



**HAL**  
open science

## Réirradiations des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : indications et résultats

J. Biau, J. Moreau, P. Blanchard, J. Thariat, J. Miroir, M. Lapeyre

### ► To cite this version:

J. Biau, J. Moreau, P. Blanchard, J. Thariat, J. Miroir, et al.. Réirradiations des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : indications et résultats. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23 (6-7), pp.559-564. 10.1016/j.canrad.2019.07.147 . hal-02350883

**HAL Id: hal-02350883**

**<https://hal.science/hal-02350883>**

Submitted on 20 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Réirradiations des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures : indications et résultats**

### **Reirradiation for head and neck squamous cell carcinoma : indications and results**

Julian Biau<sup>a,b</sup>, Juliette Moreau<sup>a</sup>, Pierre Blanchard<sup>c,d</sup>, Juliette Thariat<sup>e,f</sup>, Jessica Miroir<sup>a</sup>, Michel Lapeyre<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Département de radiothérapie, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

<sup>b</sup> Université Clermont Auvergne, INSERM, U1240 IMoST, Clermont Ferrand, France

<sup>c</sup> Département de radiothérapie, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

<sup>d</sup> Unité INSERM 1018 CESP, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

<sup>e</sup> Département de radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen, France

<sup>f</sup> Laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/ENSICAEN - UMR6534 - Unicaen - Normandie Université

#### **Auteur correspondant :**

Julian Biau

Département de radiothérapie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand

Tél : 04 73 27 81 42 ; Fax : 04 73 27 81 25

Julian.biau@clermont.unicancer.fr

**Conflit d'intérêt :** aucun

**Titre courant :** Réirradiation des cancers des VADS

## **Résumé**

Malgré les progrès dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (VADS), de nombreux patients vont développer une récurrence en territoire irradié ou un second primitif. Devant la très grande hétérogénéité de ces patients, des facteurs liés à la maladie (localisation, volume, récurrence ou second primitif, intervalle depuis la première irradiation, etc.), des facteurs liés au patient (comorbidités, séquelles de la première irradiation...), les indications sont posées au cas par cas. Les données historiques de réirradiation, bien que rapportant des données d'efficacité parfois encourageantes, font état de taux de toxicité de grades 4 et 5 importants. Avec la généralisation récente des techniques de radiothérapie plus précises et mieux conformées comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ou la radiothérapie stéréotaxique (SBRT), le rapport bénéfice/risque de la réirradiation a évolué ces dernières années. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les réirradiations des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures en termes de sélection de patients, et de techniques modernes de radiothérapie.

## **Abstract**

Despite progress in the management of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), a significant proportion of patients previously irradiated for head-and-neck cancer will develop locoregional recurrence or a second primary. Because of the heterogeneity of this population with respect to disease-related factors (localization, volume, recurrence or second primary, time interval from previous irradiation...) and patient-related factors (comorbidities, sequelae of previous irradiation..), the optimal reirradiation treatment remains to be defined. Salvage therapy using re-irradiation, despite some encouraging results, has historically been avoided because of concerns regarding toxicity. The results of more recent studies using contemporary treatment techniques and conformal delivery methods such as intensity modulated radiation therapy (IMRT) or stereotactic radiotherapy (SBRT) have been somewhat more promising. The aim of this review is to discuss the reirradiation of HNSCC in terms of patient selection and modern radiotherapy techniques.

## **Introduction**

Malgré les avancées dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), 15 à 50 % des patients vont être atteints d'une récidive ou d'un second primitif [1–3]. Les options thérapeutiques sont limitées lorsque cette récidive ou second primitif apparaît dans un territoire préalablement irradié, avec des niveaux de preuve relativement faibles. Lorsqu'elle est possible, une chirurgie à visée curative sera l'option privilégiée éventuellement suivie d'une réirradiation pour les patients atteints de cancer à haut risque de récidive [4,5]. Sinon, une réirradiation tumeur en place peut être envisagée dans des cas sélectionnés. Dans le cas où ni une chirurgie, ni une réirradiation ne seraient envisagées, une chimiothérapie palliative pourra être proposée [6].

Avec la généralisation récente des techniques de radiothérapie plus précises et mieux conformées comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), l'arthérapie volumétrique modulée (VMAT), la radiothérapie stéréotaxique (SBRT), le rapport bénéfice/risque de la réirradiation a évolué ces dernières années [2,3,7]. Bien que plusieurs séries, souvent monocentriques, aient rapporté des résultats encourageants, le rôle exact de la réirradiation dans l'ère moderne reste à préciser.

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les réirradiations des cancers des voies aérodigestives supérieures en termes de sélection de patients, et de techniques de radiothérapie. Les réirradiations tumeur en place et postopératoire sont abordées. Nous n'abordons ici que le cas des récidives de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures, mais non le cas spécifique des cancers indifférenciés du cavum et les types histologiques plus rares comme les adénocarcinomes, sarcomes, mélanomes ou lymphomes.

## Sélection des patients

La sélection des patients est un point crucial puisque la réirradiation des cancers des voies aérodigestives supérieures est associée à un risque de toxicité aiguë et tardive important, bien que les techniques de radiothérapie moderne semblent être associées à un moindre risque en comparaison aux séries historiques. Dans une étude récente de cohorte multicentrique publiée récemment par Ward et al. [8], reprenant les résultats de 412 patients pris en charge par réirradiation par RCMI, les taux de toxicité sévère et de toxicité fatale étaient de 19% et 1,2% respectivement, moins élevées comparativement aux séries historiques faisant état de taux de toxicité sévère de 28-49,5% et de toxicité fatale de 3,6-7,6% [9–12]. Dans cette étude, seuls les patients ayant reçu une réirradiation normofractionnée ou hyperfractionnée étaient inclus ; la radiothérapie initiale était une RCMI dans 27% des cas, une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans 46% et non précisée dans 27%. En comparaison, les taux de toxicité fatale pour les réirradiations de cancers du cavum ont été récemment rapportés dans une méta-analyse à 33% [13]. La réirradiation stéréotaxique des carcinomes épidermoïdes semble également être associée à des taux de toxicité faibles, en particulier lorsqu'elle est délivrée dans de petits volumes, en dehors du larynx et de l'hypopharynx (cf. paragraphe spécifique ci-après).

La sélection des patients est basée sur les caractéristiques tumorales (volume de la récurrence, caractère bien limité ou non, site de la récurrence, délai depuis la première irradiation, présomption de second primitif plus que récurrence, etc.), le pronostic ainsi que la capacité du patient estimée à tolérer la toxicité d'une réirradiation (Figure 1). Il n'existe pas à l'heure actuelle de critères précis objectifs pour la prise de décision de réirradier ou non un patient, chaque décision devant être prise au cas par cas. Les patients présentant une récurrence dans le volume irradié à haute dose moins de six mois après la première irradiation, présentent souvent des cancers qui sont considérés comme radiorésistants et ne sont de fait pas de bons candidats à une réirradiation. Une analyse attentive de la dosimétrie de la première irradiation devra être réalisée pour ne pas méconnaître une récurrence en bordure de champ qui résulterait plus d'une erreur initiale de délimitation.

Un des éléments pouvant contre-indiquer une réirradiation est la dose reçue par les organes à risque lors de la première irradiation, en particulier le cordon médullaire, le tronc cérébral ou le plexus brachial. L'évaluation des doses cumulées reste une problématique majeure que ce soit en termes de radiophysique (utilisation de recalages élastiques, prise en

compte des tissus opérés, etc.) mais aussi de radiobiologie (incertitudes sur les effets du fractionnement, délai de « récupération » des organes, etc.) [14,15].

Afin d'évaluer au mieux le pronostic du patient, l'étude de Ward et al. [8] a déterminé 3 classes RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) (Figure 1). La classe RPA I correspondait aux patients atteints d'une récurrence plus de 2 ans après la première irradiation, opérée (quelle que soit les marges de résection) ; la probabilité de survie globale de ces patients était à 2 ans de 61,9% (IC95% [intervalle de confiance à 95 %] :51,9-73,9%). La classe RPA II correspondait aux patients atteints d'une récurrence plus de 2 ans après la première irradiation, non opérée, ou une récurrence moins de 2 ans sans dysfonction d'organe (définie comme la dépendance à une sonde d'alimentation et/ou à une trachéostomie) ; la probabilité de survie globale de ces patients était à 2 ans de 40,0% (IC95% : 33,9-47,2%). La classe III correspondait aux patients atteints d'une récurrence moins de 2 ans après la première irradiation, avec une dysfonction d'organe ; la probabilité de survie globale de ces patients était à 2 ans de 16,8% (IC95% : 10,0-28,1%). On peut également noter que les récurrences à la fois locales et ganglionnaires ont un pronostic très défavorable, en particulier par rapport aux récurrences ganglionnaires isolées [16].

## Résultats de la réirradiation des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures

A ce jour, aucune étude randomisée n'a comparé les différents schémas de réirradiation pouvant être proposés. Plusieurs questions restent ouvertes comme le meilleur régime de radiothérapie (*split-course* contre radiothérapie continue ; normofractionnement contre hyperfractionnement vcontre hypofractionnement stéréotaxique) ou la valeur ajoutée d'un éventuel traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée, etc.) concomitant et lequel proposer.

### *Réirradiation fractionnée (hyper ou normofractionnée)*

*Tumeur en place.* L'essai de phase 2 du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 9610 [9] a inclus, de 1996 à 1999, 86 patients atteints d'un carcinome épidermoïde non opérable en territoire précédemment irradié. La radiothérapie était bifractionnée (1,5Gy par fraction, matin et soir) pour une dose totale de 60Gy, avec hydroxyurée et 5-fluoro-uracile en concomitance, et traitement une semaine sur deux (durée totale de traitement de sept semaines). Les taux de survie globale à 2 et 5 ans étaient respectivement de 15% et 4%. Le taux de toxicité de grade 4 était de 18% et le taux de décès iatrogénique de 8%. L'essai de phase 2 du RTOG 9911 [10] a inclus, de 2000 à 2003, 105 patients selon le même schéma de radiothérapie que le RTOG 9610 mais avec un schéma de chimiothérapie différent à base de cisplatine et paclitaxel. Le taux de survie globale semblait supérieur avec 26% à 2 ans. Le taux de toxicité de grade 3-4 à 2 ans était de 34% et le taux de décès iatrogénique de 8%. L'essai de phase 2 du GORTEC 2008-01 (*Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou*) [17] a inclus, de 2010 à 2014, 48 patients atteints d'un carcinome épidermoïde non opérable en territoire précédemment irradié. La radiothérapie était bi-fractionnée (1,2Gy par fraction, matin et soir) pour une dose totale de 66 Gy, avec cetuximab concomitant, et traitement sur 5,5 semaines sans pause. La médiane de survie était de 9 mois et le taux de survie à 2 ans de 22%. La taille tumorale de la récurrence de moins de 35 mm était est un facteur pronostique de survie. Deux patients sur les 28 dont le traitement était évaluable ont souffert d'une toxicité tardive de grade 4 (une muqueuse et une laryngée) et un patient est décédé d'une rupture carotidienne.

Le seul essai prospectif randomisé pour les patients non opérables a été réalisé par le GORTEC entre 1999 et 2005 et a été clos prématurément devant des difficultés d'inclusion. Cinquante-sept patients (sur 160 prévus initialement), non opérables, ont été randomisés entre méthotrexate hebdomadaire seul et six cycles de réirradiation (5x2Gy/cycle ; dose totale de

60Gy) avec hydroxyurée et 5-fluoro-uracile en concomitance, avec une période de pause de neuf jours entre chaque cycle. Le volume réirradié incluait le volume tumoral macroscopique (GTV) avec une marge jusqu'à 2cm et le premier relais ganglionnaire. Il y avait plus de cancers de stade T3-T4 dans le groupe réirradié (88% contre 60%). Quatre patients (13%) étaient en situation de réponse complète dans le groupe réirradié et aucun dans le groupe ayant reçu du méthotrexate, sans qu'il ne soit montré d'impact significatif sur la survie globale. Ce schéma de traitement, précédemment décrit par Vokes et al. [18] permet une meilleure tolérance aiguë du traitement, mais impose une durée totale de traitement de 11 semaines.

*Situation postopératoire.* Un essai randomisé de phase III du GORTEC-GETTEC (*Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête Et du Cou*) a testé l'hypothèse qu'une réirradiation postopératoire pouvait améliorer les résultats d'une chirurgie de rattrapage seule en cas de récurrence ou de second cancer en territoire irradié [12]. Il s'agit du seul essai randomisé publié sur ce sujet. Après une chirurgie macroscopiquement complète (R0 ou R1), 130 patients ont été randomisés entre une radiothérapie postopératoire avec chimiothérapie concomitante (60 Gy sur 11 semaines + hydroxyurée-5-fluoro-uracile, de type Vokes) et l'observation. Le volume cible correspondait au lit tumoral et au premier relais ganglionnaire. La marge autour du lit tumoral était au minimum de 1 cm et jusque 2 cm. Le schéma de réirradiation adjuvante était associé à un allongement de la survie sans rechute locorégionale ( $p < 0,001$ ), de la survie sans rechute ( $p = 0,01$ ) mais pas de la survie globale ( $p = 0,5$ ). Il y a eu cinq décès iatrogéniques dans le bras réirradiation adjuvante et aucun dans le bras observation.

Plusieurs études se sont intéressées aux patients atteints de cancer à plus haut risque de récurrence après une chirurgie de rattrapage, c'est-à-dire en présence de facteurs histologiques de mauvais pronostic : marges R1, engainements périnerveux, invasion lymphovasculaire ou effraction extracapsulaire. Des taux de survie relativement élevés chez ces patients avec une réirradiation adjuvante ont été rapportés [19,20]. Récemment, une revue de la littérature portant sur 16 études incluant 522 patients avec réirradiation adjuvante a rapporté de larges intervalles de taux de contrôle local (21% à 100%), de survie globale à 2 ans (24% à 81%) et de mucite et/ou dysphagie sévère (11% à 52%). Les auteurs concluaient que, même si l'interprétation des données était rendue très difficile du fait de l'hétérogénéité des patients et des traitements reçus, une réirradiation postopératoire par des techniques hautement conformationnelles possibles, à une dose de plus de 50Gy, devrait être envisagée pour les patients atteints de cancer à haut risque de récurrence, c'est à dire avec une marge R1 ou une



effraction extracapsulaire (à discuter au cas par cas pour les engainements périnerveux et invasion lymphovasculaire).

### *Apport de la RCMI dans les réirradiations fractionnées*

L'avènement de la RCMI s'est accompagné d'une utilisation de schémas de réirradiation plus proches de ceux utilisés en première intention, avec des doses totales le plus souvent d'environ 60Gy, avec des doses par séance de 1,8-2Gy, mais permettant possiblement d'éviter une pause dans le déroulement du traitement (qui certes permet une meilleure tolérance aigüe mais aussi la repopulation tumorale) [3,21]. L'expérience publiée de réirradiation avec modulation d'intensité fractionnée la plus importante est issue de la publication de Ward et al. [8] avec 412 patients. Quarante-sept pourcent des patients avaient été d'abord opérés. Trois-cent neuf patients (75%) ont eu un traitement systémique concomitant. Dans 47% des cas, il s'agissait d'une monothérapie à base de sels de platine, dans 30% une polythérapie avec sels de platine, dans 15% du cetuximab et dans 8% d'une autre chimiothérapie sans sels de platine. La dose médiane reçue de réirradiation était de 60 Gy. Vingt pourcent des patients ont été traités par irradiation hyperfractionnée et 80% normofractionnée. L'étalement n'était pas spécifié. Le taux de récurrence locorégional était de 39,9% pour les patients opérés et de 46,3% pour les patients non opérés. La médiane de survie globale était de 16,5 mois. En analyse multifactorielle, les facteurs associés à une survie plus élevée étaient : une récurrence au niveau du cavum/base du crâne, un meilleur état général, l'absence de dysfonction d'organe au moment de la réirradiation, une chirurgie et un intervalle plus long entre les deux irradiations. L'utilisation d'une chimiothérapie concomitante était retrouvée comme significativement associée à une meilleure probabilité de survie en analyse univariée mais pas en analyse multifactorielle.

### *Réirradiation stéréotaxique*

Deux études de phase II non randomisées ont rapporté les résultats d'une radiothérapie stéréotaxique avec cetuximab concomitant dans le cadre de récurrence ou de second cancer en territoire irradié, non opérables. La première étude de Lartigau et al. [22] a inclus 56 patients traités avec une dose de 36 Gy en six fractions sur deux semaines par Cyberknife™. Le taux de réponse tumorale à 3 mois était de 58% et la survie globale à 1 an de 48%. En termes de toxicité aigüe, il était retrouvé une mucite de grade  $\geq 3$  chez 4/56 patients et une dysphagie de grade  $\geq 3$  chez 3/56 patients. Il a été rapporté un décès tnatrogénique par hémorragie/dénutrition. La deuxième étude de phase 2 publiée par Vargo et al. [23] a inclus

48 patients traités par une dose de 40-44 Gy en 5 cinq fractions sur 1-2 semaines avec différents types d'accélérateurs (Cyberknife™, Trilogy™ ou Truebeam™). Le taux de survie sans progression à 1 an était de 33% et celui de survie globale de 40%. Trois patients sur 48 ont souffert d'au moins un type de toxicité aiguë de grade 3. Trois patients sur 48 patients ont souffert d'une toxicité tardive de grade 3 (une dysphagie et deux fistules aérodigestives) et 1/48 patient d'une rupture carotidienne de grade 4. Il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de résultats carcinologiques, de toxicité ou de faisabilité entre les différents types d'accélérateurs. La même équipe a rapporté de façon rétrospective ses résultats d'une cohorte de 291 patients réirradiés en conditions stéréotaxiques [24]. Ils ont montré que les patients traités pour une récurrence isolée ganglionnaire avaient le taux de toxicité le plus faible, alors que ceux avec une récurrence laryngée ou hypopharyngée avaient un risque de 50% de toxicité de grade  $\geq 3$ , significativement plus élevé que pour les autres sites (6 à 20%). Dans cette étude, une radiothérapie stéréotaxique de plus de 44Gy était associée indépendamment à une toxicité aiguë et tardive plus élevée alors qu'il n'était retrouvée aucune différence en fonction du type de machine (Cyberknife™, Trilogy™ ou Truebeam™). La même équipe avait déjà rapporté une incidence plus élevée de toxicité aiguë (mais pas tardive) si le volume tumoral était de plus de 25 cm<sup>3</sup> [25]. Les auteurs décrivaient que dans leur expérience, ils favorisaient initialement (à partir de 2002) les traitements par Cyberknife™, puis avec les avancées concernant l'imagerie embarquée de type tomographie conique et les techniques de traitement ils ont effectué une transition vers des traitements quasi exclusivement par accélérateurs linéaires avec l'arthérapie volumétrique modulée (VMAT) [24].

Concernant la radiothérapie postopératoire, une étude par Vargo et al.[26] a inclus résultats 28 patients atteints de cancer avec marge R1 ou effraction extra-capsulaire traité à la dose de 40 Gy en cinq fractions. Il n'a pas été observé de toxicité aiguë de grade  $\geq 3$ . En termes de toxicité tardive, il a été rapporté chez 8% des patients avec une toxicité de grade  $\geq 3$ , dont une infection de grade 4 et une hémorragie artérielle de grade 4 (médiane de suivi de 14 mois).

#### *Comparaison entre réirradiation stéréotaxique (SBRT) et RCMI fractionnée*

Récemment, Vargo et al. [27] ont publié une étude rétrospective multi-institutionnelle comparant l'utilisation de la RCMI fractionnée et la radiothérapie stéréotaxique pour les réirradiations des récurrences ou des seconds primitifs non opérables, avec une analyse des

données utilisant les classes RPA II et III de Ward et al. [8] précédemment décrites (les cancers de classe I étant des patients opérés). Quatre-cent quatorze patients étaient inclus, 217 pris en charge par RCMI fractionnée (de dose totale médiane de 60Gy) et 197 radiothérapie stéréotaxique (de dose totale médiane de 40Gy en cinq fractions). Pour les patients de la classe III RPA (n=61), aucune différence de survie globale ni de contrôle locorégional n'était mise en évidence entre RCMI fractionnée et radiothérapie stéréotaxique. Parmi l'ensemble des patients de la classe II RPA (n=353), la probabilité de survie globale était significativement meilleure avec la RCMI qu'avec la radiothérapie stéréotaxique (à 2 ans, d39,1% contre 18,6% ;  $p < 0,001$ ). En ne gardant que les patients de la classe II RPA traités avec une dose de S radiothérapie stéréotaxique  $\geq 35$ Gy pour des petits volumes de réirradiation de  $\leq 25\text{cm}^3$  ou de stade T1-T2 (n=142), aucune différence significative de survie globale n'était alors mise en évidence. Concernant la toxicité, pour les 414 patients rapportés, la toxicité aiguë de grade  $\geq 4$  était significativement plus fréquente après RCMI fractionnée qu'après radiothérapie stéréotaxique (5,1% contre 0,5%,  $p < 0,01$ ), sans qu'il soit retrouvé de différence en termes de toxicité tardive. Les auteurs concluaient que les deux approches de réirradiations (RCMI fractionnée ou radiothérapie stéréotaxique) avaient des profils de toxicité acceptable, inférieurs par rapport aux cohortes historiques. La radiothérapie stéréotaxique (avec une dose de  $\geq 35$ Gy) leur semblait une technique potentiellement appropriée (lorsque réalisée dans des équipes entraînées) pour les réirradiations de petits volumes ( $\leq 25\text{cm}^3$  ou stade T1-T2) et pour les patients de classe RPA III (si une réirradiation était décidée). La RCMI fractionnée, du fait d'un volume de traitement plus important, leur semblait plus appropriée pour des réirradiations de plus grand volume, à plus haut risque d'extension microscopique, au prix d'une toxicité plus importante.

#### *Autres techniques de réirradiation*

*Curiethérapie.* L'utilisation de la curiethérapie interstitielle seule ou en combinaison à une radiothérapie externe dans le cadre de réirradiation de cancers de la cavité buccale ou de l'oropharynx a montré des résultats qui semblaient comparables à ceux de la radiothérapie externe [28–36]. L'avènement de la RCMI et de la radiothérapie stéréotaxique a quelque peu fait décroître le nombre de réirradiations traitées en curiethérapie au fil du temps, mais cela reste une option validée pour des tumeurs accessibles, de petits volumes, quand elle est réalisée dans des centres avec une expertise élevée.

*Protonthérapie.* La protonthérapie, du fait de ses propriétés physiques particulières (en particulier le pic de dépôt d'énergie appelé pic de Bragg), permet d'espérer diminuer les doses délivrées dans les territoires déjà irradiés [2,7,37]. Une étude rétrospective multicentrique a rapporté les résultats de 92 patients (dont 57% avec des carcinomes épidermoïdes) réirradiés par protons. La dose médiane de réirradiation était de 60,6Gy RBE (dose relative biologique efficace). Le taux de rechute locorégionale à 12 mois était de 25,1% et la survie globale de 65,2%. Il n'y avait pas de différence significative entre les carcinomes épidermoïdes et les autres types histologiques. Les taux de toxicité aiguë de grade  $\geq 3$  était de moins de 10%. Le taux de toxicité tardive de grade 3 était de 8,5% et deux patients sont décédés d'une hémorragie imputable au traitement. Une seconde étude rétrospective a concerné 60 patients réirradiés entre 2011 et 2015, dont 25% avec une délivrance passive de la dose (*double scattering protontherapy*) et 75% avec une délivrance active (protonthérapie avec modulation d'intensité avec *pencil beam scanning (PBS)*). Soixante-treize pour cent des patients ont reçu une chimiothérapie concomitante. Le taux de contrôle locorégional à un an était de 68% et celui de survie globale de 84%. Le taux de toxicité aiguë de grade 3 était de 13 % et celui de toxicité tardive de grade 3 de 20%. Deux ostéoradionécroses sont apparues tardivement et un de ces deux patients qui ont souffert d'une ostéoradionécrose de l'os hyoïde est mort de cause inconnue dans les six mois après la réirradiation.

## Délinéation et doses de traitement

D'après les données de la littérature actuelle, il n'est pas possible d'établir de règles claires en termes de dose, fractionnement, délinéation ou marges tant les données sont hétérogènes. Dans un contexte clinique de réirradiation, il est essentiel de limiter au maximum l'exposition des tissus sains préalablement irradiés. Cela exige une définition du volume tumoral le plus précis possible en s'appuyant sur des imageries complémentaires de fusion telles que l'IRM et/ou l'imagerie TEP-scanographie [38,39]. Les principales études cliniques publiées utilisaient *a minima* une scanographie après injection pour la délinéation du GTV [40]. En situation postopératoire, l'analyse de l'imagerie et/ou du schéma préopératoire, des compte-rendus d'endoscopie, de chirurgie et d'anatomo-pathologie est essentielle.

L'hétérogénéité des pratiques a été rapporté récemment concernant la radiothérapie stéréotaxique par Karam et al [41]. Parmi 15 institutions internationales, neuf appliquaient une marge GTV vers le volume cible anatomoclinique (CTV) de 1 à 10 mm et 14 une marge du CTV vers le volume cible prévisionnel (PTV) de 1 à 5 mm. Les doses variaient de 15 à 22Gy en une séance à 30-50Gy en cinq-six fractions. La valeur de l'isodose de prescription varie également dans la littérature, ce qui peut avoir un impact majeur sur la dose délivrée dans le volume cible et les tissus sains environnants. Un rapport récent de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM), analysant les données de 300 patients issus de huit publications, a montré qu'une dose de 35 à 45Gy (en cinq fractions) était associée à une probabilité de contrôle tumoral et de survie plus élevés comparé à une dose de moins de 30Gy [40]. Ce rapport suggère de délivrer une dose équivalente à 40 à 50 Gy en cinq fractions dans les cas de ré-irradiations. L'utilisation d'un schéma de 36Gy en six fractions publié par Lartigau et al. [22] (sur l'isodose 85% dans cette étude) paraît également approprié.

Popovtzer et al. [42] ont évalué le site de récurrence locorégionale après réirradiation fractionnée exclusive conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité chez 66 patients. Le <PTV correspondait au GTV avec une marge géométrique de 5mm. Soixante-dix-sept pourcents des cancers ont récidivé, et pour 96% la récurrence se situait dans l'isodose 95%. En cas de RCMI fractionnée, il apparaît licite de proposer une marge de l'ordre de 5 mm autour du GTV pour obtenir le CTV, comme cela est finalement le cas en cas de première irradiation [43,44]. Concernant le traitement électif du cou, celui-ci n'est en général pas réalisé, hormis cas particulier. En effet, le risque de toxicité, notamment tardive, s'accroît considérablement avec le volume de la réirradiation [45,46].

## **Conclusion**

Les patients présentant une récurrence d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures ou un second primitif en territoire préalablement irradié représentent un véritable challenge thérapeutique. La place exacte de la réirradiation à la fois en post-opératoire ou tumeur en place reste à définir. Le pronostic reste défavorable et la toxicité d'une réirradiation importantes. L'utilisation de techniques modernes de radiothérapie comme la RCMI fractionnée ou la radiothérapie stéréotaxique, avec ou sans traitement systémique associé, semblent diminuer cette toxicité et sont donc les modalités de réirradiation de référence à ce jour. Plusieurs études récentes apportent quelques réponses quant à la place de ces différentes modalités en cas de réirradiation (Figure 1).

## Bibliographie

1. Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, Audry H, Pignon J-P, Meta-Analysis of Chemotherapy in Head, Neck Cancer Collaborative Group, et al. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2007;19:188–94.
2. Kinj R, Bénézery K, Florescu C, Gery B, Habrand JL, Thariat J. [Re-irradiation of head and neck cancers: Target volumes, technical evolutions and prospects]. *Cancer Radiother.* 2018;22:171–9.
3. Doyen J, Lam Cham Kee D, Krebs L, Guigay J, Dassonville O, Peyrade F, et al. [Reirradiation of head and neck cancers]. *Cancer Radiother.* 2017;21:521–6.
4. Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, et al. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;137:84–91.
5. Hamoir M, Schmitz S, Suarez C, Strojan P, Hutcheson KA, Rodrigo JP, et al. The Current Role of Salvage Surgery in Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers.* 2018;10.
6. Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally Recurrent, Previously Irradiated Head and Neck Cancer: Concurrent Re-Irradiation and Chemotherapy, or Chemotherapy Alone? *J Clin Oncol.* 2006;24:2653–8.
7. Ho JC, Phan J. Reirradiation of head and neck cancer using modern highly conformal techniques. *Head Neck.* 2018;40:2078–93.
8. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100:586–94.
9. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008;30:281–8.
10. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol.* 2007;25:4800–5.
11. Tortochaux J, Tao Y, Tournay E, Lapeyre M, Lesaunier F, Bardet E, et al. Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. *Radiother Oncol.* 2011;100:70–5.
12. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun R-J, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5518–23.

13. Leong YH, Soon YY, Lee KM, Wong LC, Tham IWK, Ho FCH. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis. *Head Neck*. 2018;40:622–31.
14. Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C, et al. [Reference bases of radiotherapy under stereotaxic conditions for bronchopulmonary, hepatic, prostatic, upper aero-digestive, cerebral and bone tumors or metastases]. *Cancer Radiother*. 2018;22:660–81.
15. Rigaud B, Simon A, Castelli J, Gobeli M, Ospina Arango J-D, Cazoulat G, et al. Evaluation of deformable image registration methods for dose monitoring in head and neck radiotherapy. *BioMed Res Int*. 2015;2015:726268.
16. Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival. *Head Neck*. 2010;32:139–47.
17. Saint-Ghislain M, Tao Y, Alfonsi M, Boisselier P, Garcia-Ramirez M, Tuchais C, et al. Hyperfractionated reirradiation with cetuximab for recurrent head and neck cancer: The GORTEC 2008-01 multicentric phase II study. *J Clin Oncol*. 2018;36:6034–6034.
18. Vokes EE, Stupp R, Haraf D, Moran W, Malone D, Wenig B, et al. Hydroxyurea with continuous infusion paclitaxel, 5-fluorouracil, and concomitant radiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *Semin Oncol*. 1995;22:47–52.
19. De Crevoisier R, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Janot F, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001;91:2071–6.
20. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, de Bree R, Doornaert P, Langendijk JA. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106:1536–47.
21. Margalit DN, Rawal B, Catalano PJ, Haddad RI, Goguen LA, Annino DJ, et al. Patterns of failure after reirradiation with intensity-modulated radiation therapy and the competing risk of out-of-field recurrences. *Oral Oncol*. 2016;61:19–26.
22. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, Graff P, Coche-Dequeant B, Benezery K, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2013;109:281–5.
23. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Davis KS, Duvvuri U, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:480–8.
24. Ling DC, Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Yau W-YW, et al. Risk of Severe Toxicity According to Site of Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy for Recurrent Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:973–80.
25. Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, Rwigema J-CM, Kalash R, Wegner RE, et al. Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously



irradiated head and neck cancers: implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck*. 2014;36:1349–55.

26. Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL, Duvvuri U, Johnson JT, Ohr J, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy±cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2014;124:1579–84.

27. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D, et al. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100:595–605.

28. Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, Chen YJ, Londrc A, Nixon V. Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:354–62.

29. Grimard L, Esche B, Lamothe A, Cygler J, Spaans J. Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies. *Head Neck*. 2006;28:888–95.

30. Levendag PC, Meeuwis CA, Visser AG. Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy. *Radiother Oncol*. 1992;23:6–15.

31. Hepel JT, Syed AMN, Puthawala A, Sharma A, Frankel P. Salvage high-dose-rate (HDR) brachytherapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:1444–50.

32. Peiffert D, Pernot M, Malissard L, Aletti P, Hoffstetter S, Kozminski P, et al. Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field: results in 73 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29:681–6.

33. Mazon JJ, Langlois D, Glaubiger D, Huart J, Martin M, Raynal M, et al. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13:957–62.

34. Langlois D, Hoffstetter S, Malissard L, Pernot M, Taghian A. Salvage irradiation of oropharynx and mobile tongue about 192 iridium brachytherapy in Centre Alexis Vautrin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14:849–53.

35. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B, American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1190–8.

36. Miroir J, Biau J, Saroul N, Moreira J-F, Russier M, Lapeyre M. Brachytherapy after salvage surgery in cases with large isolated cervical recurrence of squamous cell carcinoma in the previously irradiated neck. *Head Neck*. 2016;

37. Blanchard P, Gunn GB, Lin A, Foote RL, Lee NY, Frank SJ. Proton Therapy for Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol*. 2018;28:53–63.

38. Román A. A, Jodar C, Perez-Rozos A, Lupiañez-Perez Y, Medina JA, Gomez-Millan J. The role of stereotactic body radiotherapy in reirradiation of head and neck cancer recurrence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:194–201.

39. Wang K, Heron DE, Flickinger JC, Rwigema J-CM, Ferris RL, Kubicek GJ, et al. A retrospective, deformable registration analysis of the impact of PET-CT planning on patterns of failure in stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Head Neck Oncol.* 2012;4:12.
40. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, Caudell J, Clump DA, Yorke E, et al. Head and Neck Tumor Control Probability: Radiation Dose-Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;
41. Karam I, Yao M, Heron DE, Poon I, Koyfman SA, Yom SS, et al. Survey of current practices from the International Stereotactic Body Radiotherapy Consortium (ISBRTC) for head and neck cancers. *Future Oncol.* 2017;13:603–13.
42. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, Teknos TN, Moyer JS, Prince ME, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1342–7.
43. Grégoire V, Evans M, Le Q-T, 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.* 2018;126:3–24.
44. Grégoire V, Grau C, Lapeyre M, Maingon P. Target volume selection and delineation (T and N) for primary radiation treatment of oral cavity, oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2018;87:131–7.
45. Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:1211–9.
46. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, Zakem SJ, Awan MJ, Dunlap NE, et al. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100:606–17.

## Légende des figures

**Figure 1.** Proposition d'arbre décisionnel pour la sélection des patients et la technique de traitement pour la réirradiation des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. Adapté d'après les classes RPA de Ward et al. [8].

\* Les facteurs à prendre en compte sont : les caractéristiques tumorales (volume de la récurrence, caractère bien limité ou non, site de la récurrence, délai depuis la première irradiation [ $< 6$  mois], présomption de second primitif plus que récurrence...), le pronostic du patient et sa capacité estimée à tolérer une réirradiation.

\*\* dépendance à une sonde d'alimentation et/ou à une trachéostomie

$\Delta$  à discuter au cas par cas pour les autres facteurs de haut risque de récurrence (engainements périnerveux, invasion lymphovasculaire...)

Abbréviations : RPA = *Recursive Partitioning Analysis* ; RCMI = radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; R1 = marge positive R1 ; N+R+ = ganglion positif avec effraction extra-capsulaire

$\diamond$  doses proposées : 40Gy en 5 fractions ou 36Gy en 6 fractions +/- cetuximab concomittant

$\circ$  doses proposées : 60-66Gy, 2Gy/séance, 5 séances par semaine sans pause si possible +/- traitement systémique concomittant au cas par cas.

**Figure 1.** Proposal for patient selection and treatment technique for the reirradiation of head and neck squamous cell carcinoma. Adapted from the RPA classes of Ward et al. [8].

\* Factors to consider include: tumor characteristics (volume, extent, time interval [ $< 6$  months], recurrence or second primary...), patient prognosis and estimated tolerance to a reirradiation. Patients with tumor recurrence  $< 6$  months after the first course of radiation are generally contra-indicated for reirradiation.

\*\* feeding tube or tracheostomy dependence

$\Delta$  On case by case for other high risk features (perineural invasion, lympho-vascular invasion...)

$\diamond$  suggested doses : 40Gy in 5 fractions or 36Gy in 6 fractions +/- concurrent cetuximab

$\circ$  suggested doses : 60-66Gy, 2Gy/fraction, 5 fractions a week, in 6 weeks if possible +/- concurrent systemic therapy on case by case.

Abbreviations : RPA = *Recursive Partitioning Analysis* ; RCMI = intensity modulated radiation therapy ; R1 = positive R1 margin ; N+R+ = positive lymph node with extra-capsular extension

Evaluation pour traitement de rattrapage: est-ce que la maladie, les comorbidités ou les traitements antérieurs excluent un traitement à visée curative (chirurgie et/ou réirradiation)?\*

Oui

Non

- Traitement systémique  
- Soins de support

Intervalle depuis la première irradiation

> 2 ans

≤ 2 ans

Chirurgie

Dysfonction d'organe\*\*

Oui

Non

Non

Oui

Classe RPA I  
SG à 2 ans: 62%

Classe RPA II  
SG à 2 ans: 40%

Classe RPA III  
SG à 2 ans: 17%

- RCMI fractionnée<sup>o</sup>  
si R1 ou N+R+<sup>Δ</sup>

Post-opératoire

Tumeur en place

- SBRT<sup>o</sup> selon volume et localisation  
- Option: RCMI fractionnée<sup>o</sup>

- RCMI fractionnée<sup>o</sup>  
si R1 ou N+R+<sup>Δ</sup>

≤ 25 cm<sup>3</sup> ou T1-T2

Oui

Non

- RCMI fractionnée<sup>o</sup>  
ou  
- SBRT<sup>o</sup> selon localisation

- RCMI fractionnée<sup>o</sup>  
- Option: SBRT<sup>o</sup> selon localisation