



La réirradiation dans les cancers tête et cou

Mémoire Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Radiothérapie

Mémoire présenté par

Docteur El Mselmi Fatima zahra

Session juin 2023

Dr. Touria BOUHAFI
Professeur Agrégé
Oncologie - Radiothérapie
INPE : 141146811

PLAN

PLAN.....	2
INTRODUCTION	6
1. Définitions	7
2. Définition d'une réirradiation.....	7
3. Critères de décision d'une réirradiation	8
2.1. Sélection des patients	10
2.2. Intervalle entre le premier traitement et la ré-irradiation.....	11
2.3. Caractéristiques tumorales	13
2.3.1. Localisation de la tumeur	13
2.3.2. Stade tumoral	14
2.3.3. Type histologique	15
2.3.4. Grade histologique.....	15
2.3.5. Second cancer, récurrence, tumeur persistante après premier traitement.....	16
2.3.6. La Radiorésistance :.....	16
2.3.7. Radiosensibilité individuelle	17
4. Moyens thérapeutiques devant une récurrence ou un second cancer dans un territoire irradié :.....	18
2.4. Place de la chirurgie	18
2.4.1. Chirurgie de rattrapage	18
2.4.2. Chirurgie de réduction tumorale avant la réirradiation	18
2.5. Place de la radiothérapie	19
2.5.1. Ré-irradiations après chirurgie de sauvetage.....	19
2.5.2. Ré-irradiation pour un malade inopérable	20
2.5.3. Volumes cibles en territoire irradié	22
2.5.4. Dose et fractionnement	24
2.5.5. Toxicités et paramètres dosimétriques d'une réirradiation.....	42
2.6. Traitements associés à la radiothérapie.....	48
2.6.1. La Chimiothérapie concomitante à une réirradiation	48
2.6.2. Association 5FU / hydroxyurée :.....	49
2.6.3. La Chimiothérapie d'induction :.....	53
2.7. Réirradiation palliative.....	53
En cas de maladie non résecable	55

5. Facteurs pronostiques	56
CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAPHIE	60

Résumé

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

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

INTRODUCTION

1. Définitions

Les tumeurs malignes de la tête et du cou (massif facial/sinus, ont un profil de récurrence avant tout locorégional, alors que l'évolution métastatique est plus tardive dans l'histoire de la maladie.

Malgré les progrès réalisés dans le traitement du cancer de la tête et du cou, 15 à 50 % des patients développeront une maladie récurrente [1-2]. Et décèdent le plus souvent suite à une progression locorégionale.

Entre 8 à 22% des survivants développeront un deuxième cancer primitif, dont un 1/3 au niveau de la tête et du cou.

Les options thérapeutiques sont limitées devant une maladie récurrente ou primitive dans un champ précédemment irradié. Lorsque le volume tumoral est résectable, la chirurgie de rattrapage à intention curative est le traitement de référence mais ne concerne que 40 % des cas environ [3,4]

En l'absence de possibilité de résection carcinologique, la réirradiation reste une alternative.

Les critères histocliniques influençant la décision de réirradiation ne font pas encore l'objet de recommandations établies. Il s'agit donc le plus souvent de discussions au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les réirradiations des cancers de la sphère ORL en termes de sélection de patients, et de techniques de radiothérapie. Les réirradiations tumeur en place et postopératoire sont abordées.

2. Définition d'une réirradiation

« La ré-irradiation est un nouveau traitement par radiothérapie, soit sur un volume précédemment irradié (indépendamment des préoccupations de toxicité) ou lorsque la dose cumulée soulève des préoccupations de toxicité ».

Par conséquent, la ré-irradiation est un terme général pour deux scénarios que nous distinguerons : la ré-irradiation de type 1 est un nouveau projet de radiothérapie sur un volume

irradié avec chevauchement sur le plan précédent, et la ré-irradiation de type 2 qui suscite des préoccupations de toxicité des doses cumulées mais dans laquelle il y a aucun chevauchement avec le volume irradié du traitement précédent. [5]. **Figure 1**

Panel 1: Consensus definition and classification of re-irradiation

Re-irradiation
Re-irradiation is a new course of radiotherapy either to a previously irradiated volume (irrespective of concerns of toxicity) or in which the cumulative dose raises concerns of toxicity. Thus, re-irradiation is a general term for two different scenarios: re-irradiation type 1 is any new course of radiotherapy that has geometrical overlap with the irradiated volume of previous courses, and re-irradiation type 2 is a new course, with concerns of toxicity from the cumulative doses without overlap of irradiated volumes.

Repeat organ irradiation
Repeat organ irradiation is a new course of radiotherapy to a previously irradiated organ but without overlap of the irradiated volumes and without concerns for toxicity from cumulative doses.

Repeat irradiation
Repeat irradiation is a new course of radiotherapy to an organ that has not been irradiated, without overlap of irradiated volumes, and without concerns for toxicity from cumulative doses.

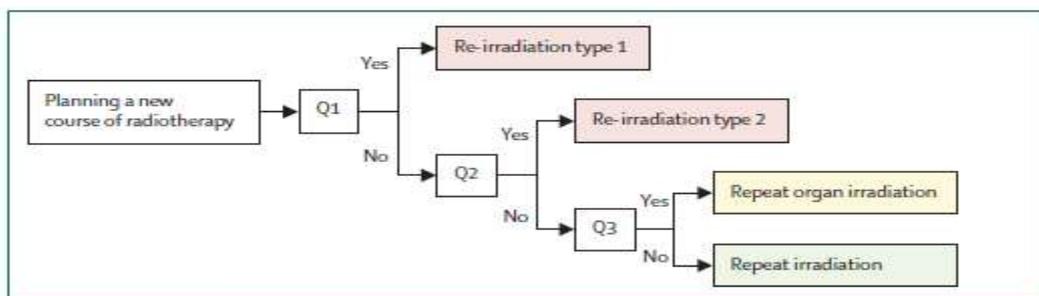


Figure 1: Decision tree for the definition of re-irradiation and classification for scenarios with radiotherapy retreatment When a new course of radiotherapy is planned after previous courses, questions 1, 2, and 3 should be answered in a chronological order until reaching the first of the three categories: re-irradiation (red), repeat organ irradiation (yellow), or repeat irradiation (green). Q1= is there a geometrical overlap of the irradiated volumes? Q2= is there a concern for toxicity from the cumulative doses? Q3= are the target volumes of current and previous radiotherapy located in the same organ?

3. Critères de décision d’une réirradiation

La balance bénéfico–risque de la ré-irradiation est difficile à évaluer, compte tenu de la forte hétérogénéité des patients et des schémas thérapeutiques décrits dans les différentes séries publiées dans la littérature. Cependant, cette question est importante si l’on tient compte des résultats obtenus par la radiothérapie par comparaison à ceux de la chimiothérapie seule en cas de récurrence inopérable, ou à ceux de la surveillance seule en situation postopératoire en cas de facteurs histologiques de pronostic défavorable ou de résection chirurgicale incomplète. Dans ces cas, seule la radiothérapie en situation de ré-irradiation permet d’espérer une survie longue, mais de nombreux auteurs s’accordent sur la nécessité de sélectionner rigoureusement les

patients compte tenu des taux de toxicité aiguë ou tardive qui y sont liés. Les facteurs pronostiques établis dans les différentes séries publiées dans la littérature peuvent aider dans la sélection des patients qui pourraient bénéficier d'une ré-irradiation. Le Tableau 1 présente les facteurs pronostiques retrouvés dans les séries analysées.

Étude	n	Localisation	Chimiothérapie	Charge (G)	RCM/adiothérapie en conditions synchronisées	Dose de ré-irradiation (première ou redonne) (G/rt)	Fractionnement	Facteurs pronostics liés aux patients	Facteurs pronostics liés à la maladie	Facteurs pronostics liés à la thérapie
Carro et al. (2016) [69]	81	Varie	74%	64	RCM	60Gy (postopératoire) 60Gy (relocal)				Dose de ré-irradiation élevée (survie globale) Chimiothérapie sans cyclophosphamide (contrôle locorégional) Délai de ré-irradiation long (survie globale)
Evre et al. (2015) [70]	85	Varie	71,18%	20	Radiothérapie en conditions synchronisées	30Gy (16-41 Gy) RD:101 (22,4-73,8 Gy)	3-5 fractions			
Valgo et al. (2013) [68]	48	Varie	Citronnab(100%)	0	Radiothérapie en conditions synchronisées	40-44Gy	5 fractions			Petit volume ré-irradié (survie globale, survie sans progression)
Tsun et al. (2015) [71]	60	Nasopharynx	Cisplatine (28,3%)	0	RCM	70,7 Gy (52,1-78,5 Gy)	Standard		Stade précoce (survie globale, moins de toxicité)	Petit volume ré-irradié (survie globale)
Geek et al. (2015) [33]	40	Varie	0%	0	Radiothérapie en conditions synchronisées	48Gy	16 fractions, 2 fractions	Indice de performance bon (survie globale, contrôle locorégional)		
Blaz et al. (2014) [72]	257	Varie	Cisplatine + 5-Fluorouracile Carboplatine + paclitaxel Citraconab(72%)	44	Non/RCM	50,6Gy (1,8-72 Gy)	Standard	Humour (contrôle locorégional) Indice de performance bas (survie globale, contrôle locorégional) Cavité buccale (taux de survie globale et de contrôle locorégional) Osteite osseuse	Stade précoce, cavière (survie globale, contrôle locorégional) Délai de ré-irradiation long (survie globale, survie sans récidive) Dose de ré-irradiation élevée, RCM, charge (survie globale, contrôle locorégional)	
Duprez et al. (2014) [73]	60	Varie	22%	33	RCM	70Gy (50-82Gy (sans ganglionnaires)	Standard		Stade précoce (survie globale, survie sans progression)	Délai de ré-irradiation long (survie sans récidive) Chimiothérapie, charge (plus de toxicité)
Qiu et al. (2012) [34]	70	Nasopharynx	71%	0	RCM	70Gy (58-77,4Gy)	Standard			Délai de ré-irradiation long (survie globale, contrôle locorégional, survie sans progression)
Horobin et al. (2011) [74]	58	Varie	Cisplatine (37%)	47	Non/RCM	60-66Gy (postopératoire) 70Gy (relocal) 80Gy (sans ganglionnaires)			Second cancer (contrôle locorégional)	Délai de ré-irradiation long (contrôle locorégional) Dose de ré-irradiation élevée, chimiothérapie (plus de toxicité) Charge (survie globale, contrôle locorégional, moins de toxicité)
Turokovic et al. (2011) [44]	57	Varie	Randomisé : hydrocortisone seul (47%) hydrocortisone + 5-Fluorouracile concomitant (53%)	0	Non	60Gy	Standard, split course			Délai de ré-irradiation long (survie globale, contrôle locorégional, plus de toxicité)
Reeder et al. (2011) [75]	17	Nasopharynx	47%	0	RCM/adiothérapie en conditions synchronisées	70,4Gy (50-80Gy)	Standard		Stade précoce (survie globale)	Dose de ré-irradiation élevée (survie globale, contrôle locorégional) Chimiothérapie (survie globale)
Plamondon et al. (2011) [77]	51	Varie	33%	27,50	Non/RCM	60Gy (37,5-72Gy)	Standard		Stade précoce (contrôle locorégional) Cancers et larynx (taux de contrôle locorégional et de survie sans maladie moins bon)	Dose de ré-irradiation élevée, charge (survie sans maladie)
Chen et al. (2011) [47]	21	Varie	0%	0	RCM	60Gy (40-70Gy)				Petit volume ré-irradié (contrôle locorégional)
Sher et al. (2010) [78]	33	Varie	100%	49	RCM	60Gy (40-80Gy)	Standard			Charge (survie globale)
Waldman et al. (2010) [64]	85	Varie	0%	0	radiothérapie en conditions synchronisées	35Gy (15-44Gy) RD:110 (22,5-62,7 Gy)	4-18 Gy par fractions, split			Dose de ré-irradiation élevée (contrôle locorégional) Volume ré-irradié petit (survie sans progression)
Jensen et al. (2010) [79]	75	Varie	44%	26,70	Non	40Gy (20-75Gy)				Dose de ré-irradiation élevée (survie globale, contrôle locorégional, survie sans progression)
Waldman et al. (2009) [66]	30	Varie	5-Fluorouracile + hydrocortisone Cisplatine + paclitaxel (100%)	22,10	Non/RCM	60Gy (20-88,4Gy)	Subfractionnel, split course	Humour (survie globale, contrôle locorégional)		Délai de ré-irradiation élevée (survie globale, contrôle locorégional, survie sans progression) Nombre de cycle de chimiothérapie (survie globale)

Tableau 1 : Facteurs pronostiques de la ré-irradiation des cancers des voies aérodigestives supérieures décrits pour chacune des séries de patients incluses dans l'étude.

2.1.Sélection des patients

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

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

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

compte des tissus opérés, etc.) mais aussi de radiobiologie (incertitudes sur les effets du fractionnement, délai de « récupération » des organes, etc.) [10,11].

2.2. Intervalle entre le premier traitement et la ré-irradiation

Un intervalle long entre les deux irradiations est un facteur pronostique de survie globale [5,12,13,14], de contrôle locorégional [15] et de survie sans métastases [12]. Kress et al. ont obtenu, dans une série de 85 patients traités par irradiation stéréotaxique, un HR de survie globale à 0,57 ($p = 0,019$) pour un intervalle de ré-irradiation de plus de deux ans [16]. Duprez et al., dans leur série de 84 patients ré-irradiés avec modulation d'intensité, ont également montré une durée médiane de survie globale plus longue si le délai entre les deux traitements dépassait deux ans [15]. Hoebbers et al. ont retrouvé un HR de 0,43 ($p = 0,036$) pour le contrôle locorégional en faveur d'un intervalle supérieur à trois ans. [39]

Le délai entre les deux irradiations considérées comme facteur pronostique dans les séries publiées varie de un à trois ans, avec une moyenne de deux ans. Seul l'essai du RTOG99-11 a montré une durée médiane de survie plus longue chez les patients atteints de rechute dans les trois ans après le traitement initial par rapport aux patients atteints de rechute ultérieurement (14,1 mois contre 10,8 mois) [17]. Le pronostic favorable après ré-irradiation en cas d'intervalle long entre les deux traitements s'expliquerait par la fréquence plus importante de seconds cancers. Les tumeurs récidivant rapidement après la première radiothérapie ont aussi probablement moins radiosensibles que celles récidivant plus tardivement, expliquant partiellement un moins bon taux de contrôle locorégional après la ré-irradiation.

En cas de réirradiation en modulation d'intensité (RCMI), 3 catégories pronostiques avaient été identifiées précédemment par analyse de partitionnement récursif (RPA) : [6].

- ▲ Classe I : patients avec une récurrence opérable survenant plus de 2 ans après l'irradiation ;
- ▲ Classe II : patients avec une récurrence non opérable survenant plus de 2 ans après l'irradiation, sans dysfonction d'organe ;
- ▲ Classe III : patients avec une récurrence non opérable survenant moins de 2 ans après l'irradiation, ou avec une dysfonction d'organe (trachéotomie ou tube d'alimentation).

Les survies globales à 2 ans étaient de 62 % pour la classe I, 40 % pour la classe II et de 17 % pour la classe III [18]. L'intérêt de ces groupes pronostics n'a pas été étudié en cas de réirradiation en condition stéréotaxique.

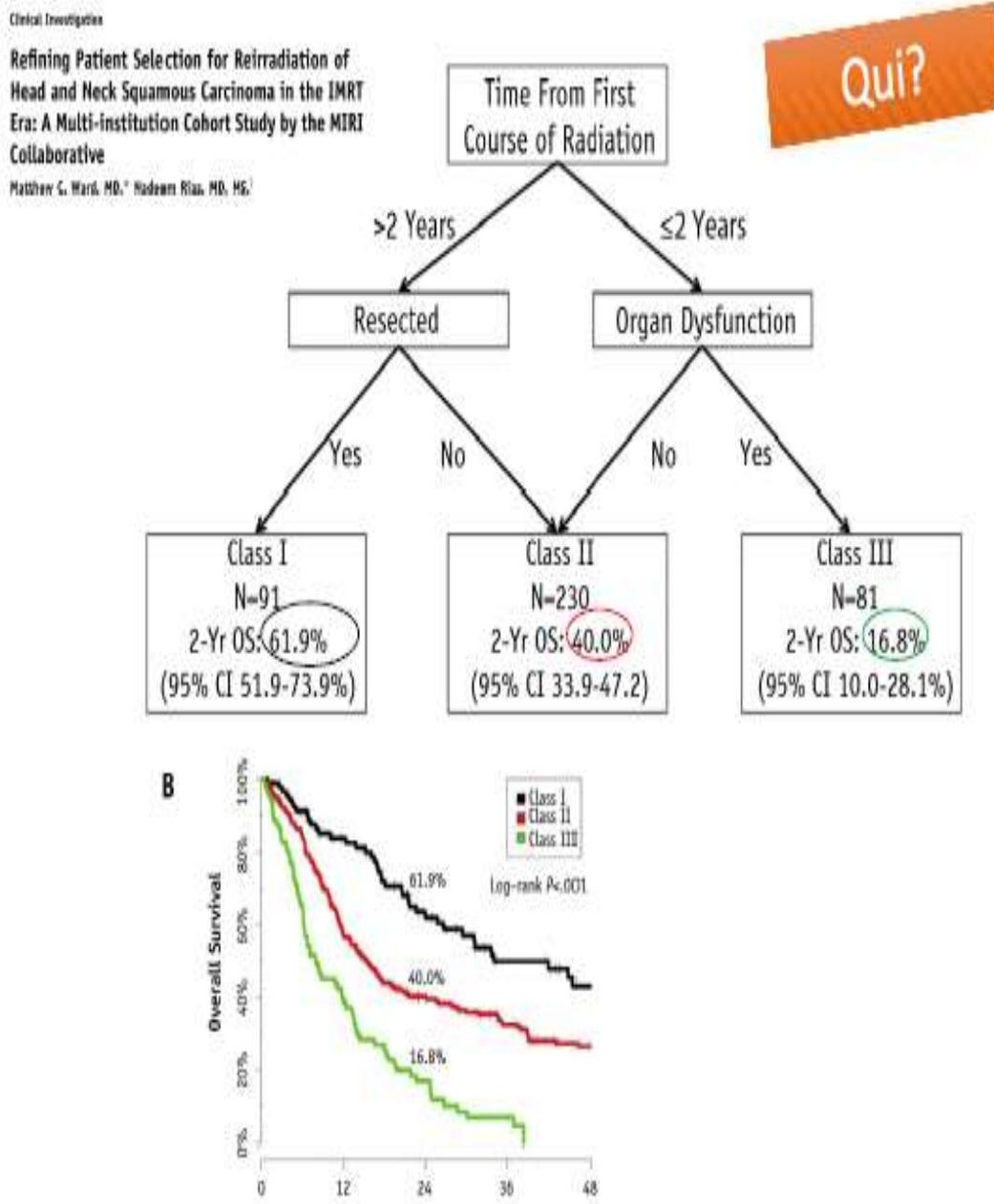


Figure 2 : Analyse de partitionnement récursif (RPA) et pronostic des patient en récidive d'un cancer tête et cou

2.3. Caractéristiques tumorales

2.3.1. Localisation de la tumeur

Il a été montré dans plusieurs séries que les récurrences de cancer du cavum ont une tendance à avoir un pronostic plus favorable en termes de contrôle local et de survie globale [12, 19, 20]. Il en va de même pour le larynx [19, 20]. Riaz et al. ont ainsi retrouvé un HR de 0,50 ($p = 0,003$) pour la survie globale et de 0,54 ($p = 0,03$) pour le contrôle local après ré-irradiation de cancers du cavum par comparaison aux autres sites anatomiques [12].

Duprez et al. Dans une série de 84 patients ré-irradiés avec une technique de RCMI à la dose de 70 Gy dans le cadre d'un traitement exclusif et de 66 Gy en situation postopératoire, ont retrouvé une meilleure probabilité de survie sans maladie chez les patients ré-irradiés pour un cancer des sinus ($p = 0,048$) [15]. Enfin, il a été retrouvé dans une ancienne série publiée par Pomp et al. une tendance à une meilleure probabilité de survie globale chez les patients ré-irradiés pour un cancer du cavum ou de l'oropharynx [21].

En ce qui concerne les localisations de pronostic défavorable, il a été retrouvé la cavité buccale mais également l'hypopharynx et l'oropharynx [12,15,19]. A contrario, Platteaux et al. ont retrouvé une différence significative en défaveur des cancers du larynx et du cavum pour la survie sans maladie et le contrôle local (respectivement $p = 0,04$ et $p = 0,02$) [23]. Les auteurs ont expliqué ces résultats discordants par le fait que dans leur série, la majorité des récurrences laryngées ne bénéficiaient pas de chirurgie première, contrairement aux autres séries publiées. Quant aux récurrences du cavum, elles étaient traitées à un stade plus avancé que dans la plupart des autres séries. Finalement, Ohizumi et al., après inclusion de 44 patients ré-irradiés à une dose médiane de 53 Gy en fractionnement standard ou en bifractionnement pour une récurrence d'un carcinome épidermoïde, ont rapporté les résultats les plus significatifs [19].

Les auteurs ont séparé les localisations de récurrence en sites favorables (cavum, larynx et oropharynx) et défavorables (cavité buccale, hypopharynx et sinus). Le taux de réponse complète au traitement était de 56 % pour les localisations favorables contre 5 % pour les localisations défavorables ($p = 0,0001$).

Les durées médianes de survie sans récurrence et globale étaient respectivement de 8 mois et 13 mois pour le groupe favorable et 2 mois et 3 mois pour le groupe défavorable ($p = 0,0001$).

2.3.2. Stade tumoral

Les stades T et N de la récurrence sont les facteurs pronostiques les plus souvent retrouvés dans la littérature, les récurrences de petite taille et sans atteinte ganglionnaire étant de pronostic plus favorable

Un stade rT bas est en effet corrélé avec une meilleure probabilité de survie globale [13, 15, 19], de même qu'un stade rN0 ou 1 [12 , 19], qui est aussi associé à une meilleure probabilité de survie sans métastase . Duprez et al. ont montré, dans une série de 60 patients ré-irradiés avec une technique de RCMi à la dose médiane de 70 Gy, que si le stade était rT4 les taux de survie globale et de survie sans maladie étaient significativement plus faibles que s'il était rT1 à rT3 (respectivement $p = 0,001$ et $p = 0,002$) [15].

De la même manière, dans une série de 35 patients ré-irradiés avec une technique stéréotaxique seule pour une récurrence d'un cancer du cavum, Seo et al. ont obtenu un taux de survie globale à 5 ans de 80 % en cas de récurrence de stade rT1 ou rT2 contre 39 % en cas de rT3 ou rT4 ($p = 0,020$) [24]. Cela s'expliquait par un meilleur taux de réponse complète au traitement pour les récurrences rT1-2 [25 ,24], qui était elle-même lié à la survie globale [25 ,26]. Le contrôle local et régional dépendait aussi du stade rT [: les récurrences de stade rT4 étaient de pronostic moins favorable que celles rT1 à rT3 [12], de même que celles rT3 par rapport à celles rT1-2 [27]. Chua et al., dans une série prospective de 31 patients ré-irradiés avec une technique de RCMi pour un cancer du cavum, ont retrouvé une probabilité de survie sans progression locale à un an de 35 % en cas de récurrence de stade rT4 et de 100 % si rT1-3 [28]. Les auteurs attribuaient cette différence à une distribution de dose sub optimale pour les en cas de récurrence de stade rT4, compte tenu de la proximité d'organes à risque, avec une dose minimale dans le volume cible significativement plus basse, alors que les doses moyenne et maximale n'étaient pas significativement différentes.

Enfin deux séries ont retrouvé une corrélation entre le stade T du premier cancer et la survie globale et le contrôle local après ré-irradiation de la récurrence [29,30], mais ce type de corrélation n'était pas exempt de biais. Une petite tumeur de stade rT est également associée une meilleure tolérance du traitement dans le cas des cancers du cavum.

Leung et al. ont montré, dans une série comprenant 83 patients réirradiés pour une récurrence d'un cancer du cavum, que le seul facteur prédictif de l'apparition de complications

graves en analyse multifactorielle était le stade rT, avec un HR de 1,39 pour les tumeurs classées rT2 contre celles rT1 et de 3,13 pour celles rT3 contre celles rT1 ($p = 0,004$) [31].

De la même manière, Chua et al. ont trouvé, dans une série de 48 patients ré-irradiés avec une technique stéréotaxique pour une récurrence d'un cancer du cavum, un taux d'incidence des complications neurologiques et endocriniennes de 14,8 % en cas de tumeur de stade rT1 contre 42,9 % si elle était rT2-4 ($p = 0,03$) [32]. Enfin, dans la série de Tian et al., 17,2 % des patients traités par RCM pour une récurrence d'un cancer du cavum ont été atteints d'une nécrose muqueuse, contre 41,9 % si la tumeur était de stade rT2 ($p = 0,04$) [33].

2.3.3. Type histologique

Lee et al. ont trouvé un HR de survie globale à 0,32 en analyse multifactorielle pour les tumeurs autres que les carcinomes épidermoïdes ($p = 0,027$). Il s'agissait d'adénocarcinomes, de carcinomes mucoépidermoïdes et de carcinomes adénoïdes kystiques. Ces trois types histologiques représentaient 14 % des 105 cas de la série, contre 86 % pour les cancers épidermoïdes [34].

Dawson et al. ont aussi montré une tendance à une différence en termes de durée médiane de survie globale (11,8 mois si cancer épidermoïdes contre à 14,3 mois si les autres types histologiques) et de durée médiane de survie sans progression locorégionale (4,9 mois contre 7,8 mois) [20]. Enfin, si l'on considère uniquement les cancers du cavum, Hwang et al. ont montré que les cancers indifférenciés de type nasopharyngé avaient un pronostic plus favorable en termes de survie globale et de survie sans progression locorégionale [35].

2.3.4. Grade histologique

Il a été retrouvé dans peu de séries des résultats significatifs avec ce facteur. Ohizumi et al. ont montré que la durée médiane de survie sans récurrence était significativement plus courte si le cancer était bien différencié (3 mois) que s'il était modérément (6 mois) ou peu différencié (7 mois, $p = 0,037$). Les taux de réponse complète et de survie globale n'étaient pas significativement différents [19].

En revanche, Rwigyema et al. ont montré, dans une série de 85 patients traités par une irradiation stéréotaxique pour une récurrence de cancer épidermoïde, que 69 % des réponses complètes survenaient après traitement de tumeurs bien à moyennement différenciées et 31 %

de tumeurs peu différenciées ou de différenciation inconnue ($p = 0,017$). Les auteurs émettaient l'hypothèse que la radiothérapie stéréotaxique, avec un étalement plus court et des doses par fraction plus élevées, conduisait à une meilleure réponse pour les tumeurs bien différenciées [36].

2.3.5. Second cancer, récurrence, tumeur persistante après premier traitement

Deux études ont retrouvé pronostic plus favorable chez les patients atteints de seconds cancers.

Dans une série de 100 patients, Stevens et al. ont mis en évidence un taux de 27 % de contrôle local en cas de récurrence, contre 60 % en cas de second cancer. La survie globale était également meilleure, avec des taux à 2 ans et 10 ans, respectivement, de 59 % et 22 % en cas de second cancer contre, respectivement, 27 % et 11 % en cas de récurrence [37]. Leur hypothèse pour expliquer cette différence était que les récurrences se font à partir de clones de cellules déjà irradiés, qui ont donc acquis une certaine radiorésistance, comme cela a été montré in vitro [38].

Dans une série de 58 patients, Hoebbers et al. ont également retrouvé un meilleur taux de contrôle local chez les patients atteints de seconds cancers (HR : 0,38 ; $p = 0,036$) [39]. En revanche, l'étude du RTOG 99-11 a retrouvé une durée médiane de survie globale de 14,1 mois en cas de récurrence contre 6,8 en cas de second cancer ($p = 0,042$), pour des tumeurs non extirpables prise en charge par chimioradiothérapie en split course [40]. Pour les cancers du cavum traités par irradiation stéréotaxique, la ré-irradiation des tumeurs persistantes semblait produire de meilleurs résultats en termes de survie sans maladie et de contrôle local [41]. D'autres études n'ont pas retrouvé de différence significative entre récurrences et seconds cancers [42,43].

2.3.6. La Radiorésistance :

Le développement d'une récurrence tumorale dans un champ précédemment irradié suggère l'existence d'un clone radiorésistant qui limiterait l'effet thérapeutique de la réirradiation.

Le problème de la radiorésistance peut être particulièrement pertinent chez les patients qui développent une récurrence locale après un traitement initial par chimiothérapie concomitante [44]. Les stratégies pour surmonter la radiorésistance comprennent l'ajout de sensibilisants aux

rayonnements, tels que la chimiothérapie et les agents ciblés, et l'augmentation ou l'intensification de la dose, le fractionnement accéléré. Idéalement, les patients devraient être traités pour un agent systémique différent de celui utilisé à l'origine pour le traitement concomitant.[45,46].

2.3.7. Radiosensibilité individuelle

Une première série d'irradiation qui aurait été très mal tolérée, qu'il s'agisse de toxicité aigüe et/ou tardive, ne poussera bien évidemment pas à prendre des risques de réirradiation. S'il demeure un doute, la demande d'un des tests actuels de radiosensibilité trouverait ici l'une de ses meilleures justifications, pour mieux évaluer la faisabilité d'une seconde irradiation. D'autres éléments cliniques doivent pousser l'oncologue radiothérapeute à ne considérer qu'avec prudence une possible réirradiation. Il s'agit d'affections dont on sait qu'elles peuvent être liées à une augmentation plus ou moins franche de la radiosensibilité ou à un risque accru de toxicité locorégionale ; c'est par exemple le cas de la sclérodermie. Le diabète a été également mis en cause [47], ainsi que la maladie de Behcet. Les dangers d'une irradiation de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn sont bien connus et ne pousseront pas à une reprise de traitement.

Par ailleurs, les oncologues radiothérapeutes ont noté depuis longtemps que le tabagisme augmentait de façon notable les réactions cutanées, en particulier lors des irradiations de cancers du sein : le nombre restreint de publications sur le sujet en est presque surprenant [48,49].

Enfin, il faudra bien entendu tenir compte de l'âge, non pas parce que les patients âgés sont plus « radiosensibles »(cette hypothèse un moment envisagée a été infirmée ; la radiosensibilité intrinsèque ne varie pas avec l'âge), mais simplement parce que les maladies associées sont en règle plus fréquentes chez ces patients âgés, et parce que certaines de ces maladies associées sont susceptibles d'influencer la décision thérapeutique

La solution idéale serait, bien entendu, de pouvoir disposer pour chaque patient d'un « test de radiosensibilité individuelle » qui permettrait d'évaluer la faisabilité d'une réirradiation, et de donner optimalement une idée de la dose « maximale » tolérable par un patient donné. Malheureusement, malgré les efforts des radiobiologistes depuis plusieurs décennies, nous n'avons pas encore tout à fait atteint ce stade. De très nombreux tests ont été proposés et étu-

diés ; culture de fibroblastes, décompte des micronoyaux, test des comètes, etc. [50]. Beaucoup ont été abandonnés : certains parce qu'ils n'étaient pas assez performants, d'autres, malgré leur intérêt indéniable, parce qu'ils n'étaient pas utilisables en pratique clinique quotidienne : ils nécessitaient trop de temps de mise en oeuvre, donnaient des résultats beaucoup trop tardifs, ou ne permettaient pas d'identifier avec une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative élevées les patients les plus à risque. . .

4. Moyens thérapeutiques devant une récurrence ou un second cancer dans un territoire irradié :

2.4. Place de la chirurgie

2.4.1. Chirurgie de rattrapage

L'émergence de stratégies de préservation des organes a considérablement limité le rôle de la chirurgie primaire dans les cancers de la sphère ORL avancés. Par contre une chirurgie de rattrapage est considérée comme la meilleure option en situation de récurrence.

Les chirurgiens sont de plus en plus confrontés à envisager une chirurgie chez les patients présentant des effets secondaires significatifs de l'échec du traitement primaire étant donné que ce type de chirurgie est associé à une morbidité élevée et à de mauvais résultats oncologiques [51].

Outre l'expertise du chirurgien, la sélection précise des patients aptes à la chirurgie est un enjeu majeur car une radiothérapie antérieure avec ou sans chimiothérapie influence la cicatrisation des plaies et augmente le risque de complications . De plus elle nécessite des résections souvent larges réalisées sur des tissus hypoxiques et fibrotiques peu vascularisés [52].

2.4.2. Chirurgie de réduction tumorale avant la réirradiation

Pour les patients présentant une récurrence non résécable, une réduction tumorale chirurgicale (c'est-à-dire une résection R1 ou R2 incomplète) peut être proposée pour pallier les symptômes liés à la tumeur, et peut également permettre une meilleure épargne des tissus normaux et permettre de délivrer des doses de radiothérapie efficace. Cependant, il n'est pas clair si la réduction tumorale améliore le contrôle de la maladie et la survie globale.

Les données rétrospectives suggèrent que, même chez les patients présentant une récurrence non résectable, la réduction tumorale chirurgicale avant la réirradiation améliore le contrôle de la maladie et / ou la survie [53, 54, 55].

En revanche, un essai prospectif de phase II non randomisé n'a pas montré de différence de survie avec l'ajout de la chirurgie [56].

Une chirurgie de réduction peut défigurer le patient, retarder ou même empêcher le début de la réirradiation planifiée (avec ou sans chimiothérapie) en raison de complications chirurgicales. Par conséquent, les cliniciens offrant cette approche doivent sélectionner les patients avec soin, les informer des données limitées à l'appui de cette approche et discuter des toxicités potentielles de la thérapie multimodale.

2.5. Place de la radiothérapie

2.5.1. Ré-irradiations après chirurgie de sauvetage

La faisabilité des ré-irradiations après chirurgie dans le cadre des récurrences des cancers des voies aérodigestives supérieures de haut risque a été établie par de Crevoisier et al. [57].

L'étude rétrospective de 25 patients traités après chirurgie de rattrapage pour une récurrence ou un second cancer en zone irradiée a été réalisée entre 1991 et 1996. La preuve histologique de malignité en zone précédemment irradiée à une dose d'au moins 45 Gy était nécessaire et une ré-irradiation était proposée en cas de tranche de section atteinte microscopiquement ou macroscopiquement et/ou en cas d'envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire.

Le traitement adjuvant comportait en une radiothérapie classique délivrée par des photons de cobalt60 selon le schéma de Vokes et al. à la dose de 60 Gy, en monofractionnement, associée à une chimiothérapie par hydroxyurée (1500 mg/j) et 5-fluoro-uracile (800 mg/m² par jour). La toxicité aiguë correspondait principalement à des mucites de grade 3 (40 %) et 4 (12 %) selon la classification de l'OMS, alors que la toxicité tardive était dominée par des ostéoradionécroses (16 %) et des fibroses cervicales de grades 2-3 (40 %) selon la classification du RTOG.

La probabilité de survie à quatre ans était de 43 % (IC 95 % : 25–62). Une ré-irradiation après chirurgie de sauvetage est donc faisable au prix d'une toxicité acceptable.

Ces premiers résultats ont constitué la base d'un essai randomisé multicentrique de phase III (99-01) conduit par le Groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou (Gettec) et le Groupe d'oncologie et de radiothérapie tête et cou (Gortec) [58]. Cette étude a inclus 130 patients traités entre 1999 et 2005. Elle comparait, après chirurgie de rattrapage, une ré-irradiation délivrée à dose curative associée à une chimiothérapie et une abstention avec surveillance clinique. La radiothérapie délivrait la dose de 60 Gy selon le schéma décrit par Vokes et al [61] et était associée à une chimiothérapie de type hydroxyurée, et 5-fluoro-uracile. Vingt-huit pour cent des patients ré-irradiés ont souffert d'une toxicité aiguë à type de mucite de grade 3 ou 4. La probabilité de survie sans maladie était significativement meilleure dans le groupe traité avec un risque relatif de 1,68 (IC95 % : 1,13–2,50), sans différence statistiquement différente de survie globale.

Conclusion : Au prix d'une augmentation significative de la toxicité aiguë et tardive en irradiation conformationnelle, la ré-irradiation à dose élevée après chirurgie de sauvetage est bénéfique en termes de survie sans récurrence.

2.5.2. Ré-irradiation pour un malade inopérable

Devant une récurrence inopérable ou un second cancer en zone irradiée, seule la ré-irradiation associée ou non à une chimiothérapie concomitante offre la possibilité d'un traitement locorégional à visée curative et/ou fonctionnellement conservateur.

À la suite des travaux de Vokes et al. rapportant des taux de survie à cinq ans de 14,6% et un taux de contrôle local de 20 % [59], des résultats similaires ont été rapportés par d'autres équipes [60].

En 2008, Salama et Vokes, dans une revue de la littérature, ont conclu à la faisabilité de ces ré-irradiations avec une toxicité acceptable [61]. La radiothérapie, majoritairement conformationnelle, accélérée, bifractionnée, délivrait 60 Gy par fractions de 1,5 Gy deux fois par jour, cinq jours consécutifs, suivis de neuf jours de pause. Une chimiothérapie concomitante par hydroxyurée et 5-fluoro-uracile était associée dans la majorité des cas. À long terme, le bénéfice des ré-irradiations a été mis en évidence avec ou sans chirurgie de rattrapage quel que soit le schéma de radiothérapie (monofractionnement, bifractionnement, étalement classique ou schéma de Vokes et al.) et de chimiothérapie (hydroxyurée, 5-

fluoro-uracile, sels de platine, paclitaxel, etc.) adoptée. La durée médiane de survie était de 11 mois, celle de survie sans progression de sept mois. À trois ans, la probabilité de survie globale était de 22 %, celle de survie sans progression de 33 %, celle de contrôle locorégional de 51 %, et 61 % de patients étaient indemnes de localisations métastatiques à distance [62].

Les résultats de ré-irradiation de 169 patients traités entre janvier 1980 et décembre 1996 à l'institut Gustave-Roussy ont été présentés par de Crevoisier et al. en 1998. Différents protocoles ont été appliqués, ré-irradiation seule (dose médiane de 60 Gy en 30 fractions), schéma de Vokes et al. (dose médiane de 60 Gy, 2Gy par fraction, une semaine sur deux) ou irradiation bifractionnée (dose médiane de 60 Gy par fractions de 1,5 Gy, deux fois par jour) chez ces patients inopérables. Trente-deux pour cent de mucites de grade 3 (selon la classification de l'OMS) ont été constatées, 14 % de grade 4 et cinq décès par rupture de la carotide.

Pour ce qui concerne la toxicité tardive, il a été retenu 41 % de fibroses cervicales (selon l'échelle du Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), 21 % de nécroses des muqueuses, 8 % d'ostéoradionécroses et 30 % de trismus. Trente-sept pour cent des patients étaient en situation de rémission clinique complète à six mois. Cette série mettait en évidence la faisabilité de ces ré-irradiations au prix d'une toxicité majorée par rapport à l'irradiation initiale [63].

L'analyse définitive de l'étude du RTOG 96-10 concluait dans le même sens [64]. Quatre-vingt-six patients atteints d'une récurrence ou d'un second carcinome épidermoïde en zone irradiée ont bénéficié d'une ré-irradiation avec une chimiothérapie. Quatre cycles d'une semaine de traitement séparés d'une semaine de repos ont été administrés. Chaque cycle consistait en une irradiation bidimensionnelle ou conformationnelle, bifractionnée, délivrant

pendant cinq jours deux fractions de 1,5 Gy, séparées de six heures, pour une dose médiane délivrée de 65,2 Gy. La chimiothérapie associait du 5-fluoro-uracile à la dose de 300mg/m² en bolus intraveineux et de l'hydroxyurée à la dose de 1500mg per os, les deux molécules étant délivrées avant la seconde fraction quotidienne d'irradiation. Une toxicité aiguë de grade 4 a été observée dans 17,7 % des cas et de grade 5 dans 7,6 %, alors que la toxicité tardive .

2.5.3. Volumes cibles en territoire irradié

La délimitation de tissus préalablement irradiés peut être complexe car les tissus sont remaniés, fibreux, hypoxiques et le réseau vasculaire et lymphatique est altéré pouvant modifier les sites d'extension ganglionnaire. La fusion d'image avec les données issues d'une tomographie par émission de positons (TEP)- scanographie et d'une IRM peut être utile pour faire la part entre des phénomènes inflammatoires chroniques induisant des prises de contraste aspécifique et des modifications de texture tissulaire d'interprétation difficile lors de la délimitation des volumes cibles chez ces patients [65].

La fusion de la scanographie dosimétrique, de la TEP et de l'IRM permet d'améliorer la définition du volume tumoral macroscopique.

Une étude publiée par Guido et al. a montré que, comparativement à la délimitation sur scanographie de dosimétrie seule, la délimitation après fusion d'une TEP-scanographie permettrait de réduire le volume tumoral macroscopique [66]. La fusion avec l'IRM peut également aboutir à une réduction du volume tumoral macroscopique délimité [67]. Cette amélioration de la précision de délimitation par la fusion d'image pourrait ainsi permettre de réduire le volume de réirradiation à haute dose, élément déterminant en situation de réirradiation, où le risque de toxicité est majoré [68] . Cependant, il n'existe pas d'étude spécifiquement appliquée au contexte de la réirradiation, contexte dans lequel la présence de maladie microscopique autour du volume tumoral macroscopique est actuellement évaluée empiriquement à 1 ou 2 cm de façon centrifuge et limitée par les barrières anatomiques.

3-2-3-1 Volumes cibles en territoire irradié après chirurgie d'exérèse de la récurrence

Chez le patient opérable, le volume cible anatomoclinique, des rechutes isolées de la tête et du cou est déterminé en fonction des données histopathologiques de la chirurgie de rattrapage. Le volume de réirradiation est généralement limité aux zones à haut risque telles que définies par une résection incomplète, ou aux aires ganglionnaires à haut risque de maladie microscopique (plusieurs ganglions envahis, dissémination extracapsulaires et marges positives) et/ou la présence d'engainements périnerveux ou d'emboles vasculaires et/ou lymphatiques. Cette démarche repose essentiellement sur un essai prospectif randomisé de réirradiation de la sphère ORL après chirurgie de rattrapage mené entre 1999 et 2005 par le Groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou (Géttec) et le Groupe d'oncologie radiothérapie

tête et cou (Gortec) [58]. Soixante-cinq patients ont été réirradiés en concomitance avec un traitement par hydroxyurée et 5-fluoro-uracile selon le schéma de Vokes, alors que le groupe de référence était opéré sans traitement adjuvant [69].

Les consignes de délimitation étaient de restreindre les volumes cibles au lit tumoral, tel que déterminé par le chirurgien et l'oncologue radiothérapeute, sans irradiation ganglionnaire au-delà de la première aire ganglionnaire adjacente. Ainsi, la totalité du cou n'était pas systématiquement réirradiée. La marge autour du lit tumoral était d'un minimum de 1 cm et pouvait être augmentée jusqu'à 2 cm en cas de tumeur profondément infiltrante et/ou de rechute ganglionnaire. Une marge plus restreinte n'était conseillée qu'en cas de réirradiation proche de la moelle épinière [58]

3-2-3-2 Volumes cibles en territoire irradié avec tumeur en place

Chez le patient inopérable, le volume cible anatomoclinique correspondant à la récurrence doit incorporer le volume tumoral macroscopique avec une marge appropriée (1 à 2 cm). Cette marge autour du volume tumoral macroscopique est parfois réduite, notamment lors d'une réirradiation stéréotaxique. L'essai français multicentrique de réirradiation stéréotaxique exclusive associée à une thérapie ciblée par cétuximab dans le cadre de rechute de néoplasie ORL en territoire irradié non opérable publié par Lartigau et al. en 2013 proposait une extension de 5 mm autour du volume tumoral macroscopique pour constituer le volume cible anatomoclinique [70]. Les aires non envahies n'étaient pas réirradiées prophylactiquement en raison des risques de toxicité tardive accrus [71,65]. Popovtzer et al. ont évalué le site de récurrence locorégionale après réirradiation exclusive conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité à partir de 2002 chez 66 patients atteints d'une récurrence carcinologique ou d'un second cancer en situation de nonopérabilité [71]. La cible thérapeutique correspondait au volume cible macroscopique de récurrence avec une marge de 0,5 cm et il n'y avait pas de traitement prophylactique des aires ganglionnaires ou de la maladie microscopique à proximité du volume tumoral macroscopique. La dose médiane de radiothérapie était de 68 Gy, traitement soit classique, soit en fractionnement accéléré. Soixante-dix-sept pour cents des patients ont été atteints d'une nouvelle récurrence, pour 96 % d'entre eux, cela se situait dans le volume couvrant 95 % du volume cible prévisionnel, et pour 4 % à distance de l'isodose 95 %. La dose délivrée n'était pas corrélée avec la survenue de récurrence. Ce travail rétrospectif a donné une piste de réflexion sur la radiorésistance au sein du volume macroscopique et la maladie microscopique

très limitée autour du volume macroscopique et sur les aires ganglionnaires de drainage, alors que leur inclusion dans le volume de radiothérapie initiale est un principe très largement admis.

2.5.4. Dose et fractionnement

3-2-4-1 En Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et RCMI :

La dose de ré-irradiation est pronostique de la survie globale, de la survie sans progression et du contrôle locorégional [72]. Les seuils de doses les plus souvent retrouvés pour les traitements avec fractionnements standard ou bifractionnement sont 50 Gy [25,73] et 60 Gy [27,37]. Riaz et al. ont ainsi retrouvé en analyse multifactorielle un HR respectivement pour le contrôle locorégional et la survie globale de 0,57 ($p = 0,006$) et 0,65 ($p = 0,01$) en faveur d'une dose de ré-irradiation de plus de 50 Gy [15]. Han et al. ont même montré, sur leur série de 239 patients ré-irradiés avec modulation d'intensité pour une récurrence d'un cancer du cavum, qu'une dose de plus de 70 Gy permettait un taux de survie globale à 5 ans de 58,9 %, par comparaison à 35,9 % si la dose était inférieure à 70 Gy ($p = 0,011$) [74]. Pour les cancers du cavum, Li et al. ont montré, dans une étude prospective randomisée d'escalade de dose incluant 36 patients, qu'une dose de 78 Gy était également pronostique de la survie sans récurrence comparativement à des doses de 70 Gy et 74 Gy (72 % à trois ans, contre 28 % et 37 %, $p = 0,047$), néanmoins sans impact sur la survie globale [75].

En ce qui concerne la toxicité liée au traitement, Hoebbers et al. ont montré qu'une dose de ré-irradiation plus élevée était associée à une plus forte incidence de toxicité de grade 3 ou plus (HR : 1,11 ; $p = 0,036$) [39].

Pour le fractionnement, Salama et al., dans leur méta-analyse, ont retrouvé une tendance non statistiquement significative à des meilleures probabilités de survie globale, survie sans récurrence et contrôle locorégional chez les patients pris en charge par chimioradiothérapie sans chirurgie première selon un schéma bifractionné, par rapport aux patients ayant eu un traitement normofractionné [53]. Les résultats de Han et al. ont suggéré également que pour les récurrences de cancer du cavum, une dose par fraction supérieure à 2,3 Gy améliorerait la probabilité de survie globale à 5 ans (50,0 % contre 38,2 % ; $p = 0,011$) [76].

3-2-4-1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

Pour les ré-irradiations en conditions stéréotaxiques, Heron et al., dans une étude prospective de phase I–II incluant 25 patients traités par cinq fractions d’irradiation stéréotaxique de dose totale croissante de 25 à 44 Gy, n’ont pas montré de relation entre la dose administrée et la survie globale ou la survie sans progression [77]. En revanche, Rwigema et al. ont retrouvé, dans leur série rétrospective de 85 patients traités avec différents fractionnements de radiothérapie stéréotaxique, un taux de contrôle local à six mois plus important si la dose totale dépassait 35 Gy (71 % contre 59 % ; $p = 0,014$), cette différence était plus marquée pour les tumeurs de plus de 25 cm³[36].

Chua et al., dans une série de 125 patients ré-irradiés en conditions stéréotaxiques pour une récurrence d’un cancer du cavum, ont montré qu’un traitement fractionné permettait un meilleur taux de contrôle local que la radio chirurgie non fractionnée (83 % à trois ans contre 51 % ; $p = 0,003$), sans pour autant améliorer ce lui de survie globale. Il y avait également une tendance à plus d’effets secondaires tardifs de grade 3 ou plus chez les patients traités en une seule séance [32].

Enfin, une analyse groupée menée par le groupe de travail HyTEC (Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic) de l’American Association of Physicists in Medicine a analysé 300 cas dans huit publications; d’après leur modélisation des données, 35 à 45 Gy (en cinq fractions) étaient associés à une plus grande probabilité de contrôle de la tumeur et à une survie globale par rapport à des doses <30 Gy [89].

3-2-5 Techniques d’irradiations :

A ce jour, aucune étude randomisée n’a comparé les différents schémas de

réirradiation pouvant être proposés. Plusieurs questions restent ouvertes comme le meilleur régime de radiothérapie (split-course contre radiothérapie continue ; normofractionnement contre hyperfractionnement contre hypofractionnement stéréotaxique) ou la valeur ajoutée d’un éventuel traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée, etc.) concomitant et lequel proposer

La pratique de la réirradiation a grandement évolué ces cinq dernières années et ce probablement en rapport avec l’optimisation des techniques d’irradiation.

3-2-5-1 :Réirradiation à l’aire de la 2D :

Illustrant les résultats acquis avec des techniques bidimensionnelles ou conformationnelles tridimensionnelles, Dawson et al. ont rapporté une série de 40 patients traités entre 1983 et 1999, dont 14 avaient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. La dose médiane était de 60 Gy pour une dose médiane cumulée de 121 Gy. Bien qu'un gain de survie ait été mis en évidence avec une durée médiane de 12,5 mois après la ré-irradiation, une lourde toxicité était à déplorer avec plus de 17 % de décès liés au traitement[20].

3-2-5-2. Réirradiation avec modulation d'intensité

Les premières expériences pilotes de réirradiation ORL avec modulation d'intensité remontent à la fin des années 1990 [78]. La réirradiation ORL par cette technique est désormais admise du fait de sa meilleure conformation qui permet de limiter les fortes doses et les doses intermédiaires, finalement jugées plus problématiques que les faibles doses en termes de toxicité sévère à moyen terme(2 ans) [6,79].

Les schémas sont de type normofractionné (1,8 à 2 Gy par fraction) avec un étalement sur plusieurs semaines (5 à 7 semaines). Les taux de contrôles locaux obtenus dans les volumes cibles varient entre 46 et 65 % à 2 ans, supérieurs à ceux historiquement obtenus avant la modulation d'intensité.

Dans l'étude multicentrique de Ward et al., 412 patients ont été réirradiés avec une modulation d'intensité à une dose médiane de 60 Gy 2,4 ans en chimiothérapie concomitante[6].

Les facteurs de risques associés à la survie globale ont été analysés afin de définir plusieurs classes pronostiques (recursive partitioning analysis [RPA]). La classe I comprenait les patients avec un intervalle libre entre la première irradiation et la réirradiation de plus de 2 ans et atteint d'une tumeur réséquée quelle que soit la marge, avec une probabilité de survie globale de 61,9 % à 2 ans. La classe II comprenait les patients avec un intervalle libre entre la première irradiation et la réirradiation de plus de 2 ans et une tumeur non réséquée ou les patients avec un intervalle libre de moins de 2 ans sans dépendance à dépendance à une alimentation entérale ni de dépendance à une trachéostomie. Les patients de la classe II avaient une probabilité de survie globale à 2 ans de 40,0 %. La classe III comprenait les patients ne correspondant pas aux classes précédentes, ceux ayant moins de 2 ans d'intervalle libre avec un dysfonctionnement d'organe(dépendant d'une alimentation entérale ou d'une

trachéostomie). Ces patients avaient une probabilité de survie globale moindre à 2 ans de 16,8 % [6]. Les patients de la classe III ne semblent donc pas être les plus appropriés pour une réirradiation, qu'ils aient bénéficié ou non d'une chirurgie.

Dans l'étude rétrospective mono-centrique de Takiar et al., le taux de survie globale était de 51 % à 2 ans chez 227 patients réirradiés avec modulation d'intensité entre 1999 et 2014 [68]. Ces deux larges séries semblent suggérer une amélioration de la probabilité de survie au cours du temps, possiblement en partie en rapport avec la technique d'irradiation.

L'impact sur la toxicité de la réirradiation avec modulation d'intensité semble également être favorable par rapport à des séries historiques de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, avec 19 % de cas de toxicité aiguë et 13 % de toxicité tardive à 2 ans de grade 3. Il apparaît cependant qu'une augmentation des doses de réirradiation par la modulation d'intensité conduit à une augmentation de la toxicité. Lors d'un essai d'intensification des doses de réirradiation à 70 Gy, Duprez et al. ont obtenu respectivement à 2 et 5 ans de suivi 27 % et 66 % de cas de toxicité de grade 3 ou plus [80]. Il persiste par ailleurs un taux de décès iatrogéniques de l'ordre de 2 % à travers les études, y compris avec la RCMI [81,6].

Ces données peuvent être comparées aux 3 % à 11 % de décès iatrogéniques rapportés avant l'utilisation de la RCMI pour une réirradiation, soit une importante diminution de mortalité iatrogénique grâce à la technique de modulation d'intensité. Cependant, la mortalité radio-induite rapportée pourrait être sous-estimée car la plupart des études ont un recul de l'ordre de 2 ans, ce qui peut être trop court pour ce qui concerne le risque de survenue de rupture carotidienne radio-induite, y compris après RCMI.

La réirradiation dans les cancers tête et cou

Étude	Nombre de patients	Chimiothérapie concomitante	RCMI	Dose prescrite	Fractionnement	Contrôle locorégional ou survie sans progression	Survie globale médiane	Survie	Suivi médian (mois)	Toxicité aiguë	Toxicité tardive
Tortochian et al. (2011) [42]	57	Randomisé : méthotrexate seul (47 %) contre hydroxyurée + 5-fluorouracile concomitant (53 %)	Non	60 Gy	2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, 1 semaine sur 2	Contrôle locorégional ou survie sans progression	Chimiothérapie seule : 7,6 mois Chimioradiothérapie concomitante : 6 mois	Chimioradiothérapie concomitante : 6 mois (50 %); 9 mois (30 %); 1 an (23 %) Chimiothérapie seule : 6 mois (59 %); 9 mois (48 %); 1 an (22 %)	20	Grade 5 (50 %); grade 3-4 (36,7 %); mucite, pharynx, larynx, sinusite, hémme) Chimiothérapie : grade 3-4 (18,5 %)	Grade 3-4 (36,7 %); mucite, pharynx, larynx, sinusite, hémme) Chimiothérapie : grade 3-4 (18,5 %)
Chen et al. (2011) [47]	21	0 %	RCMI	60 Gy (médiane)		Contrôle locorégional 1 an (81 %); 2 ans (77 %)		1 an (65 %); 2 ans (40 %)	20	Grade 3-4 (57 %); dermite : 62 %; dysphagie : 22 %; mucite : 11 %; otite (otomoyxite) Pas de grade 5	Grade 3 (10,4 %); grade 4 (3 %)
Spencer et al. (2008) [48]	70	5-fluorouracile + hydroxyurée (100 %)	Non	60 Gy	1,5 Gy par fraction, 2 fractions par jour, 5 jours par semaine, une semaine sur 2	1,5 Gy par fraction, 2 fractions par jour, 5 jours par semaine, une semaine sur 2	8,5 mois	1 an (40,5 %); 2 ans (15,2 %); 5 ans (3,8 %)		Grade 3 (5,7 %); grade 4 (21,4 %); grade 5 (8,6 %)	Grade 3 (10,4 %); grade 4 (3 %)
Langer et al. (2007) [49]	80	Cisplatine + paclitaxel (100 %)	RCMI	60 Gy	2 Gy par fraction, 1 fraction par jour, 5 jours par semaine	Survie sans progression 1 an (35 %); 2 ans (15,8 %)	12,1 mois	1 an (50,2 %); 2 ans (25,9 %)	23,0	Grade 5 (5 %); neutropénie, déshydratation, pneumonie, AVC, grade 3-4 (72,7 %); hématologique, dermite, digestif, mucite, infection)	Grade 3 (3,6 %); hémorragie, nécrose des tissus mous); grade 3-4 (33,8 %); dermite, mucite, dysphagie, sinusite, hémme, ostéoradionécrose)
Larsen et al. (2006) [50]	34	0 %	Non	60-66 Gy (médiane)	2 Gy par fraction, 1 fraction par jour, 5 jours par semaine	Contrôle locorégional 2 ans (27 %)	13,2 mois		32	Grade 3-4 (26 %); dysphagie : 9 %; mucite : dermite : 6 %)	Grade 3 (10,4 %); grade 4 (3 %)
Kramer et al. (2005) [51]	38	Cisplatine + paclitaxel (100 %)	Non	60 Gy	1,5 Gy par fraction, 2 fractions par jour, 5 jours par semaine, une semaine sur 2	Survie sans progression 1 an : 33 %; médiane : 7,3 mois	12,4 mois	1 an (50 %); 2 ans (35 %)	30	Grade 3-4 (18 %); neutropénie : 8 %; nausées : 5 %; mucite : 13 %; infection)	Grade 3 (2,5 %); nécrose du lobe temporal)
Hiet et al. (2005) [52]	27	Doxitaxel + cisplatine alterné avec radiothérapie (100 %)	Non	40 Gy	2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, une fraction par jour à semaine 2 et 3 du 1 ^{er} et 2 ^e cycle de chimiothérapie (J1-21)	Contrôle locorégional 3 ans (31 %) Survie sans progression 3 ans (24 %); médiane : 8 mois	10 mois	1 an (37 %); 3 ans (18 %)	42	Grade 5 : (7,4 %); hémorragie et hémorragie) Grade 3-4 (50 %); hématologique) (22 %); diarrhées : 11 %; mucite : 4 %; colite)	Grade 3 (4 %); dermite : 14 %; hémorragie)
Nagar et al. (2004) [53]	20	Cisplatine (100 %)	Non	34 Gy (médiane)	1,8-2,2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, une fraction par jour	Survie sans maladie 1 an : (19 %); médiane : 6 mois	9 mois	1 an (41 %); 2 ans (12 %)	30	Grade 3 (10 %); mucite : 7 %; dermite : 3 %; hématologique)	Grade 3 (4 %); dermite : 14 %; hémorragie)
Spencer et al. (2003) [54]	52	5-fluorouracile + hydroxyurée (100 %)	Non	50 à 60 Gy	2 Gy par fraction, une fraction par jour, 5 fractions par semaine pendant 2 ou 3 semaines puis 1,5 Gy par fraction, deux fractions par jour, 5 jours par semaine	Survie sans progression médiane : 5 mois	9,4 mois	1 an (39 %); 2 ans (15 %)	60	Grade 3-4 (11 %); dermite : 27 %; mucite : 17,7 %; hématologique)	Grade 3 (9,4 %); sinusite, thrombose jugulaire, AVC)
Schaefer et al. (2000) [55]	32	5-fluorouracile + hydroxyurée (100 %)	Non	Dose cumulative 110 Gy soit en ré-irradiation une médiane de 50 Gy	2 Gy par fraction, une fraction par jour, 5 jours par semaine, une semaine sur 2	Survie sans progression médiane : 5 mois	9 mois	1 an (39 %)		Grade 5 (3,1 %); fatigue) Grade 3-4 (9,4 %); hématologique); G25 %; mucite (G25 %); dermite (G25 %); Grade 5 (8,6 %); hémorragie, neutropénie, pneumonie)	Grade 3 (9,4 %); sinusite, thrombose jugulaire, AVC)
Spencer et al. (1999) [56]	35	5-fluorouracile + hydroxyurée (100 %)	Non	Groupe 1 : 40 Gy, groupe 2 : 48 Gy, groupe 3 : 60 Gy	Groupe 1 : 2 Gy par fraction et par jour Groupe 2 : 1,2 Gy par fraction, deux fractions par jour Groupe 3 : 1,2 Gy par fraction, deux fractions par jour 5 jours par semaine, une semaine sur deux	Survie sans progression médiane : 5 mois	10,5 mois	1 an (45 %); 2 ans (20 %)		Grade 3-4 (31 %); mucite : 26 %; neutropénie : 1 %; diarrhée)	Grade 3 (9,4 %); sinusite, thrombose jugulaire, AVC)

Tableau 2 : Résultats des réirradiations externes exclusives de récurrences cancers des voies aérodigestives supérieures par technique conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité.

Tableau 1 (Suite)

Étude	Nombre de patients	Chimiothérapie concomitante	ECMI	Dose prescrite	Fractionnement	Contrôle locorégional ou survie sans progression	Survie globale médiane	Survie	Suivi médian (mois)	Toxicité aiguë	Toxicité tardive
de Crevoisier et al. (1988) [57]	100	5-fluoro-uracile + hydrocortisone (63 %) Minomycine + 5-fluoro-uracile + cisplatine (21 %)	Non	60 Gy	1,8–2,2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, une fraction par jour ou 1,5 Gy par fraction, deux fractions par jour, 5 jours par semaine	Survie sans progression	10 mois	2 ans (21 %) ; 5 ans (9 %)	70	Grade 3–4 (46 % : mucite) (2,4 % : neutropénie)	Grade 5 (3 % : hémorragie)
Haral et al. (1996) [25]	45	5-fluoro-uracile + hydrocortisone + cisplatine (100 %)	Non	50 Gy (9–75,2)	1,8–2,2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, une fraction par jour ou 1,5 Gy par fraction, deux fractions par jour, 5 jours par semaine	Survie sans progression 2 ans (18 %) ; 5 ans (13,5 %) ; Contrôle locorégional 2 ans (26 %) ; 5 ans (29 %)	8,5 mois	2 ans (22 %) ; 3 ans (17,5 %) ; 5 ans (14,6 %)	46		Grade 5 (11 % : hémorragie, sepsis, infarctus cérébrale, dyspnée)
Gandhi et al. (1993) [10]	34	5-fluoro-uracile + hydrocortisone (100 %)	Non	40–60 Gy	2 Gy par fraction, 1 fraction par jour, 5 jours par semaine, une semaine sur 2	Survie sans maladie médiane : 7,5 mois	11 mois		20	Grade 3–4 (30 % : muque) (9 % : dermatite)	
Vokes et al. (1989) [30]	15	5-fluoro-uracile + hydrocortisone (100 %)	Non		1,8–2,2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, une fraction par jour	Survie sans maladie médiane : 7,5 mois					

IR : hazard rate ; ECMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; AVC : accident vasculaire cérébral.

Suite Tableau 2 : Résultats des ré-irradiations externes exclusives de récurrences cancers des voies aérodigestives supérieures par technique conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité.

3-2-5-3. Réirradiation stéréotaxique

Dans certaines situations et selon l'habitude ou l'accès aux techniques des institutions de soins, les irradiations optimisées peuvent également être réalisées en conditions stéréotaxiques sur accélérateur linéaire adapté à la stéréotaxie ou sur accélérateur dédié [82,83].

La radiothérapie stéréotaxique est usuellement employée pour le traitement de petits volumes extra-laryngés, avec un étalement court (une à deux semaines), ce qui peut constituer un avantage en termes de qualité de vie par la diminution du nombre de déplacements chez des patients à l'espérance de vie limitée.

Deux études de phase II non randomisées ont rapporté les résultats d'une radiothérapie stéréotaxique avec cetuximab concomitant dans le cadre de récurrence ou de second cancer en territoire irradié, non opérables.

La première étude de Lartigau et al. [70] a inclus 56 patients traités avec une dose de 36 Gy en six fractions sur deux semaines par Cyberknife™. Le taux de réponse tumorale à 3 mois était de 58% et la survie globale à 1 an de 48%.

En termes de toxicité aiguë, il était retrouvé une mucite de grade ≥ 3 chez 4/56 patients et une dysphagie de grade ≥ 3 chez 3/56 patients. Il a été rapporté un décès iatrogénique par hémorragie/dénutrition.

La deuxième étude de phase 2 publiée par Vargo et al. [84] a inclus 48 patients traités par une dose de 40-44 Gy en cinq fractions sur 1-2 semaines avec différents types d'accélérateurs (CyberknifeTM, TrilogyTM ou TruebeamTM). Le taux de survie sans progression à 1 an était de 33% et celui de survie globale de 40%. Trois patients sur 48 ont souffert d'au moins un type de toxicité aiguë de grade 3. Trois patients sur 48 patients ont souffert d'une toxicité tardive de grade 3 (une dysphagie et deux fistules aérodigestives) et 1/48 patient d'une rupture carotidienne de grade 4.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de résultats carcinologiques, de toxicité ou de faisabilité entre les différents types d'accélérateurs. La même équipe a rapporté de façon rétrospective ses résultats d'une cohorte de 291 patients réirradiés en conditions stéréotaxiques [85]. Ils ont montré que les patients traités pour une récurrence isolée ganglionnaire avaient le taux de toxicité le plus faible, alors que ceux avec une récurrence laryngée ou hypopharyngée avaient un risque de 50% de toxicité de grade ≥ 3 , significativement plus élevé que pour les autres sites

(6 à 20%). Dans cette étude, une radiothérapie stéréotaxique de plus de 44Gy était associée indépendamment à une toxicité aiguë et tardive plus élevée alors qu'il n'était retrouvé aucune différence en fonction du type de machine (CyberknifeTM, TrilogyTM ou TruebeamTM). La même équipe avait déjà rapporté une incidence plus élevée de toxicité aiguë (mais pas tardive) si le volume tumoral était de plus de 25 cm³ [86].

Les auteurs décrivaient que dans leur expérience, ils favorisaient initialement (à partir de 2002) les traitements par CyberknifeTM, puis avec les avancées concernant l'imagerie embarquée de type tomographie conique et les techniques de traitement ils ont effectué une transition vers des traitements quasi exclusivement par accélérateurs linéaires avec l'arthérapie volumétrique modulée (VMAT) [85].

Concernant la radiothérapie postopératoire, une étude par Vargo et al.[87] a inclus résultats 28 patients atteints de cancer avec marge R1 ou effraction extra-capsulaire traité à la dose de 40 Gy en cinq fractions. Il n'a pas été observé de toxicité aiguë de grade ≥ 3 . En termes

de toxicité tardive, il a été rapporté chez 8% des patients avec une toxicité de grade ≥ 3 , dont une infection de grade 4 et une hémorragie artérielle de grade 4 (médiane de suivi de 14 mois).

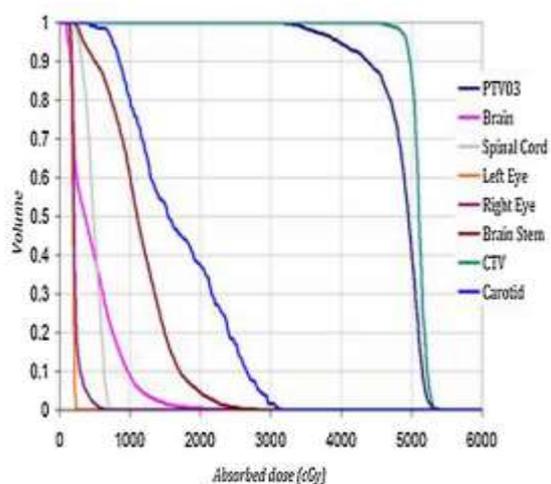
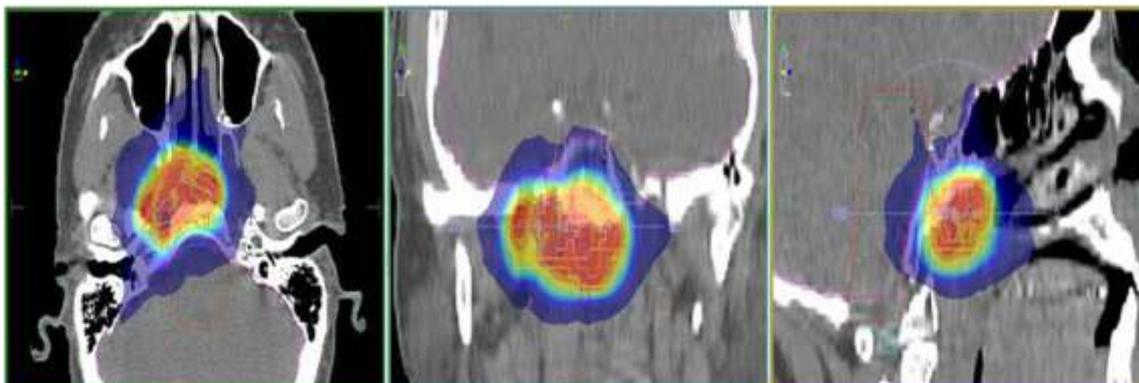


Figure 3. Illustrative case for stereotactic body radiotherapy treatment planning. A high conformity of the dose distribution to target volume, sparing healthy tissues, is shown in axial, coronal and sagittal projections. Dose-volume histograms (DVH) are shown.

La réirradiation dans les cancers tête et cou

Étude	Nombre de patients	Chimiothérapie concomitante	Dose prescrite	Fractionnement	Contrôle locorégional ou survie sans progression (durée (%))	Survie globale médiane (mois)	Survie	Suivi médian (mois)	Toxicité aiguë	Toxicité tardive
Vargo et al. (2015) [58]	48	Cétuximab (100 %)	40-44 Gy	5 fractions	Contrôle locorégional 1 an (37 %) ; survie sans progression 1 an (33 %)	10	1 an (40 %)	18	Grade 3 (6 %) ; Pas de grade 4 ou 5	
Cvek et al. (2015) [33]	40	0 %	48 Gy	16 fractions, 2 fractions par jour	Contrôle locorégional 1 an (40 %)		1 an (33 %) ; 2 ans (29 %)		Grade 3 (37 %) ; Grade 3 (10 %) : ostéoradionécrose ; Pas de grade 4-5	
Larigau et al. (2013) [34]	60	Cétuximab (100 %)	36 Gy	6 fractions, 3 fractions par semaine	Survie sans progression médiane : 7,1 mois	11,8	1 an (47,5 %)	11,4	Grade 3 (9 %) ; dermite : 7,1 % ; mucite : 5,4 % ; dysphagie : 3,6 % ; nérostomie	
Vargo et al. (2012) [60]	150	Cétuximab (47 %)	40-50 Gy	5 fractions			Mauvais indice de qualité de vie : 6 mois (45 %) ; 1 an (23 %) ; Bon indice de qualité de vie : 6 mois (70 %) ; 1 an (48 %) ; 6 mois (76 %) ; 1 an (59 %)	6		
Vargo et al. (2011) [61]	34	Cétuximab (15 %)	40 Gy	5 fractions	Contrôle locorégional 6 mois (77 %) ; 1 an (59 %)	11		10	Grade 3 (12 %) : nérostomie, mucite, dysgueusie, dermite, douleur ; Pas de grade 4-5	Grade 3 (6 %) : douleurs, ostéoradionécrose ; Pas de grade 4-5
Comet et al. (2011) [62]	40	Cétuximab (37,5 %), Cisplatine (2,5 %)	36 Gy	6 fractions, 3 fractions par semaine	Survie sans progression médiane : 8,8 mois	13,6	1 an (58 %) ; 2 ans (24 %)	25,6	Grade 3 (10,3 %) : mucite, dysphagie, fibrose ; Pas de grade 4-5	
Gengiz et al. (2011) [63]	46	0 %	30 Gy	5 fractions	Survie sans progression médiane : 10,5 mois ; Survie sans progression 1 an (41 %)	11,03	1 an (47 %)	7	Grade 3 (4,4 %) : mucite, dermite ; Pas de grade 4-5	Grade 3-4 (13,3 %) : nécrose des tissus mous, ostéoradionécrose, dysphagie ; Grade 5 (15,6 %) : hémorragie carotidienne ; Pas de grade 3-5
Rwigyema et al. (2010) [64]	85	0 %	35 Gy (médiane)		Contrôle locorégional 1 an (51,2 %) ; 2 ans (30,7 %) ; Survie sans progression médiane 5,54 mois	11,5	1 an (48,5 %) ; 2 ans (16,1 %)	17,6	Grade 3 (4,7 %) : nérostomie, douleur, dysgueusie ; Pas de grade 4-5	
Siddiqui et al. (2008) [65]	44	0 %	14-16-18 Gy si une fraction ; 36 ou 48 Gy si fractionnée	6 fractions si 36 Gy et 8 fractions si 48 Gy, 3 fractions par semaine	Contrôle locorégional 1 an (60,6 %) ; 2 ans (40,4 %) (pour les 21 récurrences) ; 21 récurrences	6,7 (pour les 21 récurrences)	1 an (38,1 %) ; 2 ans (14,3 %) (pour les 21 récurrences)	36		Grade 3 (6,8 %) : cataracte, dysphagie, douleurs ; Grade 4 (9,1 %) : dysphagie, fistule, ostéoradionécrose ; Grade 5 (n=1) : nécrose base crâne
Rob et al. (2009) [66]	36	Adjuvante : 5-fluorouracile + cisplatine, paclitaxel + cisplatine, cisplatine (17,7 %)	30 Gy (médiane)	3 à 5 fractions	Contrôle locorégional 1 an (61 %) ; 2 ans (52,2 %)	16,2	1 an (52,1 %) ; 2 ans (30,9 %)	17,3		

HR : hazard ratio ; RCMi : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Tableau 3 : Résultats des ré-irradiations externes exclusives de récurrences cancers des voies aérodigestives supérieures par radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques.

Comparaison entre réirradiation stéréotaxique (SBRT) et RCMi fractionnée

Récemment, Vargo et al. [90] ont publié une étude rétrospective multi-institutionnelle comparant l'utilisation de la RCMF fractionnée et la radiothérapie stéréotaxique pour les réirradiations des récurrences ou des seconds primitifs non opérables, avec une analyse des données utilisant les classes RPA II et III de Ward et al. [6] précédemment décrites (les cancers de classe I étant des patients opérés). Quatre-cent quatorze patients étaient inclus, 217 pris en charge par RCMF fractionnée (de dose totale médiane de 60Gy) et 197 radiothérapie stéréotaxique (de dose totale médiane de 40Gy en cinq fractions). Pour les patients de la classe III RPA (n=61), aucune différence de survie globale ni de contrôle locorégional n'était mise en évidence entre RCMF fractionnée et radiothérapie stéréotaxique. Parmi l'ensemble des patients de la classe II RPA (n=353), la probabilité de survie globale était significativement meilleure avec la RCMF qu'avec la radiothérapie stéréotaxique (à 2 ans, 39,1% contre 18,6% ; p < 0,001).

En ne gardant que les patients de la classe II RPA traités avec une dose de radiothérapie stéréotaxique ≥ 35 Gy pour des petits volumes de réirradiation de ≤ 25 cm³ ou de stade T1-T2 (n=142), aucune différence significative de survie globale n'était alors mise en évidence. Concernant la toxicité, pour les 414 patients rapportés, la toxicité aiguë de grade ≥ 4 était significativement plus fréquente après RCMF fractionnée qu'après radiothérapie stéréotaxique (5,1% contre 0,5%, p < 0,01) sans qu'il soit retrouvé de différence en termes de toxicité tardive.

Les auteurs concluaient que les deux approches de réirradiations (RCMF fractionnée ou radiothérapie stéréotaxique) avaient des profils de toxicité acceptable, inférieurs par rapport aux cohortes historiques. La radiothérapie stéréotaxique (avec une dose de ≥ 35 Gy) leur semblait une technique potentiellement appropriée (lorsque réalisée dans des équipes entraînées) pour les réirradiations de petits volumes (≤ 25 cm³ ou stade T1-T2) et pour les patients de classe RPA III (si une réirradiation était décidée). La RCMF fractionnée, du fait d'un volume de traitement plus important, leur semblait plus appropriée pour des réirradiations de plus grand volume, à plus haut risque d'extension microscopique, au prix d'une toxicité plus importante.

3-2-5-4. Réirradiation par Curiethérapie :

La curiethérapie vise à fournir des doses élevées à la tumeur, avec une chute très forte de la dose, ce qui peut minimiser les dommages aux structures neurovasculaires périphériques et à la peau sus-jacente.

Seule ou en association à une radiothérapie externe, elle a donné des taux de contrôle locorégionaux à cinq ans allant jusqu'à 50 à 70 % et une survie globale à cinq ans de 11 à 30 % [91,92,93]. Les sites qui se prêtent à cette approche comprennent la cavité buccale, l'oropharynx et le cavum.

Il s'agit de la technique permettant la meilleure corrélation dose-volume avec une épargne optimale des organes à risque.

Plusieurs études récentes sur le traitement par curiethérapie à haut débit de dose sont résumées dans le tableau 4. Sur la base de ces études, l'utilisation d'une curiethérapie HDR seule ou en combinaison avec la chirurgie de débulking et la curiethérapie HDR périopératoire était faisable dans le traitement des patients atteints de cancer tête et cou en récurrence. Le contrôle local à 1 et 2 ans étaient de 55 à 77 % et de 63 à 67 %, le taux de SG à 1 et 2 ans étaient de 63 à 77 % et de 47 à 67 %, et la SG médiane était de 8,5 à 33,4 mois.

La Curieithérapie peut être aussi délivrée à bas débit de dose par Implantation permanente de graines d'iode¹²⁵ dans la tumeur et ou à débit pulsé qui présente les avantages radiobiologiques du bas débit de dose et les avantages techniques et de radioprotection du projecteur de source unique de haut débit de dose. De nombreuses études ont confirmé l'efficacité et la sécurité de ces modalités. Tableau 5

L'avènement de la RCMi et de la radiothérapie stéréotaxique a quelque peu fait décroître le nombre de réirradiations traitées en curiethérapie au fil du temps, mais cela reste une option validée pour des tumeurs accessibles, de petits volumes, quand elle est réalisée dans des centres avec une expertise élevée.

La réirradiation dans les cancers tête et cou

Study	Study design	No. of patients	Previous radiotherapy	Follow-up, mo	Tumor volume, median (range), cm ³	No. of fractions, median (range)	Total dose, median (range), Gy	Efficacy	Severe toxicity
David J Perry, 2010	R	34	Median time to previous irradiation: 16 mo (range, 1–337 mo); Median dose of prior irradiation: 63 Gy (range, 24–74 Gy)	23 (6–54)	NA	1	15 (10–20)	1-year LPPFS: 66%; 2-year LPPFS: 56%; 1-year OS: 73%; 2-year OS: 55%; Median OS: 24 mo	Cellulitis: 14%; Fistula or wound complications: 9%; Osteoradionecrosis: 3%; Radiation-induced trigeminal neuralgia: 3%
V Rudzianskas, 2012	R	30	Median interval to failure from prior irradiation: 12 mo (range, 3–43 mo); Median dose of prior irradiation: 66 Gy (range, 50–72 Gy)	16 (4–32)	PTV: 36 (8–107)	12, bid	30	1-year LC: 73%; 2-year LC: 67%; 1-year DFS: 60%; 2-year DFS: 53%; 1-year OS: 63%; 2-year OS: 47%	Acute toxicities: Grade 2 moderate fibrosis: 7%; Grade 3 delayed wound healing: 3%; Late toxicities: Grade 2 dysphagia: 3%; Grade 2 persistent hoarseness: 3%; Grade 4 osteonecrosis: 3%
L. Matthew Scala, 2013	R	76	Median time to previous irradiation: 24 mo (range, 3–240 mo); Median dose of prior irradiation: NA (46.8–80 Gy)	11	Median IORT field size: 5 cm x 6 cm (range: 1 cm x 2 cm to 11 cm x 17 cm)	1	12 (7.5–17.5)	1-year in-field control rate: 66%; 2-year in-field control rate: 62%; Median DFS: 12 mo; 1-year OS: 64%; 2-year OS: 42%; Median OS: 19 mo	Flaps revision: 4%; Nonfatal carotid hemorrhage: 1%; Vagal neuropathy: 1%
Susanne Wiegand, 2013	R	12	Median time to previous irradiation: 96 mo (range, 12–180 mo); Median dose of prior irradiation: NA	NA	NA	NA (2–3 Gy per fraction), bid	(20–33)	Median OS: 8.5 mo	None
Viktoras Rudzianskas, 2014	RCT	32	Median time to previous irradiation: 14.9 mo (range, 3–26.1 mo); Median dose of prior irradiation: 66 Gy (range, 50–70 Gy)	NA	PTV: 34.8 (8–107)	12, bid	30	1-year LC: 77%; 2-year LC: 63%; Median LC: 28.1 mo; 1-year OS: 74%; 2-year OS: 67%; Median OS: 33.4 mo	Severe acute toxicities: 34.4%; Severe late toxicities: 3.1%
Luca Tagliari, 2015	R	9	Median interval to failure from prior irradiation: 28 mo (range, 11–60 mo); Dose of prior irradiation > 65 Gy	21	NA	12, bid	30	Median DFS: 12 mo; Median OS: 23 mo	Grade 3 acute toxicities: 11.1%; Grade 2 late toxicities: 11.1%
John V Hegde, 2018	R	20	Median interval to failure from prior irradiation: 9.1 mo (range, 2.4–351.6 mo); Median dose of prior irradiation: NA	11.3 (3.4–65.6)	CTV: 43.7 (7.6–155.6)	8 (2–12), bid	36.5 (16.25–48)	1-year LC: 55%; 1-year regional control: 62%; 1-year LRC: 38%; 1-year DMFS: 94%; 1-year OS: 77%	Acute grade 3 toxicities: Dysphagia: 25%; Soft tissue necrosis: 5%; Grade 3 to 4 late toxicities: 33%

R retrospective analysis, RCT randomized controlled trial, mo months, NA not available, bid twice daily, IORT intraoperative radiotherapy, PTV planning target volume, CTV clinical target volume, LPPFS local progression-free survival, OS overall survival, LC local control, DFS disease-free survival, LRC locoregional control, DMFS distant metastasis-free survival

Tableau4 : Résultats réirradiation par curiethérapie HDR

Study	Study design	No. of patients	Previous radiotherapy	Follow-up, mo	Tumor volume, median (range) / Lesion size	Treatment technique	Median actuarial D90 (range), Gy	Efficacy	Toxicity	References
Yuliang Jiang, 2010	R	25	Median interval to failure from prior irradiation: NA; Median dose of prior irradiation: 70 Gy (range, 20–150 Gy)	8 (3–40)	NA	CT/ultrasound guided permanent ¹²⁵ I seed implantation	130 (90–160)	1-year LC: 48.7%; 2-year LC: 39.9%; Median local DFS: 12 mo; 1-year OS: 42.5%; 2-year OS: 28.3%; Median OS: 11 mo	None	[37]
Yuliang Jiang, 2010	R	14	Median time to previous irradiation: NA; Median dose of prior irradiation: 70 Gy (range, 50–250 Gy)	13 (3–60)	Tumor diameter < 7 cm	CT guided permanent ¹²⁵ I seed implantation	157.5 (90–218)	1-year LC: 52%; 2-year LC: 39%; 3-year LC: 39%; 5-year LC: 39%; Median LC: 18 mo; 1-year OS: 65%; 2-year OS: 39%; 3-year OS: 39%; 5-year OS: 39%; Median OS: 20 mo	Grade 1 skin reaction: 7.1%; Grade 1 mucosal reaction: 7.1%; Ulceration with tumor progression after 11 months: 7.1%	[38]
Ping Jiang, 2011	R	29	Median time to previous irradiation: NA; Median dose of prior irradiation: 70 Gy (range, 20–150 Gy)	8 (3–40)	NA	Ultrasound guided permanent ¹²⁵ I seed implantation	130 (90–160)	1-year LC: 53.1%; 2-year LC: 34.8%; 3-year LC: 17.4%; Median LC: 16 mo; 1-year OS: 54.1%; 2-year OS: 27.5%; 3-year OS: 27.5%; Median OS: 13 mo	None	[39]
Na Meng, 2012	R	17	Median time to previous irradiation: 10 mo (range, 1–80 mo); Median dose of prior irradiation: 70 Gy (range, 20–150 Gy)	10 (3–48)	Tumor diameter ≤ 5 cm	CT/ultrasound guided permanent ¹²⁵ I seed implantation	126 (90–160)	1-year LC: 66.5%; 2-year LC: 49.9%; Median LC: 16 mo; 1-year OS: 51.3%; 2-year OS: 38.5%; Median OS: 16 mo	One seed migration: 5.9%; One and two seeds loss: 11.8%; Temporary skin ulceration: 5.9%	[34]

Tableau5: Résultats réirradiation par curiethérapie LDR

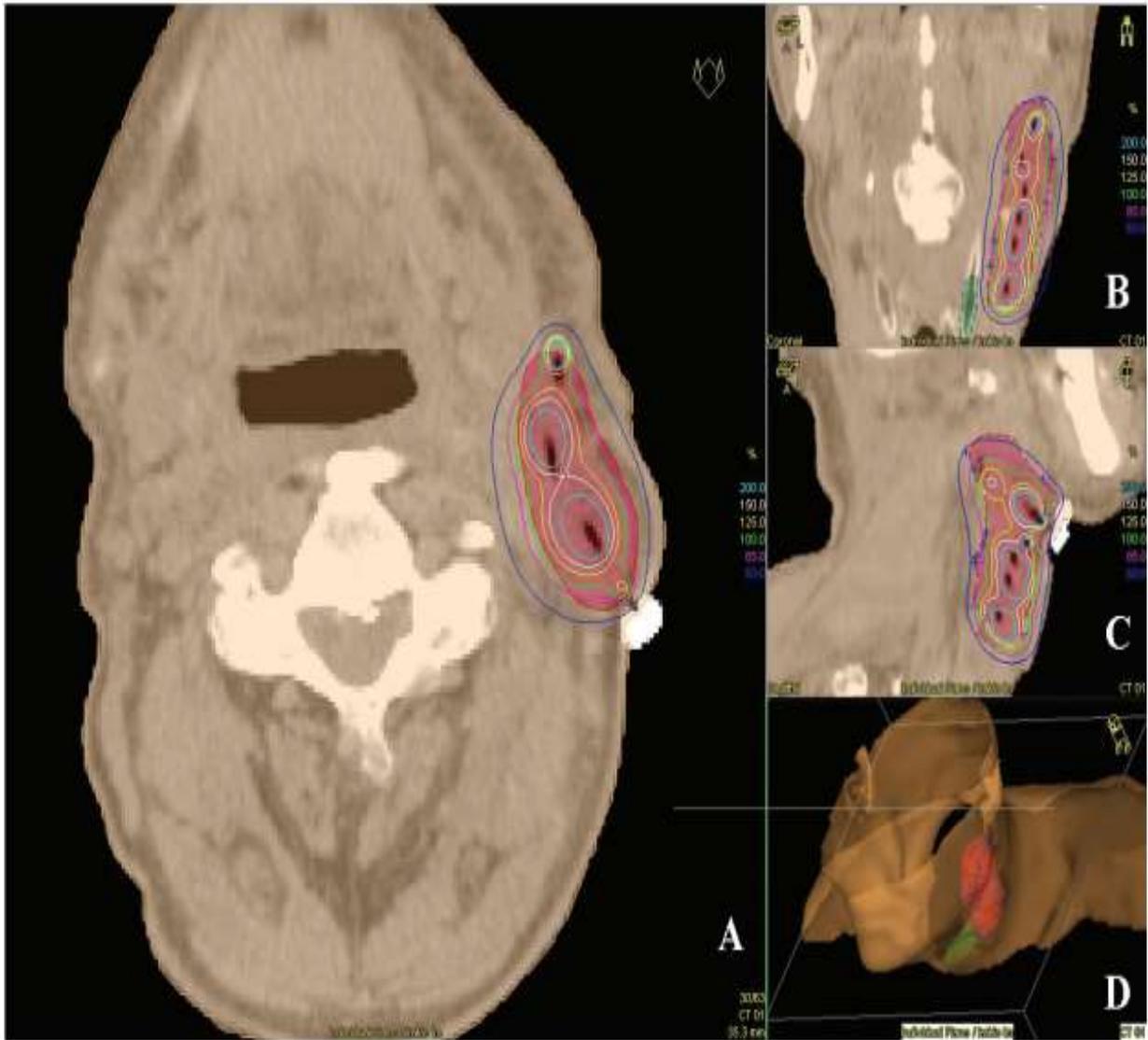


Figure 4: HDR-BRT dosimetric plan shown on axial (A), coronal (B) and sagittal (C) CT slice, 3D view of PTV (red) (D) for a patient with isolated neck recurrence of tonsil squamous cell carcinoma. PTV volume was 37.85 cm³ , V100 = 85.89%, V150 = 32.28%, V200 = 12.1%, HI = 0.62, DNR = 0.37.

En pratique le traitement des récidives en territoire irradié tient compte de la dose précédemment délivrée, de la trophicité des tissus à l'examen clinique et de l'indication (seule ou après réirradiation externe, postopératoire).

L'objectif étant curatif, il est recommandé de délivrer 60 Gy par curiethérapie de débit pulsé.

Les doses proposées pour la technique de haut débit de dose sont 30 à 40 Gy en dix fractions de 3 à 4 Gy à raison de deux fractions par jour ou après radiothérapie externe (40 Gy), 20 Gy en cinq fractions.

Dans les expériences de curiethérapie de haut débit dose périopératoire, les doses délivrées sont de 32 à 40 Gy en huit à dix fractions de 4 Gy selon le statut R0-R1 [94].

Pour la curiethérapie peropératoire en une séance unique, la dose délivrée est 7,5 à 12,5 Gy après radiothérapie externe de 45 Gy et de 10 à 20 Gy en cas de curiethérapie seule [95, 96, 97].

3-2-5-5 Réirradiation peropératoire

La radiothérapie peropératoire (IORT; avec des électrons ou une curiethérapie à haut débit de dose) combinée à une chirurgie de réduction tumorale permet de visualiser la cible et d'éviter les structures non impliquées.

Des taux de contrôle locaux sur deux ans et une survie globale de 60 et 55 % ont été rapportés [98]. Bien que les taux de contrôle locaux avec IORT soient acceptables avec une maladie complètement réséquée, des taux d'échec locaux élevés peuvent empêcher son utilisation pour la maladie résiduelle brute.

3-2-5-6 Réirradiation par protonthérapie

Une augmentation des doses délivrées dans la tumeur, ainsi qu'une diminution des doses délivrées dans les territoires déjà irradiés, sont attendues par la mise en place de réirradiation par protons des cancers de la tête et du cou.

Les propriétés singulières d'un traitement délivré par protons peuvent être expliquées par la compréhension de la délivrance de dose dans l'organisme du patient. Les protons

déposent une faible énergie dans les tissus à l'entrée du faisceau puis se produit une augmentation rapide du dépôt d'énergie jusqu'à un pic suivi d'une décroissance abrupte. Le pic de dépôt d'énergie est appelé pic de Bragg. Cette propriété pourrait être particulièrement intéressante en situation de réirradiation pour les tumeurs situées à proximité d'organes radiosensibles comme les nerfs optiques, le tissu cérébral ou la moelle cervicale. Cela permet à la fois l'épargne des tissus sains, et par voie de conséquence permet dans certains cas l'intensification de la dose dans les tissus tumoraux [99].

Dans une analyse rétrospective multicentrique de réirradiation par protons de cancers de la tête et du cou, parmi 92 patients consécutifs (56,5 % atteints de carcinome épidermoïde) réirradiés entre 2011 et 2014, 39 % ont eu une chirurgie de rattrapage avant une réirradiation et 47,8 % une chimiothérapie concomitante [99]. La dose médiane de réirradiation était de 60,6 Gy RBE (dose relative radiobiologique efficace). Avec un suivi médian de 13,3 mois, la probabilité de rechute locorégionale à 12 mois était de 25,1 %, celle de survie sans métastase de 84,0 % et celle de survie globale de 65,2 %. Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-populations atteintes d'un carcinome épidermoïde et celles d'un non épidermoïde. Moins de 10 % des patients ont souffert de toxicité aiguë de grade 3 ou plus. La toxicité tardive de grade 3 a concerné 8,5 % des patients et deux patients sont décédés d'une hémorragie imputable au traitement.

Bien qu'un suivi plus long soit nécessaire pour confirmer ces résultats, la toxicité rapportée semble acceptable et inférieure à celle usuellement retrouvée avec des techniques de photonothérapie .

Par ailleurs, l'intérêt d'une délivrance active de la dose de protons peut être envisagé. Comparée à une délivrance passive (single or double passive scattering), une délivrance active (protonthérapie avec modulation d'intensité avec pencil beam scanning (PBS) réalisant une optimisation simultanée des intensités et énergies de chaque mini-faisceau ou spot) permettrait une meilleure conformité de la dose qu'en technique passive. Cela est d'autant plus vrai que les volumes sont anatomiquement complexes avec des convexités à proximité d'organes à risque, ce qui est souvent le cas des tumeurs de la tête et du cou, et notamment des cancers ORL.

Dans l'étude de Phan et al., parmi 60 patients réirradiés entre 2011 et 2015, 25 % des patients ont eu une délivrance passive de la dose (double scattering protontherapy) et 75 % une délivrance avec modulation d'intensité. Soixante-treize pour cent des patients ont reçu une

chimiothérapie concomitante [100]. À un an, 68,4 % des cancers n'avaient pas récidivé locorégionalement, 83,8 % des patients étaient en vie, 74,9 % sans rechute métastatique. Trente pour cent des patients ont souffert d'une toxicité aiguë de grade 3 et 20 % d'une toxicité tardive de grade 3.

Deux ostéoradionécroses sont apparues tardivement et un de ces deux patients est décédé de cause inconnue dans les 6 mois après la réirradiation, probablement iatrogénique car le patient avait souffert d'une ostéoradionécrose de l'os hyoïde. Ces études suggèrent la faisabilité d'une réirradiation par protons et la faisabilité d'une chimiothérapie concomitante.

À notre connaissance, une seule étude rétrospective a comparé le devenir de 26 patients réirradiés par faisceau de particules à celui de 150 patients irradiés par photons (117 réirradiations stéréotaxiques et 36 RCMI) [101]. La probabilité de survie globale à 1 an était de 67,9 % dans le sous-groupe traité par particules chargées et de 54,1 % dans le sous-groupe traité par photons ($p = 0,15$; 55 % pour la radiothérapie stéréotaxique et 51 % pour la RCMI). Un traitement par particule chargées a été retenu comme facteur pronostique statistiquement significatif de survie globale ($p = 0,04$). Vingt-sept pour cents des patients ont souffert d'une toxicité de grade 3 ou plus, un âge jeune et un volume cible prévisionnel important en étaient prédictifs.

Une étude a comparé le devenir de patients réirradiés dans la sphère ORL par faisceau de particules (protons ou ions carbone) et par photons en conditions stéréotaxiques par CyberKnife® [102]. Cette étude multicentrique rétrospective a comparé les résultats obtenus chez 25 patients traités par faisceaux de particules et 25 par CyberKnife®, appariés selon le site de récurrence, le délai par rapport à la première irradiation et le volume cible prévisionnel. Une thérapie par faisceau de particules était plus fréquemment utilisée dans le cas de carcinomes non épidermoïdes : 52 % des patients traités par particules contre 0 % par CyberKnife®. La dose radiobiologique efficace était significativement supérieure dans le groupe traité par particules, avec une dose médiane prescrite de 57,6 Gy (RBE) contre 32 Gy dans le groupe traité par CyberKnife®. La dose cumulée de réirradiation était également significativement supérieure dans le sous-groupe traité par particules. Le taux de contrôle local à un an n'était pas significativement différent entre les deux bras. Cependant, la probabilité de survie globale à un an était meilleure dans le groupe traité par particules chargées, tous types histologiques confondus (67 % contre 36,3 %, $p = 0,0002$). Ce gain en survie globale à un an persistait dans le sous-groupe d'histologie épidermoïde avec l'utilisation de particules chargées (58,3 % contre

36,3 %, $p = 0,02$). Dans cette série, l'utilisation de faisceaux de particules a donc permis une augmentation significative de la probabilité de survie globale comparativement à une thérapie par CyberKnife®. Cette modalité semble également plus adaptée aux histologies non épidermoïdes et aux plus gros volumes qu'une irradiation stéréotaxique par CyberKnife®.

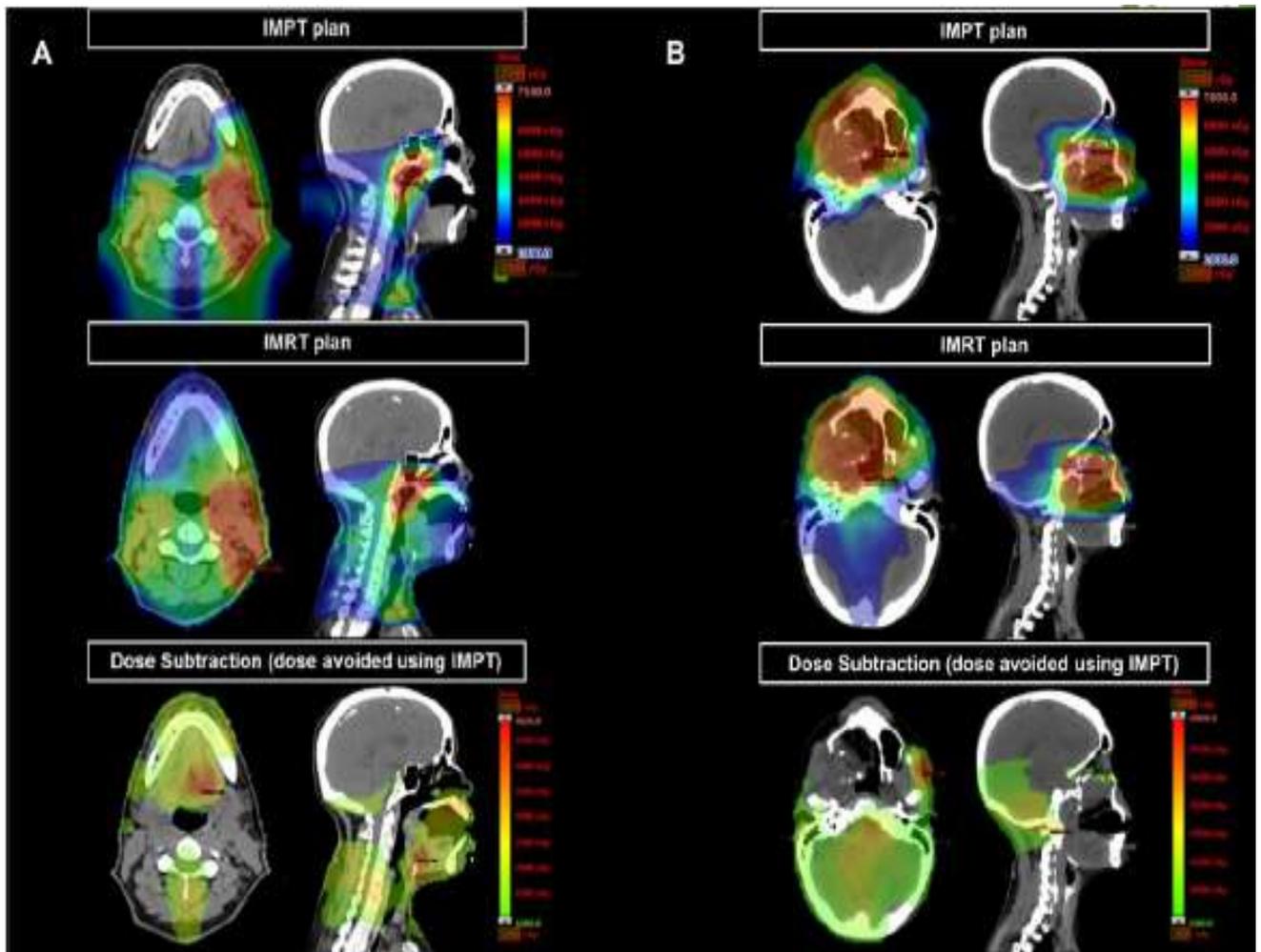


Figure 5 : Comparaison entre les distribution de dose en IMRT et en Protonthérapie

2.5.5. Toxicités et paramètres dosimétriques d'une réirradiation

3-2-6-1 Toxicités rapportées

Concernant la tolérance aux OAR des recommandations de réirradiation pourraient être extraites de certains des études sélectionnées.

La myélite post radique :

Du fait de la proximité de la moelle et de la dose cumulée limitante à cet organe, se pose fréquemment la question de la « récupération médullaire » telle que suggérée par les travaux de Kian Ang et al. En faisant l'hypothèse la plus défavorable, il a montré sur primates une récupération de l'ordre de 26 % à trois ans [106]. Plusieurs modèles d'estimation de la dose en cas de réirradiation ont été proposés [107,108]. Ainsi, lorsque le délai entre deux irradiations est d'au moins six mois, le risque de complication est estimé très faible si la biological effective dose (BED) cumulée est inférieure ou égale à 135,5 Gy² et chacune de BED inférieure ou égale à 98 Gy² [109,110]. Cependant, ces données ont été constatées chez des patients atteints de métastases ou de tumeurs vertébrales et paravertébrales avec un pronostic fonctionnel différent de celui en situation de réirradiation de la sphère ORL. Dans l'attente de plus de données, il est recommandé de maintenir une dose maximale cumulée dans la moelle inférieure à 50 Gy [111]

Décès par rupture carotidienne :

La rupture carotidienne représente en effet un potentiel catastrophique et potentiellement mortel conséquence de la ré-irradiation des cancers tête et cou avec des options de traitement de sauvetage limitées et des taux de mortalité élevés [112].

Bien que des contraintes dosimétriques claires pour éviter ce risque n'ont pas été bien définies, quelques recommandations intéressantes pourrait être discuté (tableau 5)

Le risque de saignement après réirradiation nasopharyngée est supérieur au taux rapporté en considérant tous les sous-sites HN [113]. Cette constatation pourrait avoir plusieurs explications, telles que la proximité des artères carotides internes à la muqueuse nasopharyngée, l'existant association entre l'ostéoradionécrose de la base du crâne et le risque de rupture , l'intention curative de ré-irradiation avec l'utilisation de doses élevées, et l'espérance de vie plus longue des patients NPC ré-irradiés par rapport aux autres sous-sites tête et cou [68]

L'étude de Yazici et al. [114] concernant l'utilisation de SBRT pour des patients avec un cancer tête et cou récurrent inopérable a rapporté un taux de rupture carotidienne de 14,6 % (11/75), qui ne se produisait pas avec une dose carotidienne maximale < 34 Gy en 5 à 6 fractions.

La rupture carotidienne n'a pas été observée chez les patients présentant des lésions piégeant <180 ° des artères carotides.

Pour la radiothérapie conventionnelle, Tian et al. [33] a randomisé un total de 117 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx localement récurrent à deux modèles différents de dose totale et de taille de fraction (groupe A, 60 Gy en 27 fractions contre Groupe B, 68 Gy en 34 fractions). L'incidence des hémorragies massives chez les patients du groupe B était significativement supérieure à celle des patients du groupe A.

Dans l'étude de Garg et al. [43], les auteurs ont rapporté le risque de développer une rupture carotidienne à une dose maximale <120 Gy et >120 Gy à 4,6 % .13,3% à 6 mois et 5,9%. 25 % à 12 mois, respectivement.

Il convient de noter que dans les études sélectionnées avec fractionnement conventionnel, les doses moyennes cumulées pour les patients décédés d'une hémorragie mortelle étaient 126Gy [43, 104].

Dans ce contexte, en l'absence de critères dosimétriques clairs, ou avec l'incapacité d'assurer à la fois la couverture de la dose tumorale et la préservation des OAR en raison de la proximité tumeur-OAR, même avec les techniques les plus avancées, et dans le but de diminuer les complications radio-induites d'autres stratégies sont proposées telles que la pose d'un stent avant la réirradiation ou même l'occlusion de l'artère menacée pourrait être évaluée.

Nécrose du lobe temporal : Dans l'étude de Chan et al. [103] pour des patients atteints de cancer du nasopharynx, le taux de nécrose du lobe temporal (TLN) \geq grade 3 à 3 ans était de 24,2 %. Il est à noter qu'aucune TLN n'a été observée avec 1 cc BED<150 Gy.

Ostéoradionécrose mandibulaire : Dans l'étude de Bots et al. [104], 8 patients (5,8 %) ont développé une ostéoradionécrose (ORN) après réirradiation. La dose cumulée à la mandibule pour les 5 patients développant une ORN mandibulaire était 104–128 Gy.

Dysphagie : Garg et al. [105] ont examiné les caractéristiques dosimétriques des patients HNC traités par réirradiation. Aucune relation claire n'a été trouvée entre la dose reçue aux muscles constricteurs et risque de dysphagie sévère nécessitant une sonde d'alimentation..

Enfin, Ward et al. [6] ont analysé les données de 505 patients ré-irradiés de neuf institutions. Ils ont rapporté que l'incidence sur 2 ans de toxicités tardives de grade ≥ 3 était de 16,7 % (IC à 95 % 13,2–20,2 %), alors que pour la progression ou le décès, il était de 64,2 % (IC à 95 % 59,7–68,8 %). Ils ont conclu qu'après réirradiation, le risque de progression ou de décès est environ quatre fois plus élevé que le risque de développer des toxicités tardives grave.

Technique/Référence	Nombre de patients	Toxicité aiguë	Toxicité tardive
<i>Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle</i>			
Haraf et al. [29]	45	Grade 5 Décès toxique (11 %)	Non rapporté
de Crevoisier et al. [28]	169	Grade 3 : mucite (23 à 39 %), épithéliite (4 à 12 %) Grade 4 : mucite (8 à 17 %) Grade 5 : rupture carotidienne (3 %)	Grade 3 : fibrose cervicale (41 %), trismus (30 %)
<i>Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité</i>			
Zwicker et al. [36]	38	Grade 3 : mucite, épithéliite (19 %) Grade 4 : nécrose tissulaire (2 %) Grade 5 : hémorragie (2 %)	Grade ≥ 3 : dénutrition, neuropathies, xérostomie, hémorragie endobuccale, hypoacousie unilatérale (20 %)
Takiar et al. [19]	227	Grade ≥ 3 : 32 %	Grade ≥ 3 : 32 % à 2 ans, 48 % à 5 ans Grade 5 : 1,3 %
<i>Radiothérapie en conditions stéréotaxiques</i>			
Unger et al. [34]	65	Grade 1–3 : mucite, épithéliite, nausées (29 %) Grade 5 : 1,5 %	Grade 4 : hémorragie artérielle, nécrose tissulaire, fistule, dysphagie (9 %)
Lartigau et al. [12]	56	Grade 3 : mucite, dysphagie, induration, fibrose (32 %) Grade 5 : hémorragie, dénutrition (1,8 %)	
Vargo et al. [35]	50	Grade 3 : mucite, dysphagie, épithéliite (6 %)	Grade 3 : dysphagie, fistule œsotrachéale (6 %)
<i>Protonthérapie</i>			
Romesser et al. [10]	92	Grade 3 : mucite (9,9 %), dysphagie (9,1 %), œsophagite (9,1 %), épithéliite 3,3 %	Grade 3 : dysphagie (7,1 %), épithéliite (1,4 %) Grade 4 : épithéliite (7,2 %) Grade 5 : hémorragie (2,9 %)
Phan et al. [8]	60	Grade 3 : épithéliite (13 %), mucite (10 %), odynophagie (10 %), nutrition entérale (10 %), douleur (8 %), dysphagie (5 %), xérostomie (3 %), perte pondérale (3 %)	Grade 3 : nutrition entérale (10 %), neurotoxicité (3 %), trachéostomie (3 %), dysphagie (2 %), xérostomie (2 %) Grade 4 : ostéoradionécrose (3 %) Grade 5 : décès iatrogénique (2 %)

Tableau 6 : Complications après réirradiation de tumeurs de la tête et du cou.

First author, year of publication	Late grade ≥ 3 toxicity (%)	Additional data-possible related factors-dose limit recommendation
Ohizumi 2002	Pharyngeal stenosis (1.1) Laryngeal edema (4.4) Esophageal stenosis (2.2)	Irradiation to the neck (vs. head) and locoregional irradiation (vs. local) significantly associated with higher risk of late complications
Spencer 2002	Soft tissue necrosis (3.8) Osteonecrosis (1.9) Trismus (1.9)	
Kramer 2005	Osteonecrosis (5.2) Carotid blowout (CB) (5.2) Fistula (5.2)	Hyperfractionated split-course re-irradiation study with concurrent chemotherapy
Langendijk 2006	G-tube dependency (11.7) Osteonecrosis (2.6)	
Spencer 2007	G-tube dependency (75) Dysphagia (10.1)	All 3 patients that experienced grade ≥ 3 toxicity beyond 1 year received > median cumulative RT dose of 120 Gy
Langer 2007	CB (1.9) Osteonecrosis (4.8) Fistula (0.8)	In the first 2 years, an estimated 84.9% of patients experienced grade 3 to 5 toxicity, whereas an estimated 31.8% experienced grade 4 non-hematologic or grade 5 toxicity
Lee 2007	Trismus (2.8) Temporal lobe necrosis (2.8)	4% grade 4 late toxicity rate
Biagioli 2007	Unilateral blindness (0.9) CB (2.3) Fistula (4.6)	Concurrent chemotherapy with IMRT given every other week
Janot 2008	G-tube dependency (4.6) Esophageal stenosis (2.3) Osteonecrosis (17) Pharyngeal stenosis (5.5)	Randomized trial of postoperative re-irradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone: at 2 years, 39% of patients in the RT arm and 10% in the surgery arm experienced grade 3 or 4 late toxicity (P = 0.06)
Iseli 2009	Trismus (28) CB (6)	Re-irradiation doses exceeding 58 Gy were associated with a higher rate of late toxic effects (25% vs. 43%, P = 0.08)
Watkins 2009	G-tube dependency (70) Trismus (12.8) Osteonecrosis (10.2)	All five treatment-related deaths occurred in patients treated with concomitant CDDP-paclitaxel chemotherapy
Popovtzer 2009	Esophageal stenosis (10.2) CB (3) G-tube dependency (18)	Insignificant associations between late complications and the radiation doses or concurrent chemotherapy
Sulman 2009	Laryngeal chondronecrosis (3) Temporal lobe necrosis (1.5) Pharyngeal stenosis (3) Osteonecrosis (5.1)	Cumulative spinal cord and other central neural structures doses ≤ 50 Gy
Sher 2010	Dysphagia (7.7) Temporallobeneerosis (1.3) Fistula (1.3) Panhypopituitarism (1.3) Osteonecrosis (6)	Insignificant correlation between prior disease-free interval, surgical resection, disease site, treatment time, induction chemotherapy and grade 5 toxicity
Pletteaux 2011	Soft tissue necrosis (6) Trismus (11) Laryngeal edema (9) Esophageal stenosis (49)	The median/mean Dmax spinal cord at primary treatment was 40/32.4 Gy (range 0-51) and at retreatment was 9/17.8 Gy (range 0-51.9)
Kharofa 2012	Dysphagia (33.3) Fistula (9.8) Temporal lobe necrosis (1.9) Optic neuropathy (1.9) Osteonecrosis (1.9)	Late toxicity was more frequent in patients treated with 3DCRT than in patients treated with IMRT (44% and 7% respectively, P < 0.05)
Garg 2013	Osteonecrosis (7.9) Fistula (5.3) Lingual artery hemorrhage (2.6) G-tube dependency (68)	
Chen 2013	Trismus (10) CB (2) G-tube dependency (10) Esophageal stenosis (8)	Patients with toxicity events had composite DVHs that fell at or above the third quartile when compared with all other analyzed patients
Yazici 2013	Cranial nerve palsy (3.7) Necrosis of nasopharynx (30.8) Dysphagia (17.3) Temporal lobe necrosis (17.3) Massive hemorrhage (11.5)	In the multivariate analysis, post-styloid space invasion was the only independent predictive factor for the occurrence of severe late toxicity
Tian 2014	CB (14.6)	Every day SBRT median dose > 34 Gy > 180° carotid entrapment
	Xerostomia Group A (13.5), Group B (10.3) Hearing loss Group A (15.2), Group B (12.1) Mucosal necrosis Group A (28.8), Group B (50) Hemorrhage Group A (18.6), Group B (31) Trismus Group A (13.5), Group B (18.9) Temporal lobe necrosis Group A (20.3), Group B (22.4) Cranial nerve palsy Group A (13.5), Group B (12.1)	The incidence of mucosal necrosis among patients with a tumor volume > 26 cc was 53.1%, which was significantly greater than that noted among patients with a tumor volume ≤ 26 cc, at 22.6%

Tableau 7 : Most relevant late toxicities occurring in the selected studies.

First author, year of publication	CB incidence (%)	Time interval between the end of re-irradiation and CB	Additional data-possible related factors-dose limit recommendation
Kramer 2005	2 (5.2)	16, 18 mo	/
Langer 2007	2 (1.9)	9, 14 mo	/
Biagioli 2007	1 (2.4)	6 mo	/
Janot 2008	1 (1.6)	1 mo	/
Iseli 2009	5 (6)	7.2 mo	1 grade 5, three carotid ruptures followed surgery and re-irradiation; two carotid ruptures followed re-irradiation without salvage surgery
Watkins 2009	3 (7.6)	54 days, 17 mo	Site of re-irradiation (1 patient): larynx
Popovtzer 2009	2 (3)	Not reported	Patients had unresectable neck nodal metastases and received a cumulative RT dose of 140 Gy to the carotid artery
Garg 2013	1 (2)	6 mo	Tumor encased the carotid artery and tumor-related injury cannot be ruled out as a cause of this complication
Chen 2013	6 (11.5)	Not reported	Site of re-irradiation: nasopharynx All patients experienced mucosal necrosis
Yazici 2013	11 (14.6)	Not reported	Every-day SBRT median dose > 34 Gy > 180° carotid entrapment
Tian 2014	Group A 11 (18.6) Group B 18 (31)	Not reported	Site of re-irradiation: nasopharynx Group A = patients received 60 Gy in 27 fractions Group B = patients received 68 Gy in 34 fractions
Duprez 2014	2 (3.3)	≥ 6 mo	125 and 129 maximum cumulative dose
Buglione 2015	4 (5.3)	3 acute, 1 at 7 mo	120, 126, 120, 140 lifetime dose
Xiao 2015	50 (17.2)	Not reported	Site of re-irradiation: nasopharynx Mucosal necrosis or massive hemorrhage represented the cause of death in 8 (10%) and 49 (23%) patients with tumor volume < and ≥ 22 cc, respectively
Curtis 2016	1 (2)	Not reported	Nonfatal carotid artery bleeding aneurysm, successfully treated with embolization
Romesser 2016	2 (2.9)	Not reported	PT study, both patients experiencing CB were without evidence of disease on PET imaging
Guan 2016	CCRT group 3 (8.8) RT group 12 (34.3)	Not reported	Site of re-irradiation: nasopharynx The incidence of nasopharyngeal hemorrhage was significantly lower in the concomitant chemoradiotherapy group than in the radiotherapy alone group
Bots 2017	3 (2.2)	Not reported (late)	128-130 maximum cumulative dose
Margalit 2017	7 (9.3)	8.3 mo	4 grade 5, 2 patients were without evidence of disease
Vargo 2018	4 (1)	> 3 mo	2 in the IMRT cohort and 2 in the SBRT cohort
Ward 2019	5 (1)	Not reported	/

Abbreviations: CB, carotid blowout; PT, proton therapy; SBRT, stereotactic body radiation therapy; IMRT, intensity modulated radiotherapy; CCRT, concomitant radiochemotherapy; RT = radiotherapy.

Tableau 8 : Studies reporting carotid blowout events.

3-2-6-2 Méthode calcul dose limite au cours d'une réirradiation :

Les doses limites dans les réirradiation sont difficiles à envisager. Une méthode simple consiste alors à calculer la biologiquement effective dose (BED) reçue par l'organe à risque en prenant pour dose maximale celle déposée dans 0,035 mL de l'organe, et pour dose par fraction, cette dose divisée par le nombre de fractions reçue. La valeur du rapport α/β peut être choisie dans les articles de référence [35 dev116] ou la liste dans le modèle de calcul informatique quadratique-linéaire (iLQ) conçu par la Société française des jeunes radiothérapeutes oncologues (SFjRO) avec l'appui de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) (www.sfjro.fr/ilq>modelelq).

Il faut tout de même rester très prudent pour les doses de stéréotaxie pour lesquelles la validation du modèle linéaire quadratique reste discuté [117, 118]. Le premier objectif est de calculer le BED de la dose limite à partir des tableaux remis. Ensuite, il faut calculer les BED (ramenées à la dose par fraction de traitement prévu) des doses antérieurement reçues par les organes à risque concernés par la nouvelle irradiation.

Reste, la notion de dose d'oubli. Celle-ci peut être évaluée selon deux méthode, une dite de récupération rapide, une de récupération lente. La première prend en compte deux périodes, une de six mois avec une diminution de la dose antérieurement reçue de 25 % et une seconde à un an avec une dose « récupérée » de 50 %, récupération maximale possible [119].

La deuxième méthode consiste à une récupération de 5 % par an, sur un total maximum de dix ans, et ne dépassant pas donc pas 50 %. À partir de ce calcul, il est possible d'avoir une dose restante à partir de la contrainte de dose à respecter. Les deux méthodes ne donnant pas les mêmes résultats si l'intervalle entre les deux sessions d'irradiation est inférieur à dix ans, la prudence devra être particulièrement développée en considérant les organes suivants : moelle épinière, tronc cérébral, chiasma optique comme devant être irradiés à la dose la plus basse possible. Pour les autres organes, la prudence et la discussion avec le patient est incontournable (Figure 6).

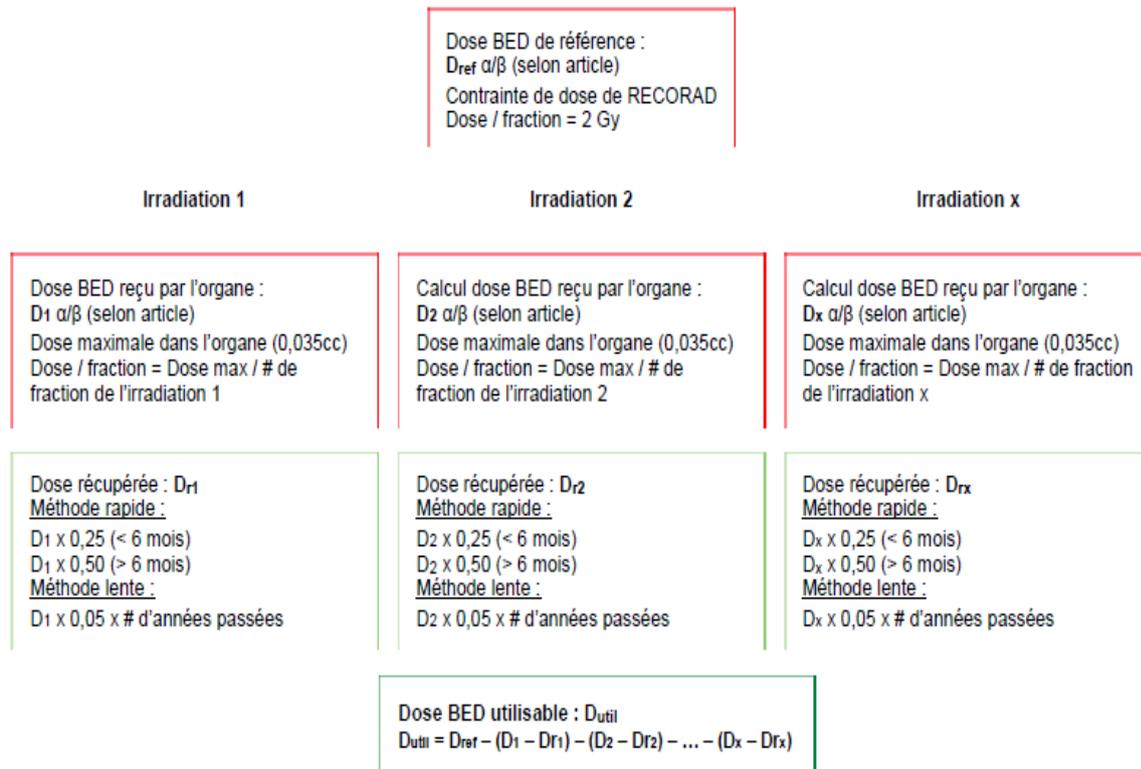


Figure 6: Méthode de calcul de doses pour une réirradiation. BED : *biologically effective dose* ; cc : centimètre cube ; Recorad : Recommandations pour la pratique de la radiothérapie externe et de la curiethérapie.

2.6. Traitements associés à la radiothérapie

2.6.1. La Chimiothérapie concomitante à une réirradiation

De nombreux essais de phase I/II multicentriques ont rapporté des résultats relativement prometteurs sur la réirradiation avec chimiothérapie concomitante [3,7,17,120].

Différents régimes de chimiothérapie ont été utilisés dans la littérature, mais la plupart ont été à base de platine ou constitué de 5FU-hydroxyurée comme décrit à l'origine par les études pionnières du groupe de Chicago (RTOG 9610 et RTOG 9911). Aucune conclusion ne peut toutefois être tirée quant à leur efficacité relative en raison du caractère rétrospectif des rapports et de la diversité des différents paramètres d'étude.

La chimiothérapie peut-être plus efficace chez les patients naïfs [44].

2.6.2. Association 5FU / hydroxyurée :

L'une des combinaisons les mieux étudiées est le fluorouracile et l'hydroxyurée concomitamment avec réirradiation. Les études évaluant ce protocole trouvent un contrôle locorégional à cinq ans, une SSP et une survie globale étaient de 14, 15 et 20%, respectivement. [7,56,120].

Le Groupe d'oncologie en radiothérapie (RTOG) 9610, qui comprenait 81 patients, a testé cette combinaison, mais avec une dose de FU plus faible, dans le cadre du groupe coopératif. Les taux de survie à deux ans et à cinq ans étaient de 15 et 4 %, respectivement [7].

Dans une analyse groupée de 115 patients traités par, 5FU / hydroxyurée plus cisplatine, paclitaxel ou gemcitabine à l'Université de Chicago, les taux de contrôle locorégional à trois ans, la SSP et la survie globale étaient respectivement de 51, 33 et 22 % [56].

3-3-1 -2 Combinaisons de platine

Des résultats prometteurs avec le cisplatine et le paclitaxel concomitamment à la RT hyperfractionnée ont été testés dans un essai coopératif de phase II en groupe, RTOG 9911 [17,123]. Le facteur de croissance hématopoïétique, G-CSF, a été ajouté au protocole pour réduire la toxicité aiguë et les retards de traitement subis au cours des études initiales. Avec 99 patients traités et 74% terminant le traitement, les taux de SSP à deux ans et de survie globale étaient respectivement de 16 et 26%. Ces taux de survie sont supérieurs aux résultats de RTOG 9610 et dépassent ceux généralement observés avec la chimiothérapie seule. Cependant, ils se font au prix d'une toxicité apparemment accrue, et la prudence est justifiée dans la comparaison des essais non randomisés.

D'autres régimes prometteurs de platine comprennent le carboplatine/paclitaxel [124], le docétaxel/cisplatine [125], le cisplatine/FU [126] et le carboplatine/pémétréxed, qui ont été utilisés en association avec une chimiothérapie d'induction [127]. Le cisplatine seul en même temps que la réirradiation est également utilisé [128].

3-3-1 -3 Immunothérapie/thérapie ciblées

De nouveaux agents, seuls ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique, sont ajoutés à la réirradiation comme moyen de surmonter la radiorésistance.(tableau9)

Les traitements qui ont été étudiés comprennent l'immunothérapie par inhibiteur de point de contrôle (par exemple, nivolumab [129], pembrolizumab plus SBRT [130]); cétuximab à agent unique avec SBRT [84,70] ou réirradiation fractionnée conventionnellement [131,132]; cétuximab plus cisplatine [133]; et l'injection intratumorale de TNFerade (un vecteur adénoviral défectueux de réplication qui porte un gène du facteur de nécrose tumorale humaine [TNF] lié au promoteur inductible par rayonnement, la protéine de réponse précoce à la croissance [EGR-1]) en conjonction avec FHX2 [134].

D'autres agents ciblés n'ont pas démontré leur efficacité, comme les agents antiangiogénèse (bévécizumab) [135,136], ou ne sont pas réalisables en raison de leur toxicité, comme le bortézomib [137].

Study	Study design	No. of patients	Previous radiotherapy	Irradiation technology	Medicine	Follow-up, mo	Tumor volume, median (range), cm ³	No. of fractions, median (range)	Total dose, median (range), Gy	Efficacy	Toxicity
Felix Zwicker, 2011	R	10	Median time to previous irradiation: 52 mo; Median dose of prior irradiation: 66 Gy (range, 30–71.4 Gy)	IMRT	Cetuximab	6.5 (0.5–16)	PTV: 182.5 (48–1320)	28 (22–36)	50.4 (39.6–64.8)	1-year LC: 61%; 1-year LRC: 44%; 1-year DMFS: 75%; 1-year OS: 40%; Median OS: 7 mo	Severe acute toxicity: Fatal infield arterial bleeding: 10%; Flap necrosis: 10%; Severe late toxicities: Fibrosis of the temporomandibular joint: 10%; Stenosis of the cervical esophagus: 10%
Jacques Tortochaux, 2011	Randomized phase III trial	30	Time to previous irradiation ≥ 6 mo; Median dose of prior irradiation: 62.5 Gy	Conventional treatment planning system or 3D-CRT	Fluorouracil and hydroxyurea	NA (maximum: 60)	NA	30	60	6-month OS: 50%; 9-month OS: 30%; 1-year OS: 23%; Median OS: 6 mo	Grade ≥ 3 acute toxicities: Mucositis: 6.7%; Radio-dermatitis: 3.3%; Thrombocytopenia: 6.7%; Leukopenia: 10%; Anemia: 3.3%; Stomatitis and pulmonary adverse event: 10%; Infectious shock: 3.3%; Grade ≥ 3 late toxicities: 36.7%

La réirradiation dans les cancers tête et cou

Dwight E Heron, 2011	Retrospective matched cohort study	35	Median time to previous irradiation: 18.4 mo (range, 8.3–311.5 mo); Median dose of prior irradiation: 69.2 Gy (range, 36–129.5 Gy)	SBRT	Cetuximab	15.9 (3.1–36.5)	28.7 (5–91.7)	5	40 (20–44)	1-year LC: 78.6%; 2-year LC: 49.2%; Median LC: 23.8 mo; 1-year OS: 66%; 2-year OS: 53.3%; Median OS: 24.5 mo	Grade 3 acute toxicities: Xerostomia: 2.9%; Dysphagia: 2.9%; Grade 3 late toxicities: Xerostomia: 2.9%; Dysphagia: 2.9%
		35	Median time to previous irradiation: 19.2 mo (range, 4.4–269.7 mo); Median dose of prior irradiation: 68 Gy (range, 32–140 Gy)	SBRT (matched)	None	14.6 (2.2–39)	29.0 (4.8–86.8)	5	40 (20–44)	1-year LC: 53.8%; 2-year LC: 33.6%; Median LC: 13.2 mo; 1-year OS: 52.7%; 2-year OS: 21.1%; Median OS: 14.8 mo	Grade 3 acute toxicities: Xerostomia: 2.9%; Grade 3 late toxicities: Xerostomia: 2.9%
L Vormittag, 2012	Prospective phase II trial	31	Median interval to failure from prior irradiation: 15 mo; Median dose of prior irradiation: 62 Gy (range, 45–80 Gy)	3D treatment planning radiotherapy	Capecitabine	NA	NA	25 (15–30)	50 (30–60)	CR: 19%; PR: 48%; 1-year OS: 42%; 2-year OS: 10%; Median OS: 8.4 mo	Grade 3 or 4 mucositis: 16.1%; Grade 3 skin reactions: 6.5%; Grade 3 anemia: 3.2%; Grade 3 late toxicities: Xerostomia: 7.7%; Dysphagia: 23%; Pain: 7.7%

Tabelau 9 : Résultats de la réirradiation avec thérapie systémique associée

R retrospective analysis, RCT randomized controlled trial, mo months, NA not available, IMRT intensity-modulated radiation therapy, 3D-CRT three-dimensional conformal radiotherapy, SBRT stereotactic body radiation therapy, HDR-BRT high-dose-rate brachytherapy, PTV planning target volume, CTV clinical target volume, GTV gross tumor volume, LC local control, LRC locoregional control, DMFS distant metastasis-free survival, OS overall survival, CR complete response, PR partial response, PFS progression-free survival, TTP time-to-progression, LPFS local progression-free survival, FFM freedom from metastases, RFS recurrence-free survival, DFS disease free survival

La réirradiation dans les cancers tête et cou

Study	Study design	No. of patients	Previous radiotherapy	Irradiation technology	Medicine	Follow-up, mo	Tumor volume, median (range), cm ³	No. of fractions, median (range)	Total dose, median (range), Gy	Efficacy	Toxicity
Nicolas Dornhoff, 2015	Retrospective comparative study	33	Median time to previous irradiation: 24 mo (range, 5–281 mo); Median dose of prior irradiation: 64 Gy	3D-CT-based conformal radiotherapy	Cetuximab	18.3	GTV: 35 (2.9–213); PTV: 159.5 (22.8–1345)	28	50.4 (1.8–72)	1-year OS: 44.4%; 2-year OS: 11.9%; 1-year LC: 46.4%; 1-year FFM: 73.6%	Grade ≥ 3 acute toxicities: 57.6%; Grade ≥ 3 late toxicities: Dysphagia: 21.2%; Trismus: 6.1%; Xerostomia: 6.1%
		33		3D-CT-based conformal radiotherapy	Cisplatin with/without 5-fluorouracil					1-year OS: 45.5%; 2-year OS: 30.3%; 1-year LC: 54.2%; 1-year FFM: 81%	Grade ≥ 3 acute toxicities: 51.5%; Grade ≥ 3 late toxicities: Lymphedema: 3.1%; Dysphagia: 21.2%
M Ritter, 2016	R	18	Median interval to failure from prior irradiation: 2.3 mo (range, 2–8 mo); Median dose of prior irradiation: 68.1 Gy (range, 50–105 Gy)	HDR-BRT	Cetuximab plus paclitaxel	13.4 (0.1–72.9)	CTV (V100): 61.9 (22.3–149.5)	10.6 (6–14)	27.0 (15–35)	1-year DFS: 32%; 2-year DFS: 24%; 1-year OS: 85%; 2-year OS: 65%	Grade 3 acute toxicities: 11.1%; Grade 3 late toxicities: 5.6%
		18	Median interval to failure from prior irradiation: 38.1 mo (range, 18–99 mo); Median dose of prior irradiation: 66.2 Gy (range, 59–77 Gy)	HDR-BRT (matched)	None		CTV (V100): 46.4 (4.0–111.1)	10.8 (8–12)	27.1 (20–30)	1-year DFS: 17%; 2-year DFS: 17%; 1-year OS: 68%; 2-year OS: 58%	Grade 3 acute toxicities: 11.1%; Grade 3 late toxicities: 5.6%
M J Awan, 2018	Prospective phase II trial	45	Median time to previous irradiation: 30 mo (range, 6–219.6 mo); Median dose of prior irradiation: 70 Gy (range, 63–75.6 Gy)	IMRT	Lisplatin plus cetuximab	16.6	NA	30	60 (60–70.29)	1-year RFS: 34.1%; 2-year RFS: 27.3%; 1-year OS: 60.4%; 2-year OS: 45.3%	Grade ≥ 3 acute toxicities: Lymphopenia: 46%; Pain: 22%; Dysphagia: 13%; Radiation dermatitis: 13%; Mucositis: 11%; Anorexia: 11%; Grade 3 late toxicities: 17.4%
Yungan Tao, 2018	RCT	26	Median time to previous irradiation: NA; Dose of prior irradiation ≥ 50 Gy	3D-CRT with or without intensity-modulation (60 Gy over 11 weeks radiation, six cycles with each cycle delivering 2 Gy/fraction, 5 days/week)	5FU and hydroxyurea	36	NA	30	60 (60–80)	Median DFS: 11.2 mo; 2-year OS: 45%; Median OS: 21.9 mo	Grade 3 or 4 toxicities: End of reirradiation: 42.3%; 6 months from randomization: 28.0%; 12 months from randomization: 17.6%; 24 months from randomization: 0%
		27		3D-CRT with or without intensity-modulation (60 Gy over 5 weeks radiation, 1.2 Gy twice daily)	Cetuximab	36	NA	50 (bid)	60	Median DFS: 12.0 mo; 2-year OS: 67%; Median OS: 37.4 mo	Grade 3 or 4 toxicities: End of reirradiation: 37.0%; 6 months from randomization: 20.0%; 12 months from randomization: 27.8%; 24 months from randomization: 14.3%

Suite tabelau 9 : Résultats de la réirradiation avec thérapie systémique associée (suite)

R retrospective analysis, RCT randomized controlled trial, mo months, NA not available, IMRT intensity-modulated radiation therapy, 3D-CRT three-dimensional conformal radiotherapy, SBRT stereotactic body radiation therapy, HDR-BRT high-dose-rate brachytherapy, PTV planning target volume, CTV clinical target volume, GTV gross tumor volume, LC local control, LRC locoregional control, DMFS distant metastasis-free survival, OS overall survival, CR complete response, PR partial response, PFS progression-free survival, TTP time-to-progression, LPFS local progression-free survival, FFM freedom from metastases, RFS recurrence-free survival, DFS disease free survival

2.6.3. La Chimiothérapie d'induction :

L'induction par le pémétréxed et la gemcitabine, suivie d'une résection chez les patients pouvant subir une intervention chirurgicale, puis d'une réirradiation avec carboplatine et pémétréxed concomitants, a donné un taux de survie à un an de 42% [127]. Une faible réponse à la chimiothérapie d'induction prédisait une survie plus mauvaise, une découverte qui pourrait être utilisée dans des études ultérieures pour sélectionner des patients pour une réirradiation.

2.7. Réirradiation palliative

Bien que les données soient limitées, l'irradiation palliative est une option pour les patients dont la tumeur a un impact significatif sur la qualité de vie et qui ne sont pas candidats à une réirradiation agressive. En général, on s'attend à ce que la réduction de la taille tumorale avec la réirradiation palliative soit supérieure à la réponse à la chimiothérapie.

L'approche "Quad Shot" de la radiothérapie palliative offre des schémas courts et cycliques pour maximiser la réponse clinique et minimiser la toxicité [138-141]. Chaque cycle consiste en une RT hypofractionnée deux fois par jour administrée sur deux jours à intervalles de quatre semaines pour un total de deux cycles ou plus en fonction de la réponse au traitement. (14 Gy en 4 fractions sur 2 jours, 2 séances par jour, à répéter à 4 semaines d'intervalle)

Cette approche permet aux cellules souches muqueuses de se repeupler avant le cycle suivant .

Bien que les meilleures données concernant l'approche Quad Shot proviennent d'un essai prospectif non contrôlé chez des patients sans exposition préalable à la RT , nous proposons cette approche aux patients ayant déjà été exposés à la radiothérapie qui ne sont pas

candidats à un traitement plus agressif, car les données d'observation limitées dans la mise en place d'une réirradiation sont prometteuses [139,140].

Dans deux études rétrospectives portant sur un total de 101 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou incurable, récurrent ou métastatique, traités avec l'approche Quad Shot (53 patients avec une RT antérieure), des réponses ont été observées chez 65 à 73 % des patients, et il y avait un faible taux de grade ≥ 3 toxicités [139,141].

Il convient de noter que l'exposition antérieure à la RT ne semble pas prédire négativement la réponse palliative, car les réponses ont été observées tout aussi fréquemment chez les personnes ayant déjà été exposées à la RT [140].

Les patients présentant des récurrences locorégionales multifocales, une maladie métastatique et un court intervalle entre le traitement initial et la récurrence ont une survie si limitée que la probabilité d'une toxicité grave liée au traitement l'emporte généralement sur tout bénéfice palliatif de la réirradiation [141,142].

4-Recommandations des sociétés savantes en cas de récurrence ou second cancer ORL en territoire irradié : résumé des recommandations de la Société américaine du radium

Un consensus par méthode DELPHI a été réalisé par un groupe d'experts radiothérapeutes, oncologues et chirurgiens ORL [8].

Une revue systématique a été réalisée basée sur des articles de 2000 à 2020 portant sur 5 sujets : le bénéfice d'un traitement local agressif en cas de récurrence loco régionale incurable, les options thérapeutiques en cas de cancer opérable, les modalités optimales en cas de traitement non chirurgical, le rôle de la radiothérapie stéréotaxique et la réirradiation en cas d'histologie non épidermoïde.

Le consensus s'est basé sur 274 références, permettant d'obtenir les principaux résultats suivants qui sont fortement recommandés :

Sur la sélection des patients

- ▲ Elle doit être rigoureuse et réalisée par un comité pluridisciplinaire et elle doit

prendre en compte la curabilité potentielle, les facteurs pronostiques, notamment le délai avant récurrence, l'extension, les dysfonctions d'organes ainsi que les autres traitements possibles ;

- ▲ Des modèles pronostiques comme les nomogrammes et les analyses de partitionnements récursifs (RPA) peuvent aider à la sélection des patients ;
- ▲ Si la probabilité d'obtenir une survie globale ou une survie sans progression estimée supérieure à 2 ans est très incertaine, l'utilisation de traitements systémiques, de radiothérapie palliative ou de soins de confort semble préférable à une chirurgie ou réirradiation à haute dose potentiellement morbides.

En cas de maladie résecable :

- ▲ La chirurgie est à privilégier si la résection peut être complète (R0) avec des résultats fonctionnels acceptables. La réirradiation à dose curative sans résection doit être réalisée uniquement en cas de refus de la chirurgie ;
- ▲ Les traitements systémiques seuls ne sont pas appropriés en cas de maladie résecable.
- ▲ Une radiothérapie adjuvante (+ ou – associée à une chimiothérapie concomitante) à la dose de 60-66 Gy peut être proposée en présence de facteurs de risque. En absence de facteurs de risque, il n'existe pas de consensus entre une surveillance et une radiothérapie normofractionnée. Il n'existe pas suffisamment de données pour évaluer la radiothérapie stéréotaxique adjuvante.

En cas de maladie non résecable :

En cas de maladie non résecable

- ▲ Une radiothérapie normofractionnée à la dose de 60-70 Gy est recommandée avec possibilité d'un traitement systémique. L'hyperfractionnement est à considérer ;
- ▲ L'irradiation ganglionnaire prophylactique n'est pas recommandée en cas de réirradiation ;

Aucun consensus n'a été trouvé sur le rôle d'une radiothérapie stéréotaxique à la dose de 35 à 44 Gy par rapport à un traitement normofractionné. Une stéréotaxie à la dose totale de 30 Gy ou moins n'est pas appropriée.

Rôle de la stéréotaxie :

- ▲ En cas de cancer avec facteurs pronostics défavorables, un traitement systémique avec une irradiation palliative est préférable par rapport à une stéréotaxie.

En cas d'histologie non épidermoïde

- ▲ Une réirradiation peut être proposée, avec les mêmes techniques et doses qu'en cas de carcinome épidermoïde ;
- ▲ Une abstention ou une radiothérapie palliative peut être proposée en fonction de l'évolution tumorale attendue et des symptômes du patient.

5. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme pronostique à la fois du contrôle locorégional et de la survie des patients subissant une réirradiation pour tumeurs récidivantes et/ou secondes primitives :

- ▲ Les deuxièmes tumeurs primitives s'en sortent mieux que les tumeurs récurrentes [37,64].
- ▲ La réduction chirurgicale de la tumeur récurrente est associée à de meilleurs résultats [3, 44, 54].
- ▲ La maladie récurrente étendue est associée à de moins bons résultats [40, 65].
- ▲ Un intervalle de temps plus long jusqu'à la récurrence offre un meilleur pronostic [65,44,58].
- ▲ Les tumeurs du larynx et du nasopharynx ont un pronostic plus favorable par rapport aux autres sites [20, 31].
- ▲ Les récurrences au niveau du cou sont de moins bon pronostic que les récurrences du site primitif [6,42,144].
- ▲ Des doses plus élevées de radiothérapie donnent de meilleurs résultats [44,54].
- ▲ La polychimiothérapie a été associée non seulement à une amélioration de la survie mais également à une diminution des métastases à distance [53].
- ▲ Les comorbidités médicales et le dysfonctionnement des organes laryngés/pharyngés ont un impact nettement négatif sur la survie [6,145].
- ▲ Un traitement antérieur avec une chimiothérapie et une radiothérapie concomitantes a une moins bonne survie [44].

CONCLUSION

Les patients présentant une récurrence d'un cancer tête et cou ou un second primitif en territoire préalablement irradié représentent un véritable challenge thérapeutique. La place exacte de la réirradiation à la fois en post-opératoire ou tumeur en place reste à définir. Le pronostic reste défavorable et la toxicité d'une réirradiation importantes. L'utilisation de techniques modernes de radiothérapie comme la RCMI fractionnée ou la radiothérapie stéréotaxique, avec ou sans traitement systémique associé, semblent diminuer cette toxicité et sont donc les modalités de réirradiation de référence à ce jour. Plusieurs études récentes apportent quelques réponses quant à la place de ces différentes modalités en cas de réirradiation (Figure 7).

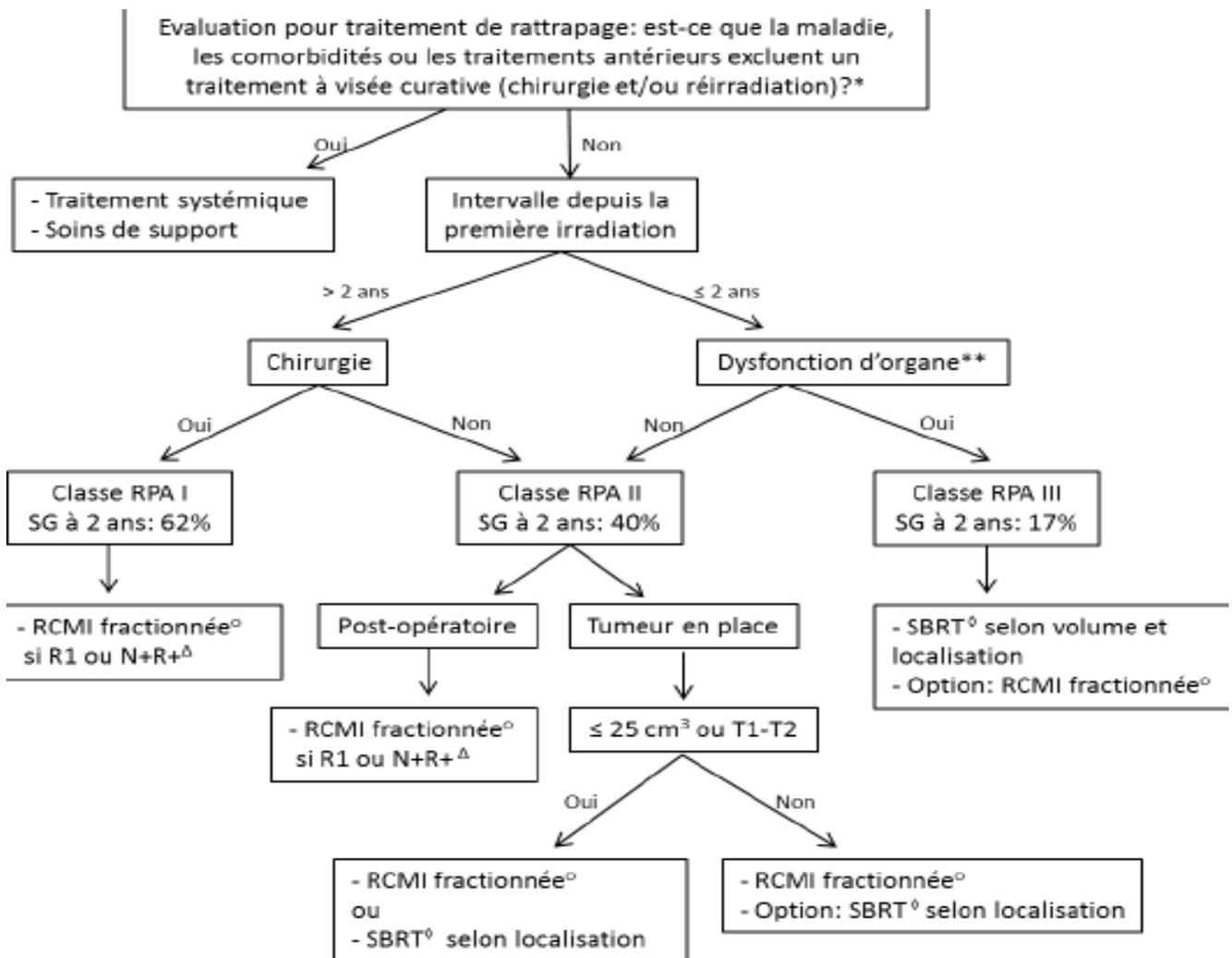


Figure 7. Proposition d'arbre décisionnel pour la sélection des patients et la technique de traitement pour la réirradiation des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. Adapté d'après les classes RPA de Ward et al. [6].

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

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

Δ à discuter au cas par cas pour les autres facteurs de haut risque de récurrence (engainements périmerveux, invasion lymphovasculaire...)

Abbréviations : RPA = *Recursive Partitioning Analysis* ; RCMI = radiothérapie

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, et al. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:188.
- [2] Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 2004; 15:1179.
- [3] Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5518–23.
- [4] Thariat J, Jegoux F, Pointreau Y, Fayette J, Boisselier P, Blanchard P, et al. Évolution des concepts dans les cancers des voies aérodigestives supérieures, sous l'égide de l'intergroupe ORL (Gortec, Gettec, Gercor). *Bull Cancer* 2013;100:983–97.
- [5] European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus on re-irradiation: definition, reporting, and clinical decision making. *Lancet Oncol* 2022; 23: e469–78
- [6] Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100:586–94.
- [7] Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008;30:281–8.
- [8] Ward MC, Koyfman SA, Bakst RL, Margalit DN, Beadle BM, Beitler JJ, et al. *Int J Radiat Oncol* 2022 ; 113 : 759 86. Retreatment of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer After Prior Radiation: Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria

Leong YH, Soon YY, Lee KM, Wong LC, Tham IWK, Ho FCH. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis. *Head Neck.* 2018;40:622–31.
- [9] Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C, et al. [Reference bases of

- radiotherapy under stereotaxic conditions for bronchopulmonary, hepatic, prostatic, upper aero-digestive, cerebral and bone tumors or metastases]. *Cancer Radiother.* 2018;22:660–81.
- [10] Rigaud B, Simon A, Castelli J, Gobeli M, Ospina Arango J-D, Cazoulat G, et al. Evaluation of deformable image registration methods for dose monitoring in head and neck radiotherapy. *BioMed Res Int.* 2015;2015:726268.
- [11] Riaz N, Hong JC, Sherman EJ, Morris L, Fury M, Ganly I, et al. A nomogram to predict locoregional control after re-irradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2014;111:382–7.
- [12] Teo PM, Kwan WH, Chan AT, Lee WY, King WW, Mok CO. How successful is high-dose (≥ 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:897–913.
- [13] Hwang J-M, Fu KK, Phillips TL. Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1099–111.
- [14] Duprez F, Madani I, Bonte K, Boterberg T, Vakaet L, Derie C, et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. *Radiother Oncol* 2009;93:563–9.
- [15] Kress M-AS, Sen N, Unger KR, Lominska CE, Deeken JF, Davidson BJ, et al. Safety and efficacy of hypofractionated stereotactic body reirradiation in head and neck cancer: long-term follow-up of a large series. *Head Neck* 2015;37:1403–9.
- [16] Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25:4800–5.
- [17] Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Refining patient selection for re-irradiation of head and neck squamous carcinoma in the IMRT era: a multi-institution cohort study by the MIRI collaborative. *Int J Radiat Oncol* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.012>.
- [18] Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S, Akiba T. Prognostic factors of reirradiation for recurrent head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2002;25:408–13.

- [19] Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Teknos TN, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:377–85.
- [20] Pomp J, Levendag PC, van Putten WL. Reirradiation of recurrent tumors in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1988;11:543–9.
- [21] Ng WT, Soong YL, Ahn YC, AlHussain H, Choi HCW, Corry J, et al. International Recommendations on Reirradiation by Intensity Modulated Radiation Therapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2021 ; 110 : 682-95.
- [22] Platteaux N, Dirix P, Vanstraelen B, Nuyts S. Outcome after re-irradiation of head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011;187:23–31.
- [23] Seo Y, Yoo H, Yoo S, Cho C, Yang K, Kim M-S, et al. Robotic system-based fractionated stereotactic radiotherapy in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2009;93:570–4.
- [24] Roeder F, Zwicker F, Saleh-Ebrahimi L, Timke C, Thieke C, Bischof M, et al. Intensity modulated or fractionated stereotactic reirradiation in patients with recurrent nasopharyngeal cancer. *Radiat Oncol* 2011;6:22.
- [25] Biagioli MC, Harvey M, Roman E, Raez LE, Wolfson AH, Mutyala S, et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1067–73.
- [26] Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, et al. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:43–52.
- [27] Chua DTT, Sham JST, Leung LHT, Au GKH. Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;77:290–4.
- [28] Qiu S, Lin S, Tham IW, Pan J, Lu J, Lu JJ. Intensity-modulated radiation therapy in the salvage of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:676–83.
- [29] Yu KH, Leung SF, Tung SY, Zee B, Chua DTT, Sze WM, et al. Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. *Head Neck* 2005;27:397–405.
- [30] Leung T-W, Tung SY, Sze W-K, Sze W-M, Wong VY, Wong C-S, et al. Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1331–8.
- [31] Chua DT, Sham JS, Hung K-N, Leung LH, Au GK. Predictive factors of tumor control

- and survival after radiosurgery for local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1415–21.
- [32] Tian Y-M, Guan Y, Xiao W-W, Zeng L, Liu S, Lu T-X, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1 to T2 nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2016;38:225–31.
- [33] Lee N, Chan K, Bekelman JE, Zhung J, Mechalakos J, Narayana A, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:731–40.
- [34] Hwang J-M, Fu KK, Phillips TL. Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1099–111.
- [35] Rwigyema J-CB, Heron DE, Ferris RL, Gibson M, Quinn AR, Yang Y, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience. *J Clin Oncol* 2010;33:286–93.
- [36] Stevens Jr KR, Britsch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:687–98.
- [37] Weichselbaum RR, Beckett MA, Schwartz JL, Dritschilo A. Radioresistant tumor cells are present in head and neck carcinomas that recur after radio-therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:575–9.
- [38] Hoebbers F, Heemsbergen W, Moor S, Lopez M, Klop M, Tesselaar M, et al. Reirradiation for head-and-neck cancer: delicate balance between effectiveness and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e111–8.
- [39] Goldstein DP, Karnell LH, Yao M, et al. Outcomes following reirradiation of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2008; 30:765.
- [40] Wu S-X, Chua DT, Deng M-L, Zhao C, Li F-Y, Sham JS, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:761–9.
- [41] Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999; 21:591.
- [42] Garg S, Kilburn JM, Lucas JT, Randolph D, Urbanic JJ, Hinson WH, et al. Reirradiation for second primary or recurrent cancers of the head and neck: dosimetric and outcome analysis. *Head Neck* 2016;38:E961–9.

- [43] Choe KS, Haraf DJ, Solanki A, et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011; 117:4671.
- [44] Langendijk JA, Bourhis J. Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:202.
- [45] Wilson GD, Bentzen SM, Harari PM. Biologic basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16:2.
- [46] Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Onco*
- [47] Pignol JP, Vu TT, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen HM, Truong P. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:157–64.
- [48] Cozzarini C, Rancati T, Carillo V, Civardi F, Garibaldi E, Franco P, et al. Multivariable models predicting specific patient-reported acute urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: results of a cohort study. *Radiother Oncol* 2015;116:185–91
- [49] Ferlazzo ML, Bourguignon M, Foray N. Functional assays for individual radiosensitivity: a critical review. *Semin Radiat Oncol* 2017;27:310–5.
- [50] Goodwin, W.J., Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: When do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000, 110, 1–18.
- [51] Schultze-Mosgau, S.; Grabenbauer, G.G.; Radespiel-Troöger, M.; Wiltfang, J.; Ries, J.; Neukam, F.W.; Rödel, F. Vascularization in the transition area between free grafted soft tissues and pre-irradiated graft bed tissues following preoperative radiotherapy in the head and neck region. *Head Neck* 2002, 24, 42–51.
- [52] Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:382.
- [53] Milano MT, Vokes EE, Salama JK, et al. Twice-daily reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck cancer with gemcitabine, paclitaxel, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1096
- [54] Biagioli MC, Harvey M, Roman E, et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1067.
- [55] Villaflor VM, Haraf D, Salama JK, et al. Phase II trial of pemetrexed-based induction

- chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2011; 22:2501.
- [56] de Crevoisier R, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Janot F, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;91:2071–6.
- [57] Kowalski LP. Results of salvage treatment of the neck in patients with oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:58.
- [58] Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996;7:913–8
- [59] Weppelmann B, Wheeler RH, Peters GE, Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, et al. Treatment of recurrent head and neck cancer with 5-fluorouracil, hydroxyurea, and reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:1051–6.
- [60] Salama JK, Vokes EE. Concurrent chemotherapy and re-irradiation for locoregionally recurrent head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008;35:251–61.
- [61] Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:382–91.
- [62] de Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556–62.
- [63] Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1299.
- [64] Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1211–9.
- [65] Guido A, Fuccio L, Rombi B, Castellucci P, Cecconi A, Bunkheila F, et al. Combined(18F)-FDG-PET/CT imaging in radiotherapy target delineation for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol* 2009;73:759–63.
- [66] De Felice F, Musio D, Bulzonetti N, Maghella F, Tombolini V. Target volume

- delineation based on diffusion-weighted magnetic resonance imaging for locally advanced head and neck cancer. *Anticancer Res* 2016;36:4181–5.
- [70] Takiar V, Garden AS, Ma D, Morrison WH, Edson M, Zafereo ME, et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1117–31
- [71] Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL, Mick R, Awan AM, Moran WJ, et al. Hydroxyureorouracil, and concomitant radiotherapy in poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study. *J Clin Oncol* 1989;7:761–8
- [72] Lartigau ÉF, Tresch E, Thariat J, Graff P, Coche-Dequéant B, Bénézery K, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2013;109:281–5.
- [73] Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, Teknos TN, Moyer JS, Prince ME, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1342–7.
- [74] Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, Stuart RK, Chaudhary UB, Garrett-Mayer E, et al. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent,
- [75] Schaefer U, Micke O, Schueller P, Willich N. Recurrent head and neck cancer: retreatment of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy – results of a prospective study. *Radiology* 2000;216:371–6.
- [76] Han F, Zhao C, Huang S-M, Lu L-X, Huang Y, Deng X-W, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent naso-pharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol* 2012;24:569–76.
- [77] Li J-C, Hu C-S, Jiang G-L, Mayr NA, Wang JZ, He X-Y, et al. Dose escalation of three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomised study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:293–9.
- [78] Han F, Zhao C, Huang S-M, Lu L-X, Huang Y, Deng X-W, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent naso-pharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol* 2012;24:569–76.
- [79] Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M, Andrade RS, Deeb EL, Burton S, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1493–500.

- [80] Chen Y-J, Kuo JV, Ramsinghani NS, Al-Ghazi MSAL. Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. *Med Dosim*2002;27:171–6.
- [81] Cozzi L, Fogliata A. IMRT in the treatment of head and neck cancer: is the present already the future? *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2:297–308.
- [82] Duprez F, Berwouts D, Madani I, Bonte K, Boterberg T, De Gerssem W, et al. High-dose reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for recurrent head-and-neck cancer: disease control, survival and toxicity. *Radiother Oncol*2014;111:388–92.
- [83] Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer – disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol* 2009;73:399–409.
- [84] McDonald MW, Lawson J, Garg MK, Quon H, Ridge JA, Saba N, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1292–8.
- [85] Ling DC, Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Yau W-YW, et al. Risk of severe toxicity according to site of recurrence in patients treated with stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:973–80.
- [86] Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Davis KS, Duvvuri U, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:480–8.
- [87] Ling DC, Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Yau W-YW, et al. Risk of Severe Toxicity According to Site of Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy for Recurrent Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:973–80.
- [88] Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, Rwigema J-CM, Kalash R, Wegner RE, et al. Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously irradiated head and neck cancers: implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck*. 2014;36:1349–55.
- [89] Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL, Duvvuri U, Johnson JT, Ohr J, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy ± cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2014;124:1579–84.

- [90] Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1493.
- [91] Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, et al. Head and Neck Tumor Control Probability: Radiation Dose-Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 110:137.
- [92] Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D, et al. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100:595–605.
- [93] Grimard L, Esche B, Lamothe A, et al. Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies. *Head Neck* 2006; 28:888.
- [94] Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, et al. Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:354.
- [95] Hepel JT, Syed AM, Puthawala A, et al. Salvage high-dose-rate (HDR) brachytherapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1444.
- [96] Gaztanaga M, Pagola M, Cambeiro M, Rodriguez Ruiz ME, Aristu J, Montesdeoca N, et al. Comparison of limited-volume perioperative high-dose-rate brachytherapy and wide-field external irradiation in resected head and neck cancer. *Head Neck* 2012;34:1081–8.
- [97] Nag S, Koc M, Schuller DE, Tippin D, Grecula JC. Intraoperative single fraction high-dose-rate brachytherapy for head and neck cancers. *Brachytherapy* 2005;4:217–23.
- [98] Teckie S, Scala LM, Ho F, Wolden S, Chiu J, Cohen GN, et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy and radical surgical resection in the management of recurrent head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2013;12:228–34.
- [99] Curiethérapie des cancers de la tête et du cou : synthèse des recommandations européennes et principales indications. *Cancer/Radiothérapie* 22 (2018) 359–366
- [100] Perry DJ, Chan K, Wolden S, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:1140.
- [101] Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, Deselm C, et al. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:386–95.

- [102] Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:30–41.
- [103] Yamazaki H, Demizu Y, Okimoto T, Ogita M, Himei K, Nakamura S, et al. Reirradiation for recurrent head and neck cancers using charged particle or photon radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2017;193:525–33
- [104] Yamazaki H, Demizu Y, Okimoto T, Ogita M, Himei K, Nakamura S, et al. Comparison of re-irradiation outcomes for charged particle radiotherapy and robotic stereotactic radiotherapy using CyberKnife for recurrent head and neck cancers: a multi-institutional matched-cohort analysis. *Anticancer Res* 2016;36:5507–14.
- [105] Chan OSH, Sze HCK, Lee MCH, Chan LLK, Chang ATY, Lee SWM, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent T3 to T4 nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2017;39:533–40.
- [106] Bots WTC, van den Bosch S, Zwijnenburg EM, Dijkema T, van den Broek GB, Weijts WLJ, et al. Reirradiation of head and neck cancer: Long-term disease control and toxicity. *Head Neck* 2017;39:1122–
- [107] Garg S, Kilburn JM, Lucas JT, Randolph D, Urbanic JJ, Hinson WH, et al. Reirradiation for second primary or recurrent cancers of the head and neck: Dosimetric and outcome analysis. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E961–9.
- [108] Ang KK, Jiang GL, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1013–20.
- [109] Jin J-Y, Huang Y, Brown SL, Movsas B, Kaminski J, Chetty IJ, et al. Radiation dose-fractionation effects in spinal cord: comparison of animal and human data. *J Radiat Oncol* 2015;4:225–33.
- [110] Jones B, Hopewell JW. Alternative models for estimating the radiotherapy retreatment dose for the spinal cord. *Int J Radiat Biol* 2014;90:731–41.
- [111] Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord irradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1446–9.
- [112] Boisselier P, Racadot S, Thariat J, Graff P, Pointreau Y. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures. Dose de tolérance des tissus sains : moelle épinière et plexus brachial. *Cancer Radiother* 2016;20:459–66.
- [113] Habrand J-L, Drouet F. Tolérance à l'irradiation des tissus sains : moelle épinière.

- Cancer Radiother 2010;14:269–76.
- [114] Chaloupka JC, Putman CM, Citardi MJ, Ross DA, Sasaki CT. Endovascular therapy for the carotid blowout syndrome in head and neck surgical patients: diagnostic and managerial considerations. *Am J Neuroradiol* 1996;17:843–52.
- [115] McDonald MW, Moore MG, Johnstone PAS. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1083–9
- [116] Yazici G, Sanlı TY, Cengiz M, Yuce D, Gultekin M, Hurmuz P, et al. A simple strategy to decrease fatal carotid blowout syndrome after stereotactic body reirradiation for recurrent head and neck cancers. *Radiat Oncol* 2013;8:242.
- [117] Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, Zakem SJ, Awan MJ, Dunlap NE, et al. Volume, dose, and fractionation considerations for IMRT-based reirradiation in head and neck cancer: a multi-institution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:606–17.
- [118] Gay HA, Jin JY, Chang A J, Ten Haken RK. Utility of normal tissue-to-tumor α/β ratio when evaluating isodoses of isoeffective radiation therapy treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e81-7. 10.1016/j.ijrobp.2012.09.021
- [119] Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:234-9. 10.1016/j.semradonc.2008.04.004
- [120] Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:240-3. 10.1016/j.semradonc.2008.04.005
- [121] Abusaris H, Storchi PR, Brandwijk RP, Nuyttens JJ. Second reirradiation: efficacy, dose and toxicity in patients who received three courses of radiotherapy with overlapping fields. *Radiother Oncol* 2011;99:235-9. 10.1016/j.radonc.2011.03.010
- [122] Lee J, Shin IS, Kim WC, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer: Meta-analysis and systematic review. *Head Neck* 2020; 42:2473.
- [123] Spencer SA, Wheeler RH, Peters GE, et al. Concomitant chemotherapy and reirradiation as management for recurrent cancer of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:1.
- [124] Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1299.
- [125] Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J, et al. Toxicity and outcome analysis of patients with

- recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. *Head Neck* 2005; 27:406.
- [126] Marwaha A, Choong NW, Firat S, et al. Clinical efficacy and tolerability of continuous course reirradiation with concurrent weekly carboplatin-paclitaxel for locally recurrent, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) (abstract #5518). *J Clin Oncol* 2010; 28:7s.
- [127] Hehr T, Classen J, Belka C, et al. Reirradiation alternating with docetaxel and cisplatin in inoperable recurrence of head-and-neck cancer: a prospective phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1423.
- [128] Machtay M, Rosenthal DI, Chalian AA, et al. Pilot study of postoperative reirradiation, chemotherapy, and amifostine after surgical salvage for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:72.
- [129] Villaflor VM, Cohen EE, Haraf D, et al. Phase II trial pemetrexed-based induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2008.
- [130] Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999; 21:591.
- [131] Altay-Langguth A, Balermipas P, Brandts C, et al. Re-irradiation with concurrent and maintenance nivolumab in locally recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: A single-center cohort study. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021; 28:71.
- [132] Wong S, Torres-Saavedra P, Le QT, et al. Safety of reRT with SBRT plus concurrent and adjuvant pembrolizumab in patients with recurrent or new second primary head and neck squamous cell cancer in a previously irradiated field: RTOG 3507 Foundation (KEYSTROKE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106.
- [133] Balermipas P, Keller C, Hambek M, et al. Reirradiation with cetuximab in locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: feasibility and first efficacy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:e377.
- [134] Hecht M, Hahn D, Wolber P, et al. A Prospective Real-World Multi-Center Study to Evaluate Progression-Free and Overall Survival of Radiotherapy with Cetuximab and Platinum-Based Chemotherapy with Cetuximab in Locally Recurrent Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13
- [135] Awan MJ, Nedzi L, Wang D, et al. Final results of a multi-institutional phase II trial of

- reirradiation with concurrent weekly cisplatin and cetuximab for recurrent or second primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2018; 29:998.
- [136] Seiwert TY, Darga T, Haraf D, et al. A phase I dose escalation study of Ad GV.EGR.TNF.11D (TNFerade™ Biologic) with concurrent chemoradiotherapy in patients with recurrent head and neck cancer undergoing reirradiation. *Ann Oncol* 2013; 24:769.
- [137] Wachsberger P, Burd R, Dicker AP. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1957.
- [138] Salama JK, Haraf DJ, Stenson KM, et al. A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0-1 head and neck cancers. *Ann Oncol* 2011; 22:2304.
- [139] Van Waes C, Chang AA, Lebowitz PF, et al. Inhibition of nuclear factor-kappaB and target genes during combined therapy with proteasome inhibitor bortezomib and reirradiation in patients with recurrent head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1400.
- [140] Cornes PG, Cox HJ, Rhys-Evans PR, et al. Salvage treatment for inoperable neck nodes in head and neck cancer using combined iridium-192 brachytherapy and surgical reconstruction. *Br J Surg* 1996; 83:1620.
- [141] Ma J, Lok BH, Zong J, et al. Proton Radiotherapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancers with Palliative Quad Shot. *Int J Part Ther* 2018; 4:10.
- [142] Lok BH, Jiang G, Gutiontov S, et al. Palliative head and neck radiotherapy with the RTOG 8502 regimen for incurable primary or metastatic cancers. *Oral Oncol* 2015; 51:957.
- [143] Fan D, Kang JJ, Fan M, et al. Last-line local treatment with the Quad Shot regimen for previously irradiated head and neck cancers. *Oral Oncol* 2020; 104:104641.
- [144] Mendenhall WM, Mendenhall CM, Malyapa RS, et al. Re-irradiation of head and neck carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:393.
- [145] Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:731.
- [146] Emami B, Bignardi M, Spector GJ, et al. Reirradiation of recurrent head and neck cancers. *Laryngoscope* 1987; 97:85.
- [147] Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after

salvage reirradiation of head and neck cancer. J Clin Oncol 2009; 27:1983