



HAL
open science

Impact du curage ganglionnaire cervical dans la prise en charge par chimioradiothérapie exclusive des cancers de l'oropharynx de stade N2-3 : étude observationnelle en vie réelle

G. Klausner, I. Troussier, S. Kreps, E. Fabiano, O. Laccourreye, P. Giraud

► To cite this version:

G. Klausner, I. Troussier, S. Kreps, E. Fabiano, O. Laccourreye, et al.. Impact du curage ganglionnaire cervical dans la prise en charge par chimioradiothérapie exclusive des cancers de l'oropharynx de stade N2-3 : étude observationnelle en vie réelle. *Cancer/Radiothérapie*, 2021, 10.1016/j.canrad.2021.05.007 . hal-03388122

HAL Id: hal-03388122

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03388122v1>

Submitted on 20 Oct 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.

Titre : Impact du curage ganglionnaire cervical dans les cancers de l'oropharynx N2-3 traités par chimio-radiothérapie exclusive : étude observationnelle en vie réelle

Title: Impact of neck dissection in N2-3 oropharyngeal squamous-cell carcinomas treated with definitive chemo-radiotherapy: an observational real-life study

Auteurs : G. Klausner^a, I. Troussier^{b,c}, Sarah Kreps^d, Emmanuelle Fabiano^d, O. Laccourreye^e, P. Giraud^f.

Affiliations :

^a Université Pierre et Marie Curie, Paris Sorbonne Université, 91-105 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

^b Oncologie-Radiothérapie, Centre de Haute Énergie (CHE), 06000 Nice, France.

^c Département de radio-oncologie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), 1205 Genève, Suisse.

^d Service d'oncologie-radiothérapie, Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), 75015, Paris, France.

^e Université de Paris, service ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), 75015, Paris, France.

^f Université de Paris, service d'oncologie-radiothérapie, Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), 75015, Paris, France.

Auteur correspondant :

Professeur Philippe Giraud, MD, PhD.

Université de Paris, service d'oncologie-radiothérapie, 20 rue Leblanc, Hôpital
Européen Georges Pompidou, 75015, Paris, France.

E-mail : philippe.giraud@aphp.fr

Titre courant : Impact du curage ganglionnaire cervical

Résumé

Objectif de l'étude

Évaluer l'efficacité en termes d'échec ganglionnaire du curage ganglionnaire cervical (CGC) initial dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (CEO) N2-3 traités par chimio-radiothérapie (CRT) exclusive, ainsi que l'impact dosimétrique et la tolérance aiguë et tardive de cette approche.

Matériel et méthode

Tous les patients consécutivement traités entre 2009 et 2018 par CRT exclusive à l'aide d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) pour un CEO N2-3 selon la 7^{ème} édition de la classification TNM AJCC/UICC étaient rétrospectivement inclus. La stratégie thérapeutique consistait en une chimiothérapie d'induction, suivie d'une CRT exclusive à base de cisplatine précédée ou non d'un CGC. Le CGC était discuté au cas par cas en réunion de concertation multidisciplinaire dédiée chez les patients présentant une réponse dissociée à la chimiothérapie d'induction, à savoir une réponse de meilleure qualité sur le primitif que sur le N. Une CRT sans CGC était systématiquement réalisée en cas de réponse ganglionnaire majeure à la chimiothérapie d'induction (diminution en taille de 90% ou plus). La RCMI délivrait en *boost* intégré une dose de 70 Gy en 35 fractions sur les volumes tumoraux macroscopiques, 63 Gy sur les niveaux à risque intermédiaire ou en rupture capsulaire et 54 Gy sur les aires ganglionnaires prophylactiques.

Résultats

Deux groupes étaient constitués : 47 (62,7%) patients sans CGC initial, et 28 (37,3%) patients avec un CGC avant la CRT. Les caractéristiques initiales des patients n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes. Le recul médian était de 60,1 [3,2-119] mois.

L'incidence des échecs ganglionnaires était plus élevée chez les patients n'ayant pas eu de CGC ($p=0,015$). Le taux d'échec ganglionnaire à 5 ans était de 19,8% (IC95% [7,4-30,6]) en l'absence de CGC contre aucune rechute (0%) après CGC. Tous les échecs ganglionnaires se trouvaient dans le volume cible planifié à 70 Gy.

Le CGC suggérait une diminution de la dose moyenne reçue par la parotide homolatérale ($p=0,01$), la mandibule ($p=0,02$) et la thyroïde ($p=0,02$). La tolérance aiguë de la CRT après CGC suggérait une réduction des événements indésirables de grade ≥ 3 ($p=0,04$), de l'arrêt précoce de la chimiothérapie concomitante ($p=0,009$) et du recours à une gastrostomie ($p=0,008$) en analyse univariée. Au cours du suivi, il n'existait aucune différence entre les deux groupes en termes de xérostomie, de dysgueusie, de dysphagie ou de dépendance à la gastrostomie en analyse univariée.

Conclusion

Le CGC avant la CRT exclusive dans les CEO N2-3 était associé à un très bon contrôle ganglionnaire sans morbidité supplémentaire à moyen et long terme.

Mots-clés : cancer de l'oropharynx ; curage ganglionnaire cervical ; chimiothérapie d'induction ; chimio-radiothérapie exclusive

Abstract

Purpose

To assess the efficacy in terms of neck failure of an initial neck dissection (ND) before definitive chemo-radiotherapy (CRT) in N2-3 oropharyngeal squamous-cell carcinomas (SCC), as well as the dosimetric impact and the acute and delayed morbidity of this approach.

Materials and methods

All patients consecutively treated between 2009 and 2018 with definitive CRT using intensity-modulated conformal radiotherapy (IMRT) for a histologically proven N2-3 oropharyngeal SCC were retrospectively included. The therapeutic approach consisted of induction chemotherapy, followed by cisplatin-based CRT preceded or not by ND. ND was discussed on a case-by-case basis in a dedicated multidisciplinary tumor board for patients with a dissociated response to induction chemotherapy, defined as a better response on the primary than on the node. CRT without ND was systematically performed in case of a major lymph node response to induction chemotherapy (decrease in size of 90% or more). IMRT using a simultaneous-integrated boost delivered 70 Gy in 35 fractions on macroscopic tumor volumes, 63 Gy on intermediate-risk levels or extra-nodal extension and 54 Gy on prophylactic lymph node areas.

Results

Two groups were constituted: 47 (62.7%) patients without an initial ND, and 28 (37.3%) patients with a ND prior to definitive CRT. Initial patient characteristics were

not statistically different between the two groups. The median follow-up was 60.1 [3.2-119] months.

Incidence of neck failure was higher in patients without ND ($p=0.015$). The neck failure rate at 5 years was 19.8% (95%CI [7.4-30.6], $p=0.015$) without ND *versus* 0% following ND. All lymph node failures occurred in the planned target volume at 70 Gy.

Upfront ND suggested a decrease in the mean dose received by the homolateral parotid gland ($p=0.01$), mandible ($p=0.02$), and thyroid gland ($p=0.02$). Acute toxicity of CRT after ND suggested a reduction in grade ≥ 3 adverse events ($p=0.04$), early discontinuation of concomitant chemotherapy ($p=0.009$) and feeding tube-dependence ($p=0.008$) in univariate analysis. During follow-up, there was no difference between the two groups in terms of xerostomia, dysgeusia, dysphagia or gastrostomy dependence in univariate analysis.

Conclusion

ND prior to definitive CRT in N2-3 oropharyngeal SCC was associated with high neck control without additional mid and long-term morbidity.

Keywords: Oropharyngeal Neoplasms ; Neck Dissection ; induction chemotherapy ; definitive chemo-radiotherapy

Introduction

Les cancers de l'oropharynx sont dans 95% des cas des carcinomes épidermoïdes dont la présentation au diagnostic est fréquemment une masse cervicale indolore [1]. Historiquement, les rechutes ganglionnaires des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx pouvaient survenir dans 30% des cas environ après chimio-radiothérapie (CRT) [2]. Ainsi, selon les équipes, un curage ganglionnaire cervical peut être pratiqué comme traitement de première intention des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC) localement avancés, indépendamment des caractéristiques de la tumeur primitive, d'autant que les progrès des techniques chirurgicales, avec notamment la réalisation d'un curage ganglionnaire radical modifié, ont considérablement réduit la morbidité de ce geste [3]. Toutefois, un essai randomisé de phase III a récemment démontré que l'imagerie fonctionnelle par tomographie à émission de positons couplée au ^{18}F fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) était efficace pour évaluer la réponse thérapeutique dans les stratégies basées sur la CRT première dans les CETC N2-3 [4]. Entre temps, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est devenue la technique recommandée pour l'irradiation des CETC depuis qu'une diminution significative des effets secondaires à moyen et long terme comme la xérostomie, la dysphagie ou la dysphonie ait été démontrée grâce à cette technique avec un bénéfice direct sur la qualité de vie des patients [5,6].

Ainsi, la controverse demeure donc quant à la meilleure approche thérapeutique pour les CETC localement avancés avec atteinte ganglionnaire N2-3 [7]. D'un côté, la stratégie consistant en une chimiothérapie d'induction suivie d'une RCMI en association avec le cetuximab ne semble pas supérieure à la CRT exclusive

à base de sel de platine [8]. D'un autre côté, les stratégies d'intensification reposant sur une CRT accélérée ne semblent pas supérieures à la CRT en étalement conventionnel. Les essais GORTEC 96-01 et 99-02 concluaient à un contrôle local et ganglionnaire insuffisant malgré l'intensification des traitements, cause majeure de décès dans les stades ganglionnaires avancés, notamment N3 [9]. Dans ce contexte où les échecs ganglionnaires restent un défi majeur, et les traitements de rattrapage très morbides, la question d'un curage ganglionnaire cervical avant la CRT reste d'actualité. D'ailleurs, les indications d'une approche multimodale associant un curage ganglionnaire initial suivie d'une CRT en RCMI ne sont pas à ce jour homogènes ; l'efficacité et la morbidité de cette stratégie méritent donc d'être évaluées à l'ère de la RCMI.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer l'efficacité en termes d'échec ganglionnaire du curage ganglionnaire cervical initial dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx N2-3 traités par CRT exclusive en RCMI. Les objectifs secondaires étaient la survie globale, l'impact dosimétrique et la tolérance aiguë et tardive de cette stratégie thérapeutique.

Matériel et méthodes

Tous les patients adultes consécutivement traités entre 2009 et 2018 par CRT exclusive à l'aide d'une RCMI dans notre institution pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx N2-3 prouvé histologiquement ont été rétrospectivement inclus. Le stade TNM était défini selon la 7^{ème} édition de la classification TNM AJCC/UICC. Le statut *Human Papilloma Virus* (HPV) était défini selon les résultats de l'hybridation *in*

situ et/ou de la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) HPV. Les critères d'exclusion étaient un traitement par radiothérapie conformationnelle en trois dimensions et la présence de métastase(s) au diagnostic. Tous les traitements ont été validés dans une réunion de concertation multidisciplinaire dédiée. La stratégie thérapeutique de notre institution pour les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx localement avancés consistait en une chimiothérapie d'induction à base cisplatine, de docétaxel et de 5-fluorouracile (TPF) en l'absence de contre-indication, suivie d'une CRT exclusive à base de cisplatine précédée ou non d'un curage ganglionnaire cervical. Celui-ci était discuté au cas par cas, en réunion de concertation multidisciplinaire dédiée, chez les patients présentant une réponse dissociée à la chimiothérapie d'induction, à savoir une réponse de meilleure qualité au niveau de la tumeur primitive que sur l'adénopathie. Une CRT sans geste chirurgical préalable était systématiquement réalisée en cas de réponse ganglionnaire majeure à la chimiothérapie d'induction (diminution en taille de 90% ou plus de l'adénopathie). La CRT exclusive en RCMI délivrait une dose de 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy sur les volumes tumoraux initiaux oropharyngés et ganglionnaires macroscopiques, 63 Gy en fraction de 1,8 Gy sur les aires ganglionnaires à risque intermédiaire (aires contenant au moins une adénopathie en place ou ayant contenues, après curage ganglionnaire, une adénopathie en rupture capsulaire sur l'examen anatomopathologique), et 54 Gy en fraction de 1,6 Gy sur les aires ganglionnaires prophylactiques selon une technique de *boost* intégré [10]. La surveillance des patients débutait 3 mois après la fin des traitements en alternance entre les services d'oncologie-radiothérapie et de chirurgie cervico-faciale et suivait les recommandations de la Société Française d'Otorhinolaryngologie (SFORL) [11]. En cas de d'échec ganglionnaire, une TEP-FDG était réalisée et était fusionnée au scanner de planification dosimétrique initial afin de préciser la localisation et la dose

reçue dans le site de la récurrence. Les données collectées ont été extraites lors de la relecture individuelle des dossiers médicaux informatisés ; les patients ayant signé un consentement lors de l'admission dans notre institution et conforme à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). L'étude a été rédigée conformément aux recommandations des rapports STROBE [12].

Analyses statistiques

Une rechute locale était définie par la persistance ou la résurgence de la maladie au niveau de la tumeur primitive, et un échec ganglionnaire par la persistance ou la résurgence de la maladie au niveau des aires ganglionnaires cervicales. Une rechute métastatique était définie par l'apparition de métastase(s) en dehors des aires ganglionnaires de drainage. La survie globale (SG) était le temps entre la fin des traitements et le décès. Les patients étaient censurés à la date des dernières nouvelles.

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane, minimum et maximum ou leur moyenne et écart-type, et les variables qualitatives par leur fréquence et leur pourcentage. Les comparaisons des caractéristiques cliniques des patients ont été réalisées, pour les variables continues, à l'aide d'un test t de Student ou d'un test de Mann-Whitney Wilcoxon ; pour les variables catégorielles, les tableaux de contingence et leur test du Chi-2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés. Les corrélations entre chaque paire de variables ont été estimées par le coefficient de corrélation de Spearman (ρ). Un ρ de Spearman au-dessus d'un seuil de 0,7 ou inférieur à -0,7 a été considéré comme une forte corrélation entre les variables. Les événements carcinologiques dont l'échec ganglionnaire et la SG ont été analysés avec

la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons des courbes d'échec ganglionnaire et de SG entre deux groupes ont été réalisées par le test du log-Rank. Les variables incluses dans l'analyse multivariée étaient associées à la SG avec une *p-value* < 0,1 en analyse univariée. Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées à l'aide du modèle de Cox à risque proportionnel pour obtenir les *hazard-ratio* (HR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) respectif.

Les analyses statistiques ont été conduites à l'aide du logiciel R (version 3.6.0). Une *p-value* < 0,005 était définie comme significative et une *p-value* entre 0,005 et 0,05 était considérée comme suggestive [13].

Résultats

Population et traitements

Entre 2009 et 2018, 75 patients ont été traités par RCMI pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx N2-3. Au diagnostic, le *performance status* OMS était de 0 pour 65 (86,7%) patients et de 1 pour 10 (13,3%) patients. Les caractéristiques initiales des patients inclus ont été détaillées dans le tableau 1.

Comme traitement de première intention, 69 (92%) patients ont reçu une chimiothérapie d'induction, cinq patients un curage ganglionnaire cervical et un patient une CRT exclusive. Après chimiothérapie d'induction, 11 (16%) des patients présentaient une réponse ganglionnaire majeure et ont reçu une CRT sans curage ganglionnaire préalable. Une réponse dissociée à la chimiothérapie était observée chez 36 (48%) patients, 21 (58%) patients ayant eu ensuite un curage ganglionnaire

avant la CRT contre 15 (42%) patients une CRT exclusive ($p < 0,001$). Deux patients ayant présentés une réponse $< 50\%$ sur le T et le N ont également eu un curage ganglionnaire avant CRT. Au total, 47 (62,7%) patients ont reçu une CRT définitive sans geste chirurgical et 28 (37,3%) patients ont eu un curage ganglionnaire cervical avant la CRT définitive. Les caractéristiques cliniques initiales des patients ne présentaient pas de différence statistiquement significative selon qu'un évidement ganglionnaire ait été réalisé ou non (tableau 1).

Au diagnostic, 23 (31%) patients avaient une adénopathie au diagnostic non résécable d'emblée sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0,41$). Sept patients ont présenté une réponse à la chimiothérapie d'induction ayant permis la réalisation d'un curage ganglionnaire avant la CRT. Le geste chirurgical était un curage ganglionnaire radical modifié pour 23 (82,1%) patients et radical pour 5 (17,9%) patients. Le nombre médian de ganglions retrouvés sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire était de 30 [12-55]. Onze patients (soit 39,3% des patients opérés) avaient une adénopathie cervicale en rupture capsulaire.

En ce qui concerne la chimiothérapie, 45 (60%) patients ont reçu du cisplatine en induction, 26 (57,8%) d'entre eux ont pu recevoir une CRT à base de cisplatine, 13 (28,9%) à base de carboplatine et 6 (13,3%) à base de cetuximab, sans différence entre les deux groupes ($p = 0,9$). La dose cumulée moyenne de cisplatine était de 239 (± 122) mg/m^2 après curage ganglionnaire initial et de 269 (± 122) mg/m^2 en l'absence de chirurgie, sans différence entre les deux groupes ($p = 0,4$). Le recul médian entre la fin de la CRT et la date des dernières nouvelles était de 60,1 [3,2-119] mois.

Contrôle local et ganglionnaire

Le contrôle local de la tumeur primitive à 5 ans était de 88,4% (IC95% [76,9-100]) après curage ganglionnaire initial contre 91,4% (IC95% [83,2-99,8]) en l'absence de geste chirurgical, sans différence significative en termes de survie sans échec local entre les deux groupes ($p=0,9$).

L'incidence des échecs ganglionnaires était plus élevée chez les patients n'ayant pas eu de curage ganglionnaire avant la CRT ($p=0,015$) (Figure 1). A 5 ans, le taux de rechute ganglionnaire était de 19,8% (IC95% [7,4-30,6]) chez les patients non opérés contre aucune rechute (0%) après curage ganglionnaire initial. Les neuf échecs ganglionnaires sont survenus dans le volume cible planifié à 70 Gy (PTV 70 Gy), dont six dans le CTV N 70 Gy et trois dans le CTV N 63 Gy.

Prise en charge des échecs ganglionnaires

Sur les neuf patients en échec ganglionnaire, trois patients sont décédés de leur poursuite évolutive ganglionnaire, et six patients ont eu une chirurgie de rattrapage, consistant en un curage ganglionnaire radical modifié pour quatre d'entre eux et en une excision sélective pour les deux autres. Le temps médian entre la fin de la CRT et la chirurgie de rattrapage était de 6 mois [3,4-15,5]. Les effets indésirables survenus dans les suites de la chirurgie de rattrapage et persistants au cours du suivi ont été un déficit moteur complet de l'élévation de l'épaule et une dysphonie pour un patient après excision sélective. En termes d'efficacité, un patient a présenté une deuxième récurrence ganglionnaire cervicale homolatérale ayant causé son décès trois ans après l'excision sélective de rattrapage, trois patients sont décédés des suites de métastases à distance, et les deux autres patients étaient en rémission clinique et radiologique.

Survie globale

La SG à 1 an, 2 ans et 5 ans était respectivement de 94,7% (IC95% [89,7-99,9]), 89% (IC95% [82,1-96,5]) et de 80,4% (IC95% [71,2-90,7]). En analyse univariée, les facteurs suivant étaient associés à un pronostic défavorable en termes de SG ($p < 0,1$) : le statut HPV négatif ($p = 0,01$), le nombre de paquets-années consommés ($p = 0,002$), l'absence de curage ganglionnaire cervical initial ($p = 0,06$) et le volume du CTV T 70 Gy ($p = 0,01$). Le statut HPV et la consommation de tabac présentaient une corrélation négative significative ($p < 0,001$). En analyse multivariée, les facteurs pronostics suivant étaient suggestifs d'une SG défavorable ($p < 0,05$) : le volume du CTV T 70 Gy (HR=1,02, IC95% [1-1,04], $p = 0,04$), le statut HPV négatif (HR=3,25, IC95% [1,2-9,1], $p = 0,025$) mais pas la réalisation d'un curage ganglionnaire initial ($p = 0,12$).

Impact dosimétrique

Le volume cible clinique de la tumeur primitive (CTV T) traité à 70 Gy ne présentait pas de différence statistique selon que le patient ait eu un curage (35 ± 27 cc) ou non (39 ± 24 cc) ($p = 0,5$). Les conséquences attendues du curage ganglionnaire cervical initial sur la planification de la radiothérapie étaient la nette diminution du volume cible clinique ganglionnaire (CTV N) traité à 70 Gy ($9 (\pm 27)$ cc) comparé aux adénopathies en place ($53 (\pm 41)$ cc) ($p < 0,001$) ainsi que du volume du CTV N recevant 63 Gy ($113 (\pm 59)$ cc *versus* $147 (\pm 67,5)$ cc, $p = 0,03$). A noter, les volumes des CTV T et CTV N 70 Gy n'étaient pas statistiquement corrélés ($p = 0,37$).

Les comparaisons des doses moyennes reçues lors de la CRT définitive par les principaux organes à risque ont été résumées dans le tableau 2. Le curage ganglionnaire cervical initial permettait de diminuer la dose moyenne délivrée par la RCMI à la glande parotide homolatérale ($p=0,01$), à la mandibule ($p=0,01$) ainsi qu'à la thyroïde ($p=0,02$).

Tolérance

Effets indésirables aigus de la chirurgie

Les suites du curage ganglionnaire ont été compliquées pour quatre patients par une hémorragie du site opératoire, une pneumopathie d'inhalation, un lymphœdème compressif et une paralysie faciale périphérique. Le délai médian entre la chirurgie et le premier jour de la RCMI était de 41 [28-68] jours.

Effets indésirables aigus de la CRT

La tolérance aiguë de la CRT avait tendance à être meilleure chez les patients ayant eu un curage ganglionnaire (tableau 3) en termes d'effets indésirables de grade ≥ 3 ($p=0,04$), d'arrêt prématuré de la chimiothérapie concomitante ($p=0,009$), d'interruption de la radiothérapie pendant quatre jours ou plus ($p=0,06$) et de recours à une gastrostomie ($p=0,008$) en analyse univariée. Cependant, aucune corrélation forte n'a été retrouvée entre les volumes du CTV N ou du CTV T 70 Gy et la survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 ou d'interruption de la radiothérapie pendant quatre jours ou plus.

Effets secondaires tardifs

La xérostomie tous grades confondus était la complication la plus fréquemment rencontrée avec une incidence de 86,5% (IC95% [77-93]) à 6 mois, 77,8% (IC95% [67-87]) à 12 mois, 59,4% (IC95% [46-72]) à 24 mois et 37,2% (IC95% [23-53]) à 5 ans. Les taux de xérostomie tous grades confondus ne différaient pas significativement selon que les patients aient eu un curage cervical ou non (Figure 1A). L'incidence de la xérostomie de grade ≥ 2 était de 50% (IC95% [38-62]) à 6 mois, 23,6% (IC95% [14-25]) à 12 mois, 18,8% (IC95% [10-30]) à 24 mois et 4,7% (IC95% [0,5-16]) à 5 ans sans aucune différence en fonction de la stratégie thérapeutique.

La deuxième complication la plus fréquente était la dysgueusie avec une incidence tous grades confondus de 29,7% (IC95% [20-42]) à 6 mois, 19,4% (IC95% [11-31]), 12,5% (IC95% [6-23]) et de 11,6% (IC95% [4-25]) sans aucune différence en fonction de la stratégie thérapeutique.

L'incidence de la dysphagie tous grades confondus était de 28,4% (IC95% [19-40]) à 6 mois, 16,7% (IC95% [9-27]) à 12 mois, 6,3% (IC95% [2-16]) à 24 mois et 11,6% (IC95% [4-25]) à 5 ans. Les taux de dysphagie ne différaient pas significativement chez les patients opérés ou non (Figure 1B). L'incidence de la dysphagie de grade ≥ 2 était de 14,9% (IC95% [8-25]) à 6 mois, 9,7% (IC95% [4-19]) à 12 mois, 6,3% (IC95% [2-15]) à 24 mois et 4,7% (IC95% [0,5-16]) à 5 ans sans aucune différence en fonction de la stratégie thérapeutique.

La dépendance à la gastrostomie définie par la nécessité d'une alimentation par voie entérale totale ou partielle était estimée à 12,2% (IC95% [6-22]) à 6 mois,

4,2% (IC95% [1-12]) à 12 mois et 3,1% (IC95% [0,4-11]) à 24 mois, sans aucune différence en rapport avec le statut chirurgical.

Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité en termes d'échec ganglionnaire du curage ganglionnaire cervical initial dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx N2-3 traités par CRT exclusive, ainsi que la SG, l'impact dosimétrique, et la morbidité de cette approche. Avec un recul médian de 5 ans, l'incidence des échecs ganglionnaires était plus élevée chez les patients n'ayant pas eu de curage ganglionnaire avant la CRT. De plus, les échecs ganglionnaires de la CRT exclusive se trouvaient majoritairement dans le CTV N 70 Gy. Par ailleurs, les patients ayant eu un évidement cervical initial avant la CRT présentaient des résultats plus favorables à la fois en termes de planification dosimétrique qu'en termes de tolérance aiguë de la CRT, sans morbidité supplémentaire au cours du suivi ni d'avantage en SG. En effet, au-delà de l'exérèse de l'adénopathie tumorale, la réalisation d'un curage ganglionnaire initial permettait d'adapter la dose délivrée lors de la CRT exclusive en fonction des résultats anatomopathologiques, et de réduire ainsi les volumes cervicaux irradiés à 70 Gy et à 63 Gy. Ainsi la dose moyenne reçue par les principaux organes à risque, notamment la glande parotide homolatérale, la mandibule et la thyroïde était plus basse après un curage initial dont les conséquences cliniques et sur la qualité de vie des patients seraient à évaluer prospectivement. A ce jour, aucune étude prospective ne porte sur la question d'une dose et de volumes plus

faibles guidés par les résultats anatomopathologiques de l'évidement cervical initial pour réduire les effets secondaires aigus et tardifs à l'ère de la RCMI.

La principale limite, inhérente à la nature rétrospective de notre étude, était probablement un biais d'indication ayant conduit à opérer les adénopathies carcinologiquement résécables et à récuser les adénopathies non résécables et les patients non opérables. Plus précisément, une adénopathie est généralement considérée comme non résécable en cas de continuum avec la tumeur primitive, de localisation rétropharyngée ou en base de crâne, d'extension péri-carotidienne supérieure à 180° ou d'envahissement cutané. Une autre limite de notre étude était le recueil rétrospectif des effets secondaires à moyen et longs termes tant de la CRT que de la chirurgie. Bien que les toxicités potentielles aient été systématiquement recherchées lors de la surveillance, l'absence de mesure du flux salivaire et de questionnaires dédiés à l'évaluation de la xérostomie, de la dysphagie ou des séquelles d'un curage ganglionnaire cervical impose de confirmer prospectivement l'absence de différence retrouvée en termes de morbidité entre les deux stratégies thérapeutiques d'autant que la qualité de vie des patients n'a pas pu être évaluée.

Malgré tout, les échecs ganglionnaires observés avec une CRT concomitante en RCMI étaient concordants avec les séries historiques ayant évaluées la réponse ganglionnaire à une radiothérapie exclusive. Les adénopathies métastatiques semblaient déjà le siège de zones radio-résistantes, surtout en cas de volume hypoxique important ou de tumeur supérieure à 3 cm [14,15]. L'intérêt du curage ganglionnaire premier est de retirer ces zones à haut risque d'échec thérapeutique potentiel, de maximiser le contrôle ganglionnaire tout en réduisant significativement la dose délivrée au niveau de cou et des organes sains. Par ailleurs, les progrès chirurgicaux ont permis de commencer la CRT moins de sept semaines après le

curage ganglionnaire, sans compromettre l'efficacité thérapeutique. En effet, allonger ce délai au-delà de sept semaines après la chirurgie était associé à une moins bonne SG selon Graboyes *et al* [16]. D'ailleurs, la SG observée dans notre cohorte était particulièrement favorable. L'hypothèse probable serait la localisation oropharyngée de la tumeur primitive associée à plus de 60% à HPV. Des études prospectives ont permis d'établir que le statut HPV positif étaient à la fois prédictif de la chimio-radiosensibilité de la maladie dans son ensemble et pronostic d'une meilleur SG [17,18].

Actuellement, aucun facteur clinique ou radiologique ne permet de prédire à lui seul le succès de la chimiothérapie d'induction ou de la CRT exclusive. Après échec de la chimiothérapie d'induction (progression ou stabilité), l'évolution naturelle de la maladie se traduit par un moins bon contrôle local et ganglionnaire. Paradoxalement, les taux d'échec métastatique à distance ne sont pas significativement plus élevés. Il devient donc indispensable d'identifier des facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie d'induction ou à la CRT exclusive. Certaines séries décrivaient comme moins radiosensibles des adénopathies nécrotiques ou supérieures à 3 cm ou de primitif hypopharyngée, sans que ces caractéristiques n'aient été confirmées prospectivement [19]. La radiomique et les algorithmes d'intelligence artificielle tels que les apprentissages neuronaux (*deep learning*) pourraient être des outils pour catégoriser en amont les adénopathies susceptibles d'être chimio-radiosensibles ou au contraire susceptibles d'échec thérapeutique [20]. En cas de maladie ganglionnaire à priori chimio-radiosensible, une CRT première pourrait être privilégiée. Inversement, un traitement complémentaire, local et/ou systémique serait à envisager pour des maladies ganglionnaires peu radiosensibles, de moins bon pronostic, dont un échec à la CRT première est attendu. Dans ce contexte, une chimiothérapie d'induction plutôt

qu'une chimiothérapie adjuvante après une CRT exclusive dont la tolérance est souvent délicate sera discutée pour minimiser le risque d'évolution métastatique à distance. En parallèle, la question du curage ganglionnaire cervical dont la morbidité apparaît faible se discute pour maximiser le contrôle ganglionnaire notamment en cas de maladie stable ou de réponse partielle de mauvaise qualité à la chimiothérapie d'induction.

Conclusion

L'impact du curage ganglionnaire cervical dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx N2-3 assure un très bon contrôle ganglionnaire sans morbidité supplémentaire à moyen et long terme. UP-FRONT NECK (NCT02918955), essai randomisé de phase III comparant la CRT exclusive avec ou sans curage ganglionnaire cervical initial dans les CETC localement avancés, est en cours et les résultats de la réponse à cette question sont attendus courant 2022.

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

- [1] Chung E-J, Kim G-W, Cho B-K, Park HS, Rho Y-S. Pattern of lymph node metastasis in hypopharyngeal squamous cell carcinoma and indications for level VI lymph node dissection. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1969-1973.
<https://doi.org/10.1002/hed.24361>.
- [2] Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Byers RM, Garden AS, Goepfert H. Neck surgery in patients with primary oropharyngeal cancer treated by radiotherapy. *Head Neck* 1996;18:552–9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199611/12\)18:6<552::AID-HED10>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199611/12)18:6<552::AID-HED10>3.0.CO;2-A).
- [3] Hamoir M, Silver CE, Schmitz S, Takes RP, Rinaldo A, Rodrigo JP, et al. Radical neck dissection: is it still indicated? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1–4.
<https://doi.org/10.1007/s00405-012-2237-7>.
- [4] Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AGJ, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;374:1444–54.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514493>.
- [5] Vergeer MR, Doornaert PAH, Rietveld DHF, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.07.059>.
- [6] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The*

Lancet Oncology 2011;12:127–36.

[7] Klausner G, Troussier I, Blais E, Carsuzaa F, Zilli T, Miralbell R, et al. Neck management in head and neck squamous cell carcinomas: where do we stand? Med Oncol 2019;36:40. <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1265-1>.

[8] Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 2018;JCO2017762591. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.2591>.

[9] Tao Y, Aupérin A, Graff P, Lapeyre M, Grégoire V, Maingon P, et al. Very accelerated radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy for N3 head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analysis of two GORTEC randomized trials. Oral Oncol 2017;71:61–6. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.002>.

[10] Maingon P, Giraud P, Pointreau Y. Chapitre commun à la prise en charge et à la procédure de préparation des traitements des cancers de la tête et du cou. Cancer/Radiothérapie 2016;20:S96–8. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.001>.

[11] Blanchard D, Barry B, De Raucourt D, Choussy O, Dessard-Diana B, Hans S, et al. Guidelines update: Post-treatment follow-up of adult head and neck squamous cell carcinoma: Screening for metastasis and metachronous esophageal and bronchial locations. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases 2015;132:217–21. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.07.001>.

[12] Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth 2019;13:S31–4. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_543_18.

[13] Ioannidis JPA. The Proposal to Lower P Value Thresholds to .005. JAMA 2018;319:1429–30. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1536>.

[14] Wolf GT, Fisher SG. Effectiveness of salvage neck dissection for advanced regional metastases when induction chemotherapy and radiation are used for organ preservation. *Laryngoscope* 1992;102:934–9. <https://doi.org/10.1288/00005537-199208000-00015>.

[15] Strasser MD, Gleich LL, Miller MA, Saavedra HI, Gluckman JL. Management implications of evaluating the N2 and N3 neck after organ preservation therapy. *Laryngoscope* 1999;109:1776–80. <https://doi.org/10.1097/00005537-199911000-00010>.

[16] Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA, Sharma AK, Wahlquist AE, Lentsch EJ, et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer* 2017;123:4841–50. <https://doi.org/10.1002/cncr.30939>.

[17] Mak D, Hicks RJ, Rischin D, Solomon B, Peters L, Bressel M, et al. Treatment response in the neck: p16+ versus p16- oropharyngeal cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:364–72. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12024>.

[18] Lee JY, Garcia-Murillas I, Cutts RJ, De Castro DG, Grove L, Hurley T, et al. Predicting response to radical (chemo)radiotherapy with circulating HPV DNA in locally advanced head and neck squamous carcinoma. *Br J Cancer* 2017;117:876–83. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.258>.

[19] Prades JM, Timoshenko AP, Schmitt TH, Delolme MP, Francoz M, Martin C, et al. Planned neck dissection before combined chemoradiation for pyriform sinus carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2008;128:324–8. <https://doi.org/10.1080/00016480701477669>.

[20] Seidler M, Forghani B, Reinhold C, Pérez-Lara A, Romero-Sanchez G, Muthukrishnan N, et al. Dual-Energy CT Texture Analysis With Machine Learning for

the Evaluation and Characterization of Cervical Lymphadenopathy. Computational and Structural Biotechnology Journal 2019;17:1009–15.

<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.07.004>.

Tableau 1. Caractéristiques des 75 patients traités pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx N2-3 selon si une chimio-radiothérapie ou un curage ganglionnaire ait été réalisé en premier.

| Caractéristiques | Patients inclus (n = 75) | Chimio-radiothérapie (n = 47) | Curage ganglionnaire (n = 28) | <i>p-value</i> |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Âge, années | | | | 0,57 |
| Médiane [min-max] | 63,5 [42,7-81,3] | 61 [42,7-81,3] | 64,5 [47-75,9] | |
| Sexe | | | | 0,75 |
| Homme | 62 (82,7%) | 38 (80,85%) | 24 (85,7%) | |
| Femme | 13 (17,3%) | 9 (19,15%) | 4 (14,3%) | |
| Localisation | | | | 0,42 |
| Amygdale | 39 (52%) | 27 (57,5%) | 12 (42,9%) | |
| Base de langue | 20 (26,7%) | 12 (25,5%) | 8 (28,5%) | |
| Sillon amygdaloglosse | 9 (12%) | 4 (8,5%) | 5 (17,9%) | |
| Vallécule | 4 (5,3%) | 2 (4,25%) | 2 (7,1%) | |
| Paroi pharyngée | 3 (4%) | 2 (4,25%) | 1 (3,6%) | |
| Stade T | | | | 0,07 |
| T1 | 8 (10,7%) | 2 (4,3%) | 6 (21,4%) | |
| T2 | 19 (25,3%) | 11 (23,4%) | 8 (28,6%) | |
| T3 | 7 (9,3%) | 4 (8,5%) | 3 (10,7%) | |
| T4 | 41 (54,7%) | 30 (63,8%) | 11 (39,3%) | |
| Stade N | | | | 0,37 |
| N2a | 5 (6,7%) | 2 (4,3%) | 3 (10,7%) | |
| N2b | 45 (60%) | 27 (57,5%) | 18 (64,3%) | |
| N2c | 18 (21%) | 14 (29,8%) | 4 (14,3%) | |
| N3 | 7 (9,3%) | 4 (8,5%) | 3 (10,7%) | |
| Adénopathie résécable au diagnostic | | | | 0,41 |
| Oui | 52 (69%) | 21 (75%) | 31 (66%) | |

| | | | | |
|---------------------------|------------|------------|------------|------|
| Non | 23 (31%) | 7 (25%) | 16 (34%) | |
| Statut HPV | | | | 0,45 |
| Positif | 47 (62,7%) | 31 (66%) | 16 (57,1%) | |
| Négatif | 28 (37,3%) | 16 (34%) | 12 (42,9%) | |
| Tabac, paquets-années | | | | 0,89 |
| Médiane [min-max] | 20 [0-100] | 20 [0-100] | 20 [0-100] | |
| Dénutrition au diagnostic | | | | 1 |
| Oui | 11 (14,7%) | 7 (14,9%) | 4 (14,3%) | |
| Non | 64 (85,3%) | 40 (85,1%) | 24 (85,7%) | |
| Score de Charlson | | | | 0,84 |
| Médiane [min-max] | 4 [2-7] | 4 [2-7] | 4 [2-6] | |

Tableau 2. Comparaisons des doses moyennes délivrées par la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité aux principaux organes à risque chez 75 patients traités pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx N2-3 selon si une chimio-radiothérapie ou un curage ganglionnaire ait été réalisé en premier.

| Organes à risque | Chimio-radiothérapie (n = 47) | Curage ganglionnaire (n = 28) | <i>p-value</i> |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Glande parotide homolatérale Dose moyenne (± écart-type) | 42 Gy (± 9,5) | 36,1 Gy (± 8,7) | 0,01 |
| Glande parotide controlatérale Dose moyenne (± écart-type) | 25,4 Gy (± 5,4) | 23 Gy (± 6,5) | 0,1 |
| Mandibule Dose moyenne (± écart-type) | 47,3 Gy (± 5,5) | 43,8 Gy (± 5,9) | 0,01 |
| Thyroïde Dose moyenne (± écart-type) | 55,7 Gy (± 3,6) | 52,5 Gy (± 7,7) | 0,02 |
| Larynx Dose moyenne (± écart-type) | 38,9 Gy (± 10,8) | 37,2 Gy (± 7,8) | 0,5 |
| Cavité buccale Dose moyenne (± écart-type) | 51,4 Gy (± 8,9) | 49,6 Gy (± 8,4) | 0,5 |

Tableau 3. Tolérance aiguë de la chimio-radiothérapie des 75 patients traités pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx N2-3 selon si une chimio-radiothérapie ou un curage ganglionnaire ait été réalisé en premier.

| Complications aiguës | Chimio-radiothérapie (n = 47) | Curage ganglionnaire (n = 28) | <i>p-value</i> |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Effets secondaires de grade ≥ 3 | | | 0,04 |
| Oui | 21 (44,7%) | 6 (21,4%) | |
| Non | 26 (55,3%) | 22 (78,6%) | |
| Interruption de la radiothérapie ≥ 4 jours | | | 0,06 |
| Oui | 14 (29,8%) | 3 (10,7%) | |
| Non | 33 (70,2%) | 25 (89,3%) | |
| Arrêt prématuré de la chimiothérapie concomitante | | | 0,009 |
| Oui | 22 (46,8%) | 5 (17,9%) | |
| Non | 25 (53,2%) | 23 (82,1%) | |
| Recours à une gastrostomie | | | 0,008 |
| Oui | 36 (76,6%) | 13 (46,4%) | |
| Non | 11 (23,4%) | 15 (53,6%) | |
| % de perte de poids au terme des traitements | | | 0,98 |
| Médiane [min ; max] | -8,2 [-18,3 ; +3,3] | -6,4 [-18,2 ; +1,4] | |
| Durée totale de l'ensemble des traitements, mois | | | 0,05 |
| Médiane [min ; max] | 4,7 [3,3 ; 6] | 5,3 [3,3 ; 6,1] | |

Figure 1. Courbes Kaplan-Meier de l'incidence cumulée de l'échec ganglionnaire chez 75 patients traités pour un carcinome épidermoïde N2-3 selon si une chimio-radiothérapie ou un curage ganglionnaire ait été réalisé en premier.

Abréviations : CHIR = curage ganglionnaire cervical premier ; CRT = chimio-radiothérapie première

Figure 2. Évaluation de la xérostomie (A) et de la dysphagie (B) chez 75 patients traités pour un carcinome épidermoïde N2-3 selon si une chimio-radiothérapie ou un curage ganglionnaire ait été réalisé en premier.

Abréviations : CHIR = curage ganglionnaire cervical premier ; CRT = chimio-radiothérapie première