



HAL
open science

Évaluation de l'impact thérapeutique de la réalisation systématique de la TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures

Jean-Christophe Leclère

► To cite this version:

Jean-Christophe Leclère. Évaluation de l'impact thérapeutique de la réalisation systématique de la TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02293709

HAL Id: dumas-02293709

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02293709>

Submitted on 11 Feb 2020

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 - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE
Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

Année 2019

N°

THÈSE DE
DOCTORAT en MEDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

Mr Jean-Christophe LECLÈRE
Né le 16 décembre 1988 à Angers (49)

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 2019

Titre de la thèse :

**ÉVALUATION DE L'IMPACT THÉRAPEUTIQUE DE LA
RÉALISATION SYSTÉMATIQUE DE LA TEP-TDM AU 18-FDG
DANS LE BILAN INITIAL DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DES
VOIES AÉRO DIGESTIVES SUPÉRIEURES.**

Président Mr le Professeur Rémi MARIANOWSKI

Membres du Jury
Mr le Professeur Jean ROUSSET
Mr le Docteur Ronan ABGRAL
Mr le Docteur Olivier DELCROIX
Mme le Docteur Coralie CLODIC
Mr le Docteur Gérald VALETTE



UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

Doyens honoraires

FLOCH Hervé
LE MENN Gabriel (†)
SENECAIL Bernard
BOLES Jean-Michel
BIZAIS Yves (†)
DE BRAEKELEER Marc (†)

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

BOLES Jean-Michel	Réanimation
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation
-------------------	-----------------------------

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERTHOU Christian	Hématologie
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
SARAUX Alain	Rhumatologie
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BEN SALEM Douraid	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNEC Divi	Rhumatologie
COUTURAUD Francis	Pneumologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
L'HER Erwan	Réanimation
LE GAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
LIPPERT Éric	Hématologie
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie

Remerciements

Aux membres du jury,

À Monsieur le Professeur Rémi Marianowski,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, que ce travail soit une partie de l'expression de mon profond respect et de ma gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, votre patience, votre bienveillance et votre soutien.

À Monsieur le Professeur Jean Rousset,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, vos compétences en cancérologie ORL font de vous un juge important de ce travail.

À Monsieur le futur Professeur Ronan Abgral,

Merci d'avoir co-dirigé ce travail, pour ta disponibilité, ton expertise, ta rigueur, et tes nombreuses remarques constructives. J'espère que l'on continuera à travailler ensemble, cela a toujours été un plaisir.

À Monsieur le Docteur Gérald Valette,

Merci d'avoir dirigé ce travail, débuté il y a 4 ans. Merci pour ton enseignement et ton expertise en cancérologie ORL, sans oublier tes connaissances en communication et en négociation qui me sont utiles au quotidien.

À Monsieur le Docteur Olivier Delcroix,

Merci pour ton aide indispensable de recueil et d'analyse, merci pour ton implication et pour tes conseils avisés.

À Madame la Docteur Coralie Clodic,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour ta sympathie, tes compétences et ta disponibilité.

À l'équipe d'ORL de Brest,

À Gaël merci pour ton pragmatisme, ton expérience en cancérologie, tes conseils, ton soutien et ta rigueur... thyroïdienne.

À Emmanuel, merci pour ton perfectionnisme, ton implication, ta disponibilité, ton ouverture d'esprit et ton humour, c'est toujours un plaisir.

À Yves Gauvin merci de m'avoir éclairé sur les secrets de la prononciation des mots et de leurs jeux.

Aux anciennes CCA, Leslie pour ta disponibilité, ton efficacité et ta sympathie, et Candice pour ton expertise et ta pédagogie.

À Yves Gobel merci pour tout ce que tu m'as appris, nos discussions, ta sympathie, j'aurais aimé continuer à apprendre avec toi, j'espère que nos chemins se recroiseront.

À Elsa, pour tout ce que tu m'as apporté, ton assiduité, ta gentillesse et ta bienveillance.

À Laurie, pour ton pragmatisme, ton efficacité, et ton amitié, sans oublier ton humour décapant. J'ai eu la chance de commencer à travailler avec toi, et j'espère vraiment pouvoir continuer.

À Emilie, pour ta ténacité, ta curiosité et ta sympathie, tu m'as appris que les boulets pouvaient être légers ; j'espère que l'on continuera à se croiser !

À Camille, pour ton efficacité, ton pragmatisme, ton humour et ta gentillesse, à tous ces bons moments passés en DESC de cancéro ; n'oublie pas de revenir !

À Romain M, pour ta sympathie et ton accent ensoleillé, j'espère qu'il égayera à nouveau des soirées vidéoludicoculinaires presque diététiques.

À Clémence pour ta gentillesse et ta disponibilité, j'espère que tu t'épanouiras pleinement à Paris, et que tu continueras à venir nous voir régulièrement !

À Laura, ma co angevine, pour ta gentillesse, ton efficacité, ta curiosité, j'espère que l'on pourra continuer à travailler ensemble, Boulch !

À Julien P. pour ton implication, ta bonne humeur, et bien sûr tes talents de cireur inégalables.

À Charlotte, pour ta sympathie, et ton presque humour belge.

À Julien Q, pour ton efficacité, Sonia, pour ta motivation, à petit JC, à Camille et Clémentine qui apprennent vite, merci pour votre sympathie.

À tous les membres de l'équipe du service, IDE (Rozenn, Maryvonne, Laetitia, Clothilde, Sandrine, Florence, Patricia, Elodie, Vanessa, Chloé...) secrétaires (Nadine, Carole, Mélanie, Marie Laure, Céline, Tiphaine, Elodie, ..), et IBODE (Catherine, Brigitte, Jacques, Cathy, Hélène, Isabelle, Valérie,...)

À l'équipe de chirurgie pédiatrique de Brest, notamment Matthias et Romain P., pour votre accueil chaleureux, votre patience et surtout votre humour. Marc, Rémi et Aude merci de m'avoir aidé, et pour ce super semestre de début d'internat où j'ai eu la chance de vous avoir comme co internes, tant de bons souvenirs !

À l'équipe d'ORL de Morlaix, et particulièrement Matthieu et Laure, merci pour votre accueil et d'avoir pris le temps de m'apprendre autant de choses, je pense que je ne pouvais pas espérer mieux. Merci également aux secrétaires et infirmières de consultation pour leur accueil et leurs conseils. A Myriam, Aline, Tiphaine, pour votre gentillesse, et à Pauline, tu resteras la meilleure des urgences de Morlaix et pas qu'en ventriglisse

À l'équipe de chirurgie plastique de Brest, Pr Hu, Charlotte, Audrey, Alexandra, Nathalie et Vincianne, Josse et Carole pour votre accueil et votre sympathie tout au long du semestre. A Anne-Sophie, pour ton amitié et ta nostalgie que je commence à partager ! A Pierre pour ta gentillesse.

À l'équipe de radiothérapie de Brest, notamment Osman, Alice, François, Claire, Clémence, Marie-Laurence, Anne-Cécile, Juliette, ... merci pour votre accueil et votre sympathie, et à Luc, pour ton aide, ton amitié, ton inventivité et ton courage ; sans vous mon semestre de radiothérapie n'aurait pas eu la même saveur.

A Matthieu, j'aurais aimé pouvoir travailler avec toi.

À l'équipe d'ORL de Nouméa, particulièrement à Jean François, pour ton expertise en ORL, ton ouverture d'esprit, et tes projets remarquables, à Jean Charles pour ta rigueur, ta pédagogie avec TC sans PC et ta lapinophilie et Patrick pour avoir accepté ma venue. Merci aux infirmières (Marine, Alizée, Laure, Tiphaine, Maïté, Grazy, Katia, Isa, Cécilia, Viviane,...), et aux secrétaires (Krikri, Valérie) pour votre accueil chaleureux, votre sympathie, et votre attention. J'espère pouvoir retourner vous voir bientôt.

À Flavien et Romain mes presque co internes tellement ils ont été sympathiques et disponibles pour les avis et examens, j'espère pouvoir travailler avec vous pendant encore longtemps.

À mes amis

À Yohann, Camille, et Clément les voyageurs et musiciens téméraires et Corio le meilleur chasseur gros calibre de crabe bordelais, qui m'accompagnent depuis le collège/lycée,

À mes co externes, Romain le joyeux luron de SOS, Baptiste le courageux qui soigne parfois calmement la maladie du boulot, Marie la persévérante épanouie et Edgar le spontané, Adèle la joyeuse princesse morphée et Vincent, Bayou et Laureen, Louise et Baudouin !

Aux brestois qui ont fait pression (presque sans bière) pour qu'on les rejoigne pour l'internat : Annaelle et Guillaume, Marie et Mattieu, et Maud et Jérôme, merci pour votre accueil, toutes les soirées passées ensemble, et votre amitié.

À ma famille

À Sylvie, Bruno, Robert, Odette, Anaïs et Antoine, merci pour votre accueil dans votre famille, votre gentillesse et votre générosité depuis toutes ces années.

À Marie, Sébastien, Antoine et Cécile, merci pour votre soutien, votre reconnaissance, et votre accueil, bien que lavallois, toujours aussi agréable !

À Jean-Raphaël et Lucy, Elise et Jean Michel, pour tous ces joyeux moments en famille passés et à venir, et ce lien de fraternité qui nous unit. Je suis très fier de vous.

À mes parents, pour leur amour, la qualité de leur éducation, et leur soutien au quotidien, c'est grâce à vous que j'ai pu en arriver là.

À mon Amatchi et mon Atitto, vous serez toujours des modèles, pour toutes les valeurs que vous incarnez, alliant l'intelligence et le cœur. J'espère que je serai à la hauteur de ce que vous m'avez transmis. Je ne vous oublierai jamais.

Enfin, à Ludivine, qui est devenue ma femme, après toutes ces années d'externat et d'internat. Merci pour ton amour, ta gentillesse, ton écoute et ta bonne humeur au quotidien. L'attention que tu portes aux autres, et surtout à ceux que tu aimes, n'a pas d'égal. J'ai la chance d'en être le premier concerné.

TABLE DES MATIÈRES

I. ÉTAT DE L'ART.....	11
I.1 Rappels anatomiques	11
I.1.1 Aires ganglionnaires.....	11
I.1.2 Cavité orale	12
I.1.3 Oropharynx	12
I.1.4 Larynx	13
I.1.5 Hypopharynx.....	14
I.2 Epidémiologie	14
I.2.1 Facteurs de risques	14
I.2.2 Incidence – Géographie.....	15
I.2.3 Mortalité et stade initial	17
I.3 Bilan initial	18
I.3.1 Histologie.....	18
I.3.2 Classification TNM et stade AJCC	18
I.3.3 Bilan d'extension	18
I.3.4 Bilan général.....	22
I.4 Généralités sur la prise en charge thérapeutique	22
I.4.1 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	22
I.4.2 Traitement curatif.....	22
I.4.3 Traitement palliatif	23
II. ARTICLE.....	Erreur ! Signet non défini.
II.1 INTRODUCTION	25
II.2 MATERIAL AND METHODS	25
II.2.1 Population	25
II.2.2 PET/CT imaging	25
II.2.3 Staging assessment.....	26
II.2.4 Therapeutic impact.....	26
II.2.5 Survival analysis	27

II.2.6 Statistics	27
II.3 RESULTS	27
II.3.1 Population	27
II.3.2 Follow-up.....	28
II.3.3 Therapeutic impact.....	29
II.3.4 Impact on survival.....	31
II.4 DISCUSSION	33
II.5 APPENDIX.....	35
II.6 BIBLIOGRAPHY	36
III. ÉTUDE.....	38
III.1 Introduction.....	39
III.2. Matériels et méthodes	39
III.2.1 Population	39
III.2.2 Examens d'imagerie et TEP-TDM au 18-FDG	40
III.2.3. Stades tumoraux, TNM conventionnel et après TEP-TDM au 18-FDG	40
III.2.5. Analyse statistique.....	41
III.3 Résultats	42
III.3.1. Population étudiée	42
III.3.2. Survie	44
III.3.3. Stades précoces I et II.....	47
III.3.4. Stades évolués III et IV.....	49
III.4. Discussion	51
III.5 Annexes	54
III.6. Bibliographie.....	56

I. ÉTAT DE L'ART

I.1 Rappels anatomiques

L'étude que nous avons réalisée s'intéresse aux carcinomes épidermoïdes situés au niveau des voies aéro-digestives supérieures. Quatre régions anatomiques principales ont été utilisées afin de préciser la localisation la tumeur primitive : la cavité orale, l'oropharynx, le larynx et l'hypopharynx (Figure 1). Elles comportent des caractéristiques différentes, notamment en termes de drainage lymphatique, qui constitue la voie principale de dissémination cancéreuse.

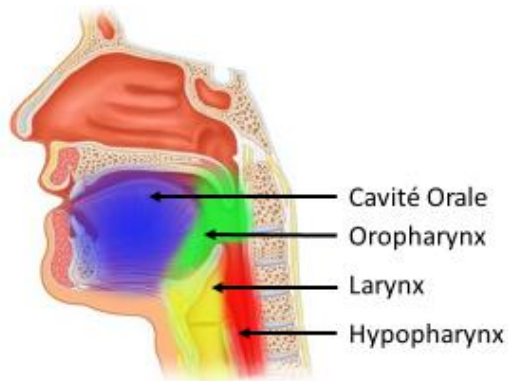


Figure 1 Schéma sagittal médial de la région cervico-faciale représentant les quatre régions anatomiques, avec en bleu la cavité orale, en vert l'oropharynx, en jaune le larynx et en rouge l'hypopharynx.

I.1.1 Aires ganglionnaires

La classification utilisée est constituée de six aires ganglionnaires, d'après l'American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery) (Figure 2). La connaissance de l'anatomie de ces aires est importante pour la compréhension des caractéristiques de drainages des quatre régions des voies aéro-digestives supérieures. La découverte de l'atteinte cancéreuse d'une des aires ganglionnaires dans le bilan initial est majeure car elle peut modifier le geste chirurgical ou le volume cible de radiothérapie. L'aire I, médiale, inclut les groupes sous mental (IA) et sous mandibulaire (IB). L'aire II contient les adénopathies sous digastriques (IIA) et la partie supérieure des adénopathies spinales (IIB). L'aire III est située à la partie inférieure de l'aire II, à partir du bord supérieur du cartilage thyroïde, et sus-omo-hyoïdienne. L'aire IV est sous-omo-hyoïdienne. L'aire V correspond aux adénopathies spinales inférieures, en arrière du muscle sterno-cléido-mastoïdien. L'aire VI est constitué des adénopathies pré-laryngées.

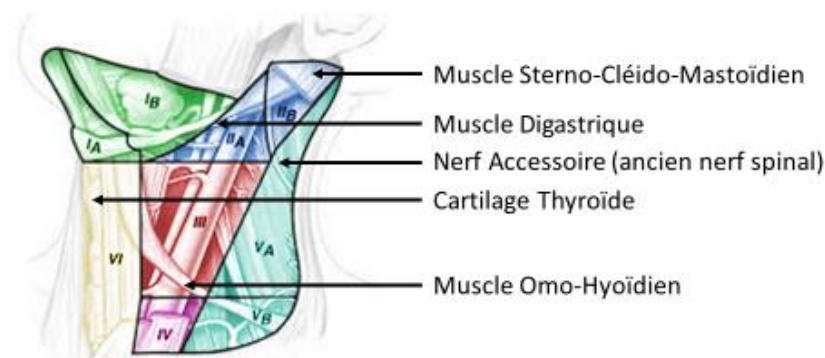


Figure 2 Représentation schématique des six aires ganglionnaires cervicales, avec les différents repères anatomiques, vue latérale gauche.

I.1.2 Cavité orale

La cavité orale joue un rôle important pour la gustation, la phonation, la mastication et la déglutition (Figure 3).

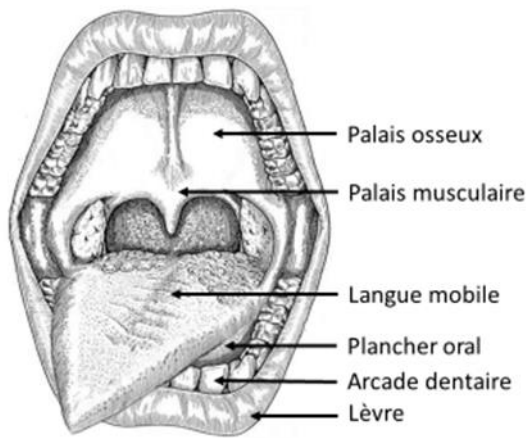


Figure 3 Vue antérieure de la cavité orale. Modifié d'après les Cahiers d'anatomie O.R.L., F. Legent.

Elle est limitée en avant par les lèvres, et latéralement par les joues. La partie supérieure est limitée par le palais, osseux en avant et musculaire en arrière. On retrouve à la partie inférieure le plancher oral. Elle contient la langue mobile, séparée de la base de langue par le « V » lingual, la mandibule avec les arcades dentaires et le plancher oral.

Le drainage lymphatique de la langue mobile est réalisé dans les aires I puis II ; le plancher oral se draine dans l'aire I.

I.1.3 Oropharynx

L'oropharynx constitue le carrefour aéro-digestif, il joue un rôle dans la déglutition, la respiration et la phonation (Figure 4).

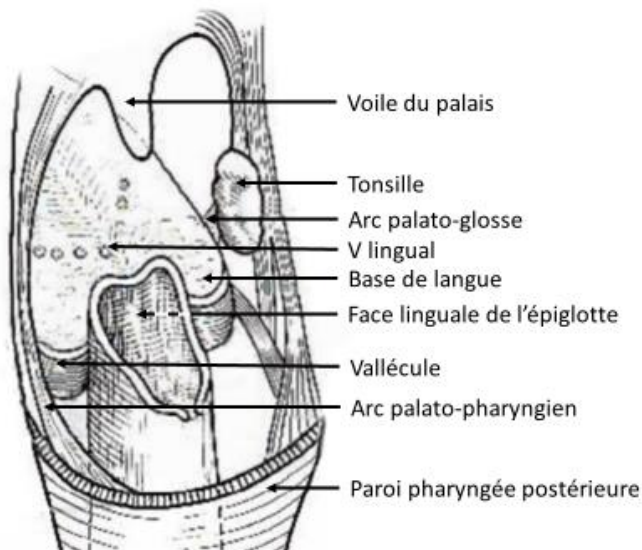


Figure 4 Vue schématique de la région oropharyngée, après suppression de la partie supérieure de la paroi pharyngée postérieure (vue de trois quart arrière gauche). Modifié d'après les Cahiers d'anatomie O.R.L., F. Legent.

Il est constitué en avant par la base de langue, limitée par le « V » lingual, en haut et en avant par le voile du palais (luette), en haut et en arrière il communique avec le rhinopharynx. On retrouve en arrière la paroi pharyngée postérieure, en bas la face linguale de l'épiglotte et ses vallécules, et latéralement les arcs palato-glosses en avant, les tonsilles et les arcs palato-pharyngiens en arrière.

Le drainage lymphatique de l'oropharynx se fait principalement dans l'aire II latéralement, et par les nœuds lymphatiques rétropharyngés pour la paroi pharyngée postérieure.

1.1.4 Larynx

Les rôles principaux du larynx concernent la respiration, la phonation, et la déglutition (Figure 5). Il constitue la première partie des voies respiratoires. Il fait suite au carrefour oropharyngé en haut, en s'ouvrant dans la partie supérieure de l'hypopharynx. En bas, il est en continuité avec la trachée, qui débute en regard du bord inférieur de la sixième vertèbre cervicale.

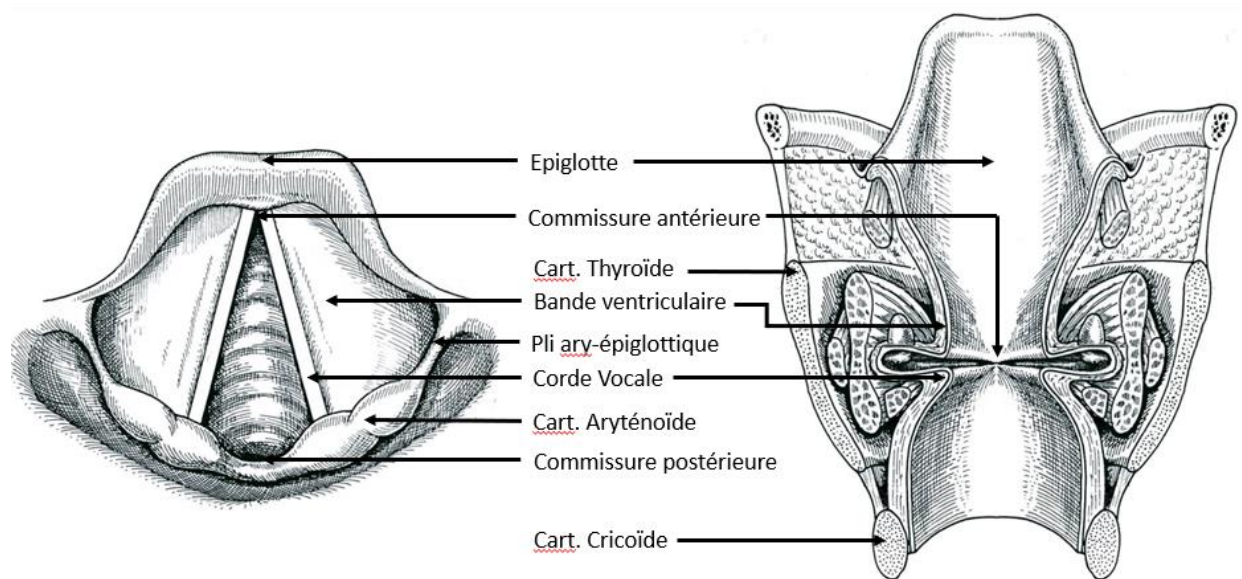


Figure 5 Vue endoscopique du larynx (à gauche) et vue postérieure du larynx à la jonction du tiers antérieur et du tiers moyen (à droite). Cart. : Cartilage. Modifié d'après les Cahiers d'anatomie O.R.L., F. Legent.

Le larynx est composé de trois étages : supra-glottique, glottique, infra-glottique.

L'étage supra-glottique, au-dessus du plan des plis vocaux, est constitué de l'épilarynx, incluant l'épiglotte supra-hyoïdienne, les plis ary-épiglottiques, les cartilages aryténoïdes. L'étage supra-glottique inclut également l'épiglotte infra-hyoïdienne, et les bandes ventriculaires.

L'étage glottique est constitué des cordes vocales, de la commissure antérieure, postérieure, et de l'espace paraglottique, situé en dedans de la face postérieure du cartilage thyroïde et en dehors du muscle vocal.

L'étage infra-glottique, en dessous de l'étage glottique, est entouré par le cartilage cricoïde. A sa partie inférieure se situe la trachée.

Le drainage lymphatique est bilatéral et comporte trois pédicules différents : un pédicule supérieur, se drainant dans les aires ganglionnaires II et III ; un pédicule antérieur qui se draine dans les aires ganglionnaires III et VI ; et un pédicule postérieur pour les localisations infra-glottiques se drainant dans les aires VI. Le bord libre des plis vocaux n'a pas de drainage lymphatique, ce qui explique

l'absence de traitement ganglionnaire pour les tumeurs primitives qui y sont situées. Pour toutes les autres, un traitement ganglionnaire bilatéral est nécessaire.

I.1.5 Hypopharynx

Sa fonction est principalement digestive, en reliant l'oropharynx à l'œsophage cervical. Le plan horizontal passant par le bord supérieur de l'épiglotte délimite sa limite supérieure, et celui passant par le bord inférieur du cricoïde sa limite inférieure (*Figure 6*).

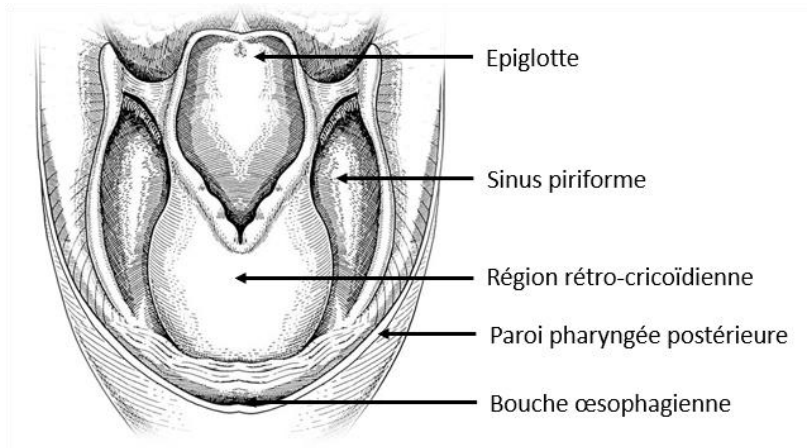


Figure 6 Vue postérieure de l'hypopharynx. Modifié d'après les Cahiers d'anatomie O.R.L., F. Legent.

L'hypopharynx est divisé en trois régions : la jonction pharyngo-œsophagienne, les deux sinus piriformes et la paroi pharyngée postérieure. La jonction avec l'œsophage constitue la bouche œsophagienne, également nommée région rétro-cricoïdienne. On retrouve les cartilages aryténoïdiens en haut, et en bas le bord inférieur du cartilage cricoïde. Les sinus piriformes sont limités en haut par les plis pharyngo-épiglottiques jusqu'à l'extrémité supérieure de l'œsophage en bas. On retrouve latéralement le cartilage thyroïde et médialement la face hypopharyngée du pli ary-épiglottique, ainsi que les cartilages aryténoïdes et le cricoïde. Le drainage lymphatique est important, il est bilatéral pour la partie médiane, unilatéral pour les sinus piriformes. Il est composé d'un pédicule supérieur, se drainant dans les aires ganglionnaires II et III, et d'un pédicule postéro-inférieur, se drainant dans les aires ganglionnaires VI.

I.2 Epidémiologie

I.2.1 Facteurs de risques

La survenue de cancers des VADS est étroitement liée à l'exposition à des facteurs environnementaux carcinogènes. Dans la grande majorité des cas, au moins l'un d'entre eux est retrouvé. Les deux principaux carcinogènes sont le tabac et l'alcool, qui, lorsqu'ils sont associés, ont également une action synergique. L'infection par le Human Papilloma Virus (HPV), notamment les sérotypes 16 et 18, est également un facteur de risque, pour les cancers de l'oropharynx essentiellement, et touche le plus souvent des jeunes patients non alcoolo-tabagiques. La recherche systématique de ce facteur de risque est assez récente, postérieure au début de l'étude. D'autres facteurs de risque peuvent intervenir, notamment le cannabis, l'immunodépression, les leucoplasies, l'exposition à l'amiante ...

1.2.2 Incidence – Géographie

Pour l'année 2017, les projections d'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures en France métropolitaine estimées par modélisation statistique évaluent à 15300 le nombre de nouveaux cas par an. Parmi les 15300 nouveaux cas, 12000 concernent des cancers de la cavité orale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx (Figure 7), et 3200 des cancers du larynx (Figure 8). Ces chiffres ont été calculés à partir des données du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès et de l'institut national de la santé et de la recherche médicale sur la période 1975-2013. De manière schématique, l'incidence est en diminution chez les hommes, et tend à augmenter chez les femmes. Il est à noter que le cancer du larynx chez la femme est le seul, tous cancers confondus, pour lequel le scénario retenu diffère de la tendance récente et prévoit une augmentation de l'incidence.

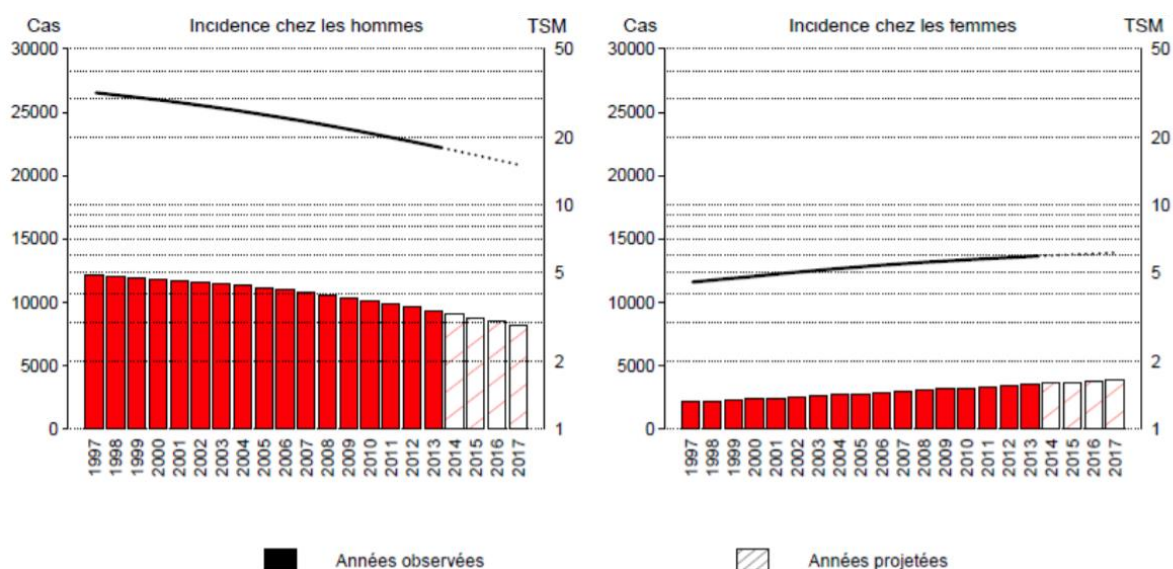


Figure 7 Pour les cancers de la cavité orale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx, évolution du nombre de nouveaux cas et des taux standardisés monde (TSM) chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine (d'après Jéhannin-Ligier K et al. 2017).

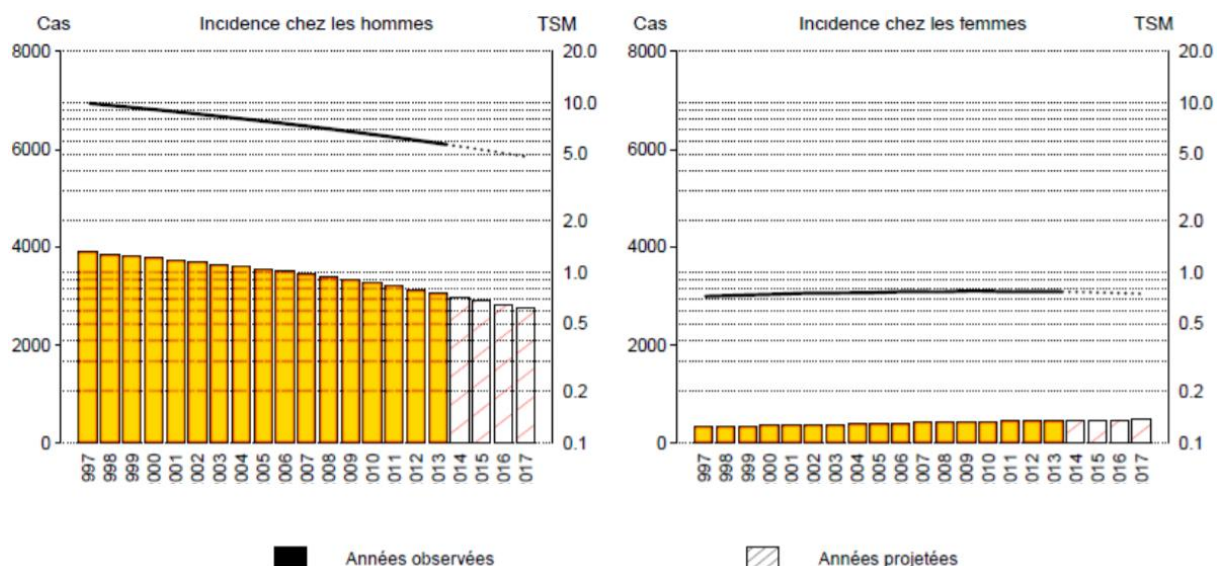


Figure 8 Pour les cancers du larynx, évolution du nombre de nouveaux cas et des taux standardisés monde (TSM) chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine (d'après Jehannin-Ligier K et al. 2017).

Il existe une forte variabilité géographique en France métropolitaine de l'incidence des cancers des VADS ; celle-ci est plus importante dans les départements du nord de la France. Le département du Finistère est particulièrement touché avec une incidence supérieure de 42% à la moyenne nationale (Figure 9).

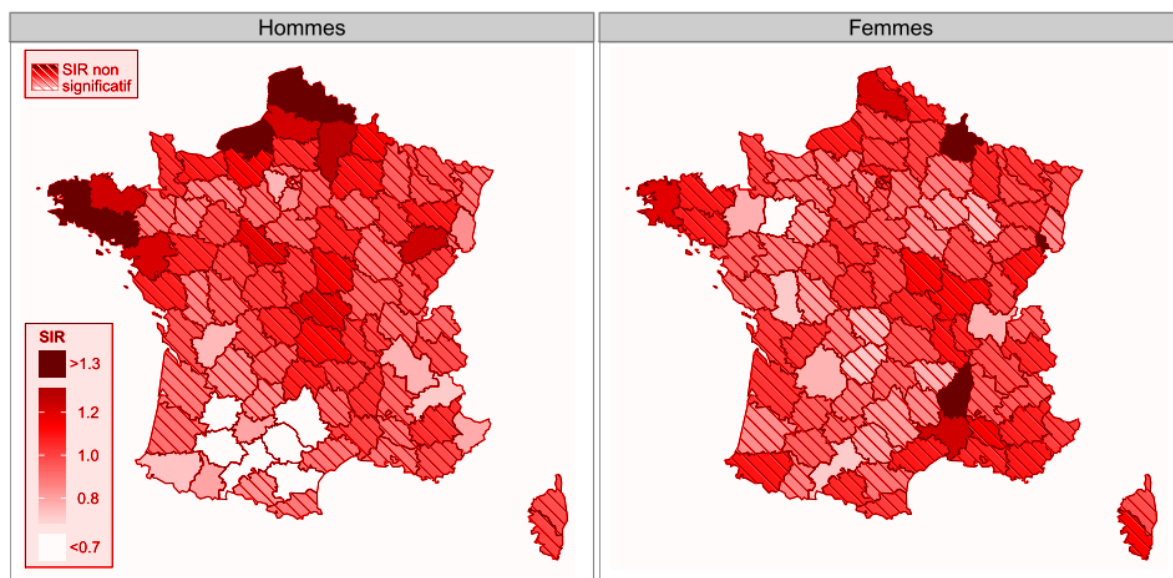


Figure 9 Pour les cancers de la cavité orale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx entre 2008 et 2010, évaluation des rapports standardisés d'incidence selon chaque département en France métropolitaine chez les hommes et chez les femmes (d'après Colonna M et al. 2017).

1.2.3 Mortalité et stade initial

En ce qui concerne la mortalité, les estimations sont de 3600 décès durant l'année 2017, dont 2800 hommes et 800 femmes. L'incidence est en diminution, davantage chez les hommes que chez les femmes du fait de l'évolution du nombre de nouveaux cas (Figure 10 et Figure 11).

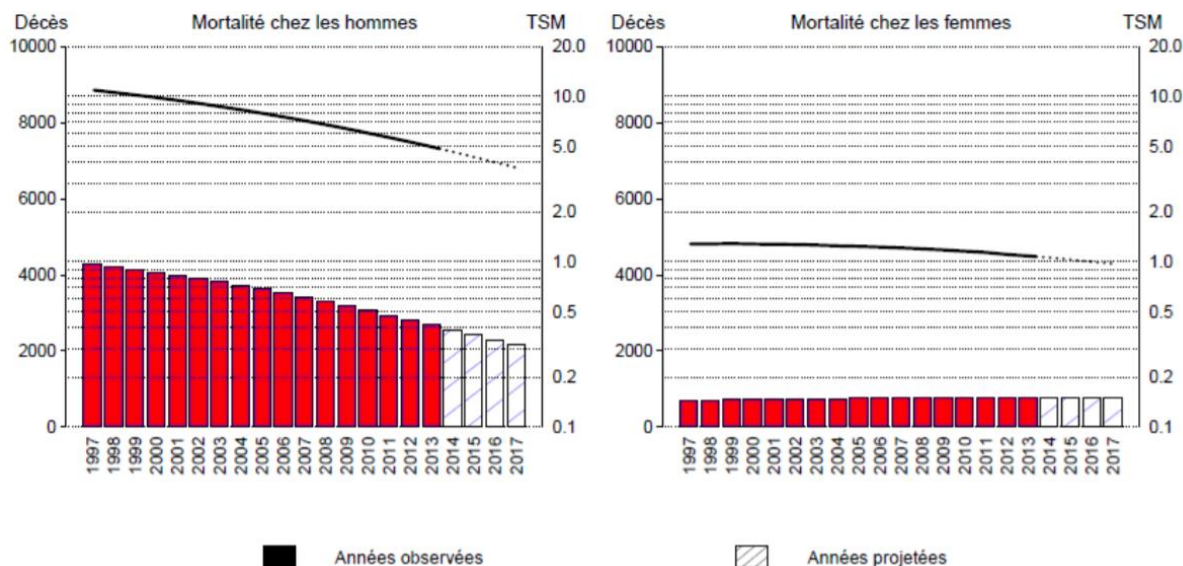


Figure 10 Pour les cancers de la cavité orale de l'oropharynx et de l'hyppharynx, évolution du nombre de décès et des taux standardisés monde (TSM) chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine (d'après Jéhannin-Ligier K et al. 2017).

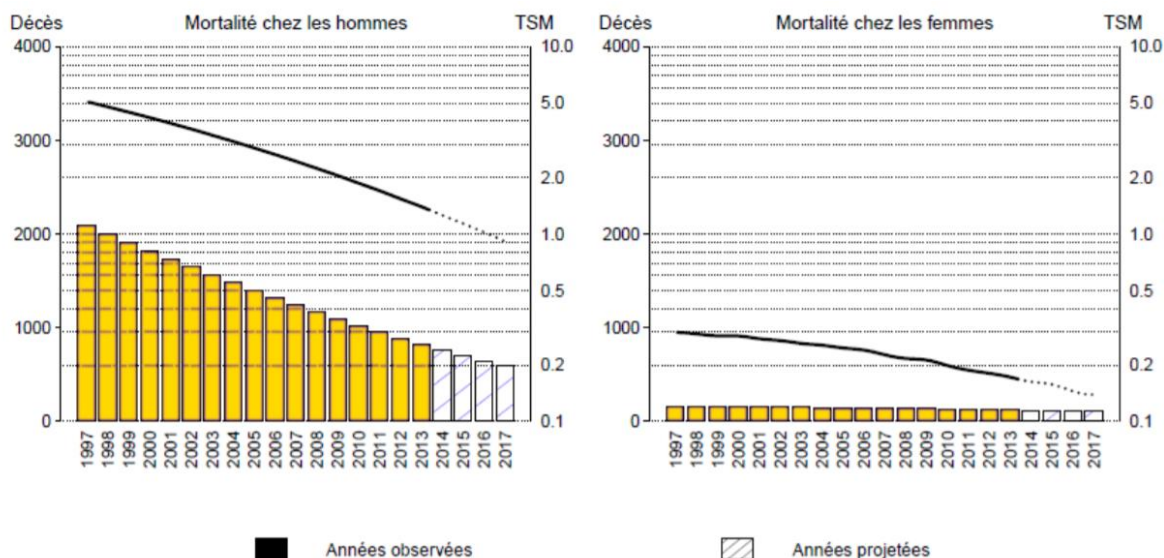


Figure 11 Pour les cancers du larynx, évolution du nombre de décès et des taux standardisés monde (TSM) chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine (d'après Jéhannin-Ligier K et al. 2017).

La qualité du bilan initial est déterminante pour l'évaluation pronostique. Alors que pour un stade localisé, la survie à 5 ans est de 80,3%, elle chute à 47,2% lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire, et à 32,5% lorsqu'il existe une atteinte métastatique à distance. La connaissance initiale d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique à distance est donc primordiale pour permettre un choix thérapeutique pertinent.

I.3 Bilan initial

L'examen clinique initial, comportant un examen au nasofibroscope, permet de déterminer la localisation de la tumeur primitive et de ses éventuelles extensions. Lorsqu'elles sont possibles, des biopsies de la tumeur primitive sont réalisées. La palpation des aires ganglionnaires cervicales est éventuellement associée à une cytoponction. La panendoscopie sous anesthésie générale précise l'extension de la tumeur primitive, permet la recherche d'une éventuelle seconde localisation et la réalisation de biopsies.

I.3.1 Histologie

Les biopsies permettent de poser le diagnostic de carcinome épidermoïde. La recherche du statut HPV est actuellement réalisée systématiquement pour les cancers de l'oropharynx et de la cavité orale.

I.3.2 Classification TNM et stade AJCC

La classification TNM est une classification permettant de classer les cancers, où la lettre T pour Tumeur correspond à sa taille et/ou son extension (de T1a à T4c), la lettre N pour Node, ganglion, correspond au type d'extension ganglionnaire (de N0 à N3), et M pour Métastase correspond à l'absence ou la présence d'atteinte métastatique (M0 ou M1). Les stades tumoraux permettent une classification simplifiée en stades numérotés de I à IVc, qui regroupe différentes classifications TNM au sein d'un même stade. Les deux classifications utilisées étaient en vigueur lors de l'inclusion des patients, pour le TNM, la 7^{ème} édition de l'Union of International Cancer Control, et pour le stade, la 7^{ème} édition de l'American Joint Committee Cancer Classification. Ces classifications ont un intérêt pronostique : plus les classifications TNM ou les stades sont importants, plus le pronostic est sombre. Depuis 2017, pour le TNM, la 8^{ème} édition de l'UICC est utilisée, et permet une estimation pronostique plus précise, notamment en intégrant le statut HPV pour la classification T et N des cancers oropharyngés.

Afin de déterminer au mieux l'extension locale, régionale et à distance de la maladie, permettant d'affiner la classification, un bilan d'extension est réalisé.

I.3.3 Bilan d'extension

La TDM cervico-thoracique est réalisée quelle que soit la localisation. La fibroscopie trachéo-bronchique est réalisée en cas de lésion suspecte au TDM thoracique. L'IRM cervico faciale est réalisée systématiquement pour l'évaluation des tumeurs situées au-dessus de l'os hyoïde. L'exploration digestive haute se fait par fibroscopie oeso-gastro-duodénale préférentiellement, ou par oesophagoscopie rigide. Ce bilan d'extension correspond aux recommandations de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie.

La tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie au 18-Fluorodéoxyglucose (TEP-TDM au 18-FDG) a été réalisée de manière systématique dans notre étude. Il s'agit d'une imagerie fonctionnelle corps entier, qui se base sur l'étude du métabolisme glucidique cellulaire. Celui-ci est augmenté de manière globale dans les cellules cancéreuse. Le 18-FDG, analogue

du glucose radiomarqué au Fluor 18, s'accumule par conséquence dans ces cellules cancéreuses, où il n'est pas métabolisé. La détection par la caméra TEP des photons provenant des positons émis par la désintégration du Fluor 18 permet de détecter les zones présentant un hypermétabolisme glucidique. Le couplage avec la tomodensitométrie permet d'obtenir une localisation anatomique précise de la zone hypermétabolique. Ceci permet d'évaluer par exemple le degré d'hypermétabolisme en regard d'une adénopathie détectée au scanner, et d'en déterminer son éventuel caractère néoplasique.

Les indications les plus récentes de la TEP-TDM au 18-FDG pour l'évaluation initiale des cancers des VADS suivent les recommandations suivantes :

- Guide de Bon Usage des examens d'imagerie 2015 (Société Française de Médecine Nucléaire et Société Française de Radiologie : <http://gbu.radiologie.fr/>)

- Recommandations de Bonnes Pratiques l'utilisation de la TEP en cancérologie 2018 (HAS-INCa : <https://www.e-cancer.fr/>).

Les argumentaires se basent sur une littérature particulièrement riche depuis dix années. De nombreuses études dont une méta-analyse ont ainsi montré la supériorité de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle pour le staging ganglionnaires des carcinomes épidermoïdes des VADS (Tableau 1). Néanmoins il est montré que sa sensibilité diminue si le statut du patient est cN0 (niveau de preuve B1).

Les études montraient que la réalisation d'un examen couplé (TEP-TDM) avec injection de produit de contraste iodé améliorerait les performances de l'examen pour le bilan d'extension loco-régionale (niveau de preuve B1).

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[DAMMAN2005]	79 OP-CO	TEP	85%	98%			96%	
prospective		TDM	80%	93%			92%	
		IRM	93%	95%			94%	
[NG2005]	124	TEP	74,7 %*	93,00%	71,70%	93,90%	89,50%	
rétrospective		IRM/TDM	52,60%	94,50%	69,40%	89,30%	86,40%	
		Les 3 modalités	77,90%	94,50%	77,10%	94,70%	91,30%	
[NG2006]	134	TEP	41,2 %*	96,80%	61,80%	92,90%	90,60%	
rétrospective		OP-CO cN0 IRM/TDM	21,60%	97,50%	52,40%	90,80%	89,10%	
[ROH2007A]	156	TEP-TDM	91 %*	87 %*	89%	88%	90%	
rétrospective		IRM/TDM	76%	83%	79%	83%	76%	
[KIM2007A]	32 OP	TEP	96,5 %*	0,9	0,965	0,9	0,949	
prospective		IRM/TDM	0,759	0,9	0,956	0,562	0,795	
[GOERRES2008]	31	TEP-TDM	92%	100%	100%	96%	97%	
prospective		TDM	100%	91%	86%	100%	94%	
Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes

	1 236							
	32 études	TEP	79%	86%				
	16 études	TEP	82%	82%				
		TDM	74%	76%				
[KYZAS2008] méta-analyse	9 études	TEP	78%	85%				Se diminue à 50 % pour cNO
		IRM	78%	80%				
	4 études	TEP	73%	89%				
		TDM/IRM	66%	76%				
	4 études	TEP	45%	88%				
		Echo	42%	96%				
[HAERLE2011B] prospective	34 OP	TEP-TDM	70,70%	50,00%	85,30%	29,40%	66,70%	
		TEP-TDM(inj)	85,3 %*	45,50%	82,90%	50,00%	75,60%	
		TDM	82,9 %*	45,50%	82,90%	45,50%	73,90%	
	114		94 %*	90%	92%	92%	92 %*	
[KIM2011A] rétrospective	Homolatéral	TEP-TDM	86%	88%	90%	90%	87%	
		TDM/IRM	58 %*	91%	65%	65%	83 %*	
	Controlatéral	TEP-TDM	35%	89%	47%	47%	76%	
		TDM/IRM						
[KRABBE2011] rétrospective	73 CO	TEP-TDM(inj)	89%	81%				Diminue si cNO
	234							
[OZER2012] rétrospective	N+ cNO	TEP-TDM	93%	70%	96%	58%	91%	
		TEP-TDM	57%	82%	59%	80%	74%	
		TEP-TDM	86,40%	76,90%	95,00%	52,60%	84,80%	
[STOECKLI2012] prospective	76	TDM	86,90%	53,80%	89,80%	46,70%	81,10%	
		Echo	86,40%	57,10%	89,50%	50,00%	80,80%	
		TEP	89,50%	95,20%				
[PLATZEK2014] prospective	38	TEP-IRM	86,80%	97,00%				
		IRM	65,80%	97,20%				
		TEP-TDM	71 %*	81%	73%	80%	77%	
[ROH2014] prospective	91 cNO	TDM/IRM	50%	87%	73%	71%	71%	
		TEP-TDM	94%	83%			90 %*	
[KANDA2013] rétrospective	30 CO-HP	TEP-IRM	94%	83%			87 %*	
		IRM	78%	92%			67%	
	39	TEP-TDM	75%	94,7 %*				
[LEE2015A] rétrospective	HP	TDM/IRM	70%	79%				cNO
		TEP-TDM	88%	58%				
[MULLER2015] rétrospective	27 CO	TDM	75%	79%				
		TEP-TDM(inj)	88%	89%				

Tableau 1 Comparaison des performances du staging ganglionnaire (analyse par patient) selon les différentes modalités d'examen. D'après le thésaurus des Recommandations de Bonnes Pratiques de l'utilisation de la TEP en cancérologie (label HAS-INCa). Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; Echo : échographie ; OP : oropharynx ; HP : hypopharynx ; CO : cavité orale ; * significativité statistique.

Par ailleurs, la TEP au FDG a d'excellentes performances pour la recherche de métastases à distance notamment pour les tumeurs à risque (stade III-IV, statut N2-N3) ou pour le diagnostic de cancer synchrone quel que soit le stade avec un impact réel sur la prise en charge thérapeutique (niveau de preuve A) (Tableau 2).

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Taux de détection	notes
[DAMMAN2005] prospective	79 OP-CO	TEP						8,50%	
[KIM2007B] rétrospective	349	TEP-TDM	97,5%	92,6%	62,9%	99,7%	93,1%	11,2%	71 % stades III-IV
[VEITHAIBACH2007] rétrospective	49 (lésions)	TEP TEP-TDM TDM	33% 100 %* 67%	93% 98% 100%	25% 75% 100%	96% 100% 98%	90% 98% 98%		
[GOURIN2008] rétrospective	27	TEP	100%	96%	75%	100%			
Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Taux de détection	notes
[NG2008] prospective	160	TEP TDM	76,9 %* 50,0%	94,0% 97,8%	71,4% 81,3%	95,5% 91,0%	91,3% 90,0%		N2-N3* vs N0-N1
[WONG2008] review	233	TEP 5 études					21%		
[KRABBE2009] rétrospective	149	TEP TDM (82) RP (106)	92% 55% 20%	93% 63% 92%			8% M 9% S		
[ALIBRAHEEM2009] review	722 7 études	TEP						15,7%	5-15 %
[CHAN2011] rétrospective	103 (lésions)	TEP-TDM	83%	95%	79%	96%	93%	15%	
[HAERLE2011A] prospective M	299	TEP-TDM	96,80%	95,40%	69,80%	99.6 %			Stades avancés
[XU2011A] méta-analyse M	12 études	TEP TEP-TDM	84,8% 88%	95,2% 95%					
[XU2011B] méta-analyse M-S	13 études	TEP-TDM	88,8%	93,3%			91,9%		
[FOGH2012] rétrospective M	182	TEP	90%	92%	39%	99%		5%	Stades IV
[YI2013] méta-analyse	2754 17 études	TEP TEP-TDM	81% 89%	99% 99%					
[XI2015] méta-analyse	1431 12 études		85%	98%					Poumons

Tableau 2 Comparaison des performances des stadifications métastatiques M et des cancers synchrones S selon les différentes modalités d'examen. D'après le thésaurus des Recommandations de Bonnes Pratiques de l'utilisation de la TEP en cancérologie (Label HAS-INCa). Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM :

*tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; RP : radiographie pulmonaire ; OP : oropharynx ; CO : cavité orale ; * significativité statistique.*

A partir des argumentaires précédents, la TEP-TDM au 18-FDG est recommandée pour :

- Les stades avancés III, IV (T3-4, N1-3) pour rechercher des métastases à distance
- Les images thoraciques douteuses sur la TDM

Elle est par ailleurs optionnelle quel que soit le stade pour la recherche d'une localisation synchrone qui modifierait la prise en charge.

I.3.4 Bilan général

Il comporte un bilan nutritionnel, hépatique, rénal, cardiaque et respiratoire. Pour les personnes de plus de 75 ans, un bilan oncogériatrique est recommandé pour les scores G8≤14.

I.4 Généralités sur la prise en charge thérapeutique

I.4.1 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

La décision de modalité de traitement est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire par différents spécialistes (chirurgiens, radiothérapeutes, oncologues, médecins nucléaires, radiologues, anatomopathologistes, ...). L'objectif est de proposer au patient le traitement considéré comme le plus adapté, en fonction de l'ensemble de ses caractéristiques médico-psycho-sociales, et des résultats du bilan initial. Le traitement proposé peut être à visée curative ou palliative. En dehors des caractéristiques du patient, la détection d'une ou plusieurs métastases, voire de cancer synchrone, influence particulièrement cette décision. En ce sens, la qualité et l'exhaustivité du bilan initial permet de proposer un traitement adapté. Le bilan initial conventionnel explore les régions cervicales et thoraciques, en dehors des points d'appels cliniques. L'ajout de la TEP-TDM au 18-FDG, permet une exploration corps entier, et améliore la détection des métastases et des cancers synchrones.

I.4.2 Traitement curatif

L'objectif de ce type de traitement est la guérison. La prise en charge thérapeutique curative des cancers des VADS repose principalement sur la chirurgie et/ou la radiothérapie (éventuellement associés à de la chimiothérapie ou à des thérapies ciblées). Elle concerne en majorité la prise en charge de la tumeur primitive, et des aires ganglionnaires associées (sauf dans les tumeurs localisées des cordes vocales, exclues dans cette étude). Les conséquences fonctionnelles de ces deux types de traitement sont prises en compte lors du choix de la thérapeutique la plus adaptée. D'autre part, l'exposition aux facteurs de risques, et le risque de cancer métachrone sont à prendre en compte notamment lors du choix d'une radiothérapie curative, car les possibilités de ré-irradiation sont limitées.

Concernant la prise en charge de la tumeur primitive, son caractère résécable est déterminant. Il est évalué grâce aux examens clinique et d'imagerie, permettant d'envisager ou non une prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive. La réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG n'avait pas montré d'apport significatif dans la détermination de l'extension tumorale locale, et de sa résécabilité, nous ne l'avons donc pas étudiée. Cependant, au vu de la précision des images obtenues avec les machines de dernière génération, il est possible que la TEP-TDM au 18-FDG soit utilisée avec cet objectif

supplémentaire à l'avenir (détecteurs TEP numériques, couplage TDM diagnostique, technologie TEP-IRM, ...).

Le traitement des aires ganglionnaires cervicales est systématique et dépend de la localisation de la tumeur. Il est effectué par chirurgie ou radiothérapie. La détection d'une atteinte ganglionnaire, selon sa localisation, peut modifier l'extension du traitement. L'extension peut être locale, comme dans le cas de la réalisation d'un évidement complet (des secteurs I à V) à la place d'un évidement sélectif (des secteurs I, IIA et III), par exemple lors de la détection d'une adénopathie du secteur IV. L'extension peut également être controlatérale, avec la réalisation d'un évidement bilatéral à la place d'un évidement homolatéral. Dans le bilan initial conventionnel, les aires ganglionnaires sont explorées par l'examen clinique, et par imagerie (scanner et/ou IRM, et éventuellement par échographie). La précision de la classification du statut ganglionnaire est améliorée après réalisation d'une TEP-TDM au 18-FDG.

1.4.3 Traitement palliatif

Le traitement palliatif a pour objectif de soulager les symptômes et/ou de diminuer les douleurs. L'objectif est de maintenir la qualité de vie du patient, sur les plans physiques, psychologiques et relationnels. Ce traitement peut consister en l'administration de soins de support, d'une chimiothérapie, de thérapies ciblées, ou d'une radiothérapie.

18-FDG PET-CT restaging in Head and Neck Cancer: prognostic value and impact on therapeutic decision making

Summary

Introduction. Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) initial assessment accuracy allows therapeutic management adapted to the individual characteristics with prognostic impact. While conventional imaging is actually a standard at staging of disease, 18-FDG PET/CT diagnostic performances to detect regional lymph node, remote metastases or synchronous primary cancer has already been demonstrated for advanced stage III/IV, inducing potential changes in patient management. The objective of this study was to assess the therapeutic and prognostic impact of 18-FDG PET/CT restaging at initial assessment of patients with HNSCC whatever the stage.

Method. 477 consecutive patients (414M/63F, mean age 62.3 ± 9.7 years) with a newly diagnosed HNSCC who underwent a pre-treatment 18-FDG PET/CT in the nuclear medicine department of Brest were retrospectively included. All patient received a conventional work-up (CWU) (clinical examination, endoscopy, head and neck CT and/or MRI and thoracic CT) at baseline. The 18-FDG PET/CT staging (sPET) was recorded and compared with the CWU staging (sCWU). A group of cancer specialists met to determine whether the completion of this review had an impact on the therapeutic decision, classifying the changes as minor - type 1 (modification of TNM staging and/or detection of synchronous cancer), moderate - type 2 (modification of the surgical procedure or target volume in radiotherapy) or major - type 3 (change of treatment type). The 3-year overall survival (OS) was considered as primary end-point of the prognostic analysis.

Results. Among 221 patients (46.3%) affected by any therapeutic impact (type 1), 94 (19.5%) had different treatment (type 2 or 3) due to the 18-FDG PET/CT restaging. Therapeutic impacts type 2 or 3 were statistically equivalent between the sCWU stage I/II and stage III/IV subgroups ($p=0.02$). The 42 patients upstaged from stage I/II (sCWU) to stage III/IV (sPET) had a significantly lower 3-year overall survival than those with concordant staging (54.8% vs 82.6%, $p=0.001$). The results remained significant in excluding type 2 and 3 therapeutic impacts ($n=21$) to limit the possible effect of a therapeutic escalation ($p<0.01$). The 54 patients downstaged from stage III/IV (sCWU) to stage I/II (sPET) had a significantly higher 3-year overall than those with concordant staging (64.8% vs 44.4%, $p=0.014$). The results tended to remain significant in excluding type 2 and 3 therapeutic impacts ($n=40$) to limit the possible effect of a therapeutic desescalation ($p=0.1$).

Conclusion. This study proves that 18-FDG PET/CT at initial staging of HNSCC allows a high rate of restaging with an impact on therapeutic management and significant consequences on survival. Our results also suggest proposing systematic 18-FDG PET/CT at any clinical stage to improve initial CWU staging.

II.1 INTRODUCTION

Head and neck cancer is the sixth most common malignancy worldwide, with around 800 000 new cases and 320 000 deaths annually [1]. These malignancies encompass cancers of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx and are squamous cell carcinomas (HNSCC) in 90% of the cases. Despite aggressive treatment strategies, the prognosis has only marginally improved in the past decade. Indeed, the 5-year survival rate does not exceed 80% for patients with localized disease whereas it decreases to 50% in case of regional lymph node involvement, and to 20% when distant metastasis are present at diagnosis [2].

Surgery or radiation therapy with or without chemotherapy are the cornerstone of treatment, but multimodal management is often required in case of locally advanced disease. Hence, accurate cancer staging remains essential to select the appropriate treatment strategy. The gold standard based on conventional work-up (CWU) includes physical examination, endoscopy, computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) of the head and neck to assess the local and regional disease extension. Thoracic CT is also recommended as the lung is the most common site of distant metastasis and synchronous primary cancer (SPC).

The use of 18F-fluorodeoxyglucose (18-FDG) positron emission tomography (PET/CT) has significantly increased over the last years in the field of oncology. It allows a whole body assessment in a single scan with a relative low radiation exposure. With such a background, some studies have shown that 18-FDG PET/CT is more performant than CWU to assess the remote extension and to detect occult SPC. [3–6]. Nevertheless, pre-therapeutic 18-FDG PET/CT remains actually only recommended to assess distant extension and/or to detect SPC in locally advanced HNSCC and not in early stage cancers [7–10]. The impact of restaging on prognosis and clinical management remains also poorly understood and not clearly reported in literature.

We hypothesize that 18-FDG PET/CT may improve HNSCC staging after initial CWU whatever the stage, resulting in potential change on patient management.

Therefore, the objective of this study was to assess the impact of the additional information provided by 18-FDG PET/CT on HNSCC initial staging and whether restaging modify clinical management and prognosis, regardless the CWU-based staging.

II.2 MATERIAL AND METHODS

II.2.1 Population

Patients who underwent a pre-therapeutic 18-FDG PET/CT in the nuclear medicine department of Brest for a newly diagnosed histologically proven HNSCC between 2004 and 2014 were retrospectively included. All patients (≥ 18 years old) had a complete CWU (clinical examination, panendoscopy, head and neck CT and/or MRI depending on primary tumor location and thoracic CT) within 4 weeks after diagnosis. Exclusion criteria were: previous history of head and neck cancer, treatment started before 18-FDG PET/CT completion, non-squamous cell carcinoma histology, and cervical lymph node metastases of unknown primary tumor. The study was approved by the Institutional Ethics Committee (29BRC18.0012) (RENOVATE ClinicalTrials.gov NCT03841175) and all patients signed a written consent form.

II.2.2 PET/CT imaging

The examinations were performed on several successive PET/CT hybrid machines: Gemini GXLi (Philips© Healthcare, Netherlands) and Biograph-mCT (Siemens©, Erlangen, Germany). Patients had

to be fasting for at least 6 hours, the average blood glucose measured before injection of the tracer was 5.79 ± 0.12 mmol/l. After an intravenous injection of 3-5 MBq/kg of FDG (IBA Molecular Imaging®, Saclay, France), patients remained at rest and calm, bedridden for about 1 hour. CT was initially performed in the cranio-caudal direction with a whole body protocol and injection of iodized contrast material (1.5 mL/kg) in the absence of contraindication. Whole-body PET/CT data were acquired in 3D mode and included both emission images (2 to 3 minutes per step), and transmission images required for attenuation correction. The transmission images were obtained from the X-ray scan data. The emission images were corrected for background noise, random events and reconstructed with and without attenuation correction using the iterative LOR (=Line Of Response) RAMLA (Row-Action Maximum Likelihood Algorithm) method for Gemini PET and the iterative Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) method for PET Biograph. The PET images were smoothed with a Gaussian filter (width at half height = 2 mm). The 6-bar Gemini and 40-bar Biograph scanner had respectively 600 mm and 700mm transverse fields of view. The CT parameters were standard for PET-CT studies and permit differentiation between tissues with good spatial resolution while ensuring that the patient does not receive a high radiation dose.

Visual and semi-quantitative analyses were used to determine abnormally uptake of 18-FDG, in comparison with the background blood pool activity, blinded to the CWU findings.

II.2.3 Staging assessment

Tumour stages (UICC: Union of International Cancer Control, 7th edition [11]) and the TNM classification (American Joint Committee on Cancer classification (AJCC) 7th edition [12]) in effect during the patients inclusion period were used. CWU staging (sCWU) was deduced from all the reports of clinical and imaging examinations performed before the multidisciplinary team meeting. Then, a restaging assessed by 18-FDG PET/CT (sPET) was determined by a single experienced nuclear medicine (OD) with staff review for consensus in doubtful situations.

II.2.4. Therapeutic impact

A panel of 3 ENT (Ear, Nose, Throat) cancer specialists (an ENT surgeon (JCL), a radiation oncologist (LO) and a nuclear medicine physician (RA)) met to retrospectively analyze patient records. The guideline based on National Comprehensive Cancer Network was used, as well as the radiotherapy treatment recommendations in effect at the time of cancer diagnosis [7]. According to sCWU, and blinded to the 18-FDG PET/CT findings or to the multidisciplinary team meeting decision, the panel was asked to define a hypothetical therapeutic strategy, called C-treatment. Then, based on sPET and still blinded to the multidisciplinary team meeting decision, the most appropriate treatment was determined, called P-treatment. Subsequently, the different treatments suggested were compared. If the P-treatment was identical to that decided by the multidisciplinary team meeting and different from the C-treatment, we conclude that 18-FDG PET/CT changed the treatment strategy. In all other cases, and when the patient had not received the proposed multidisciplinary team meeting treatment, we concluded that 18-FDG PET/CT did not change the treatment.

By analogy with the literature [13–16], treatment modifications were classified as major changes - type 3 (change in therapeutic modality, e. g. from surgery to radiotherapy and/or in therapeutic objective (curative to palliative), and/or diagnosis of a SPC amenable to curative-intent therapy), or as moderate changes - type 2 (e. g. change in the radiotherapy target volume or in the surgical procedure). Changes in TNM classification (restaging) or the diagnosis of a synchronous disease were classified as minor changes - type 1.

II.2.5 Survival analysis

Patients had to be followed-up for a minimum of 3 years by clinical examination as recommended by guidelines [17]. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were chosen as primary and secondary end-points respectively. OS was defined as the duration of time from diagnosis to death regardless of cause. PFS was defined as the duration from diagnosis to disease progression, recurrence or death. Lost to follow-up patients were censored during the survival analysis.

The 3-year survival of patients restaged by 18-FDG PET/CT with any therapeutic impact was compared to that of patient with concordant staging. In a second time, we analysed separately the prognosis of the 18-FDG PET/CT downstaged and upstaged patients. So, the survival was estimated for early sCWU stage I/II with sPET upstaging and for advanced stages sCWU stage III/IV with sPET downstaging and compared with those having concordant sCWU and sPET staging. Then, we also analysed these patients subgroups survival by excluding type 2 and 3 impact on management planning, in order to avoid the potential consequences of the therapeutic modification on survival. Downstaging sPET cases involving a type 2 or 3 therapeutic impact were noted Des+ (Des = de-escalation), those without type 2 or 3 noted Des-; upstaging sPET cases involving a type 2 or 3 therapeutic impact were noted Esc+ (Esc = escalation), those without a type 2 or 3 therapeutic impact noted Esc-.

II.2.6 Statistics

The Kaplan-Meier method was used to estimate OS and PFS. The log-rank test was used to compare survival rates according to stage and management impact. The Chi 2 test was used to compare the incidence of therapeutic impacts by location and stage, and the TOST equivalence test to compare therapeutic impacts between groups. The level of significance of the p-value was 0.05. Statistical analyses were performed using SPSS v25 software (IBM Corp©, Armonk, NY).

II.3 RESULTS

II.3.1 Population

Four hundred and seventy-seven patients diagnosed between March 2004 and April 2014 were retrospectively included . The main characteristics of the study population, including the geographical distribution of patients, the location of the primary tumour, and the initial stage according to the CWU are summarized in Table 1.

Treatment-related features are described according to the primary tumour location in Table 2. Among the 430 patients (90%) receiving a curative treatment, 257 (60%) benefited from radiotherapy, with or without chemotherapy. Surgery was the most frequent treatment for tumours of the oral cavity (59%). Palliative treatment in the remaining 47 patients consisted of chemotherapy, radiotherapy or supportive care.

Characteristics	n	(%)
Gender		
Male	414	(86.8)
Female	63	(13.2)
Age (average in years +/- SD)	62.3 +/- 9.7	
Primary location		
Oral Cavity	99	(20.8)
Oropharynx	187	(39.2)
Larynx	103	(21.6)
Hypopharynx	88	(18.4)
CWU staging		
Early stages I/II	130	(27.3)
Advanced stages III/IV	347	(73.7)

Table 1 Patients characteristics (n = 477)

	Oral Cavity n=99	Oropharynx n=187	Larynx n=103	Hypopharynx n=88	Total n=477
Curative treatment	90 (90.9)	172 (92.0)	96 (93.2)	72 (81.8)	430 (90.1)
Surgery	53 (58.9)	54 (31.4)	48 (50.0)	18 (25.0)	173 (40.2)
Radiotherapy	37 (41.1)	118 (68.6)	48 (50.0)	54 (75.0)	257 (59.8)
Palliative treatment	9 (9.1)	15 (8.0)	7 (6.8)	16 (18.2)	47 (9.9)

Table 2 Treatment-related features according to the primary tumour location. Results are in number of patients, percentages in brackets.

II.3.2 Follow-up

Mean follow-up \pm SD was 32 ± 22 months. Fourteen (2.9%) of the 477 patients were lost to follow-up in the first year and 12 (2.5%) in the following 2 years. One hundred seventy-nine patients (38 %) progressed after a mean follow-up of 12 ± 7 months in the following 3 years and 216 (45 %) died with a mean delay of 21 ± 13 months (range 1 – 150).

The prognostic stratifications according to AJCC classification of sPET and sCWU are presented in Figure 12 and Figure 13. A statistically significant association was observed between sPET and both 3-year OS and PFS ($p < 0.0001$). Likewise, a statistically significant association was also observed between sCWU and both 3-year OS and PFS, but with a lower discrimination (crossover or inversion of curves of the stages II vs III and IVB vs IVC).

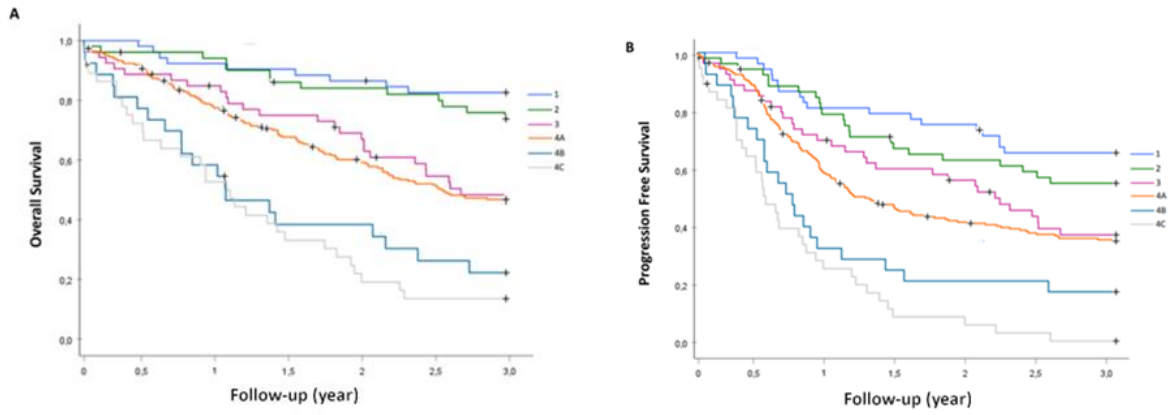


Figure 12 OS (A) and PFS (B) for each AJCC stage determined by 18-FDG PET/CT

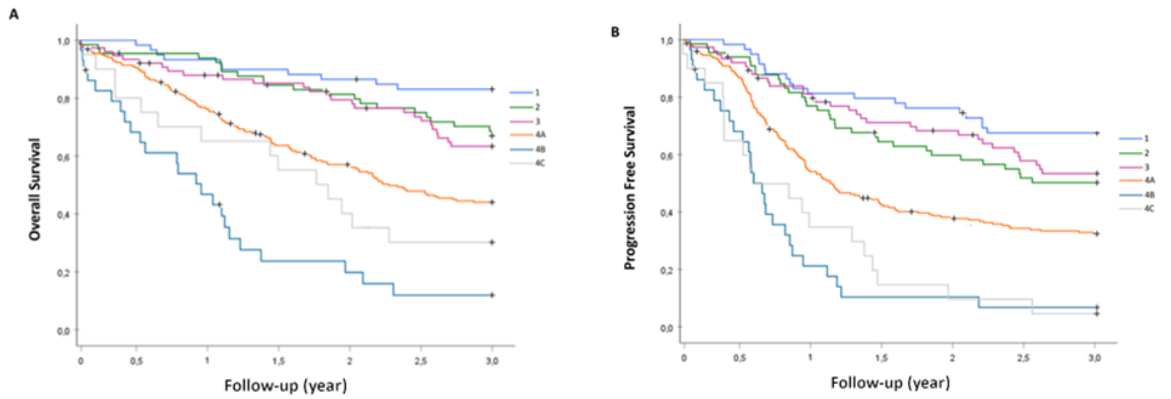


Figure 13 OS (A) and PFS (B) for each AJCC stage determined by conventional imaging

II.3.3 Therapeutic impact

The results regarding the therapeutic impact are presented in the Figure 14.

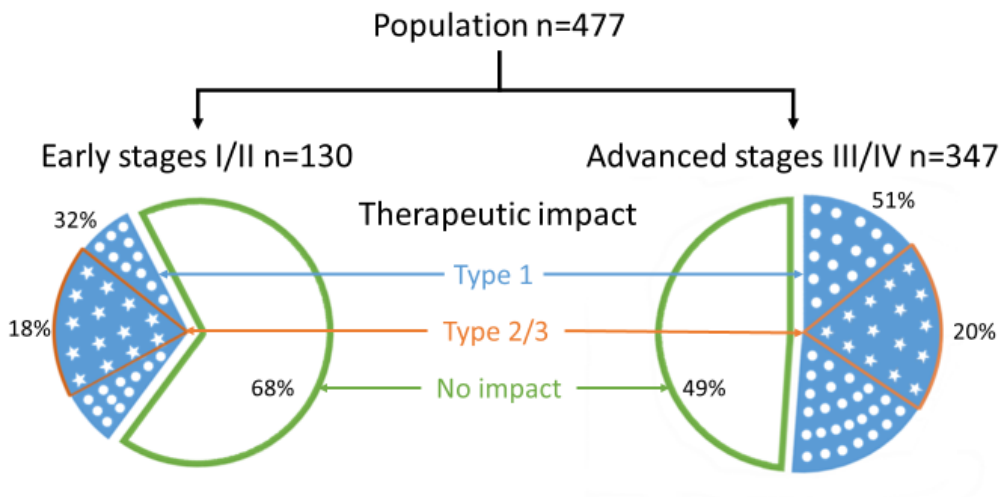


Figure 14 Therapeutic impact in early stage and advanced stages tumors.

Type 1

Two hundred and twenty-one patients (46.3%) were restaged by 18-FDG PET/CT and/or detected with an occult CWU SPC (type 1 change), including 56/477 (11.7%) cases of downstaging and 165/477 (34.6%) cases of upstaging.

These changes were mainly related to lymph node status (38.2%) and more rarely to the detection of a SPC (7.3%) or of an unknown metastatic status (4.5%).

Occult sCWU metastases detected by 18-FDG PET/CT were located in the lung (52.1%), distant metastatic lymph nodes (16.7%), bone (14.6%), liver (10.4%) and pleura (4.1%); added to one case of pulmonary carcinomatous lymphangitis (2.1%).

Among the 62/477 (13%) patients with one or more histologically proven SPC and/or confirmed by follow-up, 18-FDG PET/CT detected 60 cases of which 35 (56%) were unknown by sCWU. SPC were located in lung, head and neck, oesophagus, colon, prostate, liver, breast and stomach in respectively 35.5%, 19.4%, 17.7%, 11.3%, 8.1%, 3.2%, 1.6% and 1.6% of cases; added to one case of lymphoma (1.6%). 18-FDG PET/CT only failed to detect 2 sCWU detected SPC: 1 hepatocellular carcinoma and 1 lung cancer. Six hypermetabolic lesions were misdiagnosed (false positives) as SPC with sPET: tonsils (n = 2), lung (n = 2), esophagus (n = 1) and prostate (n = 1).

Overall, 18-FDG PET/CT led to type 1 changes in 42 patients (32.0%) among the 130 sCWU stage I/II patients. This was significantly lower than in sCWU advanced III/IV stages patients (177/347= 51.0%, $p=0.02$).

The restaging rate in laryngeal cancers was significantly lower compared to other primary tumor locations, both for upstaging towards an advanced stage ($p=0.025$) and for overall restaging ($p=0.014$).

The results of minor therapeutic impact by primary location are detailed in the Table 3 in the appendix.

Type 2/3

The sPET led to management changes (type 2/3) in 93/477 patients (19.5%). Forty-four patients (9.2%) had a type 2 change, mainly for patients managed by radiotherapy (77%). In 49/477 patients (10.3%), 18-FDG PET/CT induced a type 3 change. These changes were mainly due to the diagnosis of a SPC (63%) or to the switch from curative to palliative treatment (33%). Type 2 and 3 changes were significantly more frequent for oral cavity, oropharyngeal, and hypopharyngeal locations than for the larynx ($p=0.03$).

The results of moderate and major therapeutic impact by primary location are detailed in the Table 4 in the appendix.

Among the sCWU stage I/II patients, sPET upstaging induced a type 2 or 3 therapeutic impact in 24 patients (18.4%). This rate was similar to sCWU advanced stage III/IV patients (70/347= 20.1%, $p=0.02$).

11.3.4 Impact on survival

All stage

In comparison with patients with concordant sPET and sCWU, 18-FDG PET/CT upstaged patients had a significantly worse survival, both for 3-year OS (44.2% vs. 59.8%; $p=0.002$) and 3-year PFS (32% vs. 47%; $p=0.004$) (Figure 15). Excluding patients with a type 2 and 3 treatment change in order to avoid the potential consequences of a therapeutic escalation, patients with sPET upstaging had a significantly lower 3-year OS (38.1% vs 57.3%; $p=0.01$) and PFS (29.4% vs 46.7%; $p=0.01$) (Figure 16).

There were no significant differences between 18-FDG PET/CT downstaged patients and those with concordant sCWU and sPET in 3-year OS (64.8% vs. 59.8%, $p=0.71$) or 3-year PFS (51.9% vs. 47.0%, $p=0.77$).

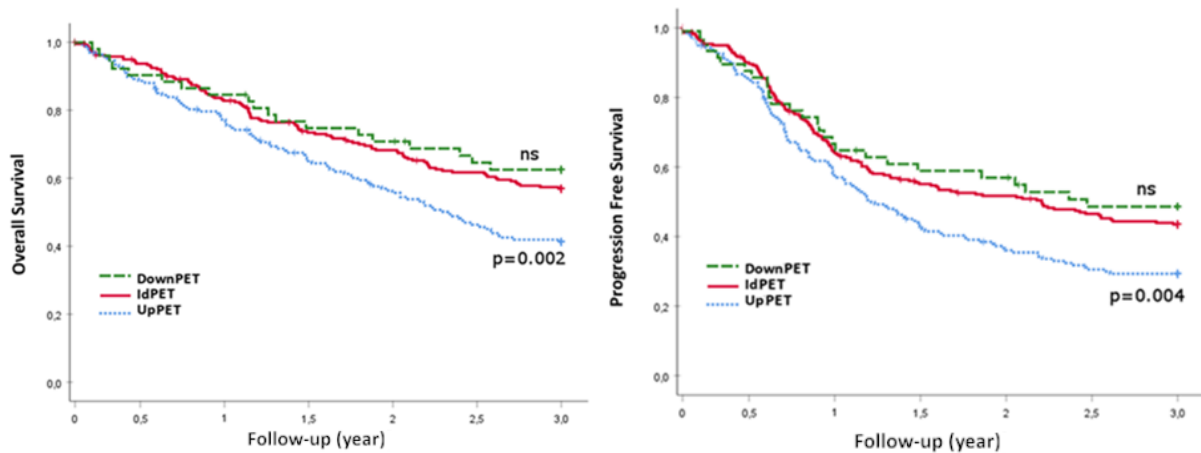


Figure 15 Three-years OS (A) and PFS (B), all stages combined (n=477). Patients in upstaging (UpPET) and downstaging (DownPET) were compared with patients with identical 18-FDG PET/CT and CWU stages (IdPET).

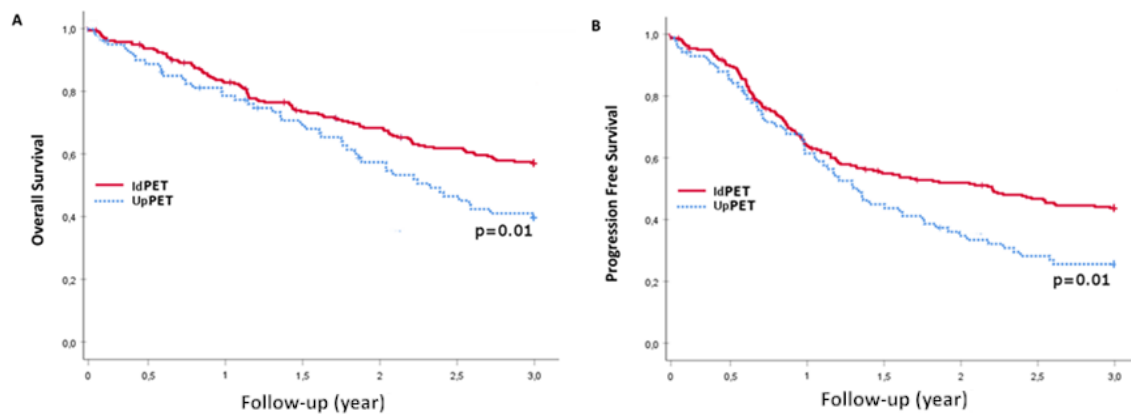


Figure 16 Three-years OS (A) and PFS (B), excluding patients with a therapeutic impact of type 2 or 3 and downstaging (n=330): patients in upstaging (UpPET) have a decreased survival compared to patients with identical 18-FDG PET/CT and CWU stages (IdPET).

Early stages (I/II)

The 42 patients upstaged from stage I/II (sCWU) to stage III/IV (sPET) had a significantly lower 3-year OS and PFS than those with concordant staging (54.8% vs 82.6%, $p=0.001$; and 47.6% vs. 66.3%; $p=0.03$, respectively).

For OS, the results remained significant excluding type 2 and 3 therapeutic impacts to limit the possible effect of a therapeutic escalation ($n=21$ Esc-, $p<0.01$; $n=21$ Esc+, $p=0.04$). For PFS, patients curves Esc+ and Esc- are not shown because they were superimposed on the upstaged patients curve (Figure 17).

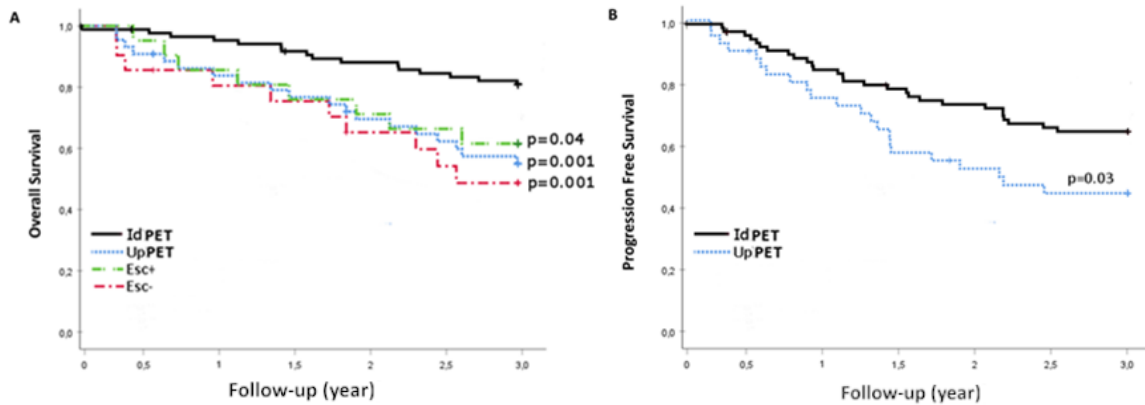


Figure 17 3-year OS (A) and 3-year PFS (B) of sCWU stage I/II patients without (IdPET, $n=88$) and with (UpPET, $n=42$) 18-FDG PET/CT upstaging. Patients for whom the 18-FDG PET/CT led to a therapeutic escalation are noted Esc+ ($n=21$), the others are noted Esc- ($n=21$).

Advanced stages (III/IV)

The 54 patients downstaged from stage III/IV (sCWU) to stage I/II (sPET) had a significantly higher 3-year OS and PFS than those with concordant staging (64.8% vs 44.4%, $p=0.014$; and 51.9% vs. 32.1%; $p=0.016$, respectively) Figure 18.

For OS, the results tend to remain significant in considering type 2 and 3 therapeutic impacts to limit the possible effect of a therapeutic desescalation ($n=14$ Des+, $p=0.022$; $n=40$ Des-, $p=0.1$). For PFS, a trend of significance was also found ($p=0.08$ and $p=0.11$ for Des+ and Des- respectively).

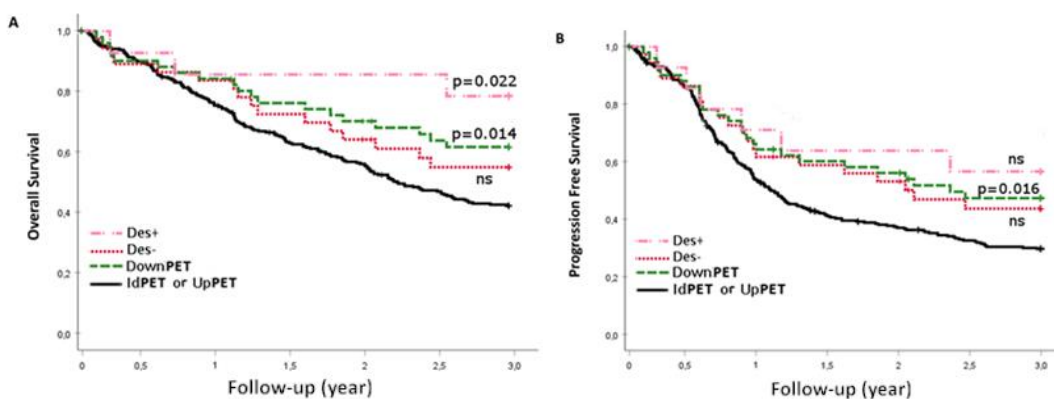


Figure 18 Three-year OS (A) and PFS (B) of sCWU advanced stage III/IV, with 18-FDG PET/CT downstaging (DownPET, $n=54$) and concordant staging or upstaging (IdPET or UpPET $n=293$). Patients for whom the 18-FDG PET/CT led to a therapeutic de-escalation are noted Des+ ($n=14$), the others are noted Des- ($n=40$).

II.4 DISCUSSION

Our study confirmed the real added value of 18-FDG PET/CT for HNSCC initial staging in addition to the CWU whatever the clinical stage. Indeed, we showed its performance for assessing remote extension and for detecting SPCs with consequences in altering the CWU-determined management plan. To the best of our knowledge, this study is the largest to assess the management impact of 18-FDG PET/CT in newly diagnosed HNSCC patients.

Foremost, considering the statistical significance of the prognostic stratification of 18-FDG PET/CT staging in our cohort of 477 patients ($p < 0.001$), our results suggested a higher performance to assess nodal and metastatic status than CWU. In fact, 18-FDG PET/CT strictly respected the prognostic stratification of the AJCC stages [12], unlike the CWU. Indeed, sCWU IVB patients had poorer 3-year OS than sCWU IVC patients (11.7% vs. 30%). On the contrary, sPET IVB patients had better survival sPET IVC patients (26.7% vs. 18.5%), closer to the 3-year OS observed in the literature that is approximately 30% [12,18].

In our series, we found a high rate (46.3%) of restaging and/or detection of occult SPC on CWU, corresponding to type 1 modification. In comparison, Cacicedo et al. [16] reported a restaging rate of 38%, but without including occult-CWU SPCs detected by 18-FDG PET/CT. These results are concordant with our restaging rate of 40.7%. Moreover, the minor type 1 modification rate was statistically higher for sCWU advanced stages patients compared to early stages (51% vs 32% $p = 0.02$). This was probably due to a lower rate of lymph node involvement for early-stage tumors. It could also be explained by the lower sensitivity of 18-FDG PET/CT in cN0 patients, as already demonstrated [18,19].

The SPCs rate in our series was 13%, with 7.3% of occult-CWU SPCs detected by 18-FDG PET/CT. These rates are in accordance with the literature since Jones et al. [19] found a SPCs rate of 9.1% in a study of 3436 patients. Moreover, Haerle et al. [20] and Strobel et al. [21] reported respectively a detection rate of 6.1% and 7.9% in smaller cohort of patients.

When considering sPET upstaged patients, our study showed a significant decreased 3-year OS (44.2% vs. 59.8%; $p = 0.002$) and 3-year PFS (51.9% vs. 47.0%, $p = 0.77$) compared to patients with concordant 18-FDG PET/CT and CWU staging. These results were also confirmed after exclusion of patients with a type 2 or 3 management change ($p = 0.01$ in both cases) for whom a treatment escalation could have altered survival. In a prospective study including 248 patients, Ryu et al. [5] also found a significant decreased survival for 18-FDG PET/CT upstaged patients (3-year OS = 61.3% vs. 85.3%; $p = 0.006$; and 3-year PFS = 56.8% vs. 74.5%; $p = 0.043$), in keeping only restaged patients without considering management change.

Among 130 sCWU early stage I/II patients, 29 (22%) were upstaged to stage III/IV by 18-FDG PET/CT in our study. Furthermore, in this early stage subgroup, 14 occult-CWU SPCs (10.8%) were detected by 18-FDG PET/CT, changing management and prognosis [22]. 18-FDG PET/CT led to a therapeutic escalation (type 2 or 3 treatment modification) in 24 patients (18.5%). This rate was statistically equivalent for advanced stage (stage III/IV) patients ($p = 0.02$), highlighting the 18-FDG PET/CT performance even for early stages.

In a same way, among sCWU advanced stage III/IV patients, sPET downstaged patients ($n = 54$) in our series had a significantly better 3-year OS and 3-year PFS in comparison with sCWU identical or upstaged patients (64.8% vs. 44.4%; $p = 0.01$ and 51.9% vs. 32.1%; $p = 0.02$ respectively). Interestingly, 18-FDG PET/CT-induced therapeutic de-escalation (type 2 or 3 therapeutic) was associated with a better 3-year OS (78.6% vs. 44.4%; $p = 0.02$) and with an increasing trend of 3-year PFS (57.4% vs. 32.1%;

p=0.08). Conversely, after exclusion of these patients, survival of sPET downstaged patients also tended to the significance, both for 3-year OS (p=0.1) and 3-year PFS (0.11). It can be assumed that the impact of therapeutic de-escalation is positive on survival. However, it could not be excluded that this trend of significance in downstaged patients without de-escalation is attributed to decreased number of patients and/or selection bias. Our other hypothesis is that the treatment-related morbidity and mortality is higher for sPET downstaged patients without therapeutic de-escalation.

Therapeutic impact assessment in our study was carried out using a strict methodology, and only the certainties of treatment modification were retained. Our type 2 or 3 treatment modification rate was 19.5% (n=477). In the literature, this rate remains variable assessed at 13.7% (n=233) for Lonneux et al., 15.7% (n=248) for Ryu et al, 26.1% (n=84) for Cacicedo et al., 33.8% (n=71) for Scott et al., and up to 40% (n=35) for Connell et al. [5,13–16]. This wide range of results is probably due to different elements. Foremost, the frequency of use of external radiotherapy varied widely from 25% to 74%, depending on the series. In our study, 59.8% of patients were curatively treated with external radiotherapy, and 77% of type 2 management changes were related to this treatment. Indeed, the large majority of 18-FDG PET/CT restaging in our series concerned regional lymph nodes involvement that can have easily impact treatment plan by radiotherapy. This is even more interesting given the current wide use of 18-FDG PET/CT by radiotherapists for HNSCC treatment planning [23]. Moreover, the patient management modification rates were lower in the most recent studies, probably related to the improvement of imaging techniques. The more frequent use of MRI has probably helped to improve the sensitivity of the CWU. Nevertheless, the recent technical innovation of 18-FDG PET/CT may have also improved lesion detection and the general use of contrast enhanced combined CT may have decreased the number of false positives results with the better conditions of physicians interpretation. Lastly, it is possible that the increased number of patients in the most recent studies have compensated a selection bias in the previous ones.

Given our large size cohort, we were able to perform subgroup analysis based on the localization of the primary tumor, unlike other series in the literature. Thus, our results showed that PET outperforms the CWU for initial evaluation of oropharyngeal, hypopharyngeal, and oral cavity cancers with approximately 20% change in treatment plan (type 2 or 3). This rate was significantly lower for laryngeal cancers (13.6%, p=0.03), which was probably due to the low nodal involvement rate of this primary tumour location.

Our study had several limitations. First, the retrospective design requires a validation by a randomized prospective trial. Second, HPV/p16 status was not routinely determined for HNSCC in our institution during the inclusion period. In fact, this could lead to heterogeneity within our cohort because of different prognoses of HPV+ and HPV- patients according to the 8th TNM classification, which was nevertheless published after our last patient inclusion [25]. Third, during the inclusion period carried out over 10 years, 18-FDG PET/CT examinations were performed on 3 different systems of different generations. But this finally corresponds to a real life study, the results of which could be applicable in different centers. Fourth, this study was not designed to assess the cost-effectiveness of 18-FDG PET/CT in initial routine imaging workup.

Currently, recent guidelines optionally recommend the use of 18-FDG PET/CT for early CWU stages I/II to look for synchronous carcinoma that may modify the treatment plan [10]. But our findings suggest that the systematic implementation of 18-FDG PET/CT in the initial CWU of HNSCC, regardless of the disease stage, could improve the treatment plan with significant consequence on survival outcome.

In conclusion, our study demonstrated that implementing 18-FDG PET/CT in the initial CWU of HNSCC provides valuable staging information with a better prognostic stratification. The patient management was improved for any disease stage, even for early stage I-II. Half of patients with advanced disease stages were restaged by 18-FDG PET/CT, and one third with early disease stages. And in total, the management plan was altered for one in five patients. Furthermore, 18-FDG PET/CT restaging and treatment changes were significantly associated with OS and PFS. As already demonstrated, our study confirmed the interest of 18-FDG PET/CT for SPC detection, whatever the stage.

II.5 APPENDIX

		Minor therapeutic impact					
		on N	on M	SPC	Total	upstaging	downstaging
Oral cavity	n=99	38 (38,4)	4 (4,0)	9 (9,1)	43 (43,4)	33 (76,7)	10 (23,3)
Oropharynx	n=187	77 (41,2)	10 (5,3)	9 (4,8)	92 (49,2)	67 (72,8)	25 (27,2)
Larynx	n=103	34 (33,0)	3 (2,9)	9 (8,7)	44 (42,7)	30 (68,2)	14 (31,8)
Hypopharynx	n=88	33 (37,5)	5 (5,7)	8 (9,1)	42 (47,7)	35 (83,3)	7 (16,7)
Total	n=477	182 (38,2)	22 (4,6)	35 (7,3)	221 (46,3)	165 (74,7)	56 (25,3)

Table 3 Type of minor therapeutic impact, by modifying lymph node status (N), metastatic status (M), or synchronous cancer discovery. The types of impact are differentiated into upstaging and downstaging. The percentages in brackets are given in relation to the total number of patients.

		Therapeutic impact									
		Moderate				Major				Moderate + Major	
		RT+	RT-	CR+	CR-	Total Moderate	>Pallia.	>Cur.	Traitement modif.	Total Major	
Orale Cavity	n=99	4	1	2	1	8 (8,1)	0	1	9	10 (10,1)	18 (18,2)
Oropharynx	n=187	15	4	4	1	24 (12,8)	9	1	10	20 (10,7)	44 (23,5)
Larynx	n=103	2	2	0	0	4 (3,9)	3	0	7	10 (9,7)	14 (13,6)
Hypopharynx	n=88	4	2	2	0	8 (9,1)	4	0	5	9 (10,2)	17 (19,3)
Total	n=477	25	9	8	2	44 (9,2)	16	2	31	49 (10,3)	93 (19,5)

Table 4 Distribution of moderate and major therapeutic impacts by primary tumor location. (RT+ : increase in GTV and/or dose, RT- : decrease in GTV and/or dose, CR+ : increase in surgical resection, CR- decrease in surgical resection, >pallia. change from curative to palliative treatment, >cur. change from palliative to curative treatment, treatment modification: change from radiotherapy to surgery or vice versa, or SPC.

II.6 BIBLIOGRAPHY

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration GB of DC, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3:524–48. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688.
- [2] Mazeau-Woynar V, Cerf N. Expected survival of cancer patients in france : current situation. *INCA* 2015:60p.
- [3] Xu G-Z, Guan D-J, He Z-Y. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol* 2011;47:560–5. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.04.021.
- [4] Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Evaluate Cervical Node Metastases in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008;100:712–20. doi:10.1093/jnci/djn125.
- [5] Ryu IS, Roh J-L, Kim JS, Lee JH, Cho K-J, Choi S-H, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT staging on management and prognostic stratification in head and neck squamous cell carcinoma: A prospective observational study. *Eur J Cancer* 2016;63:88–96. doi:10.1016/j.ejca.2016.05.002.
- [6] Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol* 2009;2009:208725. doi:10.1155/2009/208725.
- [7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancer. Version 2.2018 n.d. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- [8] de Monès E, Bertolus C, Salaun PY, Dubrulle F, Ferrié JC, Temam S, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guideli. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013;130:107–12. doi:10.1016/J.ANORL.2012.09.003.
- [9] Vergez S, Morinière S, Dubrulle F, Salaun P-Y, De Monès E, Bertolus C, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013;130:39–45. doi:10.1016/J.ANORL.2012.09.004.
- [10] Salaün P-Y, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. [Update of the recommendations of good clinical practice for the use of PET in oncology]. *Bull Cancer* 2019. doi:10.1016/j.bulcan.2019.01.002.
- [11] Sobin LH GM, Wittekind C.: TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. 2009. n.d.
- [12] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. E. *AJCC cancer staging manual 7*. Springer. New York, NY: 2010.
- [13] Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, et al. Positron Emission Tomography With [18 F]Fluorodeoxyglucose Improves Staging and Patient Management in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Oncol* 2010;28:1190–5. doi:10.1200/JCO.2009.24.6298.

- [14] Connell CA, Corry J, Milner AD, Hogg A, Hicks RJ, Rischin D, et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29:986–95. doi:10.1002/hed.20629.
- [15] Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, Ramshaw JE, Lin P. PET Changes Management and Improves Prognostic Stratification in Patients with Head and Neck Cancer: Results of a Multicenter Prospective Study. *J Nucl Med* 2008;49:1593–600. doi:10.2967/jnumed.108.053660.
- [16] Cacicedo J, Fernandez I, del Hoyo O, Dolado A, Gómez-Suarez J, Hortelano E, et al. Should PET/CT be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1378–89. doi:10.1007/s00259-015-3071-0.
- [17] Blanchard D, Barry B, De Raucourt D, Choussy O, Dessard-Diana B, Hans S, et al. Guidelines update: Post-treatment follow-up of adult head and neck squamous cell carcinoma: Screening for metastasis and metachronous esophageal and bronchial locations. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:217–21. doi:10.1016/j.anorl.2015.07.001.
- [18] Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:122–37. doi:10.3322/caac.21389.
- [19] Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;75:1343–53.
- [20] Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. ¹⁸F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2009;32:NA-NA. doi:10.1002/hed.21184.
- [21] Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) – detection of synchronous primaries with ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:919–27. doi:10.1007/s00259-009-1064-6.
- [22] Graff P, Schipman B, Desandes E, Mecellem H, Toussaint B, Cortese S, et al. Management of Patients with Head and Neck Tumours Presenting at Diagnosis with a Synchronous Second Cancer at Another Anatomic Site. *Clin Oncol* 2011;23:174–81. doi:10.1016/j.clon.2010.10.008.
- [23] Kishan AU, Ghosh P, Lee P. Utility of ¹⁸FDG-PET/CT for head and neck cancer staging, radiation therapy planning, and follow-up. *J Radiat Oncol* 2013;2:241–8. doi:10.1007/s13566-012-0068-1.
- [24] Daisne J-F, Sibomana M, Bol A, Cosnard G, Lonneux M, Grégoire V. Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency. *Radiother Oncol* 2003;69:237–45. doi:10.1016/J.RADONC.2003.10.009.
- [25] Brierley JD GM, Wittekind C.: *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Wiley Blackwell 2016:272. n.d.

III. ÉTUDE

Évaluation de l'impact thérapeutique de la réalisation systématique de la TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures.

Résumé

Introduction. La précision du bilan initial des carcinomes épidermoïdes des VADS permet une prise en charge adaptée aux caractéristiques individuelles des patients. Les performances de la TEP-TDM au 18-FDG pour la détection des métastases loco-régionales, à distance, et des cancers synchrones ont déjà été montrées. L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'impact thérapeutique et pronostique de la réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des patients atteints d'un cancer des VADS.

Méthode. De 2004 à 2014, 477 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS ont bénéficié d'un bilan initial conventionnel (BIC) (examen clinique, pan endoscopie, TDM et/ou IRM cervico-faciale et TDM thoracique) associé à une TEP-TDM au 18-FDG, dans le département du Finistère. Un groupe de spécialistes en cancérologie s'est réuni pour déterminer si la réalisation de cet examen avait impacté la décision thérapeutique, en classant les modifications en mineures - type 1 (modification de la stadification NM et/ou découverte de cancer synchrone), modérées - type 2 (modification du geste chirurgical ou du volume cible en radiothérapie) ou majeures - type 3 (changement du type de traitement). Les données de suivi à 3 ans ont été recueillies.

Résultats. Au total, 221 patients (46,3 %) étaient concernés par un impact thérapeutique de type 1, et 94 d'entre eux (19,5 %) ont eu un traitement différent suite à la réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG (modification de type 2 ou 3). L'impact de type 2 ou 3 était statistiquement équivalent entre le sous-groupe des stades I/II et le sous-groupe des stades III/IV ($p=0,02$). La survie globale à 3 ans des patients présentant une augmentation de stadification à la TEP-TDM au 18-FDG était significativement inférieure à celle des patients en stadification identique (44,2 % vs 59,8 % respectivement, $p=0,002$). Pour les patients en stade III/IV, ceux en diminution de stadification avaient une meilleure survie globale que les autres (64,8 % vs 44,4 % $p=0,01$).

Conclusion. La réalisation d'une TEP-TDM au 18-FDG systématique lors du bilan initial des carcinomes épidermoïdes des VADS devrait être discutée quel que soit le stade puisqu'elle permet une restadification dont l'impact sur la prise en charge thérapeutique s'avère significatif.

III.1 Introduction

En 2017, l'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) en France métropolitaine est estimée à 15300 nouveaux cas. La mortalité, bien qu'en diminution, reste élevée, avec 2900 décès¹. Cette incidence présente une forte variabilité géographique puisqu'elle est plus importante dans les départements du nord de la France ; avec par exemple une incidence de 42 % supérieure à la moyenne nationale dans le département du Finistère². Il existe une forte disparité de la survie en fonction de la gravité de l'atteinte initiale. La survie à 5 ans pour un stade précoce est de 80,3 %, contre 47,2 % lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire, et 32,5 % lorsqu'il existe une atteinte métastatique³. La connaissance initiale d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique à distance est primordiale pour permettre un choix thérapeutique pertinent. Pour cela, un bilan initial conventionnel (BIC) permettant de déterminer l'extension précise du cancer est réalisé de manière systématique. Il repose sur un examen clinique complet, un examen fibroscopique et pan-endoscopique, une imagerie morphologique de type TDM et/ou IRM cervico-faciale pour l'évaluation locorégionale, et d'un scanner thoracique à la recherche de métastases ou d'un cancer synchrone. La tomographie par émission de positons, couplée à la tomodensitométrie, au 18Fluorodéoxyglucose (TEP-TDM au 18-FDG) est une technique d'imagerie fonctionnelle corps entier basée sur l'étude du métabolisme glucidique cellulaire, globalement augmenté dans les cellules cancéreuses. Les performances de cet examen lors du bilan initial ont déjà été évaluées. Elle augmente la précision de classification du statut ganglionnaire^{4,5}, résultats confirmés par les données histologiques post opératoires⁶. Elle détecte davantage de métastases à distance ou de seconde localisations cancéreuses⁷⁻⁹. La détection de ce type d'atteinte peut ainsi provoquer une modification de la classification, nommé restaging, en changeant la classification ganglionnaire (N), métastatique (M), et éventuellement le stade. En cas d'aggravation de la stadification on parle d'upstaging, et en cas d'amélioration de downstaging. Cela peut également modifier significativement les décisions thérapeutiques, notamment pour les stades avancés¹⁰. Ceci explique les recommandations actuelles qui proposent de réaliser une TEP-TDM, pour les stades avancés¹¹ (III et IV de l'AJCC¹²), et/ou dans le cas d'images thoraciques douteuses^{13,14}. Néanmoins ces mêmes recommandations rendent l'indication optionnelle quel que soit le stade pour rechercher une pathologie synchrone qui modifierait la prise en charge¹⁵. Peu d'informations sont actuellement disponibles concernant l'impact thérapeutique et sur la survie, en particulier pour les stades précoces (I/II). L'objectif de cette étude a donc été d'évaluer l'impact thérapeutique du restaging par TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des patients atteints d'un cancer des VADS.

III.2. Matériels et méthodes

III.2.1 Population

Tous les patients ayant bénéficié d'un BIC associé à une TEP-TDM au 18-FDG dans le cadre d'une découverte de carcinome épidermoïde des VADS dans le département du Finistère entre 2004 et 2014, ont été inclus consécutivement dans cette étude observationnelle rétrospective.

Les patients, majeurs, devaient présenter un carcinome épidermoïde prouvé histologiquement et non traité, de la cavité orale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx ; et avoir eu nécessairement un BIC complet (examen clinique, pan endoscopie, TDM et/ou IRM cervico-faciale selon la localisation et TDM thoracique, avec comptes rendus d'examen disponibles) associé à une TEP-

TDM au 18-FDG, réalisés dans les 4 semaines suivant le diagnostic. Les patients devaient avoir accepté que leur dossier soit discuté en réunion de concertation pluri disciplinaire. Les critères d'exclusion étaient : un antécédent de cancer des VADS, un traitement débuté avant d'avoir eu la TEP-TDM au 18-FDG, ou un carcinome épidermoïde ganglionnaire cervical de primitif inconnu (l'efficacité de la TEP-TDM au 18-FDG étant déjà prouvée dans cette indication¹⁶).

Les patients devaient avoir été surveillé pendant une durée de 3 ans minimum, par examen clinique selon les recommandations, et/ou par imagerie. Les structures dans lesquelles le médecin prescripteur de la TEP-TDM au 18-FDG exerçait ont été recueillies.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique institutionnel (29BRC18.0012 ; étude RENOVATE ClinicalTrials.gov NCT03841175) et l'ensemble des patients ont exprimé leur non-opposition à l'utilisation de leurs données de façon anonyme.

III.2.2 Examens d'imagerie et TEP-TDM au 18-FDG

Les examens d'imagerie morphologique du BIC (TDM et/ou IRM) ont été réalisés dans les différents centres de radiologie du Finistère, principalement dans les villes de Brest, Quimper et Morlaix.

Les TEP-TDM au 18-FDG ont été réalisés sur plusieurs appareillages hybrides au CHRU de Brest : un Gemini GXLi (Philips Healthcare®, Pays-Bas) et deux Biograph-mCT (Siemens®, Erlangen, Allemagne). Les patients devaient être à jeun depuis au moins 6h, la glycémie moyenne mesurée avant injection du traceur était de $5,79 \pm 0,12$ mmol/l. L'injection de 3 à 5 MBq/kg de 18-FDG (IBA Molecular Imaging®, Saclay, France) était suivie d'une heure de repos complet, pendant laquelle les patients étaient allités. L'acquisition TDM était ensuite réalisée, en direction crânio-caudale, avec un protocole corps entier, et, en l'absence de contre-indication, avec une injection de produit de contraste iodé (1,5 mL/kg). Le scanner X Gemini est un détecteur spiralé de 6 barrettes, champ de vision transversal de 600mm, faisceau de rayon X avec tension de 120 kV, intensité de 100 mAs, collimation 6x5 mm. Le scanner X Biograph est un détecteur spiralé de 40 barrettes, champ de vision transversal de 700mm, faisceau de rayon X avec tension de 120 kV, intensité de 80 mAs, collimation 16 x 1,2 mm. L'acquisition des données 3D par TEP-TDM corps entier permettait d'obtenir les images d'émission et de transmission. Les images d'émission étaient corrigées du bruit de fond, des événements aléatoires et reconstruites avec et sans correction d'atténuation en utilisant la méthode itérative Line Of Response Row-Action Maximum Likelihood Algorithm pour la TEP Gemini itérative et Ordered Subset Expectation Maximization pour le TEP Biograph. Un filtre gaussien a permis un lissage des images de la TEP (largeur à mi-hauteur de 2 mm).

III.2.3. Stades tumoraux, TNM conventionnel et après TEP-TDM au 18-FDG

Les stades tumoraux et la classification TNM de l'AJCC (7^e édition) en vigueur pendant l'inclusion des patients, ont été utilisés. Les stades et TNMc dits conventionnels étaient déduits de l'ensemble des comptes-rendus des examens cliniques et d'imagerie réalisés, excepté la TEP-TDM au 18-FDG, avant la réunion de concertation pluri disciplinaire. Pour le stade et TNMt après réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG : Le T, correspondant à l'extension tumorale locale, était déterminé grâce au BIC ; le N et M, correspondants aux atteintes métastatiques ganglionnaires et à distance, étaient déterminés grâce aux comptes rendus des examens de TEP-TDM. Les données histologiques des patients de stade I/II au BIC ont été recueillies.

III.2.4. Impact thérapeutique

L'objectif était de déterminer le nombre de cas pour lesquels la réalisation de la TEP-TDM a provoqué une modification de traitement. Pour cela, un groupe de 3 spécialistes en oncologie ORL (un chirurgien, un oncologue radiothérapeute, un médecin nucléaire) s'est réuni pour étudier a posteriori les dossiers des patients inclus. Pour cela, le thésaurus du Groupe Breton de Cancérologie ORL, provenant des recommandations de bonne pratique de la SFORL et du National Comprehensive Cancer Network, ainsi que les recommandations de traitement de radiothérapie, en vigueur au moment de la découverte du cancer ont été utilisées^{11,17-19}. En prenant en compte toutes les données disponibles du BIC, le groupe a déterminé le traitement le plus adapté, a posteriori, nommé traitement C, en aveugle (sans connaître les résultats de la TEP-TDM au 18-FDG, ni de la RCP). Ensuite, toujours sans avoir connaissance des résultats de la RCP, l'aveugle a été levé pour les résultats de la TEP-TDM au 18-FDG et le traitement le plus adapté a été déterminé, toujours a posteriori, appelé traitement T. Ensuite, les différents traitements proposés ont été comparés. Pour conclure à une modification de traitement causée par la TEP-TDM au 18-FDG, le traitement T (a posteriori avec la TEP-TDM au 18-FDG) devait d'une part être identique au traitement décidé par la RCP à l'époque, et d'autre part être différent du traitement C (a posteriori sans TEP-TDM au 18-FDG). Dans tous les autres cas, et quand le patient n'avait pas reçu le traitement proposé en RCP, nous avons conclu à l'absence de modification de traitement par la TEP.

Par analogie avec des études de la littérature^{10,20-23}, les modifications de traitements ont été classées en changements majeurs dits de type 3 (changement de modalité thérapeutique, ex : passage de chirurgie à radiothérapie et/ou d'objectif thérapeutique, ex : curatif à palliatif, et/ou traitement curatif d'un cancer synchrone), et en changements modérés dits de type 2 (ex : modification du volume cible ou du geste chirurgical). Les modifications de classification NM (restaging) ou de découverte de cancer synchrone, étaient considérées comme des changements mineurs dits de type 1.

La survie à 3 ans des patients avec un impact thérapeutique quel qu'il soit a été comparé à la survie des patients pour lesquels la TEP-TDM au 18-FDG n'avait pas eu d'impact. Nous avons séparé les impacts impliquant une amélioration pronostique (downstaging) et ceux impliquant une aggravation pronostique (upstaging). Nous avons également analysé la survie en excluant les patients dont l'impact thérapeutique avait été de type 2 et 3, afin de s'affranchir des conséquences de la modification thérapeutique sur la survie. Ces analyses de survie ont également été effectuées pour les sous groupes stades précoces (I et II) concernant les cas d'upstaging, et les stades évolués (III et IV) concernant les cas de downstaging. Pour des raisons de lisibilité, les cas de downstaging impliquant un impact thérapeutique de type 2 ou 3 ont été notés Des+ (Des = désescalade), ceux sans type 2 ou 3 notés Des- ; les cas d'upstaging impliquant un impact thérapeutique de type 2 ou 3 avec majoration du traitement ont été notés Esc+ (Esc = escalade), ceux sans impact thérapeutique de type 2 ou 3 notés Esc-.

III.2.5. Analyse statistique

Nous avons utilisé la méthode de Kaplan Meier pour estimer les probabilités de survie globale (un évènement correspondait au décès du patient quelle que soit la cause) et de survie sans progression (un évènement correspondait au décès du patient quelle que soit la cause, ou à une progression, ou à une récurrence mise en évidence lors du suivi, et confirmé par histologie si possible ou par le suivi en imagerie). Les patients qui étaient perdus de vue étaient censurés lors de l'analyse de survie. Le test du log Rank a été utilisé pour comparer les distributions de survie, le test du Chi 2 pour comparer l'incidence des impacts thérapeutiques selon les localisations et les stades, et le test d'équivalence de type TOST pour comparer les impacts thérapeutiques entre les groupes. Le niveau de

significativité de la valeur p était de 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SPSS v25 (IBM Corp, Armonk, NY).

III.3 Résultats

III.3.1. Population étudiée

Sur 504 patients éligibles, 18 patients ont été exclus pour comptes rendus d'imagerie indisponibles, et 9 patients avaient débuté leur traitement avant d'avoir leur examen de TEP-TDM au 18-FDG. Au total, 477 patients ont été inclus dans l'étude. Lors du suivi, 14 patients ont été perdus de vue la première année, puis 12 dans les 2 années suivantes. Les caractéristiques principales de la population étudiée, comprenant la répartition géographique des patients, la localisation de la lésion primitive, et le stade initial déterminé selon le BIC sont résumées dans le *Tableau 3*.

Caractéristiques		Nombre de patients	(%)
Sexe			
	Homme	414	(86,8)
	Femme	63	(13,2)
Age (moyenne en années +/- écart type)		62,3 +/- 9,7	
Centre d'origine			
Brest	CHU	204	(42,8)
	Cabinets libéraux	112	(23,5)
	Hôpital d'Instruction des Armées	26	(5,5)
Quimper	CH	70	(14,7)
	Cabinets libéraux	17	(3,6)
Morlaix	CH	28	(5,9)
	Cabinets libéraux	9	(1,9)
Autres		11	(2,3)
Localisation de la lésion primitive			
	Cavité Orale	99	(20,8)
	Oropharynx	187	(39,2)
	Larynx	103	(21,6)
	Hypopharynx	88	(18,4)
Bilan Initial Conventionnel			
	Stades précoces I/II	130	(27,3)
	Stades évolués III/IV	347	(73,7)

Tableau 3 Caractéristiques des patients lors de l'inclusion.

Le type de traitement reçu par les patients est décrit en fonction de la localisation tumorale dans le *Tableau 4*. Quatre cent trente patients (90 %) ont reçu un traitement à visée curative, dont 257 (60

%) par radiothérapie première, associée ou non à une chimiothérapie. Le recours à la chirurgie première était plus fréquent uniquement pour les cancers de la cavité orale (59 %). A noter que 47 patients (10 %) ont reçu un traitement palliatif, par chimiothérapie, radiothérapie ou des soins de support.

	Cavité orale	Oropharynx	Larynx	Hypopharynx	Total
Traitement curatif principal	90 (90,9)	172 (92,0)	96 (93,2)	72 (81,8)	430 (90,1)
Chirurgie	53 (58,9)	54 (31,4)	48 (50,0)	18 (25,0)	173 (40,2)
seule	28 (52,8)	21 (38,9)	23 (47,9)	3 (16,7)	75 (43,4)
puis radiothérapie	12 (22,6)	10 (18,5)	13 (27,1)	4 (22,2)	39 (22,5)
puis radiochimiothérapie	13 (24,5)	23 (42,6)	12 (25,0)	11 (61,1)	59 (34,1)
Radiothérapie	37 (41,1)	118 (68,6)	48 (50,0)	54 (75,0)	257 (59,8)
seule	10 (27,0)	26 (22,0)	10 (20,8)	5 (9,3)	51 (19,8)
avec chimiothérapie	27 (73,0)	92 (78,0)	38 (79,2)	49 (90,7)	206 (80,2)
Traitement palliatif	9 (9,1)	15 (8,0)	7 (6,8)	16 (18,2)	47 (9,9)
Chimiothérapie	2 (22,2)	8 (53,3)	3 (42,9)	7 (43,8)	20 (42,6)
Radiothérapie	1 (11,1)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,4)
Soins de support	6 (66,7)	5 (33,3)	4 (57,1)	9 (56,3)	24 (51,1)

Tableau 4 Type de traitement utilisé en fonction de la localisation tumorale. Les résultats sont donnés en nombre de patients, les pourcentages indiqués entre parenthèses.

Deux cent vingt et un patients (46,3 %) étaient concernés par un restaging (56 downstaging et 165 upstaging) et/ou une découverte de cancer synchrone (changement de type 1) (Tableau 5). Ces changements mineurs (type 1) concernaient davantage les patients atteints de cancers de l'oropharynx (49 %) et de l'hypopharynx (48 %). Les taux d'upstaging étaient variables, allant de 68 % pour les localisations laryngées, à 83 % pour les localisations hypopharyngées. Les modifications concernaient essentiellement le statut ganglionnaire (38 %) et plus rarement la découverte d'un cancer synchrone (7%) ou le statut métastatique (5 %).

Au total, 93 patients (19,5 %) ont eu un traitement différent de celui dont ils auraient bénéficié en l'absence de TEP-TDM au 18-FDG lors de leur bilan initial.

Quarante-quatre patients (9,2 % de la population) ont eu une modification de type 2, qui concerne essentiellement les patients pris en charge par radiothérapie (77 %). L'impact était trois fois plus fréquent pour les cancers de l'oropharynx (12,8 %) que pour les cancers du larynx (3,9 %).

La réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG a provoqué une modification de type 3 chez 49 patients (10,3 % de la population), avec une répartition homogène selon les localisations. Ces modifications étaient dues principalement à la découverte d'un cancer synchrone dans 63 % des cas, ou au passage d'un traitement curatif à un traitement palliatif dans 33 % des cas.

Les modifications de type 2 et 3 sont plus fréquentes pour les localisations de la cavité orale, de l'oropharynx, et de l'hypopharynx, que pour les localisations laryngées (p=0,03).

		Type d'impact thérapeutique			
		1	2	3	2+3
Cavité orale	(N=99)	43 (43,4)	8 (8,1)	10 (10,1)	18 (18,2)
Oropharynx	(N=187)	92 (49,2)	24 (12,8)	20 (10,7)	44 (23,5)
Larynx	(N=103)	44 (42,7)	4 (3,9)	10 (9,7)	14 (13,6)
Hypopharynx	(N=88)	42 (47,7)	8 (9,1)	9 (10,2)	17 (19,3)
Total	(N=477)	221 (46,3)	44 (9,2)	49 (10,3)	93 (19,5)

Tableau 5 Répartition des différents types d'impact thérapeutique : de type 1 - mineur (restaging ou découverte de cancer synchrone), de type 2 - modéré (modification du type de chirurgie ou du volume cible de radiothérapie), de type 3 - majeur (modification de type de traitement, par exemple de chirurgie à chimiothérapie).

III.3.2. Survie

Impact de l'upstaging

Un upstaging provoquait une diminution statistiquement significative de la survie à 3 ans, par rapport au staging concordant avec le BIC ; avec une survie globale de 44,2 % versus 59,8 % ($p=0,002$), et une survie sans progression de 32 % versus 47 % ($p=0,004$) (Figure 19, Figure 20).

Impact du downstaging

Aucune différence de survie statistiquement significative n'a été mise en évidence en cas de downstaging - par rapport aux staging identiques, avec en survie globale 64,8 % versus 59,8 %, ($p=0,71$) et en survie sans progression 51,9 % contre 47 % respectivement ($p=0,77$) (Figure 19, Figure 20).

Impact des modifications de traitement de type 2 et 3

En excluant les patients avec une modification de traitement de type 2 et 3, les résultats restaient significatifs pour les cas d'upstaging, en survie globale (38,1 % vs 57,3 % $p=0,01$) et en survie sans progression (29,4 % vs 46,7 % $p=0,01$) (Figure 21, Figure 22).

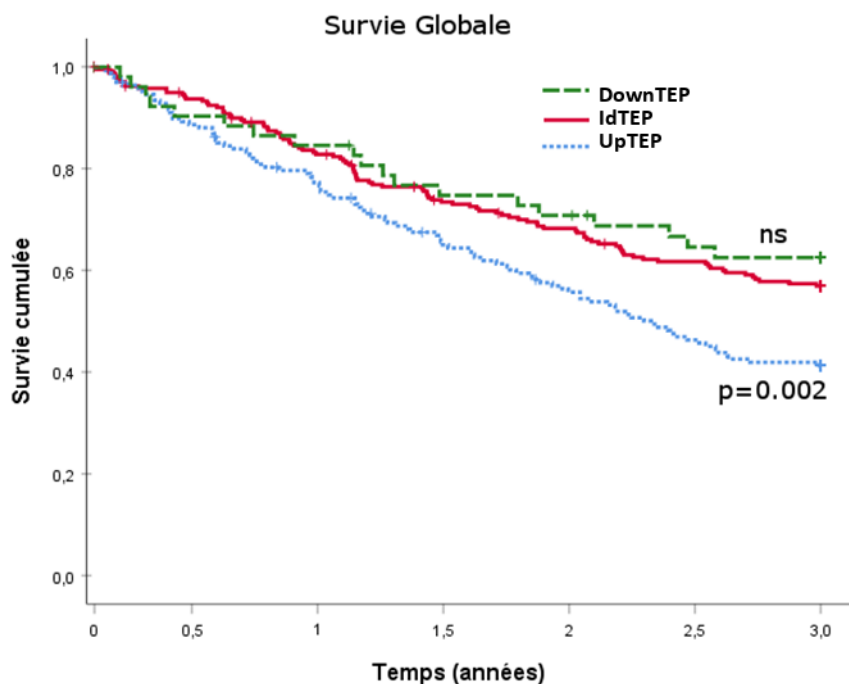


Figure 19 Survie Globale à 3ans, tous stades confondus (n=477). Les patients en upstaging (UpTEP) et downstaging (DownTEP) ont été comparés aux patients en staging identique (IdTEP).

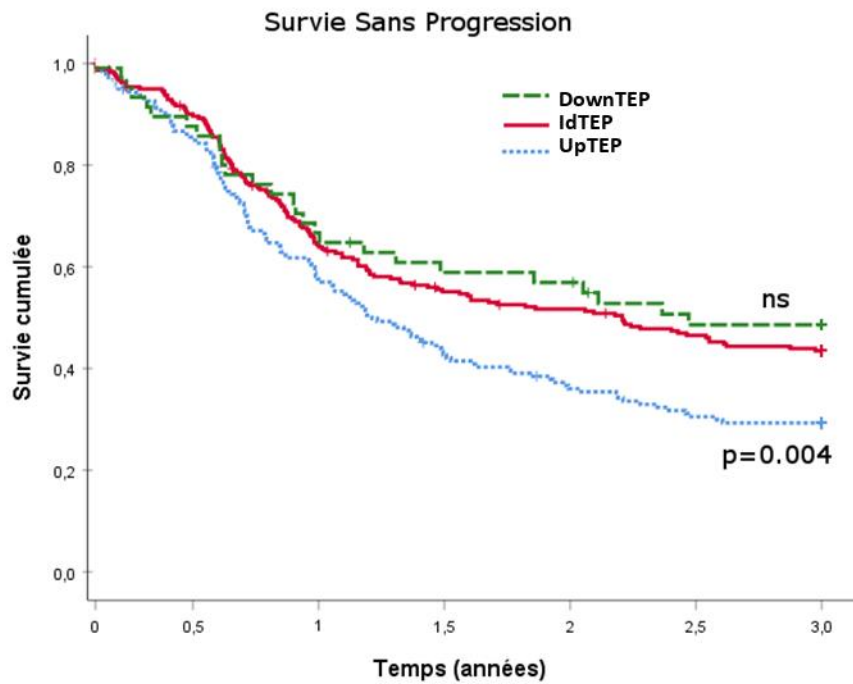


Figure 20 Survie Sans Progression à 3 ans, tous stades confondus (n=477). De la même manière, les patients en upstaging (UpTEP) et downstaging (DownTEP) ont été comparés aux patients en staging identique (IdTEP).

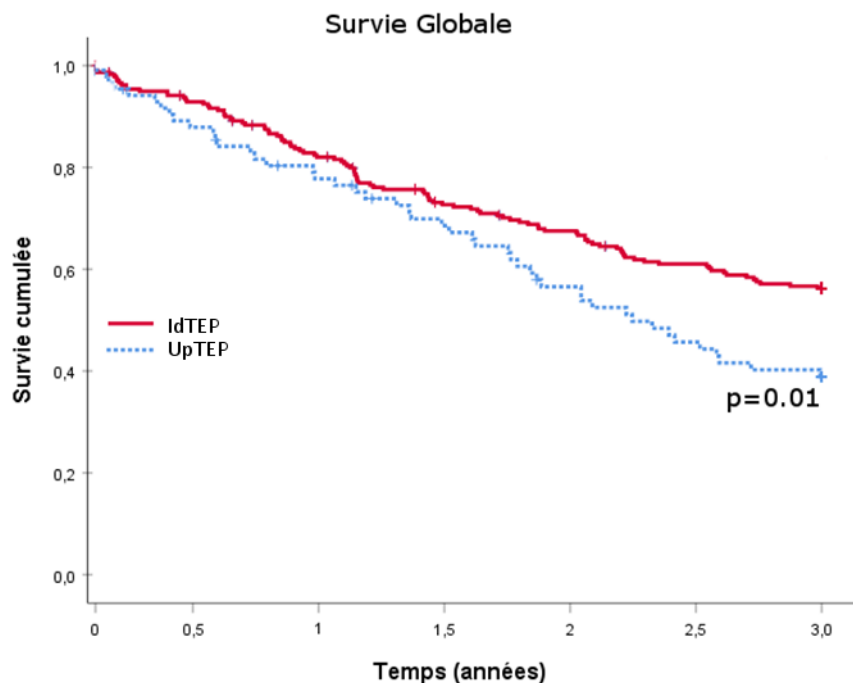


Figure 21 Survie Globale tous stades confondus, en excluant les patients ayant eu un impact thérapeutique de type 2 ou 3 et les downstaging (n=330) : les patients en upstaging (UpTEP) ont une survie diminuée par rapport aux patients en staging identique (IdTEP)

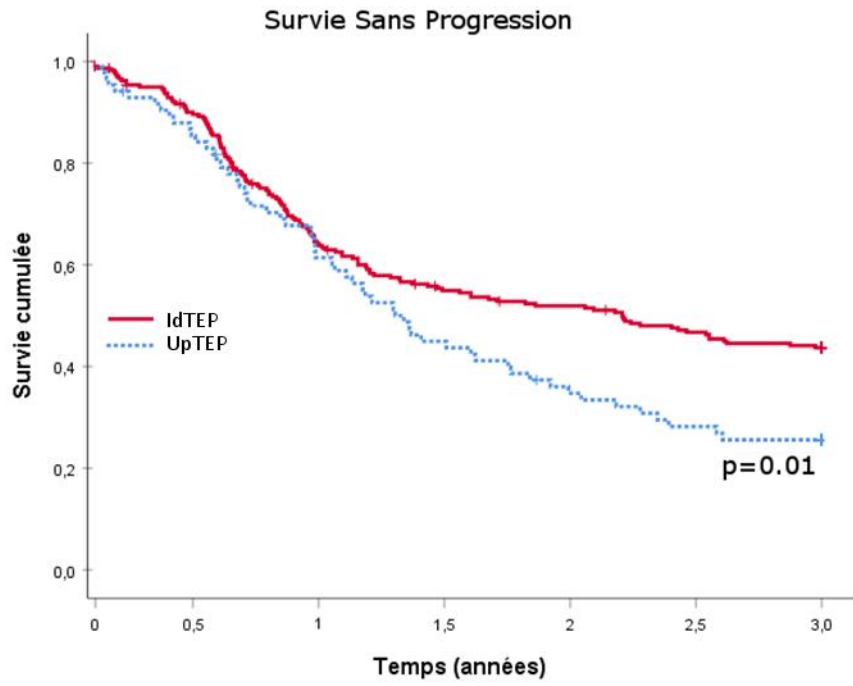


Figure 22 Survie Sans Progression tous stades confondus, en excluant les patients ayant eu un impact thérapeutique de type 2 ou 3, et les downstaging (n=330) : la survie est également diminuée chez les patients en upstaging (UpTEP) par rapport aux patients en staging identique (IdTEP)

III.3.3. Stades précoces I et II

Vingt-quatre patients (18,4 %) ont eu un impact thérapeutique de type 2 ou 3, sur les 130 patients classés en stade I ou II suite au BIC. Ce taux d'impact thérapeutique de type 2 ou 3 est statistiquement équivalent à celui concernant les patients de stade évolué (III/IV) : 70/347 patients soit 20,1 % ($p=0,02$), (Figure 23). Au total, parmi les stades précoces, 42 patients (32 %) ont un impact thérapeutique quel qu'il soit suite à la réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG, statistiquement inférieur par rapport aux stades évolués (51%, $p=0,02$).

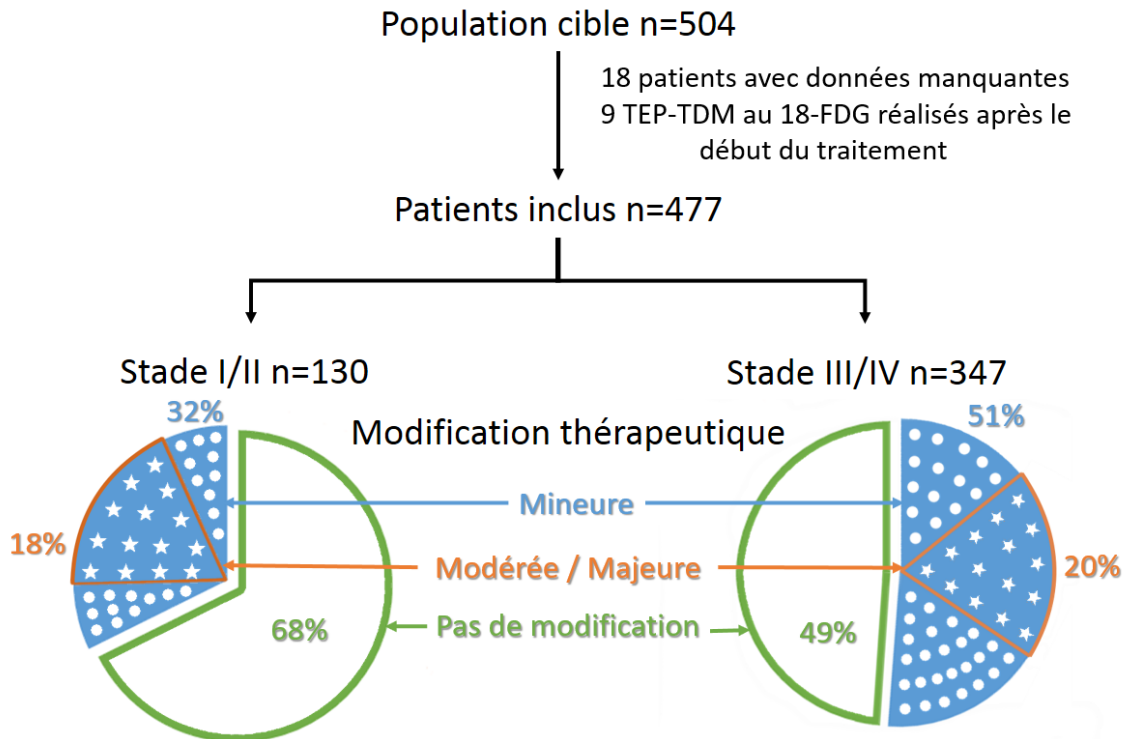


Figure 23 Répartition du type d'impact thérapeutique en fonction du stade initial, précoce (I/II) ou évolué (III/IV).

Les résultats comparant d'une part la stadification TNM en utilisant le BIC, et d'autre part celle associée au TEP-TDM sont indiqués dans le *Tableau 6*, et de manière plus détaillée dans le *Tableau 9* en annexe. Vingt-neuf patients (22 %) passent d'un stade précoce à un stade évolué suite à la réalisation d'une TEP-TDM au 18-FDG. Chez 23 d'entre eux, les données d'histologie et/ou de suivi ont confirmé cette stadification. Leur répartition est inhomogène : 57 % des cancers de l'hypopharynx, 29 % des cancers de l'oropharynx, 20 % des cancers de la cavité orale, et 12 % des cancers du larynx. La fréquence de modification dans les cancers du larynx est significativement plus faible par rapport aux autres localisations, que ce soit pour le passage à un stade évolué ($p=0,025$) que pour les discordances BIC / BIC + TEP ($p=0,014$).

	Stades précoces (I/II) au BIC	Discordances BIC / BIC + TEP	Modification par la TEP-TDM au 18-FDG	
			Passage à un stade évolué (III/IV)	Découverte de cancer synchronone
Cavité orale	40	12 (30,0)	8 (20,0)	4 (10,0)
Oropharynx	41	16 (39,0)	12 (29,3)	4 (9,8)
Larynx	42	9 (21,4)	5 (11,9)	5 (11,9)
Hypopharynx	7	5 (71,4)	4 (57,1)	1 (14,3)
Total	130	42 (32,3)	29 (22,3)	14 (10,8)

Tableau 6 Répartition des patients classés à un stade précoce selon le BIC en fonction de la localisation du primitif. Chez ces patients, la fréquence du passage à un stade évolué est variable en fonction de la localisation, de 11,9 % à 57,1%, alors que la fréquence de découverte d'un cancer synchronone est homogène (entre 9,8 % et 14,3 %).

La TEP-TDM a permis de découvrir un cancer synchronone dans 14 cas (11 %), avec une répartition homogène quelle que soit la localisation du primitif. Onze cas (79 %) ont été confirmés par histologie et/ou le suivi. Dans les 3 autres cas les données n'étaient pas disponibles. A noter un cas de faux négatif, une découverte de carcinome hépato cellulaire non mise en évidence à la TEP-TDM au 18-FDG.

En termes de survie globale, la survie cumulée à 3 ans était de 54,8 % dans les cas d'upstaging, contre 82,6 % dans les cas de staging identique ($p=0,001$) (Figure 24), et respectivement 47,6 % contre 66,3 % en survie sans progression ($p=0,03$) (Figure 25), indépendamment d'une escalade de traitement ou non.

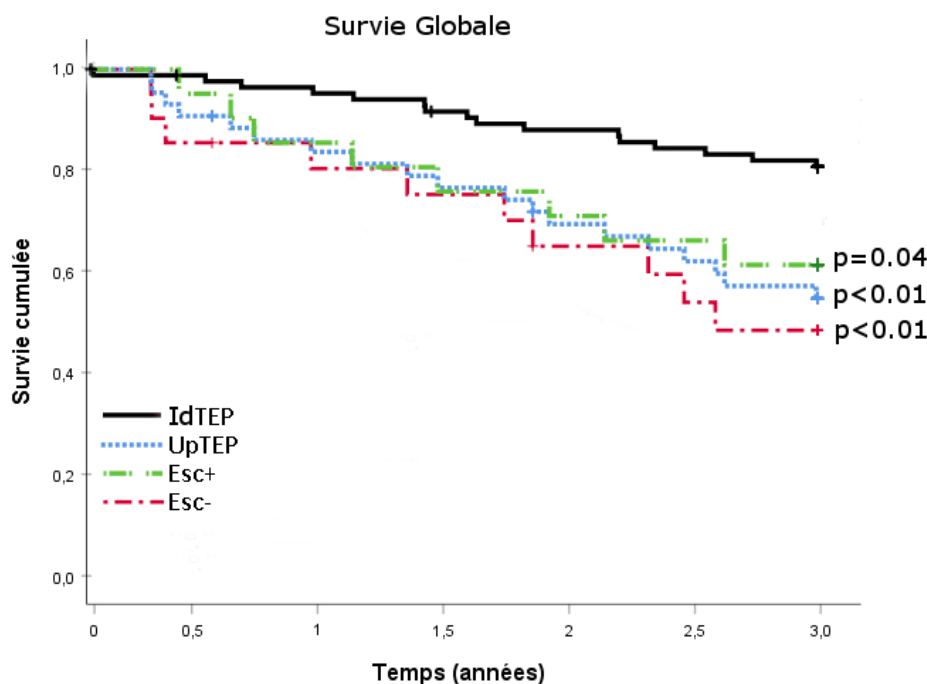


Figure 24 Survie globale des patients stade I/II au BIC sans modification après la TEP-TDM (IdTEP, n=88) d'une part et avec upstaging suite à la TEP-TDM au 18-FDG d'autre part (UpTEP, n=42). Parmi les patients en upstaging, ceux pour qui la réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG a provoqué une escalade thérapeutique sont notés Esc+(n=21, $p=0,04$), les autres Esc-(n=21, $p=0,001$).

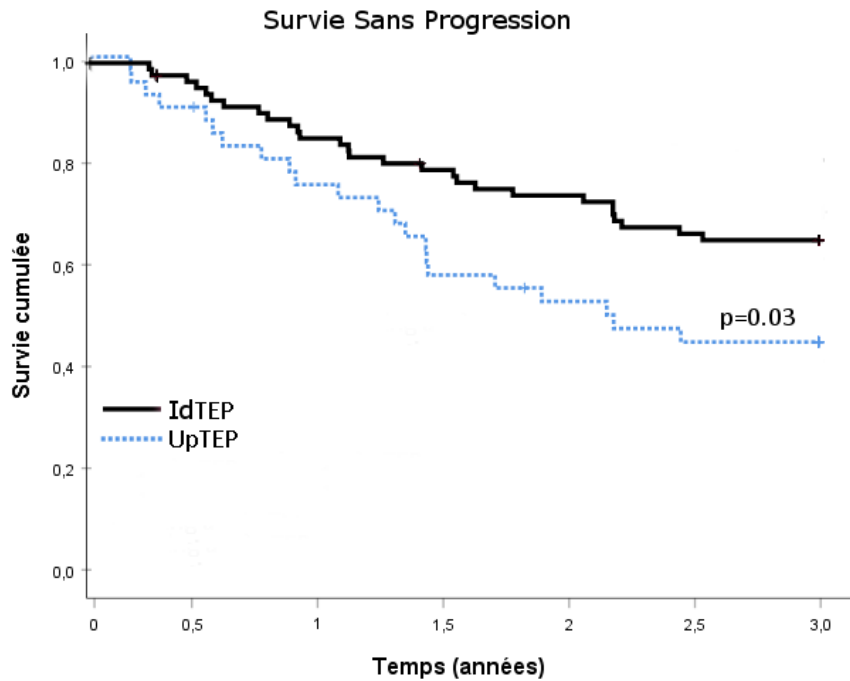


Figure 25 Survie sans progression des patients stade I/II au BIC sans modification après la TEP-TDM au 18-FDG (IdTEP) d'une part et avec upstaging suite à la TEP-TDM d'autre part (UpTEP). Les courbes de patients en escalade thérapeutique ou non ne sont pas représentées car elle se superposaient à celle des patients en upstaging.

III.3.4. Stades évolués III et IV

Sur les 347 patients en stade évolué III ou IV au BIC, 54 (15,6 %) étaient en downstaging après réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG. Les résultats de survie globale à 3 ans montraient une différence statistiquement significative entre les patients en downstaging par rapport aux patients en staging identique ou en upstaging (64,8 % vs 44,4 % $p=0,013$) (Figure 26). La comparaison a été réalisé par rapport aux patients en staging identique et en upstaging du fait de la faiblesse des effectifs, bien que cela majore le risque d'hétérogénéité des groupes. Les résultats de survie sans progression étaient également statistiquement significatifs (51,9 % vs 32,1 % $p=0,016$) (Figure 27). En comparant avec les patients ayant un impact thérapeutique de type 2 ou 3 dans le groupe downstaging (en désescalade de traitement), les résultats restaient également significatifs (78,6 % vs 44,4 % $p=0,022$, $n=306$). Pour les patients avec un impact de type 1 dans le groupe downstaging (pas de désescalade) les résultats en survie globale n'étaient plus significatifs (59,5 % vs 44,4 % $p=0,15$ $n=330$).

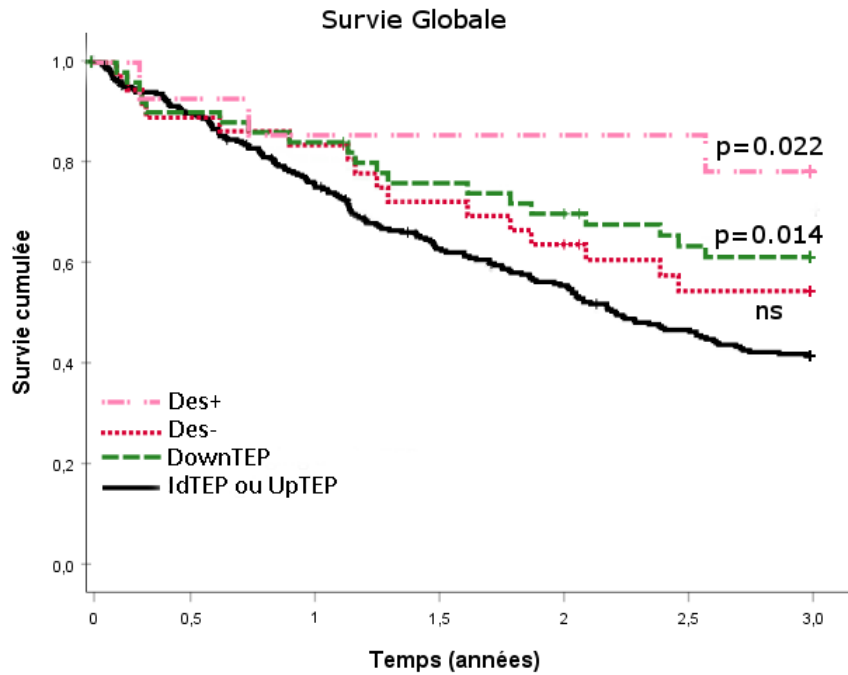


Figure 26 Survie globale des patients classés en stade évolué III ou IV avec d'une part les patients en downstaging (DownTep, n=54) et d'autre part les patients en staging identique ou en upstaging (IdTEP ou UpTEP n=293). Parmi les patients en downstaging, ceux avec un impact modéré ou majeur, en désescalade thérapeutique (Des+, n=14, $p=0,02$) ont une meilleure survie que ceux avec un impact mineur uniquement (Des-, n=40, $p=0,1$).

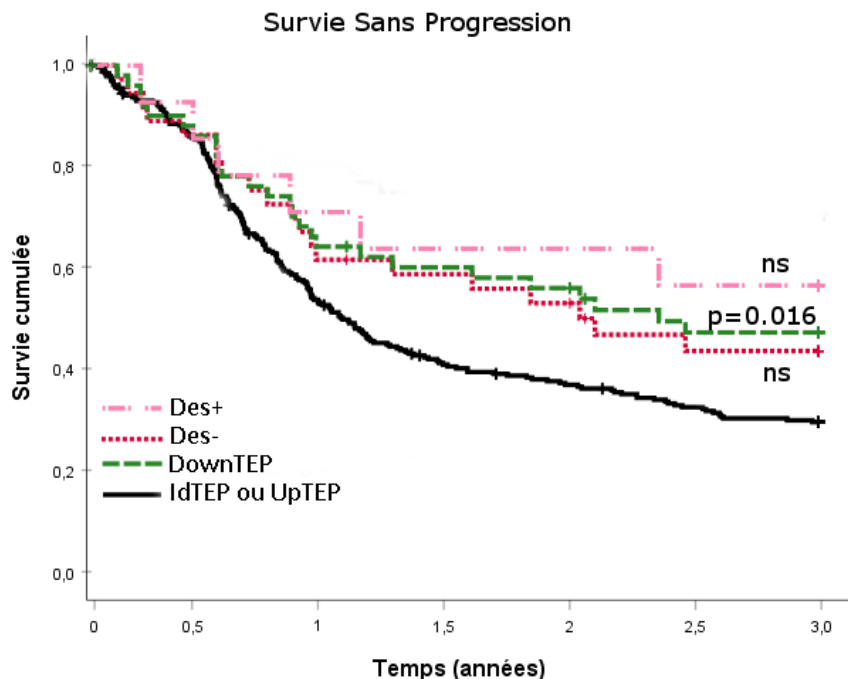


Figure 27 Survie sans progression des patients classés en stade évolué III ou IV avec d'une part les patients en downstaging (DownTep, n=54) et d'autre part les patients en staging identique ou en upstaging (IdTEP ou UpTEP n=293). Parmi les patients en downstaging, il existe une tendance à une meilleure survie chez ceux avec un impact modéré ou majeur, en désescalade thérapeutique (Des+, n=14, $p=0,08$) par rapport aux autres (Des-, n=40, $p=0,11$).

III.4. Discussion

Notre étude confirme l'intérêt de la réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG en complément du BIC en termes de restaging NM, de découverte de cancer synchrone et d'impact thérapeutique modéré ou majeur. Au meilleur de notre connaissance il s'agit de la plus large étude ayant étudié cet impact avec analyse de survie des patients.

La répartition géographique des patients qui ont été inclus suit partiellement celle de la population générale, respectivement avec 70 % vs 51 % à Brest, 18 % vs 35 % à Quimper, et 8 % vs 14 % à Morlaix²⁴. Nous avons donc une part plus importante dans le centre de recrutement principal, probablement dû en partie à un accès plus immédiat à la TEP-TDM au 18-FDG.

Dans notre étude, les stades de découverte des lésions étaient plus évolués en moyenne de 5 points par rapport à la moyenne nationale, avec 347/477 (73 %) stades III ou IV au bilan initial². Le biais de sélection par réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG, qui n'était indiquée que pour les stades évolués, explique en partie cet écart. Le diagnostic précoce des lésions cancéreuses ORL reste un enjeu majeur. Quarante-sept patients (10 %) de notre série ont reçu un traitement palliatif après le bilan initial ce qui reflète le nombre de diagnostics tardifs.

Bien que réalisé a posteriori, l'évaluation de l'impact thérapeutique dans notre étude a été effectuée en suivant une méthodologie stricte, et seules les certitudes de modification de traitement ont été retenues. Notre taux de type 2 ou 3 de 19,5 % (n=477) se situe dans la moyenne des études précédentes l'ayant évalué à savoir 13,7 % (n=233) pour Lonneux et al., 15,7 % (n=248) pour Ryu et al., 26,1 % (n=84) pour Cacicedo et al., 33,8 % (n=71) pour Scott et al., et jusqu'à 40 % (n=35) pour Connell et al.^{10,20-23}, mais avec un intervalle large probablement dû à différents éléments. Tout d'abord, il existait une différence de caractéristiques de population, notamment en pourcentage de stades évolués (73 % versus 29-80 %). Ensuite, la fréquence de recours à la radiothérapie externe était très variable en fonction des études, allant de 25 à 74 %. Dans notre étude, 59,8 % des patients ont été traités de manière curative par radiothérapie première, et parmi les changements type 2, 77 % l'ont été par la modification de ce type de traitement. Cette thérapie a été davantage impactée par les modifications éventuelles induites par la réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG. Cet examen est d'ailleurs largement utilisé par les radiothérapeutes pour la planification de traitement²⁵. Enfin, même s'il existait une absence de différence de taux de restaging, les impacts étaient plus faibles pour les études les plus récentes, ce qui témoigne potentiellement d'un recours plus fréquent à l'IRM. Par ailleurs il est possible que la variabilité des effectifs, plus nombreux pour les études les plus récentes a pu affecter les résultats.

Notre effectif important de 477 patients nous a permis de réaliser une analyse par localisation cancéreuse primitive au contraire des autres séries de la littérature. Ainsi, nos résultats ont souligné l'importance de la TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des cancers de l'oropharynx, de l'hypopharynx et de la cavité orale avec environ 20 % de type 2 ou 3. Ce pourcentage était statistiquement moins important pour les cancers du larynx, à 13,6 % (p=0,03) ce qui s'explique probablement par la faible lymphophilie de cette localisation tumorale.

Nos résultats ont montré que 221 patients (46,3 %) ont eu un restaging N ou M, ou une découverte de cancer synchrone (changement de type 1). Ce pourcentage est semblable aux 38-43 % de restaging reportées dans les études précédentes¹⁰. Dans l'étude de Ryu et al., ce pourcentage était relativement plus faible (32 %), s'expliquant en partie par la proportion deux fois plus élevée de cancer

du larynx dans la population étudiée, pour lesquels l'extension ganglionnaire est plus rare et donc l'impact potentiel de la TEP-TDM au 18-FDG est à nouveau moins important que pour les autres localisations. Par ailleurs, notre étude a retrouvé un taux de modification mineur de type 1 statistiquement plus élevé pour les patients en stades évolués comparativement aux stades précoces (51% contre 32% $p=0,02$). Cela provient probablement d'un taux moindre de localisations ganglionnaires pour les tumeurs peu évoluées. Il peut également s'expliquer par la moindre sensibilité de la TEP-TDM au 18-FDG chez les patients cN0, comme cela a déjà été montré^{26,27}. Enfin, le nombre de cancers synchrones détectés en complément du BIC par la TEP-TDM au 18-FDG (35 patients, 7,3 %) dans notre étude était concordant avec les données de la littérature, avec des valeurs comprises entre 7 % et 8 %^{28,29}.

Nos données de survie à 3 ans ont permis de conclure à une meilleure efficacité du bilan initial avec la TEP-TDM au 18-FDG en termes d'évaluation pronostique, pour la survie globale et sans progression dans les cas d'upstaging ($p=0,002$ et $p=0,004$ respectivement). Ces résultats étaient également confirmés en excluant les patients ayant eu un changement de type 2 ou 3 ($p=0,01$ dans les deux cas), pour lesquels l'incidence d'une escalade de traitement aurait pu modifier la survie. Notre effectif était insuffisant pour conclure sur l'efficacité pronostique des cas de downstaging lorsque l'on prend en compte tous les stades. Cependant, en s'intéressant uniquement aux stades évolués III-IV, la survie globale et sans progression était statistiquement supérieure en cas de downstaging par rapport aux staging identiques ou en upstaging ($p=0,01$ et $p=0,02$ respectivement). De manière intéressante, si l'on excluait les patients avec changement de type 2 ou 3 en downstaging, cette différence n'était plus statistiquement significative en survie globale comme en survie sans progression. A l'inverse, les patients avec un changement de type 2 ou 3 en downstaging, c'est-à-dire en désescalade thérapeutique, avait une meilleure survie globale ($p=0,02$), et une tendance à une meilleure survie sans progression ($p=0,08$). Ceci suppose que l'impact de la modification thérapeutique à type de désescalade thérapeutique soit positif sur la survie ; bien que l'absence de significativité chez les patients sans désescalade puisse être imputée à la diminution de l'effectif et/ou à un biais de sélection.

En analysant les 130 patients stade I ou II au BIC de notre cohorte, il a été retrouvé 29 patients (22%) passant en stade III ou IV après réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG. Vingt-quatre patients (18,5%) ont bénéficié d'un impact thérapeutique de type 2 ou 3. Dans l'étude de Ryu et al., ce taux était de 9,8% ($n=121$), mais avec moindre recours à la radiothérapie (26% vs 36%), et un nombre deux fois plus élevé de cancers du larynx. Dans ce sous-groupe de stade précoce, un cancer synchrone a été diagnostiqué chez 14 patients (10,8%) par la TEP-TDM au 18-FDG, ce qui modifie la prise en charge, et le pronostic³⁰. En effet, la découverte d'un cancer synchrone diminue la survie à 5 ans, qui passe de 69% à 54% ; et à 15 ans de 65% à 16% d'après Jones et al.³¹. De plus, nos résultats ont retrouvé un taux de discordance entre le BIC et le BIC associé à la TEP-TDM variable en fonction de la localisation du primitif, de 71% pour l'hypopharynx, 39% pour l'oropharynx, 30% pour la cavité orale, et significativement inférieur pour le larynx, à 21% ($p=0,01$). Le taux pour les cancers de l'hypopharynx est à moduler au vu du faible effectif (7 patients). De façon similaire, les taux de passage à un stade évolué étaient statistiquement plus importants pour les cancers de l'hypopharynx (57%), de l'oropharynx (29%) et de la cavité orale (20%) que dans les cancers du larynx (12%) ($p=0,03$). Ceci confirme la qualité du staging ganglionnaire de la TEP-TDM au 18-FDG, y compris pour les cancers du larynx dans les stades précoces, dont la lymphophilie est faible.

L'analyse de survie en sous-groupe a montré des résultats statistiquement significatifs, avec une diminution de la survie globale et sans progression à 3 ans pour les cas d'upstaging après TEP-TDM au 18-FDG comparativement aux staging concordants entre le BIC et le BIC associé à la TEP-TDM au 18-FDG. Actuellement, le Guide de Bon Usage des examens d'imagerie 2015 et les Recommandations de

Bonnes Pratique l'utilisation de la TEP en oncologie 2018 recommandent de façon optionnelle la réalisation d'une TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des stades précoces I/II au BIC, pour lesquels la découverte d'une néoplasie synchrone modifierait la prise en charge^{15,32}.

Le caractère rétrospectif de l'étude constitue une limite dans l'analyse des données, et 18 patients (3,6%) ont dû être exclus pour des données manquantes. De plus, le statut HPV n'était pas réalisé en routine, ce qui ne nous a pas permis d'effectuer une analyse dans ce sous-groupe qui aurait été intéressante. Ce statut est intégré dans la 8^{ème} édition de la classification TNM depuis 2017³³. D'autre part, l'inclusion des patients ayant été réalisée sur 10 ans, les examens de TEP-TDM au 18-FDG, bien qu'effectués dans le même centre, l'ont été sur 3 machines différentes, dont 2 générations différentes. D'autre part, l'analyse exhaustive des données anatomopathologiques n'a pas pu être réalisée par manque de données. Les données ganglionnaires disponibles sur 29 cas de stade I/II passant en stade III/IV après TEP-TDM au 18-FDG ont pu être comparées. Neuf résultats anatomopathologiques étaient disponibles sur 10 patients opérés. Dans 5 cas les résultats étaient les mêmes que ceux de la TEP-TDM au 18-FDG, dans 2 cas les patients étaient N1 et N2b alors que classés N2b et N2c respectivement par la TEP-TDM au 18-FDG, et dans 2 cas les patients étaient N0 alors que classés N2b et N2c par la TEP-TDM au 18-FDG. Ainsi, 7 cas sur 9 étaient classés en stade précoce par le BIC à tort, et 2 cas sur 9 étaient classés en stade évolué par la TEP-TDM au 18-FDG à tort. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature⁴⁻⁶.

En conclusion, notre étude conforte l'intérêt de la réalisation de la TEP-TDM en complément du BIC quel que soit le stade : elle modifie le traitement chez un patient sur 5, et qui entraîne un restaging chez un patient sur 2 pour les stades évolués, un patient sur 3 pour les stades précoces. Concernant les stades précoces, sa réalisation a permis une nette amélioration de l'évaluation pronostique, surtout pour les localisations oropharyngées, hypopharyngées et de la cavité orale. Avec 18,4 % de modification de type 2 ou 3, l'indication systématique de la TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des stades précoces pourrait être envisagée. Les conséquences de la réalisation de cet examen sur la survie et/ou la qualité de vie des patients devront être évaluées par une étude prospective randomisée.

III.5 Annexes

		Impact thérapeutique mineur					
		sur le N	sur le M	cancer sync.	Total	upstaging	downstaging
Cavité orale	(N=99)	38 (38,4)	4 (4,0)	9 (9,1)	43 (43,4)	33 (76,7)	10 (23,3)
Oropharynx	(N=187)	77 (41,2)	10 (5,3)	9 (4,8)	92 (49,2)	67 (72,8)	25 (27,2)
Larynx	(N=103)	34 (33,0)	3 (2,9)	9 (8,7)	44 (42,7)	30 (68,2)	14 (31,8)
Hypopharynx	(N=88)	33 (37,5)	5 (5,7)	8 (9,1)	42 (47,7)	35 (83,3)	7 (16,7)
Total	(N=477)	182 (38,2)	22 (4,6)	35 (7,3)	221 (46,3)	165 (74,7)	56 (25,3)

Tableau 7 Type d'impact thérapeutique mineur, par modification du statut ganglionnaire (N), du statut métastatique à distance (M), ou de la découverte d'un cancer synchrones (cancer sync.). Les types d'impact sont différenciés en upstaging (aggravation) et downstaging (amélioration). Les pourcentages entre parenthèses sont donnés par rapport au nombre total de patients.

		Impact thérapeutique									
		Modéré				Majeur				Modéré + Majeur	
		RT+	RT-	CR+	CR-	Total Modéré	>Pallia.	>Cur.	modif. traitement		Total Majeur
Cavité orale	(N=99)	4	1	2	1	8 (8,1)	0	1	9	10 (10,1)	18 (18,2)
Oropharynx	(N=187)	15	4	4	1	24 (12,8)	9	1	10	20 (10,7)	44 (23,5)
Larynx	(N=103)	2	2	0	0	4 (3,9)	3	0	7	10 (9,7)	14 (13,6)
Hypopharynx	(N=88)	4	2	2	0	8 (9,1)	4	0	5	9 (10,2)	17 (19,3)
Total	(N=477)	25	9	8	2	44 (9,2)	16	2	31	49 (10,3)	93 (19,5)

Tableau 8 Répartition des impacts thérapeutiques modérés et majeurs en fonction des localisations. (RT+ : augmentation du GTV et/ou de la dose, RT- : diminution du GTV et/ou de la dose, CR+ : augmentation de la résection chirurgicale, CR- : diminution de la résection chirurgicale, >pallia. : passage d'un traitement à visée curative à un traitement à visée palliative, >cur. Passage d'un traitement à visée palliative à un traitement à visée curative, modif. traitement : passage de radiothérapie à chirurgie ou inversement.

	Stades précoces (I/II) au BIC	Discordances BIC/TEP	Modification par la TEP-TDM			
			Passage à un stade évolué (III/IV)	Passage en stade III	Passage en stade IV	Découverte de cancer synchrone
Cavité orale						
Stade I	22	5 (22,7)	3 (13,6)	2	1	2 (9,1)
Stade II	18	7 (38,9)	5 (27,8)	2	3	2 (11,1)
Oropharynx						
Stade I	14	5 (35,7)	3 (21,4)	2	1	2 (14,3)
Stade II	27	11 (40,7)	9 (33,3)	3	6	2 (7,4)
Larynx						
Stade I	24	6 (25,0)	3 (12,5)	1	2	3 (12,5)
Stade II	18	3 (16,7)	2 (11,1)	1	1	2 (11,1)
Hypopharynx						
Stade I	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0	0 (0,0)
Stade II	5	4 (80,0)	3 (60,0)	1	2	1 (20,0)
Total	130	42 (32,3)	29 (22,3)	13	16	14 (10,8)

Tableau 9 Détail de l'évolution des patients en stade précoce au BIC après réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG.
Les pourcentages entre parenthèses sont donnés par rapport au nombre de patients en stade précoce au BIC.

II.6 Bibliographie

1. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L UZ. *Projection de l'incidence et de La Mortalité Par Cancer En France Métropolitaine En 2017.*; 2017.
2. Colonna M, Mitton N, Remontet L, Belot A, Bossard N, Grosclaude P, Decool E UZ. *Incidence Régionale Des Cancers 2008-2010. Évaluation de Trois Méthodes d'estimations: Analyse et Résultats.*; 2014.
3. Mazeau-Woynar V, Cerf N. *Survie Attendue Des Patients Atteints de Cancers En France : Etat Des Lieux.*; 2010.
4. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Evaluate Cervical Node Metastases in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008;100(10):712-720. doi:10.1093/jnci/djn125
5. Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol.* 2009;2009:208725. doi:10.1155/2009/208725
6. Nguyen A, Luginbuhl A, Cognetti D, et al. Effectiveness of PET/CT in the preoperative evaluation of neck disease. *Laryngoscope.* 2014;124(1):159-164. doi:10.1002/lary.24329
7. Roh J-L, Yeo N-K, Kim JS, et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007;43(9):887-893. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.10.011
8. Xu G-Z, Guan D-J, He Z-Y. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 2011;47(7):560-565. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.04.021
9. Yi JS, Kim JS, Lee JH, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for detecting distant metastases in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2012;106(6):708-712. doi:10.1002/jso.23185
10. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, et al. Positron Emission Tomography With [18 F]Fluorodeoxyglucose Improves Staging and Patient Management in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1190-1195. doi:10.1200/JCO.2009.24.6298
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancer. Version 2.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. E. *AJCC Cancer Staging Manual 7.* Springer. New York, NY; 2010.
13. de Monès E, Bertolus C, Salaun PY, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guideli. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(2):107-112. doi:10.1016/J.ANORL.2012.09.003

14. Vergez S, Morinière S, Dubrulle F, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(1):39-45. doi:10.1016/J.ANORL.2012.09.004
15. Salaün P-Y, Abgral R, Malard O, et al. [Update of the recommendations of good clinical practice for the use of PET in oncology]. *Bull Cancer.* January 2019. doi:10.1016/j.bulcan.2019.01.002
16. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer.* 2004;101(11):2641-2649. doi:10.1002/cncr.20687
17. Groupe Breton de Cancérologie ORL. *Thésaurus GBCO.*; 2014. <https://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/08/ThesaurusORL2014.pdf>.
18. Lapeyre M, Miroir J, Biau J. Délinéation des adénopathies et aires ganglionnaires pour les cancers de la sphère ORL. *Cancer/Radiothérapie.* 2014;18(5-6):572-576. doi:10.1016/j.canrad.2014.06.013
19. Société Française d'OtoRhinoLaryngologie . Recommandations de bonne pratique - SFORL. <https://www.orlfrance.org/recommandations-de-bonne-pratique/>.
20. Ryu IS, Roh J-L, Kim JS, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT staging on management and prognostic stratification in head and neck squamous cell carcinoma: A prospective observational study. *Eur J Cancer.* 2016;63:88-96. doi:10.1016/j.ejca.2016.05.002
21. Connell CA, Corry J, Milner AD, et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2007;29(11):986-995. doi:10.1002/hed.20629
22. Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, Ramshaw JE, Lin P. PET Changes Management and Improves Prognostic Stratification in Patients with Head and Neck Cancer: Results of a Multicenter Prospective Study. *J Nucl Med.* 2008;49(10):1593-1600. doi:10.2967/jnumed.108.053660
23. Cacicedo J, Fernandez I, del Hoyo O, et al. Should PET/CT be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(9):1378-1389. doi:10.1007/s00259-015-3071-0
24. INSEE. *Résultats Du Recensement de La Population - 2015 - Bases de Chiffres Clés (Évolution et Structure de La Population)*. <http://www.recensement.insee.fr/basesChiffresCles.action>.
25. Daisne J-F, Sibomana M, Bol A, Cosnard G, Lonnew M, Grégoire V. Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency. *Radiother Oncol.* 2003;69(3):237-245. doi:10.1016/J.RADONC.2003.10.009
26. Krabbe CA, Balink H, Roodenburg JLN, Dol J, de Visscher JGAM. Performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT in the staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(11):1263-1270. doi:10.1016/j.ijom.2011.06.023
27. Ng S-H, Yen T-C, Chang JT-C, et al. Prospective Study of [18 F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma With Palpably Negative Neck. *J Clin Oncol.* 2006;24(27):4371-4376. doi:10.1200/JCO.2006.05.7349
28. Stokkel MP, Moons KG, ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dual-

- head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer*. 1999;86(11):2370-2377.
29. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) – detection of synchronous primaries with 18F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(6):919-927. doi:10.1007/s00259-009-1064-6
 30. Graff P, Schipman B, Desandes E, et al. Management of Patients with Head and Neck Tumours Presenting at Diagnosis with a Synchronous Second Cancer at Another Anatomic Site. *Clin Oncol*. 2011;23(3):174-181. doi:10.1016/j.clon.2010.10.008
 31. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995;75(6):1343-1353.
 32. Société Française de Radiologie, Société Française de Médecine Nucléaire. Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. 2013. <http://gbu.radiologie.fr/>.
 33. Brierley JD GM, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley Blackwell 2016:272.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

LECLÈRE Jean-Christophe – Évaluation de l'impact thérapeutique de la réalisation systématique de la TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan initial des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures – 20 fig., 6 ill., 9 tabl., 1 schéma. Th. : Méd. : Brest 2019

RÉSUMÉ :

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact thérapeutique de la réalisation de la TEP-TDM au 18-FDG dans le bilan d'extension initial des carcinomes épidermoïdes des VADS.

De 2004 à 2014, 477 patients consécutifs ont bénéficié d'un bilan initial conventionnel (examen clinique, pan-endoscopie, TDM et/ou IRM cervico-faciale et TDM thoracique) associé à une TEP-TDM au 18-FDG, avec un suivi minimal de 3 ans. L'impact thérapeutique a été classé en type 1 (modification de la stadification NM et/ou découverte de cancer synchrone), type 2 (modification du geste chirurgical ou du volume cible en radiothérapie) ou type 3 (changement du type de traitement).

Au total, 221 patients (46,3 %) ont eu un impact thérapeutique quel qu'il soit, et 94 d'entre eux (19,5 %) ont eu un traitement différent (modification de type 2 et 3). L'impact thérapeutique de type 2 et 3 était statistiquement équivalent entre les patients classés initialement en stade I/II et ceux en stade III/IV. Les patients en stade I/II en upstaging avaient une survie globale inférieure à ceux en staging identique. Chez les patients en stade III/IV, ceux en downstaging avaient une survie globale supérieure par rapport aux autres.

La réalisation d'une TEP-TDM au 18-FDG systématique lors du bilan initial des carcinomes épidermoïdes devrait être envisagée quel que soit le stade puisqu'elle permet un restaging chez un patient sur deux, et un changement de traitement chez un patient sur cinq.

MOTS CLÉS :

CARCINOME EPIDERMOÏDE DES VADS
TEP-TDM AU 18F-FDG
IMPACT THERAPEUTIQUE
BILAN D'EXTENSION INITIAL
VALEUR PRONOSTIQUE
STAGING

JURY :

Président : M. MARIANOWSKI Rémi

Membres : M. ABGRAL Ronan
M. ROUSSET Jean
M. DELCROIX Olivier
Mme. CLODIC Coralie
M. VALETTE Gérald

DATE DE SOUTENANCE :

27 Juin 2019