

Adaptation de la radio- chimiothérapie des patients « unfit » atteint d'un cancer des VADS

Alexis MERCIER
Dr Alexandre LÉBOUCHER
Dr Andréa DESAGNEAUX



Jeudi 30 Novembre 2023

LES
INCONTOURNABLES
EN CANCÉROLOGIE
30 NOVEMBRE 2023

INTRODUCTION

Traitement de référence



Radiothérapie
70 Gy en 35 fractions

+

Chimiothérapie Cisplatine
100 mg/m² J1, J22, J43



THE LANCET

Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data

Dr JP Pignon, MD   • J Bourhis, MD • C Domenge, MD • L Designé, BSc

on behalf of the MACH-NC Collaborative Group

Published: March 18, 2000 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)90011-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)90011-4)

Cetuximab

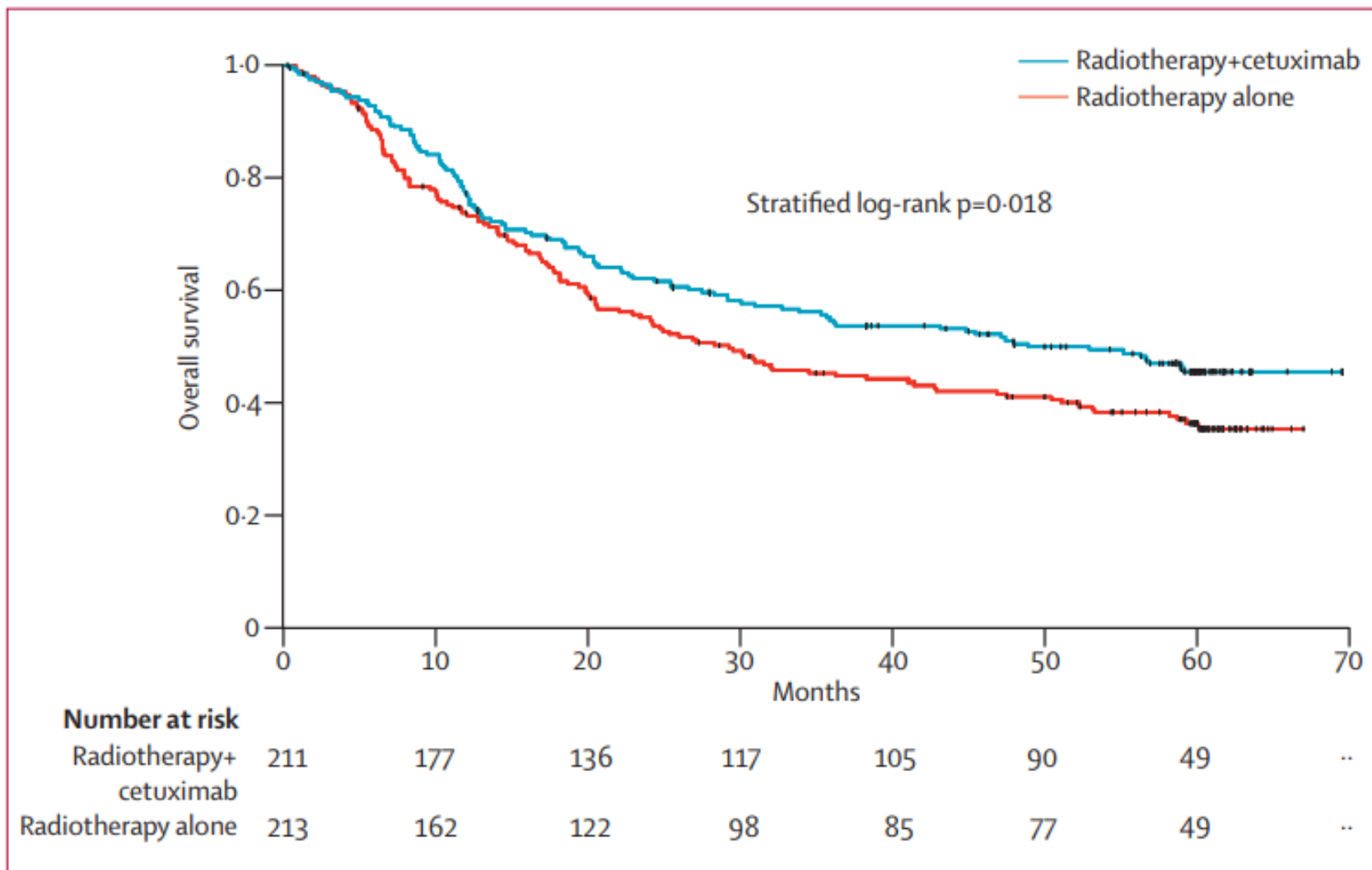


Figure 2: Overall survival by treatment: 5-year update (median follow-up 60 months)

Bonner et al, Lancet oncology 2010

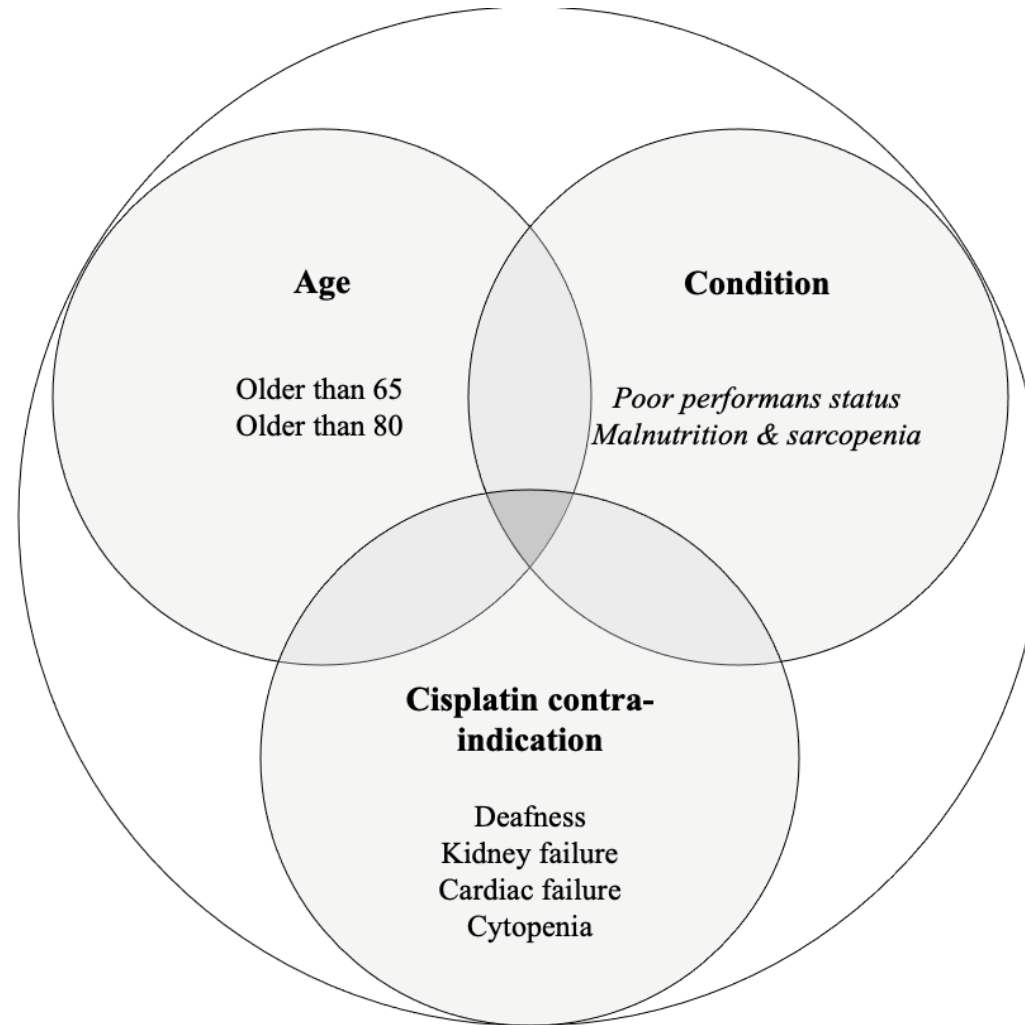
INTRODUCTION

- Tous les patients ne peuvent pas recevoir ce traitement (« *unfit* »)
 - Probablement > 30%

- Pour quelle(s) raison(s) ?

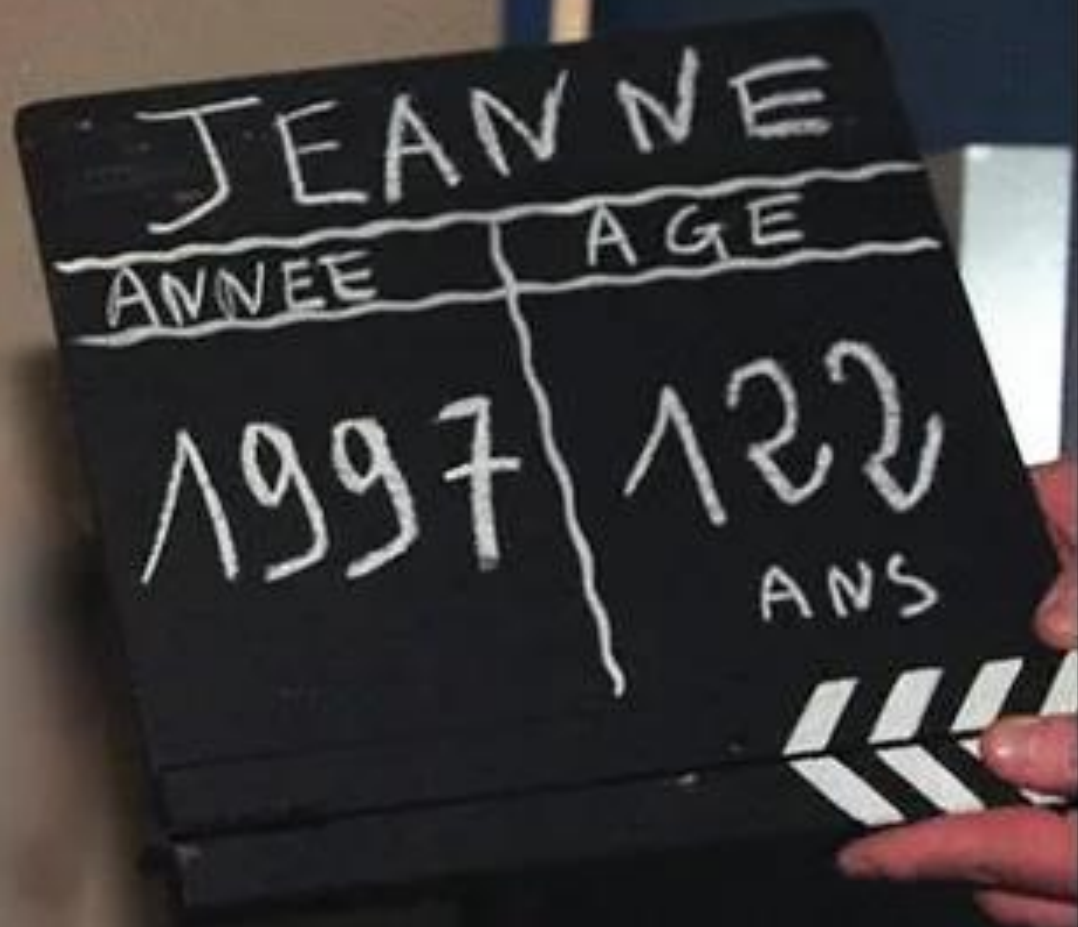
- « Fragilité » :
 - Concept onco-gériatrique
 - Nombreux éléments (âge, état général et nutritionnel, comorbidités, isolement, etc.)
 - Trop général pour adapter le traitement.

Mieux segmenter pour mieux adapter

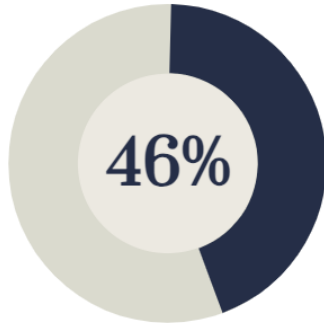


Partie I :

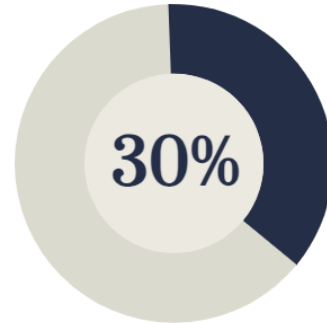
Age



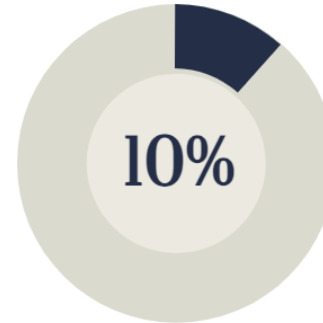
Epidémiologie



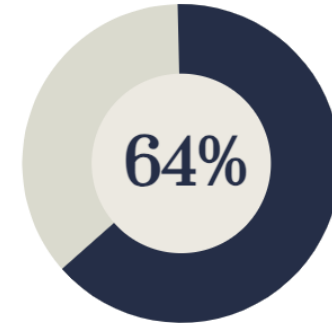
> 65 ans



> 70 ans



> 80 ans



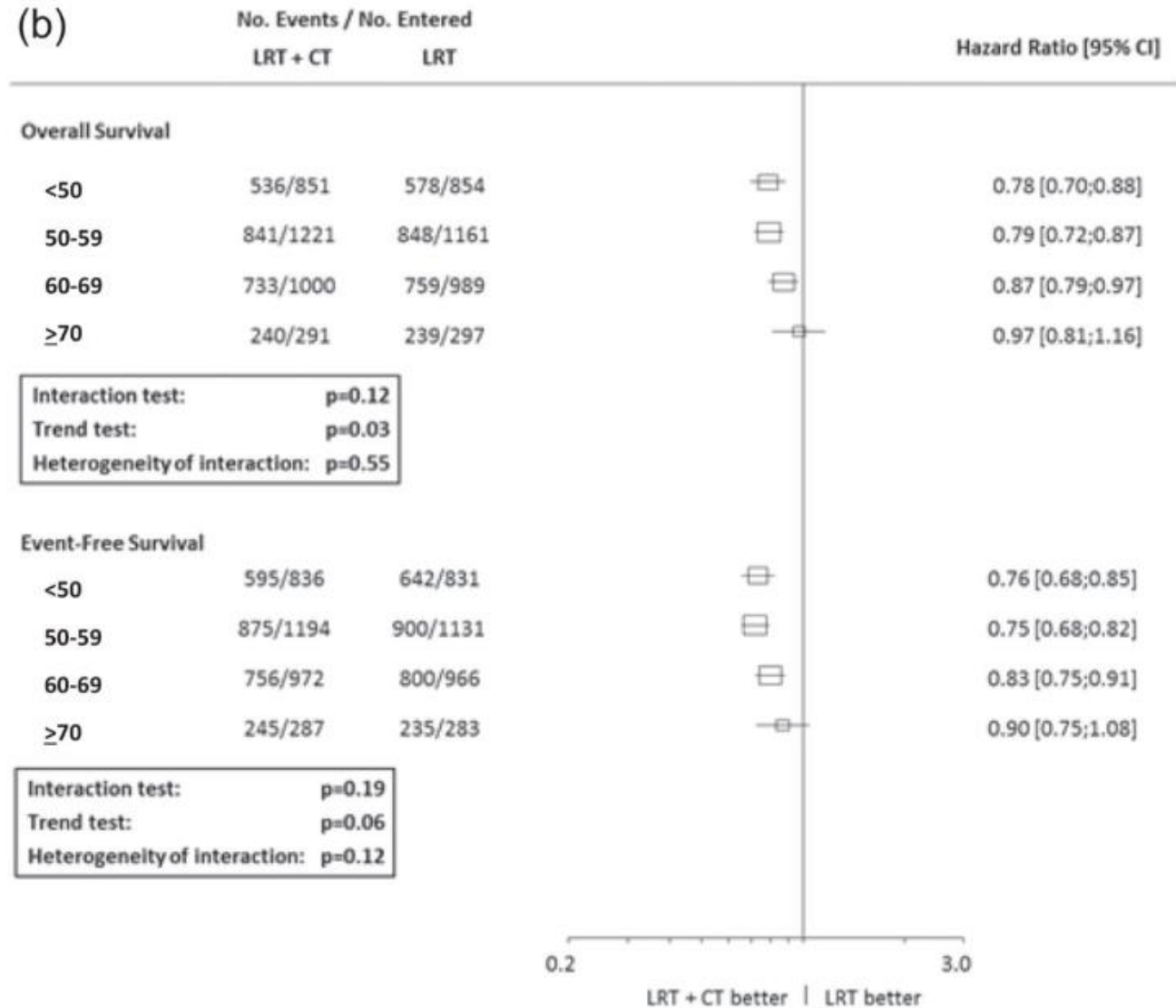
Augmentation

> 65 ans

Dans les 20
prochaines
années

Huang SH et al. IJROBP 2011, Gugic et al 2013

MACH-NC



Nouveauté

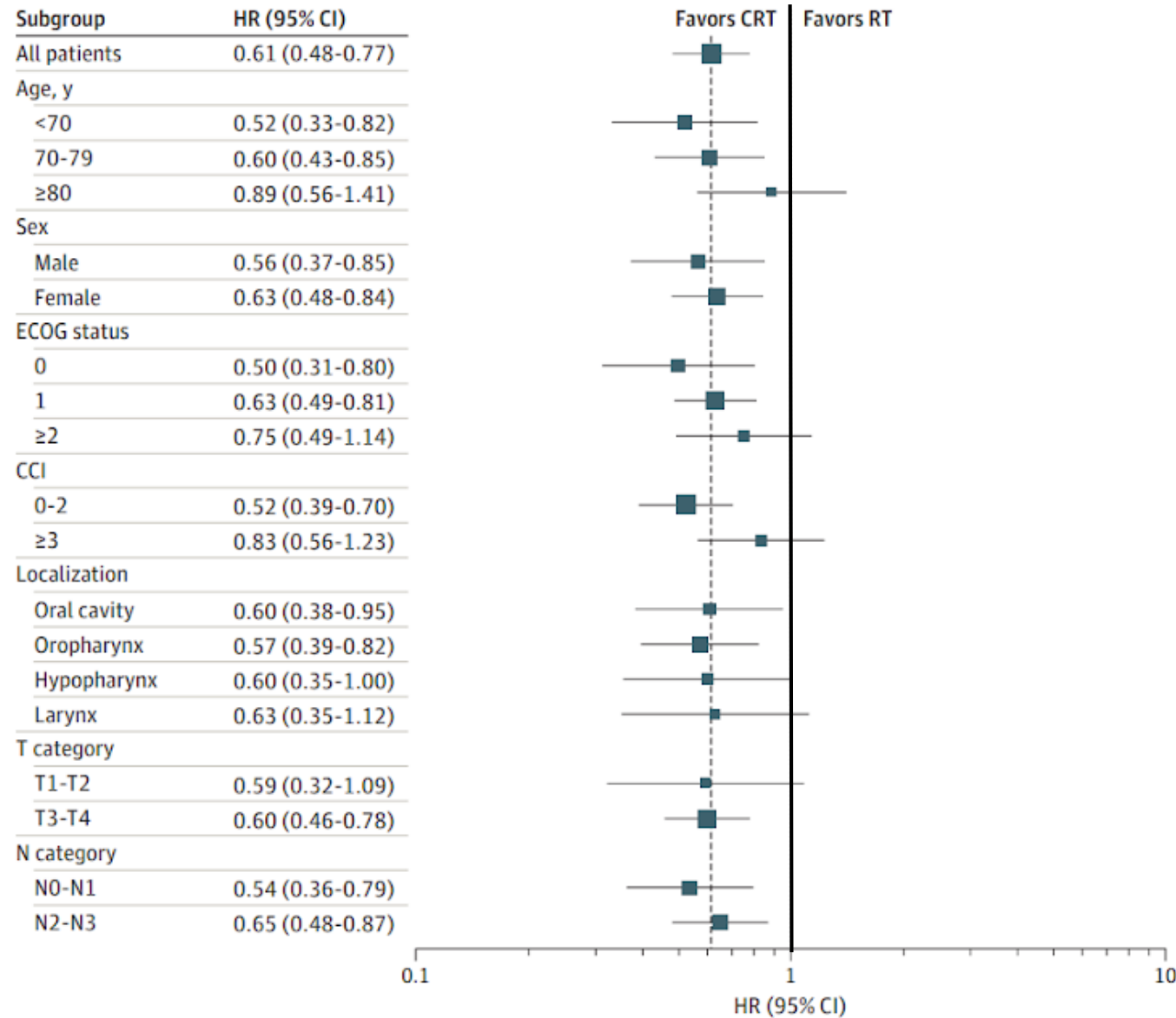


Original Investigation | Oncology

Evaluation of Concomitant Systemic Treatment in Older Adults With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Undergoing Definitive Radiotherapy

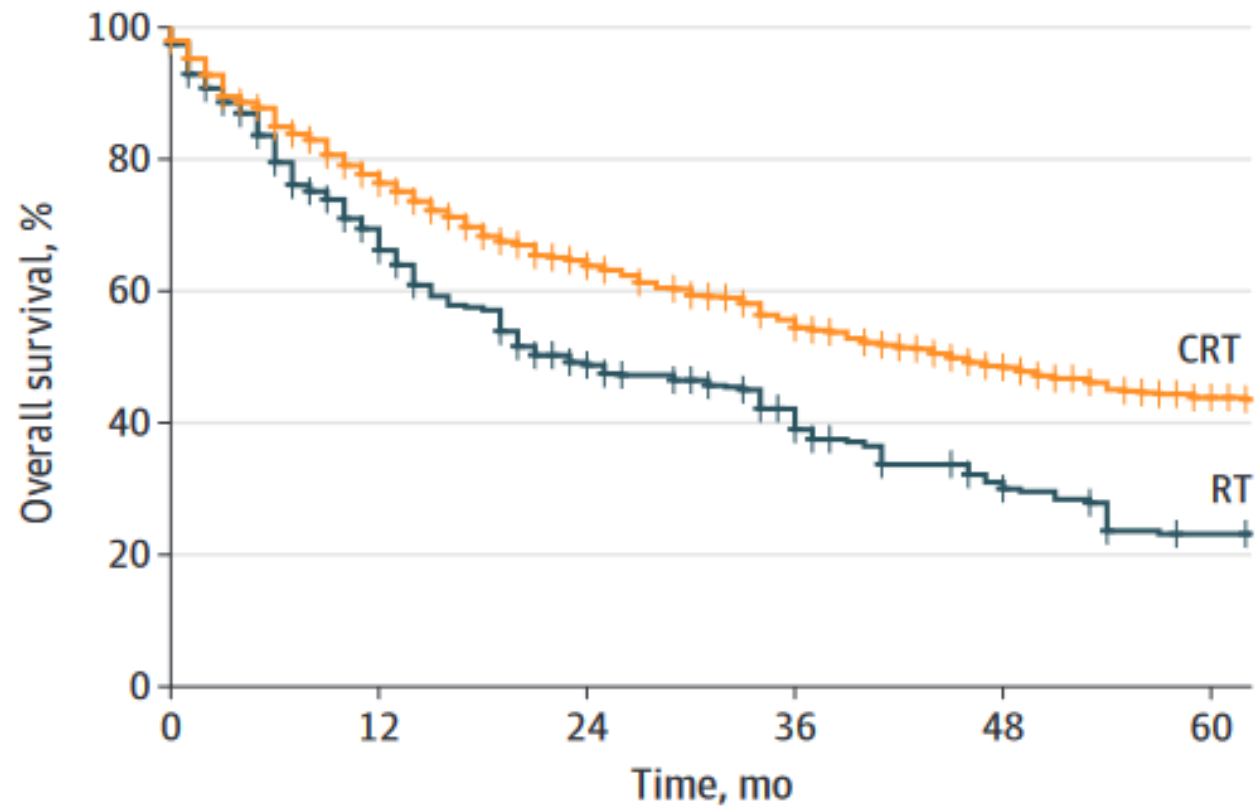
Alexander Rühle, MD; Sebastian Marschner, MD; Marlen Haderlein, MD; Alexander Fabian, MD; Maria Weymann, BS; Max Behrens, MSc; Carolin Senger, MD; Daniel R. Dickstein, MD; Johannes Kraft, MD; Jens von der Grün, MD; Eric Chen, MD; Todd Aquino-Michaels, BS; Justus Domschikowski, MD; Amanda Bickel, MD; Alev Altay-Langguth, MD; Goda Kalinauskaite, MD; Victor Lewitzki, MD; Konstantinos Ferentinos, MD; Constantinos Zamboglou, MD; Sören Schnellhardt, MD; Erik Haehl, MD; Simon K.B. Spohn, MD; Eleni Gkika, MD; Daniela Zöller, PhD; Matthias Guckenberger, MD; Volker Budach, MD; Claus Belka, MD; Richard Bakst, MD; Arnulf Mayer, MD; Heinz Schmidberger, MD; Anca-Ligia Grosu, MD; Panagiotis Balcermpas, MD; Carmen Stromberger, MD; Nils H. Nicolay, MD, PhD

Figure 3. Subgroup Analyses Regarding the Association of Chemoradiation (CRT) With Overall Survival Among Older Patients (≥ 65 Years) With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Received Definitive Radiotherapy (RT) Between 2005 and 2019



Rühle et al, JAMA 2023

D RT vs CRT after IPW



No. at risk						
RT	232	130	81	51	31	18
CRT	677	465	347	273	197	150

Figure 1. Overall Survival of Older Patients (≥ 65 Years) With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Receiving Radiotherapy (RT) Alone or With Concomitant Systemic Treatment

Cetuximab

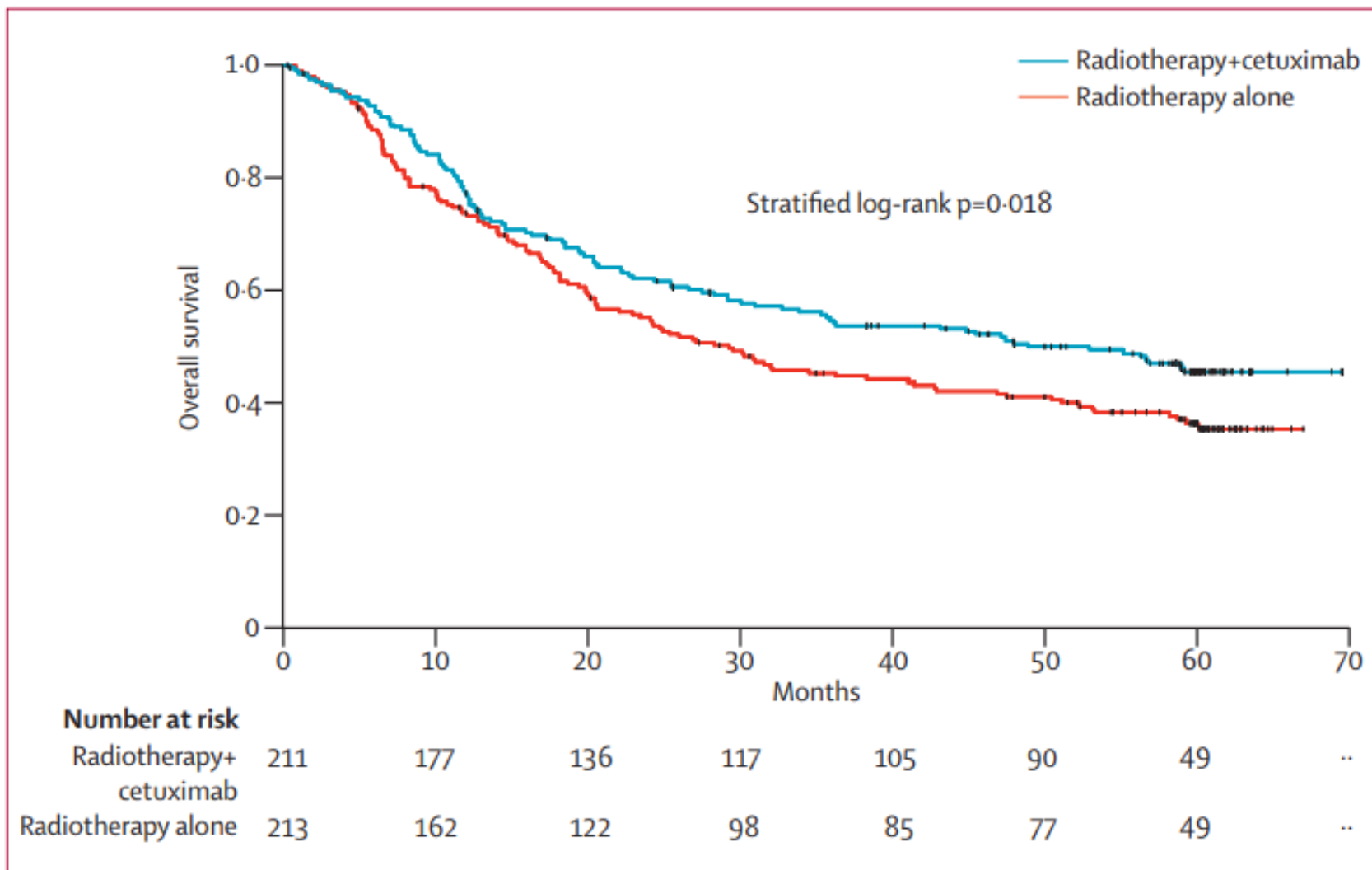


Figure 2: Overall survival by treatment: 5-year update (median follow-up 60 months)

Bonner et al, Lancet oncology 2010

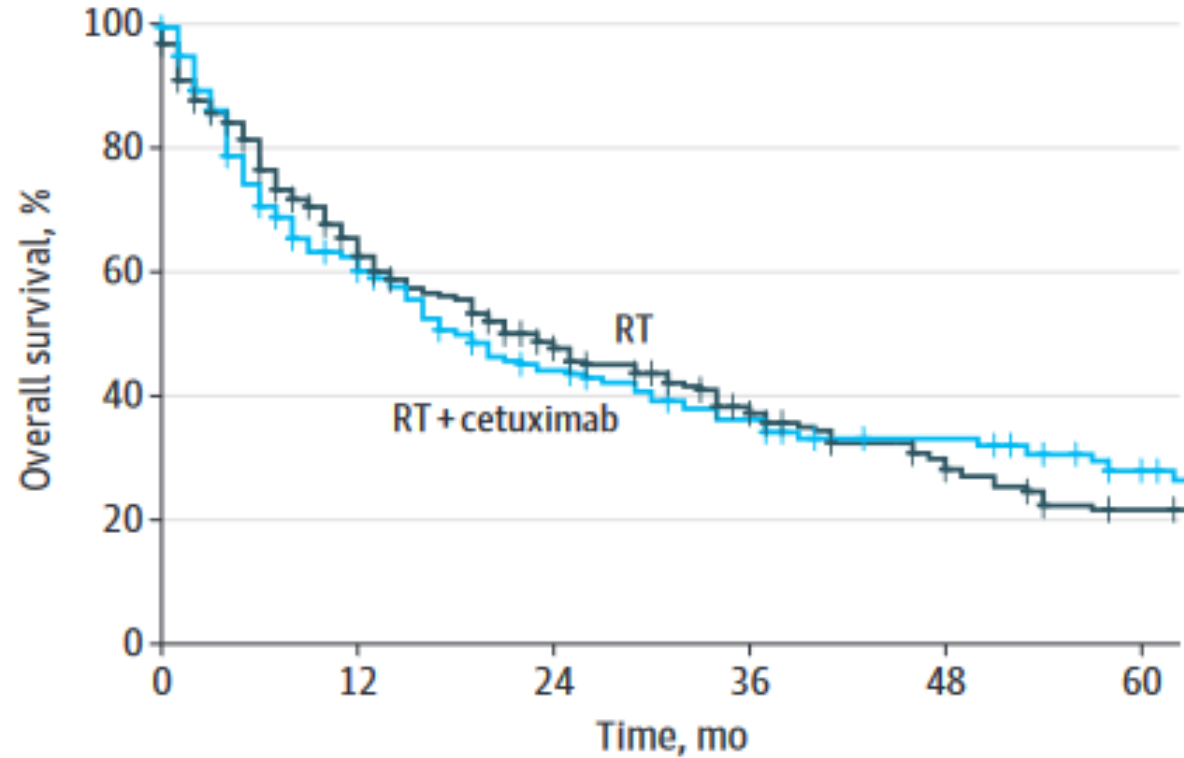
Cetuximab

Catégories d'âge	Contrôle loco-régional			Survie globale		
	OR	95% IC	P-value	OR	95% IC	P-value
< 65 ans	0,68	0,50-0,93	P<0,05	0,58	0,49-0,84	P<0,05
≥ 65 ans	0,87	0,56-1,37	NS	1,15	0,72-1,84	NS

Bonner et al, Lancet oncology 2010

Cetuximab

B RT vs RT + cetuximab after IPW



No. at risk							
RT	232	130	81	51	31	18	
RT+cetuximab	133	77	52	38	31	20	

Rühle et al, JAMA 2023

En pratique

Definitive chemotherapy regimens

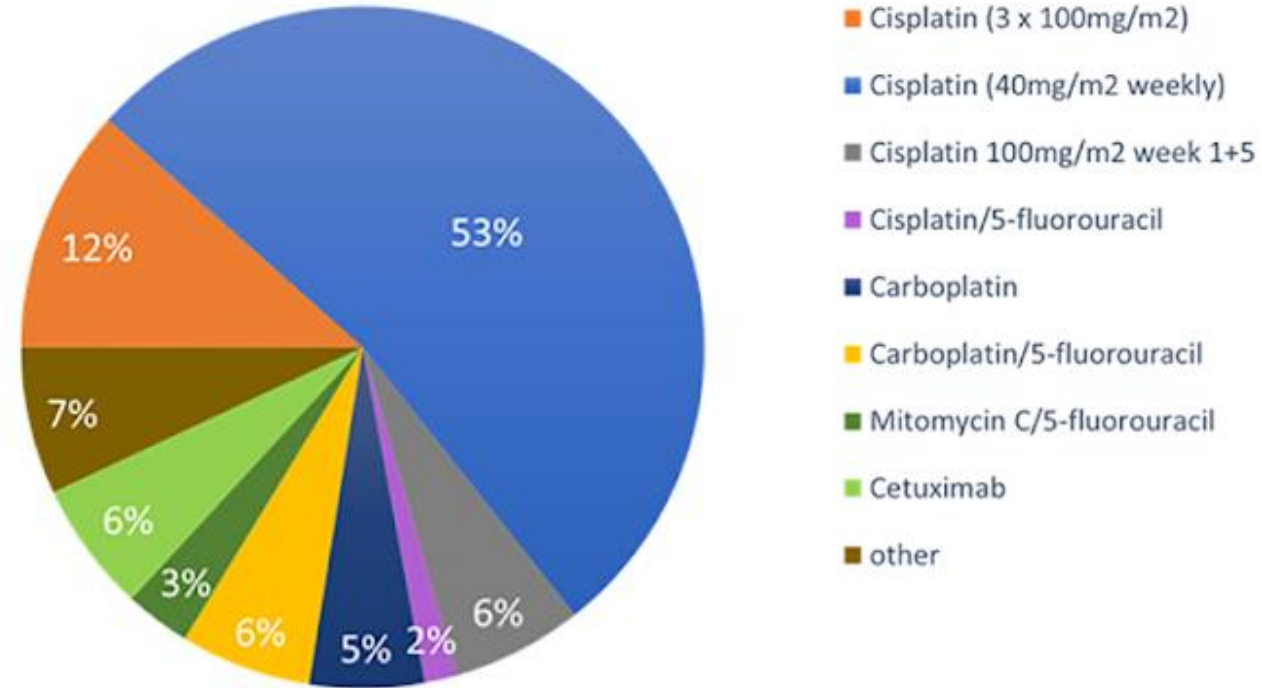


FIGURE 5 | Pie charts for the preferred concomitant chemotherapy regimens in the chemoradiation of elderly HNSCC patients in the definitive (n=129) and adjuvant (n=128) setting.

Haehl and al Front Oncol 2022

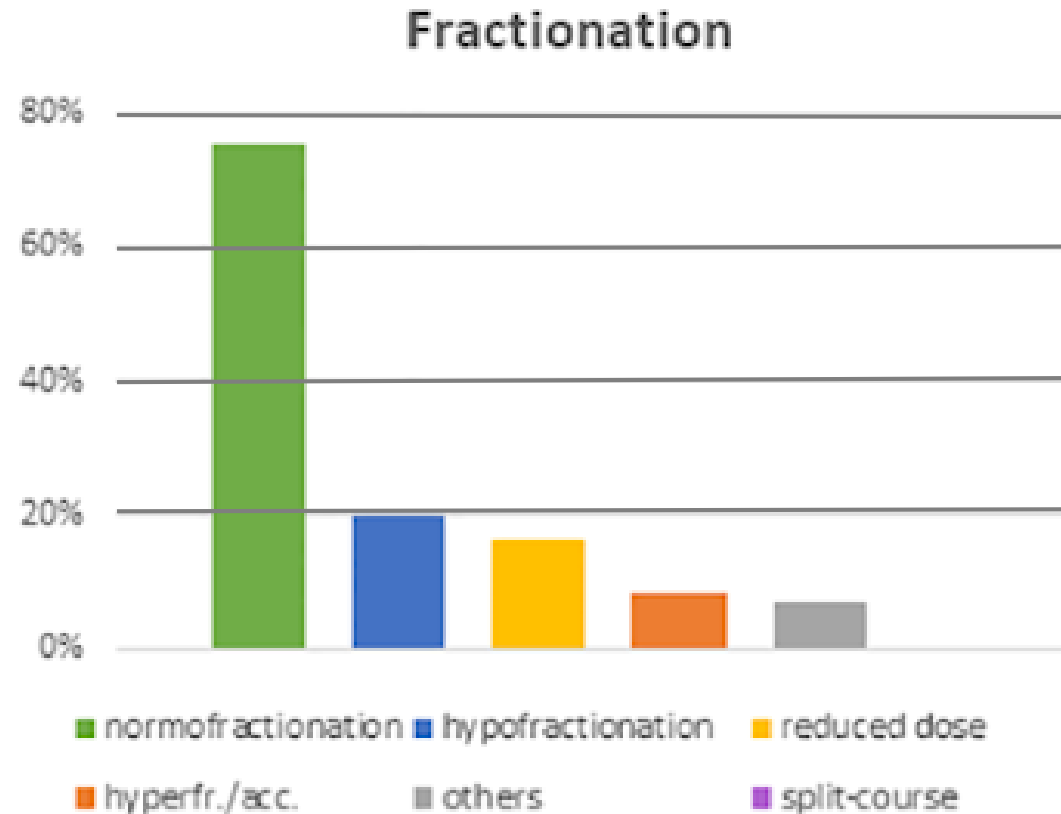
Protocole de radiothérapie

- Hypofractionnement (FRYEN et al 2022, Huang 2020):
 - Beaucoup d'études
 - Pas de preuve d'efficacité ou non-infériorité
 - Schéma plutôt palliatif actuellement

Week 1					Week 2					Week 3					Week 4					Week 5					Week 6					Week 7				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
1										GAP										11					20					Stop				

- Split-course :
 - **Elan RT :**
 - RT standard 35fr VS split course hypofractionnée
 - Résultat : pas de non-infériorité

Protocole de radiothérapie



Haehl and al Front Oncol 2022

Et les volumes ?

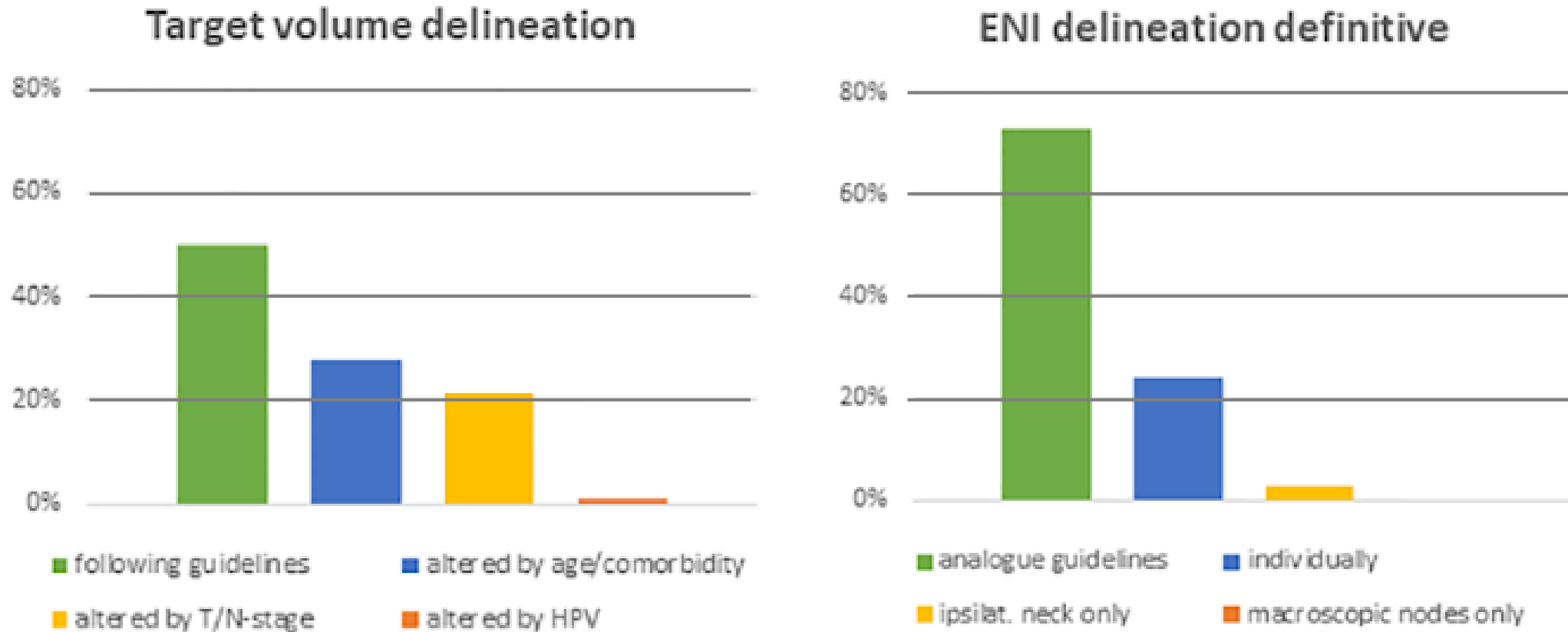
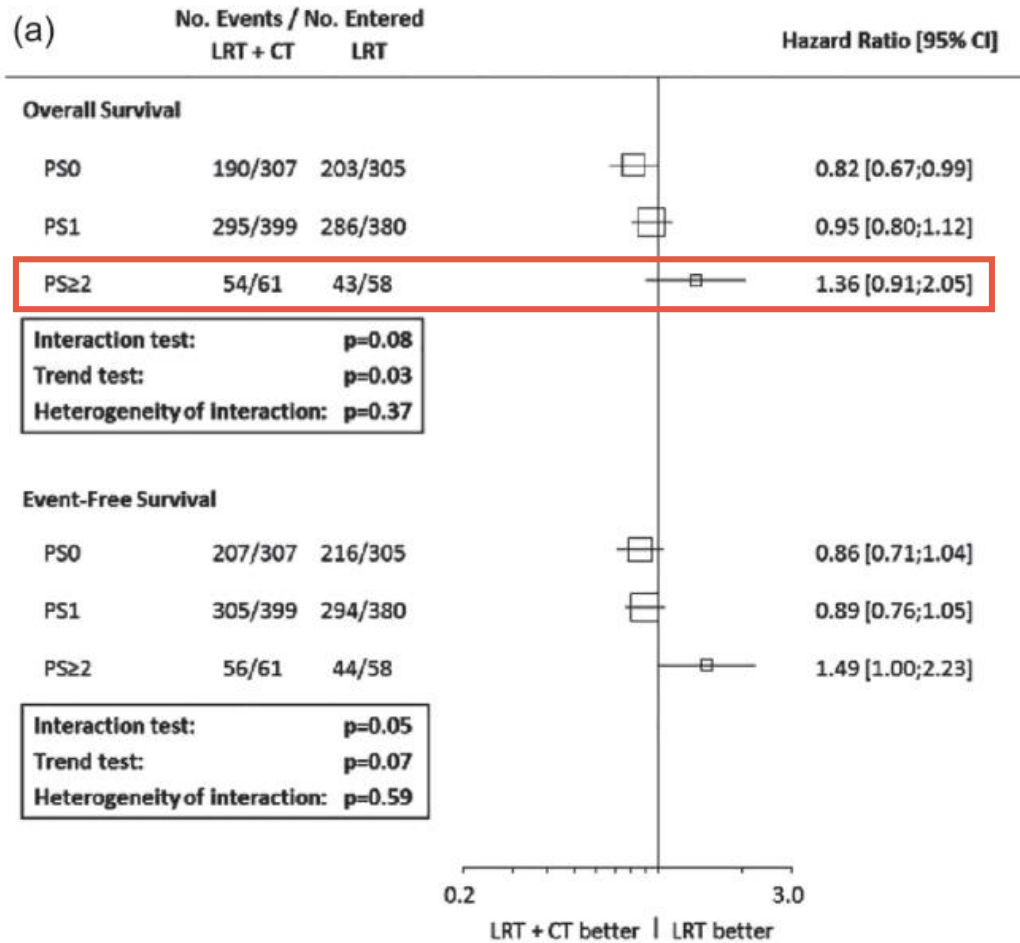


FIGURE 4 | Bar charts indicating alteration of target volumes (n=130), fractionation schemes (n=130), treatment modality (n=130), elective nodal volumes in the definitive (n=129) and adjuvant setting (n=129) as well as the application of concomitant chemotherapy in elderly HNSCC patients (n=129). (ENI, elective nodal irradiation).

Haehl and al Front Oncol 2022

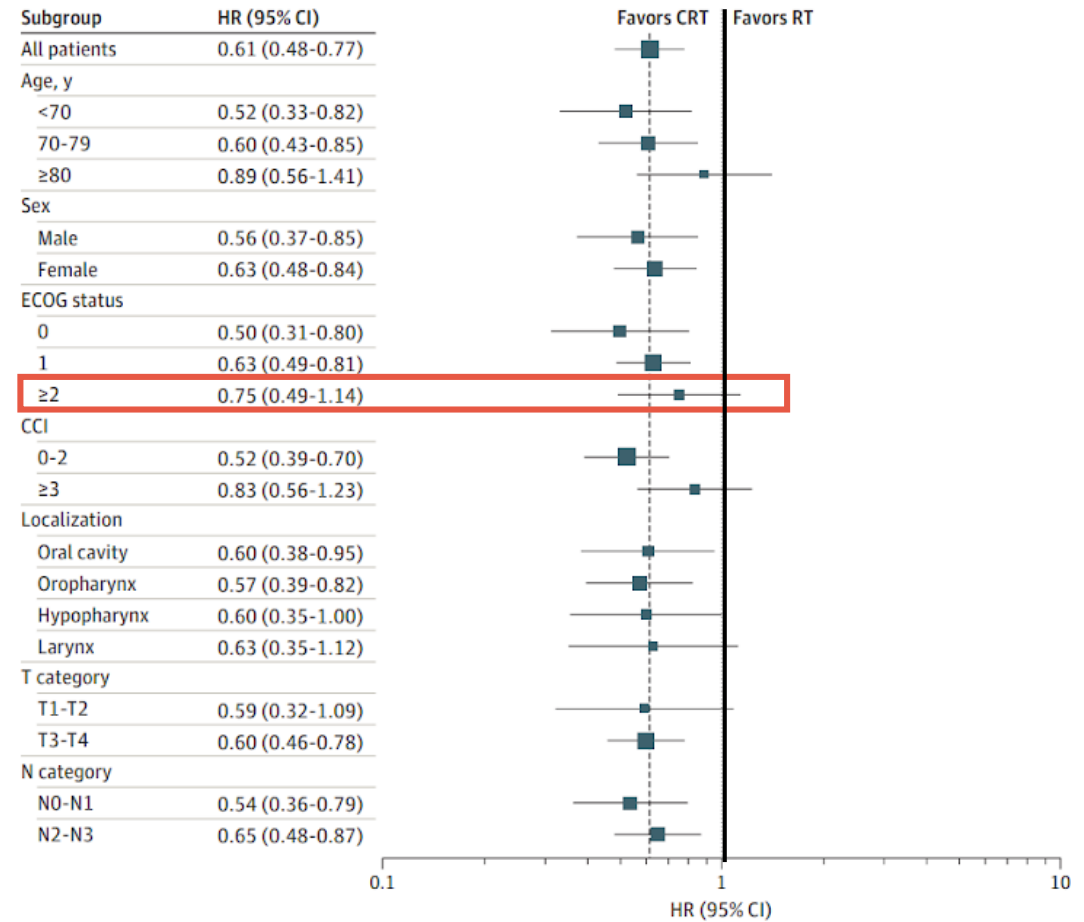
Partie II : Etat général et nutritionnel

Effet du Performans Status



Lacas et al radiother oncol 2021

Figure 3. Subgroup Analyses Regarding the Association of Chemoradiation (CRT) With Overall Survival Among Older Patients (≥65 Years) With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Received Definitive Radiotherapy (RT) Between 2005 and 2019



Rühle et al, JAMA 2023

Effet de la dénutrition

- **Altération de l'état général et dénutrition sont liés**
- **Sarcopénie = facteur le plus péjoratif de la dénutrition**
 - Déconditionnement à l'effort
 - Marche ralentie, instabilité, chute
 - Troubles cognitifs, dépression, isolement
 - **↘ survie globale (Olson 2022 ; Graves 2023)**
 - Facteur indépendant (âge, stade, HPV...)
 - Quel que soit le mode de traitement

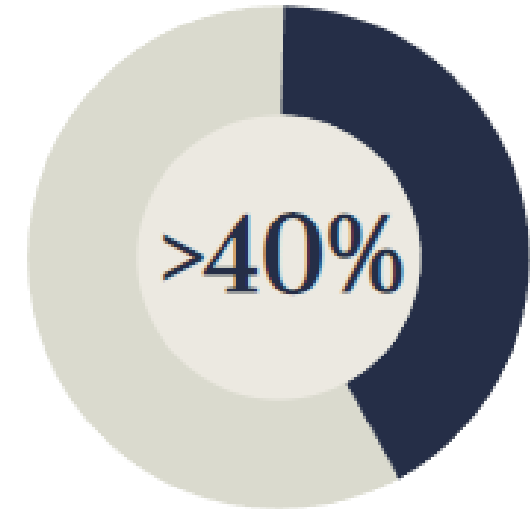
Sarcopénie

- Sarcopénie pré-traitement

- ↗ toxicités

- Toxicités aiguës radio- et chimio-induites (Chargi 2022)
- Toxicités tardives (Van Rijn-Dekker 2019)

Facteur corrigeable (Pisani 2022)



(Zwart 2019)

Adaptation

- **Apports protéiques : > 1,4 g/kg (Capitao 2021)**
 - Soins de supports !
 - Gastrostomie prophylactique ?

- **Préhabilitation**

Adaptation

- **Réhabiliter le patient** plutôt qu'adapter le traitement

- Si difficulté :
 - Pas de modification de fractionnement a priori
 - Diminution des doses de chimiothérapie en tenant compte de la dénutrition / sarcopénie (Chargi 2022)

Partie III : Contre-indications au Cisplatine



Insuffisance rénale



Surdité



Neuropathie



Insuffisance
cardiaque

Relative

Cumulatif – dose hebdomadaire
(Cavaletti , Cancer 1992/ Zuur, JAMA 2015)

Adaptation du Cisplatine

- Hebdomadaire 40mg/m² : Etudes contradictoires
 - Très utilisé en pratique (**Rühle 2023/ Haehl 2022**)

- CisFRad : 25 mg/m² pendant 4 jours, 3 cycles (**Borel et al 2023**)

Autre traitement

- **Cetuximab ?**
 - Alternative traditionnelle en cas de CI au cisplatine (Bonner 2009)
 - Données récentes :
 - * Inférieur au cisplatine chez HPV(+) (RTOG-1016, De Escalate, ARTSCAN)
 - * Non supérieur à la radiothérapie seule chez les > 65 ans (Rühle et al, JAMA 2023)

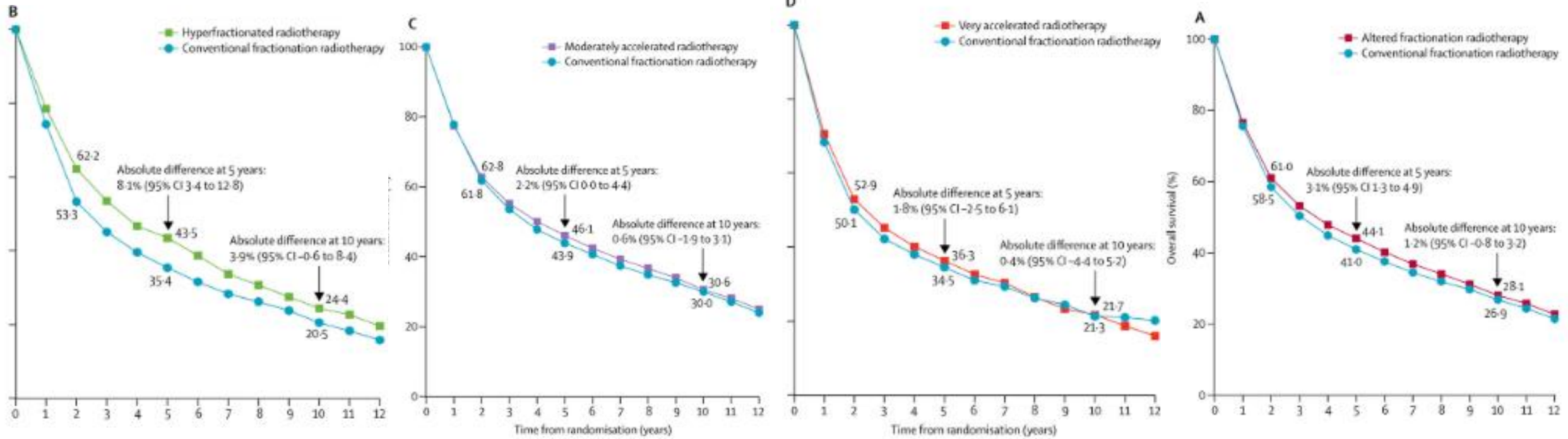
- **Immunothérapie ?**
 - Pembrolizumab (PEMBRORAD) : négatif
 - Avelumab (REACH) (Lee et al 2021) : négatif

- **Chimiothérapies alternatives au cisplatine**
 - Peu de données (usage : carboplatine, carboplatine + 5FU, Carboplatine-paclitaxel)
 - Docetaxel (Patil et al. 2023)

Hyperfractionnement ou accélération

- **Hyperfractionnement** : ↗ nombre fractions par jours.
- **Accélération** : Diminuer la durée de la radiothérapie
- **Les deux peuvent être associés.**

Hyperfractionnement ou accélération



Hyperfractionné

Accélération modérée

Accélération importante

Ensemble

Figure 2. Overall survival curves for trials comparing altered fractionation and conventional fractionation radiotherapy

(A) All types of altered fractionation radiotherapy. (B) Hyperfractionated radiotherapy. (C) Moderately accelerated radiotherapy. (D) Very accelerated radiotherapy.

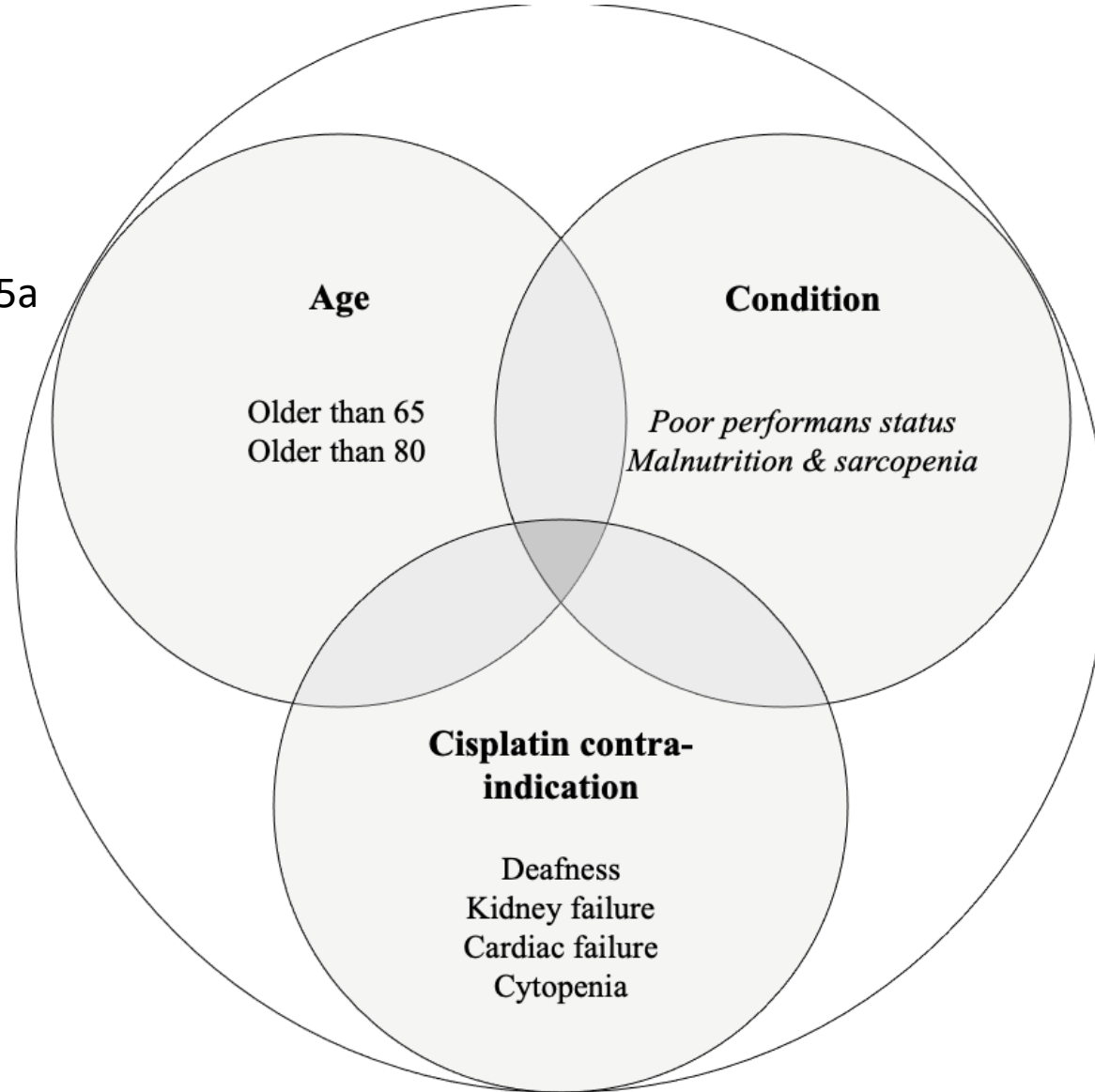
Conclusion

Chimiothérapie

- Fractionner si 65-80 ans
- Pas si > 80 ans
- Cetuximab : pas de preuve >65a

Radiothérapie :

- Hypofractionnement ?
- Split-course : pas de preuve



Réhabiliter le patient

Chimiothérapie :

- Dénutrition / sarcopénie
- Adapter les doses

Radiothérapie :

- Normofractionnement
- Soins de support

Chimiothérapie :

- Fractionner / hydrater
- Alternatives au Cisplatine

Radiothérapie :

- Hyperfractionnement

Merci pour votre attention !