



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2024

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
MÉDECINE**

**Prise en charge loco-régionale de clôture à but curatif après  
chimiothérapie première dans les cancers des VADS très  
localement avancés**

Présentée et soutenue publiquement le 27/09/2024 à 16h  
Pôle Formation

**Par Agathe PRONNIER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur François MOUAWAD**

**Madame le Docteur Hortense CHEVALIER**

**Madame le Docteur Chloé DELERUE**

**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

<b>AVERTISSEMENT</b> .....	<b>3</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>7</b>
Contexte : .....	7
Objectif : .....	7
Méthode : .....	7
Résultats : .....	8
Conclusion .....	8
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures</b> .....	<b>9</b>
a. Généralités : .....	9
b. Épidémiologie mondiale : .....	11
c. Épidémiologie nationale: .....	12
d. Répartition, survie globale et récidives : .....	12
<b>2. Modalités de prise en charge des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés</b> : .....	<b>15</b>
a. Choix de la stratégie thérapeutique dans les carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés : .....	15
b. Modalités de la radiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés : .....	17
c. La radiothérapie potentialisée dans les cancers des VADS localement avancés : .....	20
d. Stratégie chirurgicale dans les cancers des VADS localement avancés : .....	21
e. Place de la chimiothérapie d'induction : .....	23
<b>3. Modalités de prise en charge des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récurrents</b> : .....	<b>24</b>
<b>4. Quelles options thérapeutiques chez les patients non métastatiques très localement avancés et/ou inaccessibles à un traitement curatif ?</b> .....	<b>26</b>
a. Les recommandations : .....	26
b. Différentes modalités de radiothérapie ? : .....	27
<b>5. Exemple de cas concret</b> : .....	<b>29</b>
<b>ARTICLE</b> .....	<b>31</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>31</b>
<b>Introduction:</b> .....	<b>33</b>
<b>Materials and methods:</b> .....	<b>34</b>
a. Population: .....	34
b. Assessment: .....	35
c. Treatment plan ( <i>figure 12</i> ): .....	35
d. Follow up:.....	37
e. Data collection and ethical consideration: .....	37
f. Statistical analysis: .....	37
<b>Results:</b> .....	<b>38</b>

a. Patients' characteristics .....	38
b. Tumor characteristics:.....	38
c. Treatment modalities:.....	39
d. Efficacy .....	42
e. Safety .....	43
<b>Discussion .....</b>	<b>43</b>
<b>APPENDICES AND FIGURES : .....</b>	<b>47</b>
<b>SUPPLEMENTARY APPENDIX.....</b>	<b>57</b>
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>59</b>
<b>1. Analyse des résultats .....</b>	<b>59</b>
a. Efficacité :.....	59
b. Sécurité : .....	65
<b>Biais et limites de notre étude.....</b>	<b>65</b>
<b>2. Forces de l'étude.....</b>	<b>66</b>
<b>3. Conclusion et perspectives.....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>68</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

### Anglais :

AUC : Area under the curve  
CPS : Combined Positive Score  
CTV : Clinical target volume  
CR : Complete response  
GTV : Gross Target Volume  
HNSCC: Head and neck squamous cell carcinoma  
HPV: Human Papilloma Virus  
ICT: Induction chemotherapy  
LA-HNSCC: Locally advanced HNSCC  
OR: Odds Ratio  
OS: Overall survival  
PD: Progressive disease  
PD(L)1: Programmed cell Death (Ligand) protein 1  
PET: Positron Emission Tomography  
PFS: Progression-free survival  
PTV: Planning Target Volume  
PR: Partial response  
SD: Stable disease  
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group  
VART: Very accelerated radiotherapy

### Françaises:

CETEC : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou  
Gy : Gray  
CTI : Chimiothérapie d'induction  
IC : Intervalle de confiance  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
NA : Non atteinte  
PCC : Paclitaxel Carboplatine Cetuximab  
RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité  
RTC : Radio-chimiothérapie concomitante  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
SG : Survie globale  
SSP : Survie sans progression  
TPF : (Taxotère) Docetaxel Cisplatine 5FU  
VADS : Voies aérodigestives supérieures

## RÉSUMÉ

### Contexte :

Le traitement curatif par radio-chimiothérapie ou chirurgie est un standard pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (VADS) localement avancé. Néanmoins, dans certains cas, une prise en charge curative n'est pas envisageable en raison de la taille, de l'étendue de la tumeur ou en raison des comorbidités du patient. Pour ces patients, non éligibles à une prise en charge curative, on propose un traitement systémique de première ligne. Cependant, il n'existe à ce jour aucune recommandation quant à la prise en charge locale des patients présentant une réponse objective au traitement palliatif.

### Objectif :

Décrire la survie sans progression et la survie globale des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé, non éligibles à un traitement curatif, ayant répondu à un traitement systémique de première ligne et ayant reçu un traitement de clôture par radiothérapie normo-fractionnée, avec ou sans traitement d'entretien.

### Méthode :

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective et multicentrique. Nous avons inclus des patients majeurs, atteints de carcinomes épidermoïdes des VADS qui ont répondu à une chimiothérapie de première ligne et ont reçu une radiothérapie normo-fractionnée de clôture d'au moins 60 Grays. Les patients atteints d'une maladie métastatique ont été exclus de l'étude. Nous avons étudié la survie sans progression, la survie globale de ces patients, ainsi que le mode de récurrence. Les caractéristiques

des patients et les toxicités ont été évaluées. Une analyse de facteurs pronostiques a également été réalisée.

### Résultats :

Soixante-trois patients issus de 4 centres français (Centre Oscar Lambret, Centre Hospitalier de Boulogne-sur-Mer, Centre François Baclesse et Centre Paul Strauss) ont été inclus dans cette étude entre janvier 2016 et décembre 2023. Le suivi médian était de 33.5 mois (4.5 – 82.4 mois). La médiane de survie sans progression (SSP) était de 23.3 mois (9.6 - NA). La médiane de survie globale (SG) était de 56.1 mois (27.5 - NA). Le taux de survie globale à deux ans était de 68.9 % (IC 95 % : 55.1-79.2). Quarante-deux patients (67,7%) ont présenté au moins une toxicité aiguë de radiothérapie de grade 3, tandis que 5 patients (10,5%) ont présenté au moins une toxicité tardive de la radiothérapie de grade 3. Un décès lié au traitement a été documenté.

### Conclusion

Les résultats suggèrent qu'une approche localisée avec radiothérapie normo-fractionnée pourrait représenter une option thérapeutique intéressante pour les patients ayant obtenu un contrôle ou une réponse objective à une thérapie systémique initiale, mais qui étaient initialement inéligibles pour un traitement curatif. Une étude de plus grande envergure, incluant un groupe contrôle, pourrait fournir des informations supplémentaires sur l'efficacité de cette stratégie thérapeutique.



## INTRODUCTION

### 1. Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures

#### a. Généralités :

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) comprennent des sous-localisations variées. Il s'agit des cancers de la cavité buccale, du nasopharynx, de l'oropharynx, du laryngopharynx (*figure 1*) mais également des sinus et des glandes salivaires dont nous ne parlerons pas ici.

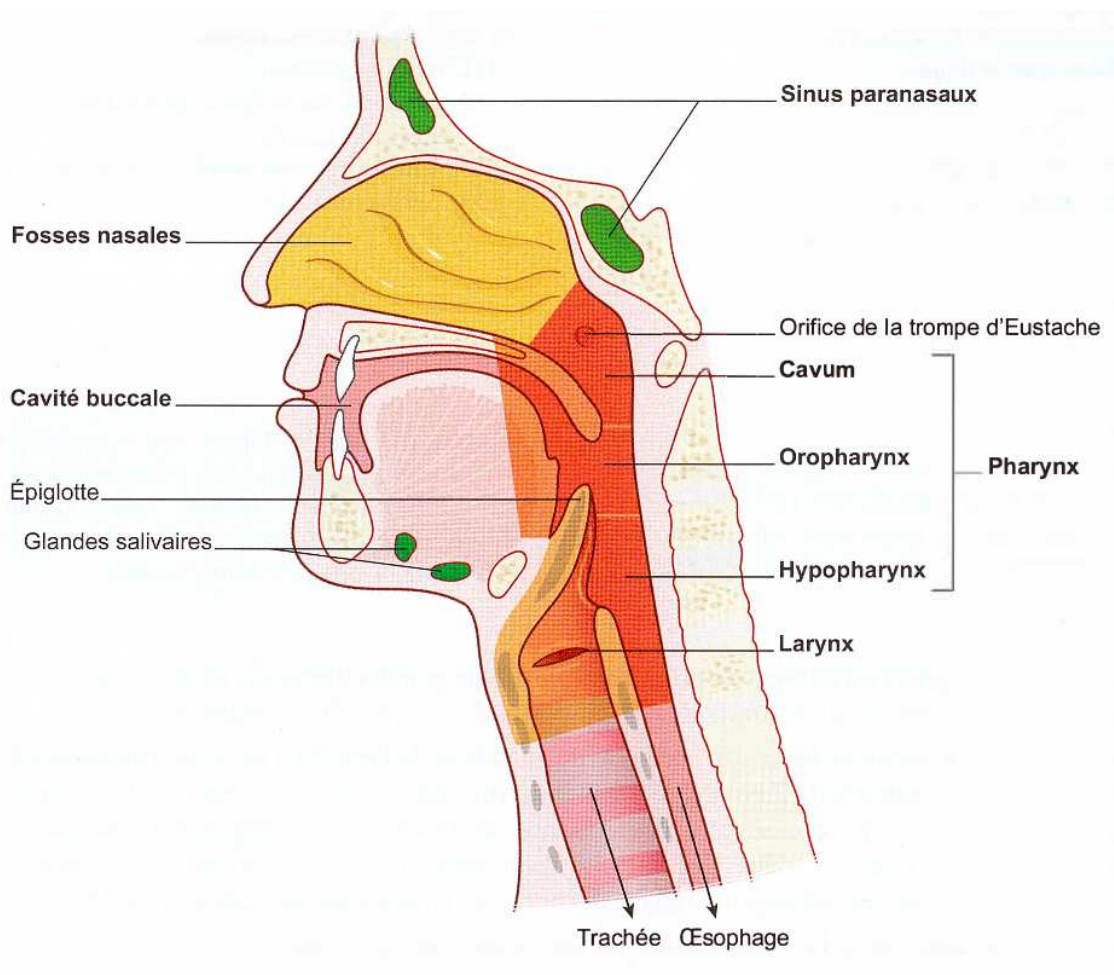


Figure 1: schéma en coupe sagittale des voies aérodigestives supérieures (1)

Le type histologique le plus fréquent des cancers des VADS est le carcinome épidermoïde, il représente 90% de ces cancers (2,3). Il existe également d'autres

formes, plus rares, telles que : les adénocarcinomes, les carcinomes indifférenciés des fosses nasales, les carcinomes neuroendocrines, les sarcomes... Ces catégories histologiques moins courantes se distinguent par leurs caractéristiques épidémiologiques, pathologiques, leur évolution naturelle ainsi que leurs traitements spécifiques, et ne seront par conséquent pas examinées dans cette étude. Nous parlerons donc ici, des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx, ainsi que des adénopathies cervicales sans porte d'entrée.

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) sont favorisés par différents facteurs de risque tels que :

- Le tabagisme, retrouvé chez 75 à 85% des patients présentant un cancer des VADS (4). Le risque de développer un cancer des VADS est proportionnel à l'intensité et à la durée de la consommation de tabac (5).
- La consommation d'alcool, substance cancérigène propre, mais qui potentialise également l'effet cancérigène du tabac avec un risque multiplié de 5,73 (OR) pour une double consommation (6,7). Elle n'est cependant pas considérée comme un facteur de risque de cancer des cordes vocales.
- L'infection à papillomavirus (HPV) (8), une infection sexuellement transmissible, le plus fréquemment asymptomatique. Elle est responsable d'environ 35% des cancers oropharyngés en France (9) et de près de trois quarts des cancers de l'oropharynx aux Etats-Unis (10). Les cancers oropharyngés induits par l'HPV présentent un meilleur pronostic que ceux non liés à l'HPV (3,11).

On peut attribuer à ces trois seuls facteurs de risque 90 % des cancers des VADS (4).

Enfin, d'autres facteurs peuvent également être cités tels que : l'immunodépression,

le régime alimentaire, la mauvaise hygiène bucco-dentaire ou les traumatismes muqueux répétés (notamment pour les cancers de la cavité buccale), l'exposition solaire ou certaines pathologies génétiques (10). Ces facteurs de risque sont bien établis mais moins prépondérants que les trois premiers.

#### b. Épidémiologie mondiale :

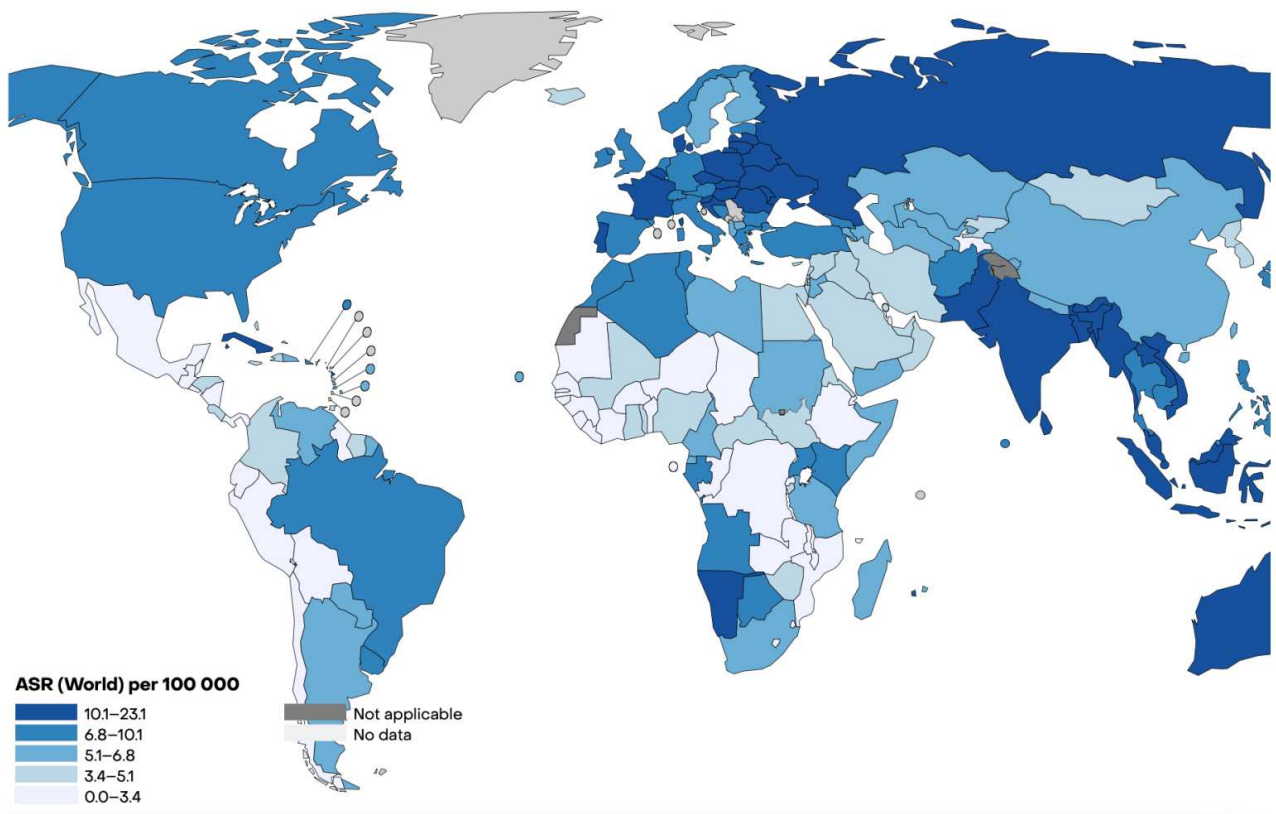


Figure 2: Taux standardisés selon l'âge, de l'incidence dans le monde pour 100 000 habitants, pour les deux sexes, en 2022 : concernant les cancers de la lèvre, cavité buccale, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx et larynx (12).

Au niveau mondial, les cancers de la tête et du cou représentent le 7<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent avec une incidence estimée de 891 467 nouveaux cas en 2022 et une mortalité de 458 102 en 2022 (12,13).

À travers le monde, on observe une répartition géographique selon un gradient Nord/Sud, avec une incidence plus élevée dans les pays les plus développés. On note

cependant, au cours des dernières décennies, une augmentation constante de l'incidence dans les pays en voie de développement.

#### c. Épidémiologie nationale:

En France, on recense 16 852 nouveaux cas par an de cancer des voies aérodigestives supérieures avec une mortalité de 4 772 par an entre 1990 et 2018 (14).

De manière générale, ces cancers affectent principalement les hommes (2), qui représentent 70 % des nouveaux cas de cancers des VADS. L'âge médian de découverte du cancer se situe entre 50 et 64 ans (2). Il s'agit donc du 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme, derrière le cancer de la prostate, le cancer broncho-pulmonaire et le cancer colo-rectal. Il se situe devant le cancer du rein et de la vessie. Cependant, il est intéressant de noter que l'incidence de ces cancers tend à augmenter chez les femmes, tout en diminuant chez les hommes du fait de l'évolution de la consommation tabagique (14,15).

#### d. Répartition, survie globale et récidives :

Les cancers des voies aérodigestives sont divisés en plusieurs localisations avec, pour chaque localisation, des fréquences variables (*Figure 3*). La localisation la plus fréquente est le cancer du larynx, qui représente 30-35% des cancers des VADS. Le moins fréquent, pour les carcinomes épidermoïdes, est le cancer de l'hypopharynx qui représente tout de même 15% des cancers des VADS (1).

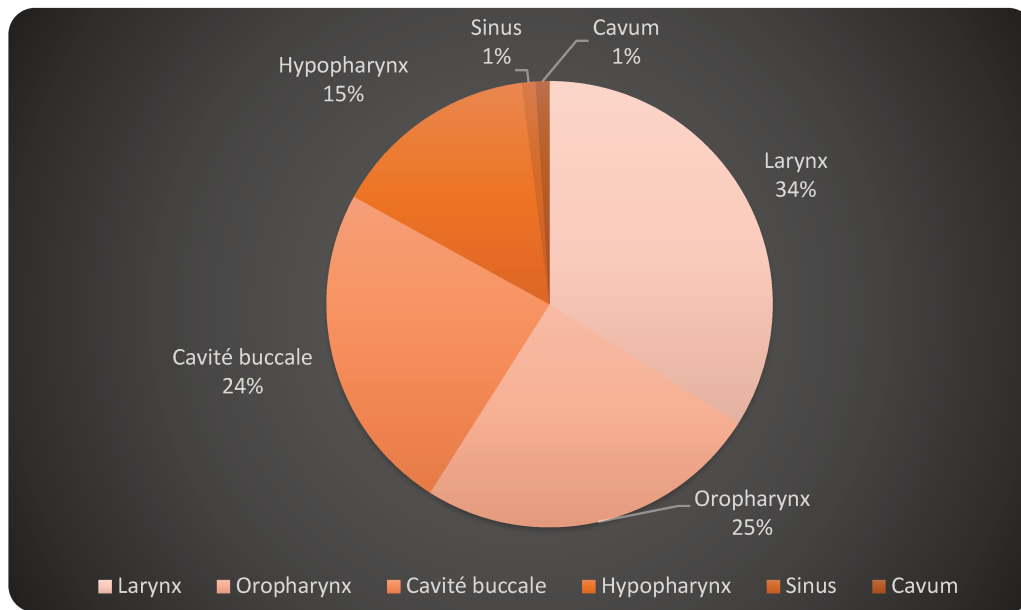


Figure 3: Répartition selon la topographie des cancers des VADS (1)

La survie globale à 5 ans des carcinomes épidermoïdes des VADS, tous stades confondus, n'excède pas 60%. Cependant, elle dépend du stade de la maladie et de sa localisation : on l'estime, en Europe, à 61% pour les cancers laryngés, 49% pour les cancers de la cavité orale, 41% pour les cancers oropharyngés et seulement à 25% pour les cancers de l'hypopharynx (4,11).

Comment explique-t-on ces faibles chiffres de survie globale à 5 ans ?

- La première explication est la découverte fréquente du cancer à un stade tardif. En effet on estime que 60 à 70% des cancers des VADS sont découverts à un stade localement avancé (15–18): c'est-à-dire avec des tumeurs classées T3 ou T4 et/ou avec envahissement ganglionnaire cervical (Figure 4) (19,20). On peut rappeler que l'envahissement ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic puisqu'il a été observé dans les essais chirurgicaux que la présence d'au moins une adénopathie réduisait à elle seule la survie globale du patient de moitié (21).
- La seconde explication est le risque de récurrence après primo-traitement. Dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés des VADS, on estime que le risque de récurrence locorégionale ou métastatique avoisine les 50% (4,22). De plus, ces

récidives surviennent, pour la majorité, dans les deux ans suivant le traitement, ce qui explique la faible survie à 5 ans des patients présentant une maladie localement avancée (23).

- Enfin, cette faible survie globale peut également s'expliquer par la fréquence des cancers secondaires (des VADS ou non) ainsi que des comorbidités du patient, qui présentent des facteurs de risque communs.

A noter que paradoxalement, la découverte de la maladie à un stade métastatique est un évènement rare qui concerne moins de 5% des patients, ce qui entraîne un faible impact sur les chiffres de survie globale (4,24).

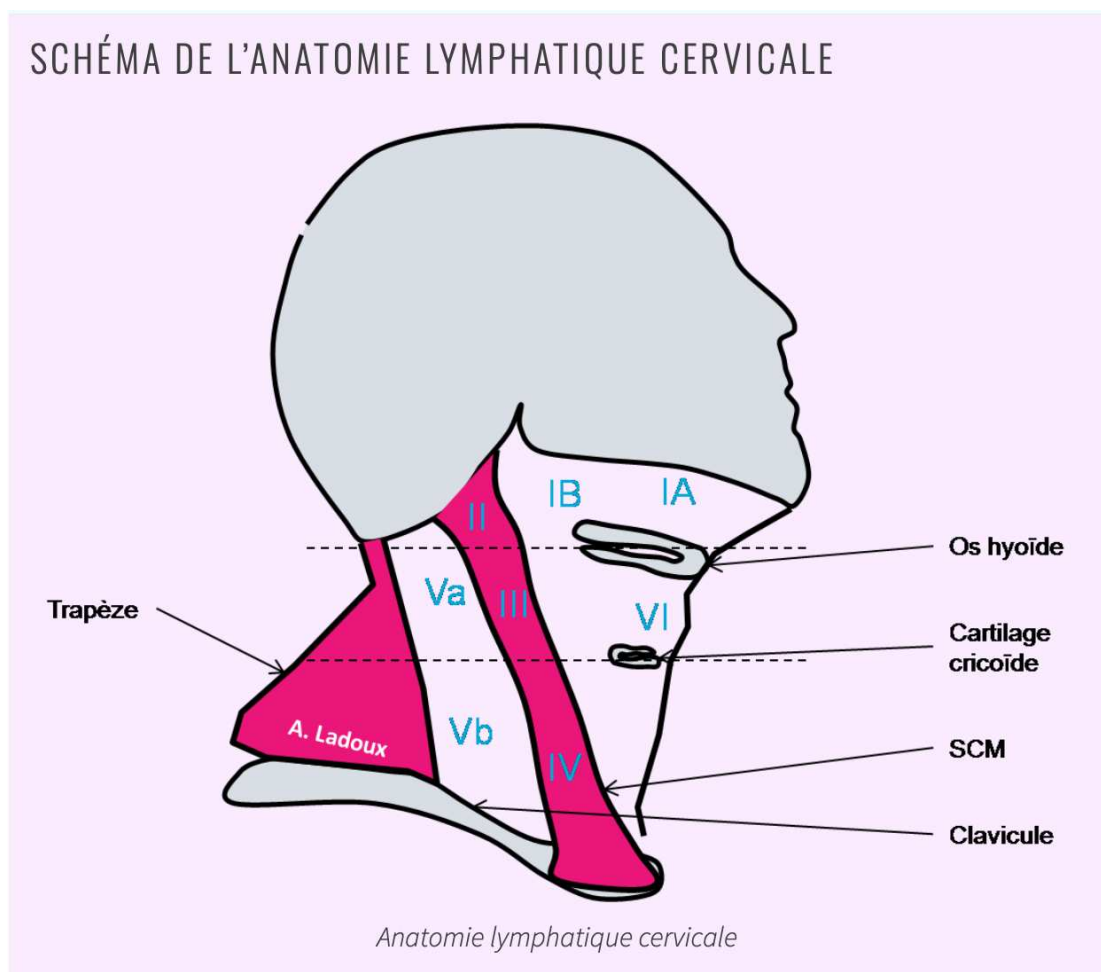
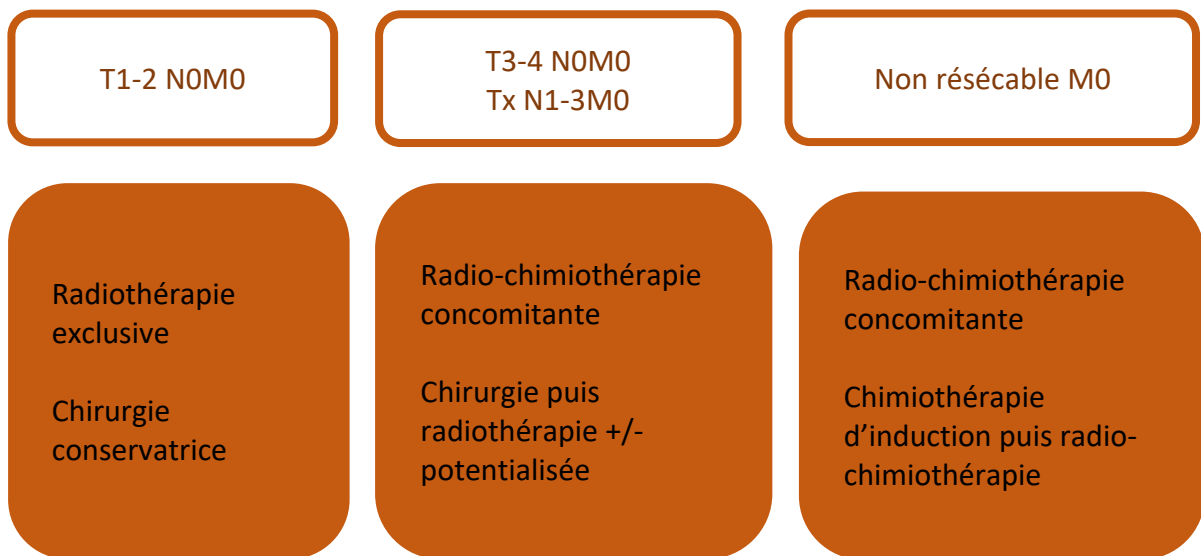


Figure 4: schéma de l'anatomie lymphatique cervicale (20)

## 2. Modalités de prise en charge des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés :

La prise en charge des CE TEC localement avancés recouvre des situations cliniques complexes. Cette prise en charge est curative en première intention. Elle est multimodale et peut associer chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie selon diverses combinaisons (*Figure 5*) (4). Dans la majorité des cas, le traitement standard repose soit sur une chirurgie suivie d'une radiothérapie éventuellement potentialisée, soit sur une radio-chimiothérapie concomitante. Ces stratégies thérapeutiques sont basées sur un niveau de preuve de rang A (25).



*Figure 5: Résumé de la prise en charge standard des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en fonction de la classification TNM (4).*

### a. Choix de la stratégie thérapeutique dans les carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés :

Le choix entre un traitement chirurgical suivi d'une radiothérapie éventuellement potentialisée ou d'une radio-chimiothérapie concomitante est une décision d'expert qui a lieu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle repose avant tout sur la



localisation de la tumeur et ses extensions. Une stratégie chirurgicale sera préférée lorsque les résultats oncologiques (notamment la qualité de la résection) et fonctionnels (préservation de la phonation, de la déglutition, de la mastication, de l'occlusion buccale...) seront les meilleurs. On peut retenir de manière générale qu'une stratégie chirurgicale est préférée : pour les tumeurs de la cavité orale (26), pour les tumeurs laryngées classées cT4 ou inaccessibles à une stratégie de préservation laryngée (27) et pour les lésions de l'hypopharynx avec extension cartilagineuse ou avec dysfonction laryngée.

On comprend donc que la chirurgie est un traitement central dans les carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés, et est très souvent suivie d'une radiothérapie adjuvante qui, selon les résultats anatomopathologiques, peut être potentialisée par une chimiothérapie à base de Cisplatine (28).

Un traitement par radio-chimiothérapie concomitante à base de Cisplatine ou de Cetuximab est également une option de choix dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés. Cette stratégie est préférée dans les tumeurs de l'oropharynx où l'option chirurgicale est plus mutilante sans être plus efficace sur le plan oncologique, pour les tumeurs de l'hypopharynx n'atteignant pas le cartilage, et de manière générale pour les tumeurs envahissant le cavum, la loge amygdalienne, la vallécule, le muscle génio-hyoïdien, ou encore les tumeurs avec extension ganglionnaire rétro-pharyngée inextirpable (4,29,30).

Les caractéristiques clinico-anatomopathologiques peuvent également être des éléments d'orientation. En effet, les tumeurs bourgeonnantes et peu différenciées ont tendance à être plus radiosensibles que les tumeurs ulcéro-creusantes, nécrotiques et bien différenciées (31,32).



La radio-chimiothérapie concomitante (RTC) est recommandée en première intention pour les patients présentant des tumeurs non résecables. Elle est également préconisée lorsque les prévisions fonctionnelles ou le pronostic sont si défavorables qu'une chirurgie invasive n'est pas appropriée (4). Son objectif est dans ce cas l'obtention d'un contrôle local prolongé.

Pour finir, le type de stratégie thérapeutique dépend également des comorbidités du patient : contre-indication à l'anesthésie, risque opératoire, compliance, contre-indication au traitement systémique etc...

**b. Modalités de la radiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés :**

La radiothérapie des carcinomes épidermoïdes localement avancés comprend deux indications : la radiothérapie adjuvante après chirurgie ou la radiothérapie exclusive potentialisée (30).

La radiothérapie à visée curative, qu'elle soit adjuvante ou exclusive, doit être délivrée selon certaines modalités. En effet, il s'agit d'une radiothérapie externe, délivrée sur le mode conformationnel avec modulation d'intensité (RCMI). Elle nécessite un scanner de planification qui permettra la préparation du traitement, il peut être accompagné d'une IRM et/ou d'un TEP scanner au 18 FDG en position de traitement en fonction de la localisation et de la facilité à contourner la tumeur. Ce scanner et toutes les séances de radiothérapie seront réalisés avec un masque de contention thermoformé (*photo 1*) ayant pour objectif la reproductibilité du positionnement du patient.



*Photo 1: Photo d'un masque de contention 5 points thermoformé (33)*

Les volumes cibles sont définis sur les examens de centrage en s'aidant : des examens d'imagerie diagnostiques, de la nasofibroskopie réalisée en consultation, du compte rendu de la panendoscopie et/ ou du compte rendu opératoire et anatomopathologique le cas échéant.

Le radiothérapeute et le physicien médical définiront respectivement (*Figure 6*) :

- Un GTV tumoral (= Gross Target Volume) pour les tumeurs en place, qui comprendra la tumeur primitive (GTV-t) et les adénopathies (GTV-n) délimitées en fonction de l'examen clinique, des imageries de centrage, diagnostiques et éventuellement d'un TEP scanner au 18 FDG (34).
- Un CTV-t (= Clinical Target Volume) qui inclut le GTV-t avec une marge géométrique de 5 mm (correspondant à un volume de tissu cliniquement sain mais à haut risque d'infiltration tumorale microscopique) auquel on ajoute 5 mm (correspondant à un volume traité à bas risque ou à risque intermédiaire). Ces volumes de traitement sont adaptés à l'anatomie du patient en fonction du risque

d'invasion (soustraction des cavités aériennes, des barrières anatomiques « fortes » telles que l'os, et de l'anatomie ORL avec l'expérience de séries chirurgicales). (34)

- CTV-n, comprend un CTV-n-LR (= Low Risk) et peut comprendre, selon les auteurs, pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire, un CTV-n-IR (= Intermediate Risk) autour des adénopathies (35). Le CT-n-LR se compose des aires ganglionnaires susceptibles d'envahissement microscopique (une irradiation prophylactique de toutes les aires ganglionnaires dont le risque de métastase occulte est supérieur ou égal à 10-15% est recommandé). Il est délimité selon la localisation de la tumeur primitive et le niveau des adénopathies atteintes (36).
- Un PTV (Planning Target Volume) prend en compte les incertitudes de repositionnement et les mouvement internes. Les marges de ce PTV varient donc en fonctions des structures, des mouvements de la zones à irradier ainsi que des techniques de repositionnement employées (ex : imagerie embarquée de repositionnement quotidienne ou hebdomadaire) (34). En général, on proposera des marges allant de 3 à 5 mm, mais jamais moins de 2 mm (37).

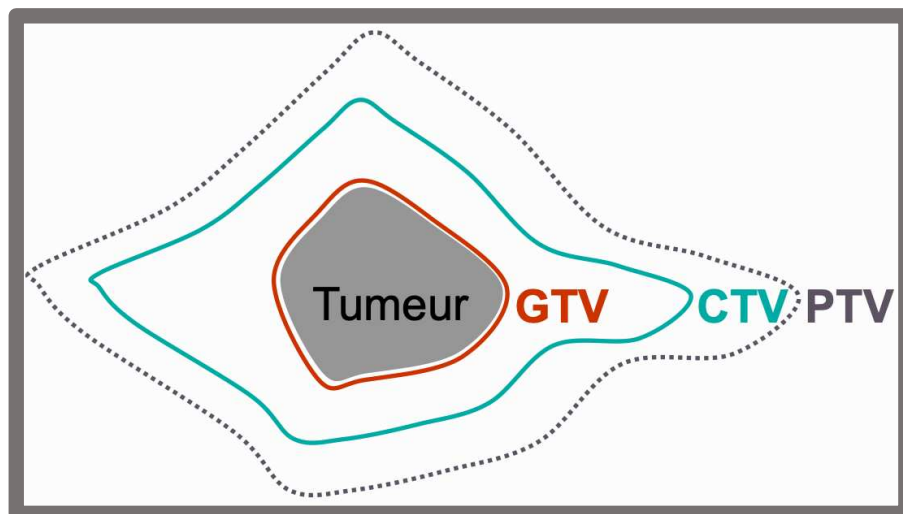


Figure 6 : Délimitation théorique d'une tumeur et définition d'un CTV et d'un PTV

Les doses prescrites dépendent de la place de la radiothérapie (adjuvante ou exclusive) et de la qualité de la résection. (*Tableau 1*)

	Haut risque	Risque intermédiaire	Bas risque
<b>Tumeur en place</b>	70 Gy 35 fr de 2 Gy	63 Gy 35 fr de 1.8 Gy	56 Gy 35 fr 1.6 Gy
	69,96 Gy 33 fr de 2,12 Gy	59,4 Gy 33 fr de 1,8 Gy	52,8 – 54,12 Gy 33 fr de 1,6 -1,64 Gy
	70 Gy 35 fr de 2 Gy		50 Gy 25 fr 2 Gy*
<b>Post-opératoire</b>	60 Gy 30 fr 2 Gy si lit op HR		54 Gy 30 fr 1.8 Gy
	66 Gy 33 fr 2 Gy si RC + ou R1		50 Gy 25 fr 2 Gy*
	66 Gy 33 fr 2 Gy si RC + ou R1		54,12 Gy 33 fr 1,64 Gy

*Tableau 1: Niveaux de dose et doses prescrites en RCMI pour les HNSCC (30)*

**c. La radiothérapie potentialisée dans les cancers des VADS localement avancés :**

La radiothérapie potentialisée est un traitement exclusif à visée curative, qui associe une radiothérapie à dose curative : 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy ou 69,96 Gy en 33 fractions de 2,12 Gy associés à un traitement systémique par monochimiothérapie à base de Cisplatine haute dose (100 mg/m<sup>2</sup>) administré à la première, quatrième et septième semaine de radiothérapie (38). Ce traitement peut parfois s'administrer à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup> de manière hebdomadaire durant la radiothérapie (39,40). Il a été démontré que l'ajout d'une chimiothérapie par Cisplatine à la radiothérapie dans les maladies localement avancées permettait un bénéfice absolu de survie globale à 5

ans de 6,5% (25). En cas de contre-indications aux sels de platine, un traitement systémique concomitant par Cetuximab peut être proposé (41) et sera alors administré de manière hebdomadaire pendant toute la durée de la radiothérapie (Figure 7) avec une dose de charge administrée une semaine avant le début de l'irradiation.

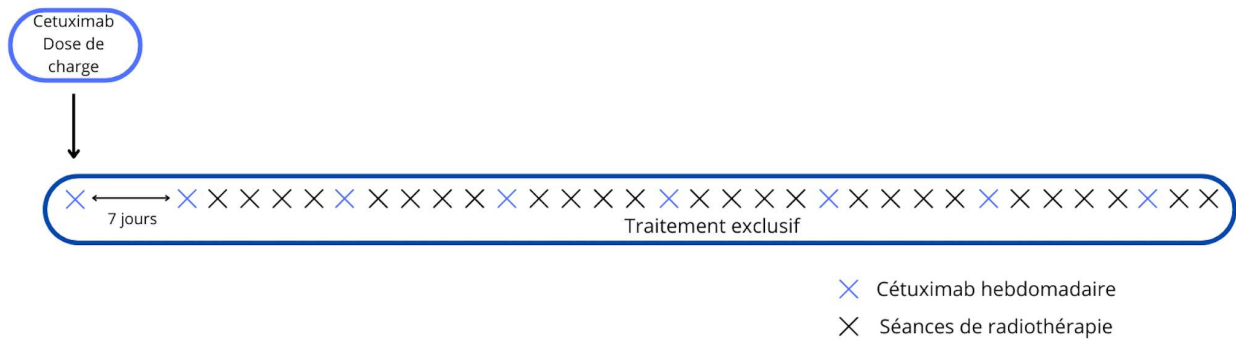


Figure 7 : Radiothérapie potentialisée par Cetuximab des cancers des VADS

#### d. Stratégie chirurgicale dans les cancers des VADS localement avancés :

La stratégie chirurgicale des cancers des VADS localement avancés comprend plusieurs points : la chirurgie du site primitif, la chirurgie ganglionnaire ainsi que le traitement adjuvant (Figure 8).

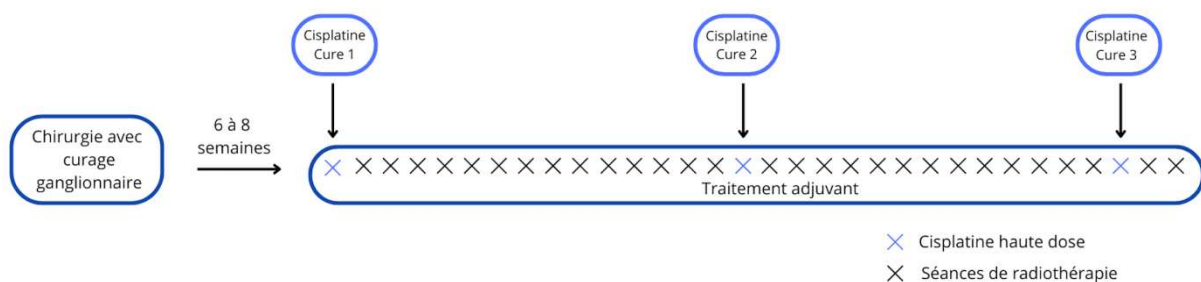


Figure 8 : Stratégie chirurgicale dans les cancers des VADS localement avancés

La chirurgie carcinologique des VADS est un traitement qui doit reposer sur une équipe chirurgicale expérimentée dans un centre spécialisé et certifié (42).

Dans le cadre des cancers des VADS localement avancés, la chirurgie du primitif consiste en une chirurgie d'exérèse large qui nécessite le plus souvent la réalisation d'une reconstruction par lambeau qu'il soit fascio-cutané, osseux ou musculaire.

L'objectif de cette chirurgie est double :

- Premièrement, l'exérèse complète de la tumeur au niveau microscopique (également appelée résection R0 selon la classification de l'UICC) minimise le risque de récurrence locale et assure de bons résultats carcinologiques.
- Deuxièmement, elle permet la restauration des fonctions vitales grâce à la reconstruction par lambeau permettant au patient de retrouver la meilleure qualité de vie possible.

Cette chirurgie-reconstruction est toujours associée à un geste ganglionnaire dans les cancers localement avancés. Le geste ganglionnaire dépendra du statut ganglionnaire du patient. En cas d'absence d'adénopathie radio-clinique, du fait du risque d'adénopathie occulte, un curage ganglionnaire fonctionnel (ou sélectif) uni ou bilatéral est proposé (43). Les aires ganglionnaires disséquées dépendront du siège du primitif. Les résultats anatomopathologiques permettront l'adaptation du traitement adjuvant. En cas d'adénopathie clinique, en fonction du nombre, du niveau et de la taille de ces dernières on proposera la réalisation d'un curage ganglionnaire radical ou radical modifié (44).

Pour finir, le traitement adjuvant reste indispensable dans les cancers des VADS localement avancés. Il permet la diminution du risque de récurrence locorégionale (4,28). Il consiste, au minimum, en une radiothérapie qui, en fonction des résultats anatomopathologiques (notamment de la qualité de la résection chirurgicale), délivrera 60 Gy en 30 séances ou 66 Gy en 33 séances sur le lit tumoral et une dose prophylactique d'environ 50 Gy sur les aires ganglionnaires (*Tableau 1*). Toujours en

fonction des résultats anatomopathologiques (adénopathies en rupture capsulaire ou qualité de la résection chirurgicale) et de l'état général du patient, une chimiothérapie concomitante à base de Cisplatine peut être associée selon les mêmes modalités que pour la radio-chimiothérapie exclusive (28). La réalisation d'une radiothérapie adjuvante potentialisée par Cetuximab n'est actuellement pas recommandée (45). Pour un résultat oncologique optimal, le traitement adjuvant doit être initié dans les 6 à 8 semaines qui suivent la chirurgie (30).

#### e. Place de la chimiothérapie d'induction :

Dans certaines situations, le recours à la chirurgie première ou à la RCT d'emblée n'étant pas possible, une stratégie multimodale faisant intervenir une chimiothérapie d'induction est parfois nécessaire. En effet, la chimiothérapie d'induction est envisagée dans le traitement de certaines tumeurs rapidement évolutives, avec une lymphangite débutante, ou encore en vue d'une préservation d'organe. Elle est alors suivie d'un traitement locorégional, stratégie basée sur un niveau de preuve de rang B (4). Cette stratégie consiste en la combinaison de trois molécules de chimiothérapie : Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> J1, Cisplatine 75mg/m<sup>2</sup> J1 et 5-FU 750mg/m<sup>2</sup>/24h de J1 à J5 (TPF), toutes les 3 semaines pour un total de 3 cures. La chimiothérapie d'induction est suivie d'une radiothérapie seule ou potentialisée par du Cisplatine haute dose ou du Cetuximab hebdomadaire (46). Elle peut également être associée à un geste chirurgical notamment pour les tumeurs de la cavité buccale. Cependant, il est important de notifier qu'en dehors des protocoles de préservation laryngée (47) on ne retrouve, dans la littérature, pas d'amélioration significative de la survie globale chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie d'induction en comparaison aux patients traités par radio-chimiothérapie exclusive, mais on note une augmentation de la survie sans

métastases (48,49). De plus, ces patients s'exposent à un risque de décès toxique de l'ordre de 3 à 7% (50). Seul un essai de phase II-III portant sur le TPF en chimiothérapie d'induction a permis de démontrer un avantage significatif en termes de survie globale par rapport au groupe sans induction (51).

D'autres protocoles de chimiothérapie ont pu être proposés en induction, avec pour objectif une meilleure tolérance du traitement et l'amélioration de la survie sans métastases. Des chercheurs ont évalué, dans plusieurs essais de phase 2 non contrôlés, l'apport d'une chimiothérapie d'induction par Paclitaxel, Carboplatine et Cetuximab (PCC) hebdomadaire pendant 6 semaines avant RCT dans les CETEC localement avancés. Ces essais montrent une bonne tolérance et une efficacité en SG et SSP (52,53).

### 3. Modalités de prise en charge des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou récurrents :

Chez les patients métastatiques ou ayant des maladies récurrentes non accessibles à un traitement local, un traitement systémique palliatif de première ligne peut être proposé. Il est sélectionné en fonction des comorbidités, de l'état général du patient, de la présence de lésions menaçantes ou rapidement évolutives et du score CPS (Combined Positive Score). Pour rappel, le score CPS représente le ratio du nombre de cellules exprimant PD-L1 (cellules tumorales et cellules immunes du microenvironnement tumoral telles que les lymphocytes ou les macrophages), par le nombre total de cellules tumorales viables ( $\times 100$ ).

En fonction de ce score CPS, on proposera :



- La réalisation d'une chimio-immunothérapie par sels de platine, 5-fluorouracile et Pembrolizumab (54) : qui consiste en l'administration de Carboplatine AUC 5 ou de Cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) et de 5-fluorouracile (1000 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 4 jours consécutifs) toutes les trois semaines pendant six cycles associé à du Pembrolizumab 200 mg. Une maintenance par Pembrolizumab est prescrite à la suite de ces 6 cures pour une durée de 2 ans en cas de réponse prolongée.
- La réalisation d'une immunothérapie seule par Pembrolizumab (54) : 200mg toutes les trois semaines pour une durée de 2 ans en cas de réponse prolongée.
- La réalisation d'une chimiothérapie associée à une thérapie ciblée selon :
  - o Le protocole EXTREME (55) : associant toutes les 3 semaines Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, 5-Fluorouracile à 4000 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 jours et Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines (la première cure est réalisée à 400 mg/m<sup>2</sup>) pendant 6 cycles. Une maintenance par Cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines est proposée jusqu'à progression ou toxicité en cas de contrôle de la maladie.
  - o Le protocole TPExtreme (56) : associant toutes les 3 semaines Cisplatine 75mg/m<sup>2</sup>, Docetaxel à 75 mg/m<sup>2</sup> avec du Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines (la première cure est réalisée à 400 mg/m<sup>2</sup>) pendant 4 cycles. Une maintenance par Cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines est également proposée jusqu'à progression ou toxicité en cas de contrôle de la maladie.
  - o Le protocole PCC peut également être proposé aux patients les plus fragiles : il consiste en l'administration hebdomadaire de Paclitaxel

80mg/m<sup>2</sup>, Carboplatine AUC 2 et Cetuximab 250mg/m<sup>2</sup> après une première cure à 400 mg/m<sup>2</sup> (57,58).

Les protocoles de chimio-immunothérapie ou immunothérapie sont à privilégier pour les tumeurs lentement évolutives, sans lésion menaçante, avec CPS  $\geq$  1.

## La 1<sup>ère</sup> ligne en pratique

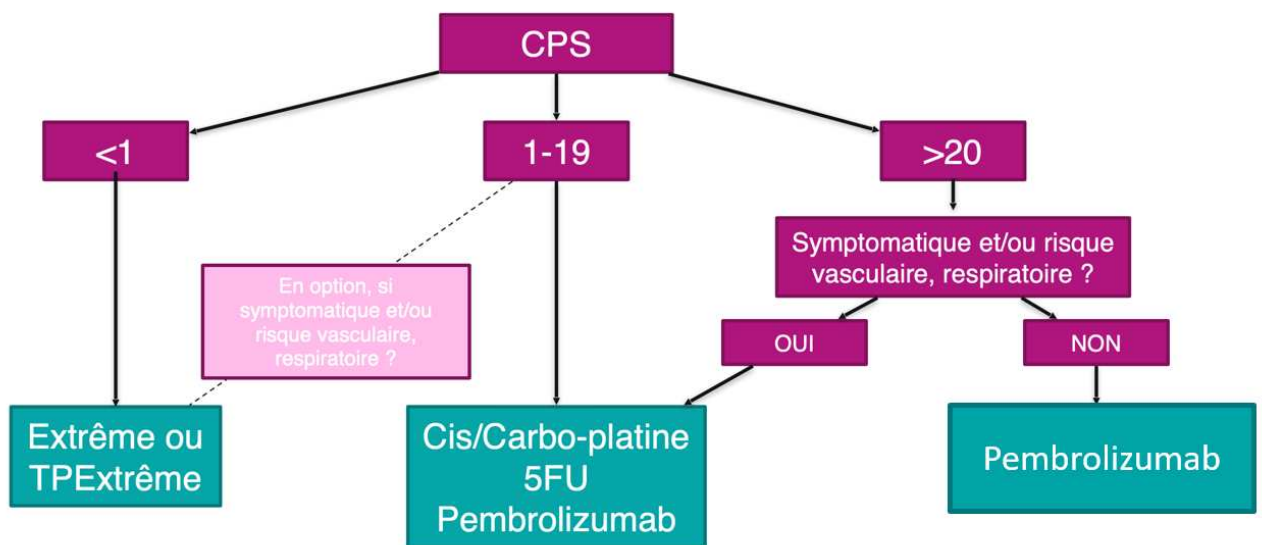


Figure 9 : traitement systémique de première ligne

#### 4. Quelles options thérapeutiques chez les patients non métastatiques très localement avancés et/ou inaccessibles à un traitement curatif ?

##### a. Les recommandations :

Comme expliqué précédemment, pour les patients présentant une maladie très localement avancée, la réalisation d'une chimiothérapie d'induction reste discutable du fait de la toxicité importante du protocole de traitement et de l'absence d'effet significatif démontré sur la survie globale. On comprend donc que ces traitements à visée curative ne sont pas toujours réalisables en raison de la localisation anatomique

du cancer, des caractéristiques clinico-radiologiques de la lésion, de l'impact de la maladie sur l'état général (dénutrition, douleur) et/ou des comorbidités du patient. Se pose alors la question en RCP, chez ces patients atteints d'une tumeur localement avancée dont la maladie n'est pas accessible à un traitement curatif, de la stratégie optimale à adopter. Actuellement, la recommandation en cas de maladie et/ou de patient non accessible à un traitement curatif est la réalisation d'un traitement palliatif de première ligne selon le score CPS (30) (*Figure 9*). Cependant une partie non négligeable de patients ayant bénéficié d'un traitement palliatif premier présente une amélioration de l'état général associée à une réponse tumorale objective. Ces patients semblent alors parfois accessibles à un traitement local, ce qui n'était pas initialement envisagé. Néanmoins, à ce jour, il n'existe aucune recommandation quant à la réalisation d'un traitement local de clôture ou la poursuite d'une chimiothérapie palliative.

#### b. Différentes modalités de radiothérapie ? :

Chez ces patients dont la pathologie est très localement avancée, et n'est pas accessible à une prise en charge chirurgicale, plusieurs modalités de radiothérapie ont pu être évaluées :

- La radiothérapie très accélérée (ou VART), dans l'étude GORTEC 96-01 et GORTEC 99-02 (59,60). Le principe est la réalisation de deux séances de radiothérapie par jour, avec une dose totale curative. Dans l'essai GORTEC 96-01, un traitement par radiothérapie très accéléré a été étudié. Il consistait en la réalisation de 2 séances de 1,8 Gy de radiothérapie par jour pour une durée de 3 semaines et demie avec un total de 64,8 Gy, chez des patients présentant un

CETEC localement avancé classé cTxN3. La VART a été comparée à des schémas classiques de radio-chimiothérapie curative, sans montrer d'avantages en faveur de la radiothérapie accélérée. De plus, celle-ci ne compense pas l'absence de chimiothérapie concomitante.

- La radiothérapie modérément ou très hypofractionnée, en split-course ou non : une alternative, qui s'intègre à une prise en charge à visée palliative dans le cadre des soins de supports en cas de maladie inaccessible et de patient trop comorbide ou altéré. Plusieurs études ont pu être réalisées avec différents schémas, avec ou sans chimiothérapie palliative associée: 14 Gy en 4 fractions sur 2 jours pendant 4 semaines (QUAD shot) (61), 30 Gy en 10 fractions, 20 à 25 Gy en 5 ou 10 fractions, etc... (62). Ces schémas permettent une réduction des symptômes et un contrôle plus ou moins important de la maladie, avec des effets secondaires acceptables dans le contexte palliatif.
- Enfin, le schéma ELAN-RT (63), est un schéma de radiothérapie modérément hypofractionnée, en split course, de 55 Gy en 20 fractions avec une pause de deux semaines après la dixième séance. Ce schéma a été évalué dans une population gériatrique, présentant des CETEC de stade II à IV, non accessibles à un traitement chirurgical. Il a été comparé dans cette population à une irradiation exclusive de 70 Gy en 35 fractions sans interruption. Ce schéma est intéressant pour le contrôle locorégional et les taux de toxicités aiguës, mais entraîne une survie globale et sans progression inférieures au schéma standard.

## 5. Exemple de cas concret :

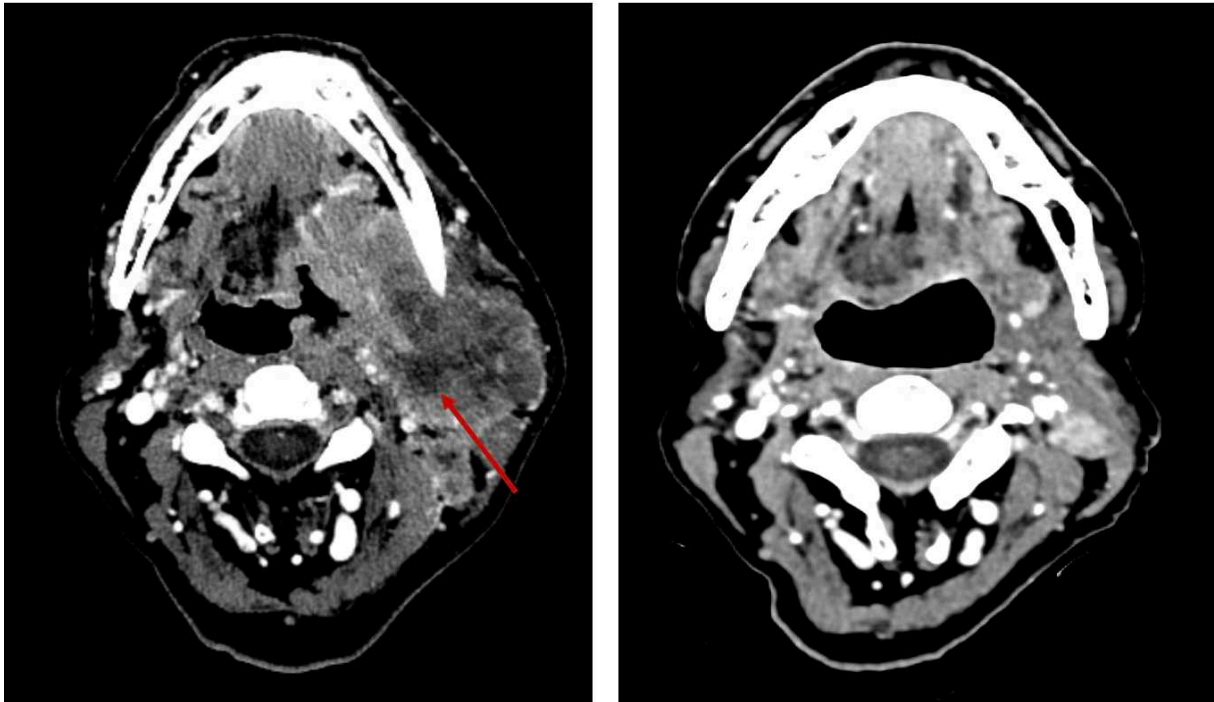


Figure 10 : scanner diagnostique (gauche) et de réévaluation (droite)

Un patient de 59 ans se voit découvrir une lésion valléculaire droite creusante aux margelles latérales et dans la base de langue. Sur le scanner cervico-thoracique injecté, on retrouve la lésion oropharyngée (Figure 10 : flèche rouge) de 60 mm de grand axe ainsi que de multiples adénopathies avec signes de rupture capsulaire des aires ganglionnaires Ib, IIa bilatérales et Va droite.

Sur le plan anatomopathologique, on retrouve un carcinome épidermoïde peu différencié avec un score CPS à 1.

Au TEP scanner, aucune lésion suspecte de métastase n'est retrouvée. La maladie est donc classée cT4bN3bM0.

Sur le plan clinique, le patient présente un score OMS à 2 et une dénutrition sévère. Les comorbidités sont limitées à une polyneuropathie idiopathique.

Du fait de la taille lésionnelle et de l'altération de l'état général, la RCP propose la réalisation d'une première ligne de chimio-immunothérapie à visée palliative de type Carboplatine, 5-FU et Pembrolizumab.

Le patient bénéficie du traitement de première ligne pour une durée de 4 mois et demi, soit 6 cures. La réévaluation scanographique après 6 cures retrouve une régression lésionnelle partielle (-80% en comparaison au Baseline) (Figure 10, image de droite).

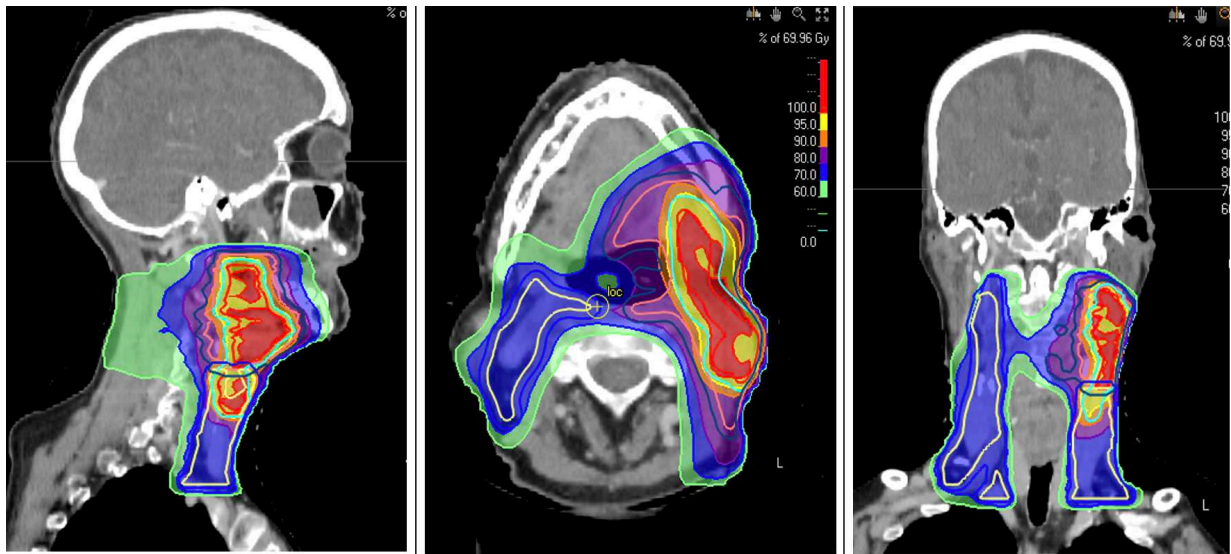


Figure 11 : dosimétrie du patient

Il a donc été discuté en RCP de la conduite à tenir chez ce patient en réponse partielle. Parmi les options envisagées : la poursuite d'une prise en charge palliative avec maintenance par Pembrolizumab, une pause thérapeutique jusqu'à progression, ou encore la réalisation d'un traitement de clôture à visée curative avec radiothérapie normofractionnée à dose complète.

Il est décidé en RCP, sur des bases empiriques, de proposer une radiothérapie de clôture (Figure 11) avec maintenance par Pembrolizumab pendant 24 mois. Le patient est toujours en réponse complète à 24 mois de la fin de la radiothérapie de clôture.

## ARTICLE

### **CLO-RT: Descriptive analysis of normo-fractionated radiotherapy following palliative chemotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC)**

#### Abstract

Authors :

Agathe PRONNIER<sup>1</sup>, Séverine RISBOURG<sup>2</sup>, Hortense CHEVALIER<sup>3</sup>, Chloé DELERUE<sup>1,4</sup>, Marine ORIEL<sup>5</sup>, Guillaume MARIE<sup>6</sup>, Juliette THARIAT<sup>7</sup>, Marie-Cécile LE DELAY<sup>2</sup>, David PASQUIER<sup>1,4</sup>, Xavier LIEM<sup>1</sup>

Affiliations:

<sup>1</sup> Oscar-Lambret Center, Radiotherapy Department, Lille, France.

<sup>2</sup> Oscar-Lambret Center, Department of Clinical Research and Innovation, Methodology and Biostatistics Unit, Lille, France.

<sup>3</sup> Oscar-Lambret Center, Medical Oncology Department, Lille, France

<sup>4</sup> Université de Lille, Lille, France

<sup>5</sup> Paul-Strauss Center, Medical Oncology Department, Strasbourg, France

<sup>6</sup> Boulogne-sur-Mer Hospital Center, Medical Oncology Department, Lille, France

<sup>7</sup> François-Baclesse Center, Radiotherapy Department, Caen, France

Background: Curative treatment by chemoradiotherapy or surgery is a standard of care for patients with locally advanced head-neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC). Nevertheless, in some cases, surgical or chemoradiotherapy treatment is not an option due to the size and extent of the tumor as well as the presence of other medical

conditions. For these patients, the standard of care remains first-line palliative treatment, depending on combined positive score (CPS). The management of good responses to first-line palliative treatment remains unclear.

Objective: To describe the progression-free survival and overall survival of patients with LA-HNSCC who are unfit for curative treatment, who responded to first-line systemic treatment, and who had normo-fractionated radiotherapy with or without maintenance treatment.

Method: We conducted a multicentric, descriptive and retrospective study. The study included adult patients with LA-HNSCC who responded to first-line chemotherapy and received normo-fractionated radiotherapy. Patients with metastatic disease were excluded from the study. Progression-free and overall survival were estimated using the Kaplan-Meier method. The patients' characteristics and toxicities were assessed. The prognostic factors were determined using a Cox proportional hazards model.

Results: Sixty-three patients from four French centers were enrolled in this study between January 2016 and December 2023. The median follow-up was 33.5 months (4.5–82.4 months). The median progression-free survival (PFS) was 23.3 months (CI95: 9.6–not reached). The median overall survival (OS) was 56.1 months (CI95: 27.5–not reached). The 2-year OS rate was 68.9 % (CI95: 55.1–79.2). Forty-two patients (67,7%) had at least one grade 3 acute radiotherapy toxicity, while five (10,5%) experienced at least one grade 3 late radiotherapy toxicity. One treatment-related death was documented.



Conclusion The findings indicate that employing normofractionated radiotherapy locally in patients who have shown an objective response or controlled disease following initial systemic therapy may offer a viable therapeutic alternative for those initially deemed ineligible for curative treatment. A more extensive study including a control group could yield further insights into the effectiveness of this therapeutic strategy.

Keywords: Head and neck cancer; normofractionated radiotherapy; palliative systemic treatment.

### Introduction:

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) represents the seventh most common cancer in the world (12,13), and the fourth most prevalent in France (14). Despite advancements in healthcare, overall survival (OS) rates remain low, which can be attributed to multiple comorbidities in these patients and the delayed diagnosis of the disease, with 70% of cases diagnosed at a locoregionally advanced stage (15–18). Chemoradiotherapy, either alone or after surgery, remains the standard of care with a grade A recommendation for locoregionally advanced disease, according to the international recommendations (4). In cases of very advanced locoregional disease in patients with very good general health, induction Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) chemotherapy followed by radiotherapy is an option with a grade B recommendation (4,49,51). However, this scenario remains rare due to patients' comorbidities and denutrition.

While many patients are eligible to receive the standard curative treatment, some cannot undergo surgery or chemoradiotherapy due to the presence of comorbidities or

the extent of tumor growth and invasion. For these patients, the current standard of care is first-line chemotherapy in combination with cetuximab or immunotherapy (30). Other treatment modalities, such as very accelerated radiotherapy or hypofractionated radiotherapy, have been evaluated but did not demonstrate a beneficial outcome (59,60).

However, a significant proportion of patients initially treated with palliative care showed improvements in their general condition and an objective tumor response. This prompts considerations regarding the optimal treatment options for these patients. At the Oscar-Lambret Center, the standard approach involves normo-fractionated radiotherapy, with or without maintenance treatment. The aim of this study was to detail the efficacy and safety of this therapeutic strategy.

## Materials and methods:

### a. Population:

Data from 63 patients who met the eligibility criteria in four French medical centers (Oscar Lambret Center in Lille, Boulogne-sur-Mer Hospital Center, Paul-Strauss Center in Strasbourg and François-Baclesse Center in Caen) were retrospectively included in this study between January 2016 and December 2023. The study population comprised patients with stage III or IV, non-metastatic, histologically or cytologically confirmed squamous cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx, larynx, oral cavity, or those with nodal metastases from an unknown primary site. All patients were deemed unfit for definitive chemoradiotherapy or surgery due to disease extent and/or their overall medical condition, as assessed by a tumor board. Eligibility required that patients had received a first-line palliative systemic treatment resulting in either an objective response or controlled disease after four to six cycles.

Subsequently, definitive normo-fractionated radiotherapy of at least 60 Gy was proposed. Additional eligibility criteria included a World Health Organization (WHO) performance status of 2 or less prior to radiotherapy and a minimum age of 18 years.

**b. Assessment:**

We collected data on cancer history, alcohol and tobacco use, body mass index and albumin levels, diabetes, polypharmacy, and previous irradiation.

Acute and late toxicities were assessed retrospectively during first-line systemic treatment, radiotherapy, maintenance treatment, and follow-up, utilizing the RTOG and CTCAE toxicity scales (56,57).

**c. Treatment plan (figure 12):**

All patients received first-line palliative treatment in accordance with combined positive score (CPS) and comorbidities and after a multidisciplinary evaluation. Systemic treatment comprised chemo-immunotherapy with platinum, 5-fluorouracil, and pembrolizumab, as per the KEYNOTE-048 trial, or chemotherapy with targeted therapy following the TPEX (platinum, docetaxel, and cetuximab), EXTREME (platinum, 5-fluorouracil, and cetuximab), or PCC protocols (54–56,58). Most patients (63.5%) received carboplatin-based therapy due to their low medical condition and comorbidities. Moreover, patients who experienced tumor, nodal, or metastatic progression following the initial systemic treatment regimen were not included in this trial and were treated with a second-line systemic treatment regimen, with or without palliative radiotherapy.

Definitive radiotherapy was proposed after systemic treatment if an objective response or controlled disease to systemic treatment was obtained.

In order to prepare for radiotherapy, all patients underwent a planned computed tomography scan with a five-point thermoformed restraint mask application. A complementary magnetic resonance imaging (MRI) scan was conducted at the radiotherapist’s discretion. All patients received intensity-modulated radiotherapy.

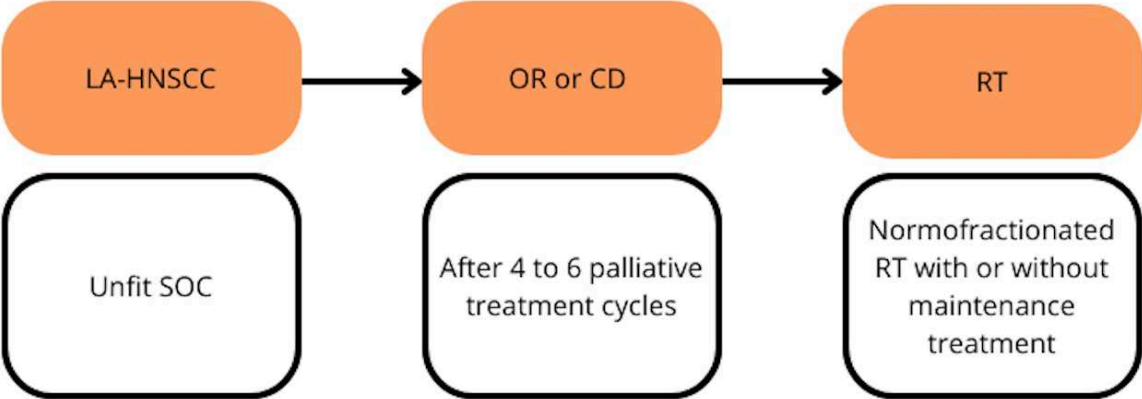


Figure 12: Treatment plan.

SOC: Standard of care, OR: Objective response, CR: Controlled disease RT: Radiotherapy

The gross tumor volume and clinical target volume were established based on recommendations (34,36). The quality of radiotherapy was assessed according to the radiation therapy oncology group (RTOG) report (see Appendix Figure S1) and classified into four categories: per protocol, minor deviation, major deviation acceptable, and major deviation unacceptable (64).

Maintenance treatment was administered to 88.9% of patients; the majority (82.1%) received cetuximab weekly at a dose of 250 mg/m<sup>2</sup>, while a smaller proportion (17.9%) received pembrolizumab.

**d. Follow up:**

Following definitive radiotherapy, all patients were monitored according to established guidelines (4,65). A clinical examination, including nasofibroscopy and cervicothoracic scanning, was conducted at 3 and 6-months post-radiotherapy. Optionally, a PET scanner or MRI could also be utilized at the physician's discretion. During maintenance treatment, evaluations were typically performed every 3 months until the conclusion of maintenance. If the response was maintained, assessments were conducted every 6 months.

**e. Data collection and ethical consideration:**

This observational study did not require written consent. However, the non-objection of patients to the use of their data was verified or obtained. The study was approved by the Oscar Lambret Center and conducted according to the French Regulation (MR004).

**f. Statistical analysis:**

All data were analyzed using standard descriptive statistics. Categorical variables are presented as frequencies and percentages, while continuous variables are presented as either median with extremes or interquartile range and mean with standard deviation. The primary endpoint, progression-free survival (PFS), was defined as the duration from the initiation of radiotherapy to the occurrence of local, nodal, or metastatic progression/recurrence or death. OS was defined as the interval from the commencement of radiotherapy to the death of a patient. Patients who were either alive or lost to follow-up were considered censored cases. The median follow-up time was estimated using the reverse Kaplan-Meier method, also known as the Schemper

method. Prognostic factors were assessed using multivariate Cox models that included the identified candidate prognostic factors prior to the analyses. The nature of toxicities was categorized based on their association with first-line treatment, radiotherapy, or maintenance. Toxicity from radiotherapy was classified into acute (occurring within 6 months) and late phases. The cumulative incidence of patients experiencing radiotherapy-related toxicity was calculated, considering death from any cause as a competing event. Patients who were alive and without toxicities were censored at their last follow-up date.

## Results:

### a. Patients' characteristics

A total of 63 patients were included in the study. Patients' characteristics are summarized in *Table 2*. Most patients were men (87,3%). The median age at diagnosis was 62 years, ranging from 47 to 79 years. Fifty-one (81%) patients were in favorable general condition with a WHO score of 0 or 1. Most of them were current (52,5%) or former (44,1%) smokers and current (33,3%) or former (46,7%) drinkers. Before chemotherapy, 15,4% suffered from hypoalbuminemia, and 15,9% were underweight. Moreover, 30% of the patients were receiving multiple medications, reflecting significant comorbidities in this population. Eight patients had other previous cancers, and two had previous HNSCC.

### b. Tumor characteristics:

Tumor characteristics are summarized in *Table 3*. All tumors were identified as HNSCC. The most common sublocations were the oropharynx (31.7%), oral cavity (28.6%), and hypopharynx (22.2%). Additionally, five patients (7.9%) had squamous

cell carcinoma of unknown primary origin, and two patients (3.2%) had tumors in multiple locations. Forty percent of the tumors were well-differentiated, 38% intermediate, and 22% poorly differentiated. The median CPS score was 10, ranging from 0 to 100. Nineteen percent of the tumors had a CPS score below 1, 38.1% between 1 and 20, and 42.9% greater than or equal to 20. All tumors were locally advanced, with the majority classified as stage IV (92.1%), including 47.6% at stage IVB and 42.9% at stage IVA. The cancer was frequently regionally advanced, with 95.2% showing nodal invasion and 27% having N3b tumors. The median tumor size at diagnosis, estimated by computed tomography (CT) scan, was 53 mm, with a range of 12 to 90 mm. The present study identified several initial contraindications to curative treatment in patients. A lower general condition was observed in 14.3% of the patients, making them unsuitable for curative treatment; similarly, comorbidities were a contraindication in 11.1% of the patients. Bone or cartilage lysis was noted in 22.2% of the patients. Tumor size was a significant factor, with 71.4% of the patients having tumors that were too large or extensive for curative treatment. Other unspecified reasons for contraindication were reported in 14.3% of the patients.

**c. Treatment modalities:**

***Systemic treatment (Table 4):***

All patients received palliative systemic treatment, with an average number of courses being 4, ranging from 3 to 6 for 21-day cycle treatments and averaging 8.5, with a range from 5 to 17 for weekly treatments. The systemic treatment regimens were distributed as follows: 39.7% of patients received the TPEX regimen, 20.6% received PCC, 15.9% were treated with the EXTREME regimen, 17.5% underwent combined immunotherapy and chemotherapy, and 6.3% received platinum-based therapy with

Cetuximab. Among these, 17.7% had a complete response, 74.5% had a partial response, and 8.1% had stable disease after the first-line systemic treatment. It is noteworthy that the relatively low rate of patients receiving immunotherapy can be attributed to the recent amendment to the recommendations in 2020, which followed the publication of the KEYNOTE-048 trial in 2019 (54).

The majority of patients received enteral nutrition prior to radiotherapy, resulting in a low incidence of acute nutritional complications during radiotherapy (4.2%). Moreover, 36.5% of patients gained weight (more than 5%) from the time of diagnosis to the start of radiotherapy.

***Radiotherapy (Table 5):***

After an objective response or controlled disease following palliative systemic treatment, normo-fractionated definitive radiotherapy was proposed. The median interval between the completion of systemic treatment and the initiation of radiotherapy was 41 days, ranging from 4 to 260 days. All patients received normo-fractionated radiotherapy with a minimum dose of 60 Gy. The median total duration of radiotherapy was 47 days, ranging from 38 to 82 days, and the average total prescribed dose was 69.2 Gy. In most cases, radiotherapy was prescribed in three dose levels (65.1%, 41 patients), while 31.7% (20 patients) received two dose levels, and 3.2% (two patients) received one dose level. A total of 30 to 35 fractions were prescribed, with a total dose ranging from 60 to 70 Gy. Three radiotherapy fractionation regimens were utilized: 2.12 Gy x 33 fractions (58.7%), 2 Gy x 35 fractions (34.9%), or 2 Gy x 30 fractions (6.3%). Almost all patients completed radiotherapy with a delivered dose  $\geq$  90% (98.4%). Radiotherapy was interrupted for one week or more in 11.1% of patients (seven patients). For most patients, the radiotherapy duration matched the expected duration



in 77.8% (49 patients), while it was extended by more than 3 days for 22.2% (14 patients). The quality of radiotherapy was per protocol for 84.1% of patients, and 6.4% had major deviations, with one patient experiencing an unacceptable major deviation (received less than 90% of the prescribed dose).

Before and during radiotherapy, patient characteristics were closely monitored. Among the patients, 69.0% did not smoke during radiotherapy. The WHO performance status was assessed before and during radiotherapy. Before radiotherapy, 11.3% (seven patients) had a score of 2. When comparing the WHO score before chemotherapy to that before radiotherapy, 25.8% (16 patients) had a WHO score improvement, 56.5% (35 patients) had a stable score, and 17.7% (11 patients) had a worse score. As expected, 41.5% of the patients experienced a weight loss of more than 5% between the start of radiotherapy and the 6-month follow-up consultation.

***Maintenance treatment (Table 6):***

Maintenance treatment was administered to 88.9% of patients, with 82.1% receiving cetuximab and 17.9% receiving pembrolizumab. Following radiotherapy, maintenance treatment alone was administered to 44.4% of the patients. Among the 28 patients who continued maintenance treatment after radiotherapy, nine received pembrolizumab for a median duration of 10 months (three patients were excluded because they were still undergoing maintenance treatment), and 19 received cetuximab for a median duration of 6.9 months (one patient was excluded for the same reason). Half of the patients discontinued maintenance at the end of radiotherapy. Twenty-nine percent ceased treatment upon achieving a complete response, and one patient died during

maintenance, four patients experienced disease progression, one stopped due to a second cancer, and one due to toxicity.

### **Surgery:**

In four patients, tumor surgery was performed on average 6 weeks prior to radiotherapy (median: 1.2 months; range: [0–1.8]). Additionally, seven patients underwent lymph node dissection, five of whom before radiotherapy and two afterward. One patient with oral cavity cancer underwent tumor resection using a bone flap. Three patients had tumor resections with muscle flaps and lymph node dissections: one with hypopharyngeal cancer and two with oral cavity cancer. Four patients received lymph node dissections without tumor surgeries: one with oropharyngeal cancer, one with cancer of unknown primary, and two with oral cavity cancers.

### **d. Efficacy**

We observed a 3-month objective response rate of 66.7% and a 6-month rate of 64.8%. There were 33 instances of progression or death reported: 17 local, two nodal, two locoregional progressions, six recurrences (four local and two metastatic), and six deaths without preceding events. The median PFS was 23.3 months (95% CI: 9.6–not reached) (*Figure 13*). We recorded 25 deaths, with 11 related to cancer, one to treatment, six unrelated, and seven of unknown cause. Among the 63 patients, 8 developed secondary cancer. Three were lung cancers, two were cholangiocarcinomas, two were head and neck cancers, and one was renal cancer. The median OS was 56.1 months (95% CI: 27.5–not reached) (*Figure 14*), with a 2-year OS rate estimated at 68.9% (95% CI: 55.1–79.2). In univariable analysis, the presence of bone or cartilage lysis (HR=2.51; 95% CI:1.16–5.42; p=0.002) and T4 stage (HR=2.43; 95% CI:1.00–5.91; p=0.049) were significantly correlated with PFS,

although these correlations were not observed in multivariable analysis. Surgical treatment and the interval between the end of chemotherapy and the start of radiotherapy showed no correlation with PFS (*Table 7*). Bone or cartilage lysis was the only prognostic factor associated with overall survival in multivariate analysis (HR=3.61; 95% CI:1.42–9.16; p=0.007).

#### e. Safety

The proportion of patients who have experienced acute and late toxicities is detailed in the *Appendix*. We will focus here on the toxicities of radiotherapy, as they were comprehensively collected. All patients experienced at least one acute toxicity related to the radiotherapy, with high rates of dermatitis (98.3%), mucositis (85.5%), and dysgeusia (58.1%). Most patients (67.7%) experienced grade 3 toxicity (*Table S1*). The least frequent events included osteoradionecrosis (1.6%) and trismus (4.8%). Eighteen (37.5%) patients experienced at least one late toxicity related to the radiotherapy, the most common of which were xerostomia (22.9%) and fibrosis (20.8%). Less frequent events included dermatitis (2.1%), dysgeusia (6.3%), and trismus (4.2%). One patient (2.1%) died from inhalation pneumonitis following a radiotherapy (*Table S2*).

#### Discussion

LA-HNSCC is a common disease with various therapeutic options. This descriptive study provides an update on a relatively understudied aspect: LA-HNSCC was initially considered inaccessible for curative treatment. To the best of our knowledge, this is the first trial to investigate definitive radiotherapy following initial palliative care. This trial demonstrates very promising survival rates in this population. Since it is the first

trial to study this therapeutic strategy, comparisons with other studies are challenging. Furthermore, our patients, who had very locally advanced disease (over 70% with T4 stage and 33% with N3 disease) and comorbidities, are poorly represented in the literature.

However, according to Bonner *et al.*'s trial (41,66), patients with LA-HNSCC who are eligible for curative treatment but unfit for Cisplatin, have good similar survival rates after radiotherapy and Cetuximab. The median OS was 49 months, and the median PFS was 17.1 months. Notably, without Cetuximab, the rates were significantly lower. The patients in this study are highly selected; they exhibit a robust response to initial systemic treatment, indicating favorable chemosensitivity and, thus, a better prognosis. Comparing this study with other induction chemotherapy studies is impractical due to the selected nature of the population. However, it is noteworthy that in induction TPF trials, survival response rates in young and healthy patients are predictably higher (67–69). Additional phase 2 studies using the PCC protocol have also demonstrated high survival rates, with 2-year PFS rates ranging from 89 to 90% (52,53). However, these populations differ from ours, which consists of patients in good general condition and with less advanced disease. A retrospective study involving 57 patients in poor general condition revealed benefits from induction therapy with Paclitaxel and Cetuximab, showing promising median OS and median disease-free survival times of 22.9 and 10.7 months, respectively. The objective response rate to induction chemotherapy was 66.7% (67). The ELAN-RT trial investigated split-course radiotherapy, administering 55Gy in 20 fractions to older adult patients with LA-HNSCC(63), where median PFS was estimated at 11.5 months and median OS at 13 months. These survival rates are significantly lower than those observed in our study population, likely due to older age, no systemic treatment, and interrupted radiotherapy.

The recurrence or progression pattern in our study aligns with the trend observed in various induction chemotherapy trials, showing a reduced risk of metastatic progression with rates of metastatic recurrence ranging from 10% to 13%. The notably low rate of metastatic recurrence (3.2%) in our study can be attributed to the selection of chemosensitive patients and subsequent maintenance treatment. Furthermore, we identified factors significantly associated with poorer PFS in univariable analysis: bone invasion and T4 tumors, consistent with findings reported in other studies (70,71). In multivariable analysis, bone invasion was associated with poorer OS. These findings could be due to bone invasion indicating a more aggressive tumor and increased local or systemic spread, a recognized prognostic factor for poor response to radiotherapy. Moreover, most patients with bone or cartilage lysis did not undergo surgical intervention, likely due to their poor overall condition, which contradicts conventional recommendations.

No correlation was found between the delay from the end of chemotherapy to the start of radiotherapy, surgical treatment, and progression-free survival.

Our study has several limitations, the primary ones being the retrospective nature of this series and the selection of patients based on their response to initial treatment. This leads to numerous instances of missing data, likely resulting in an underestimation of adverse events. Moreover, although data on contraindications to curative treatment were collected, the criteria for deeming patients unsuitable for such treatment remain unclear.

The findings suggest that a local approach utilizing normo-fractionated radiotherapy for patients who have achieved control or an objective response to initial systemic therapy could serve as a viable therapeutic alternative for those initially deemed

ineligible for curative treatment. Conducting a larger study with a control group could yield further insights into the efficacy of this therapeutic strategy.

## APPENDICES AND FIGURES :

Patient Characteristics	N = 63	
<b>Centre</b>		
Centre Oscar Lambret (Lille)	36	57.2%
CH Boulogne	12	19.1%
Centre Baclesse (Caen)	2	3.2%
Centre Paul Strauss (Strasbourg)	13	20.6%
<b>Sex</b>		
Male	55	87.3%
Female	8	12.7%
<b>Age at diagnosis</b>		
Median - (Range)	62	(47 ; 79)
Mean - SD	61.8	7.4
<b>BMI at diagnosis</b>		
Underweight: less than 18.5kg/m <sup>2</sup>	10	15.9%
Normal weight: 18.5 to 24.9 kg/m <sup>2</sup>	38	60.3%
Overweight: 25 to 29.9 kg/m <sup>2</sup>	6	9.5%
Obesity: more than 30 kg/m <sup>2</sup>	9	14.3%
<b>Smoking at diagnosis (MD = 4)</b>		
Never Smoked	2	3.4%
Former Smoker	26	44.1%
<b>Number of pack-year (MD = 3)</b>		
Median - (Range)	40	(5 ; 106)
Mean - SD	43.7	24.7
Current Smoker	31	52.5%
<b>Number of pack-year (MD = 1)</b>		
Median - (Range)	40	(10 ; 60)
Mean - SD	41.3	11.5
<b>Drinking (MD = 3)</b>		
No or rare	12	20.0%
Former	28	46.7%
<b>Units of alcohol per day (MD = 15)</b>		
Median - (Range)	6	(2 ; 30)
Mean - SD	8.5	7.2
Current	20	33.3%
<b>Units of alcohol per day (MD = 2)</b>		
Median - (Range)	4	(2 ; 10)
Mean - SD	4.5	2.5
<b>Diabetes (MD = 13)</b>		
No	42	84.0%
Yes	8	16.0%
<b>Polypharmacy<sup>(1)</sup> (MD = 13)</b>		
No	35	70.0%
Yes	15	30.0%

Patient Characteristics	N = 63	
<b>Previous irradiation</b>		
No	60	95.2%
Yes <sup>(2)</sup>	3	4.8%
<b>Previous HNSCC cancer (MD = 1)</b>		
No	60	96.8%
Yes <sup>(3)</sup>	2	3.2%
<b>Other previous cancer</b>		
No	55	87.3%
Yes <sup>(4)</sup>	8	12.7%

*Table 2: Patient characteristics*

*HNSCC= Head and Neck squamous cell carcinoma; MD = Missing data*

(1) More than five drugs other than painkillers

(2) Three patients had previous irradiation for a non-HNSCC cancer

(3) Two patients had previous HNSCC cancer, including one patient with an SCC of the oral cavity and one with tonsil cancer.

(4) Eight patients had previous non-HNSCC cancer, including two patients with cutaneous melanoma, two with lung cancer, and three with prostate cancer. For one patient, the location of the previous cancer is unknown.



Tumor characteristics	N = 63	
<b>Location of tumor</b>		
Oral cavity	18	28.6%
Oropharynx	20	31.7%
Larynx	4	6.3%
Hypopharynx	14	22.2%
Squamous cell carcinoma of unknown primary	5	7.9%
Multiple localization	2	3.2%
<b>Tumor stage</b>		
T0	5	7.9%
T1	3	4.8%
T2	1	1.6%
T3	9	14.3%
T4	45	71.4%
<b>N stage</b>		
N0	3	4.8%
N1	4	6.3%
N2	35	55.6%
N2x	3	4.8%
N2b	14	22.2%
N2c	18	28.6%
N3	21	33.3%
N3x	4	6.3%
N3b	17	27.0%
<b>Overall stage</b>		
Stage III	5	7.9%
Stage IV <sup>(1)</sup>	58	92.1%
Stage IVA	27	42.9%
Stage IVB	30	47.6%
<b>Tumor size at diagnosis on CT scan (mm) (MD=5)</b>		
Median - (Range)	53	(12–90)
Mean - SD	53.5	14.9
<b>Care for recurrence of HNSCC cancer</b>		
No	61	96.8%
Yes	2	3.2%
<b>Initial contraindication to curative treatment</b>		
Lower general condition	9	14.3%
Bone/cartilage lysis	14	22.2%
Tumor size <sup>(2)</sup>	45	71.4%
Comorbidity	7	11.1%
Multiple locations	3	4.8%
Others	9	14.3%
Unknown	2	3.2%
<b>Grade of differentiation (MD = 13)</b>		

Tumor characteristics	N = 63	
G1, well differentiated	20	40.0%
G2, moderately differentiated	19	38.0%
G3, poorly differentiated	11	22.0%
<b>CPS score (MD = 42)</b>		
Median - (Range)	10	(0-100)
Mean - SD	23.6	29.1
<b>CPS score (MD = 42)</b>		
<1	4	19.0%
[1-20[	8	38.1%
≥20	9	42.9%
<b>HPV + if Oropharynx tumour (MD = 8)</b>		
No	9	64.3%
Yes	5	35.7%
<b>HPV + if Unknown primary (MD = 2)</b>		
No	3	100%
Yes	0	0%

*Table 3: Tumor characteristics*

MD = Missing data; HNSCC= Head and Neck squamous cell carcinoma; CPS = combined positive score; HPV: Human papillomavirus

- (1) For one patient, we were unable to specify stage IV due to a lack of information.
- (2) For these 45 patients, the median tumor size is 55 mm (IQR: 35-75)

Systemic treatment	N = 63	
<b>Patients' characteristics before chemotherapy</b>		
<b>WHO score</b>		
0	19	30.2%
1	32	50.8%
2	12	19.0%
<b>Albuminemia (MD=11)</b>		
Hypoalbuminemia: < 35 g/L	8	15.4%
Normal albuminemia: 35-50 g/L	44	84.6%
<b>Albuminemia (MD=11)</b>		
Median - (Range)	40.0	(15–49.5)
Mean - SD	39.1	6.2
<b>Systemic treatment (before radiotherapy)</b>		
<b>Systemic treatment regimen</b>		
TPEX <sup>(1)</sup>	25	39.7%
PCC <sup>(2)</sup>	13	20.6%
EXTREME regimen <sup>(3)</sup>	10	15.9%
Immunotherapy and chemotherapy <sup>(4)</sup>	11	17.5%
Platinum- based therapy and Erbitux	4	6.3%
<b>Choice of platinum for systemic treatment</b>		
Carboplatin	40	63.5%
Cisplatin	23	36.5%
<b>Total duration of systemic treatment (in days)</b>		
Median - (Range)	84	(28–169)
Mean - SD	94.1	35.0
<b>Total number of chemotherapy courses (21-days cycles) N = 50</b>		
Median - (Range)	4	(3–6)
Mean - SD	4.8	1.1
<b>Total number of chemotherapy courses (weekly cycles) N = 12 (MD=1)</b>		
Median - (Range)	8.5	(5–17)
Mean - SD	9.1	3.2
<b>Best response after chemotherapy (MD=1)</b>		
Complete response	11	17.7%
Partial response	46	74.2%
Stable disease	5	8.1%

Table 4: Systemic treatment

MD = Missing data

- (1) TPEX : platinum-based therapy, docetaxel, cetuximab
- (2) PCC : Paclitaxel, Carboplatine et Cetuximab
- (3) EXTREME regimen : platinum-based therapy, 5FU, cetuximab
- (4) Immunotherapy and chemotherapy : platinum-based therapy, 5FU, pembrolizumab

Radiotherapy	N =63	
<b>Patients' characteristics before and during radiotherapy</b>		
<b>Smoking during radiotherapy (MD=21)</b>		
No	29	69.0%
Yes	13	31.0%
<b>Tracheotomy during radiotherapy (MD=15)</b>		
No	48	100%
<b>Enteral nutrition before radiotherapy (MD=13)</b>		
No	11	22.0%
Yes	39	78.0%
<b>Acute nutritional support during RT (MD=15)</b>		
No	46	95.8%
Yes	2	4.2%
<b>WHO score before RT (MD = 1)</b>		
0	21	33.9%
1	34	54.8%
2	7	11.3%
<b>WHO score evolution between before chemotherapy and before RT (MD = 1)</b>		
Better WHO score before RT than before CT	16	25.8%
Stable WHO score	35	56.5%
Worse WHO score before RT than before CT	11	17.7%
<b>BMI at the start of RT</b>		
Underweight: less than 18.5kg/m <sup>2</sup>	6	9.5%
Normal weight: 18.5 to 24.9 kg/m <sup>2</sup>	41	65.1%
Overweight: 25 to 29.9 kg/m <sup>2</sup>	9	14.3%
Obesity: more than 30 kg/m <sup>2</sup>	7	11.1%
<b>Weight change from diagnosis to start of RT</b>		
Decrease > 5%	8	12.7%
Stable (+/- 5%)	32	50.8%
Increase > 5%	23	36.5%
<b>Weight change from start of RT to 6 months after RT (MD = 10)</b>		
Decrease > 5%	22	41.5%
Stable (+/- 5%)	21	39.6%
Increase > 5%	10	18.9%
<b>Radiotherapy<sup>(1)</sup></b>		
<b>Time interval from the end of chemotherapy to the start of RT (in days)</b>		
Median - (Range)	41	(4–260)
Mean - SD	54.3	45.1
<b>Total duration of radiotherapy (in days)</b>		
Median - (Range)	47	(38–82)
Mean - SD	49.0	7
<b>Total prescribed dose (Gy)</b>		
Median - (Range)	70	(60–70)

Mean - SD	69.2	2.5
<b>Number of dose levels prescribed</b>		
1	2	3.2%
2	20	31.7%
3	41	65.1%
<b>Number of prescribed fractions</b>		
30	4	6.3%
33	37	58.7%
35	22	34.9%
<b>Delivered dose less than 90%</b>		
No	62	98.4%
Yes <sup>(2)</sup>	1	1.6%
<b>Interruption of more than one week</b>		
No	56	88.9%
Yes <sup>(3)</sup>	7	11.1%
<b>Duration of radiotherapy</b>		
Expected duration	49	77.8%
More than 3 days longer than expected	14	22.2%
<b>Compliance with radiotherapy protocol<sup>(5)</sup></b>		
Per protocol	53	84.1%
Minor deviation	6	9.1%
Acceptable major deviation	3	4.8%
Unacceptable major deviation	1	1.6%
<b>Prophylactic nodal irradiation (MD=1)</b>		
No	2	3.2%
Yes	60	96.8%

*Table 5: radiotherapy treatment*

*MD = Missing data; BMI = Body mass index; RT: radiotherapy*

- (1) All patients were treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT).
- (2) This patient had a prescribed number of fractions of 33 but only received 29.
- (3) The median delay for these patients is 8 days (range 6-21).
- (4) The median delay for these patients is 5 days (range 3-21).

Maintenance treatment	N = 63	
<b>Maintenance treatment performed</b>		
Yes	56	88.9%
<b>Maintenance treatment type</b>		
Pembrolizumab	10	17.9%
Cetuximab	46	82.1%
<b>Maintenance alone post radiotherapy</b>		
Yes	28	44.4%
<b>Total duration of maintenance if maintenance alone post radiotherapy (in months)(1)</b>	N=24	
Median - (Range)	6.9	(3.2–47.7)
Mean - SD	10.7	9.7
<b>Total duration of maintenance by Pembrolizumab (in months) N =6</b>		
Median - (Range)	10.0	(3.9–21.8)
Mean - SD	11.1	7.6
<b>Total duration of maintenance by Cetuximab (in months) N =18</b>		
Median - (Range)	6.9	(3.2–47.7)
Mean - SD	10.6	10.5
<b>Main reason for stop maintenance</b>		
Stop at the end of radiotherapy	28	50.9%
Complete response	16	29.1%
Death	1	1.8%
Progression	4	7.3%
Second malignancy	1	1.8%
Toxicity	1	1.8%
Ongoing treatment (stop planned at 2 years)	4	7.3%

Table 6: Maintenance treatment

MD = Missing data; SD = standard deviation.

- (1) For four patients receiving maintenance treatment, the delay cannot be calculated as the treatment is still ongoing.

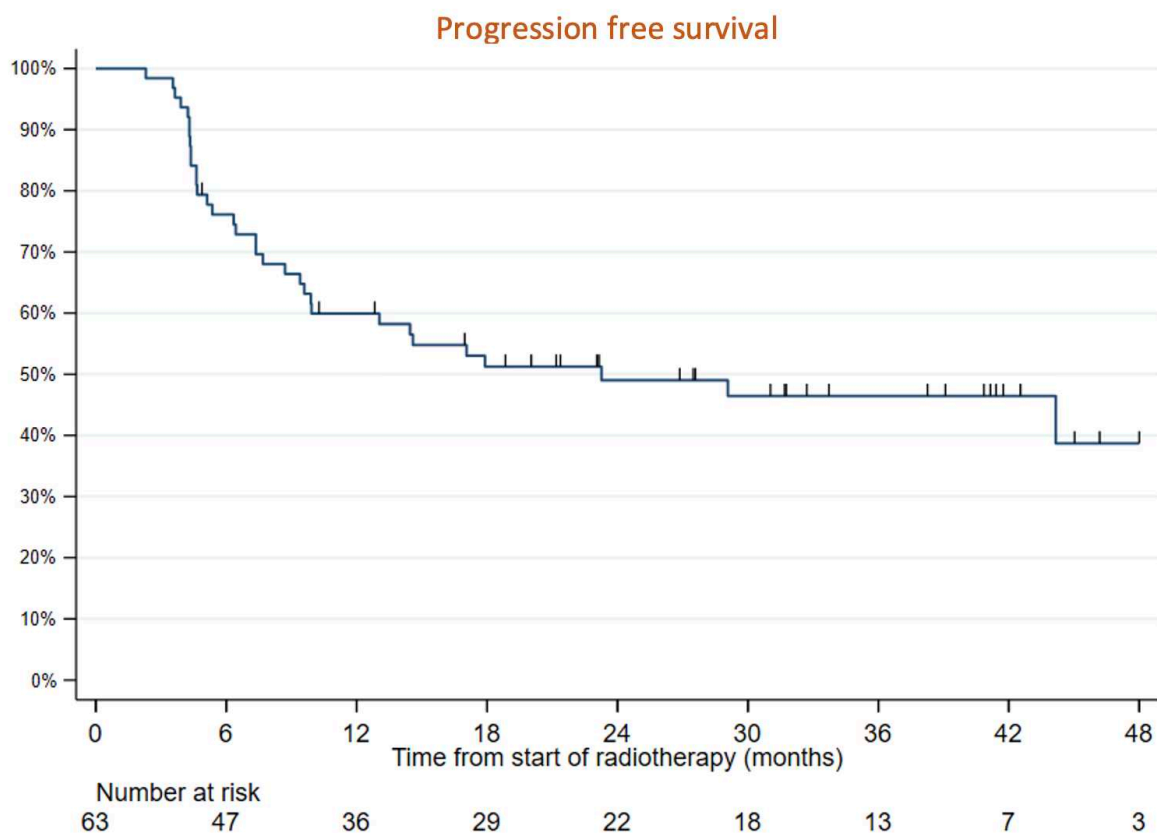
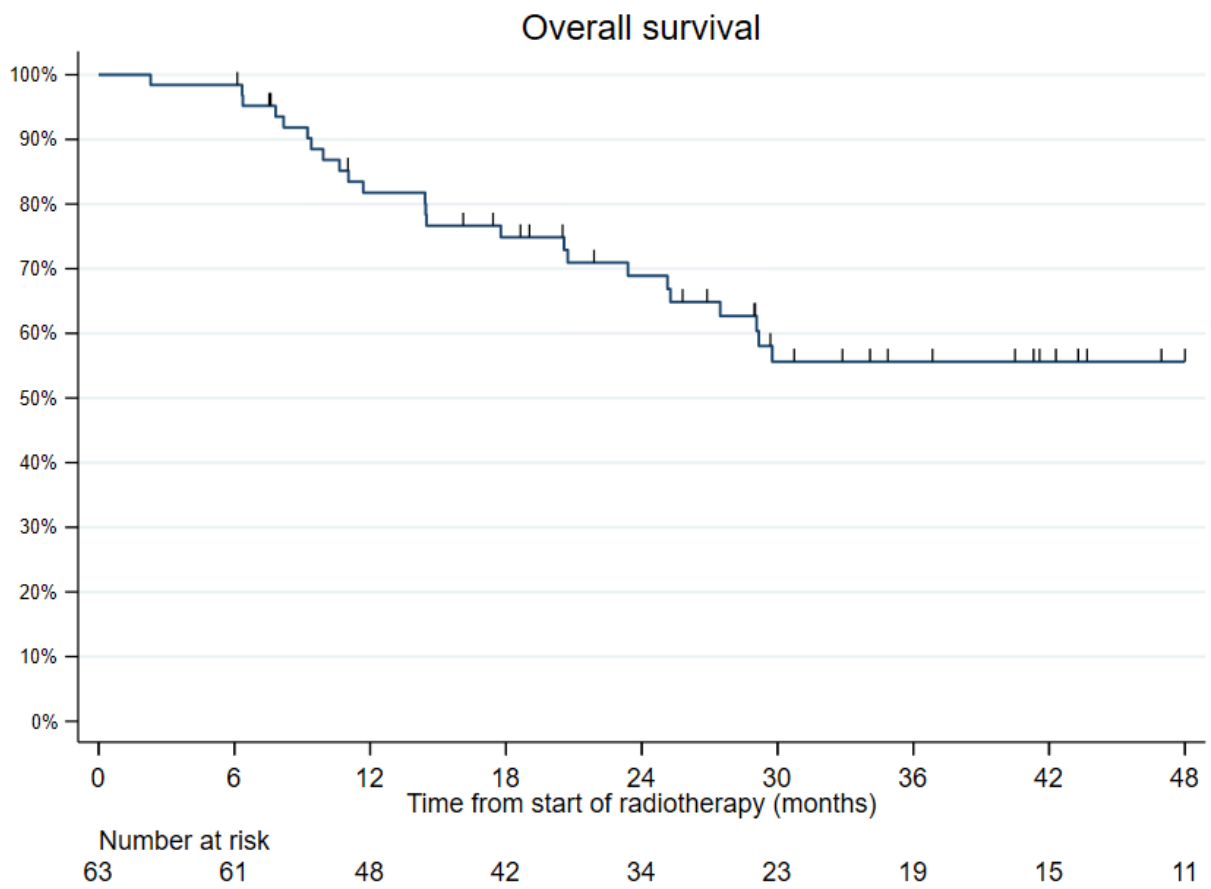


Figure 13: Progression-free survival

	Progression-free Survival						
	Events/N	Univariable analysis			Multivariable analysis (N = 56)		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>T stage</b>				0.049			0.21
T0/T1/T2/T3	6/18	1			1		
T4	27/45	2.43	(1.00–5.91)		1.91	(0.69–5.27)	
<b>Bone/cartilage lysis (MD = 2)</b>				0.02			0.08
No	21/47	1			1		
Yes	10/14	2.51	(1.16–5.42)		2.07	(0.92–4.67)	
<b>Surgery (tumor surgery or lymph node dissection)</b>				0.19			0.42
No	31/55	1			1		
Yes	2/8	0.38	(0.09–1.60)		0.55	(0.13–2.37)	
<b>Time interval from end of chemotherapy to start RT (HR for 10-day increment)</b>	33/63	0.90	(0.80–1.01)	0.09	0.91	(0.80–1.04)	0.16

MD = missing data; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; RT = radiotherapy.

Table 7: Prognosis factors for progression-free survival



*Figure 14 : Overall survival*



## SUPPLEMENTARY APPENDIX

N = 62	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		All grade	
<b>At least one event, n (%)</b>	2	3.2%	18	29.0%	42	67.7%	0		62	100%
<b>Asthenia</b>	1	1.6%	0		0		0		1	1.6%
<b>Chronic nutritional support</b>	1	1.6%	0		1	1.6%	0		2	3.2%
<b>Dermatitis</b>	11	17.7	28	45.2%	20	32.3%	0		59	98.3%
<b>Dysgeusia</b>	8	12.9%	22	35.5%	6	9.7%	0		36	58.1%
<b>Dysphagia</b>	7	11.3%	11	17.7%	12	19.4%	0		30	48.4%
<b>Dysphonia</b>	10	16.1%	1	1.6%	6	9.7%	0		17	27.4%
<b>Fibrosis</b>	5	8.1%	1	1.6%	0		0		6	9.7%
<b>Mucositis</b>	12	19.4%	24	38.7%	17	27.4%	0		53	85.5%
<b>Osteoradionecrosis<sup>(1)</sup></b>	0		0		1	1.6%	0		1	1.6%
<b>Trismus</b>	0		3	4.8%	0		0		3	4.8%
<b>Xerostomia</b>	15	24.2%	8	12.9%	0		0		23	37.1%
<b>Other toxicities</b>	1	1.6%	1	1.6%	0		0		2	3.2%

Table S1: Early toxicities - radiotherapy

N = 48	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5		All grade	
<b>At least one event, n (%)</b>	6	12.5%	6	12.5%	5	10.4%	0		1	2.1%	18	37.5%
<b>Dermatitis</b>	1	2.1%	0		0		0		0		1	2.1%
<b>Dysgeusia</b>	1	2.1%	2	4.2%	0		0		0		3	6.3%
<b>Dysphagia</b>	3	6.3%	1	2.1%	1	2.1%	0		0		5	10.4%
<b>Dysphonia</b>	2	4.2%	0		1	2.1%	0		0		3	6.3%
<b>Fibrosis</b>	6	12.5%	3	6.3%	1	2.1%	0		0		10	20.8%
<b>Mucositis</b>	0		1	2.1%	1	2.1%	0		0		2	4.2%
<b>Trismus</b>	0		2	4.2%	0		0		0		2	4.2%
<b>Xerostomia</b>	4	8.3%	5	10.4%	2	4.2%	0		0		11	22.9%
<b>Other toxicities</b>	0		0		0		0		1	2.1%	1	2.1%

Table S2: Late toxicities - radiotherapy

Table 2. Scoring system used to evaluate treatment given to primary relative to the protocol prescription for RTOG head and neck: protocol 79-13 and 79-15

Treatment parameter	Score			
	Per protocol	Minor deviation	Major variation acceptable (MVA)	Major variation unacceptable (MVU)
Total dose	±5%	±6-15%	±16-20%	± ≥20%
Fractionation (FX)	≤5% variation from specified FX	6-15% → →	16-20% → →	>20% → →
Field border	Placement as defined in the protocol	Tight field margins around the primary	Partial miss of the primary tumor	Primary tumor omitted for field (>25% as outline on film)
Elapsed treatment days	Completed within 1-3 days of protocol	Completed within 4-7 days of protocol	Completed within 8-14 days of protocol	>14 days beyond the protocol

Figure S1: Quality of radiotherapy according to RTOG (64)

RTOG = radiation therapy oncology group.

## DISCUSSION GÉNÉRALE

Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé est une maladie fréquente dont les modalités thérapeutiques multiples vues précédemment sont bien connues. Cette étude descriptive a permis de faire le point sur un cas de figure restant relativement peu étudié : les carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés non accessibles à un traitement curatif d'emblée. Dans cette population souvent fragile il est primordial de mesurer la balance bénéfico-risque d'un éventuel traitement. Premièrement, il est connu que les traitements ablatifs par radio-chimiothérapie sont pourvoyeurs de nombreuses toxicités voire de décès toxiques, et qu'ils sont indiqués pour des patients en bon état général avec des maladies accessibles. Cependant il a été également largement démontré l'importance du traitement systémique associé au traitement loco-régional avec un gain de 6,5 points sur la survie globale à 5 ans chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie dans les CETEC localement avancés (25). Cette étude s'est intéressée à la survie des patients ayant répondu à un traitement systémique de première ligne et ayant bénéficié d'un traitement de clôture loco-régional dans 4 centres français, selon une pratique empirique.

### 1. Analyse des résultats

#### a. Efficacité :

Les principaux résultats de survie de cette analyse descriptive retrouvent, une médiane de survie globale de 56.1 mois (IC 95 : 27.5- NA) et de survie sans progression de 23.3 mois (IC 95 : 9.6- NA).

Ces résultats laissent penser qu'une stratégie de traitement local de clôture pour les patients ayant obtenu un contrôle ou une réponse objective au traitement systémique

de première ligne est une bonne option thérapeutique chez les patients non accessibles à un traitement curatif d'emblée.

Dans l'étude de phase III de Bonner *et al*, les auteurs comparaient la réalisation d'une radiothérapie seule à une radiothérapie potentialisée par du Cetuximab chez des patients présentant un CÉTEC localement avancé. Les patients étudiés étaient contre-indiqués au Cisplatine mais leur maladie était accessible à un traitement curatif. Cet essai retrouve des médianes de survie globale et sans progression de l'ordre de 49.0 mois et de 17,1 mois respectivement en faveur du bras avec Cetuximab (41,66). Ces résultats se rapprochent des résultats de notre étude. Cependant la population étudiée est différente, en raison d'un état général conservé avec un score OMS 0 ou 1 pour 90% des patients, et des maladies moins évoluées (7% de N3, 20% de N0, et 29% de T4).

Il est intéressant, chez ces patients, de retenir que la réalisation d'une radiothérapie exclusive à dose curative sans traitement systémique associé permet une survie globale bien moindre de 29.3 mois et une survie sans progression de 12.4 mois.

Du fait du design de l'étude, il est également intéressant de discuter des résultats des essais de chimiothérapie d'induction (CTI) bien que l'objectif initial et les populations ne soient pas comparables, mais surtout pour discuter de l'effet d'une chimiothérapie au préalable à un traitement locorégional.

Dans l'essai de phase II-III italien de Ghi *et al*, les patients présentaient un taux de réponse objective à la CTI par TPF de 76% avec des médianes de survie globale et sans progression de 54,7 mois et 30,7 mois respectivement. Pour rappel il s'agit du

seul essai retrouvant une différence significative en SG et SSP en faveur de la CTI avant RCT concomitante. Les taux de survie étaient influencés par la réponse obtenue à la chimiothérapie d'induction (51).

Pour les autres essais sur la CTI par TPF tels que l'essai PARADIGM, le recrutement a été faible et donc la puissance statistique est inférieure à celle attendue. A 3 ans, les taux de survie sans progression ( 67%), et de survie globale (73%), sont plus élevés que les ceux de notre étude (68).

Dans l'essai de Chengrun Du *et al*, on retrouve une réponse objective de 68,3%, après la réalisation d'une CTI par TPF chez des patients présentant une maladie très localement avancée classée cN3. De plus, le fait d'être un bon répondeur à la CTI augmente là aussi de manière significative la survie globale (69).

De nombreuses études ont été menées afin de discuter de l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction selon d'autres protocoles.

Dans l'étude rétrospective de Juan A Marín-Jiménez *et al*, 57 patients considérés unfit pour le Cisplatine, avec des comorbidités et un score OMS  $\geq 2$  ont été traités par Paclitaxel et Cetuximab hebdomadaire suivi d'une radiothérapie de clôture à dose curative associée au Cetuximab avec des résultats encourageants en survie globale et sans récurrence médians de 22,9 mois et 10,7 mois respectivement. Le taux de réponse objective à la CTI était de 66,7% (72).

Enfin, les études de phase 2 s'intéressant à la CTI selon le protocole PCC hebdomadaire avant RCT chez des patients présentant un CETEC localement avancé retrouvent : une réponse objective à la CTI de 79 à 96%, une SSP à 2 ans variant de 89 à 90% (52,53).

Il n'existe pas d'essai ayant évalué l'efficacité d'un traitement systémique de première ligne à visée palliative chez les patients présentant un CETEC localement avancé. Cependant ces patients ont pu être inclus avec les patients métastatiques dans les essais évaluant la première ligne palliative. Dans ces essais, des patients avec des maladies métastatiques, récidivantes ou localement avancées non curables, ont bénéficié des mêmes protocoles de traitement que les patients de notre étude avec des taux de contrôle de la maladie autour de 81 à 83% à 4 ou 6 cures.

En effet, dans l'étude de Vermorken *et al*, la réalisation de sel de platine, 5-FU associés au Cetuximab permet un taux de contrôle global de la maladie de 81% : c'est-à-dire une réponse objective ou une stabilité sous traitement chez 8 patients sur 10 (55).

Dans l'étude du GORTEC étudiant le protocole TPEX, on observe un taux de contrôle global à peu près similaire de 83% avec 57% de réponse objective (56).

Enfin, dans l'étude KEYNOTE 048, 36 à 43% des patients avec chimio-immunothérapie ont présenté une réponse objective en fonction du statut PDL1.

Dans l'essai ELAN-RT (63), détaillé précédemment, le taux de réponse loco-régionale complète était de 35%. La SSP médiane était estimée à 11,5 mois et la SG médiane à 13 mois, les taux étaient significativement moins bons que ceux de la population traitée par radiothérapie exclusive non potentialisée. On peut supposer premièrement que l'absence de traitement systémique administré dans cette population gériatrique entraîne une réduction des taux de survie sans progression et globale, deuxièmement le schéma de radiothérapie en split course entraîne très probablement une repopulation tumorale limitant son efficacité. Enfin, les taux de survie globale dans

cette population gériatrique (avec un âge médian de 82 ans) sont évidemment moindres que ceux d'une population plus jeune comme l'est notre population.

Comme souligné précédemment, les résultats en survie de cette cohorte descriptive reprenant une pratique empirique sont meilleurs que ceux qui étaient attendus dans une telle population, mais sont difficilement comparables aux études citées précédemment et cela pour plusieurs raisons :

- Premièrement il s'agissait d'une étude concernant des maladies localement très évoluées (plus de 70% de tumeurs cT4 et 33% de cN3), sur des patients comorbides (unfit à un traitement curatif, 20% de patients OMS 2 avant chimiothérapie), cette population est rarement étudiée dans les essais.
- Deuxièmement, les patients étudiés ici sont très sélectionnés : ils présentent une bonne réponse au traitement systémique initial, preuve d'une bonne chimio-sensibilité et donc d'une maladie de meilleur pronostic. Même si la réponse à un traitement systémique palliatif de première ligne peut être extrapolé à partir des études décrites précédemment, il serait intéressant de connaître le taux de réponse à un traitement de première ligne dans cette population précise afin d'évaluer l'efficacité du traitement dans sa globalité.
- Enfin, bien que sélectionnée, cette population reste très hétérogène (notamment sur les raisons de l'inéligibilité au traitement curatif) ce qui diffère des patients habituellement inclus dans les études.

Le mode de récurrence ou de progression des patients de notre étude confirme la tendance retrouvée dans les différents essais de CTI de diminuer le risque de progression métastatique avec des taux de récurrence métastatique allant de 10 à 13%

(50,51,69,73). Le taux particulièrement bas de récurrence métastatique (3,2%) dans notre étude peut être expliqué par le fait que les patients ont été sélectionnés par une chimiothérapie première, excluant les non-répondeurs et les maladies rapidement évolutives ayant un potentiel métastatique important. On peut également supposer que la réalisation, chez la plupart des patients, d'une maintenance contribue à diminuer le risque de récurrence métastatique.

La relative importance du taux de récurrence ou poursuite loco-régionale est cohérente avec la littérature, en effet le contrôle loco-régional est meilleur en cas de RCT avec du Cisplatine qu'avec du Cetuximab en concomitant (74).

De même, la temporalité des récurrences est cohérente avec la littérature car la majorité d'entre elles surviennent bien dans les 2 ans suivant la fin du traitement (23).

Enfin, nous avons identifié des facteurs associés à une SSP moins favorable lors de l'analyse univariée : il s'agit de l'invasion osseuse ou cartilagineuse et les tumeurs classées T4, ce qui est cohérent avec d'autres études dans la littérature (67,68). Lors de l'analyse multivariée, l'invasion osseuse était liée à une survie globale moins favorable. Ces résultats s'expliquent par le fait que l'invasion osseuse peut indiquer une tumeur plus agressive et une évolutivité locale ou systémique plus importante. De plus, la plupart des patients présentant une lyse osseuse ou cartilagineuse n'ont pas bénéficié d'une intervention chirurgicale, probablement en raison de leur mauvais état général, ce qui est contraire aux recommandations conventionnelles (4,30). Aucune corrélation n'a été identifiée entre le délai entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie, le traitement chirurgical et la survie sans progression.



### b. Sécurité :

Les effets secondaires reliés au traitement systémique de première ligne étaient moins fréquents dans notre population que dans la littérature (54–56,58). Cela s'explique majoritairement par le caractère rétrospectif du recueil dans cette cohorte historique ayant entraîné une sous-estimation importante des toxicités induites par le traitement du fait de données manquantes.

On retrouve les mêmes biais concernant le recueil des toxicités reliées au traitement de maintenance. On note également que la population étant hétérogène et ayant reçu des traitements systémiques de première ligne et de maintenance différents, la fréquence de certains effets de classe ne peut pas être comparée à celle rapportée dans la littérature.

Enfin, les effets secondaires reliés à la radiothérapie ont pu être recueillis de manière quasi exhaustive pour les patients du Centre Oscar Lambret, du Centre Joliot Curie et du Centre François Baclesse. On retrouve une relative cohérence de la fréquence des effets secondaires recueillis de manière systématique lors des consultations en cours de radiothérapie tels que : la radiodermite, la mucite, la dysphagie, la dysphonie (66,75,75). Enfin, les toxicités tardives liées à la radiothérapie ont pu être recueillies pour tous les patients sauf ceux du centre Paul Strauss à Strasbourg. On retrouve une fréquence de cumulée de 40%, légèrement inférieure aux publications sur le sujet (76).

### Biais et limites de notre étude

Notre étude comporte de nombreux biais et limites, en effet il s'agit d'une étude rétrospective de petit effectif avec les biais inhérents à ce type d'étude et notamment un recueil limité par les données manquantes.

La définition des patients initialement non accessibles à un traitement curatif reste subjective (décision d'experts en RCP) et le recueil de ses raisons n'a pas permis une définition claire de ces patients. De ce fait, les résultats sont moins extrapolables.

Concernant la population étudiée, il a été difficile de mettre en évidence la fragilité des patients, en effet seulement 20% des patients présentaient un score OMS pré-chimiothérapie à 2, cela peut s'expliquer de plusieurs façons :

- Certains patients ont bénéficié de soins de support pendant un ou deux mois avant le début de la chimiothérapie avec pour objectif une amélioration de l'état général. Les scores OMS au diagnostic n'ont pas été recueillis.
- Le score de comorbidité CHARLSON n'a pas pu être calculé du fait de l'absence de données suffisantes.
- Cette population est une population souvent moins suivie que la moyenne avec des maladies chroniques non diagnostiquées et donc non traitées entraînant une sous-estimation notamment du pourcentage de patients polymédiqués ou diabétiques.

Pour finir, bien que la répartition de la population en termes de localisation suivait la fréquence habituelle des cancers des VADS, on note que plus de 30% des cancers étudiés étaient des cancers de l'oropharynx. Le recueil du statu HPV sur ces tumeurs n'a été que partiel du fait de données manquantes, or ces tumeurs HPV-induites sont de meilleur pronostic (77). Cela a pu influencer les courbes de survie sans qu'un facteur pronostique n'ait pu être identifié.

## 2. Forces de l'étude

L'étude présente plusieurs points forts, en effet il s'agit de la première étude, à notre connaissance, s'intéressant à la réalisation d'une radiothérapie de clôture après

contrôle tumoral ou réponse objective à un traitement systémique palliatif de première ligne. L'effectif reste relativement faible, puisqu'il s'agit d'une situation clinique rare et que l'étude est basée sur une pratique empirique. Le recrutement s'est donc voulu large, nous avons interrogé un grand nombre de centres résultant en une étude multicentrique nationale.

Le suivi de la population a été relativement long avec une médiane de 33,5 mois. Ce recueil a pu être régulièrement actualisé avec une date de dernière nouvelle globalement inférieure à un an pour l'ensemble des patients.

### 3. Conclusion et perspectives

Les résultats en survie de l'étude sont remarquables et n'étaient pas attendus dans cette population de mauvais pronostic. Mais de nombreuses questions restent en suspens.

Premièrement, il serait pertinent d'évaluer plus précisément le pourcentage de patients présentant une progression après un traitement de première ligne dans une maladie localement avancée, non éligible à un traitement curatif d'emblée.

De plus, cette étude n'a pas permis de déterminer si l'un des protocoles de chimiothérapie de première ligne améliorerait la survie des patients. Cela s'explique par le fait que les protocoles de chimiothérapie utilisés dépendaient à la fois de l'état général initial des patients et des pratiques propres à chaque centre.

Un recueil exhaustif des toxicités chez ces patients, dénutris et fragiles, et donc plus sensibles, serait également intéressant.

Enfin, un essai contrôlé comparant notre stratégie thérapeutique au traitement standard par chimiothérapie seule suivie d'une phase de maintenance serait particulièrement utile.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Giraud P, Trenadiel J. Collège national des enseignants en cancérologie. 2020.
2. Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) : les points clés - Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORL-voies-aerodigestives-superieures/Les-points-cles>
3. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2015;51(15):2130-43.
4. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2020;31(11):1462-75.
5. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 26 nov 2020;6(1):92.
6. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. févr 2009;18(2):541-50.
7. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1 juin 1988;48(11):3282-7.
8. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. oct 2017;28(10):2386-98.
9. Shield KD, Marant Micallef C, De Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. mars 2018;33(3):263-74.
10. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. juill 2015;24(3):379-96.
11. Anne-Valérie Guizard, Bénédicte Lapôte-Ledoux, Michel Velten, Camille Lecoffre, Lionel Lafay, Gaëlle Coureau, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 2018 LEVRE BOUCHE PHARYNX. INCA.
12. Cancer Today [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. nov 2018;68(6):394-424.

14. 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 13 févr 2024]. 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>
15. Thompson-Harvey A, Yetukuri M, Hansen AR, Simpson MC, Adjei Boakye E, Varvares MA, et al. Rising incidence of late-stage head and neck cancer in the United States. *Cancer*. 1 mars 2020;126(5):1090-101.
16. Potier AL, Leroy M, Mortuaire G, Rysman B, Morisse M, Mouawad F. Impact of the 2nd, 3rd and 4th waves of the COVID-19 pandemic on wait times in head and neck cancer: A retrospective study in a French expert center. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. avr 2024;S1879729624000528.
17. Perri F, Ionna F, Muto P, Marzo MD, Caponigro F, Longo F, et al. Genetics and management of locally advanced carcinomas of the head and neck: role of altered fractionation radiotherapy. *Future Sci OA*. janv 2019;5(1):FSO347.
18. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 2 janv 2020;382(1):60-72.
19. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. juill 2017;18(7):40.
20. Anatomie – Aires ganglionnaires cervicales [Internet]. PinkyBone. 2015 [cité 12 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.pinkybone.com/anatomie-aires-ganglionnaires-cervicales/>
21. Prognostic biological features in neck dissection specimens - PubMed [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22983222/>
22. 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*. nov 2017;3(11):1487-94.
23. Sun XS, Tao Y, Le Tourneau C, Pointreau Y, Sire C, Kaminsky MC, et al. Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol*. sept 2020;21(9):1173-87.
24. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Haigentz M, Woolgar JA, Triantafyllou A, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol*. 1 sept 2012;48(9):775-9.
25. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol*. mars 2021;156:281-93.
26. Iyer NG, Tan DSW, Tan VKM, Wang W, Hwang J, Tan NC, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients

with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 15 mai 2015;121(10):1599-607.

27. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2013;31(7):845-52.
28. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 6 mai 2004;350(19):1937-44.
29. Bozec A, Culié D, Poissonnet G, Dassonville O. Current role of primary surgical treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. mai 2019;31(3):138-45.
30. Référentiel-régional-VADS-VF.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/11/R%C3%A9f%C3%A9rentiel-r%C3%A9gional-VADS-VF.pdf>
31. Peters LJ, Brock WA, Johnson T, Meyn RE, Tofilon PJ, Milas L. Potential methods for predicting tumor radiocurability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. avr 1986;12(4):459-67.
32. Fabbrizi MR, Parsons JL. Radiotherapy and the cellular DNA damage response: current and future perspectives on head and neck cancer treatment. *Cancer Drug Resist Alhambra Calif*. 2020;3(4):775-90.
33. TMS [Internet]. 2016 [cité 31 août 2024]. Masques Thermoformés: Tête-Cou-Epaule. Disponible sur: <http://www.t-m-s.com.tn/contention-positonnement-patient/masques-thermoformes-tete-cou-epaule/>
34. Grégoire V, Evans M, Le QT, Bourhis J, Budach V, Chen A, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. janv 2018;126(1):3-24.
35. Hong TS, Tomé WA, Harari PM. Heterogeneity in head and neck IMRT target design and clinical practice. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. avr 2012;103(1):92-8.
36. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol*. mai 2019;134:1-9.
37. The width of margins in radiotherapy treatment plans - PubMed [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11098907/>
38. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2003;21(1):92-8.

39. S C, N K, R V, A S, M T, V N, et al. Weekly versus 3-weekly cisplatin along with radiotherapy for locoregionally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancers: Is the equipoise in literature addressed yet? *Head Neck* [Internet]. juin 2023 [cité 31 août 2024];45(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37019856/>
40. Sharma A, Kumar M, Bhasker S, Thakar A, Pramanik R, Biswas A, et al. An open-label, noninferiority phase III RCT of weekly versus three weekly cisplatin and radical radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (ConCERT trial). *J Clin Oncol*. juin 2022;40(16\_suppl):6004-6004.
41. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. janv 2010;11(1):21-8.
42. Les autorisations de traitement du cancer - Traitements du cancer : les établissements autorisés [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>
43. Clayman GL, Frank DK. Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mars 1998;124(3):348-52.
44. Hamoir M, Schmitz S, Gregoire V. The role of neck dissection in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Treat Options Oncol*. déc 2014;15(4):611-24.
45. Marques O, Brenet E, Gaultier V, Marchand-Crety C. Radiothérapie postopératoire avec cétuximab pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou à haut risque de récurrence non éligibles au cisplatine : expérience d'un centre et revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie*. 1 févr 2023;27(1):17-22.
46. Hitt R, Mesía R, Lozano A, Iglesias Docampo L, Grau JJ, Taberna M, et al. Randomized phase 3 noninferiority trial of radiotherapy and cisplatin vs radiotherapy and cetuximab after docetaxel-cisplatin-fluorouracil induction chemotherapy in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer. *Oral Oncol*. nov 2022;134:106087.
47. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 1 avr 2009;101(7):498-506.
48. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials - PubMed [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589131/>
49. Huguet F, Schick U, Pointreau Y. Place de la chimiothérapie d'induction dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : contre. *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2017;21(6):510-4.
50. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, et al. Induction



Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2018;36(31):3077-83.

51. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 sept 2017;28(9):2206-12.

52. Haddad RI, Massarelli E, Lee JJ, Lin HY, Hutcheson K, Lewis J, et al. Weekly paclitaxel, carboplatin, cetuximab, and cetuximab, docetaxel, cisplatin, and fluorouracil, followed by local therapy in previously untreated, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 mars 2019;30(3):471-7.

53. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN, Glisson BS, Lin HY, et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2010;28(1):8-14.

54. BB, Kj H, R G, D S, M T, G de C, 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 [Internet]*. 23 nov 2019 [cité 9 mai 2024];394(10212). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679945/>

55. 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.

56. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouziid 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.

57. Geraghty L, Schultz TE, Hoffman SE, Porter K, Issa M, Karivedu V, et al. Weekly vs. 3-weekly paclitaxel, carboplatin, and cetuximab (PCC) in recurrent/metastatic head and neck cancer. *Mol Clin Oncol*. nov 2021;15(5):240.

58. Carinato H, Burgy M, Ferry R, Fischbach C, Kalish M, Guihard S, et al. Weekly Paclitaxel, Carboplatin, and Cetuximab as First-Line Treatment of Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma for Patients Ineligible to Cisplatin-Based Chemotherapy: A Retrospective Monocentric Study in 60 Patients. *Front Oncol*. 2021;11:714551.

59. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. févr 2012;13(2):145-53.

60. Tao Y, Aupérin A, Graff P, Lapeyre M, Grégoire V, Maingon P, et al. Very accelerated radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy for N3 head and neck squamous cell carcinoma:



Pooled analysis of two GORTEC randomized trials. *Oral Oncol.* août 2017;71:61-6.

61. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, et al. The 'QUAD SHOT'—a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol.* nov 2005;77(2):137-42.
62. Grewal AS, Jones J, Lin A. Palliative Radiation Therapy for Head and Neck Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2019;105(2):254-66.
63. JGORTEC24.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.gortec.net/Journal/JGORTEC24.pdf>
64. Pajak TF, Laramore GE, Marcial VA, Fazekas JT, Cooper J, Rubin P, et al. Elapsed treatment days--a critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials: RTOG report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* janv 1991;20(1):13-20.
65. De Felice F, Lei M, Oakley R, Lyons A, Fry A, Jeannon JP, et al. Risk stratified follow up for head and neck cancer patients - An evidence based proposal. *Oral Oncol.* août 2021;119:105365.
66. 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.
67. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* févr 2016;118(2):238-43.
68. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2013;14(3):257-64.
69. Induction chemotherapy followed by radiotherapy for N3 head and neck squamous cell carcinoma - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800157/>
70. Mehanna H, West CML, Nutting C, Paleri V. Head and neck cancer--Part 2: Treatment and prognostic factors. *BMJ.* 28 sept 2010;341:c4690.
71. Vaassen LAA, Speel EJM, Kessler PAWH. Bone invasion by oral squamous cell carcinoma: Molecular alterations leading to osteoclastogenesis - a review of literature. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* sept 2017;45(9):1464-71.
72. Marín-Jiménez JA, Oliva M, Peinado Martín P, Cabezas-Camarero S, Plana Serrahima M, Vázquez Masedo G, et al. Paclitaxel Plus Cetuximab as Induction Chemotherapy for Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy. *Front Oncol.* 2022;12:953020.
73. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al.

Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 25 oct 2007;357(17):1695-704.

74. Huang J, Zhang J, Shi C, Liu L, Wei Y. Survival, recurrence and toxicity of HNSCC in comparison of a radiotherapy combination with cisplatin versus cetuximab: a meta-analysis. *BMC Cancer.* déc 2016;16(1):689.

75. Tao Y, Biau J, Sun XS, Sire C, Martin L, Alfonsi M, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial. *Ann Oncol.* janv 2023;34(1):101-10.

76. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev.* sept 2017;59:79-92.

77. Du E, Mazul AL, Farquhar D, Brennan P, Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, et al. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *The Laryngoscope.* nov 2019;129(11):2506-13.

**AUTEURE : Nom : PRONNIER**

**Prénom : Agathe**

**Date de soutenance :** 27 septembre 2024

**Titre de la thèse :** Prise en charge loco-régionale de clôturation à but curatif après chimiothérapie première dans les cancers des VADS très localement avancés.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** Oncologie - Radiothérapie

**DES + option :** Oncologie option radiothérapie

**Mots-clés :** carcinome épidermoïde des voies aérodigestives ; radiothérapie de clôturation ; chimiothérapie palliative ;

**Résumé :**

**Contexte :**

Le traitement curatif par radio-chimiothérapie ou chirurgie est un standard pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures localement avancé. Cependant, du fait des comorbidités du patient ou de l'étendue de la tumeur, un traitement curatif n'est parfois pas envisageable. On propose alors un traitement systémique de première ligne. Il n'existe à ce jour aucune recommandation quant à la prise en charge locale des patients présentant une réponse objective au traitement palliatif.

**Objectif :**

Décrire la survie sans progression et la survie globale de patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé, non éligibles à un traitement curatif, ayant répondu à un traitement systémique de première ligne et ayant reçu un traitement de clôturation par radiothérapie normo-fractionnée avec ou sans traitement d'entretien.

**Méthode :**

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective et multicentrique. Nous avons inclus des patients majeurs, atteints de carcinomes épidermoïdes des VADS qui ont répondu à une chimiothérapie de première ligne et ont reçu une radiothérapie normo-fractionnée de clôturation d'au moins 60 Grays. Les patients atteints d'une maladie métastatique ont été exclus de l'étude. Nous avons étudié la survie sans progression la survie globale de ces patients ainsi que le mode de récurrence. Les caractéristiques des patients et les toxicités ont été évaluées. Une analyse de facteurs pronostiques a également été réalisée.

**Résultats :**

Soixante-trois patients issus de 4 centres français (Centre Oscar Lambret, Centre Hospitalier de Boulogne-sur-Mer, Centre François Baclesse et Centre Paul Strauss) ont été inclus dans cette étude entre janvier 2016 et décembre 2023. Le suivi médian était de 33.5 mois (4.5 – 82.4 mois). La médiane de survie sans progression (SSP) était de 23.3 mois (9.6 - NA). La médiane de survie globale (SG) était de 56.1 mois (27.5 - NA). Le taux de survie globale à deux ans était de 68.9 % (IC 95 % : 55.1-79.2). Quarante-deux patients (67,7%) ont présenté au moins une toxicité aiguë de radiothérapie de grade 3, tandis que 5 patients (10,5%) ont présenté au moins une toxicité tardive de la radiothérapie de grade 3. Un décès lié au traitement a été documenté.

**Conclusion :**

Les résultats suggèrent qu'une approche localisée avec radiothérapie normo-fractionnée pourrait représenter une option thérapeutique intéressante pour les patients ayant obtenu un contrôle ou une réponse objective à une thérapie systémique initiale, mais qui étaient initialement inéligibles à un traitement curatif. Une étude de plus grande envergure, incluant un groupe contrôle, pourrait fournir des informations supplémentaires sur l'efficacité de cette stratégie thérapeutique

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Éric Lartigau

**Assesseurs :** Monsieur le Docteur François Mouawad, Madame le Docteur Hortense Chevalier, Madame le Docteur Chloé Delerue,

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Xavier Liem