Traitement de la tumeur primitive dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures métastatiques d'emblée

Eliane Tang

▶ **To cite this version:**

Eliane Tang. Traitement de la tumeur primitive dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures métastatiques d'emblée. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03480385

HAL Id: dumas-03480385

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03480385

Submitted on 14 Dec 2021

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

MÉDECINE
Santé
Université de Paris

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

MÉDECINE
Santé
Université de Paris

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020 **N° 48**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 11 septembre 2020

Par

Eliane TANG

Traitement de la tumeur primitive dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures métastatiques d'emblée

Dirigée par Mme la Docteure Thanh-Van-France Nguyen

JURY

M. le Professeur Philippe Maingon, PU-PH	Président
Mme la Docteure Thanh-Van-France Nguyen	Directrice
M. le Professeur Christophe Le Tourneau, PU-PH	Membre du jury
M. le Professeur Haitham Mirghani, PU-PH	Membre du jury

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe Maingon, Président du Jury de thèse,

Je lui témoigne ma reconnaissance pour l'honneur qu'il me fait de présider le Jury de thèse. Je tiens également à le remercier de m'avoir accompagnée dans l'élaboration de ma première publication scientifique et pour son enseignement riche.

A Monsieur le Professeur Christophe Le Tourneau,

Je lui exprime mes remerciements les plus sincères, en me faisant l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Haitham Mirghani,

Je lui témoigne toute ma gratitude pour sa participation au Jury.

A Madame le Docteur Thanh-Van-France Nguyen, Directrice de thèse,

Je lui adresse ma reconnaissance la plus profonde pour m'avoir supervisée et accompagnée tout au long de la réalisation de cette thèse, toujours avec patience et bienveillance. Je tiens à souligner ses nombreuses qualités humaines ; en premier lieu, sa gentillesse.

Je tiens également à remercier ma famille pour leur soutien sans failles au quotidien, depuis toujours. Je remercie en particulier mes parents, qui m'ont donné la chance d'accéder à une formation de qualité, au prix de longues années de labeur et de sacrifices.

Merci à Marjolaine, pour sa gentillesse, sa disponibilité, et sa générosité. Un grand merci pour m'avoir apporté son aide précieuse dans cette thèse.

Merci à Emilie et Cindy, mes acolytes du collège, pour leur amitié simple et réconfortante. Nous avons traversé plus d'une décennie ensemble, entre voyages, fous rires et situations improbables. A notre prochaine escapade !

Merci à mes amis de la faculté, Claire, Monivann, Margaux et Doudou, vous êtes comme une deuxième famille pour moi.

A Lucien et Guillaume, chers confrères et amis. Ce fut une chance inestimable d'avoir pu vivre cet internat à vos côtés.

Merci à Thomas. *« Le langage de l'amitié n'est pas fait de mots mais de sens » H.D Thoreau*

Merci à tous mes amis, pour avoir été présents à mes côtés, pour m'avoir témoigné leur soutien en toutes circonstances. Votre amitié m'est précieuse.

Merci à Guillaume, mon mentor. Malgré ton emploi du temps chargé, tu as toujours su me prêter une oreille attentive, et me donner des conseils avisés ; j'en suis profondément touchée.

Merci à toutes les personnes (médecins, aides-soignantes, infirmières, secrétaires et aussi patients) que j'ai rencontrées tout au long de mes études et qui ont tous contribué à leur manière à façonner la personne, le médecin que je suis aujourd'hui. Merci à tous mes chefs pour leur compagnonnage et leur bienveillance. Merci à tous mes co-internes pour leur solidarité et les moments familiaux. Toutes les rencontres sont riches d'enseignements, je ne les oublierai pas.

Je souhaite également remercier Nora Lopez et Olivier Léger, mes professeurs de piano. Doués d'une pédagogie hors pair, ils ont su me transmettre la passion de leur discipline tout en délivrant des messages francs et sans détours, toujours dans un but de dépassement de soi. Ils m'ont aidée à cultiver l'exigence et la persévérance, qualités primordiales en musique comme dans la vie.

Enfin, j'adresse une pensée à des êtres chers partis trop tôt : vos encouragements continuent à m'animer jusqu'à aujourd'hui, chaque mot de cette thèse vous est dédié.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION **6**

Chapitre 1 : Généralités **6**

1. Définition des cancers des voies aériennes et digestives supérieures 6
2. Epidémiologie 6
3. Cas particuliers : les carcinomes épidermoïdes induits par Human Papilloma Virus (HPV) 6

Chapitre 2 : Carcinomes épidermoïdes des VADS métastatiques **7**

1. Définition de maladie métastatique 7
2. Epidémiologie des CE des VADS métastatiques 7
3. Particularités de présentation des CE métastatiques induits par HPV 7

Chapitre 3 : Prise en charge standard des cancers des VADS d'emblée métastatiques **8**

1. Evaluation pré-thérapeutique 8
1.1. Etat général du patient 8
1.2. Stade de la maladie 8
2. Orientation thérapeutique 8
2.1. Traitement systémique 8
2.2. Soins de support 10

Chapitre 4 : Place du traitement locorégional dans la stratégie thérapeutique actuelle **10**

1. Type de traitement locorégional privilégié 10
2. Protocoles de radiothérapie hypofractionnée à visée palliative 11

Chapitre 5 : Un traitement locorégional peut-il apporter un gain en survie en contexte de maladie métastatique synchrone ? **12**

1. Rationnel biologique 12
2. Place du traitement locorégional en contexte métastatique synchrone dans d'autres types de primitifs tumoraux 12
3. Données de la littérature 13

Première partie : MATERIEL ET METHODES **15**

Chapitre 1 : Description de la population **15**

Chapitre 2 : Description du traitement et surveillance **15**

Chapitre 3 : Objectifs **16**

Chapitre 4 : Analyse statistique **16**

1. Descriptif des variables 16
2. Descriptif de l'analyse 17

Partie 2 : RESULTATS **18**

Chapitre 1 : Population **18**

Chapitre 2 : Traitement systémique **21**

1. Types de traitement systémique utilisés 21
2. Toxicité liée au traitement systémique 22

Chapitre 3 : Traitement locorégional **23**

Chapitre 4 : Patients répondeurs au plan métastatique **24**

Chapitre 5 : Résultats de survie **26**

1. Survie globale 26
2. Survie sans progression 29
3. Survie globale et survie sans progression chez les patients en réponse métastatique 32
3.1. Survie globale 32
3.2. Survie sans progression 34
4. Analyse de sous-groupe des patients recevant un traitement locorégional 35

Partie 3 : DISCUSSION 36
Chapitre 1 : Intérêt du traitement locorégional en contexte métastatique d'emblée 36
1. Gain en survie globale et survie sans progression associé au traitement locorégional 36
2. Traitement locorégional de consolidation après traitement systémique 36
3. Dose de radiothérapie 37
4. Autres facteurs pronostiques 38
Chapitre 2 : Faiblesses de l'étude 38
1. Biais 38
2. Données manquantes sur le nombre de métastases 38
3. Données manquantes sur le statut HPV 39
Chapitre 3 : Perspectives 40
1. Volumes de délinéation 40
2. Dose optimale de radiothérapie 40
3. Sélection des patients éligibles au traitement locorégional 41
CONCLUSION 42
BIBLIOGRAPHIE 43

INTRODUCTION

Chapitre 1 : Généralités

1. Définition des cancers des voies aériennes et digestives supérieures

Les cancers des voies aériennes et digestives supérieures (VADS) concernent les tumeurs localisées dans les organes de la tête et du cou : oropharynx, nasopharynx, cavité buccale, larynx, hypopharynx, fosses nasales, glandes salivaires et sinus.

2. Epidémiologie

Les cancers des VADS représentent plus de 500 000 nouveaux cas par an à l'échelle globale (1). Il s'agit du cinquième type de cancers le plus fréquent. Le carcinome épidermoïde (CE) est le type histologique le plus répandu (90%), associé à des facteurs de risque connus : sexe masculin, âge supérieur à 50 ans, alcool et tabac. Ce type de tumeurs siège principalement au niveau de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx. Tandis que l'incidence est en diminution chez les hommes (10 055 nouveaux cas en 2018 en France selon l'Institut National du Cancer), elle est en augmentation chez les femmes (3637 nouveaux cas), phénomène dû à la hausse de consommation de tabac et d'alcool dans cette population. Le taux de mortalité atteint 60% en 5 ans (2), représentant la sixième cause de décès par cancer en Europe.

3. Cas particuliers : les carcinomes épidermoïdes induits par Human Papilloma Virus (HPV)

Au même titre que l'alcoolo-tabagisme, l'infection par Human Papilloma Virus (HPV) est maintenant reconnue comme jouant un rôle à part entière dans la carcinogenèse d'un sous-type particulier de CE des VADS, développé aux dépends de l'oropharynx (3). Cette maladie a un profil moléculaire, épidémiologique et clinique distinct. HPV est un virus qui dispose de plus de 200 génotypes, dont HPV16 et HPV18, types identifiés comme étant les plus oncogéniques (4). Les CE HPV-positifs sont rencontrés chez des patients de profil différent des CE classiques : plus jeunes (moins de 60 ans), non alcoolo-tabagiques, avec un meilleur état général et de statut socio-économique plus élevé (5). Ce type de cancer est indirectement

associé aux pratiques sexuelles orales, qui favorisent le risque d'infections à HPV(6). Il a été démontré que le statut HPV-positif représentait un facteur pronostique indépendant de meilleure survie globale et survie sans maladie par rapport aux patients HPV-négatifs (7). A ce jour, la prise en charge thérapeutique est commune à celle des patients HPV-négatifs mais la question de la désescalade est actuellement débattue afin de limiter la toxicité tardive liée aux traitements (8).

Chapitre 2 : Carcinomes épidermoïdes des VADS métastatiques

1. Définition de maladie métastatique

Un CE des VADS métastatique est caractérisé par la présence de lésions secondaires à distance, incluant les adénopathies localisées en-dessous des clavicules. Ces lésions sont découvertes habituellement sur le bilan d'extension (scanner thoracique et/ou TEP-FDG). Elles peuvent être présentes d'emblée à la découverte de la maladie (synchrones) ou émerger ultérieurement (métachrones).

2. Epidémiologie des CE des VADS métastatiques

On rapporte de la littérature un taux de métastases (synchrones et métachrones confondus) variant entre 4 et 24%(9). Le pronostic est sombre avec une survie médiane inférieure à un an (10), pouvant atteindre 15 mois avec l'immunothérapie (11). Les facteurs de risque de développer des métastases synchrones sont les suivants : la taille tumorale, le statut ganglionnaire N3 (selon la 7^{e} édition TNM), l'âge et le primitif (12). Les tumeurs de l'hypopharynx sont les plus pourvoyeuses de métastases, suivies par l'oropharynx, les tumeurs sous-glottiques et enfin la cavité orale. Les sites métastatiques les plus fréquents sont de loin les poumons, puis les os et plus rarement le foie et la peau (9).

3. Particularités de présentation des CE métastatiques induits par HPV

Malgré le meilleur pronostic des tumeurs HPV-positives comparé aux tumeurs HPV-négatives, le taux de métastases est équivalent (13). En revanche, d'après une série d'études rétrospectives, on observe un tropisme atypique des métastases pour des organes multiples et inhabituels tels que la peau, les ganglions intra-abdominaux ou l'encéphale (14,15).

Chapitre 3 : Prise en charge standard des cancers des VADS d'emblée métastatiques

1. Evaluation pré-thérapeutique

1.1. Etat général du patient

Il est essentiel de réaliser une évaluation initiale exhaustive du patient, reposant sur son état général (indice de performance de l'OMS), ses comorbidités ainsi que son état nutritionnel. En effet, les patients atteints de CE des VADS avec un terrain alcoolo-tabagique présentent souvent des comorbidités multiples (cardiopulmonaires, hépatiques) et un état général dégradé. Un bilan onco-gériatrique est disponible pour les patients âgés de plus de 70 ans, tel que étudié dans l'essai ELAN-ONCOVAL (16). Au terme de ce bilan, les patients sont classés comme « fit » (non fragiles) ou « unfit » (vulnérables). Cette évaluation permettra d'adapter le niveau d'agressivité du traitement à proposer.

1.2. Stade de la maladie

De même, il est important de déterminer l'étendue de l'atteinte locorégionale et métastatique. Les CE des VADS sont désignés selon leur stade TNM (8^{e} édition) issue de l'Union Internationale contre le cancer (UICC) et de l'International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging (ICON-S). On distingue désormais 2 classifications distinctes pour l'oropharynx : une pour les CE associés à HPV et une pour les CE HPV-négatifs. Les CE des VADS métastatiques sont généralement associés à une maladie primitive de stades T et N avancés (17), occasionnant la présence de gêne fonctionnelle (douleurs, dyspnée et dysphagie).

2. Orientation thérapeutique

2.1. Traitement systémique

La prise en charge standard actuelle des CE des VADS métastatiques d'emblée repose sur un traitement systémique. Le protocole EXTREME, utilisé en première ligne, est une combinaison entre un sel de platines (cisplatine ou carboplatine), le 5-fluorouracile (5-FU) et un anticorps monoclonal anti-EGFR, le cetuximab. Il a été démontré une amélioration de la

survie globale (SG) médiane de 2,7 mois et de la survie sans progression (SSP) de 2,3 mois comparé à la chimiothérapie sans cetuximab (10).

Une alternative au protocole EXTREME est le protocole TPEx, dans lequel le 5-FU est remplacé par un taxane. Des résultats prometteurs ont été mis en évidence dans une étude de phase II de Guigay et al. dans laquelle le taux de réponse objective était de 44,4% et les SG et SSP étaient respectivement de 14 et 6,2 mois (18). Une étude randomisée de phase III TPExtreme comparant l'association platines, taxanes et cetuximab versus protocole EXTREME a confirmé l'efficacité du protocole TPEx en première ligne ainsi qu'un profil de toxicité favorable comparé à EXTREME (NCT02268695). Ce protocole a l'avantage de pouvoir être administré en cas de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), potentiellement responsable de toxicité grave résultant d'une accumulation de FU dans le sang (19).

En parallèle, l'immunothérapie commence à s'implémenter dans le paysage thérapeutique autrefois limité des CE des VADS métastatiques. L'essai phase III KEYNOTE-048 a comparé le pembrolizumab seul ou associé à une chimiothérapie (platines et 5-FU) versus protocole EXTREME en première ligne métastatique ou en rechute. Même si aucune amélioration de la SSP n'a été démontrée, le pembrolizumab en monothérapie est associé à une meilleure SG médiane comparé à EXTREME lorsque l'expression de PDL-1 était forte (14,9 vs. 10,7 mois respectivement). De même, la SG était meilleure dans le bras pembrolizumab + chimiothérapie comparée à EXTREME, quel que soit le niveau d'expression PDL-1(11). La survie médiane était respectivement de 13 et 10,7 mois dans chaque bras. En résumé, le pembrolizumab pourrait devenir une autre option de première ligne métastatique ou en rechute, en monothérapie si expression de PDL-1 ou en association avec la chimiothérapie quel que soit le statut PDL-1.

Pour les patients en mauvais état général et non éligibles aux polychimiothérapies de type EXTREME ou TPEx, des monothérapies sont privilégiées (cetuximab, methotrexate, taxanes, carboplatine ou 5-FU) et utilisées en pratique dans un but palliatif. Il n'existe pas de données de la littérature confirmant l'efficacité de ces molécules au travers d'études randomisées.

2.2. Soins de support

Les patients atteints de CE des VADS souffrent de symptômes invalidants, aussi bien liés à la maladie qu'aux traitements. De plus, des comorbidités sont souvent présentes, incluant la dépendance alcoolo-tabagique et des problèmes psycho-sociaux. La place des soins de support et des soins palliatifs est donc essentielle dans la prise en charge, quel que soit le stade de la maladie. Il s'agit de soins multidisciplinaires comprenant la prise en charge de la douleur physique et morale, la nutrition, la dysphagie, la respiration ou encore l'anxiété. Les soins de supports sont complémentaires du traitement systémique et/ou local avec pour objectif l'amélioration de la qualité de vie par le soulagement des symptômes. Ils sont mis en œuvre sous plusieurs formes : médicamenteux (antalgiques, anxiolytiques, stéroïdes, anti-émétiques …), dispositifs médicaux (gastrostomie, sonde nasogastrique, trachéostomie), psychologiques ou encore la radiothérapie à but antalgique et/ou décompressive et/ou hémostatique.

Chapitre 4 : Place du traitement locorégional dans la stratégie thérapeutique actuelle

Le but premier du traitement locorégional de la tumeur primitive en contexte métastatique est d'améliorer la qualité de vie en soulageant les symptômes de douleurs, dysphagie et dyspnée(20).

1. Type de traitement locorégional privilégié

Les deux modalités principales de traitement locorégional reposent sur la chirurgie et la radiothérapie. Le choix du traitement doit être discuté de manière pluridisciplinaire en tenant compte de l'avancée de la maladie et de l'état général du patient. La chirurgie permet de réduire rapidement une masse volumineuse, atténuer la douleur et le syndrome hémorragique. Toutefois, une chirurgie de cette ampleur est pourvoyeuse de complications post-opératoires qui paraissent injustifiées dans un contexte considéré comme palliatif. La radiothérapie serait une alternative intéressante à la chirurgie. Avec les progrès technologiques réalisés ces dernières années, notamment par l'avènement de la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT), les traitements délivrent moins de toxicité tout en gardant une efficacité similaire (21). Par conséquent, l'IMRT est devenue la technique de choix dans le traitement des cancers

de la tête et du cou. La radiothérapie est donc également accessible aux patients fragiles présentant des contre-indications chirurgicales. Plusieurs protocoles de radiothérapie courte dite « hypofractionnée » ont démontré leur efficacité sur les symptômes locorégionaux des patients avec un CE des VADS localement avancé (22).

2. Protocoles de radiothérapie hypofractionnée à visée palliative

Le traitement standard des CE des VADS localement avancés repose sur une radiothérapie classique normofractionnée délivrant 2 Gy par fraction, 5 séances par semaine, pour une dose totale de 70 Gy. Ce schéma long qui s'étale sur 7 semaines génère une toxicité importante et s'adresse à des patients en bon état général, dans un but curatif. Pour les patients âgés ou en mauvais état général, des protocoles hypofractionnés sont proposés, afin de limiter les déplacements et ainsi favoriser le confort. Quelques études ont été réalisées, portant sur de petites séries, avec des schémas variés, incluant des patients atteints de cancers des VADS avancés (y compris métastatiques) et/ou en mauvais état général. Par exemple, le régime Quad Shot (14 Gy en 4 fractions sur 2 jours, 2 séances par jour, à répéter à 4 semaines d'intervalle pour un total de 3 cycles si absence de progression) a permis une amélioration de la qualité de vie de 44%, jusqu'à 63% pour ceux qui ont reçu 3 cycles entiers (23). Quant à l'essai Hypo Trial (30 Gy en 5 fractions, 2 fractions par semaine), une amélioration de qualité de 62% a été rapportée, avec un profil de toxicité acceptable (24). Ces schémas (Tableau 1.) ont démontré une efficacité satisfaisante en situation palliative, offrant un soulagement symptomatique rapide chez des patients à l'espérance de vie très réduite.

Etude	Design	Protocole	Efficacité	Toxicité
Stevens et al.(25)	Retrospectif N=148	25Gy/2.5Gy/6 semaines (split course: 2 x 10 fractions)	TR 37%,	
Corry et al.(23) QuadShot	Retrospectif N=35	44Gy/3.7Gy 2 séances par jour/ 8-9 semaines	TR 50%-70%	
Porceddu et al.(24) HypoTrial	Phase II N=37	30Gy/6Gy/ 3 semaines	TR 80%	Mucite grade 3 : 26% Dysphagie grade 3 : 11%
Fortin et al. (26)	Phase II N=32	25Gy/5Gy/5 jours	Taux de satisfaction 85%	Toxicité globale grade 3 : 13%

Tableau 1 : Schémas de radiothérapie hypofractionnée à visée palliative. TR : taux de réponse

Chapitre 5 : Un traitement locorégional peut-il apporter un gain en survie en contexte de maladie métastatique synchrone ?

1. Rationnel biologique

Il existe des arguments théoriques d'ordre biologique sur lesquels s'appuie le rationnel du traitement locorégional dans la maladie. La dissémination de cellules tumorales dans des organes à distance dépend de leur capacité d'extravasation et d'adaptation à un nouveau micro-environnement (27). Ce concept d'essaimage métastatique exclusivement unidirectionnel est remis en question par plusieurs études montrant l'existence d'un « auto-tropisme » de la tumeur primitive. En effet, les cellules tumorales circulantes sont également capables de réinfiltrer l'organe initial afin de promouvoir la croissance de la tumeur primitive (28,29). Ces études portant sur des modèles de cancer du sein et de mélanome ont montré que cet auto-tropisme était rendu possible grâce à la production de cytokines chimiotactiques IL-6 et IL-8, et à l'action de métallopronéinase MMP1 et d'actine Fascin-1, permettant le recrutement et l'infiltration des cellules tumorales. Ainsi, ces phénomènes aboutissent à une progression tumorale favorisée par une angiogenèse stimulée et un micro-environnement immunitaire riche, constitué de leucocytes, macrophages, neutrophiles et cellules myéloides (30,31). Ces observations laissent donc supposer qu'une éradication de la tumeur primitive permettrait une réduction de la charge clonale, des facteurs de croissance et la rupture de la dissémination métastatique.

2. Place du traitement locorégional en contexte métastatique synchrone dans d'autres types de primitifs tumoraux

Plusieurs études ont démontré l'intérêt d'un traitement de la tumeur primitive dans d'autres types de tumeurs métastatiques. Une étude récente sur le cancer du poumon non à petites cellules a montré qu'un traitement de consolidation locale avec ou sans traitement d'entretien pour les patients atteints de 1 à 3 métastases qui n'avaient pas progressé après le traitement systémique initial améliorait la SSP et la SG par rapport au traitement d'entretien seul (32). De même, un essai récent de phase III sur le cancer de la prostate, STAMPEDE, incluant 2 061 patients, a montré que la radiothérapie locale de la prostate pouvait prolonger la SSP (Hazard Ratio, HR= 0.76, IC95% 0,68–0,84; p <0.0001) pour le cancer de la prostate initialement métastatique, ainsi que prolonger la SG des patients présentant une charge tumorale réduite (33). Enfin, une étude rétrospective ayant analysé 4507 patientes atteintes

d'un cancer du sein métastatique d'emblée a montré que la réalisation d'un traitement locorégional (chirurgie associée à radiothérapie adjuvante ou radiothérapie exclusive) était associée à une meilleure SG comparé à l'absence de traitement locorégional (34).

3. Données de la littérature

Outre l'intérêt palliatif, les bénéfices du traitement locorégional en contexte métastatique d'emblée ont été peu étudiés, basés jusque-là sur des études rétrospectives (Tableau 2). Des effets bénéfiques ont été mis en évidence sur la qualité de vie mais il existe peu de données en termes de survie. Or, la question de ce traitement est légitime puisque la progression locorégionale est la principale cause de morbidité et mortalité chez les patients avec un CE des VADS métastatique. Une étude rétrospective de Kabarriti et al. a démontré une amélioration de la SG de 2.3 mois et une réduction de 29% du risque relatif de mortalité chez les patients traités par la radiothérapie associée à la chimiothérapie, par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule en première ligne métastatique synchrone. La radiothérapie était administrée avant, pendant ou après la chimiothérapie, sans d'autres détails sur le protocole (35).

Une autre étude rétrospective réalisée à partir de la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) a montré une amélioration de la survie associée à la chirurgie et/ou la radiothérapie locorégionale chez les patients avec un CE des VADS métastatique d'emblée par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de traitement locorégional. La survie médiane chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement locorégional était de 8.4 mois alors que les patients qui ont reçu la radiothérapie seule, la chirurgie seule ou la chirurgie associée à la radiothérapie, avaient une survie médiane de 18, 31 et 40 mois respectivement (36). Cependant, il n'a pas été précisé si les patients non traités au niveau locorégional ont reçu ou non de la chimiothérapie. Il n'est donc pas possible de conclure à un potentiel avantage du traitement locorégional combiné au traitement systémique standard par rapport à un traitement systémique seul.

Une analyse du National Cancer Data Base s'est intéressée à l'intérêt d'une chirurgie ou d'une radiothérapie locorégionale délivrant une dose supérieure à 60 Gy chez des patients métastatiques. Tous les patients inclus ont reçu un traitement systémique. La SG était significativement meilleure chez les patients recevant un traitement locorégional combiné au

traitement systémique comparé au traitement systémique seul. La SG à 2 ans était respectivement de 34% et 20.6% (37).

Enfin, une autre étude rétrospective menée sur 65 patients par Rambeau et al. a démontré une amélioration en SG chez les patients traités par radiothérapie locorégionale combinée à la chimiothérapie par rapport à ceux ayant reçu un traitement systémique seul (SG médiane 16.1 contre 7.5 mois respectivement). Par ailleurs, il a été constaté une tendance à une meilleure SG lorsque la radiothérapie était administrée après stabilité ou bonne réponse post-chimiothérapie, que lorsqu'elle était administrée d'emblée (SG médiane 22.1 contre 15.5 mois), sans différence en termes de SSP (38).

Compte-tenu du caractère rétrospectif de ces études, les résultats doivent être analysés avec précaution compte tenu des biais de sélection conduisant les patients ayant un meilleur état général et une faible charge métastatique à recevoir un traitement local plus intensif.

Etude	Design	Patients	Treatment	Results
Rambeau et al.(38)	Rétrospectif	65 CE VADS M+	RT de la tumeur primitive + CT vs CT	SG médiane 16.1 vs 7.5 mois
Kabarriti et al.(35)	Rétrospectif	3516 CE VADS M+	RT de la tumeur primitive + CT vs CT	SG médiane 13.6 vs 11.3 mois
Zumsteg et al. (37)	Rétrospectif	3269 CE VADS M+	RT > 60 Gy ou résection de la tumeur primitive + CT vs CT	SG à 2 ans 34% vs 20.6%
Patel et al. (36)	Rétrospectif	6663 CE VADS M+	RT ou chirurgie de la tumeur primitive ou les 2 vs aucun traitement du primitif	SG médiane 18 (RT), 31 (chirurgie), 40 (RT+chirurgie) vs 8.4 mois (pas de traitement du primitif)

Tableau 2 : Etudes sur les traitements locorégionaux en contexte métastatique synchrone dans les CE des VADS. CE VADS : carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures ; M+ : métastatique ; RT : radiothérapie ; CT : chimiothérapie ; SG : survie globale

Devant le peu de données portant sur le traitement locorégional dans ce contexte, l'objectif de notre étude est de comparer l'efficacité d'un traitement systémique combiné à un traitement locorégional du primitif, à un traitement systémique seul chez des patients ayant un CE des VADS métastatique d'emblée.

Première partie : MATERIEL ET METHODES

Chapitre 1 : Description de la population

Cette étude rétrospective monocentrique a été réalisée à Gustave Roussy sur des patients diagnostiqués entre 1998 et 2018. Les patients étaient éligibles s'ils avaient 18 ans ou plus ; un carcinome épidermoïde confirmé histologiquement de l'oropharynx, de la cavité orale, de l'hypopharynx, du nasopharynx ou du larynx ; métastatique synchrone selon la définition suivante : présence de lésions secondaires dans des organes à distance ou d'adénopathies situées en-dessous des clavicules, découverte sur le bilan d'extension initial (tomodensitométrie et/ou TEP-FDG). Les patients ont été exclus de l'étude si l'histologie n'était pas de nature épidermoïde ; si la prise en charge a été externalisée après le diagnostic ; si le décès était survenu dans les 30 jours suivant le diagnostic et s'ils n'ont pas reçu de traitement systémique.

Chapitre 2 : Description du traitement et surveillance

Les patients traités ont été répartis en deux groupes : le groupe « traitement systémique seul » et le groupe « traitement systémique associé à un traitement locorégional du primitif ». Le traitement systémique se traduit par une chimiothérapie associée ou non à une thérapie ciblée. Le type de traitement systémique, nombre de cycles et le nombre de lignes de traitement ont été répertoriés. Le traitement locorégional se définit par le traitement de la tumeur primitive et des adénopathies associées si celles-ci sont présentes. Il peut s'agir d'une chirurgie, d'une radiothérapie seule, d'une chirurgie suivie par une radiothérapie adjuvante ou d'une radiochimiothérapie concomitante exclusive. Ont été recueillies les modalités de traitement par radiothérapie suivantes : dose totale, type de technique et type de chimiothérapie concomitante. La surveillance a été réalisée par tomodensitométrie cervico-thoracique, à un rythme choisi par le médecin. A chaque évaluation a été recueilli le statut de la maladie, au plan locorégional et à distance, puis classé selon les critères RECIST : progression, stabilité, rémission complète ou partielle. Le suivi a été effectué à partir de la date du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles ou la date du décès.

Chapitre 3 : Objectifs

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact du traitement locorégional associé à un traitement systémique sur la survie globale par rapport au traitement systémique seul. Le critère de jugement principal est la survie globale (SG), définie par l'intervalle de temps entre la date de diagnostic et la date de décès quelqu'en soit la cause.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Déterminer si le traitement locorégional associé à un traitement systémique améliore la survie sans progression (SSP) globale, locorégionale et métastatique.
- Evaluer l'impact d'autres facteurs : la réponse métastatique au traitement systémique de première ligne, la dose de radiothérapie, la durée optimale de réalisation d'une chimiothérapie avant radiothérapie

Les critères de jugement secondaires sont les suivants:

- La survie sans progression, définie par le temps entre la date de diagnostic et la date de progression (locorégionale ou métastatique ou les deux réunis s'il s'agit de la SSP globale) ou la date de décès, quelqu'en soit la cause, si celui-ci survient en premier.
- La réponse métastatique au traitement systémique de première ligne, définie par une réponse partielle, complète ou une stabilité selon les critères RECIST
- La dose totale de radiothérapie
- Le temps d'administration de la chimiothérapie avant la date de début de radiothérapie

Chapitre 4 : Analyse statistique

1. Descriptif des variables

Les variables d'ajustement utilisés dans cette étude sont de plusieurs natures. Celles reliées au patient reposent sur l'âge (<70 ans vs. ≥ 70 ans), le tabagisme (oui vs. non), le sevrage tabagique (oui vs. non), l'état général défini par le performance status (PS 0-1 vs. ≥ 2), l'existence de comorbidités (oui vs. non) et le statut nutritionnel au diagnostic. La dénutrition était définie par un indice de masse corporel (IMC) inférieur à 18.5kg/m^2.

Les variables liées à la tumeur étaient définies par le grade histologique (grade 1-2 vs. 3), la taille T selon la classification TNM (T1-2 vs. T3-4), le stade ganglionnaire N (N0-1-2a-2b-2c vs. 3), le type de localisation tumorale primitive (oropharynx vs. larynx, hypopharynx, nasopharynx ou cavité buccale), le type de localisation métastatique (poumon vs. os, foie ou autre).

Les variables liées au traitement ont été définies par le type de chimiothérapie (monochimiothérapie vs. polychimiothérapie), l'utilisation de la radiothérapie (oui vs. non) et la dose de radiothérapie reçue (< 70Gy vs. ≥ 70Gy).

Enfin, plus globalement, les traitements ont été pris en compte de 2 manières :

- Une variable en 2 catégories : traitement systémique seul et traitement systémique associé à un traitement locorégional.
- Une variable en 3 catégories : traitement systémique seul, traitement systémique associé à une radiothérapie locorégionale à une dose inférieure à 70 Gy et traitement systémique associé à une radiothérapie locorégionale à une dose égale à 70 Gy.

2. Descriptif de l'analyse

La comparaison des caractéristiques des patients entre les deux groupes de traitement a été réalisée par le test chi2. La SG et SSP ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier. La comparaison entre les différents bras de traitement a été réalisée par le test de Log-rank. L'analyse des variables pronostiques a été réalisée avec un modèle de Cox d'abord en univarié puis en multivarié en gardant les variables $p<0.10$ issues de l'analyse univariée. L'analyse multivariée a été menée selon deux modèles différents, l'un s'intéressant à la réalisation ou non d'un traitement locorégional (variable traitement en 2 catégories) et l'autre incluant la dose de radiothérapie reçue (variable traitement en 3 catégories). Cette analyse a été menée sur la SG, la SSP globale et la SG chez les patients répondeurs au plan métastatique. Une analyse en sous-groupe sur le bras « traitement locorégional + systémique » a été réalisée. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SAS (Caroline du Nord, Etats-Unis).

Partie 2 : RESULTATS

Chapitre 1 : Population

Le flow chart de l'étude est décrit dans la Figure 1. 190 patients avec un CE des VADS ont été identifiés comme étant métastatiques d'emblée. Au total, 42 patients ont été exclus de l'analyse. Ont été exclus les patients dont le décès est survenu dans les 30 jours après le diagnostic (n=12) et ceux qui n'ont reçu aucun traitement systémique (n=30).

Parmi les 30 patients qui n'avaient reçu aucun traitement systémique (Tableau 3.), 13 (43%) ont reçu un traitement locorégional, dont 11 (37%) par radiothérapie et un par chirurgie. 6 patients ont reçu une dose supérieure à 50 Gy et 5 ont reçu une dose égale à 70 Gy. Seulement un patient a reçu un traitement local d'une métastase, à but palliatif. 16 patients n'ont reçu aucun traitement, quelle que soit la modalité. La survie globale médiane de ces patients était de 2.6 mois [1.61-3.77].

Caractéristiques des patients non traités par traitement systémique (n=30)	
Age médian	62 ans [45-79]
Etat général (PS)	0-1 : 21 (70%) 2 : 8 (27%) 3 : 1 (3%)
Type de localisation primitive	Oropharynx : 14 (47%) Hypopharynx : 8 (27%)
Présence de comorbidités	Oui : 18 (60%) Non : 12 (40%)
Stade T	T4 : 17 (57%) T3 : 5 (17%) T2 : 4 (13%)
Stade N	N3 : 10 (33%) N2c : 7 (23%)
Nombre de métastases	1 : 7 (23%) 2 : 3 (10%) Inconnu : 20 (67%)
Traitement locorégional du primitif	Oui : 13 (43%) Non : 16 (53%)
Traitement local des métastases	Oui : 1 (3%) Non : 28 (93%)
Survie globale médiane	2.6 mois [1.61-3.77]

Tableau 3 : Caractéristiques des patients non traités par traitement systémique

Au total, 148 patients ont été inclus dans l'analyse. 80 patients ont été traités dans le groupe traitement systémique seul tandis que 68 ont reçu un traitement locorégional en plus du traitement systémique. Les caractéristiques initiales des patients sont listées dans le Tableau 4. L'âge médian était de 59 ans [26-93]. A noter, 64 patients (43%) présentaient au moins une comorbidité significative. Le test p16 n'a été réalisé que chez 19 patients (13%).

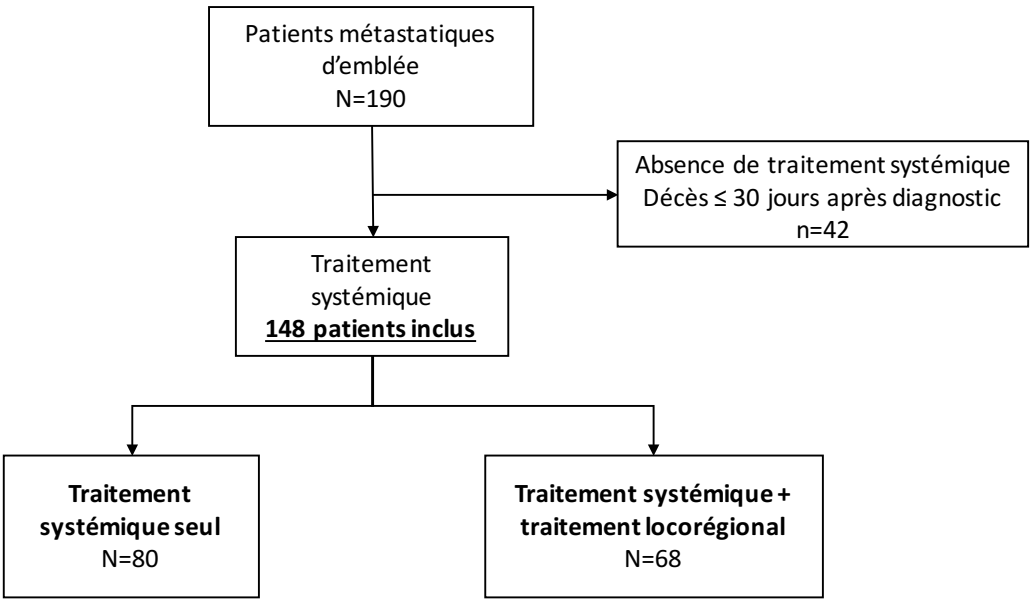

Figure 1. Flow chart

Caractéristiques		Patients inclus n=148 (%)		Traitement systémique seul n=80 (%)		Traitement locorégional + systémique n=68 (%)		P
Etat général (PS)	0-1	135	91%	69	86%	66	97%	0.02
	≥ 2	13	9%	11	14%	2	3%	
Sexe	Féminin	16	11%	8	10%	8	12%	0.94
	Masculin	132	89%	72	90%	60	88%	
Age	< 65 ans	102	69%	52	65%	50	74%	0.26
	≥ 65 ans	46	31%	28	35%	18	26%	
Tabac	Oui	139	94%	77	96%	62	91%	0.16
	Non	7	5%	2	2%	5	7%	
Alcool	Oui	113	77%	62	77%	51	75%	0.88
	Non	30	20%	16	20%	14	21%	
Statut nutritionnel initial	Dénutrition (IMC hl)	127	86%	67	84%	60	88%	0.35
	Absence de dénutrition	17	11%	11	14%	6	9%	
Localisation primitive	Cavité buccale	13	9%	8	10%	5	7%	0.86
	Oropharynx	61	42%	32	40%	29	42%	
	Hypopharynx	54	36%	28	34%	26	38%	
	Larynx	20	13%	12	15%	8	12%	
	Nasopharynx	0	0%	0	0%	0	0%	
Stade T	1	8	5%	4	5%	4	6%	0.44
	2	18	12%	7	9%	11	16%	
	3	39	26%	24	30%	15	22%	
	4	82	55%	44	55%	38	56%	
Stade N	0	11	7%	6	8%	5	7%	0.49
	1	5	3%	1	1%	4	6%	
	2a	3	2%	3	4%	0	0%	
	2b	37	25%	17	21%	19	28%	
	2c	41	28%	26	33%	15	22%	
	3	49	33%	26	33%	22	32%	
Nombre de métastases	1	17	11%	4	5%	13	19%	0.002
	≤ 3	45	30%	16	20%	29	43%	

	> 3	16	11%	11	14%	5	7%	
	Inconnu	87	59%	54	67%	34	50%	
Nombre de sites métastatiques	1	120	81%	64	79%	56	82%	0.72
	≥ 2	28	19%	16	21%	12	18%	
Sites métastatiques	Poumons	113	76%	60	74%	53	78%	0.16
	Os	17	12%	13	17%	4	6%	
	Foie	13	9%	5	6%	8	12%	
	Autres	5	3%	2	2%	3	4%	

Tableau 4 : Caractéristiques initiales des patients. PS, performance status ; IMC, indice de masse corporelle

Chapitre 2 : Traitement systémique

1. Types de traitement systémique utilisés

Parmi les 148 patients inclus, 138 patients (93%) ont reçu en première ligne une polychimiothérapie et 7 ont reçu une monothérapie (5%). Les protocoles les plus utilisés étaient TPF (taxanes, platines et 5FU), EXTREME (platines, 5FU et cetuximab) et cisplatine-5FU. Les différents protocoles de traitement systémique sont détaillés dans le Tableau 5. La durée médiane du traitement était de 4 mois.

Nous avons observé une évolution au cours du temps des pratiques en termes de choix de protocoles de chimiothérapie de première ligne. Parmi les protocoles de chimiothérapie les plus employés, l'association cisplatine – 5FU a été prescrite avant 2010 dans 90% des cas et plus précisément avant 2005 dans 77% des cas. Le protocole TPF a été utilisé entre 2005 et 2010 dans 56% des cas, mais rarement avant 2005. Enfin, les prescriptions du protocole EXTREME étaient plus récentes, à partir de 2010 dans 82% des cas.

Traitement systémique n=148					
Polychimiothérapie	138	93%	EXTREME	33	22%
			Cisplatine- 5FU	30	20%
			TPEx	10	7%
			TPF	33	22%
			Carboplatine – taxol	7	5%
			Carboplatine – 5FU	9	6%
			EXTREME modifié	7	5%
			TPEx modifié	3	2%
			Autres	6	4%
Monothérapie	7	5%	Methotrexate	6	4%
			Taxotère	1	0.7%
Inconnu	3	2%			

Tableau 5 : Traitements systémiques utilisés en première ligne métastatique. TPEx modifié : taxanes – cetuximab; EXTREME modifié : platines – cetuximab

2. Toxicité liée au traitement systémique

Parmi les cinq décès iatrogènes observés, deux ont été imputés à l'administration d'une chimiothérapie de première ligne par TPF. Un patient avait développé un tableau de défaillances multi-viscérales pendant son premier cycle de TPF et un autre patient était décédé dans les suites d'une insuffisance rénale aigue causée par une déshydratation consécutive à son premier cycle de TPF. Les causes des autres décès iatrogènes étaient les suivantes : pneumopathie immunoallergique suite à l'administration de nivolumab en deuxième ligne, complications post-opératoires d'une lobectomie pulmonaire et coma hyperosmolaire suite à l'introduction de nutrition entérale.

Le traitement systémique de première ligne a été interrompu chez 13 patients (9%) pour iatrogénie. Le traitement a été interrompu chez 9 patients dans le bras traitement systémique seul contre 4 dans le bras avec traitement locorégional associé. Les protocoles les plus fréquemment mis en cause étaient EXTREME (6 patients, 46%) et cisplatine – 5FU (4 patients, 31%). Les causes d'interruption sont listées dans le tableau 6.

Toxicité	**Traitement systémique seul** n=80	**Traitement locorégional + systémique** n=68
Asthénie	1	2
Hématologique	1	0
Rénale	2	0
Hépatique	2	0
Cutanée	1	1
Digestive	1	0
Autres	2	2

Tableau 6. Toxicités à l'origine de l'interruption du traitement systémique de première ligne

Chapitre 3 : Traitement locorégional

68 patients ont reçu un traitement locorégional (46%) en plus d'un traitement systémique. 6 patients (9%) ont été traités par chirurgie dont 4 par chirurgie suivie de radiothérapie adjuvante associée ou non à une chimiothérapie concomitante. 66 patients ont reçu de la radiothérapie. 62 patients ont reçu une radiothérapie locorégionale exclusive dont 31 avec chimiothérapie concomitante et 31 sans. 16 patients (52%) ont eu de la radiothérapie potentialisée par cetuximab tandis que 7 patients (23%) ont eu une chimiothérapie concomitante par cisplatine 100mg/m^2.

La dose médiane de radiothérapie était de 70 Gy [5-70]. Les doses délivrées étaient supérieures à 50 Gy chez 43 patients (63%), avec une dose égale à 70 Gy chez 33 patients (49%). Parmi les patients ayant reçu une dose supérieure à 50 Gy, 5 patients ont eu une radiothérapie en « split course », en deux séries séquentielles séparées par une pause. Ces patients avaient tous reçu une première série de 30 Gy en 10 fractions. La deuxième série pouvait varier entre 21 Gy en 7 fractions et 30 Gy en 10 fractions.

La technique d'irradiation majoritairement utilisée était la 3D conformationnelle, chez 46 patients (70%). 13 patients ont été traités par IMRT (20%). Les modalités des traitements locorégionaux sont répertoriées dans le Tableau 7.

Seuls 3 patients ont interrompu leur traitement locorégional par radiothérapie (un pour mucite grade 4 et deux pour mauvaise tolérance des conditions de mise en place).

La grande majorité des patients a reçu le traitement locorégional dans un second temps, après traitement systémique initial. 6 patients ont reçu le traitement locorégional d'emblée, dont 5 par radiothérapie à une dose totale supérieure à 50 Gy. Aucun de ces patients n'a reçu de traitement local des métastases, y compris lorsqu'il n'existait qu'une seule métastase isolée.

Traitement locorégional (n=68, %)			
Type de traitement	Chirurgie +/- RT	6	9%
	RT exclusive	62	91%
Radiothérapie locorégionale (n=66, %)			
Protocole RT	RT seule	31	47%
	RT + CT concomitante	31	47%
	RT post-opératoire	4	6%
Type de CT concomitante (associée à RT exclusive)	Cisplatine 100mg/m^2	7/31	23%
	Cetuximab	16/31	52%
	Carboplatine	4/31	13%
	Carboplatine – 5FU	1/31	3%
	Autres	3/31	10%
Dose	≥ 50 Gy	43	65%
	< 50 Gy	16	24%
	= 70 Gy	33	50%
	Inconnu	7	9%
Technique	Conformationnel 3D	46	70%
	IMRT	13	20%
	2D	1	2%
	Inconnu	6	9%

Tableau 7. Modalités de traitements locorégionaux. RT=radiothérapie, CT=chimiothérapie, IMRT=Radiothérapie par modulation d'intensité

Chapitre 4 : Patients répondeurs au plan métastatique

Parmi les 148 patients, il existait 56 patients montrant une réponse métastatique partielle ou complète à l'issue du traitement systémique de première ligne, 18 dans le groupe « traitement systémique » et 38 dans le groupe « traitement locorégional ». Parmi ces patients en bonne réponse métastatique, 4 patients montraient une progression locorégionale associée. Deux d'entre eux ont reçu un traitement locorégional malgré la progression locorégionale, dont un a reçu une radiothérapie à la dose de 70 Gy.

Les analyses ont été réalisées également chez les patients dont la réponse métastatique incluait la stabilité tumorale (Tableau 8). Au total, 75 patients ont présenté soit une réponse complète, partielle ou une stabilité, dont 26 dans le groupe « traitement systémique » et 49 dans le bras « traitement locorégional ». On note que la grande majorité des patients avaient un très bon état général PS 0 ou 1 (99%) et que le traitement systémique choisi était une polychimiothérapie dans 72% des cas. 49 patients (65%) ont reçu un traitement locorégional par la suite dont 36 (73%) une radiothérapie à une dose supérieure à 50 Gy et 27 (55%) à une dose égale à 70 Gy. 26 patients ont eu une radiochimiothérapie concomitante (53%), 18 patients (37%) une radiothérapie seule et 5 patients (10%) une chirurgie suivie de radiothérapie

Caractéristiques des patients répondeurs métastatiques (réponse partielle complète ou stabilité), n=75	
Age médian	59 ans [26 – 77]
Etat général (PS)	0-1 : 74 (99%) 2 : 1 (1%)
Type de localisation primitive	Oropharynx : 35 (47%) Hypopharynx : 26 (35%) Autres : 14 (18%)
Comorbidités	Non : 47 (63%) Oui : 28 (37%)
Stade N	≤ 2a : 11(15%) 2b : 15 (20%) 2c : 20 (27%) 3 : 29 (39%)
Nombre de métastases	1: 11 (15%) 2: 11 (15%) ≥ 3 : 11 (15%) Inconnu : 42 (56%)
Type de chimiothérapie	Polychimiothérapie : 72 (96%) Monochimiothérapie : 1 (1%)
Durée médiane de traitement systémique jusqu'à réponse	4 mois
Traitement local des métastases	Non : 56 (75%) Oui : 19 (25%)
Traitement locorégional du primitif	Oui : 49 (65%) Non : 26 (35%)

Tableau 8. Caractéristiques des patients répondeurs métastatiques (réponse partielle, complète ou stabilité)

Chapitre 5 : Résultats de survie

Le suivi médian était de 11.8 mois [1-121]. 126 patients (85%) étaient décédés au moment de l'analyse, dont 68 patients dans le bras « traitement systémique seul » et 58 dans le bras « traitement locorégional ».

1. Survie globale

La SG médiane était de 13 mois [1-123]. La survie médiane était significativement supérieure chez les patients traités par traitement locorégional associé au traitement systémique par rapport à ceux traités par traitement systémique seul (SG médiane, 16.8 [$IC_{95\%}$:13-22] vs. 7.5 mois [$IC_{95\%}$:5.6-13.1] respectivement, p<0.001). La SG à 1 an était de 52%. Elle était significativement supérieure dans le groupe « traitement locorégional » (SG à 1 an de 67% vs. 41% respectivement, p<0.001)(Figure 2).

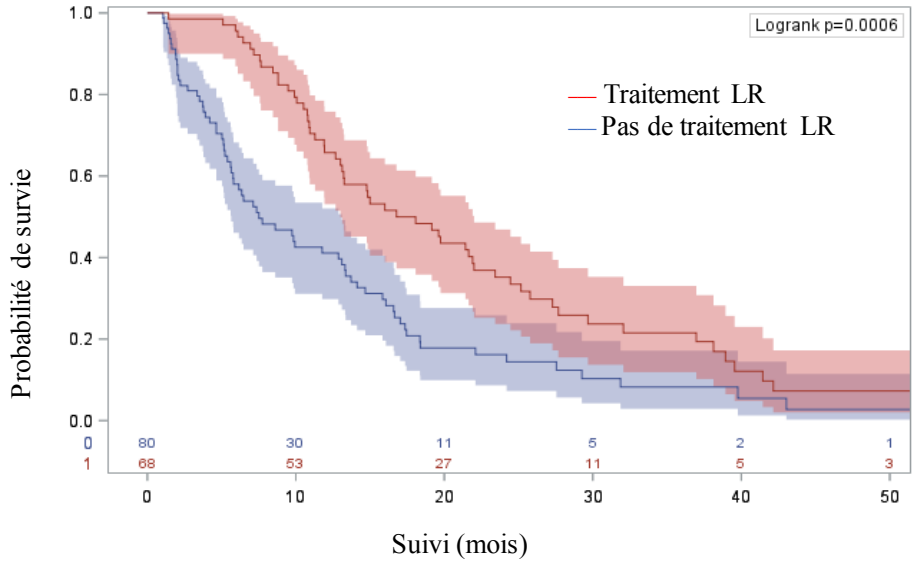

Figure 2. Courbe de survie globale en fonction du traitement locorégional. LR, locorégional

Dans une analyse incluant la dose de radiothérapie, les SG médianes des patients sans traitement locorégional, traités par radiothérapie à une dose inférieure à 70 Gy et ceux traités à une dose supérieure à 70 Gy étaient respectivement de 7.5 [$IC_{95\%}$: 5.6-13.1], 12.7 [$IC_{95\%}$: 9.5-16] et 23.4 mois [$IC_{95\%}$: 13-37], p < 0.001. Les SG à 1 an étaient respectivement de 41%, 53% et 69% (Figure 3).

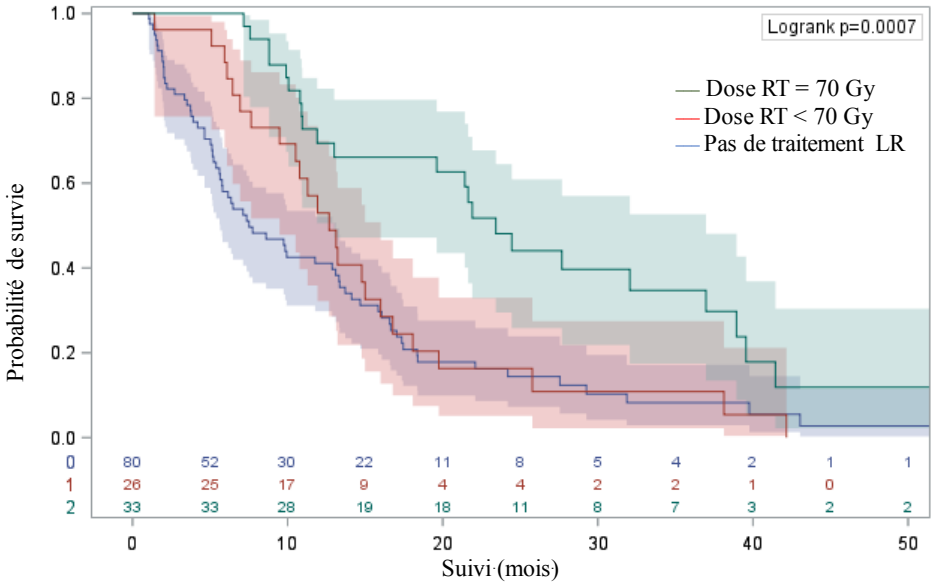

Figure 3: Courbe de survie globale en fonction de la dose de radiothérapie administrée.

RT, radiothérapie ; LR, locorégional

En analyse univariée, la SG était significativement inférieure chez les patients ayant reçu un traitement systémique seul rapport à ceux qui avaient reçu un traitement locorégional en plus (HR=1.85, $IC_{95\%}$:1.3-2.6, p<0.001). Les autres facteurs pronostiques associés à une SG significativement inférieure étaient les suivants : un état général PS supérieur ou égal à 2 (HR=2.40, $IC_{95\%}$:1.2-4.7, p=0.009), le tabagisme (HR=2.73, $IC_{95\%}$:1.0-7.4, p = 0.005), le stade ganglionnaire N3 (HR=1.50, $IC_{95\%}$: 1.0-2.2, p=0.03) et un traitement par monochimiothérapie (HR=2.84, $IC_{95\%}$: 1.1-7.2, p=0.03).

En comparaison avec les patients traités par une dose de radiothérapie égale à 70 Gy, la SG était inférieure lorsqu'il n'existait pas de traitement locorégional (HR= 2.40, $IC_{95\%}$ 1.5-3.8, p<0.001) et lorsque la dose était inférieure à 70 Gy (HR= 1.99 $IC_{95\%}$ 1.1-3.5, p=0.02).

Dans une première analyse multivariée incluant un traitement en 2 catégories (systémique seul et systémique + locorégional), la SG était inférieure en cas de traitement systémique seul (HR=1.27, $IC_{95\%}$: 1.3-2.7, p=0.002), d'état général PS ≥ 2 (HR=2.10, $IC_{95\%}$: 1.0-4.4, p=0.05) et de stade N3 (HR=1.71, $IC_{95\%}$: 1.1-2.5, p=0.008) après ajustement sur le tabagisme et le type de chimiothérapie (Tableau 9).

Dans une deuxième analyse multivariée incluant la dose de la radiothérapie, la SG était inférieure lorsqu'aucun traitement locorégional n'était administré (HR=2.46, $IC_{95\%}$:1.5-4.0, p < 0.001) ou lorsque la dose de radiothérapie était inférieure à 70 Gy (HR=2.20, $IC_{95\%}$:1.2-4.0, p = 0.009). Les autres facteurs de mauvais pronostic étaient similaires à la première analyse multivariée : l'état général PS ≥ 2 (HR=2.29, $IC_{95\%}$: 2.3-1.1, p = 0.03) et le stade N3 (HR=1.63, $IC_{95\%}$: 1.1-2.5, p = 0.02) après ajustement sur le tabagisme et le type de chimiothérapie.

Il n'existait aucune différence significative de SG en fonction de l'âge, du statut nutritionnel, de l'existence ou non de comorbidités, du sevrage tabagique, du grade histologique, du stade T, du site primitif ou métastatique.

Variable	**Univarié**			**Multivarié modèle 1**			**Multivarié modèle 2**		
	HR	$IC_{95\%}$	P	HR	$IC_{95\%}$	P	HR	$IC_{95\%}$	P
Traitement									
Systémique seul	Référence			Référence					
Systémique + locorégional	1.85	1.3-2.6	<.001	1.27	1.3-2.7	0.002			
Age									
< 70 ans	Référence								
≥ 70 ans	1.16	0.7-2.0	0.56						
Etat général									
PS 0-1	Référence			Référence			Référence		
PS ≥ 2	2.40	1.2-4.7	0.009	2.10	1.0-4.4	0.05	2.29	1.1-4.9	0.03
Dénutrition									
IMC ≥ 18.5kg/m^2	Référence								
IMC < 18.5kg/m^2	0.93	0.5-1.7	0.80						
Comorbidités									
Non	Référence								
Oui	1.19	0.8-1.7	0.34						
Tabagisme									
Non	Référence			Référence			Référence		
Oui	2.73	1.0-7.4	0.049	1.74	0.6-4.8	0.29	1.98	0.7-5.6	0.20
Sevrage tabagique									
Oui	Référence								
Non	2.22	0.8-1.9	0.36						
Grade histologique									
Grade 1-2	Référence								
Grade 3	1.01	0.7-1.4	0.96						
Stade T									
T1-2	Référence								
T3-4	1.29	0.8-2.0	0.28						
Stade N									
N0-1-2-2a-2b-2c	Référence			Référence			Référence		
N3	1.50	1.0-2.1	0.03	1.71	1.1-2.5	0.008	1.63	1.1-2.5	0.02
Site primitif									
Oropharynx	Référence								
Cavité buccale ou hypopharynx ou larynx	1.35	0.9-1.9	0.10						

Site métastatique									
Poumons	Référence								
Autres	1.12	0.7-1.7	0.61						
Type de chimiothérapie									
Polychimiothérapie	Référence			Référence			Référence		
Monochimiothérapie	2.84	1.1-7.2	0.03	1.99	0.7-5.6	0.19	1.91	0.7-5.5	0.23
Dose de radiothérapie									
= 70Gy	Référence						Référence		
Absence de traitement locorégional	2.40	1.5-3.8	<.001				2.46	1.5-4.0	<.001
< 70Gy	1.99	1.1-3.5	0.02				2.20	1.2-4.0	0.008

Tableau 9: Analyse univariée et multivariée pour la survie globale (n=148).
Analyse multivarié modèle 1 incluant une variable traitement en 2 catégories (systémique seul et systémique + locorégional). Analyse multivarié modèle 2 incluant une variable traitement en 3 catégories (absence de traitement locorégional, dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy et égale à 70Gy)**.** IMC, indice de masse corporelle ; PS : performance status

2. Survie sans progression

La SSP médiane était de 10.1 mois [1-67]. La SSP globale était significativement supérieure chez les patients traités par traitement locorégional associé au traitement systémique, par rapport à ceux traités par traitement systémique seul (SSP médiane 14 [$IC_{95\%}$:10-22.5] vs. 8.7 mois [$IC_{95\%}$:6.5-10.1] respectivement, p=0.001) (Figure 4.)

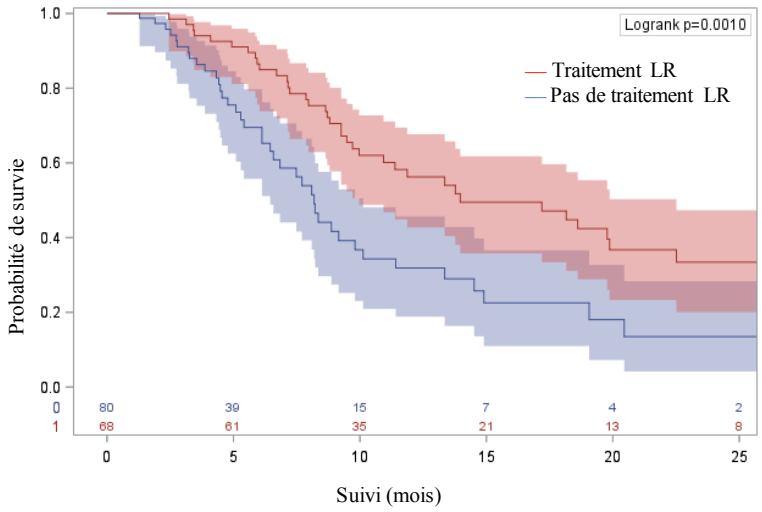

Figure 4. **Courbes de survie sans progression (SSP) globale en fonction du traitement locorégional.** LR, locorégional

La SSP locorégionale était significativement supérieure dans le groupe « traitement locorégional » (SSP locorégionale médiane 9.5 [$IC_{95\%}$:8.0-12.5] vs. 7.7 mois [$IC_{95\%}$:6.1-8.9] respectivement, p=0.05), de même que la SSP métastatique (SSP métastatique médiane 11.5 [$IC_{95\%}$: 9.2-8.8] vs. 7.7 mois [$IC_{95\%}$: 6.1-10.1] respectivement, p=0.04) (Figure 5).

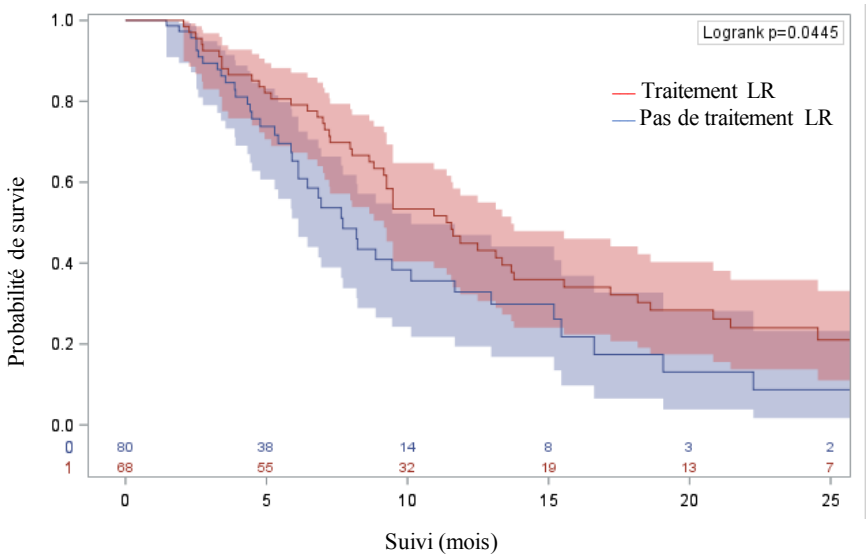

Figure 5. Courbes de survie sans progression métastatique en fonction du traitement locorégional. LR, locorégional

En analyse univariée, la SSP globale était significativement inférieure chez les patients ayant reçu un traitement systémique seul rapport à ceux qui avaient reçu un traitement locorégional en plus (HR=2.11, $IC_{95\%}$: 1.3-3.3, p=0.001). Les autres facteurs pronostiques associés à une SSP significativement inférieure étaient les suivants : le stade T3-4 (HR=3.10, $IC_{95\%}$: 1.5-6.4, p = 0.003), un site primitif autre que l'oropharynx (HR=1.61, $IC_{95\%}$: 1.0-2.5, p = 0.04), un site métastatique autre que le poumon (HR=1.65, $IC_{95\%}$: 1.0-2.7, p = 0.05) et une dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy (HR=3.0, $IC_{95\%}$: 1.5-6.0, p < 0.001).

Dans une première analyse multivariée, la SSP globale était significativement inférieure chez les patients n'ayant pas reçu de traitement locorégional (HR=2.16, $IC_{95\%}$: 1.4-3.4, p=0.001). Les autres facteurs de mauvais pronostic étaient les suivants : stade T3-4 (HR=3.60, $IC_{95\%}$: 1.7-7.6, p<0.001), un site primitif autre que l'oropharynx (HR=1.90, $IC_{95\%}$: 1.2-3.0, p=0.007) et un site métastatique autre que pulmonaire (HR=2.10, $IC_{95\%}$: 1.3-3.5, p=0.004).

Dans une deuxième analyse multivariée incluant la dose de radiothérapie, la SSP globale était significativement inférieure chez les patients n'ayant pas reçu de traitement locorégional (HR=3.53, $IC_{95\%}$: 1.9-6.6, p<0.001) ou ceux traités avec une dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy (HR=3.19, $IC_{95\%}$: 1.6-6.6, p=0.002). Les autres facteurs de mauvais pronostic étaient les suivants : stade T3-4 (HR=3.33, $IC_{95\%}$: 1.5-7.3, p=0.003), un site primitif autre que l'oropharynx (HR=2.35, $IC_{95\%}$: 1.4-3.9, p<0.001) et un site métastatique autre que pulmonaire (HR=2.01, $IC_{95\%}$: 1.2-3.4, p=0.009).

Il n'existait aucune différence significative de SSP globale en fonction de l'âge, de l'état général, du statut nutritionnel, de l'existence ou non de comorbidités, du tabagisme, du sevrage tabagique, du grade histologique, du stade N ou du type de chimiothérapie.

Variable	**Univarié**			**Multivarié modèle 1**			**Multivarié modèle 2**		
	HR	$IC_{95\%}$	P	HR	$IC_{95\%}$	P	HR	$IC_{95\%}$	P
Traitement									
Systémique seul	Référence			Référence					
Systémique + locorégional	2.11	1.3-3.3	0.001	2.16	1.4-3.4	0.001			
Age									
< 70 ans	Référence								
≥ 70 ans	1.51	0.8-2.8	0.18						
Etat général									
PS 0-1	Référence								
PS ≥ 2	2.42	0.9-6.9	0.10						
Dénutrition									
IMC ≥ 18.5kg/m^2	Référence								
IMC < 18.5kg/m^2	0.74	0.3-1.8	0.51						
Comorbidités									
Non	Référence								
Oui	1.31	0.8-2.1	0.24						
Tabagisme									
Non	Référence								
Oui	2.01	0.7-5.5	0.18						
Sevrage tabagique									
Oui	Référence								
Non	1.17	0.7-2.0	0.55						
Grade histologique r=									
Grade 1-2	Référence								
Grade 3	1.08	0.7-1.7	0.73						
Stade T									
T1-2	Référence			Référence			Référence		
T3-4	3.10	1.5-6.4	0.003	3.60	1.7-7.6	<0.001	3.33	1.5-7.3	0.003
Stade N									
N0-1-2-2a-2b-2c	Référence								
N3	1.17	0.7-1.9	0.54						

Site primitif									
Oropharynx	Référence			Référence			Référence		
Cavité buccale ou Hypopharynx ou larynx	1.61	1.0-2.5	0.04	1.90	1.2-3.0	0.007	2.35	1.4-3.9	<0.001
Site métastatique									
Poumons	Référence			Référence			Référence		
Autres	1.65	1.0-2.7	0.05	2.10	1.3-3.5	0.004	2.01	1.2-3.4	0.009
Type de chimiothérapie									
Polychimiothérapie	Référence								
Monochimiothérapie	1.32	0.3-5.4	0.70						
Dose de radiothérapie									
= 70Gy	Référence						Référence		
Absence de traitement locorégional	3.20	1.7-5.9	<.001				3.53	1.9-6.6	<0.001
< 70Gy	3.00	1.5-6.0	<.001				3.19	1.6-6.6	0.002

Tableau 10: Analyse univariée et multivariée pour la survie sans progression globale (n=148)

Analyse multivarié modèle 1 incluant une variable traitement en 2 catégories (systémique seul et systémique + locorégional). Analyse multivarié modèle 2 incluant une variable traitement en 3 catégories (absence de traitement locorégional, dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy et égale à 70Gy)**.** IMC, indice de masse corporelle ; PS : performance status

3. Survie globale et survie sans progression chez les patients en réponse métastatique

3.1. Survie globale

La SG médiane chez les patients en réponse métastatique partielle, complète ou stable, était de 17.4 mois [1.9-75.7]. La durée médiane de chimiothérapie avant la réponse était de 4 mois.

Le nombre de décès était significativement inférieur dans le groupe « traitement locorégional» comparé au groupe « traitement systémique seul » chez les patients en réponse métastatique partielle ou complète (SG médiane de 24.5 [$IC_{95\%}$: 14.8-32.1] vs. 15.8 mois [$IC_{95\%}$: 9.7-17.5] respectivement, p=0.045) et aussi chez les patients en bonne réponse métastatique incluant la stabilité (SG médiane de 21.9 [$IC_{95\%}$: 14.8-27.3] vs. 14.7 mois [$IC_{95\%}$: 9.7-17.5] respectivement, p=0.047) (Figure 6.)

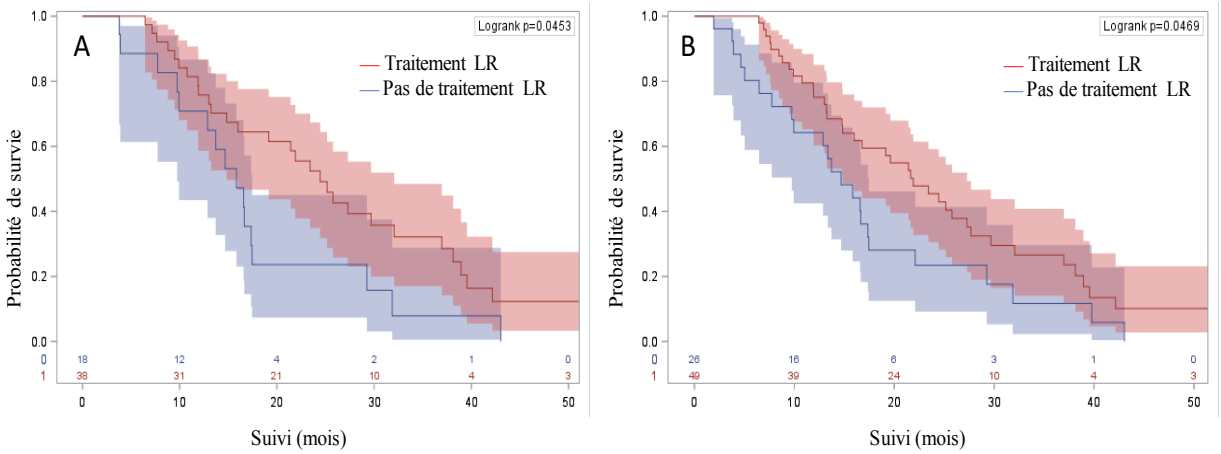

Figure 6. Courbe de survie globale chez les patients répondeurs métastatiques (A) et répondeurs métastatiques stables (B) en fonction du traitement locorégional. LR, locorégional

En analyse univariée, la SG était significativement inférieure en l'absence de traitement locorégional (HR=1.69, $IC_{95\%}$: 1.0-2.9, p = 0.05), de stade ganglionnaire N3 (HR=1.65, $IC_{95\%}$: 0.99-2.8, p=0.05), de tabagisme (HR=2.79, $IC_{95\%}$: 0.9-8.9, p = 0.08) et de dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy (HR=2.37, $IC_{95\%}$: 1.1-4.9, p = 0.02).

Dans une première analyse multivariée incluant un traitement en 2 catégories (systémique seul et systémique + locorégional), on ne retrouve aucune différence significative en termes de SG en fonction du traitement, du tabagisme ou du stade N.

Dans une deuxième analyse multivariée incluant un traitement en 3 catégories (absence de traitement locorégional, dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy et supérieure à 70 Gy), la SG était significativement inférieure en l'absence de traitement locorégional (HR=2.19, $IC_{95\%}$: 1.1-4.2, p = 0.02) et en cas de dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy (HR=2.85, $IC_{95\%}$: 1.320-6.136, p = 0.008) après ajustement sur le tabagisme et le stade ganglionnaire (Tableau 11).

Variable	**Univarié**			**Multivarié modèle 1**			**Multivarié modèle 2**		
	HR	$IC_{95\%}$	P	HR	$IC_{95\%}$	P	HR	$IC_{95\%}$	P
Traitement									
Systémique seul	Référence			Référence					
Systémique + locorégional	1.69	1.0-2.9	0.05	1.67	0.97-2.9	0.07			
Tabagisme									
Non	Référence			Référence			Référence		
Oui	2.79	0.9-8.9	0.08	1.94	0.6-6.5	0.29	2.89	0.8-10.5	0.11

Stade N									
N0-1-2-2a-2b-2c	Référence			Référence			Référence		
N3	1.65	0.99-2.8	0.05	1.62	0.96-2.8	0.07	1.37	0.8-2.5	0.30
Dose de radiothérapie									
= 70Gy	Référence						Référence		
Absence de traitement locorégional	2.26	1.2-4.2	0.01				2.19	1.1-4.2	0.02
< 70Gy	2.37	1.1-4.9	0.02				2.85	1.3-6.1	0.008

Tableau 11: Analyse univariée et multivariée pour la survie globale chez les patients répondeurs métastatiques (réponse partielle, complète ou stabilité) (n=75).

Analyse multivarié modèle 1 incluant une variable traitement en 2 catégories (systémique seul et systémique + locorégional). Analyse multivarié modèle 2 incluant une variable traitement en 3 catégories (absence de traitement locorégional, dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy et égale à 70Gy)**.** IMC, indice de masse corporelle ; PS : performance status

3.2. Survie sans progression

La SSP locorégionale médiane chez les patients en réponse métastatique partielle, complète ou stable, était de 14 mois [2-67]. De même, la progression locorégionale était inférieure dans le groupe « locorégional » par rapport au groupe « systémique », de manière significative chez les patients en bonne réponse métastatique (SSP locorégionale médiane de 18.6 [$IC_{95\%}$: 10.9-26.9] vs. 9.2 mois [$IC_{95\%}$: 6.6-19.1] respectivement, p=0.05) et de manière non significative chez les patients avec une réponse métastatique incluant la stabilité (SSP locorégionale médiane de 18.2 [$IC_{95\%}$: 10.9-26.9] vs. 8.9 mois [$IC_{95\%}$: 7.7-19.1] respectivement, p=0.07) (Figure 7).

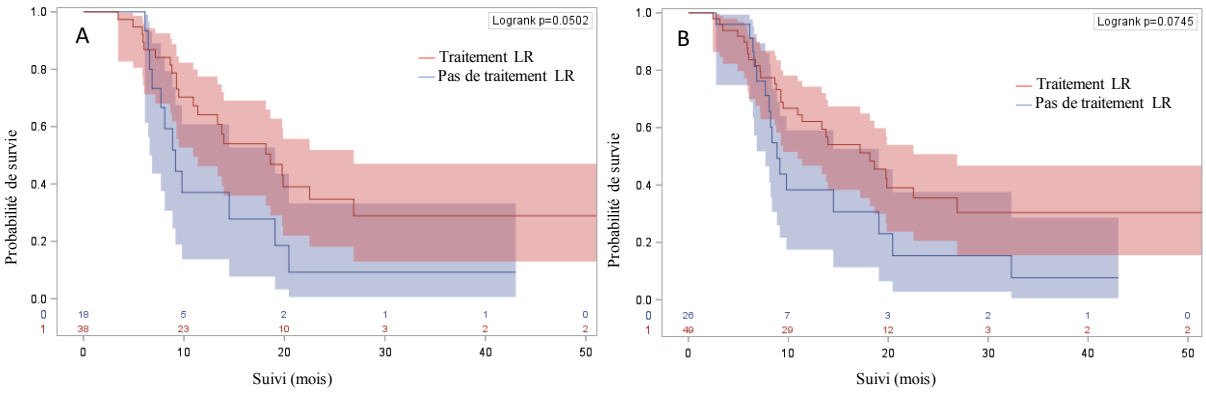

Figure 7. Courbe de survie sans progression chez les patients répondeurs métastatiques (A) et répondeurs métastatiques stables (B) en fonction du traitement locorégional. LR, locorégional

4. Analyse de sous-groupe des patients recevant un traitement locorégional

Dans le groupe « traitement locorégional », en analyse univariée, une dose de radiothérapie inférieure à 70 Gy était associée à une SG inférieure comparée à une dose égale à 70 Gy (HR=2.28, $IC_{95\%}$ 1.3-4.1, p=0.006), de même qu'une progression ou stabilité locorégionale comparée à une réponse partielle ou totale (HR=1.98, $IC_{95\%}$ 1.1-3.5, p=0.02) et le tabagisme (HR=3.0, $IC_{95\%}$ 0.9-9.7, p=0.06). La durée médiane de chimiothérapie avant le traitement locorégional était de 4.3 mois. Aucune différence significative de SG n'a été observée en fonction de la durée de la chimiothérapie ou du stade ganglionnaire N.

En analyse multivariée, la SG était significativement inférieure chez les patients ayant reçu une dose totale inférieure à 70 Gy (HR=2.52, $IC_{95\%}$ 1.3-4.8, p=0.005) et les consommateurs de tabac (HR=4.66, $IC_{95\%}$ 1.285-16.896, p=0.02), après ajustement sur la réponse locorégionale (Tableau 12).

Variable	**Univarié**			**Multivarié**		
	HR	95% IC	P	HR	95% IC	P
Dose de radiothérapie						
=70 Gy	Référence			Référence		
< 70Gy	2.28	1.3-4.8	0.006	2.52	1.3-4.8	0.005
Réponse locorégionale						
Réponse partielle ou totale	Référence			Référence		
Stabilité ou progression	1.98	1.1-3.6	0.02	1.35	0.7-2.7	0.40
Durée de chimiothérapie avant traitement locorégional						
≤4mois	Référence					
>4mois	0.70	0.4-1.3	0.25			
Tabac						
Non	Référence			Référence		
Oui	3.0	0.9-9.7	0.06	4.66	1.3-16.9	0.02
Stade N						
N0-1-2-2a-2b-2c	Référence					
N3	1.4	0.8-2.4	0.21			

Tableau 12: Analyse univariée et multivariée pour la survie globale chez les patients du groupe « traitement locorégional » (n=68).

Partie 3 : DISCUSSION

Chapitre 1 : Intérêt du traitement locorégional en contexte métastatique d'emblée

1. Gain en survie globale et survie sans progression associé au traitement locorégional

L'intérêt d'un traitement locorégional dans les CE des VADS métastatiques d'emblée a été évalué dans cette étude rétrospective. En effet, une proportion significative de patients porteurs d'un CE des VADS métastatique synchrone présente une maladie locorégionale avancée, à l'origine d'une importante morbi-mortalité et de symptômes invalidant (dyspnée, hémorragie, dysphagie) (39). Dans cette étude, 46% des patients avaient reçu un traitement locorégional en plus d'un traitement systémique. Parmi ces patients traités au niveau locorégional, le type de traitement privilégié était la radiothérapie exclusive avec ou sans chimiothérapie concomitante, utilisée chez 91% des patients. Il a été mis en évidence un gain de SG médiane de 9.3 mois en faveur de l'addition d'un traitement locorégional à un traitement systémique dans la prise en charge initiale. Ce bénéfice en SG associé à l'addition d'un traitement locorégional a été retrouvé en analyse univariée et multivariée indépendamment de l'état général, du tabagisme, du stade ganglionnaire et du type de chimiothérapie Il a été observé également une amélioration de la SSP locorégionale, métastatique et globale en faveur du traitement locorégional. Ces résultats sont cohérents avec ceux des études rétrospectives publiées (35,37) et notamment ceux de l'étude de Rambeau et al. montrant une amélioration de la survie globale chez les patients traités au niveau locorégional par rapport à ceux traités par un traitement systémique seul (SG médiane 16.1 mois vs. 7.5 mois respectivement) (38).

2. Traitement locorégional de consolidation après traitement systémique

La prise en charge standard des CE des VADS métastatiques d'emblée reposant sur un traitement systémique en première ligne, rares ont été les patients ayant reçu un traitement locorégional en première intention. Les patients ayant reçu un traitement systémique d'emblée ont eu une évaluation par imagerie, à l'issue de laquelle 56 patients (38%) ont obtenu une réponse métastatique partielle et complète selon les critères RECIST. On notera que seuls 4

patients ont eu une réponse dissociée sous forme de progression locorégionale. Quant aux patients en progression métastatique, ils poursuivent habituellement un traitement systémique seul. Il a été mis en évidence une amélioration de la SG et de la SSP locorégionale chez les patients en réponse métastatique partielle ou complète, traités par une thérapie locorégionale. Ces résultats ont été confirmés également chez les patients en stabilité métastatique. Le traitement locorégional pourrait donc jouer un rôle de consolidation après réduction tumorale tant métastatique que locorégionale induite par le traitement systémique, mais aussi en cas de stabilité. A l'inverse, parmi les 6 patients de notre cohorte ayant reçu un traitement locorégional en première intention, 5 patients avaient montré une progression métastatique à la première évaluation, y compris en cas de métastase unique. Le sixième patient avait montré une stabilité métastatique mais l'évaluation a été réalisée précocément, un mois après la fin de la radiothérapie locorégionale. On précise qu'aucun traitement local sur les métastases n'a été pratiqué chez ces patients. 2 patients ont eu pour chimiothérapie concomitante du cisplatine 100mg/m^2, avec pour résultats une bonne réponse locorégionale mais une progression des métastases à la première évaluation. Il est donc peu probable qu'un protocole de chimiothérapie concomitante soit suffisant pour le contrôle de la maladie métastatique, comme décrit dans la méta-analyse de Pignon et al. (40). Cette observation souligne le risque de progression métastatique en cas d'absence de traitement systémique efficace pendant le temps de la radiothérapie locorégionale qui peut s'étaler jusqu'à sept semaines, sans compter les délais organisationnels. Cette hypothèse est soutenue dans l'étude de Rambeau et al. où la SG semble être plus longue lorsque la radiothérapie locorégionale était réalisée en consolidation, après chimiothérapie, plutôt que d'emblée (38), suggérant qu'une bonne réponse à la chimiothérapie serait prédictive d'une meilleure efficacité de la radiothérapie.

3. Dose de radiothérapie

Dans notre cohorte, la majorité des patients traités par radiothérapie locorégionale ont reçu une dose supérieure à 50 Gy (63%) et plus précisément une dose égale à 70 Gy dans près de la moitié des cas (49%). Nous avons observé qu'une dose inférieure à 70 Gy était un facteur de mauvais pronostic pour la survie globale en analyse uni- et multivariée (HR=2.2 $IC_{95\%}$ 1.2-4.0, p=0.009) à l'échelle de la cohorte globale mais aussi chez les patients répondeurs métastatiques incluant la stabilité (HR=2.85, $IC_{95\%}$: 1.3-6.1, p = 0.008) et les patients du groupe « traitement locorégional » (HR=2.52, $IC_{95\%}$ 1.3-4.8, p=0.005). Il a été démontré dans l'étude de Zumsteg et al. que le sous-groupe de patients recevant une dose dite « curative » égale ou supérieure à 60 Gy avait une meilleure SG que le sous-groupe recevant une dose

inférieure à 60 Gy (37). De même, dans l'étude de Kabarriti et al., les patients traités à dose biologique équivalente (BED) $\geq 72Gy_{10}$ avaient une meilleure survie que ceux traité avec une BED $<72Gy_{10}$ (35). Ces résultats sont donc en faveur d'une dose de radiothérapie maximale, semblable au schéma utilisé dans les CE des VADS localement avancés (70 Gy en 35 fractions).

4. Autres facteurs pronostiques

Le stade ganglionnaire N3 est associé à une SG inférieure en analyse uni- et multivariée, indépendemment de la dose de radiothérapie, de l'état général, du tabagisme et du type de chimiothérapie. Ce lien est retrouvé de manière significative en analyse univariée chez les patients répondeurs métastatiques et dans le sous-groupe « traitement locorégional » mais pas en analyse multivariée. De même, un état général PS supérieur à 2 a été identifié comme étant un facteur indépendant de mauvais pronostic sur la SG. Il se pose donc la question de l'intérêt d'un traitement locorégional agressif tel qu'une radiothérapie délivrant 70 Gy chez ces patients présentant un pronostic altéré.

Chapitre 2 : Faiblesses de l'étude

1. Biais

Compte-tenu des caractères rétrospectif et monocentrique de cette étude, réalisée sur un faible nombre de patients, ces résultats doivent être analysés avec précautions. De même, des biais de sélection sont présents, notamment liés à la réponse à la chimiothérapie. En effet, les patients ayant obtenu une bonne réponse tumorale métastatique à l'issue de la première évaluation sont plus nombreux à recevoir un traitement locorégional dans un deuxième temps (65%). Il existe aussi un biais liés aux patients perdus de vue (n=17). 12 (71%) d'entre eux étaient dans le groupe « traitement systémique seul » et 5 (29%) dans le groupe « traitement systémique et locorégional ».

2. Données manquantes sur le nombre de métastases

Du fait de données manquantes concernant le nombre de métastases dans près de 60% des patients, le statut oligométastatique ou polymétastatique n'a pu être défini. Cet élément pourrait avoir un impact dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique. En effet, avec l'émergence de la notion de maladie oligométastatique, définie par un faible nombre de métastases (compris entre 1 et 5) et offrant un meilleur pronostic que la maladie

polymétastatique, la stratégie thérapeutique s'inscrit davantage dans une démarche curative. Les patients présentant un CE des VADS oligométastatique avec une métastatique unique montraient une meilleure SG globale à 5 ans que les patients avec plus d'une métastase (41).

Avec l'essor de nouvelles techniques ablatives comme la résection atypique des métastases pulmonaires dites « wegde » ou la radiothérapie stéréotaxique, il est possible d'obtenir un très bon contrôle local sur les lésions métastatiques (42,43). Dans notre série, seuls 10 patients ont reçu un traitement ablatif de métastases (chirurgie, radiofréquence ou radiothérapie stéréotaxique). Dans ce contexte particulier, la place du traitement systémique en première ligne pourrait être remise en question, comme étudié dans l'essai de phase II OMET (NCT03070366). Les patients étaient randomisés entre un bras traitement systémique associé à radiothérapie stéréotaxique sur les métastases dans un deuxième temps et un bras radiothérapie stéréotaxique seule. Le but est de savoir s'il est possible de sursoir au traitement systémique afin d'en éviter la toxicité et donc d'améliorer la qualité de vie, et aussi de retarder la chimiothérapie pour ne l'instaurer qu'en cas d'une éventuelle rechute ou progression polymétastatique.

Dans notre étude, parmi les 30 patients non traités par thérapie systémique, aucun patient n'a reçu de traitement ablatif sur les métastases (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) malgré la réalisation de radiothérapie locorégionale délivrant une dose supérieure à 50 Gy chez 6 patients. Il n'est donc pas possible à partir de notre étude d'émettre une conclusion sur l'affranchissement du traitement systémique. Néanmoins il serait intéressant d'investiguer une telle stratégie chez les patients oligométastatiques, compte-tenu des moyens thérapeutiques dits « ablatifs » disponibles actuellement et ayant démontré leur efficacité au niveau métastatique, et ceci avec une bonne tolérance.

3. Données manquantes sur le statut HPV

Le statut p16/HPV est une information très souvent manquante. Le test p16 n'a été réalisé que parmi 19 patients (13%), avec seulement 4 patients positifs. Compte-tenu du meilleur pronostic (7,13), de la radiosensibilité accrue de cette maladie ainsi que du profil de patients, plus jeunes, en meilleur état général et porteurs de moins de comorbidités (5), il se pose la question de l'intérêt d'une intensification thérapeutique à travers un traitement locorégional agressif à but curatif. A l'heure actuelle, rares sont les données de la littérature qui permettent de proposer une stratégie thérapeutique spécifique à cette entité particulière de CE des VADS.

Chapitre 3 : Perspectives

1. Volumes de délinéation

Plusieurs approches thérapeutiques pourraient contribuer à optimiser les modalités d'un traitement locorégional notamment par radiothérapie, dans les CE des VADS métastatiques d'emblée. Compte-tenu du mauvais pronostic et du risque de progression tumorale rapide, les volumes de délinéation conventionnels peuvent entrainer une toxicité importante qui semble déraisonnable en termes de balance bénéfices/risques. L'omission des aire ganglionnaires prophylactiques a été étudiée par Villaflor et al. dans l'irradiation des CE des VADS à un stade locorégional avancé avec une bonne réponse après chimiothérapie d'induction. Il était proposé un volume PTV (Planning Target Volume) unique basé sur l'expansion géométrique de 1,5 cm à partir du GTV (Gross Tumor Volume) et traité à 75 Gy. Cette réduction des volumes d'irradiation a abouti à une réduction de la toxicité tardive et une amélioration de la qualité de vie, sans différence sur la survie (44). Cette approche n'a pas été testée dans la population métastatique mais compte-tenu du profil de toxicité favorable, mais elle semble appropriée pour ces patients fragiles avec une maladie avancée.

2. Dose optimale de radiothérapie

Par ailleurs, il n'existe pas de consensus concernant la dose de radiothérapie à administrer en contexte métastatique. Notre étude a montré qu'une dose totale de 70 Gy était associée à une meilleure SG mais un tel schéma long et toxique peut paraître inapproprié pour des patients métastatiques avec un pronostic péjoratif à moyen terme. Il a été récemment démontré avec de nouveaux modèles radiobiologiques qu'une radiothérapie modérément hypofractionnée de 54 Gy en 18 fractions de 3 Gy avait une meilleure probabilité de contrôle tumoral tout en réduisant la probabilité de toxicité tardive, comparée à un fractionnement classique de 70 Gy en 35 fractions (45). Ainsi, l'essai de phase III Pembro-MetaRT (projet issu du partenariat entre le GORTEC et Intergroupe ORL, financé par le PHRC 2019) évaluera l'efficacité d'une radiothérapie utilisant ce schéma hypofractionné de 54 Gy en 18 fractions, combinée à de l'immunothérapie, comparée à une immunothérapie seule chez les patients métastatiques d'emblée CPS > 20. A l'heure actuelle, la dose totale et le fractionnement de radiothérapie chez les patients métastatiques restent à définir.

3. Sélection des patients éligibles au traitement locorégional

Les résultats présentés suggèrent l'intérêt d'un traitement locorégional dans la prise en charge des patients porteurs de CE des VADS métastatiques d'emblée. Néanmoins, les présentations cliniques initiales sont diverses et hétérogènes, tant au niveau locorégional que métastatique. Cette étude ne permet pas d'identifier clairement les patients pour lesquels le traitement locorégional serait le plus profitable. En l'occurrence, la durée optimale de chimiothérapie avant l'instauration du traitement locorégional n'est pas connue. Zumsteg et al. avaient constaté une meilleure survie chez les patients traités par un traitement locorégional de haute intensité dans les 6 mois par rapport à ceux traités au-delà de ce délai (37). Notre étude, l'analyse en sous-groupe n'a pas montré d'influence significative de la durée de chimiothérapie avant la réalisation d'un traitement locorégional, sur la survie. Cela peut s'expliquer par le fait que la plupart des patients a été irradiée avant 6 mois (médiane 4 mois) et que les différents protocoles de chimiothérapie étaient très hétérogènes compte-tenu de l'étalement des données sur 20 ans. On peut néanmoins émettre une réserve concernant les patients présentant une maladie très localement avancée de stade N3 et/ou un état général médiocre PS 2, pour lesquels un traitement locorégional agressif serait déraisonnable compte-tenu de la toxicité élevée et du pronostic péjoratif. Il est nécessaire pour ces patients d'évaluer collégialement la balance bénéfice/risque d'un tel traitement.

Des nouveaux outils sont actuellement à l'étude afin de déterminer la réponse et la tolérance à la radiothérapie et aux traitements systémiques tels que la chimiothérapie voire l'immunothérapie. En médecine nucléaire, le TEP 18F-Fluoromisonidazole (18F-FMISO) est une nouvelle modalité d'imagerie dynamique permettant de mesurer l'hypoxie tumorale chez les patients atteints de CE des VADS. L'hypoxie étant un facteur de radiorésistance, le 18F-FMISO permettrait de prédire le risque d'échec locorégional avant l'instauration d'un traitement par radiothérapie et éventuellement d'adapter la dose d'irradiation (46). Dans les carcinomes du nasopharynx, des biopsies liquides utilisant l'ADN circulant du virus Epstein-Barr (EBV) ont été étudiées en tant qu'outil d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie d'induction et la chimioradiothérapie. Outre l'intérêt pronostique, ces biopsies liquides auront le potentiel de guider une escalade/désescalade thérapeutique en fonction du niveau de risque (47). Ces nouveaux éléments pourront éventuellement jouer un rôle dans la sélection des patients éligibles à un traitement locorégional et être intégrés dans la pratique quotidienne pour l'élaboration de stratégies thérapeutiques personnalisées.

CONCLUSION

L'addition d'un traitement locorégional de la tumeur primitive à un traitement systémique est associée à une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression locorégionale, métastatique et globale dans les CE des VADS métastatiques d'emblée. Cette amélioration est présente chez les patients montrant une réponse partielle, complète ou une stabilité de la maladie métastatique après un traitement systémique premier, suggérant l'intérêt d'un traitement locorégional en tant que thérapie de consolidation. Des facteurs prédictifs restent à définir afin de mieux cibler la population de patients éligible à cette prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2016 Mar;91(3):386–96.

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

3. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. Annals of Oncology. 2017 Oct 1;28(10):2386–98.

4. Kostareli E, Holzinger D, Hess J. New Concepts for Translational Head and Neck Oncology: Lessons from HPV-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas. Front Oncol [Internet]. 2012 [cited 2020 Jan 18];2. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2012.00036/abstract

5. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16–Positive and Human Papillomavirus Type 16–Negative Head and Neck Cancers. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2008 Mar 19;100(6):407–20.

6. Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, Gravitt PE, Viscidi R, Garrett ES, et al. Oral Human Papillomavirus Infection in Adults Is Associated with Sexual Behavior and HIV Serostatus. The Journal of Infectious Diseases. 2004;189(4):686–98.

7. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. New England Journal of Medicine. 2010 Jul;363(1):24–35.

8. Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? Clinical and Translational Radiation Oncology. 2018 Jan;8:4–11.

9. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. ORL. 2001;63(4):202–207.

10. Vermorken J, Mesia R, Rivera F, Remenar E. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116–27.

11. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2019 Nov;394(10212):1915–28.

12. Kuperman DI, Auethavekiat V, Adkins DR, Nussenbaum B, Collins S, Boonchalermvichian C, et al. Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation. Head & Neck. 2011 May;33(5):714–8.

13. Pike LRG, Hwang WL, Royce TJ, Sanford NN, Mahal BA. HPV status predicts for improved survival following chemotherapy in metastatic squamous cell carcinoma of the oropharynx. Oral Oncology. 2018 Nov;86:69–74.

14. Huang SH, Perez-Ordonez B, Liu F-F, Waldron J, Ringash J, Irish J, et al. Atypical Clinical Behavior of p16-Confirmed HPV-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated With Radical Radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2012 Jan;82(1):276–83.

15. Müller S, Khuri FR, Kono SA, Beitler JJ, Shin DM, Saba NF. HPV Positive Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx. Are we Observing an Unusual Pattern of Metastases? Head and Neck Pathology. 2012 Sep;6(3):336–44.

16. Mertens C, Le Caer H, Ortholan C, Blot E, Even C, Rousselot H, et al. The ELAN-ONCOVAL (ELderly heAd and Neck cancer-Oncology eValuation) study: Evaluation of the feasibility of a suited geriatric assessment for use by oncologists to classify patients as fit or unfit. Annals of Oncology [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Feb 7];28(suppl_5). Available from: http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx374/4109192/1042ODurvalumab-for-recurrentmetastatic-RM-head

17. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Haigentz M, Woolgar JA, Triantafyllou A, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. Oral Oncology. 2012 Sep;48(9):775–9.

18. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. Annals of Oncology. 2015 Sep;26(9):1941–7.

19. Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R, Borg C, Metges JP, Galais MP, et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach. Seminars in Oncology. 2017 Feb 1;44(1):13–23.

20. Roland NJ, Bradley PJ. The role of surgery in the palliation of head and neck cancer: Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2014 Apr;22(2):101–8.

21. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Agarwal J. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): Evidence from a prospective randomized study. Oral Oncology. 2013 Jun;49(6):634–42.

22. Chen AM, Vaughan A, Narayan S, Vijayakumar S. Palliative radiation therapy for head and neck cancer: Toward an optimal fractionation scheme. Head & Neck. 2008 Dec;30(12):1586–91.

23. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, et al. The 'QUAD SHOT'—a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology. 2005 Nov;77(2):137–42.

24. Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, Jones M, Hickey B, Baumann K, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment – "Hypo Trial." Radiotherapy and Oncology. 2007 Dec;85(3):456–62.

25. Stevens CM, Huang SH, Fung S, Bayley AJ, Cho JB, Cummings BJ, et al. Retrospective Study of Palliative Radiotherapy in Newly Diagnosed Head and Neck Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2011 Nov;81(4):958–63.

26. Fortin B, Khaouam N, Filion E, Nguyen-Tan PF, Bujold A, Lambert L. Palliative Radiation Therapy for Advanced Head and Neck Carcinomas: A Phase 2 Study. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2016 Jun;95(2):647–53.

27. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat Rev Cancer. 2002 Aug;2(8):563–72.

28. Leung CT, Brugge JS. Tumor Self-Seeding: Bidirectional Flow of Tumor Cells. Cell. 2009 Dec;139(7):1226–8.

29. Comen E, Norton L, Massagué J. Clinical implications of cancer self-seeding. Nat Rev Clin Oncol. 2011 Jun;8(6):369–77.

30. Kaplan RN, Psaila B, Lyden D. Bone marrow cells in the 'pre-metastatic niche': within bone and beyond. Cancer Metastasis Rev. 2007 Jan 5;25(4):521–9.

31. Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. Nat Cell Biol. 2006 Dec;8(12):1369–75.

32. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. JCO. 2019 Jun 20;37(18):1558–65.

33. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. 2018 Dec;392(10162):2353–66.

34. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Rivera S, et al. Radiation therapy to the primary tumor for de novo metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. Radiotherapy and Oncology. 2020 Apr;145:109–16.

35. Kabarriti R, Baliga S, Ohri N, Guha C, Kalnicki S, Garg MK. Radiation therapy for patients with newly diagnosed metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Head & Neck [Internet]. 2018 Dec 16 [cited 2019 Jan 12]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25476

36. Patel TD, Marchiano E, Chin OY, Kilic S, Eloy JA, Baredes S, et al. Utility of Surgery/Radiotherapy in Distant Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Approach. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016 May;154(5):868–74.

37. Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ, Kim S, Tighiouart M, David JM, et al. Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base: Local Treatment in Metastatic HNSCC. Cancer. 2017 Dec 1;123(23):4583–93.

38. Rambeau A, Bastit V, Thureau S, Thariat J, Moldovan C, Roge M, et al. Impact of locoregional irradiation in patients with upfront metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncology. 2019 Jun;93:46–51.

39. Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. European Journal of Cancer. 2000 May;36(8):1032–7.

40. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiotherapy and Oncology. 2009 Jul;92(1):4–14.

41. Leeman JE, Patel S, Anderson ES, Spielsinger D, Tsai CJ, McBride S, et al. Long-Term Survival in Oligometastatic Head and Neck Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2017 Oct;99(2):S138.

42. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Clinical Otolaryngology. 2015 Jun;40(3):208–18.

43. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. The Lancet. 2019 May;393(10185):2051–8.

44. Villaflor VM, Melotek JM, Karrison TG, Brisson RJ, Blair EA, Portugal L, et al. Response-adapted volume de-escalation (RAVD) in locally advanced head and neck cancer. Annals of Oncology. 2016 May;27(5):908–13.

45. Shuryak I, Hall EJ, Brenner DJ. Optimized Hypofractionation Can Markedly Improve Tumor Control and Decrease Late Effects for Head and Neck Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2019 Jun;104(2):272–8.

46. Thorwarth D, Welz S, Mönnich D, Pfannenberg C, Nikolaou K, Reimold M, et al. Prospective Evaluation of a Tumor Control Probability Model Based on Dynamic ^{18}F-FMISO PET for Head and Neck Cancer Radiotherapy. J Nucl Med. 2019 Dec;60(12):1698–704.

47. Lv J, Chen Y, Zhou G, Qi Z, Tan KRL, Wang H, et al. Liquid biopsy tracking during sequential chemo-radiotherapy identifies distinct prognostic phenotypes in nasopharyngeal carcinoma. Nat Commun. 2019 Dec;10(1):3941.

Titre en français
Traitement de la tumeur primitive dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures métastatiques d'emblée

Résumé (français) :
Les patients porteurs de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (CE des VADS) métastatiques d'emblée présentent un risque de progression locorégionale responsable d'une morbidité et mortalité significatives. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt d'un traitement locorégional de la tumeur primitive en plus d'un traitement systémique en première ligne. Cette étude rétrospective a inclus 148 patients présentant un CE des VADS métastatique d'emblée et suivis à Gustave Roussy. 80 patients ont été traités par traitement systémique seul et 68 patients ont reçu un traitement locorégional associé au traitement systémique. La survie globale (SG) médiane était de 13 mois [1-123], la survie sans progression (SSP) médiane était de 10.1 mois [1-67]. La SG médiane était significativement supérieure chez les patients traités au niveau locorégional par rapport aux patients traités par traitement systémique seul (SG médiane, 16.8 [IC95%:13-22] vs. 7.5 mois [IC95%:5.6-13.1] respectivement, p<0.001), de même que la SSP médiane (SSP médiane 14 [IC95%:10-22.5] vs. 8.7 mois [IC95%:6.5-10.1], p=0.001). Parmi les patients avec une réponse métastatique partielle ou complète après traitement systémique, la réalisation d'un traitement locorégional était associée à une SG et SSP significativement supérieures (SG médiane de 24.5 [IC95%:14.8-32.1] vs. 15.8 mois [IC95%:9.7-17.5], p=0.045 et SSP locorégionale médiane de 18.6 [IC95%:10.9-26.9] vs. 9.2 mois [IC95%:6.6-19.1], p=0.05). La réalisation d'un traitement locorégional est associée à une amélioration de la SG par rapport à un traitement systémique seul chez les patients présentant un CE des VADS métastatique d'emblée.

Mots clés (français) :
Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures, métastatique, synchrone, traitement locorégional

Titre en anglais :
Treatment of primary tumour in newly diagnosed head and neck squamous cell carcinomas

Abstract (english) :
Patients with synchronous metastatic head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) are at risk of developing locoregional progression associated with significant morbidity and mortality. The aim of this study is to assess the role of locoregional treatment directed to primary tumour when associated with systemic therapy as first-line treatment. This retrospective study included 148 patients from Gustave Roussy and presenting with synchronous metastatic HNSCC. 80 patients were treated with systemic therapy alone and 68 patients were treated with a combination of locoregional treatment and systemic therapy. Median overall survival (OS) was 13 months [1-123] and median progression free survival (PFS) was 10.1 months [1-67]. Median OS was significantly improved in patients treated with locoregional treatment compared to patients treated with systemic therapy alone (median OS 16.8 [IC95%:13-22] vs. 7.5 months [IC95%:5.6-13.1] respectively, p<0.001). Median PFS was also significantly improved (median PFS 14 [IC95% :10-22.5] vs. 8.7 months [IC95%:6.5-10.1] respectively, p=0.001). Among patients displaying partial or complete response to initial systemic therapy, locoregional treatment was associated with prolonged OS and PFS (median OS 24.5 [IC95%:14.8-32.1] vs. 15.8 months [IC95%:9.7-17.5], p=0.045 and median PFS 18.6 [IC95%:10.9-26.9] vs. 9.2 months [IC95%:6.6-19.1], p=0.05). The addition of a locoregional treatment to systemic therapy is associated with prolonged OS in patients with synchronous metastatic HNSCC.

Keywords (english) :
Head and neck squamous cell cancer, metastatic, synchronous, locoregional treatment