



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Efficacité et tolérance de la ré-irradiation stéréotaxique dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures: Etude rétrospective sur l'expérience à long terme du Centre Oscar Lambret

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2022 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Chloé DELERUE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs :

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Madame le Docteur Sophie EL BEDOUI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Xavier LIEM

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

AVERTISSEMENT	3
REMERCIEMENTS	Erreur ! Signet non défini.
PREAMBULE	5
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
RESUME.....	7
INTRODUCTION.....	9
I. Epidémiologie	9
II. Place de la radiothérapie dans le primo-traitement.....	11
III. Récidives et seconds cancers	14
a) Histoire naturelle	14
b) Traitement standard de la récurrence locorégionale	15
IV. Ré-irradiation stéréotaxique	17
a) Définitions	17
b) Bénéfices et risques de la ré-irradiation stéréotaxique des récurrences localisées	18
V. Histoire de la ré-irradiation des cancers de la tête et du cou	20
a) Radiothérapie fractionnée	20
b) Radiothérapie stéréotaxique.....	21
VI. Expérience au COL et objectifs de notre étude.....	27
ARTICLE: Efficacy and tolerance of stereotactic re-irradiation in the treatment of head and neck cancers: A retrospective study on the long-term experience of the Oscar Lambret Center.	28
Abstract.....	28
I. Introduction	30
II. Materials and Methods	31
III. Results.....	34
IV. Discussion	37
V. Conclusions	41
ANNEXES: TABLEAUX ET FIGURES	42
DISCUSSION GENERALE.....	51
I. Analyse des résultats	51
a) Efficacité	51
b) Sécurité.....	54
II. Point forts.....	55
III. Points faibles	55
IV. Perspectives	56
BIBLIOGRAPHIE.....	59

PREAMBULE

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C.

LISTE DES ABREVIATIONS

Anglaises:

H&N : Head and neck
Gy : Gray
GTV: Gross Target Volume
CTV : Clinical target volume
PTV : Planning Target Volume
HR: Hazard Ration
OS : Overall Survival
HPV : Human Papilloma Virus
VMAT : Volumetric Modulated ArcTherapy
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
CPS : Combined Positive Score
PD(L)1 : Programmed cell Death (Ligand) protein 1
ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements
MRI : Magnetic Resonance Imaging
CT : Computed Tomography
CBCT : Cone Beam Computed Tomography
kvCT : kilo-voltage Computed Tomography
BED : Biological Effective Dose
IMRT : Intensity-Modulated Radiotherapy
IGRT : Image Guided Radiation Therapy
RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
SBRT: Stereotactic Body RadioTherapy
FDG PET : FluoroDesoxyGlucose Positron Emission Tomography
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
PS : Performans Status
CI: Confidence Interval
RPA : Recursive Partitioning Analysis
OAR : Organe à Risque
PRO : Patient Reported Outcome

Françaises:

RT: Radiothérapie
CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
SG : Survie globale
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
cc : Centimètre Cube
mg : Milligramme
IC : Intervalle de Confiance

RESUME

Contexte : La radiothérapie stéréotaxique est apparue au cours de la dernière décennie comme un traitement potentiel des récurrences non résecables de la tête et du cou, préalablement irradiées. L'objectif de notre étude était d'évaluer son efficacité et sa tolérance dans le traitement de ces cancers.

Méthode : Etude observationnelle, rétrospective sur données, monocentrique, conduite chez des patients ayant reçu une ré-irradiation stéréotaxique par 36 Gy en 6 fractions via le Cyberknife®, pour une récurrence ou un second cancer primitif de la tête et du cou, entre 2007 et 2019 au Centre Oscar Lambret. La non-opposition a été vérifiée et l'étude est conforme à la MR004 de la CNIL. Les caractéristiques des patients et les toxicités (y compris la douleur, une douleur de grade 3 définie comme nécessitant un traitement morphinique à long terme) ont été décrites. La survie globale (SG) a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Les incidences cumulées des différentes composantes de la récurrence ont été estimées par la méthode de Kalbfleish et Prentice. La recherche de facteurs pronostiques de SG d'une part et de toxicités d'autre part ont été réalisés au moyen de modèles de Cox.

Résultats : 110 patients ont été inclus dans l'analyse, traités entre janvier 2007 et décembre 2020. La durée médiane de suivi était de 106,3 mois. Le taux de SG à 2 ans était de 43,8 % (intervalle de confiance à 95 % : 34,3-52,9 ; survie médiane : 20,8 mois [16,5-26,3]). Les taux cumulés de récurrence locale, régionale et de métastases à distance à 2 ans étaient respectivement de 52,2 % (42,4-61,1 %), 12,8 % (7,4-19,8 %) et 11 % (6,0-17,6 %). Dans l'analyse multivariée, le Performance Status

(HR[PS1]=2,05[1,19-3,56] ; HR[PS2-3]=5,31[2,47-11,4], $p < 0,001$), et le volume du PTV (Planning Target Volume) (HR=1,07[1,00-1,13], $p=0,037$) étaient significativement associés au risque de mortalité. 73 patients ont reçu du cetuximab en concomitance, et cela n'a pas été significativement bénéfique (HR=1,34 [0,80-2,26], $p=0,26$). Quarante-six patients ont présenté une toxicité aiguë de grade 3+ et 42 une toxicité tardive de grade 3+. Deux saignements de grade 4 ont été signalés, aucun décès lié au traitement.

Conclusions : Ces résultats sont cohérents avec la littérature. La ré-irradiation stéréotaxique d'une récurrence ou d'un second cancer de la tête et du cou est pertinente. Cependant, le taux de récurrence locale reste non négligeable et ouvre la voie à un axe de recherche. L'utilisation de radiosensibilisants tels qu'une thérapie systémique ou l'administration locale de nanoparticules sont à l'étude. Il sera alors nécessaire de trouver un équilibre entre modification thérapeutique et toxicité.

INTRODUCTION

I. Epidémiologie

Avec une incidence de 780000 patients en 2020, les cancers des voies aéro-digestives supérieures se placent au 7ème rang mondial en termes de fréquence. Ils sont responsables d'environ 270000 décès par an (1). Ils représentent un ensemble hétérogène dont les facteurs de risque prépondérants sont la consommation tabagique, la consommation éthylique, puis les infections virales (Human Papilloma Virus est responsable d'environ 35% des cancers de l'oropharynx en France (2), contre 71% aux Etats-Unis(3)). Ces trois facteurs sont responsables de plus de 90% des cancers de la tête et du cou en Europe, d'autres étiologies peuvent être retrouvées mais restent beaucoup plus rares: infections chroniques, immunodépression chronique, mauvais état buccodentaire, facteurs génétiques (anémie de Fanconi, syndrome de Li Fraumeni...)(4).

Il existe une répartition à l'échelle du globe suivant un gradient Nord / Sud avec une incidence plus importante dans les pays les plus développés et une augmentation de l'incidence constantes ces dernières décennies dans les pays en voie de développement (Figure 1).

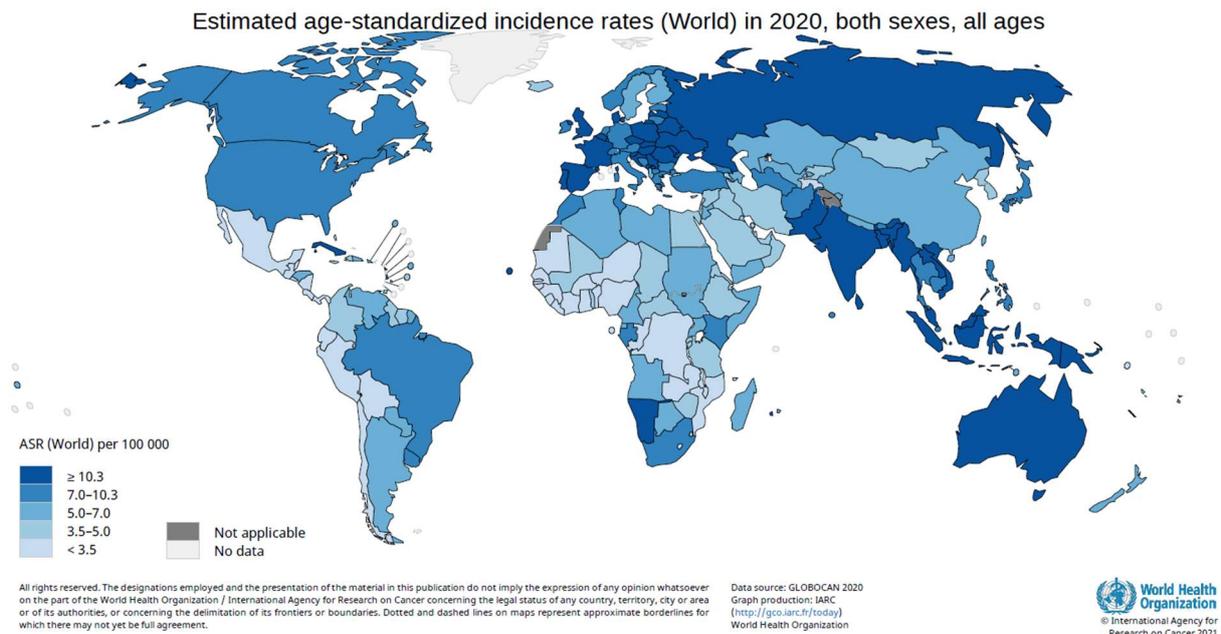


Figure 1 : Représentation de l'incidence des cancers de la tête et du cou en 2020 (1)

En France, les cancers de la tête et du cou sont au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents avec une incidence d'environ 14000 cas par an et sont la cause d'environ 4000 décès par an.

Il existe une nette prédominance masculine : à titre d'exemple, en 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx est estimé à 3637 cas chez la femme et 10055 cas chez l'homme. Le nombre de décès par cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx est estimé sur la même année à respectivement 924 femmes et 2898 hommes.

L'évolution du taux d'incidence est cependant différente selon le genre avec une tendance à la baisse chez les hommes (-1.9% par an entre 2010 et 2018) alors qu'il est en hausse constante chez les femmes (+1.8% par an entre 2010 et 2018). Le taux de mortalité diminue également chez les hommes (-2.8% par an entre 2010 et 2018) et est plutôt stable chez les femmes (-0.2% par an sur la même période). Ces

évolutions suivent la courbe de l'exposition au principaux facteurs de risque que sont la consommation de tabac et d'alcool. (5,6) Plus de 90 % des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en France sont doublement exposés.

Les cancers de la tête et du cou regroupent une grande diversité de tumeurs dont les facteurs de risque, l'histologie et le pronostic dépendent de la topographie. La répartition topographique est la suivante : 20-25% sont des cancers de la cavité buccale, 10-15% de l'oropharynx, 30-35% du larynx, 25-30% de l'hypopharynx, <1% des fosses nasales et sinus, <1% du cavum. (7) Les cancers épidermoïdes de l'oropharynx, hypopharynx, larynx et de la cavité buccale représentent en France plus de 90 % des cancers de la tête et du cou. D'autres histologies sont retrouvées en fonction du site et des différents facteurs de risque : adénocarcinomes de l'éthmoïde suite à l'exposition aux poussières de bois, carcinomes indifférenciés du cavum liés à l'exposition à Epstein Barr Virus...

II. Place de la radiothérapie dans le primo-traitement

Le traitement des cancers primitifs des cancers de la tête et du cou dépend de la topographie lésionnelle et de l'envahissement locorégional. Dans le cas des cancers localement avancés, il peut être multimodal et repose sur un traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie, plus ou moins associées à un traitement systémique par chimiothérapie ou thérapie ciblée. Au cours de leur histoire oncologique, approximativement 80 % des patients présentant un cancer de la tête et du cou seront traités par radiothérapie (8).

Les indications de traitement sont définies selon la 8ème classification TNM UICC des

tumeurs de la tête et du cou, réactualisée en 2017 afin d'y intégrer les rôles pronostiques de l'infection HPV et de la rupture capsulaire ganglionnaire (9).

En fonction de cette classification, certains cancers au stade précoce peuvent bénéficier d'une radiothérapie exclusive ; il s'agit par exemple des carcinomes de l'étage glottique (T1 ou T2) dont l'irradiation donne des résultats similaires, en termes de contrôle local, à l'exérèse laser par voie transorale (10). L'indication d'une irradiation exclusive peut-être posée pour certaines tumeurs hypopharyngées, peu accessibles à une chirurgie. Elle est aussi un standard en première ligne pour les lésions oropharyngées au stade précoce et dans les stratégies de préservations laryngées (11). La curiethérapie est une option proposée pour certaines lésions de la cavité orale ou de l'oropharynx localisées lorsque le pronostic fonctionnel est en défaveur d'une exérèse mutilante.

La radiothérapie est également indiquée en post-opératoire pour les carcinomes de la cavité orale, de l'hypopharynx, de l'oropharynx et du larynx localement avancés dont le traitement chirurgical premier est recommandé : T4 du larynx, T3-T4 de la cavité buccale, carcinomes hypopharyngés avec envahissement d'un cartilage laryngé (4). Elle peut se discuter également pour des stades plus précoces en cas de marges limites ou envahies lorsqu'une reprise chirurgicale n'est pas envisageable. Par ailleurs, la radiothérapie est la base du traitement des carcinomes nasopharyngés, en association à la chimiothérapie (12).

La technique recommandée est désormais l'irradiation conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) pour tous les primo-traitements par radiothérapie, qu'il s'agisse de traitements exclusifs ou post-opératoires, en raison de l'épargne de dose aux organes à risque qu'elle permet (tomothérapie, VMAT) (4,13,14).

Les recommandations en termes de prescription de doses sont assez homogènes : 66

à 70 Gy délivrés au volume tumoral et son extension microscopique à haut risque, 50 Gy aux volumes prophylactiques dont les aires ganglionnaires recommandées ; en post-opératoire, 58 à 66 Gy sont recommandés sur le lit tumoral en fonction des caractéristiques histologiques et de la qualité de la résection (4,15). Plusieurs essais suggèrent cependant qu'une modification du fractionnement aurait un bénéfice sur la survie à long terme : hyperfractionnement et / ou accélération pour les tumeurs en place du larynx, hypo- et oropharynx, cavité buccale (16) ; hypofractionnement pour les carcinomes épidermoïdes glottiques au stade précoce (17).

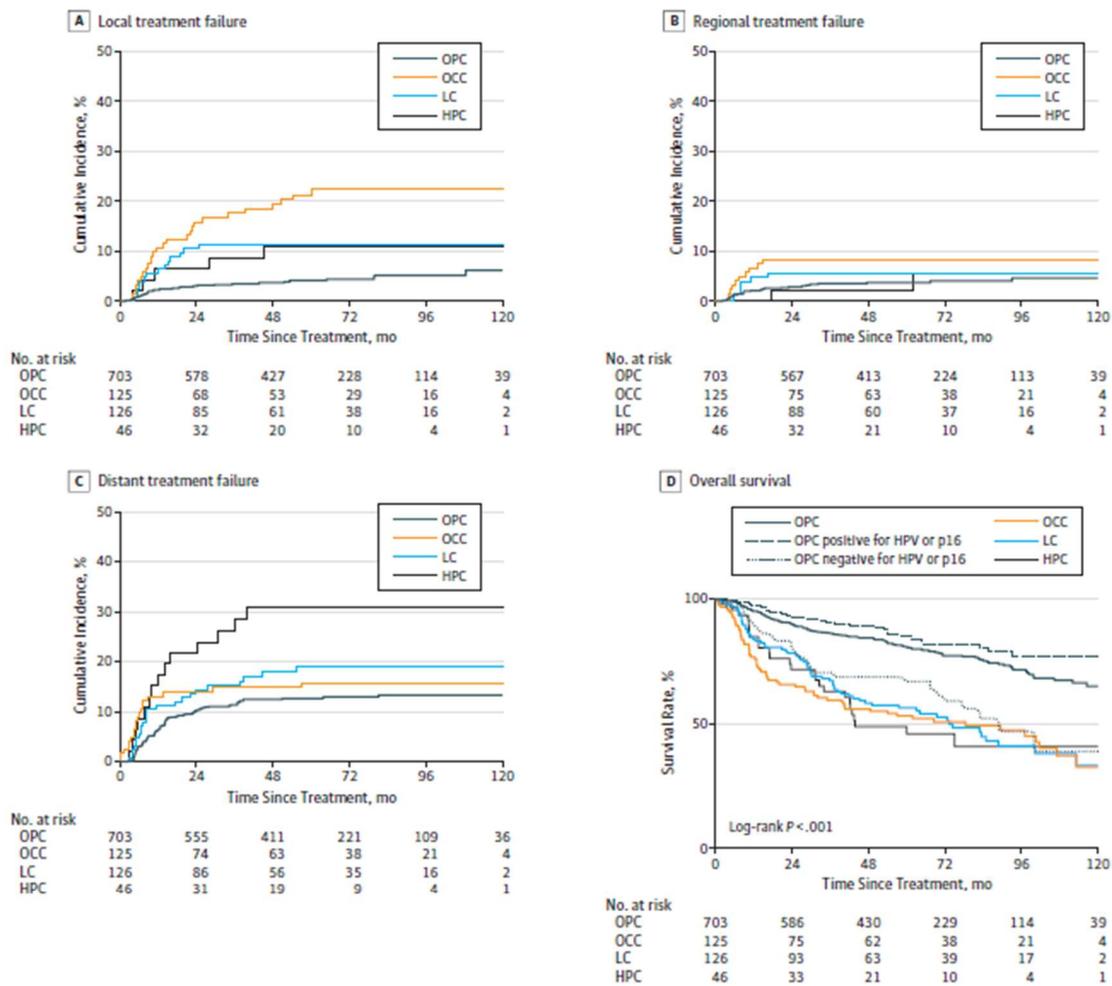
Un traitement systémique est fréquemment associé à l'irradiation, lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire ou un envahissement local important lors d'une radiothérapie exclusive, ou en cas d'atteinte de plus de trois ganglions, de rupture capsulaire ou d'exérèse incomplète lors d'un traitement post-opératoire. Le traitement recommandé en première intention est une chimiothérapie par Cisplatine $\geq 200\text{mg/m}^2$ (18). Pour les patients ne pouvant pas recevoir de Cisplatine à haute dose du fait de leurs comorbidités., En cas de contre-indication au Cisplatine, une alternative par cetuximab peut être proposée (19). Dans les cas de patients présentant un cancers oropharyngés HPV induits, une alternative par carboplatine et 5FU peut se discuter, considérant les résultats d'études récentes ayant évalué le cetuximab versus cisplatine à visée de déseccalade et n'ayant pas montré de non infériorité de l'effet du cetuximab dans ce contexte (20–22).

III. Récidives et seconds cancers

a) Histoire naturelle

Après un primo-traitement à visée curative, environ 50% des patients vont présenter une récidive ou un second cancer. La majorité de ces récidives survient dans les 5 ans suivants le traitement initial. Le taux de décès spécifique en lien avec les cancers de la tête et du cou est d'environ 60%, dont plus de 40% sont attribuables à une évolution locorégional (23).

Le pronostic de ces patients est donc le plus souvent grevé par l'évolution locorégionale. Il diffère selon les sous-localisation. Ainsi, le potentiel d'évolution locorégionale et métastatique est plus sombre chez les patients présentant un carcinome de l'hypopharynx, puis de la cavité buccale avec une fréquence très importante de récidives locales, du larynx et de l'oropharynx (Figure 2) (24).



A, Local treatment failure. B, Regional treatment failure. C, Distant failure. D, Overall survival across subsites. Compared with oropharyngeal carcinoma (OPC), oral cavity carcinoma (OCC) demonstrated the highest cumulative incidence of local treatment failure (hazard ratio [HR], 5.2; 95% CI, 3.1-8.6; $P < .001$), followed by laryngeal carcinoma (LC) (HR, 2.6; 95% CI, 1.4-4.9; $P = .004$) and hypopharyngeal carcinoma (HPC) (HR, 2.5; 95% CI, 1.0-6.3; $P = .06$). Compared with OPC, OCC also demonstrated the highest cumulative incidence of regional treatment failure (HR, 2.2; 95% CI, 1.0-4.5; $P = .04$),

followed by HPC (HR, 1.6; 95% CI, 0.5-5.1; $P = .40$) and LC (HR, 1.4, 95% CI, 0.6-3.3; $P = .40$). Hypopharyngeal carcinoma demonstrated the highest incidence of distant treatment failure compared with OPC (HR, 2.6; 95% CI, 1.5-4.6), followed by LC (HR, 1.5; 95% CI, 0.9-2.4; $P = .08$) and OCC (HR, 1.3; 95% CI, 0.8-2.2; $P = .31$). Overall survival was significantly longer for patients with OPC positive for human papillomavirus (HPV) or p16 compared with all other subsites combined (HR, 0.45; 95% CI, 0.36-0.57; $P < .001$).

Figure 2 : Taux de récides locales, locorégionales, à distance et survie globale en fonction de la sous-localisation anatomique

(24)

b) Traitement standard de la récide locorégionale

Le traitement standard en cas de récide ou de second cancer de la tête et du cou est l'exérèse chirurgicale. Lorsqu'elle est réalisable, elle offre des taux de survie globale à 5 ans allant de 25 à 45% selon les localisations, et même jusque 80% pour les petites lésions laryngées (25). Cependant, en raison des comorbidités de certains patients et le plus souvent d'une non résécabilité, plus de 70% des récides locorégionales ne

seront pas éligibles à un traitement chirurgical (26,27).

Dans ce cas de figure, un traitement systémique est théoriquement recommandé (4). Les traitements de première ligne ont considérablement évolué au cours des quinze dernières années, dans un premier temps avec l'utilisation des thérapies ciblées anti-EGFR et notamment du cetuximab. Son utilisation a été validée suite à l'essai de Vermorken et al. en 2008 (28), comparant un protocole EXTREME (cetuximab, sel de platine et 5FU) au traitement standard de l'époque par cisplatine ou carboplatine associé au 5FU. Il était retrouvé un bénéfice en survie globale avec une survie médiane 10.1 versus 7.4 mois et en survie sans progression, une absence de surtoxicité. Ce protocole a été comparé de manière randomisée à un schéma TPEX (cisplatine, taxotère, 5FU) lors de l'essai TPEXtreme (Guigay et al., 2021 (29)). Il y était retrouvé une survie médiane de 13.5 mois dans le bras EXTREME versus 14.5 mois dans le bras TPEX, avec une toxicité significativement inférieure dans le bras TPEX. En 2019, Burtness et al., publiaient les résultats de l'essai KEYNOTE 048 (30), randomisant les patients en trois bras : Pembrolizumab seul, pembrolizumab associé à carbo/cisplatine et 5FU avec pembrolizumab en maintenance ou bras standard de type EXTREME avec cetuximab en maintenance. Le pembrolizumab seul améliorait la survie globale de manière significative dans le groupe dont le score CPS était supérieur ou égal à 20% (survie médiane 14.9 mois versus 10.7 mois dans le bras standard), ainsi que l'association de pembrolizumab et chimiothérapie chez les patients dont le score CPS était supérieur ou égal à 1% (survie médiane 13.6 mois versus 10.4 mois). L'immunothérapie a maintenant l'AMM en première ligne pour les patients non éligibles à un traitement local, en fonction du statut PDL1.

Malgré ces avancées, la visée de ces traitements reste palliative et les patients

concernés conservent un pronostic très sombre. La ré-irradiation, lorsqu'elle est techniquement réalisable, serait donc une option de traitement local potentiellement curative, ou à défaut pouvant permettre de différer l'introduction d'un traitement systémique.

IV. Ré-irradiation stéréotaxique

a) Définitions

La radiothérapie stéréotaxique, encadrée par le rapport ICRU 91 (31), consiste à délivrer de manière très ciblée de fortes doses d'irradiation en peu de fractions. Il s'agit d'une technique d'irradiation externe basée sur l'utilisation de multiples petits faisceaux de photons (rayonnement X) convergeant vers la cible. La multiplication des incidences crée un fort gradient de dose autour du PTV, ce qui permet une meilleure épargne des tissus sains avoisinants. Ainsi, le radiothérapeute se voit dans la possibilité d'augmenter la dose par fraction, afin de délivrer à la cible une dose potentiellement ablative.

Le Cyberknife® (Accuray) (Figure 3) est un accélérateur linéaire robotisé dédié à l'irradiation stéréotaxique, couplé à un système de guidage par image portale. Il possède un bras à six degrés de liberté délivrant des mini-faisceaux de photons de haute énergie (6 MeV), avec une précision submillimétrique.

En pratique, la préparation consiste en la réalisation d'un scanner injecté lors duquel est confectionné un masque de contention permettant de définir une position la plus reproductible de la tête et des épaules du patient. Une IRM en position de traitement est fréquemment réalisée en complément lorsqu'elle permet une meilleure définition du volume tumoral. Le masque sera ensuite repositionné pour chaque séance et un

contrôle de la position par double imagerie portale de basse énergie est réalisé avant chaque traitement.

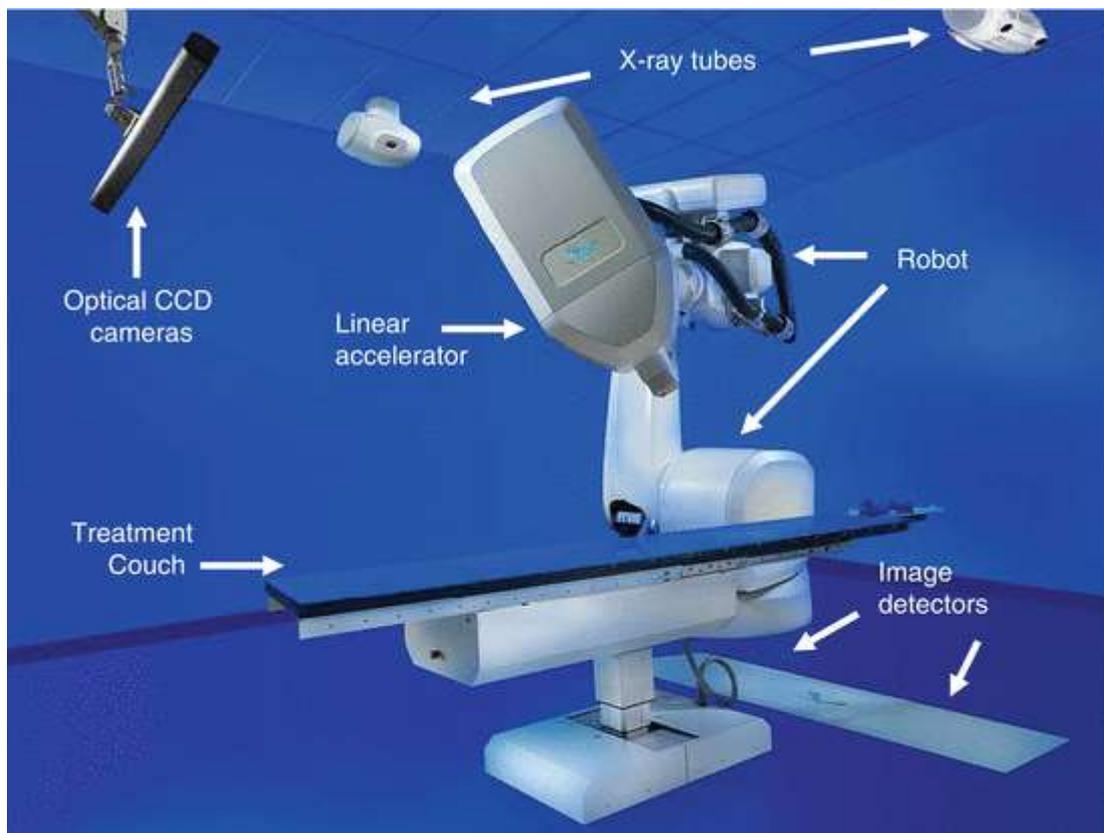


Figure 3 : Représentation et composants du Cyberknife®

b) Bénéfices et risques de la ré-irradiation stéréotaxique des récurrences localisées

Comme vu précédemment, peu de patients auront accès à une prise en charge chirurgicale avec exérèse complète en cas de récurrence localisée ou d'un carcinome de la tête et du cou ou de second cancer. La radiothérapie est donc une option pertinente qui permettrait de maintenir un objectif curatif chez ces patients. Cependant en cas d'irradiation antérieure, la marge thérapeutique est faible, la dose de tolérance aux tissus sains pouvant être rapidement atteinte.

L'irradiation stéréotaxique utilisant de multiples petites faisceaux non coplanaires , elle

permet de réduire fortement la dose d'irradiation reçue par les organes à risque au voisinage de la lésion cible, comparativement à l'IMRT délivrant des faisceaux coplanaires de plus large segment. Elle semble donc être le choix opportun dans ce cas de figure. Cependant, si la dose équivalente biologique (BED) délivrée par ce type de traitement est très importante au niveau de la lésion à traiter, elle l'est également en regard des organes à risque se situant à proximité immédiate. Le risque est donc l'exposition du patient à des complications aiguës ou tardives potentiellement graves (rupture d'un axe vasculaire, nécrose muqueuse ou osseuse, dysphagie chronique...). Plusieurs études ont donc été menées afin de connaître l'efficacité et la tolérance de tels traitements. et la tolérance de tels traitements.

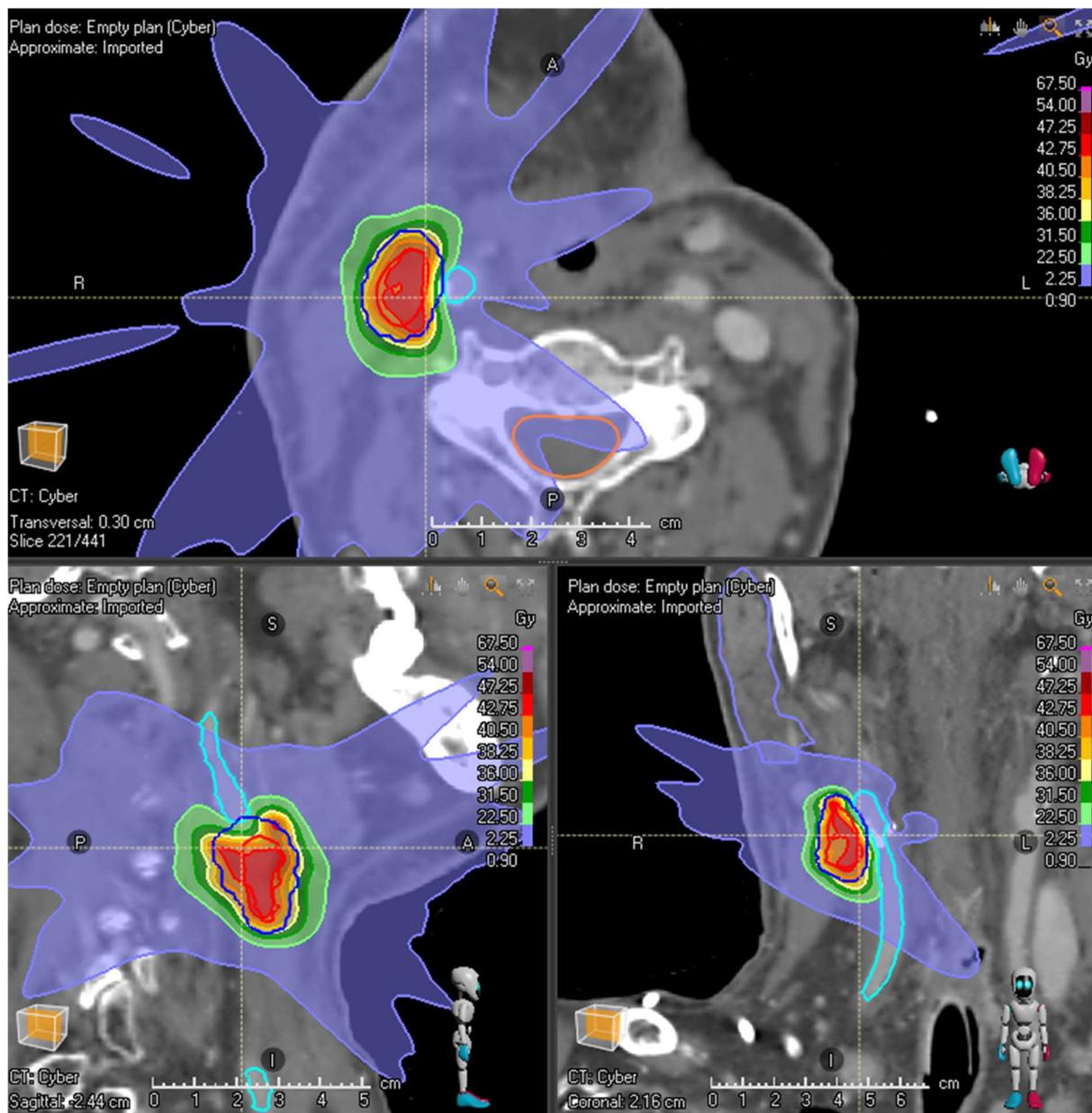


Figure 4: Exemple de plan dosimétrique de réirradiation avec lésion proche de l'axe vasculaire

V. Histoire de la ré-irradiation des cancers de la tête et du cou

a) Radiothérapie fractionnée

Les premiers essais de ré-irradiation n'ont pas été menés avec l'utilisation de techniques stéréotaxiques mais par irradiation 2D, 3D ou conformationnelle avec modulation d'intensité normofractionnée (1.8 à 2Gy par fraction) voire hyperfractionnée et accélérée (2 fractions par jour de moins de 1,8 Gy), en utilisant

des doses proches de celles délivrées lors du primo-traitements :

- Le RTOG 9610 (Spencer et al., 2007) (32) évaluait la ré-irradiation par 60 Gy (1,5 Gy par fraction, deux fractions par jour, en Split Course), associée à une chimiothérapie par Hydroxyurée et 5FU hebdomadaire. La survie médiane était de 8,5 mois avec une survie globale de 40 % à un an et de 15 % à deux ans. La toxicité était cependant majeure avec plus de 60 % de toxicités aiguës de grade 3 ou plus dont plusieurs décès toxiques et 23 % de toxicités tardives de grade 3 ou plus.
- Le RTOG 9911 (Langer et al., 2007) (33) évaluait le même schéma d'irradiation associé à une chimiothérapie par Cisplatine – Paclitaxel quotidienne les jours de radiothérapie. La survie médiane était de 12,1 mois avec une survie globale de 50 % à un an et 25 % à deux ans avec une survie sans progression médiane de 7,5 mois. 85 % de toxicités de grade 3 ou plus étaient relevées dans les 2 ans suivants le traitement.

Ces premiers essais de ré-irradiation retrouvaient donc un bénéfice en survie, semblant permettre de reporter l'introduction d'un traitement systémique à visée palliative de près d'un an, au prix d'une toxicité cependant non négligeable.

b) Radiothérapie stéréotaxique

L'irradiation stéréotaxique, de par l'épargne de dose aux organes à risque qu'elle permet et sa mise en œuvre en peu de séances, a donc été proposée comme

traitement potentiel de ces récurrences locales dans plusieurs centres bénéficiant de la technique. Un traitement par Cetuximab y est régulièrement associé, à l'appréciation de l'investigateur (il n'existe aucune étude comparant ré-irradiation plus ou moins Cetuximab à ce jour).

Deux études prospectives de phase II ont étudié ce traitement par irradiation stéréotaxique des récurrences ou seconds cancers en territoire irradié :

- Lartigau et al. en 2013 (34) , ont étudié en schéma de 36 Gy en 6 fractions, un jour sur deux, via le Cyberknife®, associé à 5 cures de cetuximab hebdomadaires, pour des lésions de moins de 65 mm. 56 patients ont été inclus entre 2007 et 2010. Le taux de réponse à 3 mois était de 58,4%, le taux de contrôle local de 91,7%, la survie sans progression était de 71.7% à 1 an et la survie globale de 47,5 % à 1 an avec une survie médiane de 11.8 mois (Figure 4). Du point de vue toxicité, il était retrouvé une mucite de grade ≥ 3 chez 7% des patients et une dysphagie ≥ 3 chez 5% des patients. Mais la toxicité la plus fréquente était cutanée, retrouvée chez tous les patients (en lien avec l'irradiation ou le cetuximab), dont 9% de grade 3.

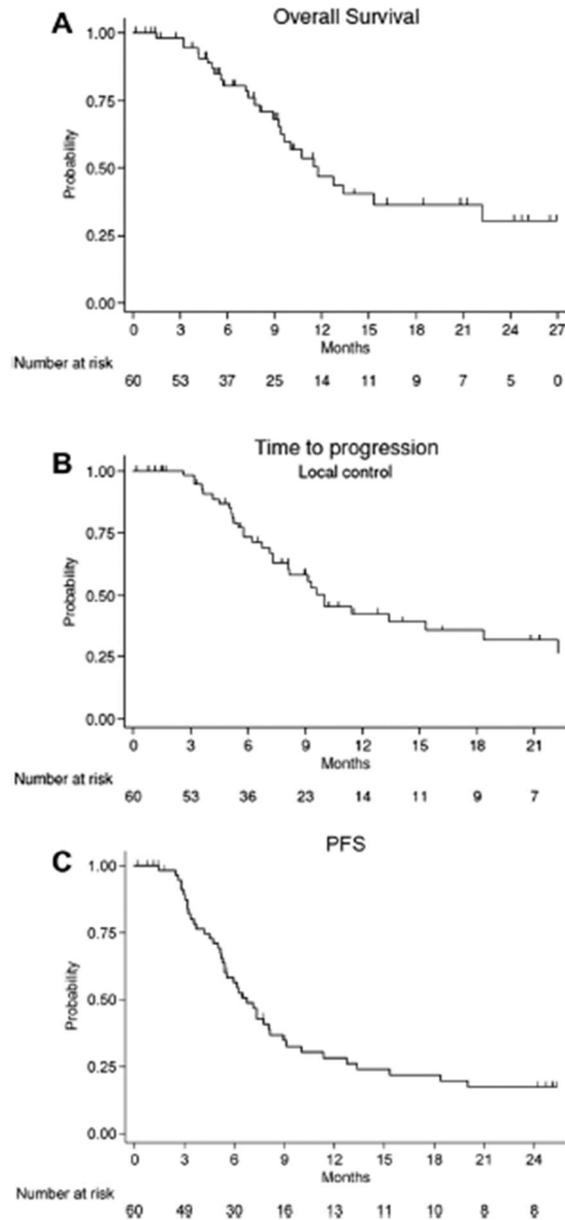


Fig. 1. (A) Overall survival, (B) time to progression (local control) and (C) progression free survival (local control and new lesions).

Figure 5 : Lartigau et al., 2013 (34) : Courbes de survie globale, contrôle local et survie sans progression

- Vargo et al. en 2015 (35), ont utilisé une dose de 40Gy (tumeurs inférieures à 25cc) à 44 Gy (tumeurs supérieures à 25cc) en 5 fractions, via différents types d'accélérateurs (Cyberknife®, Trilogy® et Truebeam®). Etaient administrées de manière concomitante 4 cures de cetuximab hebdomadaires. 48 patients ont

été inclus entre 2007 et 2013. Le taux de réponse à 2 mois était de 51%, le taux de contrôle de 65%, la survie sans progression locale à 1 an était de 60%, locorégionale de 37% et à distance de 71%. La survie globale était de 40% à 1 an, avec une survie médiane de 10 mois. Les auteurs ont relevé 6% de toxicités de grade ≥ 3 , aiguës comme tardives (dont une rupture artérielle ayant nécessité le recours à une embolisation).

Plusieurs séries rétrospectives plus ou moins récentes ont étudié la ré-irradiation stéréotaxique avec des problématiques, des doses et des fractionnements différents. Pour exemple, Cengiz et al. (36), en 2011, ont retrouvé, chez 46 patients traités pour des tumeurs de la tête et du cou en zone irradiée, par une dose médiane de 30 Gy en 5 fractions par Cyberknife®, une survie globale médiane de 11.93 mois. Il était observé dans cette étude 15.6% de décès relatifs au traitement par rupture carotidienne. Kress et al. en 2015 (37), rapportaient, chez 85 patients pris en charge avec un traitement similaire (30 Gy en 5 fractions via Cyberknife®), une survie globale médiane de 8.6 mois, avec 5.9% de patients expérimentant une toxicité tardive de grade 3 ou plus.

Heron et al. en 2011 (38), ont comparé de manière rétrospective, chez 70 patients traités par ré-irradiation stéréotaxique par 35 à 44 Gy en 5 fractions sur Cyberknife® ou Trilogy®, l'effet d'une administration concomitante de cetuximab à l'irradiation seule. Ainsi 35 patients avaient reçu du cetuximab à hauteur de 400mg/m² une semaine avant l'irradiation puis 250 mg/m² hebdomadaires de manière concomitante à la radiothérapie. La survie globale médiane était de 24.5 mois dans le groupe ayant reçu du cetuximab contre 14.8 mois dans le groupe traité par radiothérapie seule. La survie globale à deux ans était de 53.3% contre 21.1%, semblant donc montrer une

efficacité renforcée de la ré-irradiation par adjonction de cetuximab.

Deux études se sont intéressées à l'impact pronostique du volume irradié : Rwigema et al. en 2011 (39), retrouvaient un seuil à 25cc pour le GTV, en étudiant 96 patients traités par ré-irradiation stéréotaxique, la probabilité de contrôle tumoral étant inférieure chez les patients traités avec un GTV \geq 25cc. Vargo et al. en 2014 (40), chez 132 patients traités par 44Gy en 5 fractions plus ou moins cetuximab, déterminaient un seuil similaire de 25cc, en deçà duquel le contrôle local semble meilleur, et la toxicité, à court ou long terme, inférieure.

Enfin, Davis et al. en 2014 (41) retrouvaient un impact pronostique du statut HPV, avec chez 30 patients traités par ré-irradiation stéréotaxique oropharyngée, une survie médiane de 13.6 mois chez les patients HPV positifs contre 6.9mois chez les négatifs.

Auteur, Année	Nombre de patients	Design	Histologie	Dose antérieure (Gy) (écart; médiane)	Dose SBRT (Gy) (écart; médiane)	Nombre de fractions (écart; médiane)	Volume GTV (ml) (écart; médiane)	Traitement concomitant	Taux de réponse	SG médiane (mois); - 1 an; - 2 ans (%)	Toxicités grade 3 ou plus
Lartigau et al., 2013 (34)	56	Prospectif	100% carcinomes épidermoïdes	NR	36	6	NR - taille médiane 29mm	100 % cetuximab	29% RC; 6% RP; 31%	11,8; 47,5; NR	32 %
Vargo et al., 2014 (35)	50	Prospectif	100% carcinomes épidermoïdes	52,5 - 118,2 ; 70	40 (GTV < 25 cc) ou 44 (GTV ≥ 25 cc)	5	3,6 - 209,2 ; 36,5	100 % cetuximab	21% RC; 30% RP	10; 40; NR	6 %
Roh et al., 2008 (42)	36	Rétrospectif	55% carcinomes épidermoïdes	39,6 - 134,4; 70,2	18 - 40 ; 30	3 - 5 ; 3	0,2 - 114,9 ; 22,6	0	42,9% RC; 37,1% RP	16,2; 52,1; 30,9	30 %
Unger et al., 2009 (43)	65	Rétrospectif	83% carcinomes épidermoïdes	32 - 120; 67	21 - 35 ; 30	2 - 5 ; 5	7 - 276 ; 75	34 % (dont 50 % cetuximab)	54% RC; 27% RP	12; 50; 41	11 %
Rwigema et al., 2011 (39)	96	Rétrospectif	100% carcinomes épidermoïdes	32 - 170,7; 68,4	15 - 50 ; 35	4 - 10 ; 5	2,5 - 162 ; 24,3	40,6 % cetuximab	34% RC; 34% RP	15; 30; 28,4	8,3 %
Cengiz et al., 2011 (36)	46	Rétrospectif	65% carcinomes épidermoïdes	30 - 70 ; 38	18 - 35 ; 30	1 - 5 ; 5	3 - 206 ; 45	0	27% RC; 29,8% RP	11,93; 47; NR	8,8 %
Comet et al., 2012 (44)	40	Rétrospectif	50% carcinomes épidermoïdes; 15% adénocarcinomes	18 - 192 ; 66	36	6	NR - PTV médian 64.1 (4.7 - 295.6)	37,5 % cetuximab; 2,5 % cisplatine	44,1% RC; 35,3% RP	13,6; 58; 24	10,3 %
Kress et al., 2014 (37)	85	Rétrospectif	100% carcinomes épidermoïdes	36 - 120 ; 68	16 - 41 ; 30	3 - 5; 5	7,5 - 645 ; 103	26 % carboplatine 22 % cetuximab	36% RC; 33% RP	8,6; 51,1; 24	8,3 %
Yamazaki et al., 2016 (45)	107	Rétrospectif	NR	40 - 116 ; 60	15 - 39; 30	3 - 8; 5	NR - PTV médian 28,4 (1 - 339)	0	21% RC; 33% RP	14,4; 55; 35	21 %
Diao et al., 2021 (46)	137	Rétrospectif	72% carcinomes épidermoïdes	16 - 72 ; 69	36 - 47,5 ; 45	4 - 5; 5	1,47 - 108,9; 16,91	70% dont 68% cetuximab	NR	44,3; 78; 62	15 %

Tableau 1: Littérature antérieure portant sur la ré-irradiation stéréotaxique
NR : Non renseigné ; RC : Réponse complète ; RP : Réponse partielle

VI. Expérience au COL et objectifs de notre étude

L'essai de phase 2 du Pr Lartigau ayant en parti étant conduit au COL (33 patients) était en faveur d'une efficacité et d'un profil de toxicité satisfaisants (34). La ré-irradiation stéréotaxique des récives ou nouveau cancers de la tête et du cou, au moyen du Cyberknife, est réalisée au Centre Oscar Lambret à Lille depuis l'acquisition du Cyberknife® en 2007 et plus d'une centaine de patients ont été traités à ce jour avec un schéma de 36 Gy en 6 fractions.

Nous avons donc mené une étude rétrospective, non interventionnelle et monocentrique au Centre Oscar Lambret, afin d'évaluer la survie globale à long terme des patients ayant reçu une ré-irradiation stéréotaxique pour récive ou second cancer de la tête et du cou entre 2007 et 2020.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient d'évaluer la survie sans progression ni rechute, d'estimer l'incidence de rechutes dans le champ et en bordure de champ, de comparer la survie globale et la survie sans progression des patients ayant reçu une ré-irradiation seule ou avec cetuximab, d'évaluer la toxicité du traitement, et d'identifier des facteurs pronostiques du risque de rechute ou de progression.

ARTICLE: Efficacy and tolerance of stereotactic re-irradiation in the treatment of head and neck cancers: A retrospective study on the long-term experience of the Oscar Lambret Center.

Abstract

Authors

Chloé Delerue^{1,2}, Emilie Bogart³, David Pasquier^{1,2}, Xavier Mirabel¹, Maël Barthoulot³, Julien Laffarguette⁴, Séverine Lals¹, Eric Lartigau^{1,2}, Xavier Liem¹

Affiliations

¹ Oscar-Lambret Center, Department of Radiotherapy, Lille, France.

² University of Lille, Lille, France.

³ Oscar-Lambret Center, Department of Clinical Research and Innovation, Department of Methodology and Biostatistics, Lille, France.

⁴ Oscar Lambret Center, Department of Medical Physics, Lille, France.

Background and purpose: Stereotactic radiotherapy potentially treats unresectable recurrences of previously irradiated head and neck (H&N) cancer. This study aimed to evaluate its efficacy and tolerance.

Materials and methods: This observational, retrospective, monocentric study investigated patients who had undergone 36-Gy, six-fraction stereotactic re-irradiation (CyberKnife®) for recurrent/secondary H&N cancer between 2007 and 2019 at the

Oscar Lambret Center. Patient characteristics and toxicities were assessed. Overall survival (OS) was estimated using the Kaplan–Meier method. OS and toxicity prognostic factors were determined using a Cox model.

Results: 110 patients were included from analysis, treated between January 2007 and December 2020. The median follow-up time was 106.3 months. The 2-year OS rate was 43.8% (95% confidence interval: 34.3–52.9; median survival: 20.8 months [16.5–26.3]). The cumulative 2-year local-recurrence, regional-recurrence, and distant-metastasis rates were 52.2% (42.4–61.1%), 12.8% (7.4–19.8%), and 11% (6.0–17.6%), respectively. In the multivariate analysis, performance status (HR[PS1]=2.05[1.19–3.56]; HR[PS2–3]=5.31[2.47–11.4], $p<0.001$), and planning target volume (HR=1.07[1.00–1.13], $p=0.037$) were significantly associated with mortality risk. 73 patients received concomitant cetuximab, and it was not significantly beneficial (HR=1.34[0.80–2.26], $p=0.26$). Forty six patients had grade 3+ acute toxicity and 42 grade 3+ late toxicity. Two grade 4 bleeds and no treatment-related deaths were reported.

Conclusion: Our results are consistent with those reported in the literature. Stereotactic re-irradiation of recurrent/secondary H&N cancer is feasible. However, local-recurrence rates remain non-negligible, warranting further research. Radiosensitizer use is currently under study. Therefore, establishing a balance between therapeutic modifications and toxicity is essential.

Keywords: Head and neck cancer; stereotactic body radiotherapy; re-irradiation; Cyberknife®; recurrence; second primary cancer; salvage therapy.

I. Introduction

Throughout their oncologic history, approximately 80% of patients with head and neck (H&N) cancer undergo radiation therapy (8). However, 50% of treated patients develop recurrent/secondary cancer. Thus, the H&N cancer-related death rate is approximately 60%; and more than 40% result from locoregional progression (23).

Surgical removal is the first-line treatment for recurrent/secondary cancer in an irradiated area. However, it is only possible in <30% of cases because of ineligibility for resection or patient comorbidities (26,27). To date, no consensus on unresectable-lesion treatment exists. In such cases, systemic treatment with chemotherapy, targeted therapy, and/or immunotherapy is recommended. These treatments are palliative, with a median overall survival (OS) rarely exceeding 1 year (28–30). Therefore, re-irradiation is a possibly curative local-treatment option, potentially deferring systemic treatment. However, the therapeutic margin is small, considering the risk of serious complications.

The first re-irradiation trials by Spencer et al. and Langer et al. in 2007 (RTOG 9610 and 9911) studied bi-fractionated regimens in a split course concomitant with a chemotherapy doublet. Median survival was 8.5 and 12.1 months, respectively) at the cost of significant toxicity (60–85% of grade 3+ toxicities) (32,33).

Image-guided stereotactic irradiation is an attractive, high-precision, more conformal treatment option, as it allows treatment implementation in very few sessions in patients with a reserved prognosis. Early-phase studies have suggested its favorable efficacy regarding local control and acceptable toxicity (34,35). However, stereotactic re-irradiation's benefits and safety profile remain unclear. Considerably few patients have been retrospectively analyzed using heterogeneous dosimetric schemes and different combinations with systemic treatments (36,37,39–43).

Therefore, we retrospectively analyzed patients treated with CyberKnife® at Center Oscar Lambret, Lille, for recurrent/secondary cancers in the irradiated territory, focusing on long-term survival, treatment tolerability, the benefit of adding systemic therapy, and potential prognostic factors.

II. Materials and Methods

Study population

Data from 110 consecutive patients treated between January 2007 and December 2019 for recurrent/secondary H&N cancer in the irradiated territory were retrospectively analyzed. On initial diagnosis, histology was documented in all patients. The decision to re-irradiate was reached in a tumor board meeting, considering the recurrence characteristics (size, location, previous irradiation scheme, and surgical option), comorbidities, and general condition. Patients who had undergone targeted therapy(ies), including surgery, for a previous recurrence and those aged >18 years were included. Patients with metastases during stereotactic re-irradiation, those who underwent stereotactic irradiation integral to a complex stereotactic boost technique after conventional fractionated therapy, those with unavailable follow-up data, and those who declined the use of their personal data were excluded.

Clinical data, including the initial lesion's and first treatment's characteristics, general condition, smoking and alcohol status, interval to recurrence and re-irradiation, and follow-up data, were collected from computerized clinical records.

Ethical considerations

As this study was not interventional, no written consent was required; however, the non-objection of patients to the use of their data was verified. All the data were

anonymized. This study was approved by the Oscar Lambret Center Institutional Review Board and conducted according to the French Regulation (MR004).

Treatment

Treatment preparation included a planning computed tomography (CT) scan, non-contraindicated contrast-agent injection, and five-point thermoformed restraint mask application (including the head and shoulders). Complementary planning magnetic resonance imaging (MRI) was performed on better-visualized lesions in this examination, and 18- fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) was associated with the planning scan to define gross lesion volume (GTV).

The planning target volume (PTV) was defined as a 1-mm margin applied to the GTV or microscopic extension volume (CTV). The CTV was determined in 56.25% of the patients at the radiotherapist's discretion (no consensus on delineation existed in this case). A 36-Gy, six-fraction dose was administered every other day using a CyberKnife® robotic accelerator (e.g., Accuray, Sunnyvale, California, USA). The prescription was 80% isodose. Dosimetric data were collected using Accuray Precision® software, according to the International Commission on Radiation Units 91 report criteria (31). Systemic treatment was associated with a 250-mg/m² weekly cetuximab dose after a loading 400-mg/m² dose.

Follow-up

The initial clinical and morphological post-treatment re-evaluation was performed in all patients between 2 and 3 months after stereotactic body radiation therapy (SBRT) via nasofibroscopy, a cervicothoracic scanner, MRI supplemented with a thoracic scanner, or an 18-FDG PET scanner, depending on the initial work-up. This assessment was

repeated every ≥ 6 months for 2 years and more frequently at the examiner's discretion, based on similar modalities, until an event occurred or systematic follow-up was discontinued after 5 years.

Endpoint definitions

OS was defined as the time from SBRT initiation to death. Patients who survived or were lost to follow-up were censored. Progression-free survival (PFS) was considered the time from SBRT initiation to the first of the following events: local recurrence (defined as "in-field" if within the prescribed SBRT dose's 80% isodose; defined as "edge-of-field" if between the 80% isodose and 5%); lymph node recurrence distant from the treated site [outside the prescribed dose's 5% isodose]), metastatic recurrence, possible combined recurrence, and death without prior progression.

Local-recurrence, locoregional-recurrence, and metastatic-recurrence cumulative incidences were estimated by considering the time from SBRT initiation to recurrence, whether isolated or combined. Other recurrence types and death were considered competitive events.

Toxicities were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5). Acute toxicities were defined as those occurring within 6 months of SBRT and late toxicities as those occurring beyond 6 months.

Statistical analyses

Patient characteristics are presented as the mean (standard deviation) or median (interquartile range) for continuous variables, as appropriate, and frequencies (percentages) for categorical variables. Missing data have been reported previously. The median follow-up time was estimated using the reverse Kaplan–Meier method

(Schemper method). PFS and OS curves were estimated using the Kaplan–Meier method. The recurrence components' cumulative incidences were estimated using the Kalbfleish and Prentice method. Univariate and multivariate Cox regression models were used to assess the relationship between OS and potential prognostic variables. The initial multivariate model included all factors associated with a p-value <0.20 in univariate analyses. The final multivariate model exclusively included factors associated with a p-value <0.05. Data were checked for multicollinearity, and proportional hazards were verified based on Schoenfeld residuals. All estimates were quoted with 95% confidence intervals (95% CIs). All tests were two-sided, and statistical significance was set at P <0.05. Survival curves were compared based on potential prognostic factors using the log-rank nonparametric test. Stata (version 17.0; StataCorp LLC, College Station, TX, USA) was used for statistical analyses).

III. Results

Patient and treatment characteristics

Between January 2007 and December 2020, 128 patients were curatively treated using stereotactic re-irradiation for recurrent/secondary H&N cancer at the Oscar Lambret Center, Lille. Eighteen patients were excluded because they did not receive the originally planned regimen due to early-treatment discontinuation or dosimetric constraints. Ultimately, 110 patients were included in the study. The median follow-up time was 106.3 months (range: 12–147).

The patient and initial disease characteristics are described in Table 1. The median SBRT age was 61 years (range: 37–93). Ninety patients (81.8 %) were men. Ninety-five (86.3%) patients were in a favorable general condition (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status (PS) 0 or 1), 13 (11.8%) had a PS of 2,

and 2 (1.8%) had a PS of 3. Most patients had a history of smoking (82.9%) and/or alcohol consumption (53%). Eighty-nine patients (80.9%) had squamous-cell carcinoma. The predominant sublocations were oropharyngeal (37.3%), hypopharyngeal (20%), and nasopharyngeal (18.2%). The median initial-irradiation dose was 70 Gy (range: 50–72). The median recurrence-free interval was 33.5 months (range: 2–360). In 90 (81.8%) cases, stereotactic re-irradiation was the initial treatment. Ninety-six (87.3%) lesions had a mucosal structure and 14 (12.7%) a lymph-node structure. Only 12 (10.9%) cases involved second cancers. The treatments' dosimetric characteristics are presented in Table 2. All patients received a 36-Gy, six-fraction dose, and 73 (66.4%) underwent concomitant cetuximab treatment. The median PTV was 27.1 cc (range: 1.7–214.4).

Efficacy

In total, 101 progressions or deaths were reported, corresponding to 63 progressions (41 local recurrences alone, six lymph-node recurrences alone, eight metastatic recurrences alone, four local and lymph-node recurrences, and four local and metastatic recurrences) and 38 deaths with no previously reported progression. We observed 94 deaths, including 79 patients with H&N cancer. The median OS was 20.8 months (95% CI:16.5–26.3). The 1- and 2-year OS rates were 70% (95% CI:60.5–77.6%) and 43.8% (95% CI:34.3–52.9%), respectively (Figure 1). The median PFS was 9 months (95% CI:7.5–12.6) and that at 1 and 2 years was 43.6% (95% CI:34.3–52.6%) and 23.1% (95% CI:15.7–31.4%), respectively (Figure 2). Figure 3 shows the local, regional, and metastatic recurrence cumulative incidences, which were 61.8% at 1 year and 47.8% at 2 years, 90% at 1 year and 87.2% at 2 years, and 89% at 2 years, respectively. Nineteen immediate treatment failures involving continued disease

progression were reported. Recurrence location was within the treatment field (within the SBRT plane's 80% isodose) in 53 (65.4%) cases and at the field edge (5–80% isodoses) in 12 (14.8%).

Safety

The proportion of patient having experienced acute and late toxicities are shown in Table 3 and Figure 4. For grades ≥ 2 , we observed acute pain, acute dysphagia, acute mucositis, fistulas within 6 months, and necrosis (most of which were mucosal [86%]) in 32.7%, 32.7%, 15.5%, 2.2%, and 20.9% of patients, respectively. Respectively 35.9% and 45.5% of patient experienced grade ≥ 2 late pain and/or late dysphagia. No re-irradiation-related deaths were reported. However, two patients had grade 4 late hemorrhage, and one had grade 4 dyspnea that required an emergency tracheostomy. Cumulative incidence of acute or late toxicity was also estimated. Grade ≥ 2 acute or late toxicity was observed in 70 patients. The cumulative incidences of grade ≥ 2 acute toxicity was 32% (CI95%: 23-41%) at 3 months and 48% (CI95%: 39-57%) at 6 months. Late toxicity of grade ≥ 2 was observed in 48 patients. The cumulative incidence of occurrence of ≥ 2 late toxicity was 37% (CI95%: 28-46) at 12 months and 42% (CI95%: 33-51) at 24 months. Omitting pain (a criterion not usually found in the literature), grade ≥ 2 acute toxicity were observed in 50 patients and late in 45 patients, with cumulative 1- and 2-year incidences for late toxicities of 35% (95%CI:27–44%) and 39% (CI95%:30-48%), respectively. Grade ≥ 3 late toxicity was observed in 42 patients, with cumulative incidences of 33% (CI95%:24-42%) and 39% (CI95%:30-48) at 12 and 24 months respectively.

Prognostic factors

Concomitant cetuximab treatment was not significantly associated with mortality risk ($p=0.26$). Regarding OS, multivariate analysis revealed three significant factors: patients' general condition, lymph-node involvement upon initial diagnosis, and PTV (Figure 5). Compared with PS0 patients, PS1 and PS2–3 patients had hazard ratios (HRs) of 2.05 (1.19–3.56) and 5.31 (2.47–11.4), respectively ($p<0.001$; Figure 6). Compared with N0 patients, N1 and N2–3 patients had HRs of 0.37 (0.20–0.67) and 0.48 (0.27–0.86), respectively ($p=0.002$). A 10-unit PTV increase was significantly associated with an increased mortality risk ($HR=1.07[1.00–1.13]$; $p=0.037$).

Regarding PFS, the patients' general condition and lymph-node involvement upon initial diagnosis were also significant risk factors for progression and death. Compared with PS0 patients, PS1 and PS2–3 patients had HRs of 1.45 (0.87–2.40) and 4.13 (1.99–8.59), respectively ($p<0.001$). Compared with N0 patients, N1 and N2–3 patients had HRs of 0.38 (0.21–0.69) and 0.82 (0.48–1.40), respectively ($p=0.007$).

Primary-cancer-site recurrence type and location were not significantly associated with mortality risk ($p=0.62$ and $p=0.19$, respectively). Regarding toxicity, none of the factors studied (anatomic location, tumor volume, mucosal or lymph node structure) was significantly associated with grade ≥ 2 or grade ≥ 3 adverse events, without considering pain. Finally, CTV presence was not significantly associated with a reduced local-recurrence risk ($HR=0.77$, 95% CI:0.47–1.25; $p=0.28$).

IV. Discussion

This study's OS and PFS results are consistent with those in the literature and endorse stereotactic radiotherapy as a local treatment for recurrent/secondary H&N cancer in the irradiated territory (36,37,39,42,45). Although the high local-recurrence rate may render irradiation's curative purpose debatable, the progression free survival of 9

months shows its potential to delay systemic therapy.

Among the prognostic factors highlighted in our cohort, the patients' general condition upon undergoing re-irradiation and treated volume have been frequently reported in other analyses. Vargo et al. in 2014 (47) and Czek et al. in 2016 (48) found tumor volume to impact OS, with a 25-cc GTV threshold determined by the former. Ward et al. in 2017 proposed a prognostic classification of patients into the recursive-partitioning-analysis class based on the recurrence's resectability, time from the initial irradiation, and organ-dysfunction existence (49). This classification was used as a basis for the American Radium Society's new recommendations after validation by a study by Lee et al. in 2020 (50). Considering our study's results and these various elements, rigorous patient selection for treatment eligibility seems essential possibly because improved patient selection, as Diao et al. found in a recent retrospective series, potentially yields a considerably higher median OS (44.3 months) (46).

This difference could also be explained by the large patient proportion undergoing concomitant systemic therapies, particularly immunotherapy. However, we did not find a significant PFS improvement in patients who received cetuximab concomitantly with re-irradiation. To date, conflicting results have been reported; thus, further investigation is warranted (38,46).

The Oscar Lambret Center's dose schedule (36 Gy in six fractions) is rarely used. Many teams prefer a five-fraction, 40–45-Gy dose, theoretically providing a higher biologically equivalent dose to the tumor. Considering the prescription specificity of the CyberKnife-linked 80% isodose, this scheme's use seems relevant. However, this is questionable because of the high recurrence rate in the treatment field or field edge. The target-volume definitions, particularly CTV absence, did not seem to play a role in poor local control.

Regarding technique selection, despite the lack of consensus regarding stereotactic-condition use, several studies have demonstrated this treatment's feasibility, with results comparable to those of IMRT (51). CyberKnife® selection can be criticized if one considers the image-guided radiation therapy technique used in kVCT, which is less accurate than cone-beam CT available on the most recent, non-stereotaxic accelerators. In practice, the daily automated repositioning's quality is an equally acceptable option.

Our study's acute and chronic toxicities were considerably higher than those previously reported (34,35). This inconsistency is potentially multifactorial: large patient selection (13% had a PS ≥ 2 , no tumor volume limit, etc.) and primary treatment-related pre-existing toxicities not considered during grading (toxicity assessment simultaneous with re-irradiation potentially caused or modified treatment-induced symptoms). Our inclusion of pain as a recorded side effect also helped increase the toxicity rates, particularly late toxicities. This item was not included in most of the other published retrospective analyses but seems to be a major quality-of-life alteration factor and an additional comorbidity, considering the necessity of prolonged morphinic treatment.

Finally, our particularly long follow-up period revealed a considerably late chronic-toxicity onset, exhibiting a post-24-month plateau. This observation encourages close and personalized, tolerance-based patient follow-up during 2 years, for example, via digital follow-up-tool development allowing high-frequency patient-reported-outcome documentation and patient invitation to consultations, accordingly.

To our knowledge, our series is the only retrospective series to evaluate a 36-Gy, six-fraction homogeneous scheme in all included patients. CyberKnife's availability at our center since 2007 has allowed the treatment of numerous patients. Additionally, the early data computerization limited the amount of missing data. Thus, the treatment's

dosimetric characteristics, immediate tolerance data, and survival data were collected for all patients.

Our median patient follow-up time (106.3 months) was also the longest reported to date (extremes among living patients: 1.0–12.3 years). This long follow-up period allowed us to highlight toxicities probably underestimated until now, inciting the greatest caution in patient selection and transparency of the information provided to them.

Despite PFS and survival benefits comparable to those found in previously cited studies, our analysis highlights the need to improve local control. However, this observation is confronted with non-negligible treatment toxicity, especially in the long term, which potentially justifies therapy-intensification reluctance. Future investigations are challenged with improving local control without increasing the already significant toxicity.

Options are under study, such as combining stereotactic irradiation with immunotherapy. The RTOG 3507 trial, a currently recruiting randomized phase-two trial, intends to evaluate pembrolizumab-treatment addition to SBRT re-irradiation for recurrent/secondary H&N cancer in the irradiated territory (52). The ECOG EA3191 trial is currently comparing pembrolizumab alone with re-irradiation with pembrolizumab or platinum salt after resection (53). Targeted therapies, such as erlotinib, are also under investigation (54). Local radiosensitizer addition, such as intratumoral nanoparticle injection, to immunotherapy with stereotactic irradiation is undergoing evaluation (55).

The use of other irradiation techniques continues to undergo research. Proton therapy is a promising re-irradiation technique because of its ballistic advantages, especially regarding the valuable Bragg peak-linked dose gradient, which improves risk-organ

sparing (56–59). Combining these advantages with a higher equivalent, tumor-level dose, carbon-ion use could represent an attractive alternative, and explorations are in progress (60). However, the availability and cost of these techniques hinder their accessibility. Ethical aspects should also be considered; these patients' poor prognoses and altered general condition must always lead to treatment options with the least impact on their quality of life.

Our analysis's main limitations are its retrospective and monocentric design, which potentially led to the following biases: (1) selection, since all included patients were from the Oscar Lambret Center, and (2) the few missing data, concerning treatment toxicity.

V. Conclusions

This retrospective study conducted at the Oscar Lambret Center corroborates available data supporting stereotactic re-irradiation's efficacy in recurrent/secondary H&N cancers. This confirms this therapeutic protocol's safety while highlighting the potentially underestimated long-term toxicity, which demands utmost prudence in patient selection. Although it facilitates systemic-treatment deferral, it remains suboptimal regarding local control. Whether adding a systemic treatment, particularly immunotherapy or new targeted therapies, is associated with a local radiosensitizer remains relevant, forming a basis for future exploration, with several trials currently underway.

ANNEXES: TABLEAUX ET FIGURES

Variable	n	%
Age (years)	61 (37–93)	-
Sex		
Male	90	81.8
Female	20	18.2
ECOG Performance Status (PS)		
0	36	32.7
1	59	53.6
2	13	11.8
3	2	1.8
Smoking		
None	15	17.0
Weaned	53	60.2
Unweaned	20	22.7
Initial site of disease		
Oropharynx	41	37.3
Hypopharynx	22	20.0
Larynx	7	6.4
Nasopharynx	20	18.2
Oral cavity	10	9.1
Ethmoid	7	6.4
Maxillary sinus	2	1.8
Histology		
Squamous cell carcinoma	89	80.9
Adenocarcinoma	6	5.5
Other	15	13.6
P16/positive HPV status (N=47)	0	0
Classification T of the primitive (N=103)		
1	12	13.2
2	36	39.6
3	24	26.4
4	19	20.9
Classification N of the primitive (N=104)		
0	42	46.2
1	23	25.3
2	22	24.2
3	4	4.4
First treatment		
RT alone	18	16.4
RT + chemotherapy	53	48.2
Post-operative RT	29	26.4
Post-operative RT + chemotherapy	10	9.1
Dose delivered at first treatment (Gy), median (range)	70 (50–72)	-
Recurrence-free interval (months), median (range)	33.5 (2–360)	-
Number of local treatments before SBRT for recurrence		
0	90	81.8
2	13	11.8
3+	7	6.4
Size of lesion treated with SBRT (mm) (median; range)	23 (5–70)	-
Treated structure		
Mucosa	96	87.3
Node	14	12.7
Type of recurrence		
Local	83	75.5
Node	15	13.6
Second cancer	12	10.9
Volume of PTV (cc), median (range)	27.1 (1.7–214.4)	-
≤30cc	58	53
>30cc	52	47
Concomitant treatment		
None	37	33.6
Cetuximab	73	66.4

Table 1: Patient characteristics (RT : Radiotherapy ; N : Number; Gy: Gray)

Duration of SBRT in days		
Median - (Range)	14	(4–31)
Mean - SD	14.7	3.4
GTV volume		
Median - (Range)	8.5	(0.7–140.2)
Mean - SD	15.6	19.5
CTV volume (N=72, MD=56)		
Median - (Range)	18.4	(1.0–166.0)
Mean - SD	31.9	33.8
PTV volume		
Median - (Range)	27.1	(1.7–214.4)
Mean - SD	39.1	35.9
D2%		
Median - (Range)	42.4	(33.5–50.0)
Mean - SD	42.0	2.9
D50%		
Median - (Range)	39.5	(10.0–43.6)
Mean - SD	38.9	3.6
D98%		
Median - (Range)	35.0	(12.2–37.3)
Mean - SD	32.9	4.6
Dmax vascular axis (N=26, MD=84)		
Median - (Range)	26.8	(3.4–40.3)
Mean - SD	24.5	10.4
Dmax spinal cord (N=108, MD=2)		
Median - (Range)	6.2	(0.7–18.3)
Mean - SD	6.5	2.8
Dmoy homolateral parotid gland (N=64, MD=46)		
Median - (Range)	4.2	(0.1–21.0)
Mean - SD	6.3	5.0
Dmax oral cavity (N=56, MD=54)		
Median - (Range)	38.1	(0.6–45.6)
Mean - SD	31.3	13.8
Concomitant treatment		
None	37	33.6%
Erbitux	73	66.4%

Table 2: SBRT characteristics (SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy; SD: Standard Deviation; GTV: Gross Tumor Volume; CTV: Clinical Target Volume; PTV: Planning Target Volume; D: Dose)

Table 3: Toxicities (N=110)

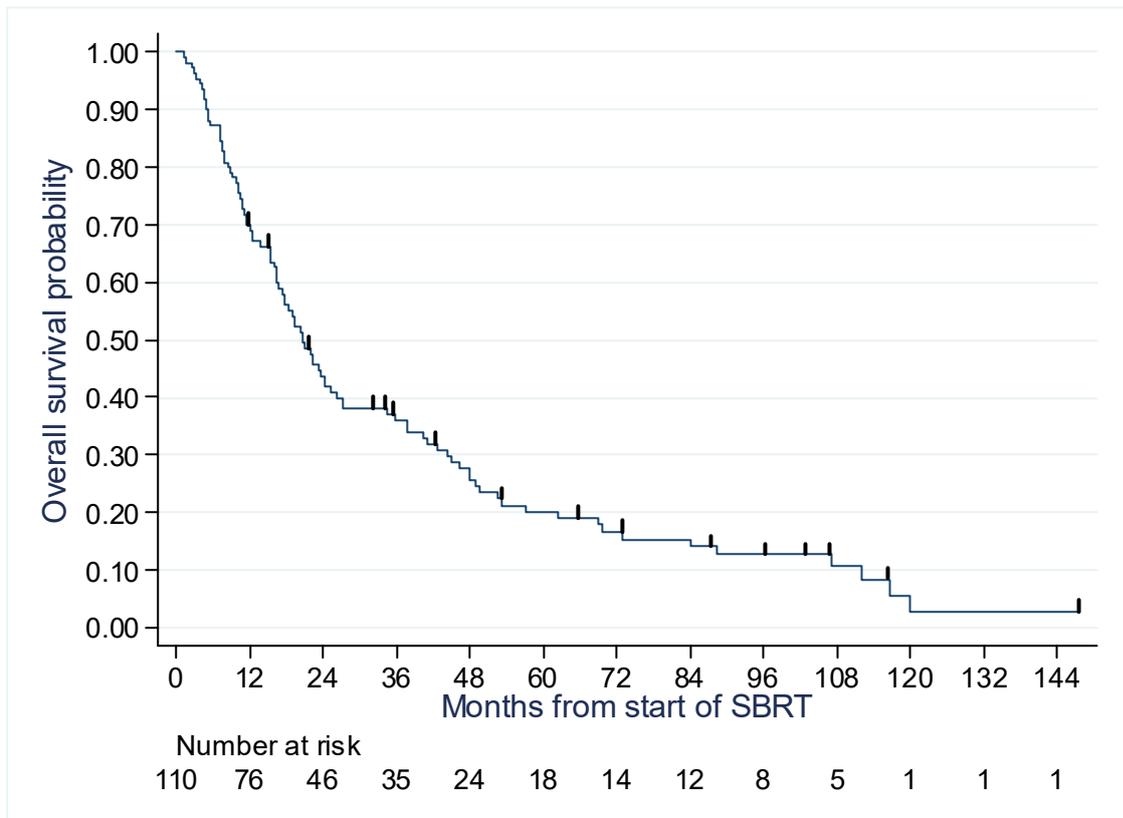


Figure 1: Overall survival (Number at risk 110)

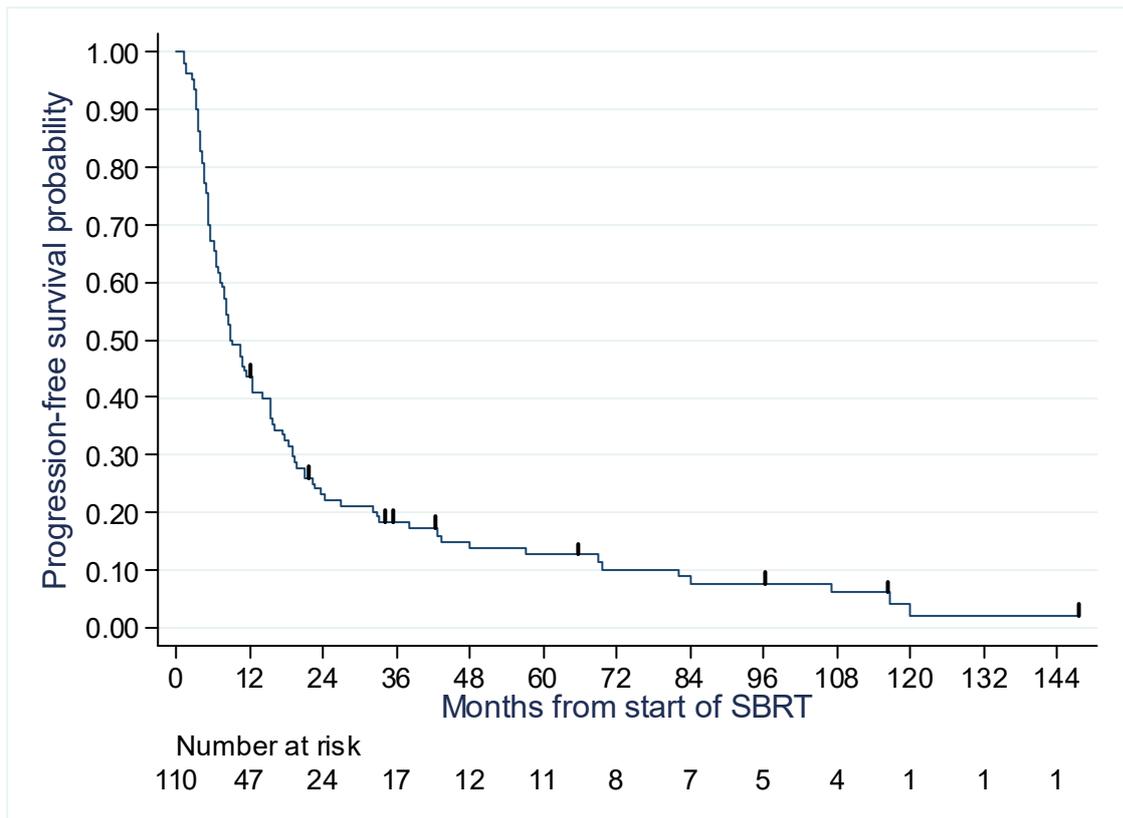


Figure 2: Progression-free survival (Number at risk 110)

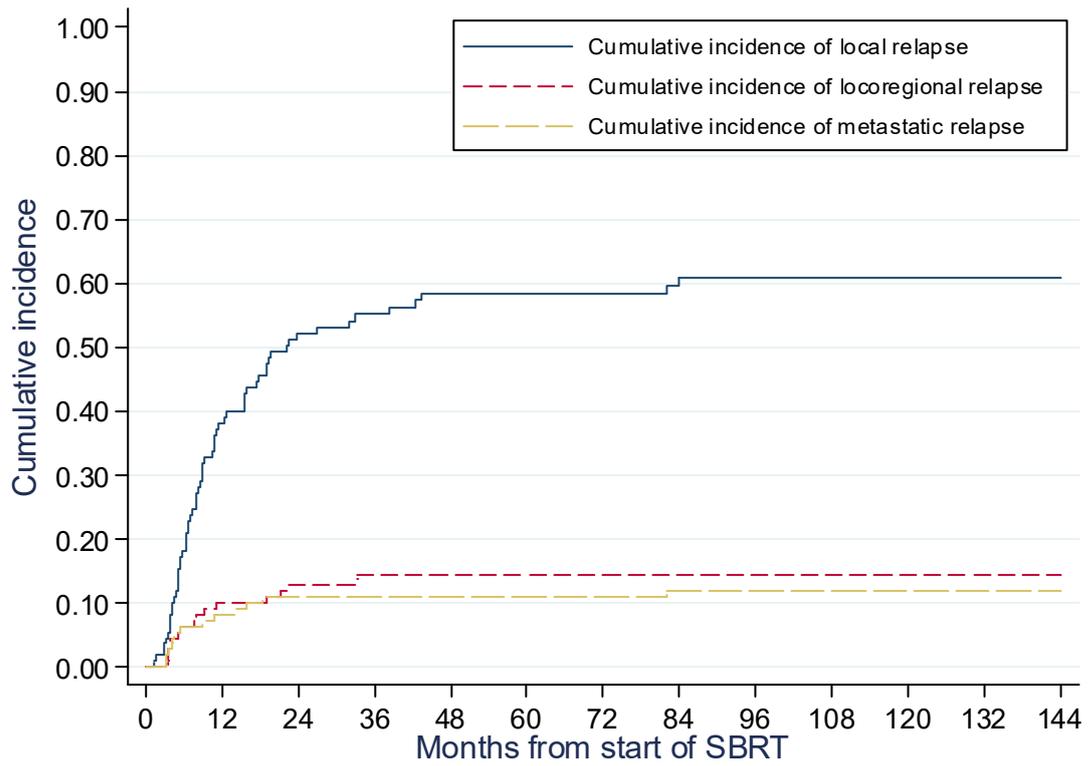


Figure 3: Cumulative incidence of local, regional, and metastatic relapse

Type of toxicity	Acute toxicities		Late toxicities	
Presence of necrosis	23	20.9%	13	14.8%
Missing date	0		22	
Type of necrosis				
Mucosal	19		8	
Bony	3		4	
Cartilaginous	1		1	
Higher grade of pain				
No toxicity	70	63.6%	54	60.7%
Grade 1	4	3.6%	3	3.4%
Grade 2	14	12.7%	6	6.7%
Grade 3	22	20.0%	26	29.2%
Missing data	0		22	
Higher grade of dysphagia				
No toxicity	58	52.7%	40	47.7%
Grade 1	16	14.5%	6	6.8%
Grade 2	11	10.0%	11	11.4%
Grade 3	25	22.7%	29	34.1%
Missing data	0		24	
Higher grade of mucositis				
No toxicity	82	74.5%	88	100.0%
Grade 1	11	10.0%	0	0%
Grade 2	10	9.1%	0	0%
Grade 3	7	6.4%	0	0%
Missing data	0		22	
Higher grade of hemorrhage				
No toxicity	110	100.0%	84	96.6%
Grade 1	0	0%	0	0%
Grade 2	0	0%	0	0%
Grade 3	0	0%	1	1.1%
Grade 4	0	0%	2	2.3%
Missing data	0		23	
Presence of a fistula	2	2.2%	-	-
Missing data	21		-	

Table 3: Description of the maximum grade of toxicity per patient (N=110)

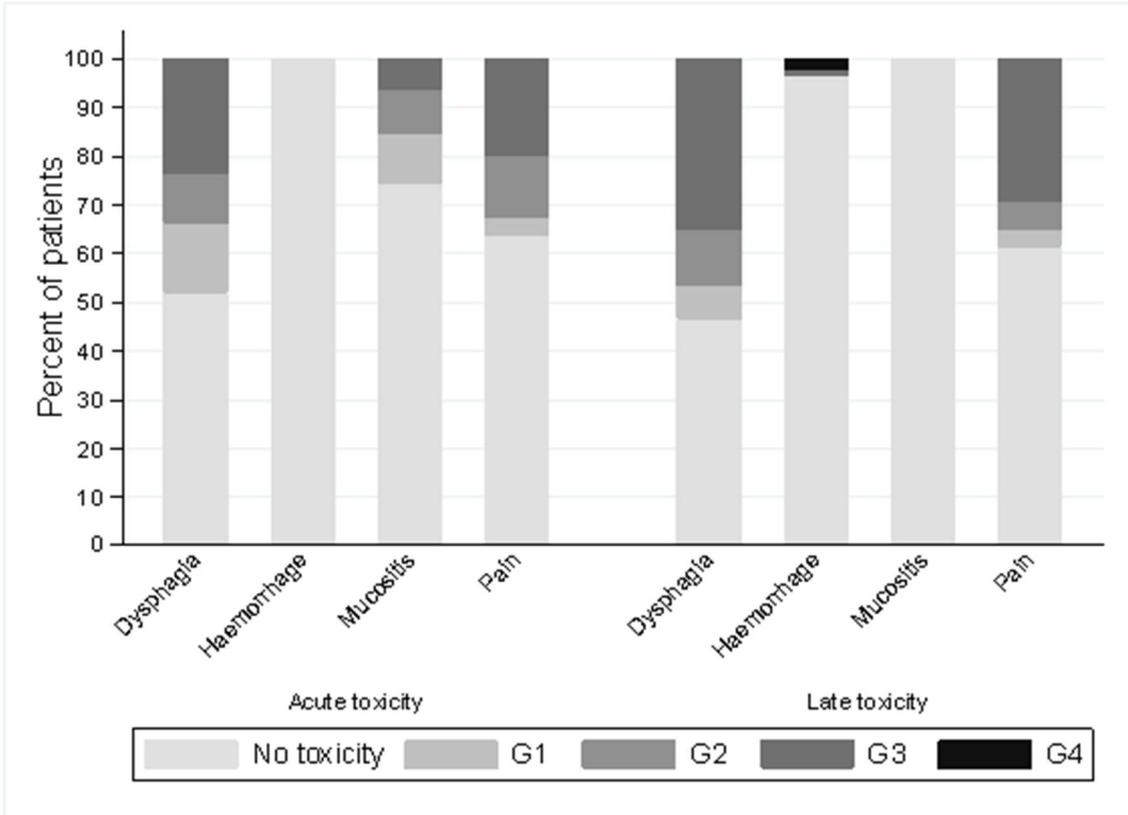


Figure 4: Maximum toxicity grade per patient (N=110) (G: Grade)

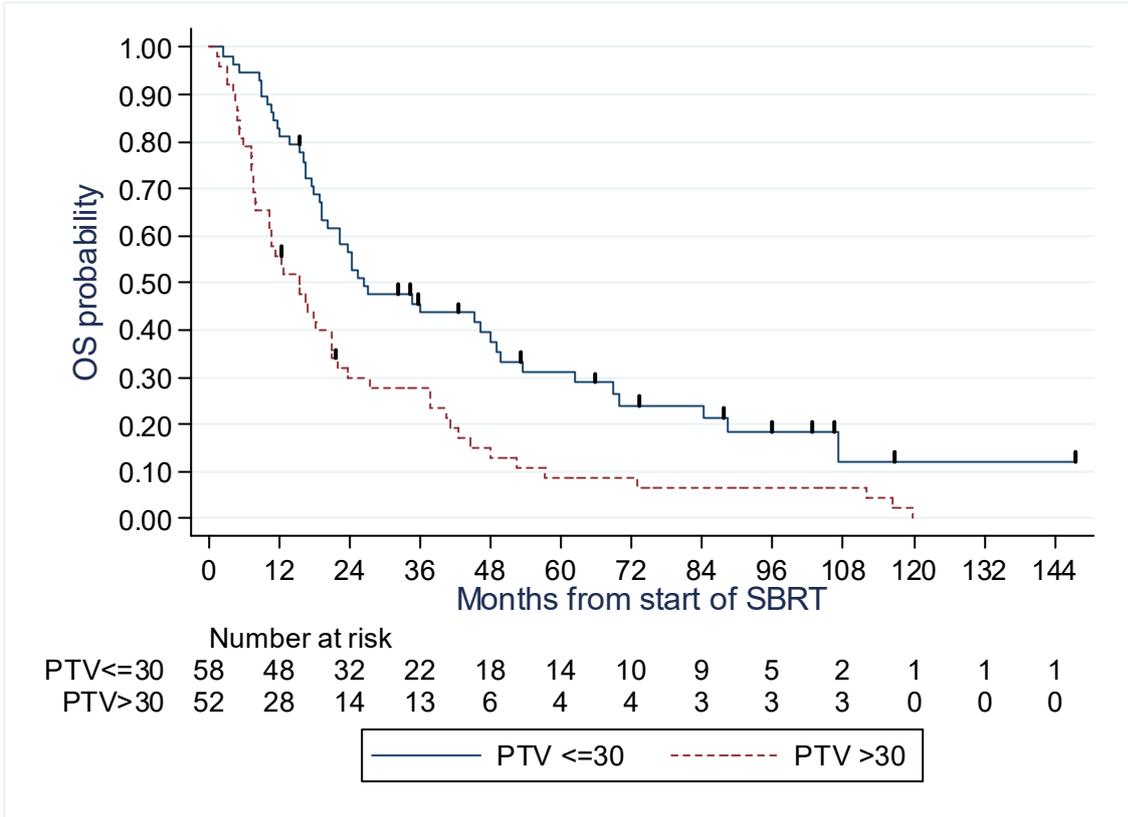


Figure 5: Overall survival based on Planning Target Volume (PTV) (N=110)

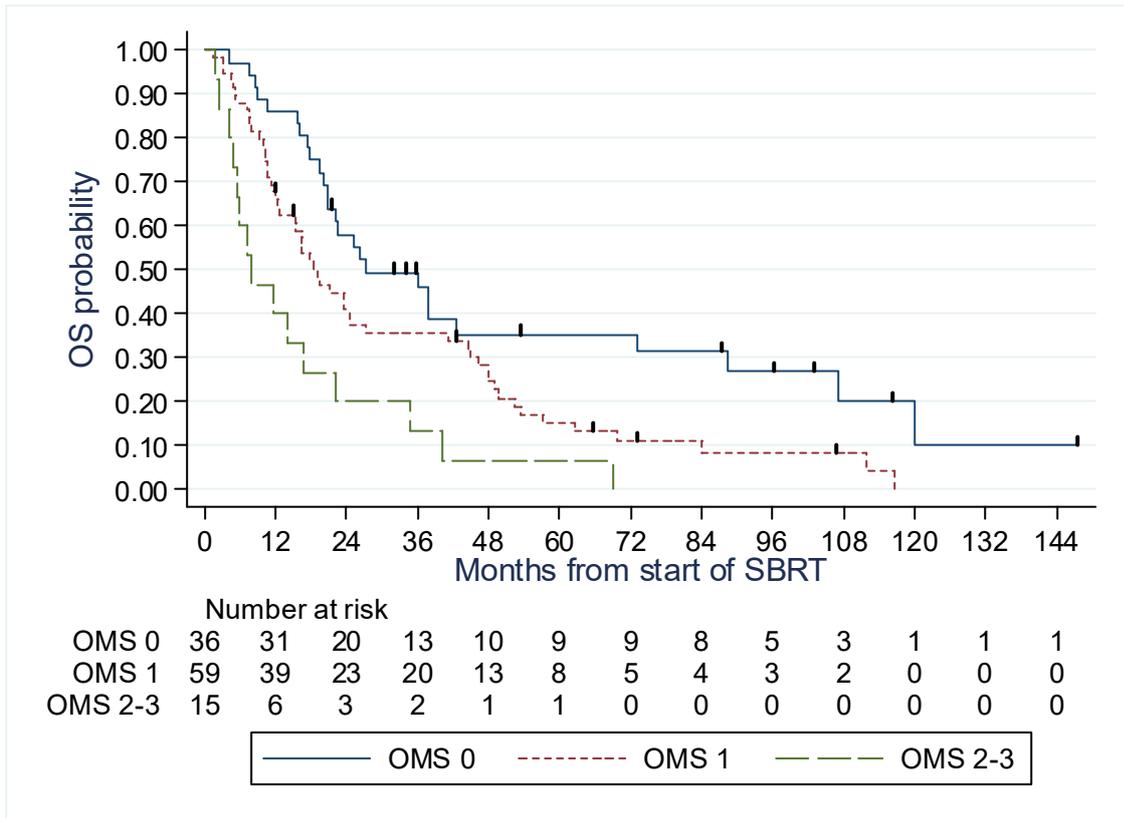


Figure 6: Overall survival (OS) based on performance status (OMS) (N=110)

DISCUSSION GENERALE

Le pronostic des patients présentant un cancer de la tête et du cou étant très fortement corrélé à l'évolution locale de la maladie, le contrôle des récurrences localisées est un enjeu crucial dans leur prise en charge. Une minorité sera éligible à une exérèse chirurgicale optimale de cette récurrence. Le recours à un traitement curatif est d'autant plus complexe considérant que la plupart des patients auront reçu une irradiation antérieure. L'avènement des nouvelles techniques d'irradiation et notamment l'irradiation stéréotaxique extrêmement précise par accélérateur robotisé, pourrait constituer un traitement à visée curative, acceptable en termes de mise en œuvre et de sécurité, chez ces patients au pronostic réservé.

I. Analyse des résultats

a) Efficacité

Les médianes de survie des autres séries rétrospectives varient entre 8,6 et 16,2 mois avec des taux de survie à deux ans de 24 à 35 %, appuyant la potentielle visée curative de ces ré-irradiations stéréotaxiques, ou tout du moins le report de l'introduction d'un traitement à visée systémique (36,37,39,42,43,45). Dans notre cohorte, bien que le contrôle locorégional soit comparable à celui de la littérature, une large proportion de patients développait une récurrence dans le champ de traitement (65,4 %) ou en bordure de champ (14,8 %) La définition d'un CTV ne semblait cependant pas apporter de bénéfice en termes de contrôle local. Les seuils que nous avons choisis par analogie à ceux utilisés en IMRT pour la définition des récurrences en bordure de champ ne sont toutefois pas consensuels, et ont pu mener à une surestimation de leur nombre, étant

donné le large volume recevant plus de 5 % de la dose lors de l'utilisation du Cyberknife® (61–63).

Le schéma d'irradiation utilisé pour tous les patients de notre étude (36 Gy en 6 fractions) est celui alloué à la quasi-totalité des patients traités par ré-irradiation stéréotaxique au Centre Oscar Lambret dès lors qu'il est applicable vis-à-vis des contraintes aux organes à risque. Vargo et al. en 2018, ont mené une revue de la littérature en s'intéressant particulièrement à l'impact de la dose et du volume sur le TCP (Tumor Control Probability) (64). En se basant sur les données de 8 publications regroupant 300 cas de réirradiations et en rapportant les doses reçues à la marge du PTV à leur équivalent de dose en 5 fractions selon le modèle linéaire quadratique, les auteurs ont proposé des recommandations de dose en fonction du volume lésionnel : Une dose équivalente à 35 à 45 Gy en 5 fractions semblait apporter un bénéfice en survie globale et surtout une amélioration de la probabilité de contrôle tumoral pour des petites tumeurs (<25 cc) en comparaison à une dose inférieure à 30 Gy ; pour des tumeurs plus volumineuses, un équivalent de 45 à 50 Gy en 5 fractions était recommandé. Ces prescriptions représentent donc une dose équivalente théoriquement bien plus importante que celle délivrée dans notre série. Notons cependant la différence en termes de prescription de la dose (dans notre étude sur l'isodose 80 %) créant une hétérogénéité au sein du PTV avec un gradient de dose ascendant vers son centre et par conséquent la délivrance d'une dose avoisinant celle recommandées dans ce rapport. Dans tous les cas, au vu de la toxicité relevée dans notre étude, la balance bénéfice risque semble en défaveur d'une augmentation de la dose prescrite via cette technique, au-delà des seuils définis par Vargo et al., dans un but d'amélioration du contrôle local.

La technique choisie dans notre centre dans le cadre de ces ré-irradiations est celle d'une irradiation stéréotaxique par photonothérapie, mais d'autres ont fait la preuve de leur efficacité comme l'IMRT ou la protonthérapie. Des études comparatives ont été menées de manière rétrospectives. Vargo et al. en 2017, ont analysés les données de 217 patients réirradiés par IMRT (dose médiane de 60 Gy) comparativement à 197 traités par SBRT (dose médiane de 40 Gy) (51). La survie globale à 2 ans était meilleure dans le bras IMRT à deux ans mais de manière non significative après ajustement, pour une toxicité comparable. Les patients du bras SBRT dans cette étude avaient toutefois tendance à être plus âgés et comorbides, avec un intervalle plus court entre le primo traitement et la ré-irradiation. Un traitement par protonthérapie a également été étudié face aux traitements par photons (26 patients traités par protonthérapie VS 36 par IMRT et 117 par SBRT) par Yamazaki et al. en 2017, retrouvant une survie globale améliorée de manière non significative dans le bras protonthérapie mais une toxicité nettement plus faible malgré une dose prescrite supérieure (65). L'utilisation d'un tel traitement semble prometteuse et répondrait aux limites sus-citées en termes d'augmentation de la dose biologique en réduisant celle délivrées aux organes à risque, mais se heurte en pratique courante à la disponibilité et au coût de la technique.

Dans notre cohorte, le traitement systémique associé par cetuximab ne semble pas apporter de bénéfice en termes de survie ou de contrôle tumoral. Ces résultats sont différents des données de Heron et al. en 2011 (38), qui trouvaient en analysant une cohorte rétrospective de 70 patients, une amélioration de la survie globale, passant de 14,8 à 24,5 mois en médiane, avec l'ajout de cetuximab concomitant. Diao et al., dans

leur série, mettaient en évidence une amélioration du contrôle de la maladie à distance mais l'amélioration de la survie globale n'était pas statistiquement significative avec l'ajout d'un traitement systémique concomitant. Dans cette étude, 68 % des patient recevaient du cetuximab concomitant et 13 % une immunothérapie concomitante par anti-PD1/PDL1 (46). Il n'existe pas à ce jour de données prospectives ou contrôlées permettant de répondre à la question de l'apport d'un tel traitement.

b) Sécurité

Les effets secondaires du traitement rapportés dans les travaux précédents étaient souvent inférieurs à ceux retrouvés dans notre analyse. Cependant le caractère rétrospectif du recueil peut avoir biaisé ces résultats, sur le plan de la dysphagie et de la douleur notamment, qui étaient dans la majorité des cas préexistantes au traitement et ont été majorées à la suite de la ré-irradiation stéréotaxique, sans qu'un lien direct puisse être formellement établi. Notons d'ailleurs que nous sommes les seuls à avoir recueilli et gradé la douleur comme toxicité, ce qui a contribué à majorer le taux d'effets indésirables de grade 3. La prise en compte de ce critère semble néanmoins indispensable en raison de la détérioration de la qualité de vie qui peut en découler, et des toxicités propres à un traitement antalgique de pallier 3 au long cours qui s'y associent. Les risques inhérents au traitement n'étant pas négligeables, il est important d'en informer le patient de manière claire avant toute prise de décision et d'établir par la suite un suivi régulier et à long terme. L'utilisation d'outils numériques recueillant les Patient Reported Outcomes (PROs) de manière systématique par un questionnaire que le patient peut renseigner au domicile, peuvent permettre d'adapter la fréquence des consultations aux besoins de chaque malade.

II. Point forts

Notre étude est à ce jour la seule analyse rétrospective de patients ré-irradiés en conditions stéréotaxiques via un schéma homogène de 36Gy en 6 fractions. Le temps de suivi médian important de presque neuf ans nous apporte des informations fiables sur une pratique maintenant courante, ce d'autant que les données informatisées étaient disponibles pour la totalité des patients en ce qui concerne les caractéristiques du traitement par irradiation stéréotaxique et la survie. Elle appuie donc les données existantes sur la faisabilité d'un tel traitement et son bénéfice, mais souligne par la toxicité importante, notamment en termes de douleur chronique, l'importance d'une sélection rigoureuse des patients.

III. Points faibles

Notre étude présente bien sûr bien des limites inhérentes à son design rétrospectif et monocentrique. La faible population et les données manquantes, notamment en ce qui concerne la toxicité du traitement, peuvent limiter l'extrapolation des résultats à la population générale. A posteriori, l'absence de recueil et surtout de gradation des toxicités préexistantes au traitement, particulièrement celles étant secondaires au premier traitement, limite l'interprétation des données actuelles.

Par ailleurs, le schéma unique de 36 Gy en 6 fractions peut également être questionné en raison de l'absence d'adaptation au volume tumoral, comme recommandé par certains auteurs (26). Il semblerait également intéressant de définir un protocole unique pour la définition des volumes cibles (définition d'un CTV, modalités de délimitation du GTV), pour améliorer la fiabilité des futures évaluations.

IV. Perspectives

Notre analyse a permis de faire ressortir des facteurs pronostiques ayant déjà été décrits : le volume tumoral a en effet été mis en évidence comme un facteur indépendant par Vargo et al. en 2014 puis repris dans différents écrits de la même équipe, avec un seuil à 25 cc (47); Cvek et al. en 2016 étudiant une ré-irradiation hyperfractionnée accélérée, retrouvaient de la même manière un impact du volume tumoral mais également de l'état général des patients (48). Les résultats de notre étude tendent à confirmer l'importance d'une sélection attentive des patients selon leur espérance de vie au moment de la récurrence. Ce dernier critère a fait l'objet d'une publication de Ward et al. en 2017, visant à produire un outil de sélection des patients en fonction de leur état général et de leur histoire oncologique, afin de leur proposer les modalités de traitement les plus adaptées (49). Les patients étaient ainsi répartis en 3 classes RPA (Recursive Partitioning Analysis) selon des facteurs pronostiques mis en évidence sur une cohorte rétrospective de 412 patients : Résécabilité, intervalle entre l'irradiation initiale et la récurrence, dysfonction d'organe. En se basant sur cette étude et sur une revue complète de la littérature, l'American Radium Society a réactualisé en 2022 ses recommandations pour la ré-irradiation des récurrences ou seconds cancers de la tête ou du cou (66). La première de ces recommandations est la sélection rigoureuse des patients selon les critères mentionnés plus hauts, de manière collégiale et multidisciplinaire. Une ré-irradiation fractionnée à 60 – 70 Gy peut être appropriée selon les auteurs en fonction de ces critères, mais aucun consensus n'a été établi sur l'utilisation d'une technique d'irradiation stéréotaxique.

L'utilisation de traitements concomitants tels que l'immunothérapie pourraient avoir un intérêt en termes de synergie d'action : C'est la question posée par l'essai RTOG 3507,

phase 2 randomisée en cours d'inclusions, cherchant à évaluer l'ajout d'un traitement par pembrolizumab à une ré-irradiation stéréotaxique pour une récurrence ou un second cancer de la tête ou du cou en territoire irradié (52). L'ECOG EA3191 vise quant à elle à comparer un traitement par pembrolizumab seul à une ré-irradiation associée au pembrolizumab ou à un sel de platine (53). L'ajout de radiosensibilisants locaux tels que l'injection de nanoparticules intratumorales est également en cours d'exploration (55).

CONCLUSION

Notre série, permettant d'étudier un schéma standardisé de ré-irradiation stéréotaxique pour les patients porteurs d'une récurrence ou d'un second cancer de la tête et du cou en territoire irradié, confirme la faisabilité d'un tel traitement à visée de contrôle local, que l'on sait fortement corrélé au pronostic. Toutefois, le suivi très long de ces patients a mis en évidence une toxicité probablement sous-estimée à long terme, sur le plan des douleurs chroniques et de la persistance d'une dysphagie. L'impact de l'état général des patients et du volume de la récurrence sur la survie globale appuie l'importance d'une sélection rigoureuse. Pourtant, le nombre élevé de récurrences locales inciterait à se tourner vers une intensification du traitement, par exemple via l'ajout d'une immunothérapie concomitante ou l'utilisation de radiosensibilisants locaux tel que l'injection locale de nanoparticules, à défaut d'une augmentation de la dose d'irradiation, probablement délétère.

Des essais sont en cours afin d'étudier ces différentes options, dont les différents

enjeux seront :

- 1) L'amélioration du contrôle local via l'ajout d'un traitement systémique, notamment par immunothérapie ou nouvelles thérapies ciblées ou l'injection d'un radiosensibilisant local.
- 2) L'optimisation des soins de supports post-thérapeutiques basée sur un suivi fréquent et rapproché par différents outils.
- 3) L'utilisation de technique comme la protonthérapie ou l'hadronthérapie pour les cas dont la dosimétrie s'avère complexe avec l'utilisation de photons, en termes de couverture des volumes cibles ou d'épargnes des organes à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer today [Internet]. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. La vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains (HPV) pour prévenir les cancers - Agents infectieux [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Prevenir-les-cancers-lies-aux-HPV>
3. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol*. mai 2020;32(3):178-86.
4. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. nov 2020 [cité 28 nov 2021];31(11):1462-75. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342039949X>
5. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
6. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
7. Cancérologie - 3e édition - R2C [Internet]. Éditions Med-Line. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.med-line.fr/catalogue/cancerologie-3eme-edition-r2c/>
8. Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol* [Internet]. 1 juill 2015 [cité 6 déc 2021];116(1):45-50. Disponible sur: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(15\)00218-2/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(15)00218-2/fulltext)
9. TNM Classification of Malignant Tumours | UICC [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.uicc.org/resources/tnm>
10. Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 9 août 2018;8(1):11900.
11. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 mars 2013 [cité 6 déc 2021];31(7):845-52. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3577950/>
12. Nasopharyngeal Carcinoma | ESMO [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/guidelines/head-and-neck-cancers/nasopharyngeal-carcinoma>

13. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiother Oncol* [Internet]. 1 avr 2012 [cité 6 déc 2021];103(1):57-62. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016781401100750X>
14. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Agarwal J. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): Evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol* [Internet]. 1 juin 2013 [cité 6 déc 2021];49(6):634-42. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837513000602>
15. Biau J, Moreau J, Blanchard P, Thariat J, Miroir J, Lapeyre M. [Reirradiation for head and neck squamous cell carcinoma: Indications and results]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. oct 2019;23(6-7):559-64.
16. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 6 déc 2021];18(9):1221-37. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517304588>
17. Tonneau M, Matta R, Lals S, Mirabel X, Crop F, Lacornerie T, et al. [Radiotherapy for patients with early-stage glottic squamous cell carcinoma of the larynx: Interest of hypofractionation?]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. déc 2021;25(8):801-10.
18. Spreafico A, Huang SH, Xu W, Granata R, Liu CS, Waldron JN, et al. Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 nov 2016 [cité 6 déc 2021];67:174-82. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804916323863>
19. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 9 févr 2006;354(6):567-78.
20. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* [Internet]. 1 juill 2009 [cité 6 déc 2021];92(1):4-14. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814009001881>
21. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 5 janv 2019 [cité 6 déc 2021];393(10166):51-60. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618327521>
22. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin for human papillomavirus (HPV)-positive oropharyngeal cancer: a randomized, multicenter, non-inferiority clinical trial. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 5 janv 2019 [cité 6 déc 2021];393(10166):40-50. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6541928/>

23. Coatesworth AP, Tsikoudas A, MacLennan K. The cause of death in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol.* avr 2002;116(4):269-71.
24. Leeman JE, Li J gao, Pei X, Venigalla P, Zumsteg ZS, Katsoulakis E, et al. Patterns of Treatment Failure and Postrecurrence Outcomes Among Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Chemoradiotherapy Using Modern Radiation Techniques. *JAMA Oncol* [Internet]. nov 2017 [cité 4 janv 2022];3(11):1487-94. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710194/>
25. Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *The Laryngoscope.* mars 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
26. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, Quon H, Ridge JA, Saba N, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2011;80(5):1292-8.
27. Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, Sturgis EM, Lewin JS, Roberts DB, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer.* 15 déc 2009;115(24):5723-33.
28. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 11 sept 2008;359(11):1116-27.
29. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouزيد E, Lafond C, Taberna M, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* avr 2021;22(4):463-75.
30. Burtneş B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 23 nov 2019;394(10212):1915-28.
31. ICRU Report 91, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams – ICRU [Internet]. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.icru.org/report/icru-report-91-prescribing-recording-and-reporting-of-stereotactic-treatments-with-small-photon-beams-2/>
32. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* [Internet]. mars 2008 [cité 4 avr 2021];30(3):281-8. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/hed.20697>
33. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2007;25(30):4800-5.

34. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, Graff P, Coche-Dequeant B, Benezery K, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* nov 2013;109(2):281-5.
35. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Davis KS, Duvvuri U, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2015;91(3):480-8.
36. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, Doğan A, Yildiz F, Zorlu F, et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2011;81(1):104-9.
37. Kress MAS, Sen N, Unger KR, Lominska CE, Deeken JF, Davidson BJ, et al. Safety and efficacy of hypofractionated stereotactic body reirradiation in head and neck cancer: Long-term follow-up of a large series. *Head Neck.* oct 2015;37(10):1403-9.
38. Heron DE, Rwigema JCM, Gibson MK, Burton SA, Quinn AE, Ferris RL. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol.* avr 2011;34(2):165-72.
39. Rwigema JCM, Heron DE, Ferris RL, Andrade RS, Gibson MK, Yang Y, et al. The impact of tumor volume and radiotherapy dose on outcome in previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* août 2011;34(4):372-9.
40. Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL, Duvvuri U, Johnson JT, Ohr J, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy±cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *The Laryngoscope.* juill 2014;124(7):1579-84.
41. Davis KS, Vargo JA, Ferris RL, Burton SA, Ohr JP, Clump DA, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent oropharyngeal cancer - influence of HPV status and smoking history. *Oral Oncol.* nov 2014;50(11):1104-8.
42. Roh KW, Jang JS, Kim MS, Sun DI, Kim BS, Jung SL, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2009;74(5):1348-55.
43. Unger KR, Lominska CE, Deeken JF, Davidson BJ, Newkirk KA, Gagnon GJ, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for reirradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2010;77(5):1411-9.
44. Comet B, Kramar A, Faivre-Pierret M, Dewas S, Coche-Dequeant B, Degardin M, et al. Salvage stereotactic reirradiation with or without cetuximab for locally recurrent head-and-neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2012;84(1):203-9.
45. Yamazaki H, Ogita M, Himei K, Nakamura S, Suzuki G, Yoshida K, et al. Reirradiation using robotic image-guided stereotactic radiotherapy of recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res (Tokyo).* juin 2016;57(3):288-93.
46. Diao K, Nguyen TP, Moreno AC, Reddy JP, Garden AS, Wang CH, et al. Stereotactic body ablative radiotherapy for reirradiation of small volume head and neck cancers is

associated with prolonged survival: Large, single-institution, modern cohort study. *Head Neck* [Internet]. 2021 [cité 27 nov 2021];43(11):3331-44. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.26820>

47. Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, Rwigema JCM, Kalash R, Wegner RE, et al. Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously irradiated head and neck cancers: implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck*. sept 2014;36(9):1349-55.
48. Cvek J, Knybel L, Skacelikova E, Stransky J, Matousek P, Zelenik K, et al. Hyperfractionated stereotactic reirradiation for recurrent head and neck cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. janv 2016;192(1):40-6.
49. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2018;100(3):586-94.
50. Lee J, Kim WC, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Reirradiation using stereotactic body radiotherapy in the management of recurrent or second primary head and neck cancer: A meta-analysis and systematic review. *Oral Oncol*. août 2020;107:104757.
51. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D, et al. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2018;100(3):595-605.
52. RTOG Foundation, Inc. KEYSTROKE: A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Plus Stereotactic Re-irradiation Versus SBRT Alone for Locoregionally Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 nov [cité 5 mai 2022]. Report No.: NCT03546582. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546582>
53. National Cancer Institute (NCI). A Phase II Randomized Trial of Adjuvant Therapy With Pembrolizumab After Resection of Recurrent/Second Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With High Risk Features [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 avr [cité 5 mai 2022]. Report No.: NCT04671667. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04671667>
54. Kao J. Phase I/II Dose Escalation Trial of Induction and Concomitant Erlotinib and Celecoxib With Radiation Therapy for Treatment of Poor Prognosis Head and Neck Cancer, Including Reirradiation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 févr [cité 17 mai 2022]. Report No.: NCT00970502. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00970502>
55. M.D. Anderson Cancer Center. A Phase II Study of Reirradiation With NBTXR3 in Patients With Inoperable Locoregional Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 avr [cité 17 mai 2022]. Report No.: NCT04834349. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04834349>
56. Danish Head and Neck Cancer Group. DAHANCA 37 A Phase II Study of Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) for Re-irradiation With Curative Intent for Recurrent or New Primary Head and Neck Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sept [cité 17 mai 2022]. Report No.: NCT03981068. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03981068>

57. McDonald MW, Zolali-Meybodi O, Lehnert SJ, Estabrook NC, Liu Y, Cohen-Gadol AA, et al. Reirradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer With Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2016;96(4):808-19.
58. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Study of Proton Re-Irradiation for Recurrent Head and Neck Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 juin [cité 17 mai 2022]. Report No.: NCT03217188. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217188>
59. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, et al. Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2016;95(1):386-95.
60. Debus J. Carbon Ion Re-Radiotherapy in Patients With Recurrent or Progressive Locally Advanced Head-and-Neck Cancer: A Phase-II Study to Evaluate Toxicity and Efficacy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 sept [cité 17 mai 2022]. Report No.: NCT04185974. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04185974>
61. Howell RM, Scarboro SB, Taddei PJ, Krishnan S, Kry SF, Newhauser WD. Methodology for determining doses to in-field, out-of-field and partially in-field organs for late effects studies in photon radiotherapy. *Phys Med Biol* [Internet]. 7 déc 2010 [cité 24 sept 2020];55(23):7009-23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001332/>
62. Oksuz DC, Prestwich RJ, Carey B, Wilson S, Senocak MS, Choudhury A, et al. Recurrence patterns of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after 3D conformal (chemo)-radiotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl* [Internet]. 24 mai 2011 [cité 24 sept 2020];6:54. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127781/>
63. Chen SA, Schuster DM, Mister D, Liu T, Godette K, Torres MA. Radiation Field Design and Patterns of Locoregional Recurrence Following Definitive Radiotherapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1 févr 2013 [cité 24 sept 2020];85(2):309-14. Disponible sur: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(12\)00780-8/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)00780-8/abstract)
64. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, Caudell J, Clump DA, Yorke E, et al. Head and Neck Tumor Control Probability: Radiation Dose-Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 31 janv 2018;
65. Yamazaki H, Demizu Y, Okimoto T, Ogita M, Himei K, Nakamura S, et al. Reirradiation for recurrent head and neck cancers using charged particle or photon radiotherapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. juill 2017;193(7):525-33.
66. Ward MC, Koyfman SA, Bakst RL, Margalit DN, Beadle BM, Beitler JJ, et al. Retreatment of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer After Prior Radiation: Executive Summary of the American Radium Society® (ARS) Appropriate Use Criteria (AUC): Expert Panel on Radiation Oncology - Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 7 avr 2022;S0360-3016(22)00280-2.

AUTEURE : Nom : DELERUE

Prénom : Chloé

Date de soutenance : Mercredi 12 octobre 2022

Titre de la thèse : Efficacité et tolérance de la ré-irradiation stéréotaxique dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures: Etude rétrospective sur l'expérience à long terme du Centre Oscar Lambret

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + FST/option : Oncologie Option Radiothérapie

Mots-clés : Cancers des voies aérodigestives supérieures; radiothérapie stéréotaxique; ré-irradiation; Cyberknife®; récurrence; second cancer primitif; traitement de rattrapage.

Résumé :

Contexte : La radiothérapie stéréotaxique est apparue au cours de la dernière décennie comme un traitement potentiel des récurrences non résecables des voies aérodigestives supérieures (VADS), préalablement irradiées. L'objectif de notre étude était d'évaluer son efficacité et sa tolérance dans le traitement des cancers des VADS.

Méthode : Etude observationnelle, rétrospective sur données, monocentrique, conduite chez des patients ayant reçu une ré-irradiation stéréotaxique par 36 Gy en 6 fractions via le Cyberknife®, pour une récurrence ou un second cancer primitif des VADS, entre 2007 et 2019 au Centre Oscar Lambret.

Résultats : 110 patients ont été inclus dans l'analyse, traités entre janvier 2007 et décembre 2020. La durée médiane de suivi était de 106,3 mois. Le taux de SG à 2 ans était de 43,8 % (intervalle de confiance à 95 % : 34,3-52,9 ; survie médiane : 20,8 mois [16,5-26,3]). Les taux cumulés de récurrence locale, régionale et de métastases à distance à 2 ans étaient respectivement de 52,2 % (42,4-61,1 %), 12,8 % (7,4-19,8 %) et 11 % (6,0-17,6 %). Dans l'analyse multivariée, le Performance Status (HR[PS1]=2,05[1,19-3,56] ; HR[PS2-3]=5,31[2,47-11,4], p<0,001), et le volume du PTV (Planning Target Volume) (HR=1,07[1,00-1,13], p=0,037) étaient significativement associés au risque de mortalité. 73 patients ont reçu du cetuximab en concomitance, et cela n'a pas été significativement bénéfique (HR=1,34 [0,80-2,26], p=0,26). Quarante-six patients ont présenté une toxicité aiguë de grade 3+ et 42 une toxicité tardive de grade 3+. Deux saignements de grade 4 ont été signalés, aucun décès lié au traitement.

Conclusions : Ces résultats sont cohérents avec la littérature. La ré-irradiation stéréotaxique d'une récurrence ou d'un second cancer des VADS est pertinente. Cependant, le taux de récurrences locales reste non négligeable et ouvre la voie à un axe de recherche. L'utilisation de radiosensibilisants tels qu'une thérapie systémique ou des nanoparticules pourrait notamment être explorée. Il sera alors nécessaire de trouver un équilibre entre modification thérapeutique et toxicité.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs : Monsieur le Docteur David Pasquier, Madame le Docteur Sophie EL BEDOUI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Xavier LIEM