



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Mise au point

## Ré-irradiations des cancers de la tête et du cou : état du concept et voies de développement



### *Reirradiations of head and neck cancers: State of the concept and ways of development*

B. Soltys<sup>a</sup>, N. Wiazzane<sup>a</sup>, C. Mirjolet<sup>a</sup>, C. Dalban<sup>b</sup>, A.A. Serre<sup>a</sup>, S. Zanetta<sup>c</sup>,  
 S. Thiebaut<sup>d</sup>, G. Créhange<sup>a</sup>, P. Maingon<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

<sup>b</sup> Département de statistique médicale, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

<sup>c</sup> Département d'oncologie médicale, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

<sup>d</sup> Département de chirurgie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 8 juillet 2013

Accepté le 12 juillet 2013

Mots clés :

Ré-irradiations

Cancers tête et cou

Revue de la littérature

Keywords:

Reirradiation

Head and neck cancer

Literature survey

#### RÉSUMÉ

La prise en charge des récurrences ou deuxième cancer en zone irradiée des voies aérodigestives supérieures est dominée par la multidisciplinarité et bénéficie de traitements de recours. Peu de patients sont éligibles à une chirurgie de sauvetage, si bien que la radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie occupe une place primordiale dans ces indications. Cette revue de la littérature s'attache à décrire les axes récents de développement dans ce domaine visant à améliorer le taux de contrôle tumoral en maintenant un gain sur la protection des organes sains. La radiothérapie connaît actuellement des avancées techniques majeures concernant aussi bien l'irradiation externe (dose, fractionnement, radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, stéréotaxie) que la curiethérapie. En dehors des études dédiées, l'hétérogénéité des groupes incite à la prudence, mais les résultats confirment la faisabilité de ces ré-irradiations avec des taux de contrôle local-régional et de toxicité acceptables.

© 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

The treatment of local recurrence or second primary developed in irradiated area in the field of head and neck carcinoma, should be planned and organized through multidisciplinary discussions. The outcome of such a clinical situations benefits from second line and advanced technology treatments. Only a few patients are amenable to salvage surgery, hence radiation therapy, combined or not with chemotherapy, takes a major role in these indications. This overview of the literature describes recent development in this field, aiming to improve local control while the sparing of organ at risk remains an important goal. Radiation therapy is currently implementing major new technologies set to improve external beam irradiation with new concepts on dose, fractionation, intensity modulated radiation therapy and stereotactic approach – as well as in brachytherapy. Apart from dedicated studies, the great heterogeneity of the treated patients should be underlined and taken into consideration. However, current data confirm the feasibility of reirradiation with acceptable local control and toxicity.

© 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

À l'échelle mondiale, les cancers des voies aérodigestives supérieures, qui regroupent ceux de la lèvre, de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, se placent au sixième rang, soit près de 6% des tumeurs solides avec 650 000 nouveaux cas diagnostiqués et

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [mchipiloff@cgfl.fr](mailto:mchipiloff@cgfl.fr) (P. Maingon).

350 000 décès par an [1]. En France, ils se situent au cinquième rang des cancers les plus fréquents avec 16 000 nouveaux cas estimés, dont plus de 80 % chez les hommes, et constituent la septième cause de mortalité chez l'homme et la 18<sup>e</sup> chez la femme. Les principaux facteurs de risque en sont le tabac et l'alcool, dont l'action est synergique, mais aussi le mauvais état buccodentaire. Ces facteurs viennent expliquer les maladies associées dont est atteinte cette population, à évaluer et prendre en considération dans des indications thérapeutiques lourdes fonctionnellement [2]. Il est fréquemment discuté l'impact de la cancérogenèse induite par les papillomavirus humain (HPV). Si le statut « HPV positif » est reconnu comme un facteur pronostique favorable, il ne guide pas encore les modalités thérapeutiques initiales ou de seconde ligne [3].

Les récurrences locorégionales après prise en charge initiale sont fréquentes, observées dans 30 à 50 % des cas, faisant discuter différents facteurs pronostiques comme l'existence de territoires hypoxiques et une radiorésistance intrinsèque ou acquise, pour expliquer les échecs après irradiation externe [4]. Le traitement chirurgical reste celui de référence en cas de faible volume tumoral [2,5] dans des territoires favorables, comme la cavité buccale, mais peu de patients sont éligibles à cette technique. La chimiothérapie ne permet pas d'obtenir le contrôle local à long terme et est donc proposée à visée palliative avec une durée médiane de survie réduite à six à huit mois.

Ainsi, pour une population très sélectionnée atteinte une seconde localisation tumorale des voies aérodigestives supérieures locorégionale non métastatique, une prise en charge agressive à visée curative par ré-irradiation, associée ou non à une chimiothérapie concomitante, peut être proposée.

Il convient de distinguer différentes situations cliniques : la récurrence en territoire irradié du cancer primitif préalablement traité, la seconde localisation dans un site anatomique différent de la tumeur princeps et l'indication de traitement complémentaire après chirurgie de rattrapage.

## 2. Historique

En 1989, une étude de phase I-II menée par Vokes et al., portant sur un schéma d'irradiation des cancers des voies aérodigestives supérieures inopérables, primitifs ou récidivants a été publiée [6]. La chimiothérapie associait hydroxyurée et 5-fluoro-uracile, drogues ayant une activité synergique et toutes deux radio-sensibilisantes. Le 5-fluoro-uracile était délivré en perfusion continue à la dose de 800 mg/m<sup>2</sup> par jour alors qu'une escalade de dose de l'hydroxyurée a été appliquée de 500 mg à 3000 mg par jour par voie orale. La radiothérapie était délivrée selon un schéma monofractionné (1,8 à 2 Gy par jour), par photons de quatre ou six MV, cinq jours consécutifs, pour une période de repos de neuf jours. En cas de ré-irradiation, les doses prescrites variaient de 40 à 60 Gy pour une dose maximale cumulée à la moelle épinière de moins de 50 Gy et une dose maximale cumulée aux tissus mous de moins de 110 Gy. Les dossiers de 15 patients atteints de récurrence locale étaient analysables, six étaient en situation de réponse complète, huit une réponse partielle. Les auteurs recommandaient une dose d'hydroxyurée de 2000 mg par jour, permettant de délivrer le traitement avec une toxicité hématologique acceptable [6].

De multiples schémas ont ensuite été étudiés selon le statut d'opérabilité ou non, la réflexion portant sur les modalités d'irradiation (bidimensionnelle, conformationnelle tridimensionnelle, bifractionnée, etc.), mais également sur les drogues de chimiothérapie concomitante (hydroxyurée, 5-fluoro-uracile, gemcitabine, paclitaxel, etc.).

## 3. Chimiothérapie concomitante

Dans le cadre des ré-irradiations, peu d'associations ont été testées. Les sels de platine, l'hydroxyurée et le 5-fluoro-uracile ont été les drogues les plus fréquemment utilisées. On retiendra parmi les schémas les plus récemment introduits, une étude de faisabilité par Kharofa et al., qui ont mis en évidence la faisabilité d'une ré-irradiation en schéma continu associé à une chimiothérapie de type carboplatine-paclitaxel [7]. L'étude portait sur 38 patients, une toxicité aiguë de type neutropénie de grade 2 (5%), de grade 3 (15%) et de thrombopénie de grade 1-2 (8%) a été observée. Six patients ont souffert d'une toxicité tardive significative telle que des fistules trachéo-œsophagiennes, pharyngocutanées, une ostéoradionécrose et une rupture de l'artère linguale. Le mode conformationnel de l'irradiation était associé à une augmentation significative de la toxicité tardive par comparaison à celle observée chez les patients irradiés avec modulation d'intensité ( $p < 0,005$ ). Le profil de toxicité de cette association a été considéré comme acceptable en offrant des possibilités curatives à des patients sélectionnés (probabilités de survie globale à trois ans et cinq ans respectivement de 31 et 20%).

Une étude de faisabilité de ré-irradiation associée une thérapie ciblée de type cetuximab a été réalisée chez des patients en situation de récurrence inopérable [8]. Dix huit patients ont bénéficié d'une ré-irradiation conformationnelle continue de dose médiane de 50,4 Gy associée au cetuximab. La toxicité aiguë était dominée par un rash acnéiforme de grade 3, chez cinq patients (28%). La toxicité tardive correspondait à un trismus de grade 3 pour cinq patients et une xérostomie de grade 3 pour un patient. Cette étude suggère la faisabilité d'une ré-irradiation associée au cetuximab mais avec une dose totale devant être considérée comme non curative.

## 4. Modification du fractionnement

Le bifractionnement dans les indications de ré-irradiation des cancers des voies aérodigestives supérieures a été introduit dans une étude de phase I publiée en 2005 par l'équipe de Milano et al. [9]. Vingt-neuf patients atteints de récurrence ou de seconds cancers en zone irradiée ont bénéficié d'une ré-irradiation bifractionnée délivrant 1,5 Gy deux fois par jour, une semaine sur deux, comme décrit par Vokes et al. [6], en association avec une chimiothérapie par gemcitabine, paclitaxel et 5-fluoro-uracile. Douze patients avaient bénéficié d'une résection chirurgicale préalable. La probabilité de survie à cinq ans était de 34,5%, celle de contrôle locorégional de 54,5%. La toxicité tardive, analysée chez 14 patients, était majeure (de grades 4-5) pour trois d'entre-eux, de grades 2-3 pour huit [9].

## 5. Apport des nouvelles techniques en radiothérapie

### 5.1. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

Dans le cadre des ré-irradiations, de récurrence tumorale ou de seconde localisation en territoires traités, les données publiées sont peu nombreuses. La RCMI permet pourtant d'optimiser l'épargne des tissus sains et dans cette indication de considérer les volumes déjà irradiés comme des contraintes utiles dans la planification inverse [10]. Illustrant les résultats acquis avec des techniques bidimensionnelles ou conformationnelles tridimensionnelles, Dawson et al. ont rapporté une série de 40 patients traités entre 1983 et 1999, dont 14 avaient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. La dose médiane était de 60 Gy pour une dose médiane cumulée de 121 Gy. Bien qu'un gain de survie ait été mis en évidence avec une durée

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2117139>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2117139>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)