

Titre

**Carcinomes épidermoïdes de la langue et du plancher buccal : analyse de texture scannographique comme facteur prédictif indépendant de survie**

*Oral cavity squamous cell carcinomas: texture analysis as an independent predictor of survival*

Introduction (avec objectifs)

La cavité orale est divisée en plusieurs sous-unités : les lèvres, la langue mobile, le plancher buccal, le palais osseux, la gencive, la face interne de la joue et la région rétromolaire. Les cancers de la cavité orale représentent environ un tiers des tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures (VADS), atteignant le plus souvent la langue mobile et le plancher buccal. Plus de 90 % de ces cancers sont des carcinomes épidermoïde (1–3). Les principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool, mais d'autres carcinogènes peuvent être impliqués comme des facteurs viraux (*human papilloma virus* [HPV]), génétiques, alimentaires ou environnementaux (4). Des avancées importantes sont intervenues au cours des 20 dernières années, d'une part au niveau du bilan d'extension et de la surveillance post-thérapeutique, grâce aux progrès de l'imagerie, d'autre part au niveau thérapeutique (5). En effet, la chirurgie tend à être moins invasive, en favorisant la voie orale quand elle est possible mais aussi à optimiser les résultats fonctionnels grâce au développement des techniques de reconstruction, avec en particulier le développement des lambeaux libres micro-anastomosés (6). Le rôle de HPV est maintenant reconnu dans la carcinogenèse de certains cancers des VADS, notamment au niveau de l'oropharynx mais aussi de la cavité buccale (2,7–9). La prévalence des cancers liés à HPV dans l'oropharynx est de l'ordre de 30% (Papillophar). Elle le serait moins dans la cavité orale, de l'ordre de 11% à 17% (étude Edith). La prévalence exacte reste discutée, compte tenu des différences de méthodes utilisées pour sa détection, de possibles défauts de classement de certains cancers (cancers de la base de langue parfois classés dans la cavité buccale). Il pourrait expliquer, au moins partiellement, l'augmentation des cancers de la cavité orale, au cours des 30 dernières années, en lien avec une modification des pratiques sexuelles. Les traitements ont également bénéficié de nouvelles modalités de radiothérapie, de nouveaux agents de chimiothérapie et de l'apparition de thérapies ciblées. La prise en compte de la qualité de vie, de l'état général, des souhaits du patient ont aussi permis de moduler les choix thérapeutiques. Globalement, les tumeurs de stades précoces de la cavité orale peuvent être traitées avec un résultat équivalent, par chirurgie ou par radiothérapie (9–12). Cependant, la chirurgie est le plus souvent conseillée car elle a une faible morbidité ; elle peut être réalisée rapidement, par voie transorale, et entraîne peu de séquelles fonctionnelles. La radiothérapie nécessite, en revanche, un traitement de six à sept semaines, peut avoir un délai de mise en œuvre plus long et comporte un risque de séquelles à long terme (13). Par conséquent, elle est généralement réservée aux patients présentant des contre-indications opératoires ou refusant la chirurgie. En postopératoire, elle n'est pas réalisée si la résection est en tissu sain, s'il n'y a ni embolie vasculaire ni engainement périnerveux sur la pièce opératoire et s'il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire ou une seule adénopathie métastatique, sans rupture capsulaire.

Les tumeurs de stades avancés nécessitent l'association de plusieurs modalités thérapeutiques, en général chirurgie première, avec reconstruction si nécessaire, et radiothérapie ou radio-chimiothérapie postopératoire. La radio-chimiothérapie première est plutôt réservée aux tumeurs non résecables, soit d'un point de vue carcinologique, soit d'un point de vue fonctionnel, aux patients refusant la chirurgie ou aux

patients inopérables (14). Dans ces cas, une chimiothérapie néoadjuvante mérite d'être discutée.

La radiothérapie postopératoire avec ou sans chimiothérapie concomitante est réalisée dans les situations à haut risque de récurrence, soit du fait de la tumeur (tumeurs T3-T4, marges envahies [R1], présence d'embolies vasculaires et/ou d'engainements périnerveux), soit du fait des adénopathies (adénopathies multiples ou volumineuses [N2, N3], rupture capsulaire, présence d'embolies vasculaires et/ou d'engainements périnerveux). Une intensification du traitement doit être discutée. Malgré tout, la mortalité de ces cancers reste importante (de l'ordre de 50 % de survie à cinq ans tous stades confondus) (3,7,15,16). Cela tient au fait que ces cancers sont souvent détectés à un stade avancé, aux comorbidités, à la survenue de cancers métachrones (6,7,17).

**Les facteurs anatomo-pathologiques ne peuvent être utilisés en pré-opératoire pour déterminer l'agressivité de la tumeur, puisqu'ils sont disponibles uniquement après chirurgie sur la pièce opératoire. Par ailleurs, la petite taille d'une biopsie pré-opératoire ne permet pas toujours de préjuger du degré de différenciation tumorale.**

L'imagerie est actuellement utilisée en routine pour l'aide au diagnostic, à la stadification et à l'évaluation de la réponse thérapeutique. De plus en plus de données issues de la littérature mettent en évidence que l'analyse de texture scannographique, qui reflète le degré d'hétérogénéité tumorale, peut fournir des informations prédictives sur la survie, la réponse au traitement et le risque de récurrence (18). L'hétérogénéité tumorale est caractérisée par des différences morphologiques et physiologiques telles que la morphologie cellulaire, l'expression des récepteurs de surface cellulaire, l'activité proliférative et angiogénique (18–20).

L'angiogenèse, condition préalable indispensable à la croissance des tumeurs, favorise la formation de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux d'un point de vue fonctionnel et structurel. Ce réseau vasculaire irrégulier entraîne une perfusion tumorale hétérogène avec des zones d'hypoxie induisant une sécrétion de facteurs de survie et une instabilité génomique (21) pourvoyeuse d'agressivité tumorale. Par conséquent, l'hétérogénéité semble être une caractéristique de malignité et les tumeurs à haute hétérogénéité intratumorale semblent avoir un pronostic plus sombre (22). Cependant, l'hétérogénéité tumorale est difficile à visualiser sur les images tomodensitométriques (TDM) : elle ne peut pas être appréciée avec précision à l'œil nu en raison du "bruit" des photons. L'analyse de texture scannographique réduit ce "bruit" permettant de quantifier l'hétérogénéité tumorale, reflétant les différences spatiales dans la perfusion et la prolifération à l'intérieur de la tumeur (19,20,23).

L'analyse de texture semble être une bonne aide en association avec l'imagerie oncologique, améliorant le diagnostic des lésions et leur caractérisation (20,24). Elle apporte également des éléments en termes de survie dans plusieurs types de cancers : colorectal (25), œsophage (26,27), tête et cou (28), carcinome non petites cellules du poumon (26,29), ou en termes de réponse au traitement (30–32).

A notre connaissance, aucune étude n'a analysé et corrélié l'analyse de texture des carcinomes épidermoïdes de la langue mobile et du plancher buccal à la survie.

L'objectif primaire de notre étude est de déterminer si la texture scannographique des carcinomes épidermoïdes de la langue mobile et du plancher buccal pouvait être prédictive de la survie globale.

*Les objectifs secondaires de notre étude sont de déterminer si la texture scannographique des carcinomes*

*épidermoïdes de la langue mobile et du plancher buccal pouvait être prédictive de la survie sans récurrence et de la survie sans métastase.*

## Design

### Patients et données cliniques :

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique étudiant l'ensemble des patients pris en charge pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale dans les centres GETTEC participants, de janvier 2010 à septembre 2017 et ayant bénéficié d'une TDM préopératoire.

*Le recueil de données anonyme pour chaque patient sera réalisé de manière prospective sur chaque site hospitalier soit par le médecin référent du patient, soit par un Technicien ou attaché de Recherche Clinique. Le CD de la TDM pré-opératoire sera envoyé par voie postale à l'investigateur de l'étude.*

### Analyse de texture scannographique :

Le responsable de l'étude récupèrera ensuite les scanners *pré-thérapeutiques* de chaque patient pour réaliser l'analyse de texture scannographique à l'aide du logiciel TexRAD (TexRAD Ltd, Cambridge, UK). Deux opérateurs différents (1 radiologue expérimenté depuis plus de 5 ans et 1 ORL) sélectionneront indépendamment la coupe scannographique avec la plus grande section transversale de la tumeur puis effectueront une analyse de texture de la tumeur pour évaluer l'accord inter-lecteurs. La région d'intérêt (ROI) est délimitée à la main autour de la tumeur en utilisant le logiciel TexRAD. L'analyse de texture est effectuée via un processus en deux étapes, comprenant la filtration d'image et la quantification statistique de la texture de la tumeur. L'échelle spatiale de filtration de l'image (SSF) permet l'extraction sélective des caractéristiques tumorales selon différentes échelles anatomiques, correspondant à fine (SSF2, rayon d'objet de 2 mm), moyen (SSF3-5, rayon de 3 à 5 mm) et grossier (SSF6, rayon de 6 mm), en utilisant un filtre passe-bande spécial laplacien de Gausse. Les images non filtrées (SSF1) correspondent à des images scannographiques conventionnelles. L'hétérogénéité tumorale est évaluée par quantification de 5 paramètres de l'histogramme scannographique tels que 1) l'intensité moyenne du niveau de gris, 2) l'écart-type de l'histogramme (échelle de distribution), 3) le kurtosis (pic de la distribution de l'histogramme), 4) l'asymétrie (symétrie de la distribution de l'histogramme) et 5) l'entropie (irrégularité d'intensités des pixels dans l'espace) (miles).

### Analyses statistiques :

Les variables quantitatives seront décrites à l'aide de moyennes et écarts-type ou à l'aide de médianes et valeurs minimum-maximum. Les variables catégoriques seront décrites en pourcentages. Les paramètres de texture seront analysés pour chaque valeur de filtre. L'accord inter-lecteur sera évalué en utilisant des coefficients de corrélation intra classe classés comme suit : pas d'accord, 0-0,20 ; accord faible, 0,21-0,40 ; accord modéré, 0,41-0,60 ; bon accord, 0,61-0,80 ; excellent accord, 0,81-1. Une analyse multivariée selon le modèle de Cox sera réalisée pour évaluer l'association entre les paramètres de texture et les paramètres cliniques, c'est-à-dire la survie sans récurrence, la survie globale et la survie sans métastase. Pour prendre en compte la corrélation entre les estimations de chaque paramètre de texture des différentes valeurs de filtre

ainsi que le petit nombre d'événements comparé au nombre de covariables incluses, un L1 multivarié (opérateur de retrait et de sélection des plus faibles / least absolute shrinkage and selection operator - Lasso) pénalisé par le modèle de régression de Cox sera construit afin de sélectionner les paramètres de texture (33). La quantité de parcimonie du modèle résultant est liée au paramètre dit de régularisation qui sera déterminé par validation croisée 10 fois. La méthode Lasso permet la sélection des variables en rétrécissant à des coefficients de pondération zéro pour les variables non liées au résultat. De plus, la méthode Lasso peut gérer les problèmes de colinéarité. Les variables avec des coefficients non nuls seront sélectionnées comme prédicteurs potentiels du résultat et intégrées dans une analyse de régression multivariée de Cox, avec des variables clinico- biologiques et histopathologiques comme covariables, afin d'estimer les ratios de risque associés et leurs intervalles de confiance à 95%. Des analyses univariées selon la méthode de kaplan-meier seront réalisées pour identifier un seuil séparant les patients ayant un pronostic favorable ou défavorable, en utilisant un test non paramétrique de log-rank. Le niveau de signification pour les valeurs p en analyse multivariée sera fixé à  $p < 0,05$ . Toutes les analyses seront effectuées à l'aide du logiciel R (version ?).

#### Hypothèse principale

*L'analyse de texture scannographique des carcinomes épidermoïdes de la langue mobile et du plancher buccal peut être utilisée comme facteur prédictif indépendant de survie globale.*

#### Critère de jugement principal correspondant (définition et validation)

**Survie globale : délai entre la date d'intervention chirurgicale et la date de décès.**

#### Hypothèses secondaires (définition et validation)

*L'analyse de texture scannographique des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale peut être utilisée comme facteur prédictif indépendant de survie sans évènement.*

#### Critères de jugement secondaires correspondant

Survie sans évènement

#### Population

L'ensemble des patients pris en charge dans les centres participants pour un carcinome épidermoïde de la langue mobile et du plancher buccal de janvier 2010 à septembre 2017 et ayant bénéficié d'une TDM pré-thérapeutique.

## Intervention

## Variables recueillies

cf tableau de recueil

## Planification

### Nombre de patients à inclure =

#### Éléments du calcul :

- Différence escomptée entre les proportions d'évènements du groupe exposé et non exposé sur le critère de jugement principal :  $\Delta\mu =$  ;
- Ecart-type attendu du critère de jugement principal du groupe exposé et non exposé :  $\sigma = 10\%$  ;
- Risque de 1ère espèce : 5% ;
- Puissance : 80% ;
- Test bilatéral.

*Calcul réalisé à l'aide du logiciel R*

#### Rationnel du calcul :

## Principes de l'analyse statistique

### Comparabilité des groupes :

**Analyse du critère de jugement principal :**

**Analyses des critères de jugement secondaire :**

**Discussion des biais à contrôler**

Plusieurs biais sont à contrôler dans cette étude et seront anticipés

- **Biais de mémorisation :**
- **Biais d'indication :**
- **Biais temporels (ou biais de sélection) :**
- **Biais de classification ou d'immortalité :**
- **Biais de confusion :**

## **Bibliographie:**

1. Hans S, Bouccara D, Brasnu D. [Evolving risk factors for airway and digestive tract cancers: analysis of the data recently reported in the literature]. Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Soc Oto-Laryngol Hopitaux Paris. mars 2009;126(1):29-34.
2. Dufour X, Beby-Defaux A, Agius G, Lacau St Guily J. HPV and head and neck cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. févr 2012;129(1):26-31.
3. Righini CA, Karkas A, Morel N, Soriano E, Reyt E. [Risk factors for cancers of the oral cavity, pharynx (cavity excluded) and larynx]. Presse Medicale Paris Fr 1983. sept 2008;37(9):1229-40.
4. Armstrong WB, Meyskens FL. Chemoprevention of head and neck cancer. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. mai 2000;122(5):728-35.
5. Vergez S, Morinière S, Dubrulle F, Salaun P-Y, De Monès E, Bertolus C, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. févr 2013;130(1):39-45.
6. Thariat J, Jegoux F, Pointreau Y, Fayette J, Boisselier P, Blanchard P, et al. [Advances in head and neck cancers on behalf of the French Intergroup ORL and GORTEC]. Bull Cancer (Paris). oct 2013;100(10):983-97.
7. McDowell JD. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. Otolaryngol Clin North Am. avr 2006;39(2):277-94.

8. Neufcoeur PE, Arafa M, Delvenne P, Saussez S. [Involvement of human papillomavirus in upper aero-digestive tracts cancers]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2009;96(10):941-50.
9. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Suárez C, Owen RP, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. juill 2010;267(7):1001-17.
10. More Y, D'Cruz AK. Oral cancer: review of current management strategies. *Natl Med J India*. juin 2013;26(3):152-8.
11. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol*. mai 2009;45(4-5):394-401.
12. Techniques de reconstruction en cancérologie des voies aérodigestives supérieures : cavité orale et oropharynx - EM Premium [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <http://rbu.univ-reims.fr:3291/article/1103590/resultatrecherche/1>
13. Ballonoff A, Chen C, Raben D. Current radiation therapy management issues in oral cavity cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. avr 2006;39(2):365-80.
14. Stenson KM, Kunnavakkam R, Cohen EEW, Portugal LD, Blair E, Haraf DJ, et al. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. *The Laryngoscope*. janv 2010;120(1):93-9.
15. Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S. [Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers]. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2009;96(4):369-78.
16. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin*. janv 2017;67(1):51-64.
17. Campana JP, Meyers AD. The surgical management of oral cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. avr 2006;39(2):331-48.
18. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer*. 19 avr 2012;12(5):323-34.
19. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 26 mars 2013;13:140-9.
20. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*. déc 2012;3(6):573-89.
21. Yun Z, Lin Q. Hypoxia and regulation of cancer cell stemness. *Adv Exp Med Biol*. 2014;772:41-53.
22. Nelson DA, Tan T-T, Rabson AB, Anderson D, Degenhardt K, White E. Hypoxia and defective apoptosis drive genomic instability and tumorigenesis. *Genes Dev*. 1 sept 2004;18(17):2095-107.
23. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol*. déc 2004;59(12):1061-9.

24. Lubner MG, Stabo N, Abel EJ, Del Rio AM, Pickhardt PJ. CT Textural Analysis of Large Primary Renal Cell Carcinomas: Pretreatment Tumor Heterogeneity Correlates With Histologic Findings and Clinical Outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2016;207(1):96-105.
25. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology.* janv 2013;266(1):177-84.
26. Ganeshan B, Skogen K, Pressney I, Coutroubis D, Miles K. Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival. *Clin Radiol.* févr 2012;67(2):157-64.
27. Yip C, Landau D, Kozarski R, Ganeshan B, Thomas R, Michaelidou A, et al. Primary esophageal cancer: heterogeneity as potential prognostic biomarker in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology.* janv 2014;270(1):141-8.
28. Zhang H, Graham CM, Elci O, Griswold ME, Zhang X, Khan MA, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: CT texture and histogram analysis allow independent prediction of overall survival in patients treated with induction chemotherapy. *Radiology.* déc 2013;269(3):801-9.
29. Win T, Miles KA, Janes SM, Ganeshan B, Shastry M, Endozo R, et al. Tumor heterogeneity and permeability as measured on the CT component of PET/CT predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2013;19(13):3591-9.
30. Ravanelli M, Farina D, Morassi M, Roca E, Cavalleri G, Tassi G, et al. Texture analysis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on contrast-enhanced computed tomography: prediction of the response to the first-line chemotherapy. *Eur Radiol.* déc 2013;23(12):3450-5.
31. Ahn SY, Park CM, Park SJ, Kim HJ, Song C, Lee SM, et al. Prognostic value of computed tomography texture features in non-small cell lung cancers treated with definitive concomitant chemoradiotherapy. *Invest Radiol.* oct 2015;50(10):719-25.
32. Tian F, Hayano K, Kambadakone AR, Sahani DV. Response assessment to neoadjuvant therapy in soft tissue sarcomas: using CT texture analysis in comparison to tumor size, density, and perfusion. *Abdom Imaging.* août 2015;40(6):1705-12.
33. Simon N, Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Cox's Proportional Hazards Model via Coordinate Descent. *J Stat Softw.* mars 2011;39(5):1-13.