defined as the time interval from the date of diagnosis (date of biopsy) to the date of local recurrence, as reported by the investigator; or to the date of death from any cause. Local recurrence is considered as a reappearance of the tumor or a new tumor in the same location as the primary tumor.

The observation was censored at the date of last follow-up for recurrence-free alive patients.

The secondary endpoints were:

- Overall survival (OS), defined as the time interval from the date of diagnosis to the date of death from any cause. The observation was censored at the date of last follow-up for patients alive at the end of the study.
- Cumulative incidence of local recurrence, estimated considering the time interval from the date of diagnosis to local recurrence; considering regional recurrence, metastatic recurrence, or death without previous local recurrence as competitive events.

- Event free survival (EFS) defined as the time interval from the date of diagnosis to the date of local recurrence or tumor progression or death, as reported by the investigator or to the date of death from any cause. EFS allows to consider the tumor progression which is a non-response to the brachytherapy treatment, diagnosed shortly after treatment. The difference with local recurrence is that there was no remission and it is diagnosed a few weeks or months after treatment. Tumor progression still corresponds to a treatment failure and should be considered in the survival analysis.
- Regional recurrence-free survival (RRFS), defined as the time interval from the date of diagnosis to the date of regional recurrence, as reported by the investigator or to the date of death from any cause.
- Metastatic recurrence-free survival (MRFS), defined as the time interval from the date of diagnosis to the date of metastatic recurrence, as reported by the investigator or to the date of death from any cause.
- Toxicities, defined as adverse events classified as possibly related to the brachytherapy treatment according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (Appendix 1).

3.4. Population

Inclusion criteria were:

- Be at least 18 years old;
- Have primitive tongue tumor stage T1 or T2;
- Without nodes at diagnosis (stage N0);
- Without metastasis at diagnosis (stage M0);
- Treated by brachytherapy at the Oscar Lambret Centre of Lille from January 2010 to December 2020;
- Complete brachytherapy treatment received.

3.5. Consent aspects

All patients did not object to the use of their clinical data for the research purpose according to institutional guidelines and in accordance with the Declaration of Helsinki. The study complies with the “reference methodology” MR004 adopted by the French Data Protection Authority (CNIL). A central Data Management is undertaken by the data management team of the Methodology and Biostatistics Unit, Centre Oscar Lambret, Lille, France.

In accordance with the General Data Protection Regulations (GDPR, EU 2016/679), data protection (collection and analysis) and respect of all patients' rights are under the responsibility of the Oscar Lambret Centre.

Study data were collected and managed using REDCap (Research Electronic Data Capture) electronic data capture tools hosted at Centre Oscar Lambret, Lille (48,49).

3.6. Data collection

About patient characteristics, following data were collected:

- Gender;
- Age / date of birth;
- WHO score;
- Smoking status and number of pack-year;
- Alcohol consumption and number of drinks per day;
- Cannabis consumption;
- HPV status;
- Diabetes status;
- Chronic stomatitis;
- Poor oral and dental health;
- Dental condition: toothed, partially edentulous, edentulous;
- Prosthetic rehabilitation.

About tumor characteristics, following data were collected:

- Tumor T stage: T1 or T2;
- Tumor location: mobile tongue or base of the tongue;
- Clinical size;
- Tumor size on imagery;
- Macroscopic appearance: budding, ulcerated or ulcerated and budding;
- Growth patterns: exophytic, endophytic or superficial;
- Biopsy date;
- Grade of differentiation: G1 or G2;
- Histology grade: low grade or high grade.

About treatments, following data were collected:

- Brachytherapy technique: low-dose-rate, pulsed-dose-rate, or high-dose-rate;
- Brachytherapy start and end date;
- Brachytherapy treatment duration;
- Total brachytherapy irradiation dose;

If surgery:

- Surgery type: lymph node curing alone or surgery of the tumor and lymph node curing;
- Side of the lymph node curing;
- Number of nodes remove;
- Number of positive nodes;

If positive nodes:

- Radiotherapy start and end date;
- Total irradiation dose, number of fractions and radiotherapy treatment duration.

About brachytherapy toxicities, following data were collected:

- Osteoradionecrosis and Marx classification;
- Pain;
- Weight loss;
- Mucositis;
- Dysgeusia;
- Salivary disorder: hyposalivation (xerostomia) or hypersecretion;
- Dysphagia;
- Hypoesthesia: cervical or oral.

All toxicities were classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (Appendix 1). Start and end dates of toxicities were recorded to determine their duration.

3.7. Statistical analysis

Usual descriptive analysis (frequency and percentages for categorical variables; mean, standard deviation, median and range for quantitative variables) were performed in order to describe patient's characteristics, pathology findings, treatments, and safety.

Median follow-up was estimated using inverse Kaplan-Meier method (Schemper) from the diagnosis date to the date of last follow-up for the patients alive at last follow-up.

The local recurrence-free survival (LRFS), regional recurrence-free survival, metastatic recurrence-free survival, and overall survival were estimated using Kaplan Meier method. Survival rates and their 95% CI (95% confidence interval) were given, as well as their medians.

Cumulative incidence of local recurrence was estimated by Kalbfleisch and Prentice method to consider competitive events (occurrence of regional recurrence, metastasis, or death without prior local recurrence). This estimate will be completed by censoring the observations at the date of occurrence of a competitive event.

A prognostic factor study of LRFS was performed using Cox models, considering the following factors: age, sex, smoking status/number of pack-year, alcohol consumption, diabetes, poor oral health, tumor T stage, tumor location tumor, tumor macroscopic appearance, at least one positive node, radiotherapy treatment, and maximum grade of brachytherapy toxicity. Association of this factors with LRFS was first analyzed in univariate Cox models. Then, a multivariate Cox model was performed including factors with $p\text{-value} < 0.20$ in the univariate model. Then we used a stepwise selection from the "complete model" to remove factors associated with a $p\text{-value} > 0.05$. Hazard ratios from these models will be estimated with their 95% CI. For the multivariate analysis, the Cox model will be used and its validity conditions verified (proportional risks).

Univariate logistic regression models were used to evaluate the effect of potential risk factors (brachytherapy technique, poor oral and dental health, oral and dental health condition: toothed/edentulous, and prosthetic rehabilitation) on Grade 2 or more brachytherapy toxicity and on severe Grade 3 brachytherapy toxicity. A multivariate logistic regression model was performed including factors with $p\text{-value} < 0.20$ in the univariate model. Odds ratios from these models will be estimated with their 95% CI.

Number of missing data (MD) was specified for each variable.

4. Results

4.1. Descriptive results

4.1.1 Flow chart

81 patients were evaluated for eligibility. Among them, 26 patients no fulfilling inclusion criteria were excluded of which 2 were opposed to personal data use (Figure 9).

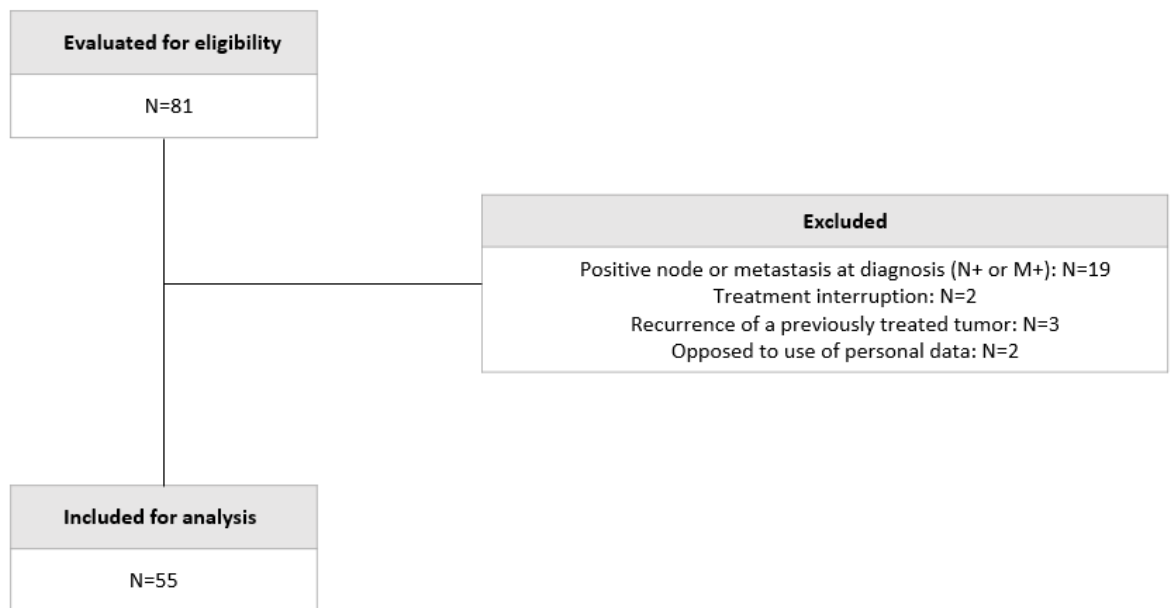


Figure 9: Flow chart

4.1.2 Patient characteristics

Mean age at diagnosis was 62 years old with a standard deviation of 11.8. Most patients were in good general condition (WHO score at 0 for 76% of the patients).

Furthermore, 62% were former or current smokers with an average of 30 pack-year and 42% declared occasional or regular alcohol consumption. All patients declared never smoking cannabis and had no chronic stomatitis. Two-thirds (66.2%) were partially edentulous or edentulous and 36% had poor oral or dental health.

Characteristics	Total (N=55)	
Sex		
Male	33	60%
Female	22	40%
Age at diagnosis (year)		
Median - (Range)	62.9	(29.8 ; 86.5)
Mean - SD	62.0	11.8
WHO score (MD=1)		
0	41	75.9%
1	11	20.4%
2	1	1.9%
3	1	1.9%
Smoking status (MD=2)		
Never Smoked	20	37.7%
Former Smoker	16	30.2%
Current Smoker	17	32.1%
Number of pack-year (MD=3)	N=30	
Median - (Range)	30.0	(2.0 ; 130.0)
Mean - SD	31.3	22.4
Alcohol consumption at diagnosis (MD=5)		
Never	29	58%
Occasional	7	14%
Regular	14	28%
Number of drinks per day on average	N=14	
Median - (Range)	3.0	(1.0 ; 10)
Mean - SD	3.7	2.5
Never smoked cannabis (MD=2)	53	100%
No chronic stomatitis (MD=9)	46	100%
Poor oral and dental health (MD=11)	16	36.4%
Diabetes (MD=1)	7	13.0%
Oral and dental condition (MD=10)		
Toothed	15	33.3%
Partially edentulous	16	35.6%
Edentulous	14	31.1%
Prosthetic rehabilitation (MD=1)	15	51.7%

N = number of patients; SD = standard deviation; MD = missing data

Table 5: Patients characteristics treated by brachytherapy for tongue carcinoma (n=55)

4.1.3 Tumor characteristics

The majority tumor T stage was T2 (69%) and located on mobile tongue (91%). Mean clinical size was 22.8 mm and macroscopic appearance was mainly ulcerated and budding (39%). Growth pattern was mostly exophytic (43%) or endophytic (46%).

Considering histology results, all patients had a low-grade squamous cell carcinoma, mainly grade 1 of differentiation (84%).

Characteristics	Total (N=55)	
<i>Tumor T stage</i>		
T1	17	30.9%
T2	38	69.1%
<i>Location of tumor</i>		
Mobile tongue	50	90.9%
At the base of the tongue	5	9.1%
<i>Clinical size of tumor (mm)</i>		
Median - (Range)	22.0	(10 ; 35)
Mean – SD	22.8	6.3
<i>Tumor size on MRI (mm) (MD=14)</i>	<i>N=41</i>	
Median - (Range)	20.0	(7.0 ; 35)
Mean - SD	20.4	7.7
<i>Macroscopic appearance (MD=1)</i>		
Budding	17	31.5%
Ulcerated	16	29.6%
Ulcerated and budding	21	38.9%
<i>Growth pattern (MD=1)</i>		
Superficial	6	11.1%
Exophytic	23	42.6%
Endophytic	25	46.3%
<i>Histology : Low grade squamous cell carcinoma (MD=4)</i>	<i>51</i>	<i>100%</i>
<i>Grade of differentiation (MD=4)</i>		
G1	43	84.3%
G2	8	15.7%

N = number of patients; SD = standard deviation; MRI = magnetic resonance imaging; MD = missing data

Table 6: Characteristics at initial diagnosis of tumors treated by brachytherapy for tongue carcinoma (n=55)

4.1.4 Treatment characteristics

4.1.4.1 Brachytherapy

All patients underwent brachytherapy with either low dose rate (55%), high dose rate (7%) or pulsed dose rate technique (38%). Mean time interval between biopsy and brachytherapy was 2 months, with a mean treatment duration of 5 days. Median total irradiation dose was 65 Gy.

Characteristics	Total (N=55)	
<i>Brachytherapy technique</i>		
Low dose rate	30	54.5%
High dose rate	4	7.3%
Pulsed dose rate	21	38.2%
<i>Time interval between biopsy and brachytherapy (months) (MD=2)</i>		
	<i>N=53</i>	
Median - (Range)	1.8	(0.4 ; 3.7)
Mean – SD	1.9	0.8
<i>Brachytherapy treatment duration (days)</i>		
Median - (Range)	4.0	(3.0 ; 10)
Mean - SD	4.9	1.3
<i>Total brachytherapy irradiation dose (Gy)</i>		
Median - (Range)	65.0	(40 ; 75)
Mean - SD	64.1	7.4

N = number of patients; MD = number of patients with missing data; SD = Standard deviation

Table 7: Brachytherapy treatment characteristics of tongue carcinoma (n=55)

4.1.4.2 Surgery

Out of the 55 patients, 40 underwent lymph node curing only (76%) and 2 lymph node curing and tumor surgery with R0 margins. Lymph node curing was mainly unilateral (81%), 13 patients had at least one positive node (31%).

Characteristics	Total (N=42)	
<i>Time interval between biopsy and surgery (months) (MD*=2)</i>	N=39	
Median - (Range)	3.1	(0.5 ; 7.3)
Mean - SD	3.4	1.8
<i>Surgery type</i>		
Lymph node curing alone	40	95.2%
Surgery of the tumor and lymph node curing*	2	4.8%
<i>Lymph node curing</i>		100%
Side of the lymph node curing		
Unilateral	34	81.0%
Bilateral	8	19.0%
<i>Number of nodes removed (MD=6)</i>	N=36	
Median - (Range)	18	(9 ; 67)
Mean – SD	21.8	12.0
<i>At least one positive node</i>	13	31.0%
<i>Number of positive nodes</i>		
Median - (Range)	0	(0 ; 3)
Mean - SD	0.4	0.7

N = number of patients; MD = number of patients with missing data; SD = Standard deviation

*These 2 patients had R0 margins

Table 8: Tumor and lymph node surgery characteristics for patients treated by brachytherapy (n=42)

4.1.4.3 External Radiotherapy

Out of the 13 patients with at least one positive node, 9 underwent external radiotherapy of the lymph node area (16%) with a median total irradiation dose of 50 Gy. For the remaining 4 patients, external radiotherapy is not specified in medical records.

Characteristics	Total (N=9)	
<i>Time interval between biopsy and radiotherapy (months) (MD=1)</i>	N=8	
Median - (Range)	4.9	(3.3 ; 8.2)
Mean - SD	5.4	1.6
<i>Total irradiation dose (Gy) (MD=2)</i>	N=7	
Median - (Range)	50.0	(50 ; 70)
Mean - SD	56.9	8.8
<i>Number of fractions (MD=2)</i>	N=7	
Median - (Range)	25.0	(25 ; 33)
Mean - SD	27.3	3.2
<i>Radiotherapy treatment duration (days) (MD=1)</i>	N=8	
Median - (Range)	40.0	(32 ; 48)
Mean - SD	39.9	5.7

N = number of patients; MD = missing data; SD = Standard deviation

Table 9: External radiotherapy characteristics for patients with positive nodes (n=9)

4.1.5 Brachytherapy toxicities

4.1.5.1 Toxicities characteristics

Out of the 55 patients, 51 had at least one brachytherapy toxicity reported, 25,5% where grade 3 toxicity.

Mucositis, pain, and weight loss where the most common toxicities experimented by, respectively, 45, 31, 21 patients. Osteoradionecrosis and xerostomia were each reported by 10 patients. 7 patients had dysphagia, 5 cervical hypoesthesia and only 3 dysgeusia. Pain and xerostomia were the longer toxicities duration (on average 18months).

Table 10 ad 11 show brachytherapy toxicities results for the entire population.

Toxicity	Grade 0 N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)
<i>Maximum grade of any toxicity</i>	4 (7.3%)	21 (38.2%)	16 (29.1%)	14 (25.5%)
<i>Osteoradionecrosis toxicity</i>	44 (80%)	6 (10.9%)	3 (5.5%)	2 (3.6%)
<i>Pain toxicity</i>	23 (41.8%)	18 (32.7%)	11 (20%)	3 (5.5%)
<i>Weight loss toxicity</i>	34 (61.8%)	10 (18.2%)	7 (12.7%)	4 (7.3%)
<i>Mucositis toxicity (MD=2)</i>	8 (15.1%)	28 (52.8%)	10 (18.9%)	7 (13.2%)
<i>Dysgeusia toxicity (MD=2)</i>	45 (84.9%)	8 (15.1%)	0	0
<i>Xerostomia toxicity (MD=2)</i>	39 (76.5%)	11 (21.6%)	1 (1.9%)	0
<i>Dysphagia toxicity (MD=1)</i>	46 (85.2%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	5 (9.3%)

N = number of patients; MD = missing data

Table 10: Brachytherapy toxicities according to grade (n=55)

Characteristics	Total (N=55)	
<i>Osteoradionecrosis toxicity duration (months) (MD=1)</i>	N=10	
Median - (Range)	13.2	(2.8 ; 23.6)
Mean - SD	12.8	8.6
<i>Osteoradionecrosis Marx classification</i>		
I	6	54.5%
II	4	36.4%
III	1	9.1%
<i>Pain toxicity duration (months) (MD=1)</i>	N=31	
Median - (Range)	9.1	(0.6 ; 91.4)
Mean - SD	18.8	20.8
<i>Weight loss toxicity duration (months)</i>	N=21	
Median - (Range)	7.8	(0.9 ; 41.1)
Mean - SD	10.0	8.5
<i>Mucositis toxicity duration (months)</i>	N=45	
Median - (Range)	1.8	(0.4 ; 8.2)
Mean - SD	2.2	1.3
<i>Dysgeusia toxicity duration (months) (MD=5)</i>	N=3	
Median - (Range)	2.8	(1.4 ; 20.9)
Mean - SD	8.4	10.9
<i>Salivary disorder (MD=2)</i>		
No disorder	36	67.9%
Salivary hypersecretion	3	5.7%
Salivary hyposalivation	14	26.4%
<i>Xerostomia toxicity duration (months) (MD=4)</i>	N=10	
Median - (Range)	5.4	(1.4 ; 86.6)
Mean - SD	18.2	26.1
<i>Dysphagia toxicity duration (months) (MD=1)</i>	N=7	
Median - (Range)	4.6	(0.9 ; 32.9)
Mean - SD	8.2	11.1
<i>Hypoesthesia toxicity (MD=2)</i>		
No	48	90.6%
Cervical	5	9.4%
Oral	0	-
<i>Hypoesthesia toxicity duration (months) (MD=1)</i>	N=4	
Median - (Range)	5.5	(3.0 ; 6.9)
Mean - SD	5.2	1.7

N = number of patients; MD = missing data; SD = Standard deviation

Table 11: Brachytherapy toxicities characteristics (n=55)

4.1.5.2 Factors associated to any type of toxicity

Brachytherapy technique, poor oral and dental health, oral and dental condition, and prosthetic rehabilitation were studied as potential factors of grade 2 or more toxicity and grade 3 toxicity.

- Grade 2 or more toxicity

None of the tested potential factors were significantly ($p < 0.05$) associated with Grade 2 or more toxicity.

	Number event/N	OR [95% CI]	P-value
Brachytherapy technique			
LDR or PDR (ref)	27/51	1	0.41
HDR	3/4	2.67 [0.26-27.4]	
Poor oral and dental health (MD=11)			
No (ref)	14/28	1	0.69
Yes	9/16	1.29 [0.37-4.42]	
Oral and dental condition (MD=10)			
Toothed (ref)	10/15	1	0.21
Edentulous	14/30	0.44 [0.12-1.59]	
Prosthetic rehabilitation (MD=11)			
No (ref)	16/29	1	0.59
Yes	7/15	0.71 [0.20-2.48]	

N = number of patients; OR = odds ratio; MD = missing data; ref = reference; 95% CI = 95% confidence interval

Table 12: Any type of risks Grade 2 or more toxicity (n=55)

- Grade 3 toxicity

None of the tested potential factors were significantly ($p < 0.05$) associated with Grade 3 toxicity. A multivariate logistic regression model was not performed because only one factor would be significant (poor oral and dental health) and was associated with a $p < 0.2$.

	Number event/N	OR [95% CI]	P-value
Brachytherapy technique			
LDR or PDR (ref)	12/51	1	0.26
HDR	2/4	3.25 [0.41-25.6]	
Poor oral and dental health (MD=11)			
No (ref)	5/28	1	0.07
Yes	7/16	3.58 [0.90-14.3]	
Oral and dental health condition (MD=10)			
Toothed (ref)	4/15	1	1
Edentulous	8/30	1 [0.25-4.06]	
Prosthetic rehabilitation (MD=11)			
No (ref)	6/29	1	0.36
Yes	5/15	1.92 [0.47-7.77]	

N = number of patients; OR = odds ratio; MD = missing data; ref = reference; 95% CI = 95% confidence interval

Table 13: Any type of risks Grade 3 toxicity (n=55)

4.2. Efficacy evaluation

4.2.1 Retrospective follow-up

Median follow-up time was 6 years (95%CI = [4.3-7.7]) in the entire population, with a range from 0.7 years to 10.1 years.

Median follow-up time was 4.5 years (95%CI = [3.7-6.0]) in alive patients only, with a range from 0.9 years to 9.9 years (Figure 10).

At last follow-up, 27 patients out of 55 were dead.

The following figure shows for each alive patient, the retrospective follow-up time from the date of diagnosis. The data were censored at last follow-up date.

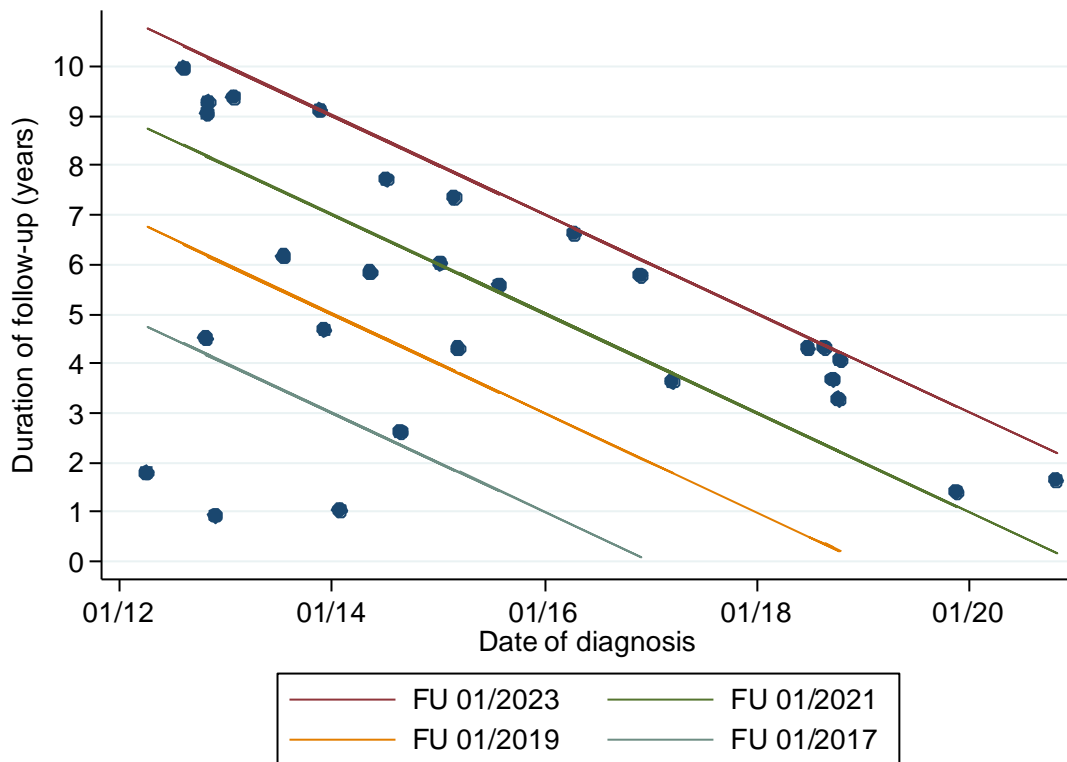


Figure 10: Retrospective follow-up of patients alive from date of diagnosis (years)

4.2.2 Local recurrence-free survival

Local recurrence-free survival (LRFS) is defined as the time interval from the date of diagnosis (date of biopsy) to the date of local recurrence, as reported by the investigator; or to the date of death from any cause. Local recurrence is considered as a reappearance of the tumor or a new tumor in the same location as the primary tumor.

Overall, considering local recurrence-free survival, 28 patients had an event:

- 1 had a local relapse and was alive at last follow-up;
- 5 had a local relapse and died, among which 2 patients had also concomitant regional recurrence. Causes of death were:
 - 3 oral cancers,
 - 1 ischemic heart disease,
 - 1 unknown cause.
- 22 patients died without local recurrence. Causes of death were:
 - 3 oral cancers,
 - 1 treatment toxicity,
 - 2 lung cancer,
 - 1 non-Hodgkin lymphoma,
 - 1 neurodegenerative disease,
 - 1 grade D esophagitis,
 - 1 esophageal cancer,
 - 2 kidney failure,
 - 1 non treatable new oral tumor localization,
 - 1 stroke,
 - 1 traffic accident,
 - 7 unknown causes.

Median local recurrence-free survival was 4.9 years (95% CI = [3.0-8.8]).

Local recurrence-free survival at 1 year was 90.9% and survival at 5 years was 49.4% (Figure 11).

	Total (N=55)
Number of events	28
LRFS at 1 year [CI 95%]	90.9% [79.5 ; 96.1]
LRFS at 3 years [CI 95%]	62.9% [48.1 ; 74.6]
LRFS at 5 years [CI 95%]	49.4% [33.8 ; 63.2]
LRFS at 9 years [CI 95%]	32.4% [16.1 ; 49.9]

N = number of patients; LRFS= local recurrence-free survival; 95%CI = 95% confidence interval

Table 14 : Local recurrence-free survival characteristics (n=55)

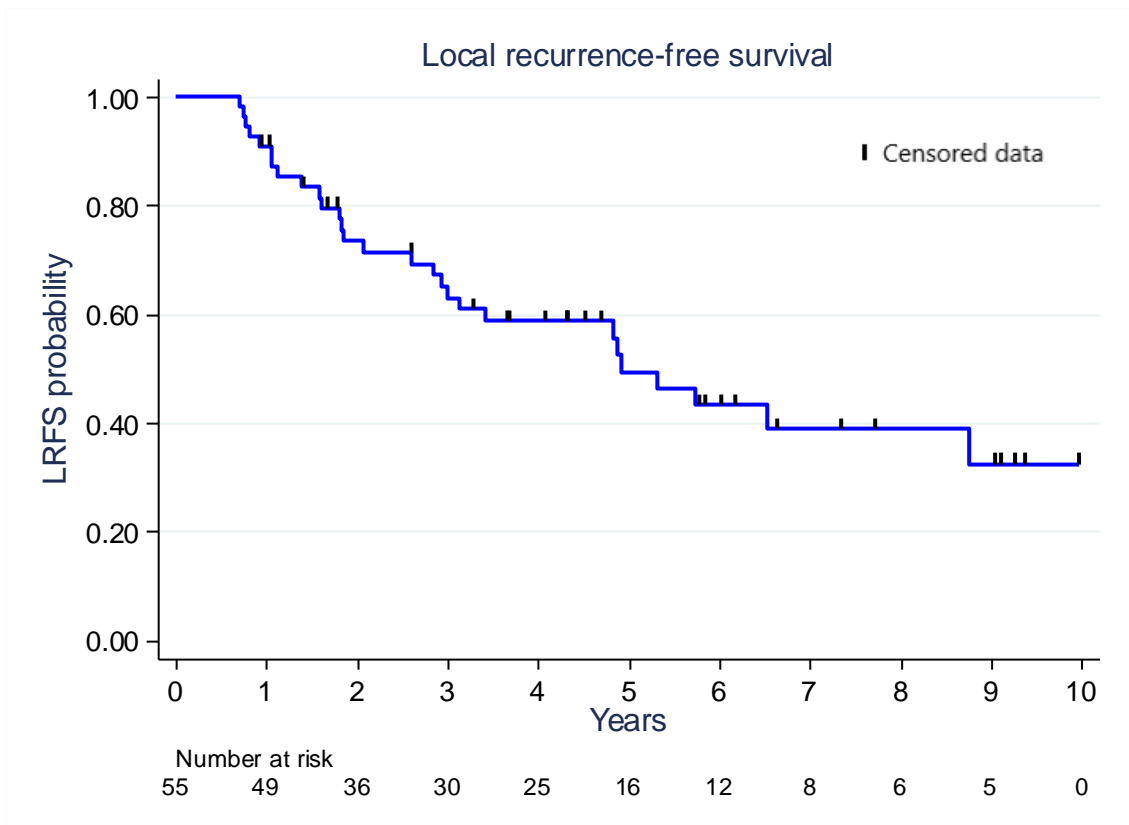


Figure 11: Local recurrence-free survival since diagnosis (in years)

4.2.3 Prognostics factors associated to local recurrence-free survival

A prognostic factor of local recurrence-free survival is defined as a factor which, when patients are exposed to it, they more often develops local recurrence compared to unexposed patients.

To determine prognostic factors, univariate and multivariate Cox regression models were performed with Hazard Ratio. The Hazard Ratio of local recurrence is the ratio between the probability of local recurrence in the exposed patients and the probability of local recurrence in the non-exposed patients with an additional time dimension allowing for consider data censoring. Table 15 show the prognostics factors associated with local recurrence-free survival.

In univariate Cox model, 5 factors are associated with the risk of local recurrence ($p < 0.20$):

- Age ($p = 0.007$);
- Sex ($p = 0.049$);
- Smoking in pack-year ($p = 0.10$);
- Tumor T2 stage ($p = 0.051$);
- At least one positive lymph node ($p = 0.18$).

In the final multivariate Cox model, 3 factors are significantly associated with local recurrence ($\alpha = 5\%$, $p < 0.05$):

- Age ($p < 0.001$): one more year corresponds to 1.09 times greater risk of developing a local cancer recurrence;
- Smoking ($p = 0.018$): one extra pack/year corresponds to 1.03 times greater risk of developing a local cancer recurrence;
- Tumor T2 stage (vs. T1 stage) ($p = 0.009$).

Adjusted on age, smoking and tumor T2 stage, the two other factors selected in the univariate analysis (male sex and at least one positive node) were no longer significantly associated with local recurrence:

- Sex female vs. male: Hazard Ratio = 0.64 (0.25-1.64), $p = 0.35$;
- At least one positive lymph node: Hazard Ratio = 2.78 (0.95-8.18), $p = 0.06$.

	Nb events/pts	Univariate HR (95%CI)	p	Multivariate HR (95%CI)	p
Age at diagnosis (years)	28/55	1.05 (1.01-1.09)	0.007	1.09 (1.04-1.13)	<0.001
Sex			0.049		
Male	20/33	1 (ref)			
Female	8/22	0.43 (0.19-0.99)			
Smoking status (MD=2)			0.43		
Never smoked	8/20	1 (ref)			
Former or current smoker	18/33	1.40 (0.60-3.24)			
Smoking in pack-year (MD=5)	28/50	1.01 (0.99-1.03)	0.10	1.03 (1.004-1.05)	0.018
Alcohol consumption (MD=5)			0.50		
Never	13/29	1 (ref)			
Occasional or regular	12/21	1.31 (0.60-2.87)			
Number of drinks per day on average (MD=12)	19/24	1.01 (0.80-1.26)	0.94		
Diabetes (MD=1)			0.24		
No	27/47	1 (ref)			
Yes	1/7	0.30 (0.04-2.22)			
Poor oral and dental health (MD=11)			0.45		
No	11/28	1 (ref)			
Yes	7/16	1.46 (0.55-3.87)			
Tumor T stage			0.051	3.84 (1.39-10.57)	0.009
T1	5/17	1 (ref)			
T2	23/38	2.65 (0.99-7.06)			
Location of tumor			0.36		
Mobile tongue	24/50	1 (ref)			
At the base of the tongue	4/5	1.64 (0.57-4.76)			
Macroscopic appearance (MD=1)			0.87		
Ulcerated and budding	9/21	1 (ref)			
Budding	10/17	1.27 (0.52-3.13)			
Ulcerated	8/16	1.11 (0.43-2.89)			
At least one positive lymph node (MD=13)			0.18		
No	10/29	1 (ref)			
Yes	8/13	1.89 (0.74-4.84)			
Radiotherapy of the lymph node area			0.34		
No	22/46	1 (ref)			
Yes	6/9	1.56 (0.63-3.87)			
Maximum grade of brachytherapy toxicity			0.32		
No toxicity	2/4	1 (ref)			
Grade 1	8/21	1.28 (0.27-6.06)			
Grade 2	10/16	1.76 (0.38-8.04)			
Grade 3	8/14	2.99 (0.61-14.54)			

Nb events/ Nb pts = number of patients with progression or death / number of patients; HR = Hazard Ratio; 95%CI = 95% confidence interval; MD = missing data

Table 15: Prognostic factors value on LRFS – Univariate and multivariate Cox models (N=55). P significance levels are indicated; significant differences are in bold type. The prognostic factors studied for local recurrence-free survival (without any considered competing event) are: age, sex, smoking status(number of pack-year), alcohol consumption, diabetes, poor oral and dental health, tumor T stage, location of tumor, tumor macroscopic appearance, number of positive nodes; radiotherapy treatment, maximum grade of brachytherapy toxicity. Sex and tumor T stage reference category was respectively, male and T1 stage. Location of tumor was analyzed with mobile tongue as the reference category because of its largest number of patients. Likewise for macroscopic appearance of the tumor with ulcerated and budding as the reference category

4.2.4 Cumulative incidence of local recurrence

Cumulative incidence is the probability of an event. Realized with Kalbfleisch and Prentice method, it allows for considering competitive events. The cumulative incidence of local recurrence was estimated considering the time interval from diagnosis to the date of local recurrence. It considers only the event local recurrence. Regional or metastatic recurrence and death without prior local recurrence were considered as a competing event.

Analyses include 55 patients:

- 6 with local recurrence, including 2 patients with concomitant regional recurrence;
- 25 with a competing event;
- 24 censored patients alive without local recurrence/other recurrence/death at last news.

Cumulative incidence of local recurrence was estimated at (Figure 12):

- 1.8% (95%CI, 0.1-8.5) at one year,
- 5.9% (95%CI, 1.5-14.7) at two years,
- 10.2% (95%CI, 3.7-20.4) at three years,
- 12.3% (95%CI, 5.0-23.1) at five years.

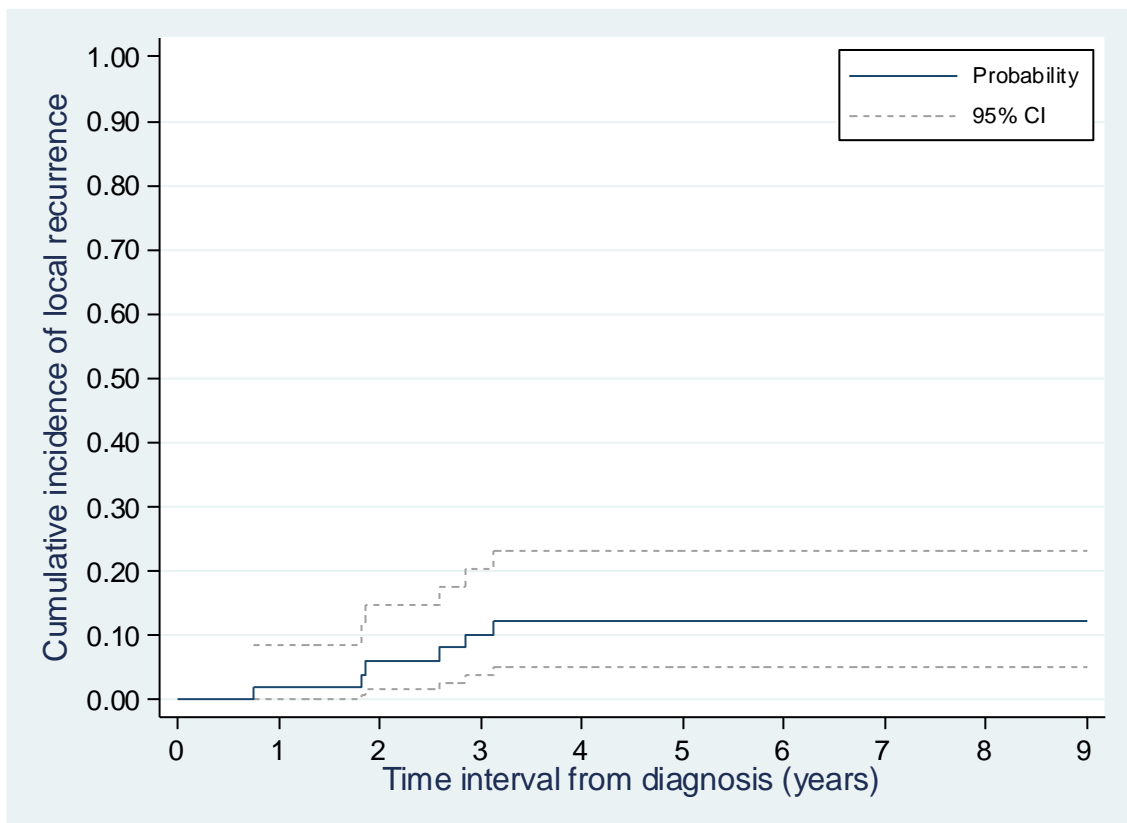


Figure 12: Cumulative incidence of local recurrence

4.2.5 Event-free survival

Event free survival (EFS) is defined as the time interval from the date of diagnosis to the date of local recurrence or tumor progression or death, as reported by the investigator or to the date of death from any cause.

EFS allows to consider the tumor progression which is a non-response to the brachytherapy treatment, diagnosed shortly after treatment. The difference with local recurrence is that there was no remission and it is diagnosed a few weeks or months after treatment. Tumor progression still corresponds to a treatment failure and should be considered in the survival analysis.

Considering event free survival, 31 patients had an event:

- 6 had a local relapse:
 - 1 was alive at last follow-up;
 - 5 died, among which 2 patients had also concomitant regional recurrence. Causes of death were: 3 oral cancer, 1 ischemic heart disease and 1 unknown cause.
- 6 had a tumor progression:
 - 3 were alive at last follow-up, among which 1 patient had concomitant regional recurrence;
 - 3 died, all causes of death were oral cancer.
- 19 patients died without local recurrence or tumor progression. Causes of death were:
 - 1 treatment toxicity;
 - 2 lung cancer;
 - 1 non-Hodgkin lymphoma;
 - 1 neurodegenerative disease;
 - 1 grade D esophagitis;
 - 1 esophageal cancer;
 - 2 kidney failure;
 - 1 non treatable new oral tumor localization;
 - 1 stroke;
 - 1 traffic accident;
 - 7 unknown causes.

Median event free survival was 4.9 years (95% CI = [2.6-8.8]).

Event free survival at 1 year was 81.8% and survival at 5 years was 45.2% (Figure 13).

	Total (N=55)
Number of events	31
EFS at 1 year [CI 95%]	81.8% [68.8 ; 89.8]
EFS at 3 years [CI 95%]	58.3% [43.8 ; 70.3]
EFS at 5 years [CI 95%]	45.2% [30.2 ; 59.0]
EFS at 9 years [CI 95%]	27.8% [12.4 ; 45.6]

N = number of patients; EFS = event free survival; 95% CI = 95% confidence interval

Table 16: Event free survival characteristics (n=55)

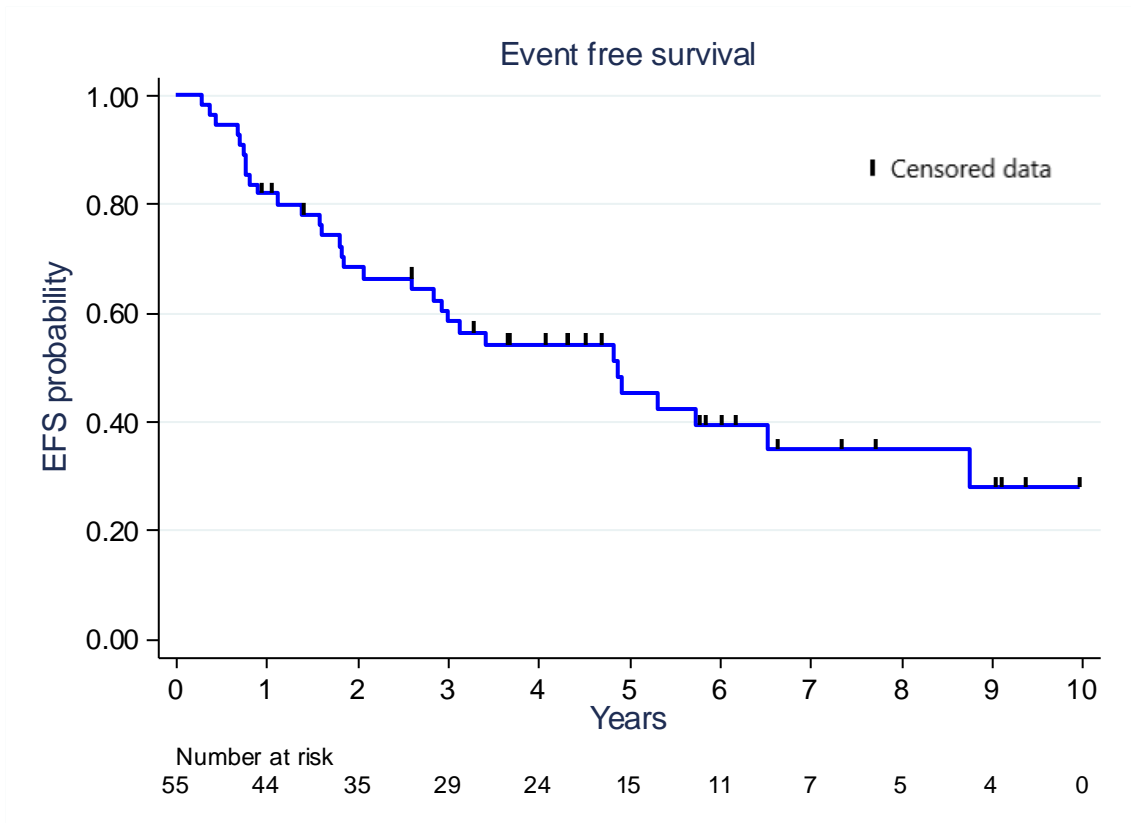


Figure 13 : Event free survival since diagnosis (in years)

4.2.6 Regional recurrence-free survival

Regional recurrence-free survival (RRFS) is defined as the time interval from the date of diagnosis to the date of regional recurrence, as reported by the investigator or to the date of death from any cause.

Considering regional recurrence-free survival, 30 patients had an event:

- 3 had a regional relapse and were alive at last follow-up;
- 4 had a regional relapse and died. Causes of death were:
 - 1 oral cancer;
 - 1 ischemic heart disease;
 - 2 unknown causes.
- 23 patients died without regional recurrence. Causes of death were:
 - 5 oral cancers;
 - 1 treatment toxicity;
 - 2 lung cancer;
 - 1 non-Hodgkin lymphoma;
 - 1 neurodegenerative disease;
 - 1 grade D esophagitis;
 - 1 esophageal cancer;
 - 2 kidney failure;
 - 1 non treatable new oral tumor localization;
 - 1 stroke;
 - 1 traffic accident;
 - 6 unknown causes.

Median regional recurrence-free survival was 4.8 years (95%CI = [2.4-8.8]).

Regional recurrence-free survival at 1 year was 87.3% and survival at 5 years was 46% (Figure 14).

	Total (N=55)
Number of events	30
RRFS at 1 year [CI 95%]	87.3% [75.2 ; 93.7]
RRFS at 3 years [CI 95%]	57.2% [42.5 ; 69.5]
RRFS at 5 years [CI 95%]	46.0% [30.7 ; 59.9]
RRFS at 9 years [CI 95%]	25.2% [9.2 ; 44.9]

N = number of patients; RRFS = regional recurrence-free survival; 95%CI = 95% confidence interval

Table 17: Regional recurrence-free survival characteristics (n=55)

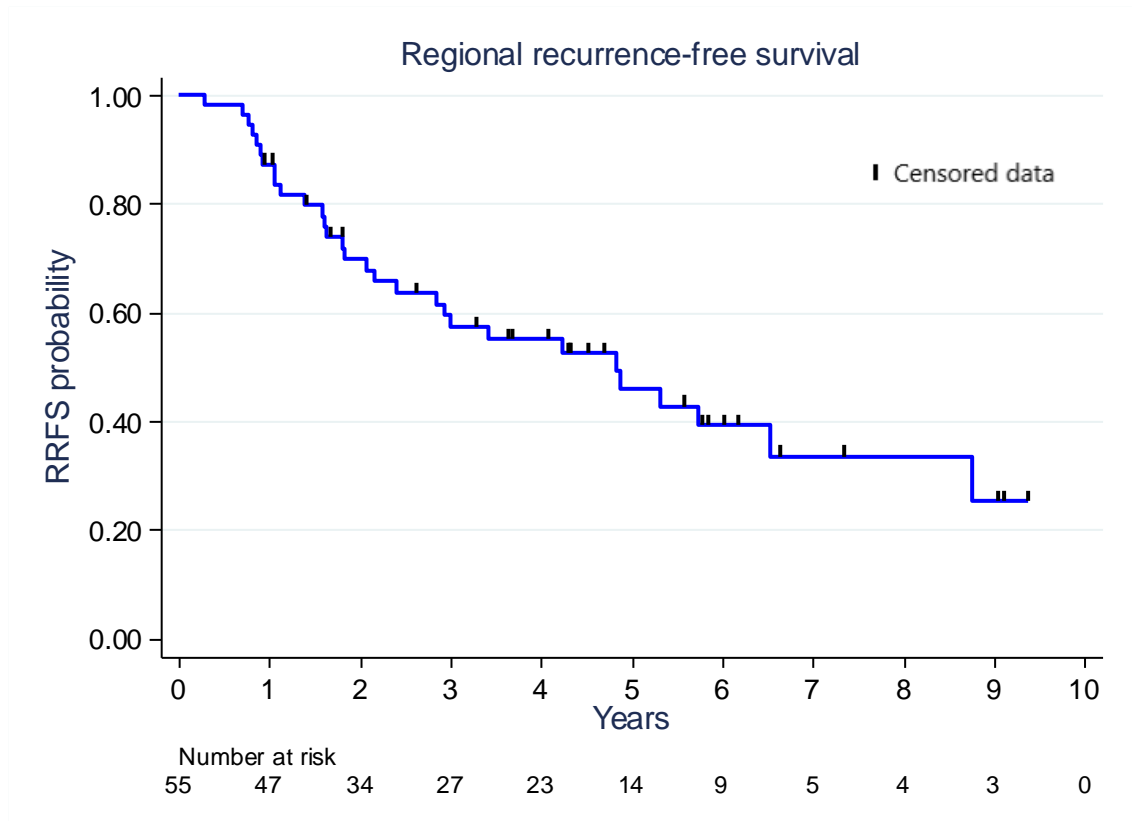


Figure 14: Regional recurrence-free survival since diagnosis (in years)

4.2.7 Metastatic recurrence-free survival

Metastatic recurrence-free survival (MRFS) is defined as the time interval from the date of diagnosis to the date of metastatic recurrence, as reported by the investigator or to the date of death from any cause.

Overall, one patient had lung metastatic recurrence and died.

4.2.8 Overall survival

At last follow-up, 27 patients were dead. Causes of death were:

- 6 oral cancers,
- 1 treatment toxicity,
- 20 of other cause:
 - 2 lung cancer,
 - 2 kidney failure,
 - 1 non-Hodgkin lymphoma,
 - 1 neurodegenerative disease,
 - 1 grade D esophagitis,
 - 1 esophageal cancer,
 - 1 non treatable new oral tumor localization,
 - 1 stroke,
 - 1 traffic accident,
 - 1 ischemic heart disease,
 - 8 unknown causes.

Median overall survival was 5.7 years.

Overall survival at 1 year was 90.9% and survival at 5 years was 53.4% (Figure 15).

	Total (N=55)
Number of events	30
OS at 1 year [CI 95%]	90.9% [79.5 ; 96.1]
OS at 3 years [CI 95%]	71.2% [56.7 ; 81.6]
OS at 5 years [CI 95%]	53.4% [37.5 ; 66.9]
OS at 10 years [CI 95%]	36.8% [19.8 ; 54.0]

N = number of patients; OS = Overall survival; 95%CI = 95% confidence interval

Table 17: Overall survival characteristics (n=55)

The following overall survival curve was intentionally truncated at 9 years (one last event occurred at 10.1 year with one remaining patient only).

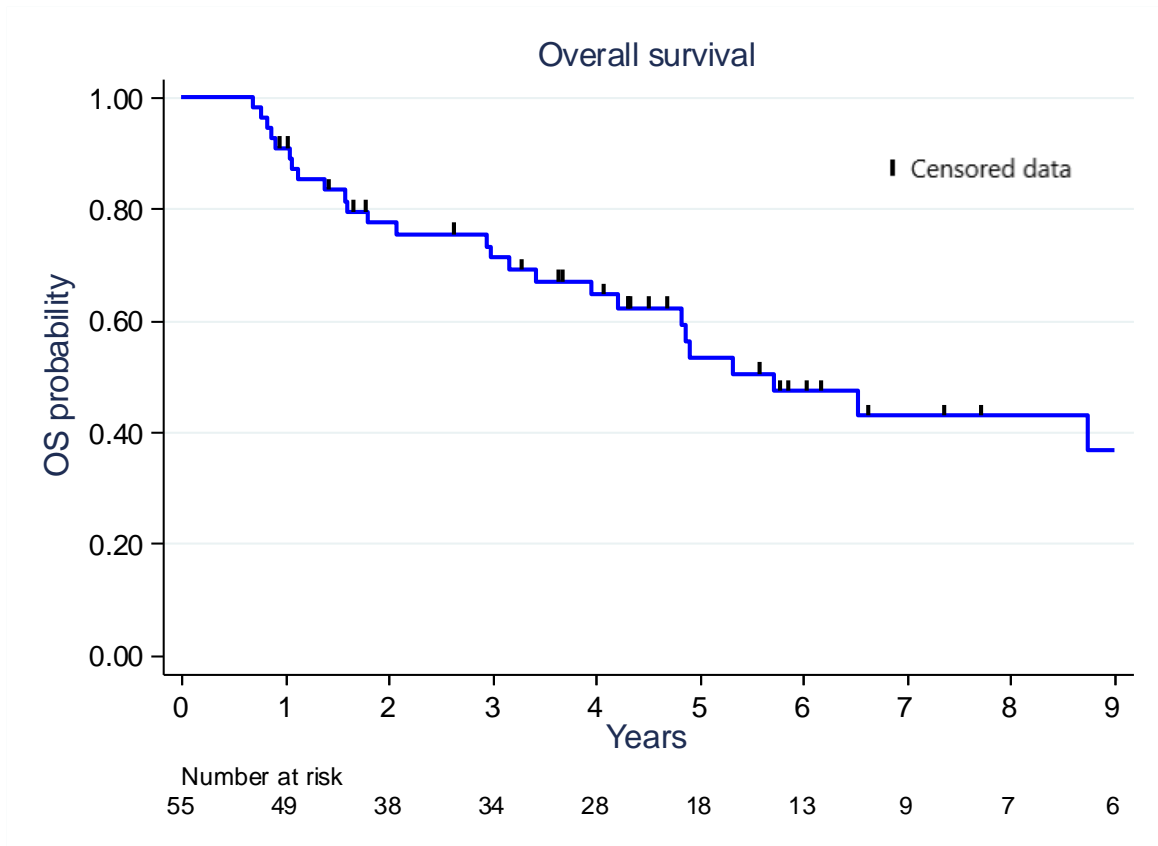


Figure 15: Overall survival since diagnosis (in years)

5. Discussion

Cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée au Centre Oscar Lambret de Lille, a été réalisée en 2023 et porte sur une cohorte de patients traités entre janvier 2010 et décembre 2020. 55 patients atteints de carcinomes épidermoïdes primitifs de stade T1N0 ou T2N0 de la langue, traités par curiethérapie interstitielle de bas débit, débit pulsé ou haut débit, avec ou sans curage ganglionnaire cervical, ont été inclus dans l'étude. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la curiethérapie en termes de survie sans récurrence locale dans le traitement des tumeurs de la langue de stade précoce et d'en évaluer les facteurs pronostiques. Parallèlement, la survie sans récurrence régionale et métastatique, la survie globale et les complications de la curiethérapie interstitielle ont été analysées.

5.1. Curiethérapie exclusive

Tout d'abord, l'efficacité de la curiethérapie dans le traitement des tumeurs de la langue mobile a déjà été évaluée auparavant au Centre Oscar Lambret de Lille par deux études rétrospectives (Tableau 18, Tableau 19) menées avant les années 2000 (47,50).

D'une part, l'étude de *Bourgier et al.* a reporté une survie sans récurrence locale et une survie sans récurrence régionale à 2 ans, de respectivement 79,10% et 75,90%, alors que notre étude démontre des pourcentages inférieurs de 62,90% et 57,20%. Dans l'étude de *Bourgier et al.*, la technique de curiethérapie utilisée est le bas débit de dose avec des sources radioactives d'Iridium 192 tandis que notre étude utilise également le débit pulsé et le haut débit. Il est possible que la technique d'irradiation utilisée soit une explication des taux de survie inférieurs à notre étude bien que des auteurs aient démontré que le débit pulsé obtient des résultats similaires au bas débit de dose (6,40). De même, la localisation de la tumeur peut être un élément de disparité dans les résultats : les tumeurs de la base de la langue, situées dans l'oropharynx, sont généralement diagnostiquées à un stade plus avancé, or dans notre étude, le stade tumoral est un facteur pronostique de la survie sans récurrence locale ($p = 0,009$). *Bourgier et al* n'étudient que les tumeurs de la langue mobile, contrairement à notre étude qui inclut également les tumeurs de la base de la langue, son taux de survie sans récurrence locale à 5 ans apparaît meilleur (51).

De plus, cette différence peut être justifiée par un âge médian au moment du diagnostic plus élevé dans notre étude (âge médian de 62,9 ans par rapport à 54,4 ans pour *Bourgier et al.*), sachant que l'âge est un facteur pronostique de la survie sans récurrence locale ($p < 0,001$ en analyse multivariée). Par ailleurs, certains patients ont subi un curage ganglionnaire cervical complété par une irradiation externe en cas de ganglions positifs dans chaque étude, cet élément ne semble pas être une raison de la divergence des résultats.

Par ailleurs, diverses études, réalisées en France, ou hors Europe, depuis les années 1963 jusqu'aux années 2014 ont évalué la survie sans récurrence locale (SSRL) à 5 ans de la curiethérapie exclusive dans le traitement des tumeurs de la langue (Tableau 20). Les résultats de la SSRL à 5 ans sont hétérogènes, allant de 68,20% à 89,80%. Notre étude reporte une survie sans récurrence locale à 5 ans de 49,40%, ce qui est inférieur aux autres auteurs. Cependant, la plupart des études présentent leurs résultats après traitement de rattrapage (par réirradiation ou chirurgie), ceci témoignant de la disparité des résultats. De même, la plupart de ces séries étudient uniquement la langue mobile et non la base de la langue, la localisation pouvant être à l'origine d'une survie sans récurrence locale plus faible. Similairement, les résultats de *Matsuura et al.*, démontrent des différences significatives en termes de survie sans récurrence locale à 5 ans entre les stades I (95%) et les stades II (80%). Or, les proportions entre les stades I et II ne sont pas énoncées dans les autres études, pourtant, elles pourraient être source de divergence significative dans les résultats de la SSRL à 5 ans. Il en est de même pour la survie sans récurrence régionale à 5 ans.

D'autre part, l'étude actuelle indique une survie globale à 5 ans de 53,40%, supérieure aux études de *Bourgier et al.* et *Lefebvre et al.*, lesquels reportent des valeurs respectives de 46,60% et 46,00%. Cet écart peut être expliqué par le nombre de patients ayant des ganglions positifs et le genre. 31,00% des patients présentent des ganglions positifs dans notre étude, contre 38,20% et 38,50% respectivement pour *Bourgier et al.* et *Lefebvre et al.* Dans chaque série, une irradiation externe cervicale de complément a été réalisée en cas de curage ganglionnaire positif avec des doses d'irradiation plutôt similaires. Ainsi, la présence de ganglions positifs semble avoir une influence sur la survie globale à 5 ans. Également, dans notre étude, 60,00% des patients sont des hommes, lesquels représentent environ 90% patients dans les autres séries. Ceci se justifie par une augmentation de la consommation tabagique et éthylique chez les femmes ses dernières décennies, le tabac et l'alcool étant des facteurs de risque des cancers des voies aéro-digestives supérieures. L'espérance de vie étant supérieure chez la femme, leur présence en nombre plus important dans notre étude peut être une explication de nos meilleurs résultats, bien que certains auteurs aient démontré que le sexe ne soit pas un facteur pronostique de la survie globale (51,52).

Par ailleurs, la survie globale à 5 ans de notre étude (53,40%) est cohérente avec *Mazeron et al.* et *Pernot et al.* Il s'agit de deux études également menées en France avec des caractéristiques populationnelles et des doses médianes de curiethérapie délivrées identiques à notre série. La meilleure survie globale à 5 ans est reportée par l'étude Indienne de *Bansal et al.* (78,80%), réalisée sur une population ne présentant pas les mêmes caractéristiques démographiques que la population française. Les patients ont, par ailleurs, été traités uniquement par la technique de haut débit avec des doses médianes inférieures à notre série (50 Gy pour *Bansal et al.* contre 65 Gy pour notre étude) pour des tumeurs localisées uniquement sur le bord latéral de la langue.

<i>Auteur</i>	<i>Dates de l'étude</i>	<i>n</i>	<i>Homme (%)</i>	<i>Age médian (années)</i>	<i>Localisation</i>	<i>Stade T</i>	<i>Taille tumorale médiane (mm)</i>	<i>Débit de dose (Ir¹⁹²)</i>	<i>Dose médiane (Gy)</i>	<i>Curage ganglionnaire</i>	<i>Patients avec N+</i>	<i>Dose d'irradiation totale (Gy)</i>
<i>Etude actuelle¹</i>	2010 - 2020	55	60,00%	62,9 (29,8 – 86,5)	Base de la langue et langue mobile	T1T2N0 ²	22 (10-35)	HD / DP / BD	65 (40-75)	76,00%	31,00%	50 (50-70)
<i>Bourgier et al., 2005 (47)</i>	1979 - 1998	279	87,80%	54,4 (22-94,7)	Langue mobile	T2N0 ³	25 (20-40)	BD	60	66,60%	38,20%	62 (32,5 - 75)
<i>Lefebvre et al., 1990 (50)</i>	1974 - 1983	341	91,50%	55,5 moyenne	Langue mobile	T1T2T3 ⁴ superficiel	-	BD	64 (50-84)	78%	38,50%	57 (50 - 70)

n = nombre de patients ; Stade T = Stade tumoral ; Ir¹⁹² = Iridium 192 ; N+ = ganglion positif ; BD = Bas débit ; DP = Débit pulsé ; HD = Haut débit ;

¹Deux patients ont eu une chirurgie avant la curiethérapie

²En accord avec l'Union for International Cancer Control (UICC) 2009

³En accord avec l'Union for International Cancer Control (UICC) 1978

⁴En accord avec l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 1979

Tableau 18 : Caractéristiques des patients, des tumeurs et des traitements dans les cancers de la langue traités par curiethérapie exclusive au Centre Oscar Lambret de Lille

<i>Auteur</i>	<i>SSRL 1 an</i>	<i>SSRL 2 ans</i>	<i>SSRL 5 ans</i>	<i>SSRR 1 an</i>	<i>SSRR 2 ans</i>	<i>SSRR 5 ans</i>	<i>SG 1 an</i>	<i>SG 2 ans</i>	<i>SG 5 ans</i>
<i>Etude actuelle</i>	90,90%	62,90%	49,40%	87,30%	57,20%	46,00%	90,90%	71,20%	53,40%
<i>Bourgier et al., 2005 (47)</i>	-	79,10%	-	-	75,90%	69,50%	-	74,30%	46,60%
<i>Lefebvre et al., 1990 (50)</i>	82% (x années)	-	-	82% (x années)	-	-	-	61% (3 ans)	46,00%

SSRL = Survie sans récurrence locale ; SSRR = Survie sans récurrence régionale ; SG = Survie globale ;

Tableau 19 : Caractéristiques des patients, des tumeurs et des traitements dans les cancers de la langue traités par curiethérapie exclusive au Centre Oscar Lambret de Lille

<i>Auteur</i>	<i>Dates</i>	<i>n</i>	<i>Localisation</i>	<i>Stade tumoral¹</i>	<i>Débit de dose (Ir¹⁹²)</i>	<i>Dose médiane de curiethérapie (Gy)</i>	<i>SSRL 5 ans</i>	<i>SSRR 5 ans</i>	<i>SG 5 ans</i>
Bachaud et al., 1994 (53)	1977 - 1990	26	Langue mobile / plancher buccal	Stade I et II	BD	66 (60-70) moyenne	92% (x années)	85,00%	-
Bansal et al., 2016 (54)	1999 - 2014	62	Bord latéral de la langue	T1T2	HD	40-52	68,20%	82,10%	78,80%
Matsuura et al., 1998 (55)	1981 - 1993	107	Langue	Stade I et II	BD ²	69 (60-84)	Stage I : 95% Stage II : 80%	Stage I : 86% Stage II : 66%	-
Mazeron et al., 1990 (56)	1970 - 1986	168	Langue mobile	T1T2N0	BD	(60-70)	87%	79,4% ³	47% ³
Pernot and al., 1992 (57)	1973 - 1986	70	Langue mobile	T2N0	BD	(58-79)	89,80%	67,60%	51,10%
Pernot et al., 1994 (29)	1972 - 1986	-	Langue mobile	T2N0	BD	-	89,80%	70,20%	60,40%
Potharaju et al., 2018 (58)	2000 - 2010	47	Langue mobile	T1T2N0	HD	50	80,4% (x années)	68,00%	-
Simon et al., 1993 (59)	1971 - 1988	-	Langue mobile	T1T2N0	BD	(60-70)	82,00%	-	-
Wadsley et al., 2003 (60)	1994 - 2000	29	Langue mobile	T1T2aN0	BD	68,3 (63-81) moyenne	78% ³	67,00%	70,00%
Wendt et al., 1990 (61)	1963 - 1979	18	Langue	T1T2N0	BD	40-50	65% (x années)	-	-
Etude actuelle	2010-2020	55	Base de la langue et langue mobile	T1T2N0	BD / DP / HD	65 (40-75)	49,40%	46,00%	53,40%

n = Nombre de patients ; Ir¹⁹² = Iridium 192 ; SSRL = Survie sans récurrence locale ; SSRR = Survie sans récurrence régionale ; SG = Survie globale ; BD = Bas débit ; DP = Débit pulsé ; HD = Haut débit ;

¹L'ensemble des stades tumoraux est déterminé selon l'Union for International Cancer Control (UICC) ou l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'édition variant en fonction de l'année de réalisation de l'étude

²La curiethérapie a été réalisée avec des sources de Radium et d'Iridium 192

³Résultats recalculés selon le stade tumoral

Tableau 20 : Survie sans récurrence locale, survie sans récurrence régionale et survie globale dans les tumeurs de la langue traitées par curiethérapie exclusive

5.2 Autres traitements

Les études de *Bachaud et al.*, *Bansal et al.* et *Pernot et al.* démontrent qu'une irradiation externe combinée à la curiethérapie interstitielle présente une survie sans récurrence locale (SSRL) à 5 ans comparable à notre étude avec des taux variant de 50,30% à 62% (Tableau 21). *Gibbs et al.* a rapporté une SSRL de 87,5% mais n'incluant que des patients traités pour des tumeurs de la base de la langue. L'association de la radiothérapie externe à la curiethérapie interstitielle semble ainsi améliorer la SSRL des tumeurs de la base de la langue par rapport à une curiethérapie exclusive (dans notre étude combinant langue mobile et base de la langue, la SSRL à 5 ans est de 49,40% sans traitement de rattrapage). *Matsuura et al.* obtient également de très bons résultats (84% pour les stades I et 74% pour les stades II). Dans cette étude japonaise, la curiethérapie interstitielle a été réalisée avec des sources d'Iridium 192 mais aussi des sources de Radium, pouvant éventuellement avoir une influence sur l'efficacité du traitement. La survie globale dans notre étude (53,40%) est presque identique à celle de *Bansal et al.* (61,10%) mais est deux fois supérieure à celles de *Pernot et al.* (environ 32,30%). Deux différences principales ressortent entre ces études : le lieu (en Inde pour *Bansal et al.* et en France pour *Pernot et al.*) et la date (entre 1999 et 2014 pour *Bansal et al.* et entre 1972 et 1986 pour *Pernot et al.*). L'augmentation de l'espérance de vie et l'histoire naturelle de la maladie différente entre l'Europe et l'Asie peuvent peut-être expliquer ces écarts de résultats. Aussi, des variations entre les facteurs étiologiques des cancers oraux tels que le mode de consommation tabagique (à mâcher), les prédispositions génétiques et les facteurs hormonaux pourraient être des sources de variabilités entre les résultats (62–65).

En ce qui concerne les séries traitées par chirurgie exclusive (Tableau 22), selon *El-Okeily et al.* et *Marra et al.*, la SSRL à 5 ans est de respectivement 87,70% et 80,6%. Ce résultat est supérieur à notre étude, ce qui explique pourquoi la chirurgie est considérée comme le gold standard pour le traitement des tumeurs de la langue (46). Mais cette technique engendre des complications anatomiques et fonctionnelles importantes. Aussi, la survie globale est meilleure (de 77,30% pour *El-Okeily et al.* et 93,5% pour *Marra et al.*).

En considérant la chirurgie combinée à la curiethérapie interstitielle (Tableau 23), la survie sans récurrence locale à 5 ans est excellente avec des taux de 100%, 85% et 76% respectivement pour *Potharaju et al.*, *Takacs et al.*, et *Goineau et al.* Ces résultats sont supérieurs à notre étude (49,40%) et en cohérence avec les séries traitées par chirurgie exclusive. En effet, l'objectif de la curiethérapie interstitielle post-opératoire de la tumeur est d'obtenir un contrôle local et régional similaire ou supérieur à une chirurgie seule tout en affectant moins les fonctions linguales. Cependant, nous trouvons des résultats de survie globale inférieurs à la chirurgie seule (42% pour *Takacs et al.* et 56% pour *Goineau et al.*). Ces résultats sont similaires à notre étude (53,4).

En général, les thérapeutiques chirurgicales qu'elles soient seules ou combinées à des traitements d'irradiation présentent de meilleurs résultats que les thérapeutiques non chirurgicales.

Radiothérapie externe associée à la curiethérapie interstitielle

<i>Auteur</i>	<i>Dates</i>	<i>n</i>	<i>Localisation</i>	<i>Stade tumoral</i> ¹	<i>Débit de dose (Ir¹⁹²)</i>	<i>Dose médiane de curiethérapie (Gy)</i>	<i>Dose médiane d'irradiation externe (Gy)</i>	<i>SSRL 5 ans</i>	<i>SSRR 5 ans</i>	<i>SG 5 ans</i>
<i>Bachaud et al., 1994 (53)</i>	1977 - 1990	68	Langue mobile / plancher buccal	Stade I et II	BD	26 (moyenne)	(45-54)	62% (x années)	91%	-
<i>Bansal et al., 2016 (54)</i>	1999 - 2014	30	Bord latéral de la langue	T1T2	HD	18-24	40	57,60%	87,60%	61,10%
<i>Gibbs et al., 2003 (66)</i>	1975 - 1993	41	Base de la langue	T1T2N0	BD	26 (20-34)	50 (48,9-68)	87,5% ³	-	-
<i>Matsuura et al., 1998 (55)</i>	1981 - 1993	66	Langue	Stade I et II	BD ²	30	30 (18-50)	Stade I : 84% Stade II : 74%	Stade I : 80% Stade II : 75%	-
<i>Pernot et al., 1992 (57)</i>	1973 - 1986	77	Langue mobile	T2N0	BD	30,9	(40-50)	50,60%	46 ;50%	33,30%
<i>Pernot et al., 1994 (29)</i>	1972 - 1986	152	Langue mobile	T2N0	BD	(20-40)	50	50,30%	30,50%	31,30%

n = Nombre de patients ; Ir¹⁹² = Iridium 192 ; SSRL = Survie sans récurrence locale ; SSRR = Survie sans récurrence régionale ; SG = Survie globale ; BD = Bas débit ; HD = Haut débit ;

¹L'ensemble des stades tumoraux est déterminé selon l'Union for International Cancer Control (UICC) ou l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'édition variant en fonction de l'année de réalisation de l'étude

²La curiethérapie a été réalisée avec des sources de Radium et d'Iridium 192

³Résultats recalculés selon le stade tumoral

Tableau 21: Survie sans récurrence locale, survie sans récurrence régionale et survie globale dans les cancers de la langue traités par irradiation externe associée à la curiethérapie interstitielle

<i>Chirurgie uniquement</i>								
<i>Auteur</i>	<i>Dates</i>	<i>n</i>	<i>Localisation</i>	<i>Stade tumoral¹</i>	<i>Type de chirurgie / marge de résection</i>	<i>SSRL 5 ans</i>	<i>SSRR 5 ans</i>	<i>SG 5 ans</i>
<i>Akine et al., 1991 (67)</i>	1962 - 1981	21	Langue mobile	T1T2N0	Résection tumorale / Glossectomie partielle / Hémi glossectomie	71%	-	-
<i>El-Okeily et al., 2007 (68)</i>	1995 - 2005	124	Langue et plancher buccal	T1T2T3N0	Glossectomie partielle (2 patients ont subi une chimiothérapie)	87,70%	75,30%	77,30%
<i>Marra et al., 2019 (69)</i>	2004 - 2012	62	Langue	Stde I et II	Résection tumorale	80,6% ²	-	93,5% ²

n = Nombre de patients ; SSRL = Survie sans récurrence locale ; SSRR = Survie sans récurrence régionale ; SG = Survie globale ;

¹L'ensemble des stades tumoraux est déterminé selon l'Union for International Cancer Control (UICC) ou l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'édition variant en fonction de l'année de réalisation de l'étude

²Les résultats ont été recalculés selon les stades tumoraux

Tableau 22 : Survie sans récurrence locale, survie sans récurrence régionale et survie globale dans les cancers de la langue traités par chirurgie uniquement

<i>Chirurgie associée à la curiethérapie interstitielle</i>										
<i>Auteur</i>	<i>Dates</i>	<i>n</i>	<i>Localisation</i>	<i>Stade tumoral¹</i>	<i>Débit de dose (Ir¹⁹²)</i>	<i>Dose médiane de curiethérapie (Gy)</i>	<i>Type de chirurgie</i>	<i>SSRL 5 ans</i>	<i>SSRR 5 ans</i>	<i>SG 5 ans</i>
<i>Goineau et al., 2015, (70)</i>	1992 - 2013	112	Langue mobile	T1T2N0N1N2	-	50 (50-55)	Glossectomie partielle	76%	-	56%
<i>Lapeyre et al., 2004 (71)</i>	1978 - 1993	36	Langue	T1T2N0	BD	59,7 (50-67.4) moyenne	Glossectomie partielle ou chirurgie avec lambeau de reconstruction	-	-	75%
<i>Petera et al., 2015, (72)</i>	2002 - 2013	30	Langue (1 plancher buccal)	T1T2N0 (1 T3)	HD	66,77	Glossectomie partielle	-	-	-
<i>Potharaju et al., 2018 (58)</i>	2000 - 2010	26	Langue mobile	T1T2N0	HD	40	-	100%	96.20%	-
<i>Santos et al., 2022 (73)</i>	2009- 2015	43	Langue mobile	Stade I ou stade II	HD	40-44	Glossectomie partielle	Stage I : 85% Stage II : 78%	-	-
<i>Takacs et al., 2022 (74)</i>	1998 - 2019	45	Langue	T1T2N0	HD	29 (10-45)	Glossectomie partielle	85%	80.00%	42%

n = Nombre de patients ; Ir¹⁹² = Iridium 192 ; SSRL = Survie sans récurrence locale ; SSRR = Survie sans récurrence régionale ; SG = Survie globale ; BD = Bas débit ; HD = Haut débit ;

¹L'ensemble des stades tumoraux est déterminé selon l'Union for International Cancer Control (UICC) ou l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'édition variant en fonction de l'année de réalisation de l'étude

Tableau 23: Survie sans récurrence locale, survie sans récurrence régionale et survie globale dans les cancers de la langue traités par chirurgie associée à une curiethérapie interstitielle

5.3 Facteurs pronostiques

Dans la plupart des études, l'âge, le sexe et les sources radioactives utilisées (Cobalt, Radium ou Iridium 192) ne sont pas des facteurs pronostiques de la survie sans récurrence locale (Tableau 24). Cependant, dans notre étude, l'âge est considéré comme un facteur pronostique de la survie sans récurrence locale dans l'analyse multivariée ($p = 0,001$).

Alors que le stade T2 est un facteur pronostique dans l'analyse univariée pour *Bachaud et al.*, *Lapeyre et al.* ($p = 0,02$), et *El-Okeily et al.* ($p = 0,026$), il s'agit d'un facteur pronostique dans l'analyse multivariée pour *Bansal et al.* ($p = 0,009$) et notre étude ($p = 0,018$). Le grade de différenciation est également considéré comme un facteur pronostique pour *Petera et al.* ($p = 0,03$), et *Potharaju et al.* ($p = 0,029$).

Dans l'étude actuelle, le tabac est un facteur pronostique significatif ($p = 0,018$) : pour chaque paquet/année supplémentaire consommé, le risque de développer une récurrence locale est augmenté. Les conséquences du tabac sur les cancers oraux en tant que facteur étiologique ne sont plus à démontrer. En revanche, le lien direct entre le nombre de paquet/année consommé et l'augmentation du risque de récurrence locale n'a pas été reporté par d'autres auteurs.

5.4 Complications

La plupart des études font état de nécroses des tissus mous ou d'ostéoradionécroses générées par la curiethérapie selon des taux allant de 8,5% à 19%. Ces résultats ne peuvent être comparés avec notre étude car nous n'avons pu relever la nécrose des tissus mous, en l'absence de précision dans les dossiers médicaux de ce facteur spécifique. Cependant, *Benk et al.* a démontré 3,5% d'ostéoradionécroses de grade 3, ce qui est similaire à notre étude alors que les doses médianes d'irradiation étaient de 65 Gray en technique bas débit par rapport à 50 Gray dans notre étude.

Bansal et al., a reporté dans son étude les résultats suivants concernant les toxicités de la curiethérapie exclusive et de la curiethérapie associée à une irradiation externe :

- 52.2% de mucites grade 2 ;
- 28.3% de mucites grade 3 ;
- 4.3% de douleurs chroniques grade 2 ;
- 1.1% de xérostomie grade 2 ;
- 2.2% de dysgueusie grade 2 ;
- 1.1% d'ostéoradionécrose grade 3 ;

En comparaison avec notre étude, *Bansal et al.* a deux fois plus de toxicités de mucite grade 2 et 3. Une explication de cette différence peut résider dans l'association avec l'irradiation externe, elle aussi à l'origine de mucites. Bien que les doses d'irradiation en curiethérapie exclusive et en curiethérapie associée à l'irradiation externe soient similaires, le fractionnement et l'étalement des doses d'irradiation diffèrent : environ 5 jours pour la curiethérapie exclusive par rapport à 5 semaines pour l'irradiation externe. La durée du traitement pourrait influencer les complications.

Les douleurs de grade 2 ont été moins expérimentées dans leur étude (4,3%) que la nôtre (20%). L'explication se trouve dans le fait que *Bansal et al.* considère uniquement les douleurs chroniques, alors que nous avons également inclus les douleurs aiguës. En revanche, nous obtenons des résultats comparables en termes de xérostomie et d'ostéoradionécroses de grade 3.

<i>Auteur</i>	<i>Dates</i>	<i>Facteurs pronostiques de la survie sans récurrence locale (SSRL)</i>			
		<i>Analyse univariée</i>	<i>P-value</i>	<i>Analyse multivariée</i>	<i>P-value</i>
<i>Bachaud et al., 1994 (53)</i>	1977 - 1990	Stade T2	-	-	-
<i>Bansal et al., 2016 (54)</i>	1999 - 2014	-	-	Stade T2 Irradiation externe + curiethérapie interstitielle	0,009 0,02
<i>Fujita et al., 1999 (21)</i>	1980 - 1993	Apparence endophytique	0,01		
<i>Goineau et al., 2015 (70)</i>	1992 - 2013	Marges chirurgicales positives	0,041	-	-
<i>Lapeyre et al., 2014 (75)</i>	1978 - 1993	Ganglions positifs (N+) Stade T2	0,009 0,02	-	-
<i>Petera et al., 2015 (72)</i>	2002 - 2013	Grade de différenciation	0,029	Grade de différenciation	0,03
<i>Potharaju et al., 2018 (58)</i>	2000 - 2010	Grade de différenciation	0,056	Grade de différenciation	0,029
<i>El-Okeily et al., 2007 (68)</i>	1995-2005	Stade T2 Ganglion positifs (N+) Profondeur d'infiltration $\geq 6,5$ mm	0,026 0,0001 0,015	-	-
<i>Etude actuelle</i>	2010-2020	Age au diagnostique Sexe Tabagisme Stade T2 Ganglions positifs (N+)	0,007 0,049 0,10 0,051 0,18	Age au diagnostique Tabagisme Stade T2	0,001 0,018 0,009

N+ : ganglion positif

Tableau 24 : Comparaison des facteurs pronostiques de la survie sans récurrence locale dans le traitement des cancers de la langue par curiethérapie interstitielle

5.5 Limites de l'étude

L'étude ne comporte qu'un seul critère d'inclusion concernant les caractéristiques des patients (âgés d'au moins 18 ans), ce qui permet de généraliser les résultats à la majorité de la population. Néanmoins, il s'agit d'une étude monocentrique menées dans les Hauts-de-France. Cette région présente une sur-incidence et une sur-mortalité par cancer de la lèvre-bouche-pharynx par rapport à la France métropolitaine. Également, la consommation de tabac et alcool, facteurs de risque des cancers des VADS est supérieure au niveau moyen métropolitain. La population étudiée ne présente pas exactement les mêmes caractéristiques que la population française (1,76).

Le recueil rétrospectif de données a été effectué par un seul investigateur sur REDCap (logiciel de saisie électronique des données) en se basant sur des définitions et des classifications précises, limitant la variabilité inter-opérateur et les erreurs de transfert de données. Cependant, les patients inclus dans l'étude ont été suivis par différents médecins, sur une période de 10 ans, ce qui pourrait être une source de variabilité de recueil de l'information entre les praticiens, en particulier pour les données subjectives telles que l'apparence macroscopique ou la taille clinique de la lésion. Aucune information sur l'utilisation d'un référentiel commun définissant les critères subjectifs n'a été obtenue.

De même, les informations concernant l'hygiène bucco-dentaire, l'état dentaire et la réhabilitation prothétique n'ont pas été recueillies par un chirurgien-dentiste mais par l'anesthésiste lors de la consultation préanesthésique. La fiabilité de ces renseignements doit être considérée avec parcimonie bien que ces derniers ne soient pas complexes et que les données binaires ne laissent aucune place à la subjectivité (présence ou absence de prothèses). Certains auteurs (*Gupta et al.*) évoquent la mauvaise hygiène orale comme étant un facteur de risque significatif des cancers oraux (77). Une étude prospective étudiant spécifiquement les facteurs bucco-dentaires aurait un intérêt afin de vérifier leur impact sur la récurrence locale.

L'étude étant rétrospective, certaines données n'ont pu être recueillies, par insuffisance de clarté ou absence de la donnée précise comme la cause de décès (8 patients décédés de cause inconnue ou non renseignée précisément).

6. Conclusion de l'étude

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la curiethérapie dans le traitement des cancers primitifs de la langue de stade précoce, en particulier, la survie sans récurrence locale.

La curiethérapie est un traitement efficace dans la gestion des carcinomes épidermoïdes de la langue. Cependant, la chirurgie, considérée comme le traitement gold standard, obtient de meilleurs résultats en termes de survie sans récurrence locale à 5 ans. Néanmoins, cette intervention chirurgicale induit une perte tissulaire et fonctionnelle. C'est pourquoi la chirurgie combinée à la curiethérapie interstitielle post-opératoire de la tumeur augmente le contrôle local tout en préservant l'anatomie et les fonctions de la langue. La curiethérapie ne semble pas engendrer plus de toxicités que les autres traitements, voire permet obtenir de meilleurs résultats pour certaines complications telles que les mucites.

La survie sans récurrence régionale est assurée par un curage ganglionnaire cervical systématique associé à une irradiation externe de complément en cas de ganglions positifs. La survie globale est satisfaisante et est comparable avec les autres traitements. La curiethérapie interstitielle induit autant de complications de grade 3 que les autres techniques et à l'avantage de préserver les organes à risque de l'irradiation et de maintenir une qualité de vie satisfaisante.

Aucun essai randomisé n'a comparé la curiethérapie exclusive aux autres traitements : cela serait intéressant afin d'approfondir les résultats sur les conséquences locales (récidives et toxicités) et la maintenance d'une qualité de vie optimale pour le patient.

Conclusion générale

La curiethérapie, née en 1905, n'a eu de cesse de se développer jusqu'à la fin du XX^{ème} siècle. Elle est aujourd'hui considérée comme une technique obsolète de moins en moins enseignée. Pourtant, elle présente les avantages de préserver l'anatomie et les fonctions de la langue et par conséquent de préserver la qualité de vie des patients, contrairement à la chirurgie, mutilante, bien que considérée actuellement comme le gold standard dans le traitement des tumeurs de la langue. Cette technique, en outre, délivre une dose d'irradiation élevée dans un petit volume limitant les dommages aux organes à risque.

Deux tiers des tumeurs de la cavité buccale sont diagnostiqués à un stade avancé avec une survie globale de 30% à 5 ans. Ces tumeurs ne peuvent être traitées par curiethérapie exclusive et nécessitent des traitements plus longs, plus complexes, parfois combinés, engendrant des complications plus conséquentes sur la qualité de vie. Cependant, diagnostiquées à un stade précoce, la curiethérapie interstitielle exclusive est une indication de choix dans le traitement de ces tumeurs. La cavité buccale et l'oropharynx intervenant dans les fonctions essentielles à la vie telles que la ventilation, la déglutition et la phonation, la curiethérapie présente l'avantage d'être efficace et de conserver les fonctions orofaciales et la qualité de vie des patients. Ainsi, la détection et le diagnostic précoces de lésions malignes sont primordiaux afin d'optimiser la gestion et le succès du traitement des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale.

Parmi les professionnels de santé, les chirurgiens-dentistes ont une place décisive dans la modification des comportements à risque des patients (sevrage tabagique et éthylique), dans le diagnostic précoce des lésions et l'orientation rapide des patients en service spécialisé oncologique afin d'améliorer la prise en charge des tumeurs de la cavité buccale.

References

1. Lefebvre JL, Chevalier D. Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. EMC - Oto-rhino-laryngologie. juin 2012;7(2):1-11.
2. Lacau St Guily J, Reyt É, Tronche S, Couloigner V. Actualités et innovations en cancérologie des voies aéro-digestives supérieures: rapport 2015 de la Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
3. Gauzeran D. Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales. 2e éd. Malakoff: Éditions CdP; 2014. (Mémento).
4. Bordry M, Boudia S, Institut Curie. Les rayons de la vie. Institut Curie. Vol. 1. 1998. 147 p.
5. Histoire radiothérapie - Musée Curie [Internet]. [consulté 12/11/2022]. Disponible sur: <https://musee.curie.fr/decouvrir/documentation/histoire-radiotherapie>
6. Peiffert D, Coche-Dequéant B, Lapeyre M, Renard S. Curiethérapie des cancers de la tête et du cou : synthèse des recommandations européennes et principales indications. Cancer/Radiothérapie. juin 2018;22(4):359-66.
7. Hannoun-Lévi JM, Peiffert D. Curiethérapie en France : passé, présent et quel avenir ? Cancer/Radiothérapie. avr 2013;17(2):73-5.
8. Hannoun-Lévi JM, Chand MÈ, Blanchard P, Chargari C, Escande A, Pierrat N, et al. Curiethérapie en France en 2020 : synthèse et perspectives du Groupe curiethérapie de la Société française de radiothérapie oncologique. Cancer/Radiothérapie. déc 2020;24(8):876-81.
9. Barthélémy I, Brix M, Ben Slama L, Vayssière A, Setti JL. Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. (Les référentiels des collègues).
10. Curado MP, Boyle P. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. Current Opinion in Oncology. mai 2013;25(3):229-34.
11. Barry B, Ortholan C. Papillomavirus humain et cancer ORL. Cancer/Radiothérapie. oct 2014;18(5-6):430-3.
12. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. JCO. 20 déc 2013;31(36):4550-9.
13. Kumar M, Nanavati R, Modi T, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. J Can Res Ther. 2016;12(2):458.
14. Larousse É. Langue – Média LAROUSSE [Internet]. [consulté 12/11/2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Langue/1001949>
15. Yesha Bhatt's blog: The Organs of Speech [Internet]. Yesha Bhatt's blog. 2017 [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://yeshab68.blogspot.com/2017/08/the-organs-of-speech.html>

16. Warnakulasuriya S, Johnson Newell W, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa: Potentially malignant disorders. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 26 juill 2007;36(10):575-80.
17. Fricain JC. *Chirurgie orale*. 2e éd. revue et complétée. Paris: Espace ID; 2019. (Référentiel internat).
18. Sarode S, Sarode G, Tupkari J. Oral potentially malignant disorders: A proposal for terminology and definition with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(4):77.
19. Xu B, Salama AM, Valero C, Yuan A, Khimraj A, Saliba M, et al. The prognostic role of histologic grade, worst pattern of invasion and tumor budding in early oral tongue squamous cell carcinoma: a comparative study. *Virchows Arch*. sept 2021;479(3):597-606.
20. Mohri T, Tomita Y. Factors Affecting Recurrence of T1 and T2 Tongue Cancer Undergoing Intraoral Resection. *Otolaryngol [Internet]*. 2016 [consulté 13/11/2022];06(01). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/factors-affecting-recurrence-of-t1-and-t2-tongue-cancer-undergoing-intraoral-resection-2161-119X-1000224.php?aid=68342>
21. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, Akagi Y, Kashimoto K, Kiri H, et al. Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. juill 1999;44(4):767-75.
22. Sharma P. A prospective study of prognostic factors for recurrence in early oral tongue cancer. nov 2013;
23. Figure 58 : Carcinome épidermoïde montrant une masse ulcérée,... [Internet]. ResearchGate. [consulté 02/02/2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Carcinome-epidermoide-montrant-une-masse-ulceree-granuleuse-avec-des-bords-sureleves_fig54_323794972
24. Carcinome épidermoïde. *Dermatologie buccale*. Dr Lotfi Benslama, Paris 16 [Internet]. [consulté 02/02/2023]. Disponible sur: <https://dermato-buccale.com/nodules/carcinome-epidermoide.htm>
25. Gaultier F. Carcinome épidermoïde et ulcérations buccales [Internet]. *L'Information Dentaire*. [consulté 16/01/2023]. Disponible sur: <https://www.information-dentaire.fr/formations/carcinome-epidermoide-et-ulcerations-buccales/>
26. Tumor Grade - NCI [Internet]. 2013 [consulté 13/11/2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-grade>
27. Carriaga MT, Henson DE. The histologic grading of cancer. *Cancer*. 1 janv 1995;75(S1):406-21.
28. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. juill 2017;18(7):40.
29. Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, Luporsi E, Peiffert D, Aletti P, et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. juill 1994;29(4):673-9.

30. Pernot M, Verhaeghe J, Guillemain F, Carolus J, Hoffstetter S, Peiffert D. Évaluation de l'importance d'un curage ganglionnaire systématique dans les carcinomes de la cavité buccale traités par curiethérapie seule pour la lésion primaire (À propos d'une série de 346 patients). *Bulletin du Cancer/Radiothérapie*. janv 1995;82(3):311-7.
31. Lapeyre M, Coche-Dequéant B, Moreira JF, Le Bourhis J, Peiffert D. Curiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2013;17(2):130-5.
32. Lapeyre M, Biau J, Racadot S, Moreira JF, Berger L, Peiffert D. Radiothérapie des cancers de la cavité buccale. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20:S116-25.
33. Pierquin B, Marinello G. Manuel pratique de curiethérapie. Paris: Hermann; 1992. (Science et pratique médicales).
34. Ferré M, Mailleux H, Pierrat N, Dejean C. Calcul de la distribution de dose en curiethérapie. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2013;17(2):89-92.
35. Briot E. Optimisation en curiethérapie. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2003;7(2):147-52.
36. Hennequin C, Mazon JJ, Chotin G. How to use the Paris system in the year 2001? *Radiotherapy and Oncology*. janv 2001;58(1):5-6.
37. Fletcher C. LA CURIETHERAPIE. - ppt video online télécharger [Internet]. [consulté 02/02/2023]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3744775/>
38. Thomadsen B, Miller R. Brachytherapy Physics. In: *Comprehensive Biomedical Physics* [Internet]. Elsevier; 2014 [consulté 03/02/2023]. p. 315-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444536327009266>
39. Kovács G, Martinez-Monge R, Budrukkar A, Guinot JL, Johansson B, Strnad V, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations for head & neck brachytherapy in squamous cell carcinomas: 1st update – Improvement by cross sectional imaging based treatment planning and stepping source technology. *Radiotherapy and Oncology*. févr 2017;122(2):248-54.
40. Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. janv 1991;20(1):181-90.
41. Lapeyre M, Bellière A, Hoffstetter S, Peiffert D. Curiothérapie des cancers de la tête et du cou (cavum exclu). *Cancer/Radiothérapie*. nov 2008;12(6-7):515-21.
42. Uchimoto Y, Shimamoto H, Takeshita A, Oya K, Kishino M, Fukuda Y, et al. Radiation-induced undifferentiated spindle cell sarcoma following high-dose-rate interstitial brachytherapy for tongue squamous cell carcinoma. *JCB*. 2022;14(3):268-72.
43. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
44. Hélène LC, Aline D. Coordination méthodologique.
45. SFJRO Curiothérapie - mars 2021 - ORL | Canal U [Internet]. [consulté 23/01/2023]. Disponible sur: <https://www.canal-u.tv/chaines/sfjro/curietherapie-mars-2021/sfjro-curietherapie-mars-2021-ort>

46. De Berardinis R, Tagliabue M, Belloni P, Gandini S, Scaglione D, Maffini F, et al. Tongue cancer treatment and oncological outcomes: The role of glossectomy classification. *Surg Oncol*. juin 2022;42:101751.
47. Bourgier C, Coche-Déquéant B, Fournier C, Castelain B, Prévost B, Lefebvre JL, et al. Exclusive low-dose-rate brachytherapy in 279 patients with T2N0 mobile tongue carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. oct 2005;63(2):434-40.
48. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics*. juill 2019;95:103208.
49. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*. avr 2009;42(2):377-81.
50. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Castelain B, Prevost B, Buisset E, Ton Van J. Interstitial brachytherapy and early tongue squamous cell carcinoma management: Mobile Tongue Brachytherapy. *Head & Neck*. mai 1990;12(3):232-6.
51. Moro J da S, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. *Einstein (São Paulo) [Internet]*. 7 juin 2018 [consulté 25/02/2023];16(2). Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000200205&lng=en&tlng=en
52. Pinho-Gomes AC, Vassallo A, Carcel C, Peters S, Woodward M. Gender equality and the gender gap in life expectancy in the European Union. *BMJ Glob Health*. févr 2022;7(2):e008278.
53. Bachaud JM, Delannes M, Allouache N, Benchalal M, Alzieu C, David JM, et al. Radiotherapy of Stage I and II carcinomas of the mobile tongue and/or floor of the mouth. *Radiotherapy and Oncology*. juin 1994;31(3):199-206.
54. Bansal A, Ghoshal S, Oinam AS, Sharma SC, Dhanireddy B, Kapoor R. High-dose-rate interstitial brachytherapy in early stage oral tongue cancer – 15 year experience from a tertiary care institute. *jcb*. 2016;1:56-65.
55. Matsuura K, Hirokawa Y, Fujita M, Akagi Y, Ito K. Treatment results of stage I and II oral tongue cancer with interstitial brachytherapy: Maximum tumor thickness is prognostic of nodal metastasis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. févr 1998;40(3):535-9.
56. Mazon JJ, Crook JM, Benck V, Marinello G, Martin M, Raynal M, et al. Iridium 192 implantation of T1 and T2 carcinomas of the mobile tongue. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. déc 1990;19(6):1369-76.
57. Pernot M, Malissard L, Aletti P, Hoffstetter S, Forçard JJ, Bey P. Iridium-192 brachytherapy in the management of 147 T2N0 oral tongue carcinomas treated with irradiation alone: comparison of two treatment techniques. *Radiotherapy and Oncology*. avr 1992;23(4):223-8.

58. Potharaju M, Raj H, Muthukumaran M, Venkataraman M, Ilangovan B, Kuppusamy S. Long-term outcome of high-dose-rate brachytherapy and perioperative brachytherapy in early mobile tongue cancer. *jcb*. 2018;10(1):64-72.
59. Simon JM, Mazon JJ, Pohar S, Le Nchoux C, Crook JM, Grimard L, et al. Effect of intersource spacing on local control and complications in brachytherapy of mobile tongue and floor of mouth. *Radiotherapy and Oncology*. janv 1993;26(1):19-25.
60. Wadsley JC, Patel M, Tomlins CDC, Gildersleve JQ. Iridium-192 implantation for T1 and T2a carcinoma of the tongue and floor of mouth: retrospective study of the results of treatment at the Royal Berkshire Hospital. *BJR*. juin 2003;76(906):414-7.
61. Wendt CD, Peters LJ, Delclos L, Ang KK, Morrison WH, Maor MH, et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: Importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. juin 1990;18(6):1287-92.
62. Byakodi R, Byakodi S, Hiremath S, Byakodi J, Adaki S, Marathe K, et al. Oral Cancer in India: An Epidemiologic and Clinical Review. *J Community Health*. avr 2012;37(2):316-9.
63. Gupta S, Nigam K, Srivastav RK, Ahmad MdK, Mahdi AA, Sanyal S. Genetic polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and tumor necrosis factor beta (TNF- β) genes and risk of oral pre-cancer and cancer in North Indian population. *Oral Maxillofac Surg*. mars 2022;26(1):33-43.
64. Gupta B, Johnson NW. Emerging and Established Global Life-Style Risk Factors for Cancer of the Upper Aero-Digestive Tract. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 15 août 2014;15(15):5983-91.
65. Singh M, Misra S, Rathanaswamy S, Gupta S, Tewari B, Bhatt MB, et al. Clinical profile and epidemiological factors of oral cancer patients from North India. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015;6(1):21.
66. Gibbs IC, Le QT, Shah RD, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Long-term outcomes after external beam irradiation and brachytherapy boost for base-of-tongue cancers. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. oct 2003;57(2):489-94.
67. Akine Y, Tokita N, Ogino T, Tsukiyama I, Egawa S, Saikawa M, et al. Stage I-II carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue treated with different modalities: a retrospective analysis of 244 patients. *Radiotherapy and Oncology*. mai 1991;21(1):24-8.
68. El-Okeily M, El-Bouih M, Ricard AS, Lefebvre-Majoufre C, Deminière C, Siberchicot F, et al. Épaisseur de l'infiltration tumorale des carcinomes épidermoïdes du plancher buccal et de la langue mobile : valeur pronostique. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. avr 2008;109(2):81-5.
69. Marra A, Violati M, Broglio F, Codecà C, Blasi M, Luciani A, et al. Long-term disease-free survival in surgically-resected oral tongue cancer: a 10-year retrospective study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. avr 2019;39(2):84-91.
70. Goineau A, Piot B, Malard O, Ferron C, Lisbona A, Cassagnau E, et al. Postoperative interstitial brachytherapy for resectable squamous cell carcinoma of the tongue. *Brachytherapy*. janv 2015;14(1):71-6.

71. Lapeyre M, Bollet MA, Racadot S, Geoffrois L, Kaminsky MC, Hoffstetter S, et al. Postoperative brachytherapy alone and combined postoperative radiotherapy and brachytherapy boost for squamous cell carcinoma of the oral cavity, with positive or close margins. *Head Neck*. mars 2004;26(3):216-23.
72. Petera J, Sirák I, Laco J, Kašaová L, Tuček L, Doležalová H. High-dose-rate brachytherapy in early oral cancer with close or positive margins. *Brachytherapy*. janv 2015;14(1):77-83.
73. Santos M, Guinot JL, Tortajada M, Vendrell JB, López C, Rosa AL, et al. Is perioperative brachytherapy effective in carcinoma of the tongue? *J Contemp Brachytherapy*. févr 2022;14(1):23-8.
74. Takácsi-Nagy Z, Ferenczi Ö, Major T, Akiyama H, Fröhlich G, Oberna F, et al. Results of sole postoperative interstitial, high-dose-rate brachytherapy of T1–2 tongue tumours. *Strahlenther Onkol*. 2022;198(9):812-9.
75. Haddad A, Peiffert D, Lapeyre M, Harter V, Buchheit I, Graff P. A case–control study of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx treated with pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. nov 2014;13(6):597-602.
76. Lapôtre-Ledoux B, Plouvier S, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux E. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Hauts-de-France. *Santé Publique France*. 2019;167.
77. Gupta B, Bray F, Kumar N, Johnson NW. Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: A case–control study from India. *Cancer Epidemiology*. déc 2017;51:7-14.

Appendix

Appendix 1: CTC-AE v5 (43)

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Osteoradionecrosis of jaw	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated (e.g., topical agents); limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Oral pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Weight loss	5 to <10% from baseline; intervention not indicated	10 - <20% from baseline; nutritional support indicated	>=20% from baseline; tube feeding or TPN indicated	-	-
Mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Dysgeusia	Altered taste but no change in diet	Altered taste with change in diet (e.g., oral supplements); noxious or unpleasant taste; loss of taste	-	-	-
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing	Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

List of tables

Table 1: Histological différenciation grade of tumor (26,27)

Table 2: TNM classification of upper aerodigestive tract cancers (17,28)

Table 3: Tumoral stage for upper aerodigestive tract cancers (17,28)

Table 4: Dose recommendations in exclusive brachytherapy (31,41)

Table 5: Patient characteristics

Table 6: Tumor characteristics at initial diagnosis

Table 7: Brachytherapy treatment characteristics

Table 8: Surgery treatment characteristics

Table 9: External radiotherapy treatment

Table 10: Brachytherapy toxicities according to grade

Table 11: Brachytherapy toxicities characteristics

Table 12: Risks of any type of Grade 2 or more toxicity

Table 13: Risks of any type of severe Grade 3 toxicity

Table 14 : Local recurrence-free survival characteristics

Table 15: Prognostic factors value on LRFS – Univariate and multivariate Cox models (N=55)

Table 16: Event free survival characteristics

Table 17: Regional recurrence-free survival characteristics

Tableau 18 : Caractéristiques des patients, des tumeurs et des traitements dans les cancers de la langue traités par curiethérapie exclusive au Centre Oscar Lambret de Lille

Tableau 19 : Caractéristiques des patients, des tumeurs et des traitements dans les cancers de la langue traités par curiethérapie exclusive au Centre Oscar Lambret Lille

Tableau 20 : Survie sans récurrence locale, survie sans récurrence régionale et survie globale dans les tumeurs de la langue traitées par curiethérapie exclusive

Tableau 21 : Survie sans récurrence locale, survie sans récurrence régionale et survie globale dans les cancers de la langue traités par irradiation externe associée à la curiethérapie interstitielle

Tableau 22 : Survie sans récurrence locale, survie sans récurrence régionale et survie globale dans les cancers de la langue traités par chirurgie uniquement

Tableau 23 : Survie sans récurrence locale, survie sans récurrence régionale et survie globale dans les cancers de la langue traités par chirurgie associé à une curiethérapie interstitielle

Tableau 24 : Comparaison des facteurs pronostiques de la survie sans récurrence locale dans le traitement des cancers de la langue par curiethérapie interstitielle

List of figures

Figure 1: Schema of dorsal view of the tongue (14)

Figure 2: Schema of the upper aerodigestive tract in sagittal view (15)

Figure 3: Intraoral photography of an ulcerated squamous cell carcinoma of the left lateral border of the tongue (23)

Figure 4: intraoral photography of a budding squamous cell carcinoma of the left side of the tongue (24)

Figure 5: Intraoral photography of an ulcero-budding squamous cell carcinoma of the right lateral border of the tongue (25)

Figure 6: photographs of tube implantation for tongue brachytherapy

Figure 7: Schema of the principles of the Paris System (38)

Figure 8: Axial (A) and sagittal (B) sections showing dose distribution profile

Figure 9: Flow chart

Figure 10: Retrospective follow-up of patients alive from date of diagnosis (years)

Figure 11: Local recurrence-free survival since diagnosis (in years)

Figure 12: Cumulative incidence of local recurrence

Figure 13 : Event free survival since diagnosis (in years)

Figure 14: Regional recurrence-free survival since diagnosis (in years)

Figure 15: Overall survival since diagnosis (in years)

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année [2023] – N° :

Efficacité de la curiethérapie dans le traitement des tumeurs primitives de la langue : étude rétrospective sur la survie sans récurrence locale /
Aziliz DRESZER. - p. (72) : ill. (15) ; réf. (77).

Domaines : Chirurgie buccale – Radiothérapie

Mots clés Libres : curiethérapie ; cancer ; langue ; survie sans récurrence locale

La curiethérapie interstitielle est une technique d'irradiation faisant partie de l'arsenal thérapeutique proposé dans le traitement des tumeurs de la cavité buccale. En particulier, elle consiste en l'une des indications de choix dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la langue au stade précoce.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la curiethérapie dans le traitement des tumeurs primitives de la langue de stade précoce. Principalement, la survie sans récurrence locale et les facteurs pronostiques significatifs de cette survie ont été étudiés. Parallèlement, la survie sans récurrence régionale et sans récurrence métastatique, la survie globale et les complications de la curiethérapie interstitielle ont été analysés.

Cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée au Centre Oscar Lambret de Lille, a été réalisée en 2023 et porte sur une cohorte de patients traités entre janvier 2010 et décembre 2020. 55 patients présentant un carcinome épidermoïde primitif de la langue au stade T1N0 ou T2N0, traités par curiethérapie interstitielle de bas débit, débit pulsé ou haut débit, avec ou sans curage ganglionnaire cervical de principe ont été inclus dans l'étude. Le suivi médian est de 6 ans pour l'ensemble des patients.

La survie sans récurrence locale à 1 an, 3 ans et 5 ans était de respectivement 90,9%, 62,9% et 49,4% [CI 95%]. La survie sans récurrence régionale à 1 an, 3 ans et 5 ans était de respectivement 87,3%, 57,2% et 46,0% [CI 95%]. La survie globale à 1 an, 3 ans et 5 ans était de respectivement 90,9%, 71,2% et 53,4% [CI 95%]. Le taux de complications était de 25,5% pour le grade 3 et de 29,1% pour le grade 2. L'âge à la date du diagnostic, la consommation tabagique et le stade tumoral se sont avérés être des facteurs pronostiques significatifs ($p < 0,05$) de la survie sans récurrence locale.

La curiethérapie interstitielle est un traitement efficace pour les tumeurs primitives de la langue de stade précoce. En termes de survie sans récurrence locale, la chirurgie reste le gold standard avec un meilleur contrôle local obtenu à 5 ans. Cependant, la curiethérapie présente des avantages : la préservation de l'anatomie et des fonctions orales ainsi qu'une meilleure qualité de vie.

JURY :

Président : Madame le Professeur Caroline Delfosse

Assesseurs : Monsieur le Docteur Maxime Bedez
Monsieur le Docteur Xavier Coutel
Madame le Docteur Cécile Olejnik

Membre invité : Monsieur le Docteur Xavier Liem