

Nouveau

# RENFORCER LE BLOCAGE HER2<sup>(1)</sup>

Premier inhibiteur de la dimérisation HER2 dans le traitement de la première ligne du cancer du sein HER2+ métastatique<sup>\*(1)</sup>

Perjeta® est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résectable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.<sup>(1)</sup>

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Perjeta® \* Date d'AMM : 4 mars 2013

**PERJETA®**  
pertuzumab

**PERJETA** 420 mg solution à diluer pour perfusion. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.  
**COMPOSITION\***: Un flacon de solution à diluer de 14 ml contient 420 mg de pertuzumab, à une concentration de 30 mg/ml. Après dilution, un ml de solution contient environ 3,36 mg de pertuzumab pour la dose initiale et environ 1,68 mg de pertuzumab pour la dose d'entretien.  
**INDICATIONS\***: Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résectable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.  
**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION\***: Soumis à prescription médicale restreinte. Uniquement initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration d'anticancéreux. Administré par un professionnel de santé prêt à prendre en charge des réactions anaphylactiques et dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible. Les patients traités avec Perjeta doivent présenter un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) et/ou un ratio  $\geq 2,0$  par hybridation in situ (HIS), déterminé par une méthode validée. Afin d'assurer des résultats précis et reproductibles, le test HER2 doit être réalisé dans un laboratoire spécialisé, qui peut garantir la validation des méthodes de test.  
**Posologie**: Dose de charge initiale recommandée : 840 mg en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien : 420 mg administrée sur une période de 30 à 60 minutes. Administration des médicaments de façon séquentielle. Administration de Perjeta et trastuzumab dans n'importe quel ordre. Période d'observation de 30 à 60 minutes recommandée après chaque perfusion de Perjeta et avant le début des perfusions suivantes de trastuzumab ou de docétaxel. Traitement avec Perjeta jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Oubli ou retard de dose : Diminutions de dose non recommandées pour Perjeta. Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie. Surveillance étroite durant ces périodes pour identifier des complications de neutropénie. Si le traitement avec le trastuzumab est arrêté, le traitement avec Perjeta doit être interrompu. Si le traitement avec le docétaxel est arrêté, le traitement avec Perjeta et le trastuzumab peut être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.  
**Dysfonction ventriculaire gauche** : Interruption de l'administration de Perjeta et du trastuzumab pendant au moins 3 semaines en cas de survenue de l'un des événements suivants : signes cliniques et symptômes suggérant une insuffisance cardiaque congestive (interruption du traitement par Perjeta si une insuffisance cardiaque symptomatique est confirmée), diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à une valeur inférieure à 40 %, FEVG de 40 % - 45 % associée à une diminution  $\geq 10$  % par rapport à la valeur initiale. Réactions liées à la perfusion : Diminution de la vitesse de perfusion ou interruption de la perfusion si le patient développe une réaction liée à la perfusion. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes. Traitement pouvant également contribuer à réduire les symptômes : oxygène, bêta-mimétiques, antihistaminiques, solutés par voie IV, directe et antipyrétiques. Interruption immédiate de la perfusion si le patient présente une réaction de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE (réaction anaphylactique), un bronchospasme ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Patients âgés : Patients avec insuffisance rénale. Patients avec insuffisance hépatique. Population pédiatrique. **Mode d'administration** : Perfusion intraveineuse. Pas d'administration en injection rapide ou bolus intraveineux. Pour la dose initiale, durée de perfusion recommandée : 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, durée des perfusions suivantes : 30 minutes à 60 minutes.  
**CONTRE-INDICATIONS\***: Hypersensibilité au pertuzumab ou à l'un des excipients mentionnés à Composition.  
**MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI\***: Traçabilité des médicaments biologiques. **Dysfonction**

ventriculaire gauche (incluant l'insuffisance cardiaque congestive). Réactions liées à la perfusion, réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques. Neutropénies fébriles. **INTERACTIONS\***. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT\***: Contraception efficace pour les femmes en âge de procréer pendant le traitement et 6 mois après la dernière dose de Perjeta. Non recommandé pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Interrompre l'allaitement, ou interrompre le traitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement avec Perjeta pour la femme. **FECONDITE. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES\***. **EFFETS INDESIRABLES** : Résumé du profil de tolérance : Réactions indésirables les plus fréquentes (> 50 %) : diarrhée, alopecie, neutropénie. Réactions indésirables de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE (version 3) les plus fréquentes (> 10 %) : neutropénie, neutropénie fébrile, leucopénie. Evénements indésirables graves les plus fréquents : neutropénie fébrile, neutropénie et diarrhée. Décès associés au traitement chez 1,2 % des patients dans le groupe traité avec Perjeta et 1,5 % des patients dans le groupe sous placebo, principalement dus à une neutropénie fébrile et/ou une infection. **Tableau des réactions indésirables**. Réactions indésirables rapportées chez les patients recevant Perjeta et le trastuzumab après l'arrêt du docétaxel. **Description de réactions indésirables spécifiques** : Réactions liées à la perfusion, réactions d'hypersensibilité / anaphylactiques. Neutropénie fébrile. Diarrhée. Rash. Anomalies biologiques. Déclaration des effets indésirables suspectés après l'AMM importante : Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Pour la France** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.santefr.fr](http://www.ansm.santefr.fr). **SURDOSAGE\***. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES\*** : Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC13. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES\***. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE\***. **INCOMPATIBILITES\***. **CONSERVATION** : Flacon avant ouverture : 2 ans, au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. **Solution diluée** : Stabilité physique et chimique après dilution démontrée pendant 24 heures à 30 °C. Toutefois d'un point de vue microbiologique : utiliser le produit immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate : conditions et durées de conservation après dilution et jusqu'à utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si dilution effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION\***. **CONDITIONS DE DELIVRANCE** : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. **NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS** : Perjeta 420 mg solution à diluer pour perfusion, 1 flacon : CIP 34009 584 633 9 6. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Roche Registration Limited - 6 Falcon Way - Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume-Uni. **REPRESENTANT LOCAL** : ROCHE - 30, cours de l'île Seguin - 92650 Boulogne Billancourt Cedex - Tél. 01 47 61 40 00. **DATE D'APPROBATION/REVISION** : Septembre 2013 - V1213.

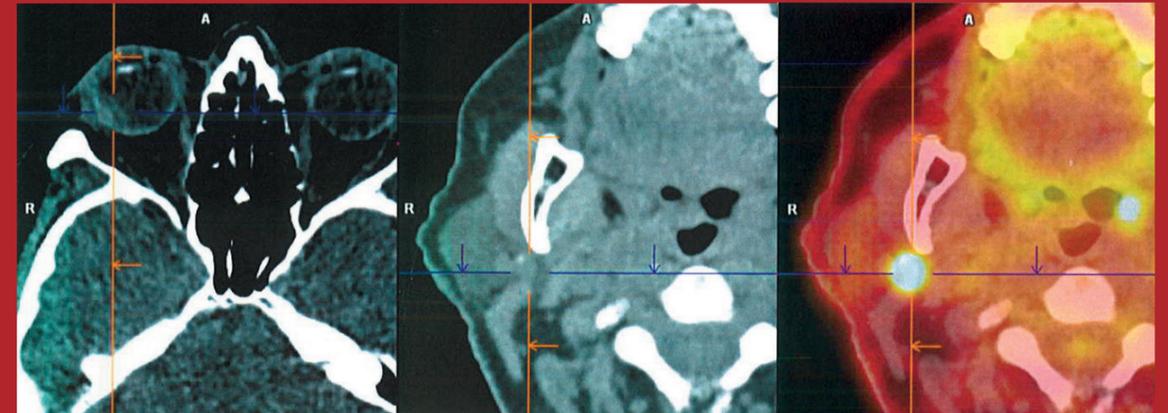
\* Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/>) ou à défaut sur le site de ROCHE ([www.roche.fr](http://www.roche.fr)). Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 47 61 40 00.

Roche

# Bulletin du Cancer

Revue officielle de la Société Française du Cancer

Volume 101 • Numéro 5 • mai 2014



## NUMÉRO THÉMATIQUE INTERGROUPE ORL



[www.jle.com](http://www.jle.com)



ISSN 007 4551

Bulletin du Cancer Volume 101, numéro 5 mai 2014, p. 397-520

VIACTIS, INNOVATIONS 13/09/609122Z/FRN/001 - 03504/PERJ013 - Etabli le 16/12/2013

# L'enjeu : soigner sans s'épuiser



• Février 2014  
• 14,8 x 21 cm / 192 pages  
• ISBN : 978-2-7040-1394-4

## Tension, stress, risque de burn-out.... Toutes les clés pour vous accompagner au quotidien

**?** Comment préserver sa propre santé et sa passion du métier dans un contexte professionnel de plus en plus stressant ?

La compréhension du stress est abordée ici dans toutes ses dimensions, tant socioprofessionnelles que personnelles.

Afin que le lecteur-médecin puisse clarifier comment ce phénomène agit en lui et lui éviter d'en arriver au burn-out, il trouvera dans ce guide pratique et illustré d'exemples :

- des pistes et outils lui permettant d'aboutir à une approche qui lui convienne, sur les plans analytique, cognitif, émotionnel et corporel
- des conseils pour préserver son équilibre et utiliser son énergie au mieux pour son exercice, tout en se ressourçant
- des aides à la réflexion sur son propre rapport au stress, applicables à ses propres patients en difficulté

Tous deux praticiens, **Isabelle Sauvegrain**, comme généraliste et aussi médecin du travail, et **Christophe Massin**, comme psychiatre, connaissent parfaitement les contraintes spécifiques de l'exercice libéral.

Leurs propositions de réponses au stress proviennent de leur expérience humaine et clinique, ainsi que de leurs multiples contacts avec des confrères, sans parti pris dogmatique.

doin®

Ouvrage disponible sur [www.jle.com](http://www.jle.com)

### BON DE COMMANDE

à retourner aux Éditions John Libbey Eurotext - 127, avenue de la République - 92120 Montrouge - France

**Sur Internet**  
[www.jle.com](http://www.jle.com)  
(paiement sécurisé)

**Par e-mail**  
[contact@jle.com](mailto:contact@jle.com)

**Par fax**  
+33 (0) 1 40 92 09 33

**Par courrier**  
Éditions John Libbey Eurotext  
127, avenue de la République  
92120 Montrouge - France

**Pour tout renseignement**  
+33 (0) 1 46 73 06 60



[www.jle.com](http://www.jle.com)

#### Je souhaite recevoir

**L'enjeu : soigner sans s'épuiser** 30 €

Frais de port + 6 €

Total €

#### Règlement

Ci-joint mon règlement d'un montant de \_\_\_\_\_ €

Par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

Par carte bancaire

Visa  Eurocard/Mastercard

Carte N° \_\_\_\_\_

Saisissez les 3 derniers chiffres inscrits au dos de votre carte \_\_\_\_\_

Date d'expiration \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

N° de TVA (obligatoire pour les institutions) : \_\_\_\_\_

M.  Mme  Mlle Nom \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

CP \_\_\_\_\_ Ville \_\_\_\_\_ Pays \_\_\_\_\_

Tél. \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Je désire recevoir une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

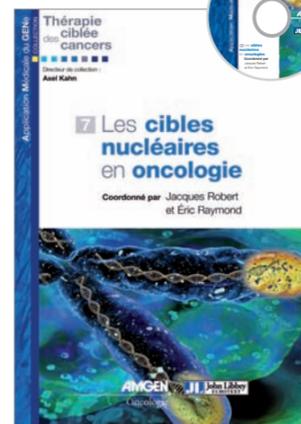
Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant. Pour l'exercer, adressez-vous aux Éditions John Libbey - 127, avenue de la République - 92120 Montrouge.

APF: 8814Z / SPRET: 328 195 904 00037

L'EMEU-0214

## COLLECTION Thérapie ciblée cancers

Un CD-Rom inclus avec des illustrations couleurs inédites !



Juin 2013 • 978-2-7420-0766-0

110 pages

• 29 €

• 7<sup>e</sup> volume de la collection  
**Thérapie ciblée des cancers**

[www.jle.com](http://www.jle.com)

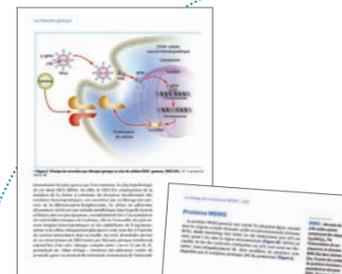
# Les cibles nucléaires en oncologie

Coordonné par :  
Jacques Robert  
et Eric Raymond

Cet ouvrage a pour objectif de présenter une synthèse exhaustive des cibles nucléaires qui semblent aujourd'hui les plus pertinentes, parce qu'elles ont ouvert un champ d'investigation prometteur et font déjà l'objet de développements thérapeutiques.

- Un point complet sur **les activités nucléaires, ses altérations et les méthodes envisagées** pour y remédier.
- Chaque chapitre dévoile une de ces pistes, en montrant comment une approche des mécanismes de l'oncogenèse permet de **concevoir et de développer des agents pharmacologiques actifs contre le cancer**.
- Enfin, les approches de **thérapie génique** étant très nombreuses, la dernière partie aborde les pistes thérapeutiques les plus encourageantes.

**SOMMAIRE** • Les cibles nucléaires : gènes, transcrits et protéines • Les inhibiteurs de PARP : du laboratoire au lit du patient • Le ciblage de la télomérase et des télomères • Le ciblage des kinases cycline-dépendantes (CDK) et des kinases mitotiques Aurora et Polo-like • Le ciblage de l'interaction MDM2 - p.53 • La méthylation de l'ADN • Le ciblage des histones désacétylases • Les thérapies géniques



- Figures didactiques
- Définitions en marge de page



Juin 2012 • 978-2-7420-0741-7

104 pages • 29 €

**BON DE COMMANDE** à retourner aux Éditions John Libbey Eurotext - 127, avenue de la République - 92120 Montrouge - France

• **Sur Internet**  
[www.jle.com](http://www.jle.com)  
(paiement sécurisé)

• **Par e-mail**  
[contact@jle.com](mailto:contact@jle.com)

• **Par fax**  
+33 (0) 1 40 92 09 33

• **Par courrier**  
Éditions John Libbey Eurotext  
127, avenue de la République  
92120 Montrouge - France

• **Pour tout renseignement**  
+33 (0) 1 46 73 01 38



[www.jle.com](http://www.jle.com)

#### JE SOUHAITE RECEVOIR

**Les cibles nucléaires en oncologie** 29 €

**Les cibles intracytoplasmiques** 29 €

Frais de port + 6 €

Total €

M.  Mme  Mlle Nom \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

CP \_\_\_\_\_ Ville \_\_\_\_\_ Pays \_\_\_\_\_

Tél. \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Je désire recevoir une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant. Pour l'exercer, adressez-vous aux Éditions John Libbey - 127, avenue de la République - 92120 Montrouge.

#### RÈGLEMENT

Ci-joint mon règlement d'un montant de \_\_\_\_\_ €

Par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

Par carte bancaire

Visa  Eurocard/Mastercard  American Express

Carte N° \_\_\_\_\_

Saisissez les 3 derniers chiffres inscrits au dos de votre carte \_\_\_\_\_

Date d'expiration \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

N° de TVA (obligatoire pour les institutions) : \_\_\_\_\_

PUBLICIBLES-NUC/06-13 - APF: 8814Z / SPRET: 328 195 904 00037



**RÉDACTION**

Rédacteur en chef  
Jacques-Olivier Bay, Clermont-Ferrand

Rédacteurs en chef adjoints  
Gilles L'Allemain, Nice  
Christophe Massard, Villejuif  
Stéphane Vignot, Chartres

Comité de rédaction  
Thierry André, Paris  
Jean-Yves Blay, Lyon  
Jean-Paul Borg, Marseille  
Serge Évrard, Bordeaux  
Anthony Gonçalves, Marseille  
Magali Lacroix, Toulouse  
Christian-Jacques Larsen, Poitiers  
Nicolas Magné, Saint-Priest-en-Jarez  
Jean-Jacques Mazon, Paris  
Philippe Morice, Villejuif  
Daniel Orbach, Paris  
Pascal Piedbois, Strasbourg  
Jacques Robert, Bordeaux  
Juliette Thariat, Nice  
Marie Wislez, Paris

Formation continue  
Jacques Robert, Bordeaux  
Maurice Schneider, Nice

Conseil international  
Ahmad Awada, Bruxelles  
Hamouda Boussen, Tunis  
Salem Chouaib, Villejuif  
Anne-Marie Mès-Masson, Montréal  
René-Olivier Mirimanoff, Lausanne  
Guy Storme, Bruxelles  
Michel Tremblay, Montréal

Secrétariat  
Sylvie Desenclos  
Société Française du Cancer  
Hôpital Saint-Louis,  
1, avenue Claude-Vellefaux,  
75475 Paris  
Cedex 10, France  
Tél. : (33) 1 45 87 27 62  
Fax : (33) 1 46 33 20 09  
E-mail : bulletin@sfc.asso.fr  
Site Internet : www.sfc.asso.fr

	<b>Actualités</b> <i>News</i>	
<b>Éditorial</b>	<b>Présentation</b> STÉPHANE VIGNOT, JULIETTE THARIAT	<b>399</b>
<b>Récapitulatif</b>	<b>Les essentiels du numéro spécial ORL</b> JULIETTE THARIAT, STÉPHANE VIGNOT	<b>402</b>
	<b>Synthèse</b> <i>Review</i>	
<b>Épidémiologie et anatomie des cancers ORL</b> <i>Epidemiology and anatomy of head and neck cancers</i> SOPHIE PÉRIÉ, MARIE MEYERS, OLIVIA MAZZASCHI, OLIVIER DE CROUY CHANEL, BERTRAND BAUJAT, JEAN LACAU ST GUILY		<b>405</b>
	<b>Tumeurs rares</b> <i>Rare tumours</i>	
<b>Cancers ORL rares et REFCOR, Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares</b> <i>Rare tumors of the head and neck; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors</i> BERTRAND BAUJAT, JULIETTE THARIAT, ANNE CATHERINE BAGLIN, ANNE CATHERINE COSTES, SYLVIE TESTELIN, ÉMILE REYT, FRANÇOIS JANOT, ET LES MEMBRES DU REFCOR		<b>412</b>
	<b>Synthèses</b> <i>Reviews</i>	
<b>Cancers de la cavité orale. Mise au point Sous l'égide de l'Intergroupe ORL</b> <i>Oral cavity cancer, an update on behalf of Intergroupe ORL</i> BERTRAND BAUJAT, SOPHIE PÉRIÉ, ÉTIENNE BARDET, JEAN LACAU ST GUILY		<b>424</b>
<b>Cancer de l'oropharynx</b> <i>Oropharyngeal cancer</i> DAVID BLANCHARD, JEAN-PIERRE RAME, MARIE-YOLANDE LOUIS, BERNARD GERY, CARMEN FLORESCU, DOMINIQUE DE RAUCOURT		<b>429</b>
<b>Carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx et du larynx : prise en charge fondée sur les preuves</b> <i>Squamous cell carcinoma of the hypopharynx and larynx: evidence-based care</i> JÉRÔME FAYETTE, YOANN POINTREAU, JEAN BOURHIS, JEAN-LOUIS LEFEBVRE		<b>438</b>
<b>Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx)</b> <i>Nasopharyngeal cancers, an overview</i> PAULINE JARDEL, JULIETTE THARIAT, PIERRE BLANCHARD, FATMA ELLOUMI, NABIL TOUMI, RENÉ-JEAN BENSADOUN, MOUNIR FRIKHA, JAMEL DAOU, JEAN BOURHIS		<b>445</b>

**ÉDITEUR**

John Libbey Eurotext  
127, avenue de la République  
92120 Montrouge, France  
Tél. : (+33) 01 46 73 06 60  
Fax : (+33) 01 40 84 09 99  
<dominique.vatan@jle.com>  
www.jle.com  
www.bulletinducancer.fr

Directeur de la publication  
Gilles Cahn

Secrétaire de rédaction  
Dominique Vatan (01 46 73 06 61)

Secrétariat  
Karine Fayolle (01 46 73 01 36)

Département Partenariats et Publicité  
– Directrice  
Marie-Christine Lasserre (01 46 73 06 76)  
– Chef de publicité  
David Laifer (01 46 73 97 70)  
– Secrétaire  
Corinne Salmon (01 46 73 06 63)

Marketing  
Bérengère Brun (01 46 73 01 39)

**FABRICATION**

Préresse : Thomson Digital (Mauritius)  
Ltd, île Maurice  
Corlet Imprimeur SA ZI, route de Vire  
14110 Condé-sur-Noireau, France  
No 127578

Abonnements  
AMIX/Service abonnements John Libbey  
BP 10320  
326, rue du Gros-Moulin  
45200 Amilly  
Tél : 02 38 90 89 50  
Fax : 02 38 98 41 15

Référencement  
Revue adhérente au Speps (Syndicat  
de la presse et de l'édition des  
professions de santé)  
Le Bulletin du Cancer est indexé dans :  
Biological Abstracts/Biosis, Scopus,  
Current Contents®/Life Sciences &  
Clinical Medicine, Embase/Excerpta  
Medica, Index medicus/Medline,  
Medexpress, Science Citation Index, Pascal,  
Sociedad Iberoamericana de Información  
Científica (SIIG) Google Scholar

Revue mensuelle 12 numéros par an  
France : 373 € TTC  
Voir tarifs complets sur la page  
d'abonnement insérée dans ce numéro  
ISSN (Bull Cancer) : 0007-4551  
ISSN (Bull Cancer en ligne) : 1769-6917  
Commission paritaire : 1114 T 81215  
Dépôt légal : à parution  
Instructions aux auteurs : 2<sup>e</sup> de couv.  
Bulletin d'abonnement : page 395  
Liste des annonceurs : Pages 400-401 ;  
4<sup>e</sup> de couv, Roche.  
page 396 et 3<sup>e</sup>

**Les adénopathies métastatiques d'un carcinome épidermoïde sans porte d'entrée. Quelle est l'attitude actuelle ?**

*Lymph node metastases from squamous cell carcinoma of unknown primary site. Is it time to change of paradigm?*

MARC HAMOIR, IDRIS TROUSSIER, JEAN-PASCAL MACHIELS, HERVÉ REYCHLER, SANDRA SCHMITZ, JULIETTE THARIAT, VINCENT GRÉGOIRE

**455**

**Critères de qualité en anatomopathologie et nouveaux outils théranostiques en cancérologie tête et cou**

*Quality control in pathology and theranostics in head and neck cancers*

CLAIRE FAURE, CÉCILE BADOUAL, BERTRAND FLEURY, GÉRARD MILANO, JULIETTE THARIAT

**461**

**Imagerie des cancers ORL**

*Imaging in head and neck cancers*

ANTOINE IANNESSI, MATHIEU JOHN OUVRIER, JULIETTE THARIAT, PIERRE-YVES MARCY

**469**

**Critères de qualité en radiothérapie des cancers de la tête et du cou sous l'égide de l'Intergroupe ORL**

*Quality criteria in radiotherapy for head and neck cancers under the aegis of Head and Neck Intergroup*

YUNGAN TAO, NADEJEDA VINTONENKO, ROBIN GARCIA, VINCENT MARCHESI, MILAN TOMSEJ, ETIENNE BARDET, JEAN BOURHIS

**481**

**Critères de qualité en oncologie médicale pour la prise en charge des cancers de la tête et du cou**

*Quality assurance in head and neck medical oncology*

LAURENCE DIGUE, STÉPHANE PEDEBOSQ

**486**

**Critères de qualité en chirurgie carcinologique cervicofaciale**

*Quality assurance in head and neck surgical oncology*

SÉBASTIEN VERGEZ, FRANCK JÉGOUX, GILLES DOLIVET, SYLVAIN MORINIÈRE

**496**

**Qualité de vie des patients et soins de support en cancérologie des VADS**

*Quality of life and supportive care in head and neck cancers*

EMMANUEL BABIN, NATACHA HEUTTE, GUILLAUME GRANDAZZI, VIRGINIE PRÉVOST, LAETITIA ROBARD

**505**

**Les récurrences des tumeurs des voies aérodigestives supérieures**

*Recurrence of upper aerodigestive tract tumors*

LAURENT MARTIN, MUSTAPHA ZOUBIR, CHRISTOPHE LE TOURNEAU

**511**

**Photo de couverture : quizz**

Patiente de 77 ans non fumeuse qui présente une lésion intra-parotidienne droite profonde hyperfixante en TEP scanner (SUV 13) et qui correspond en scanner et IRM à une adénopathie dense de découverte fortuite lors d'un bilan de mélanome choroidien T2a homolatéral.

Quel est votre diagnostic ?

1. Métastase ganglionnaire du mélanome uvéal
2. Tumeur de Whartin
3. Adénopathie d'un cancer des voies aérodigestives méconnu
4. Adénopathie inflammatoire non néoplasique
5. Primitif parotidien

## Présentation

Pour citer cet article : Vignot S, Thariat J. Présentation. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 399.  
doi : 10.1684/bdc.2014.1961.

**L**e *Bulletin du Cancer* a sollicité la réalisation d'un numéro thématique ORL en 2014, pour témoigner des évolutions de ces cancers sur le plan épidémiologique, du glissement des standards vers des approches moins invasives et plus personnalisées et pour rappeler le rôle fondamental et quotidien de la multidisciplinarité, bien mise en exergue par l'Intergroupe ORL (fusion labellisée par l'INCa de trois groupes : GORTEC pour l'oncologie radiothérapie, GETTEC pour la chirurgie et GERCOR pour l'oncologie médicale) qui a pris en charge ce numéro. Cette collaboration s'exprime par les discussions

incluant tous les acteurs médicaux des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) : radiologue, pathologiste, chirurgien, radiothérapeute, oncologue médical, mais aussi les professionnels paramédicaux, infirmières, diététiciens, assistantes sociales, dont l'aide est particulièrement indispensable dans la prise en charge des patients atteints de cancers des voies aérodigestives supérieures. Ce numéro thématique du *Bulletin du Cancer* illustre le dynamisme de cette discipline au travers d'articles de synthèse précis et actualisés, dont les points clés sont présentés en exergue de cet éditorial.

### L'intergroupe ORL (GORTEC-GETTEC-GERCOR)

L'Intergroupe ORL regroupe le GORTEC (Groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou), le GETTEC (Groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou) et le GERCOR (Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie)

L'Institut national du cancer a pour mission de coordonner et d'animer la recherche clinique et translationnelle en cancérologie académique. En France, les acteurs de la recherche clinique académique en cancérologie sont notamment organisés en de multiples sociétés savantes et groupes coopérateurs. Pour permettre une meilleure efficacité dans les actions et réduire le nombre d'interlocuteurs représentatifs, l'INCa a décidé de soutenir leur regroupement et leur structuration à travers un appel à candidatures. Publié en mars 2012, cet appel à candidatures s'adressait à des structures opérationnelles de la recherche clinique académique en cancérologie, indépendantes et à but non lucratif, associant des médecins et des professionnels de la recherche médicale.

Évalués par un comité d'experts internationaux, six intergroupes coopérateurs dont l'Intergroupe ORL ont été labélisés par l'INCa en 2012 sur la base de leur envergure, leur visibilité internationale, leur capacité à réaliser la recherche clinique et cognitive, à collaborer dans le domaine de la recherche clinique, à gérer les essais cliniques et les ressources humaines dévolues à la recherche. Cette labellisation permet de consolider les collaborations déjà existantes entre nos différents groupes et de renforcer le poids de la recherche française dans le domaine du cancer des VADS.

Reconnaissance par un organisme d'état de notre démarche fédérative, de notre impact national et international dans le domaine de la recherche clinique pour les tumeurs de la tête et du cou, cette labellisation sera publiée au *Journal officiel*. Le renouvellement du label fera l'objet d'un rapport d'activité et d'un rapport financier annuel. ▼

Stéphane Vignot,  
Juliette Thariat

Étienne Bardet (GORTEC et coordinateur de l'intergroupe), Juliette Thariat (GORTEC), Dominique De Raucourt (GETTEC), Franck Jegoux (GETTEC), François Janot (GETTEC), Jean Lacau (GERCOR), Dominique Notelet (GERCOR), Benoist Chibaudel (GERCOR), Nadejda Vintonenko (manager Intergroupe), Jean Bourhis (GORTEC)

Le *Bulletin du Cancer* est un périodique francophone, qui publie également des articles en anglais dans une rubrique électronique anglophone, l'*Electronic Journal of Oncology* (EJO). Les auteurs ont donc la possibilité de soumettre des articles en français et en anglais. Les articles en anglais seront automatiquement publiés dans la rubrique EJO.

La Rédaction du *Bulletin du Cancer* laisse aux auteurs l'entière responsabilité de leurs opinions, mais s'engage à respecter les recommandations internationales aux éditeurs de journaux médicaux du groupe de Vancouver (*N Engl J Med* 1997 ; 336 : 309-15 et *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 36-47). Elle n'est pas responsable de la perte de documents et ne retourne pas à leurs auteurs les manuscrits refusés. Les articles publiés dans le *Bulletin du Cancer* sont répertoriés dans Biological Abstracts/Biosis, CABS, Current Contents/Life Sciences & Clinical Medicine, Excerpta Medica/Embase, Index Medicus/Medline, Medexpress, Science Citation Index, Pascal, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

#### RECOMMANDATIONS D'ORDRE ÉTHIQUE

##### - Les auteurs

L'auteur principal est celui qui a apporté une contribution substantielle à la conception et à la rédaction du manuscrit. Dans l'hypothèse où certaines des illustrations seraient réalisées par des tiers, qu'elles aient déjà été publiées ou non, il s'engage à fournir avec le manuscrit l'ensemble des autorisations nécessaires à leur intégration dans son article. En soumettant ce dernier, il assure la rédaction de *Bulletin du Cancer* que toutes les dispositions ont été prises lors du recueil de données expérimentales et cliniques pour être en conformité avec les obligations légales et la charte d'Helsinki (il s'engage notamment à avoir recueilli le consentement éclairé du patient). Le moment venu, l'auteur principal signe et renvoie la cession de droits d'auteur.

##### - Conflits d'intérêts

Les auteurs s'engagent tous à informer la rédaction de *Bulletin du Cancer* sur leurs éventuels conflits d'intérêts. Une déclaration de conflit d'intérêt leur sera envoyée au moment des épreuves, où il leur sera demandé de mentionner les intérêts financiers, essais cliniques, interventions ponctuelles ou relations familiales susceptibles d'influencer leurs jugements professionnels.

#### INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le *Bulletin du Cancer* offre à ses lecteurs différentes rubriques. Les auteurs sont priés d'indiquer sous quelle rubrique ils souhaitent publier leurs manuscrits, la Rédaction se réservant l'affectation définitive du manuscrit.

##### - Les articles originaux

Ils doivent présenter des résultats non publiés et ne pas être soumis pour publication à une autre revue. Néanmoins, le *Bulletin du Cancer* accepte la publication, en français, d'articles originaux récemment publiés dans d'autres périodiques internationaux. Dans ce cas, l'auteur principal doit communiquer à la Rédaction l'accord de l'éditeur de l'article publié, lui adresser une photocopie de l'article publié et indiquer clairement dans le nouveau manuscrit la référence du texte précédemment publié. L'auteur principal d'un manuscrit doit également informer la Rédaction du *Bulletin du Cancer* que le même texte a été soumis ou est en cours de publication auprès d'un autre périodique.

Les articles originaux ne peuvent excéder 20 pages dactylographiées et comportent : une introduction, des résultats, une discussion, des matériels et méthodes, des références bibliographiques, des remerciements, un résumé en français et en anglais de 200 mots maximum, et 3 à 6 mots clés.

Une attention toute particulière doit être apportée à la rédaction des résumés parce qu'ils figurent ensuite dans les banques de données. Il en est de même en ce qui concerne le choix des mots clés. Toutes les informations présentes dans les résumés doivent être explicitement développées dans le texte.

Le titre est très important. Il doit être clair et aussi bref que possible, ne pas excéder 120 lettres. Un titre court doit être proposé.

##### - Les articles de synthèse

Ces articles ont pour but de présenter une mise au point des connaissances, de souligner les acquisitions récentes, de bien montrer comment vont de pair les progrès en biologie et en médecine et, enfin, d'attirer l'attention sur les questions encore non résolues.

Les articles ne devraient pas excéder 20 pages dactylographiées (non compris les références, les schémas, les tableaux et leurs légendes).

Chaque article doit comporter un résumé en français et en anglais informatif d'environ 30 lignes, ainsi que les mots clés correspondants (3 à 6) servant à référencer l'article dans les bases de données. Les auteurs pour lesquels l'anglais n'est pas familier sont vivement encouragés à faire relire leur texte par une personne de langue anglaise. Les éditeurs se réservent le droit d'apporter des corrections s'ils l'estiment nécessaire.

Les articles pourront comporter jusqu'à 6 illustrations, tableaux ou figures. Les références bibliographiques ne doivent pas prétendre à l'exhaustivité mais plutôt à la sélectivité : leur nombre ne devrait pas excéder 30.

Les intertitres doivent être courts (maximum 18 signes).

- **Le point sur...** Cette rubrique est destinée à faire le point sur un sujet technique ou d'actualité et à mettre en perspective les articles de synthèse qui y sont consacrés. Le texte manuscrit comprend environ 5 pages dactylographiées et 10 références bibliographiques. Il est rédigé sur invitation de la Rédaction.

- **Les brèves.** Les brèves rapportent une information récente ayant fait l'objet d'une ou de plusieurs publications. Elles sont limitées à 2 pages dactylographiées et à 5 références.

- **Tribune libre.** Cette rubrique concerne des mises au point, hypothèses, libres opinions, controverses ou commentaires divers. La Rédaction se réserve également la possibilité de publier de courtes lettres de lecteurs (1 page dactylographiée, 2 ou 3 références), à propos d'articles parus récemment dans le *Bulletin du Cancer*, ainsi que la réponse des auteurs.

- **Les notes techniques.** Elles présentent une technique ou une méthode avec un rappel des bases rationnelles, un exposé de la technique et des problèmes méthodologiques, les résultats et les indications en cancérologie. Le texte doit être court (4 à 5 pages dactylographiées en double interligne), avec un tableau, un ou deux schémas et éventuellement 1 à 5 références.

#### RECOMMANDATIONS D'ORDRE TECHNIQUE

Tout manuscrit doit être soumis électroniquement (format word ou rtf). Les documents photographiques doivent être d'excellente qualité et fournis au format jpeg ou tiff. Une page dactylographiée comporte, en double interligne, 60 signes par ligne, 25 lignes par page (soit environ 1500 signes par page).

La page de titre comportera : (1) le titre long, spécifique et informatif, en français et en anglais (maximum 80-85 caractères) ; (2) le titre court (maximum 50 caractères) ; (3) le(s) nom(s) de(s) auteur(s) et leurs coordonnées.

Le *Bulletin du Cancer* étant une revue pluridisciplinaire, les auteurs doivent éviter les abréviations. Tout sigle ou abréviation doit être explicité à sa première apparition dans le texte.

##### - Les références bibliographiques

Les références devront être numérotées entre crochets (exemples [1], [2-10]) dans l'ordre d'apparition dans le texte. Indiquer tous les auteurs lorsqu'il y en a 6 ou moins. Lorsqu'il y en a 7 ou plus, indiquer les 6 premiers suivis de et al. Les références doivent indiquer, dans l'ordre :

• **Pour les articles de revues :** Noms des auteurs suivis des initiales de leurs prénoms. Titre de l'article (dans la langue d'origine). Nom de la revue abrégé selon le style de l'*Index Medicus* (pas de ponctuation après les abréviations) année ; volume : première et dernière page de l'article.

Exemples :

1. Swerdloff RS, Odell WD. Feedback control of male gonadotropin secretion. *Lancet* 1968 ; 2 : 683-95.

2. Wale W, River C, Brow M, Jackson DY, Jacobs JW, Sugawara R, et al. Pharmacology of hypothalamic regulatory peptides *Clin Endocrinol* 1976 ; 5 : 261-92.

• **Pour les articles de livres :** Même présentation des auteurs. Titre de l'article (dans la langue d'origine). In : noms et initiales des éditeurs. Titre du livre. Ville : nom de l'éditeur, année de publication ; première et dernière page de l'article.

Exemple :

3. Labries F, De Lean A, Drouin J. New aspects of the mechanism of action of hypothalamic regulatory hormones. In : Labries F, Meires J, Pelletier G, eds. *Hypothalamus and endocrine functions*. New York : Raven Press, 1976 ; 147-69.

• **Pour les livres :** Même présentation des auteurs. Titre du livre. Ville : nom de l'éditeur, année de publication ; nombre de pages.

Exemple :

4. Lebrech D, Blei AT. Vasopressin analogs and portal hypertension. Paris : John Libbey Eurotext, 1987 ; 58.

##### - Les illustrations et les tableaux

Elles seront fournies sous forme de fichiers numérisés de bonne qualité (format jpeg ou tiff). Tous les documents seront appelés dans le texte et numérotés dans l'ordre de leur apparition. Veuillez indiquer : le nom de l'auteur, le numéro de la figure, le haut de la figure indiqué par une flèche.

Dans l'hypothèse où certaines des illustrations seraient réalisées par des tiers, qu'elles aient déjà été publiées ou non, l'auteur s'engage à obtenir auprès de ces derniers l'ensemble des autorisations nécessaires à l'intégration de ces illustrations dans son article et à leur exploitation sous cette forme. Il communiquera ces autorisations de reproduction avec son manuscrit.

Les manuscrits doivent être soumis électroniquement sur le site :

**[libbey.fontismedia.com/bdc/](http://libbey.fontismedia.com/bdc/)**

#### RAPPEL

Avant de soumettre un manuscrit au *Bulletin du Cancer*, demandez-vous en particulier :

- Le titre en français est-il concis, significatif ?
- Le titre en anglais est-il identique au titre français et grammaticalement correct ?
- Le résumé, en français et en anglais, expose-t-il clairement l'objectif de la recherche, ses méthodes, ses résultats et les conclusions du manuscrit ?
- Les mots clés sont-ils bien choisis ?
- Toutes les mesures sont-elles exprimées en unités internationales, et les médicaments sous leur dénomination internationale ?
- Toutes les références sont-elles citées dans le texte ?
- Les valeurs de P situées entre 0,001 et 0,2 sont-elles données en valeurs exactes ?
- Les abréviations ne sont pas trop nombreuses et ont-elles toutes été explicitées ?
- La recherche a-t-elle été conforme aux dispositions légales ou soutenue par un ou des organismes publics et/ou privés. Pourrait-elle éventuellement faire l'objet d'un conflit d'intérêt ?
- Tous les coauteurs ont-ils signé la lettre d'intention ?

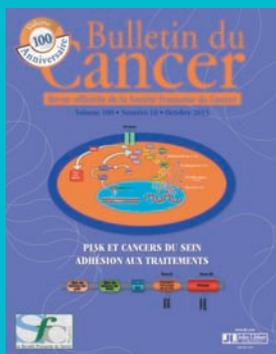
Pour soumettre vos manuscrits au *Bulletin du Cancer* (fichier texte au format word ou rtf et fichier images au format jpeg ou tiff), rendez-vous sur le site :

**[libbey.fontismedia.com](http://libbey.fontismedia.com)**

Bulletin du Cancer, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France.

Tél. : 01 45 87 27 62. Fax : 01 46 33 20 09. <[bulletin@sfc.asso.fr](mailto:bulletin@sfc.asso.fr)>

# Abonnez-vous au Bulletin du Cancer



La revue officielle de la Société Française du Cancer

- Je désire m'abonner pour un an au Bulletin du Cancer
- à partir du numéro en cours  à partir du numéro 1/2014

12 numéros par an

- 17 années d'archives disponibles
- Les numéros spéciaux

Un moteur de recherche couvrant toutes nos publications

## CONDITIONS D'ABONNEMENT

12 numéros par an

Les frais de port sont inclus dans ces tarifs.

### ● Abonnements au tarif « Particuliers »

Si vous optez pour ce tarif, l'abonnement et le règlement doivent impérativement être au nom d'une **personne physique**. Le paiement ne peut émaner d'une institution, d'une société commerciale ou d'une association.

### ▼ Accès à la version électronique

• Vos codes d'accès (login et mot de passe) vous seront envoyés par e-mail à l'adresse indiquée ci-contre. Si vous ne nous avez pas indiqué d'e-mail lors de votre abonnement vous pouvez activer votre compte directement sur le site à l'aide de votre numéro d'abonné (cf facture).

### ● Abonnements au tarif « Institutions »

#### ▼ Papier seul :

Ce tarif concerne tout abonnement souscrit et payé par une personne morale : administration (service hospitalier, laboratoire de recherche, université, etc.), bibliothèque, association, société commerciale, industrie de santé, établissement de soins, cabinet médical, etc.

#### ▼ Abonnements électroniques ou mixtes :

Le tarif indiqué ici s'applique uniquement pour les centres hospitaliers non universitaires (CH), les cliniques, les cabinets médicaux, les associations, etc.

L'accès est limité à un seul établissement de moins de 20 utilisateurs ou justifiant d'un FTE inférieur à 1 000.

Pour ces institutions, l'accès est proposé au choix : soit par login/mot de passe (ceux-ci vous seront envoyés à l'adresse e-mail spécifiée dans le bulletin d'abonnement ci-contre), soit par adresse IP.

Une licence spécifique sera exigée pour les CHU, universités, centres de recherche (Inserm, Cnrs, Inra, etc.) ou les entreprises privées (industrie pharmaceutique, etc.). La version complète de cette licence est proposée sur notre site : [www.jle.com](http://www.jle.com) (rubrique : Services / Licences IP).

Pour obtenir un devis personnalisé, ces institutions doivent contacter les agences spécialisées ou notre service commercial : [institutions@jle.com](mailto:institutions@jle.com).

Tarif préférentiel pour les membres de la Société Française du Cancer. Pour en bénéficier, contacter Sylvie Desenclos : [bulletin@sfc.asso.fr](mailto:bulletin@sfc.asso.fr)

## RETROUVEZ

Bulletin du Cancer sur

[www.bulletinducancer.fr](http://www.bulletinducancer.fr)

BULLETIN D'ABONNEMENT

## TARIFS 2014

	Particuliers		Institutions		
	Papier + @	@ seul	Papier	Papier + @*	@ seul*
France	☐ 232 €	☐ 202 €	☐ 373 €	☐ 465 €	☐ 430 €
UE et Suisse	☐ 272 €	☐ 202 €	☐ 413 €	☐ 505 €	☐ 430 €
Autres pays	☐ 282 €	☐ 202 €	☐ 433 €	☐ 525 €	☐ 430 €

Attention, si vous optez pour le tarif "Particuliers", l'abonnement et le règlement doivent être au nom d'une personne physique.

\*Tarifs ci-dessus valables pour les institutions de moins de 20 utilisateurs ou de moins de 1 000 FTE (voir ci-contre)

## VOS COORDONNÉES

NOM : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Service : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_ Pays : \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_ Fax : \_\_\_\_\_

E-mail : \_\_\_\_\_

(Indispensable pour l'accès Internet)

Conformément à la loi "Informatique et Libertés" du 06/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.

**Abonnement « Institutions »** : établissements de moins de 20 utilisateurs ou FTE < 1 000

Adresse mail du contact (Indispensable) : \_\_\_\_\_

- Accès au choix :  Par login/mot de passe  
 Par reconnaissance adresse IP

Adresse IP : \_\_\_\_\_

## PAIEMENT

Ci-joint mon règlement d'un montant de : \_\_\_\_\_ €

par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

par carte bancaire :

- Visa  Eurocard / Mastercard  American Express

N° \_\_\_\_\_

Date d'expiration \_\_\_\_\_

Notez les trois chiffres inscrits au dos de votre carte \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

Je souhaite recevoir une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels.

• N° TVA (obligatoire pour les institutions) : \_\_\_\_\_

## BULLETIN À RETOURNER

aux Éditions John Libbey Eurotext  
127, Avenue de la République / 92120 Montrouge

Tél. : 01 46 73 06 60

Fax : 01 40 84 09 99

contact@jle.com

Site : [www.jle.com](http://www.jle.com)



[www.jle.com](http://www.jle.com)

## Les essentiels du numéro spécial ORL

Juliette Thariat<sup>1</sup>, Stéphane Vignot<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département de radiothérapie-protonthérapie-cyberknife, Centre Lacassagne, 227, avenue de la Lanterne, 06200 Nice, France

<sup>2</sup>Hôpitaux de Chartres, Service d'oncologie et hématologie, Site Louis-Pasteur, 28000 Chartres, France

### Épidémiologie

- 16 000 nouveaux cas par an (4<sup>e</sup> cancer chez l'homme) et plus de 5 000 décès par an (5<sup>e</sup> cause de décès chez l'homme)
- Diminution de l'incidence chez l'homme depuis 1980, mais doublement chez la femme pendant la même période
- Implication de l'intoxication alcoolo-tabagique
- Autres facteurs de risque : virus (rôle de HPV +++, EBV pour le cavum), expositions professionnelles
- Impact des inégalités sociales dans la prise en charge et le taux de mortalité

### Tumeurs rares/REFCOR

- ≤ 10 % des cancers des VADS
  - Massif facial et sinus : 3 % des cancers des VADS
  - Glandes salivaires 5 %
  - Tumeurs malignes de l'oreille ≤ 1 %
  - Sarcomes ≤ 1 %
  - Tumeurs à malignité intermédiaire ou incertaine : neurofibromatoses, tumeurs à cellules géantes
  - Importance de la double lecture
  - Prise en charge des tumeurs rares, complexe, mal codifiée
  - Spécificités : RCP moléculaires, techniques d'irradiation (hadronthérapie), expertise chirurgicale
10. Réunion de concertation pluridisciplinaire REFCOR de recours bimensuelle

### Biopathologie

- Données minimales (INCa)
- Comptes rendus fiches standardisées <http://www.sfpathol.org>
- Motif et anamnèse +/- extemporanée + orientation/clinicien
- Conditionnement, description macro- et microscopique
- Définition des berges, marges, grade, emboles, engainements, techniques complémentaires (immunohistochimie, etc.)
- Intérêt des relectures

### Imagerie

- Corrélation anatomo-radiologique (examen clinique *primum novens*)
- Référence scanner (+/- échographie cervicale +/- IRM)
- Imagerie multimodalité pour planification de radiothérapie
- Intérêt du CR standardisé
- IRM pour cavum, oropharynx, cavité buccale, glandes salivaires
- IRM de diffusion (ADC) serait prometteuse en phase précoce post-thérapeutique (si suspicion de récurrence)
- IRM de perfusion pour la réponse (vaisseaux tumoraux)
- Spectroscopie IRM controversée (intérêt dans les cancers des glandes salivaires)
- TEP/FDG (stade initial, adénopathie sans porte d'entrée, récurrences, artefacts métalliques et pièges physiologiques)
- Évaluation de la réponse : RECIST et PERCIST

### Qualité en radiothérapie

- La bonne dose au bon endroit
- Délivrer une dose suffisante dans la tumeur pour obtenir un contrôle tumoral maximal avec une dose d'irradiation la plus faible possible dans les tissus normaux
- Qualité = impact majeur sur le contrôle local et la survie
- Non-respect de la qualité : modifie l'interprétation des résultats d'essais médicamenteux
- Conformité à la planification définis par déviation majeure/mineure
- Interruptions délétères  $\geq 4$  jours,
- Types de QA : *Dummy-run* (dossier test), contrôle prospectif (avant irradiation pour chaque patient) ou rétrospectif (après irradiation)
- Implication des radiothérapeutes et médecins

### Qualité en chimiothérapie

- L'enjeu : la bonne molécule à la bonne posologie au bon moment
- Dose-intensité
- Respect des recommandations internationales (sociétés savantes), européennes (EMA) et nationales (INCa, HAS, ANSM, intergroupe ORL)
- Au niveau local : respect des procédures liées à l'agrément en oncologie (Centre de coordination en cancérologie, discussion des dossiers en RCP, information du patient, contrat de bon usage)
- Adapter la stratégie au terrain
- Collaboration médico-pharmaceutique

7. Peser l'impact sur la qualité de vie

### Qualité en chirurgie

- CR opératoire standardisé avec informations cliniques
- Typologie des curages radical (ER), radical modifié (ERM) et sélectif (ES) ou étendu (EE)
- $\geq 10$  nœuds lymphatiques dans un évidement dans un évidement complet (radical modifié ou radical) et  $\geq 6$  dans un évidement sélectif
- Résécabilité : notion de marges d'exérèse carcinologique, durée de cicatrisation avant éventuel traitement complémentaire et fonctionnalité + qualité de vie (après chirurgie partielle ou radicale dite mutilante)
- Importance des marges sur le pronostic

6. Chirurgie endoscopique sinonasale, pharyngolaryngée ou robotisée ou laser nécessite une courbe d'apprentissage

### Cavum

- 300 cas /an en France
- EBV (en régions endémiques ++)
- Pics à 30 et 50 ans
- Place de l'IRM
- Radiothérapie optimisée/IMRT
- Contrôle local T3-4 50-75 %, survie à 5 ans  $\geq 75$  %
- Standard chimiothérapie concomitante
- Options : chimiothérapie adjuvante (méta-analyse et phases III en cours) et néoadjuvante (phases II)
- Récidives précoces curables
- Prise en charge des séquelles thérapeutiques à long terme

### Cavité buccale

- 6 600 cas/an en France
- Pic à 60 ans
- Lichen, érythroplasie ou *de novo*
- Piège des symptômes pseudo-dentaires
- HPV  $\leq 5$  %
- Stade tardif  $\geq 70$  %,
- Place de l'IRM
- Chirurgie reconstruction + curage + /- radiothérapie adjuvante
- Option ganglion sentinelle T1-2N0
- Skip métastases  $\geq 5$  %

### Hypopharynx-larynx

- Lymphophilie  $\geq 75$  % pour hypopharynx et  $< 10$  % pour larynx glottique en stade précoce
- En cas d'atteinte ganglionnaire, l'indication de chirurgie ou de radiothérapie exclusive reste essentiellement guidée par l'atteinte sur le T, à condition que le curage soit faisable sur le plan carcinologique
- Le traitement des stades T1 glottiques est chirurgical ou par radiothérapie
- Le schéma de référence de préservation d'organe par chimiothérapie première utilise docétaxel platine FU
- Radiothérapie chez les répondeurs (50 %, 2 cures, remobilisation)
- Objectif de contrôle local avec fonction conservée
- Après chimiothérapie d'induction, les modalités de potentialisation de la radiothérapie ne sont pas définies
- La chimioradiothérapie améliore la préservation laryngée par rapport à la chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie
- Les taux de survie sans laryngectomie sont similaires entre chimioradiothérapie et chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie
- La survie globale est améliorée par la chimiothérapie d'induction à 5ans par rapport à la chimioradiothérapie

### Adénopathie sans porte d'entrée

- 3 % des cancers des VADS
- Ganglions jugulaires supérieurs (zone II) et jugulaires moyens (zone III)
- Majorité des cas de stade N2a puis N2b
- Intérêt du statut HPV et EBV pour la probabilité de site primitif
- Examen nasofibroscopique + endoscopique rigide sous anesthésie générale = détecter d'une tumeur primaire dans plus de 50 %
- Imagerie dont TEP FDG avant geste invasif si bilan négatif
- Amygdalectomie homolatérale : 45 % de détection (controlatérale controversée 10 %)
- Curage premier en Europe +/- suivi de radiothérapie
- Volumes cibles pour la radiothérapie encore non consensuels : unilatérale ou bilatérale/IMRT ganglionnaire
- Irradiation pan muqueuse controversée adaptée au stade et site ganglionnaire, au statut HPV et EBV et rôle du variant histologique à l'étude

### Soins de support

- Quantité et qualité de vie
- Prise en compte des répercussions physiques psychiques et sociales des traitements
- Soins de support en complément indispensable aux traitements spécifiques
- Éducation thérapeutique

### Récidives

- Place de l'imagerie, évaluation sur les modalités de suivi en cours
- Récidives locorégionales : principale cause de décès
- Chirurgie de la récidive locorégionale lorsqu'elle est possible
- Place de la radiothérapie adjuvante sur facteurs histopronostiques
- Place croissante de la radiothérapie optimisée en réirradiation
- Traitement systémique des récidives locorégionales non opérables non réirradiables (volume et/ou métastases associées)
- Médiane de survie des récidives locorégionales : 12-15 mois
- Médiane de survie des récidives métastatiques : 10 mois
- FU platine cétuximab référence des formes métastatiques
- Place croissante du traitement local des oligométastases

# Épidémiologie et anatomie des cancers ORL

## *Epidemiology and anatomy of head and neck cancers*

Sophie Périé, Marie Meyers, Olivia Mazzaschi, Olivier De Crouy Chanel, Bertrand Baujat, Jean Lacau St Guily

Article reçu le 12 décembre 2013,  
accepté le 11 mars 2014  
Tirés à part : S. Périé

Université Pierre-et-Marie-Curie Paris-VI, Hôpital Tenon AP-HP, Faculté de médecine, Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervicofaciale, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France  
<sophie.perie@tnn.aphp.fr>

Pour citer cet article : Périé S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. Épidémiologie et anatomie des cancers ORL. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 405-11.  
doi : 10.1684/bdc.2014.1962.

**Résumé.** Les cancers de la cavité orale et du pharynx représentent 75 % des cancers des VADS et sont au quatrième rang des cancers chez l'homme. Leur incidence a diminué depuis 1980 chez l'homme (incidence en 2011 de 13 930 pour les cancers des lèvres, de la cavité orale, du pharynx et du larynx) mais a augmenté chez la femme, liée à l'intoxication alcoolotabagique plus récente dans le sexe féminin (pour l'HPV on ne peut ici conclure le lien avec la femme...). À côté des facteurs de risque alcoolotabagiques, le rôle de l'EBV dans les cancers du cavum, de l'HPV dans ceux de l'oropharynx et des expositions professionnelles pour les cancers du massif facial sont reconnus. Les cancers des VADS sont au cinquième rang de la mortalité par cancer en France chez l'homme. Les sites anatomiques étendus rendent compte de la complexité du diagnostic propre à certaines localisations (massif facial, cavum), des thérapeutiques possibles et du pronostic différent en fonction du site atteint. ▲

**Mots clés :** cancers des VADS, carcinomes épidermoïdes, papillomavirus, Epstein-Barr virus, cancers de la cavité orale et du pharynx, cancers du larynx, épidémiologie

**Abstract.** Oral cavity and pharyngeal cancers account for 75% of head and neck cancers and are the fourth most spread cancer in men. Their incidence has decreased since 1980 in men (incidence from 2011 gives 13,930 for lip, oral cavity, pharyngeal and laryngeal carcinomas) but has increased in women, linked to the more recent smoking or alcohol intoxication in women. In addition to the smoking or alcohol consumption risk factors, the EBV role in nasopharyngeal carcinomas, HPV in the oropharyngeal carcinomas and professional exposures in paranasal sinuses cancers are recognized. Head and neck cancers are the fifth most common cancer in men mortality in France. Extended anatomical sites reflect the diagnostic's complexity specific to some locations (sinuses, nasopharynx), possible therapies and prognosis depending on the affected site. ▲

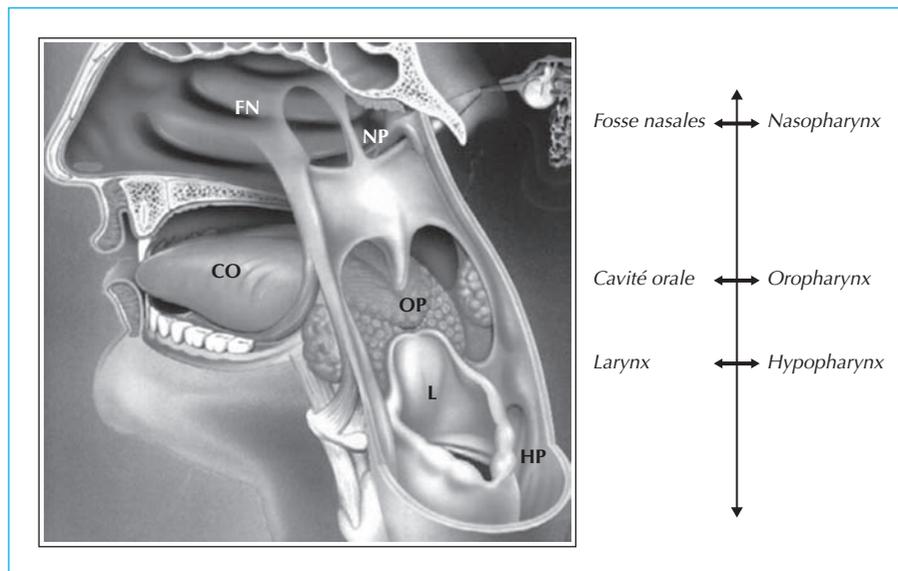
**Key words:** head and neck carcinomas, squamous cell carcinomas, Human Papillomavirus, Epstein-Barr virus, oral and pharyngeal carcinomas, laryngeal carcinomas, epidemiology

## Introduction

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont des cancers fréquents (4<sup>e</sup> chez l'homme, 10 % des cancers en France), avec une incidence en France de 16 000 nouveaux cas et un nombre de décès de 5 406 (5<sup>e</sup> cause de décès chez l'homme) en 2005. Il existe aussi de fortes inégalités sociales de mortalité. En 2011, l'incidence est estimée à 13 930 nouveaux cas de cancers de la lèvre, de la cavité orale, du pharynx et du larynx [1]. Ils surviennent typiquement autour de 50-60 ans et touchent l'homme dans 80 % des cas. Le taux d'incidence a cependant diminué chez l'homme depuis 1980, mais il a doublé chez la femme pendant la même période, lié aux facteurs de risque alcoolotabagiques plus récents dans le sexe féminin. Si les facteurs de risque majeurs sont l'alcool et le tabac (retrouvés dans 72 % des cas) [2], d'autres facteurs sont impliqués [3]. L'infection à papillo-

mavirus est fortement suspectée d'être liée à l'émergence de certains cancers de l'oropharynx.

Ils peuvent être divisés en différents niveaux anatomiques, la cavité orale et le pharynx (75 % des cas), le larynx (22 % des cas), le rhinopharynx et les fosses nasales (2 % des cas), et les cavités sinusiennes (0,1 %) [4]. Les différentes localisations anatomiques des cancers des VADS rendent compte d'une symptomatologie révélatrice variée en fonction du site atteint, de la complexité des traitements et de leurs pronostics différents. Ces tumeurs, au sein du carrefour aérodigestif, touchent des sites anatomiques dans les fonctions essentielles comme la respiration, la phonation et la déglutition (figure 1). Ils se caractérisent par une haute lymphophilie pour la plupart et par la présence possible de carcinomes synchrones. La plupart des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes bien ou moyennement différenciés développés à



**Figure 1.** Anatomie des VADS. Chaque étage du pharynx s’ouvre sur une cavité (sur les fosses nasales pour le nasopharynx, sur la cavité orale pour l’oropharynx, et sur le larynx pour l’hypopharynx). FN : fosses nasales ; NP : nasopharynx ; CO : cavité orale ; OP : oropharynx ; HP : hypopharynx ; L : larynx.

partir de l’épithélium de surface dont les facteurs de risque classique sont liés au tabac et l’alcool, qui sont des facteurs synergiques. Leur survenue est parfois précédée de lésions précancéreuses (dysplasie). Cependant, d’autres facteurs sont aussi en cause comme les traumatismes buccodentaires et le mauvais état dentaire, ainsi que des facteurs viraux (papillomavirus). Les cancers des cavités aériennes de la face (sinus) sont dans la moitié des cas des épithéliomas glandulaires (adénocarcinomes) et les cancers du cavum le plus fréquemment des carcinomes indifférenciés de type nasopharynx (UCNT : *undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type*), lié à l’infection par l’Epstein-Barr virus (EBV). Dans ces deux cas, ils ne sont pas liés au tabac ni à l’alcool. Enfin au niveau de l’anneau de Waldeyer, là où se trouvent des formations lymphoïdes, à savoir le cavum, les amygdales et la base de la langue, peuvent être observés des lymphomes malins non hodgkiniens.

## Facteurs de risque principaux

### Alcool et tabac

L’alcool et le tabac constituent des risques majeurs évitables de développement d’un cancer des VADS (hors sinus et cavum) [2, 5].

La consommation de tabac est le principal risque de cancer en France (37 000 décès par cancers imputables en 2006). Le tabac favorise de nombreux cancers : cavité buccale, pharynx, larynx, pancréas, vessie, reins, cavités nasales, sinus, œsophage, estomac, foie, col de l’utérus et leucémie myéloïde [6]. Ainsi, le tabagisme est responsable de 54 à 87 % des cancers des VADS [7, 8]. Les produits associés au can-

nabis contiennent six fois plus de goudrons et de monoxyde de carbone que le tabac, constituant potentiellement un facteur de risque supplémentaire, qui reste à démontrer dans la survenue des cancers des VADS.

L’alcool constitue le second facteur de risque de cancers des VADS (hors sinus et cavum) [5, 9]. L’estimation de l’augmentation du risque de cancer (cavité buccale, larynx et pharynx) par verre de boisson alcoolisée consommé au quotidien est de 168 %. En 2006, 3 333 personnes sont décédées en France des suites d’un cancer attribuable à la consommation d’alcool (3 128 hommes et 204 femmes). La consommation de boissons alcoolisées en France est la seconde cause de mortalité évitable par cancer après le tabac.

La combinaison alcool-tabac se traduit par une multiplication des risques (risque de développer un cancer de la cavité buccale lorsqu’on consomme régulièrement de l’alcool multiplié par 1,66, risque pour un fumeur qui ne consomme pas d’alcool multiplié par 1,57, et risque lorsqu’on consomme de l’alcool et que l’on fume multiplié par 13 [10].

Le tabac, le cannabis et l’alcool sont à la source de plus de 80 % des cancers des VADS. En présence de ces facteurs de risque, le dépistage d’un cancer ORL reste donc essentiel devant une symptomatologie ORL, souvent peu spécifique [11]. Une campagne de dépistage nationale a été réalisée en septembre 2013, visant à sensibiliser les patients pour détecter une tumeur ORL (*Make Sense*, campagne européenne d’information et de dépistage des cancers de la tête et du cou, 2013).

### Epstein-Barr virus

L’EBV représente un facteur de risque de développer un UCNT. L’UCNT est une tumeur particulière au sein des autres

cancers de VADS par son évolutivité : haut potentiel métastatique, survenue chez des sujets jeunes sans facteurs de risque classiques (alcool, tabac), une relation étiologique avec l'EBV et un profil génétique particulier dans le système HLA.

### Les papillomavirus humains (HPV : Human Papillomavirus)

Au sein des tumeurs des VADS, les virus les plus fréquemment retrouvés sont les HPV. Ce sont des virus à tropisme épithélial, responsables de lésions cutanées et muqueuses fréquentes et généralement bénignes comme les verrues et les papillomes. Parmi la centaine de génotypes connus, une quinzaine, dits oncogènes ou à haut risque (HR) (surtout les HPV 16, 18, 31, 33...) sont associés à des lésions précancéreuses et cancéreuses des muqueuses ano-génitales et des VADS. Ainsi, les HPV-HR sont responsables de la quasi-totalité des carcinomes du col utérin. L'association des HPV avec certains cancers des VADS a été suspectée dès 1983 suite à sa détection dans des cancers oraux [12]. De l'ADN de HPV a été retrouvé dans des cancers des VADS avec une proportion variable (approximativement 26 % de l'ensemble des carcinomes épidermoïdes des VADS) [13] mais surtout élevée dans les cancers de l'oropharynx, et parmi eux dans les cancers amygdaliens (ou tonsillaires) (entre 30 %, à plus de 50 %) [14, 15]. L'HPV 16 représente 90-95 %, de ces cas. Il a été également montré une augmentation de l'incidence de cancer de l'oropharynx chez les hommes dont la femme est atteinte d'un cancer du col de l'utérus [16].

La proportion des cancers HPV+ parmi les cancers oropharyngés et tonsillaires a augmenté régulièrement dans le monde occidental depuis les années 1970 [17] (figure 2). En

France, on ne dispose actuellement que d'une seule étude rétrospective sur les années 2000-2008 dans laquelle de l'ADN d'HPV est présent dans 46,5 % des carcinomes épidermoïdes oropharyngés et dans 10,5 % de ceux de la cavité buccale [18].

La définition du statut HPV reste un sujet de discussion mais la présence d'ADN et d'ARN viral codant E6-E7 au sein de la tumeur est indispensable pour affirmer le rôle pathogénique du HPV dans la tumorigenèse [19]. L'immunohistochimie de p16 ou la PCR-HPV utilisées seules semblent en effet insuffisantes pour affirmer avec certitude l'origine virale du carcinome.

Les carcinomes HPV-HR+ semblent présenter des particularités cliniques [33] ; les patients sont plus jeunes et moins fumeurs ; histologiquement, ces cancers sont moins différenciés et de morphologie basaloïde avec une surexpression de p16. Les carcinomes HPV+ ont un pronostic classiquement décrit comme meilleur par rapport aux tumeurs HPV-, quel que soit le stade, avec une plus grande radiosensibilité et chimiosensibilité des carcinomes HPV+. Toutefois de nombreux patients porteurs de cancers HPV+ sont fumeurs à un degré plus ou moins élevé avec un pronostic intermédiaire [33].

La détection du HPV au sein des cancers des VADS est susceptible donc d'avoir des implications importantes pour le diagnostic, le traitement et le pronostic. Des études prospectives à large échelle sont maintenant nécessaires.

### Traumatismes locaux

Un mauvais état buccodentaire représente un facteur favorisant les cancers de la cavité buccale.

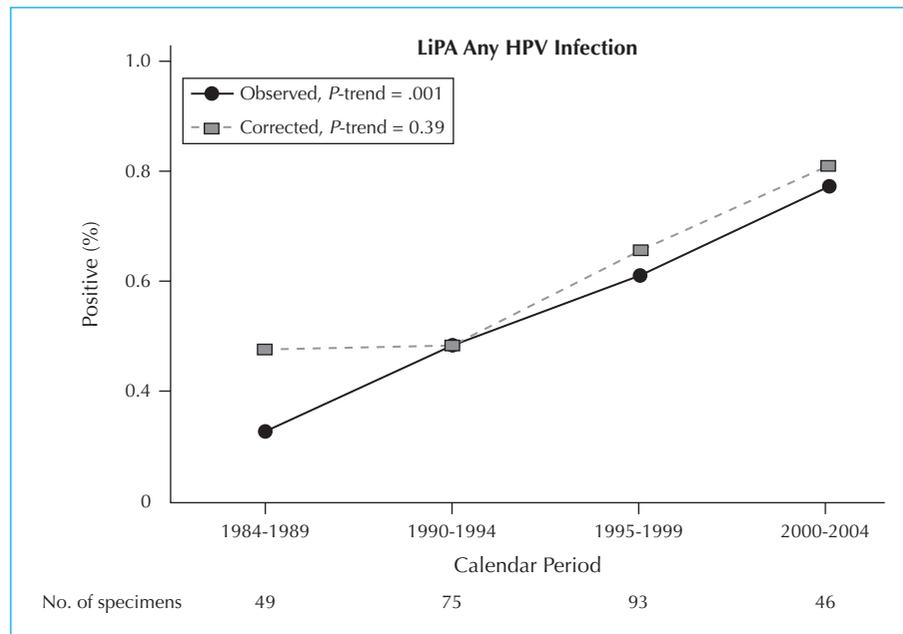


Figure 2. L'augmentation de la prévalence de l'HPV dans les cancers de l'oropharynx [17].

## Expositions professionnelles

Les facteurs professionnels peuvent être à l'origine de cancers des VADS. C'est le cas des cancers du massif facial, notamment des cancers naso-sinusiens de type adénocarcinome, reconnus comme maladie professionnelle n° 47 pour le bois [20]. D'autres professions exposent à l'inhalation de substances (tels que les dérivés du nickel, les hydrocarbures, les peintures...) qui sont des facteurs de risque de cancers du massif facial.

## Les données épidémiologiques

La fréquence des cancers en France est évaluée soit sur les registres des cancers dans un département [21], soit sur les données sur les causes de décès en France [22]. La survie sur les cancers des VADS peut être étudiée sur le réseau FRANCIM [23]. Par ailleurs, l'association prévention et épidémiologie des tumeurs en région Île-de-France (PETRI), sur un échantillon de patients d'Île-de-France (IdF), présente des données chiffrées à partir du recueil des cancers incidents déclarés en ALD en IdF à l'assurance maladie (PETRI). Ce recueil donne des résultats en termes de survie par stade pour la majorité des localisations, au niveau d'une région entière l'IdF, qui couvre 20 % de la population française [24]. Il faut souligner des inégalités géographiques et sociales dans l'incidence et la mortalité des cancers des VADS en France [1]. Ce phénomène s'explique par les comportements en matière du tabac et de l'alcool mais aussi au recours tardif aux soins [25]. Le troisième Plan cancer 2014-2019 a ciblé son axe sur la réduction des inégalités sociales liées au cancer.

## Symptomatologie et sites anatomiques concernés

La localisation des différents sites anatomiques est essentielle pour le diagnostic et la prise en charge des cancers des VADS. Du fait de différentes régions atteintes, la symptomatologie est variée mais peu spécifique d'une lésion bénigne ou inflammatoire de la sphère ORL. C'est la persistance d'une symptomatologie et les facteurs de risque connus qui constituent des signes d'alerte et la recherche d'un cancer par un examen ORL. Pour comprendre la complexité anatomique des VADS, la situation du pharynx est importante (figure 1). En effet, le pharynx est un long conduit musculo-membraneux, concave en avant, appendu de la base du crâne à la bouche de l'œsophage, et qui se divise en trois étages, sur lesquels s'ouvrent une cavité propre. L'étage supérieur, le rhinopharynx (cavum, nasopharynx) s'ouvre sur les fosses nasales et sa fonction est respiratoire. L'étage moyen est l'oropharynx véritable carrefour aérodigestif. L'étage inférieur, l'hypopharynx, s'ouvre sur le larynx, et intervient dans la déglutition (marque la séparation des voies aériennes et de la déglutition).

Les signes révélateurs d'un cancer des VADS peuvent être typiquement une gêne ou un blocage au cours de la déglutition de salive ou d'aliments (dysphagie). Cette dysphagie traduit une atteinte des structures anatomiques impliquées dans la déglutition, de la cavité buccale, de l'oro- et hypo-

pharynx ou de l'œsophage. Les troubles de la voix ou dysphonie avec une voix modifiée, faible, rauque, ou enrouée traduisent une atteinte du larynx ou des cavités de résonance. Une dyspnée traduit une diminution du calibre des voies aériennes, notamment du larynx. Elle sera de type inspiratoire au niveau des voies aériennes hautes. Enfin, une odynophagie (douleur à la déglutition) ou une otalgie réflexe peut être présente. Une obstruction nasale, une baisse de l'audition, une atteinte de nerfs crâniens peuvent être des signes révélateurs d'une tumeur du cavum. Les signes cliniques d'une tumeur des fosses nasales sont proches de ceux d'une sinusite, mais des douleurs, une épistaxis peuvent se surajouter. Une hémorragie extériorisée peut accompagner toute localisation tumorale, mais survient en général à un stade plus avancé où d'autres signes sont déjà présents. Une tumeur peut aussi se révéler par une adénopathie cervicale isolée. Ainsi, un examen ORL est indispensable devant une adénopathie cervicale persistante.

**Cavité orale :** lèvres, langue mobile, plancher de la bouche.

**Oropharynx :** voile du palais, base de langue, amygdale palatine, vallécules, paroi postérieure.

**Hypopharynx :** sinus piriformes, paroi postérieure, rétro-cricoïde.

**Larynx :** épiglotte, bandes ventriculaires, ventricules, cordes vocales, sous-glotte.

## Tumeurs des lèvres, de la cavité orale et du pharynx

L'incidence des cancers des lèvres, de la cavité orale et du pharynx est estimée en 2011 en France à 10 700 nouveaux cas (71 % chez l'homme) [1]. L'âge de survenue était de 63 ans en 2005 dans les deux sexes mais n'est pas encore connu pour 2011. Ils sont au huitième rang de l'ensemble des cancers les plus fréquents (5<sup>e</sup> rang chez l'homme, 11<sup>e</sup> chez la femme). Le taux d'incidence standardisé est estimé pour 2011 à 15,8 pour 100 000 personnes-année chez l'homme (*versus* 5,4 chez la femme). Il existe des variations importantes d'incidence entre les régions en France. Les régions Midi-Pyrénées et Provence-Alpes-Côte d'Azur ont l'incidence la plus basse et les régions Bretagne et Nord-Pas-de-Calais l'incidence la plus élevée (variation du taux d'incidence standardisé à la population mondiale entre 9,5 et 45,8 pour 100 000). L'incidence a diminué fortement chez l'homme depuis 2005, mais a augmenté chez la femme (tableau 1).

Le nombre de décès de ces cancers en 2011 est estimé à 3 270 (2 550 hommes, 720 femmes). Le taux de mortalité (standardisé monde) est évalué en 2011 à 5/100 000 hommes et 1,1/100 000 femmes. L'âge médian du décès sur 2004-2008 est de 61 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme. La baisse de l'incidence et de la mortalité de ces cancers est liée principalement à la baisse de la consommation alcoolique en France depuis les années 1960, même si elle reste

**Tableau 1.** Évolution de l'incidence (taux d'incidence standardisé monde estimé pour 100 000 personnes-année) des cancers de la lèvre, de la cavité orale et du pharynx de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2011 ([26], INCa, 2011).

	1980	1985	1990	1995	2000	2005	Projections 2011
Hommes	38,2	39,4	37,6	34	28,9	22,9	15,8
Femmes	3,5	3,7	4	4,3	4,7	5,1	5,4

l'une des plus élevée dans le monde, et de façon moindre, à la baisse du tabagisme chez l'homme [1]. D'autres facteurs comme l'HPV sont susceptibles d'être en cause [8], notamment en l'absence de facteurs de risque. Chez la femme, l'augmentation de l'incidence est liée à l'augmentation de la consommation de tabac, plus récente que chez l'homme [26].

Les survies sont étudiées dans les séries en fonction de la localisation. Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, la survie relative à cinq ans varie de 31,8 à 82,7 % en fonction du stade (61 % tous stades confondus) pour la période 1999-2005 (PETRI). Pour le pharynx seul, la survie relative à cinq ans pour cette même période est rapportée entre 16 et 41 % (30 % tous stades confondus) (PETRI).

### Tumeurs du larynx

Une incidence de 3 230 nouveaux cas en France est estimée en 2011 dont 84 % atteint l'homme. L'âge de survenue moyen est entre 50 et 74 ans dans 75 % des cas, avec un âge moyen de diagnostic en 2005 autour de 71 ans. Il est au 21<sup>e</sup> rang des cancers (13<sup>e</sup> chez l'homme, 22<sup>e</sup> rang chez la femme). Comme pour les cancers du pharynx, les taux d'incidence diminuent chez l'homme (diminution de moitié entre 1980 et 2005) mais sont en augmentation chez la femme. Le taux d'incidence standardisé monde pour 100 000 personnes-années est de 5,4 chez l'homme et de 0,9 chez la femme (tableau 2). Il existe de grandes variations inter-régions, de quatre à 15,5 nouveaux cas pour 100 000 personnes-années (incidence la plus élevée en Picardie et région Nord-Pas-de-Calais).

Le taux de mortalité annuel était de 1 402 décès par cancer du larynx entre 2004-2008 en France, et il est estimé à 960 cas en 2011. Cela porte à un taux de mortalité (standardisé monde) projeté du cancer du larynx à 1,5 et 0,2 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et la femme respectivement. L'âge médian du décès était de 66 ans en 2004-2008. La baisse de l'incidence et de la mortalité par cancer du larynx chez l'homme sont liées à la baisse du tabagisme masculin en France.

La survie relative à un et cinq ans des patients au diagnostic posé de cancer du larynx entre 1989 et 1997 est de 84 et 55 % respectivement, avec des variations évidentes en fonc-

tion du stade TNM (de 78 à 32 % en fonction de l'atteinte locale pure, ganglionnaire et/ou métastatique) [27]. Dans les données de l'association PETRI, la survie relative à cinq ans pour la période 1999-2005 varie de 51 à 82 % (61,6 % tous stades confondus) (PETRI).

### Tumeur du cavum [28]

C'est la partie haute du pharynx (rhinopharynx) située en arrière des fosses nasales, en avant des vertèbres, et sous la base du crâne. Sa paroi latérale est constituée par la trompe d'Eustache, et sa paroi supérieure comprend les végétations adénoïdes. Son examen est difficile car cette région est profonde, tardivement symptomatique, faisant souvent retarder le diagnostic de cancer. Elle est accessible par l'utilisation d'optiques. Les signes révélateurs sont des signes d'emprunts des régions avoisinantes (otologiques, rhinologiques, neurologiques) ou des adénopathie(s) (50 à 90 % des cas) de topographie haute et postérieure, rétromandibulaires et sous-mastoïdiennes, souvent bilatérales. Les signes otologiques (25 % des cas) traduisent une obstruction tubaire unilatérale, les symptômes rhinologiques (20 % des cas) sont représentés par une obstruction nasale, une épistaxis ou une rhinorrhée sérosanglante, et des symptômes neurologiques (10 à 15 % des cas) peuvent se manifester sous la forme d'algies (névralgies du V ou du IX, céphalées persistantes) ou de paralysies oculomotrices.

Les formes histologiques sont les carcinomes épidermoïdes kératinisants ou non, et les carcinomes indifférenciés dits UCNT, les plus fréquents (75 % des cancers du cavum). Ils se caractérisent par un haut potentiel métastatique. Dans cette forme histologique, le cancer du cavum est lié à quatre facteurs principaux :

- une distribution géographique mondiale particulière, permettant de distinguer des zones à HR (Asie du Sud-Est, Alaska), des zones à risque intermédiaire (pourtour méditerranéen, notamment le Maghreb), des zones à risque faible (Europe, États-Unis, Japon) où il ne représente que 0,25 % des cancers et 3 % des cancers des VADS ;
- une répartition à tous les âges de la vie avec un sex-ratio homme prédominant (2/3), et un pic de distribution autour de 20/30 ans et après 50 ans ;

**Tableau 2.** Évolution de l'incidence (taux standardisé monde) du cancer du larynx de 1980 à 2005 selon le sexe avec projections pour l'année 2011 [1, 26].

	1980	1985	1990	1995	2000	2005	Projections 2011
Hommes	14,3	13,8	12,4	10,9	9,2	7,4	5,4
Femmes	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9

– l'absence de toute liaison avec alcoolisme ou le tabagisme ;  
– l'existence d'un facteur viral (EBV) avec un profil sérologique spécifique (augmentation des taux d'anticorps anti-EBV taux élevés en IgA de type *Early Antigen* et de la charge virale permettant le dépistage et un suivi thérapeutique, et l'existence d'un profil génétique particulier dans le système HLA (déficit dans l'expression antigénique du système HLA pouvant expliquer la sensibilité à l'EBV).

L'incidence annuelle varie de 0,5 à deux cas pour 100 000 personnes dans les zones à faible endémie (moins d'un cas pour 100 000 en France, moins de 1 % des cancers des VADS) et de 30 à 80 cas dans les zones à forte endémie (Asie du Sud-Est, Maghreb). Avec l'infection à l'EBV, d'autres facteurs favorisants sont associés, comme les infections ORL répétées et certaines habitudes alimentaires (habitudes alimentaires riches en nitrosamines qu'on retrouve dans les viandes et poissons séchées et salées, harissa, qui sont des aliments carcinogènes).

Les lymphomes malins du cavum sont plus rares. Les adénocarcinomes sont exceptionnels de même les cylindromes.

## Tumeurs des cancers de l'ethmoïde, des fosses nasales et des sinus de la face

Les cancers du massif facial sont rares et reconnus comme maladies professionnelles en cas d'exposition prolongée aux tanins (bois, cuir) (maladie professionnelle n° 47 pour le bois), et au nickel, avec des risques plus ou moins importants (estimations des fractions attribuables de 7 à 40 %) [29, 30]. Luce *et al.* chiffrent à 39 % la part de l'ensemble des facteurs professionnels dans l'apparition de cancers du nez et des sinus [20].

Les sujets de sexe masculin de plus de 50 ans sont les plus touchés. L'incidence était de 250 cas en France en 1997 (taux d'incidence compris entre 0,9 et 1,5/100 000 hommes selon les registres) [31]. Il est recensé environ 200 nouveaux cas par an d'adénocarcinome ethmoïdal dans notre pays en 2009 [32].

Les cancers du massif facial se présentent sous différentes formes histologiques : le carcinome épidermoïde dans 50 % des cas (liés au tabac et à des expositions professionnelles), l'adénocarcinome dans 20 % des cas le plus fréquemment ethmoïdal, et plus rarement le carcinome indifférencié nasosinusal de type SNUC, le carcinome adénoïde kystique, l'esthésio-neuroblastome olfactif, et le mélanome. Leur pronostic est sévère, lié au diagnostic fréquemment tardif et par la proximité de ces tumeurs avec la base du crâne.

## Conclusion et points clefs

Les cancers des VADS sont des cancers fréquents (4<sup>e</sup> rang des cancers chez l'homme, 10 % des cancers en France, 5<sup>e</sup> cause de décès par cancer chez l'homme), avec une incidence en France de 16 000 nouveaux cas et un nombre de décès de 5 406 en 2005 (5<sup>e</sup> cause de décès). En 2011, l'incidence est

estimée à 13 930 nouveaux cas pour les cancers de la lèvre, de la cavité orale, du pharynx et du larynx. La majorité des localisations (75 %) sont la cavité orale et le pharynx. L'alcool et le tabac constituent des risques majeurs évitables, mais ne sont pas les uniques facteurs de risque. La proportion des cancers HPV+ dans les cancers oropharyngés est importante. L'âge de survenue est typiquement vers 50/60 ans, mais il est fréquemment plus précoce dans les localisations à l'anneau de Waldeyer et chez des patients sans facteurs de risque alcoolotabagiques. Les cancers du cavum type UCNT sont des cancers liés à l'EBV.

Malgré une baisse des taux d'incidence et de mortalité chez l'homme depuis 1980 (alors qu'ils ont augmenté chez la femme), ces cancers restent très fréquents en France avec des inégalités sociales en ce qui concerne leur prise en charge et le taux de mortalité.

La complexité des sites anatomiques touchés rend compte de leur spécificité en termes de diagnostic, de prise en charge et de pronostic. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. INCa. *La situation du cancer en France en 2012*. Institut national du cancer, 2012, [www.e-cancer.fr/.../9736-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012](http://www.e-cancer.fr/.../9736-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012).
2. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, *et al.* Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 541-50.
3. Curado MP, Boyle P. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 229-34.
4. Lacau St Guily J, Périé S. Actualités dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2006; 93: 1-9.
5. Secretan B, Straif K, Grosse Y, *et al.* A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish, on behalf of the WHO International Agency for research on cancer monograph working group. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1033-4.
6. Gandini S, Botteri E, Iodice S, *et al.* Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122: 155-64.
7. Rapport de Commission d'orientation sur le cancer, 2003. [www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_commission\\_orientation\\_cancer.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_commission_orientation_cancer.pdf)
8. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007; 110: 1429-35.
9. IARC Working Group. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010; 96: 1-1428.
10. Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, *et al.* The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2004; 108: 741-9.
11. Hill C. Prévention et dépistage des cancers. *Bull Cancer* 2013; 100: 547-54.
12. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 418-24.
13. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas

- worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-75.
14. Mork J, Lie AK, Glatte E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-31.
  15. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-56.
  16. Hemminki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 433-7.
  17. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4294-301.
  18. Lacau St Guily J, Jacquard AC, Prétet JL, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France—The EDiTH VI study. *J Clin Virol* 2011; 51: 100-4.
  19. Holzinger D, Schmitt M, Dyckhoff G, Benner A, Pawlita M, Bosch FX. Viral RNA patterns and high viral load reliably define oropharynx carcinomas with active HPV16 involvement. *Cancer Res* 2012; 72: 4993-5003.
  20. Luce D, Leclerc A, Bégin D, et al. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 147-57.
  21. <http://www.invs.sante.fr/surveillance-épidémiologique-des-cancers>.
  22. [www.cepic.inserm.fr/inserm/html/index2.htm](http://www.cepic.inserm.fr/inserm/html/index2.htm).
  23. Étude des registres du réseau FRANCIM. *Survie des patients atteints de cancer en France*, 2007.
  24. INCa. *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux*, 2010, [www.e-cancer.fr/.../9584-survie-attendue-des-patients-atteints-de-cancer](http://www.e-cancer.fr/.../9584-survie-attendue-des-patients-atteints-de-cancer).
  25. Adrien J, Bertolus C, Gambotti L, Mallet A, Baujat B. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. *Oral Oncol* 2014; 50: 90-7.
  26. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56: 159-75.
  27. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
  28. Spano JP, Busson P, Atlan D, et al. Nasopharyngeal carcinomas: an update. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2121-35.
  29. Luce D, Leclerc A, Morcet JF, et al. Occupational risk factors for sinonasal cancer: a case-control study in France. *Am J Ind med* 1992; 21: 163-75.
  30. Carton M, Goldberg M, Luce D. Exposition professionnelle aux poussières de bois. Effets sur la santé et valeurs limites d'exposition. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002; 50: 159-78.
  31. [www.invs.sante.fr/publications/2003/cancers.../rapport\\_cancer\\_pro.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2003/cancers.../rapport_cancer_pro.pdf).
  32. Refcor. *Recommandation pour la pratique clinique. Tumeurs malignes primitives des fosses nasales et des sinus*, 2009.
  33. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24-35.

## Cancers ORL rares et REFCOR, Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares

*Rare tumors of the head and neck; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors*

Article reçu le 05 septembre 2013,  
accepté le 26 janvier 2014  
Tirés à part : J. Thariat

Bertrand Baujat, Juliette Thariat, Anne Catherine Baglin, Valérie Costes, Sylvie Testelin, Émile Reyt, François Janot, et les membres du REFCOR  
Hôpital Tenon, service ORL-CCF, 4 rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France  
<jthariat@gmail.com>

Pour citer cet article : Baujat B, Thariat J, Baglin AC, Costes V, Testelin S, Reyt É, Janot F, et les membres du REFCOR. Cancers ORL rares et REFCOR, Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 412-24. doi : 10.1684/bdc.2014.1956.

**Résumé.** Les tumeurs malignes du tractus aérodigestif supérieur rares par leur histologie (sarcomes, variants des carcinomes épidermoïdes conventionnels) et/ou leur localisation (sinus, glandes salivaires, oreille, sites eux-mêmes d'histologies diverses) représentent moins de 10 % des cancers de la tête et du cou. Leur diagnostic nécessite souvent un recours à des experts et parfois des techniques biomoléculaires complémentaires de l'histologie morphologique et de l'immunohistochimie classiques. De par leur localisation, le traitement nécessite souvent une technique chirurgicale spécifique. Les indications d'irradiation reposent sur des critères histocliniques classiques mais intègrent également des spécificités histologiques et le grade ; de plus, la technique doit souvent être adaptée pour prendre en compte la proximité immédiate d'organes à risque. Pour la plupart des histologies rencontrées, la chimiothérapie a une efficacité faible ou aléatoire mais les pistes moléculaires actuelles permettent d'envisager des développements pharmaceutiques dans les années à venir. Le Réseau d'expertise français des cancers ORL rares vise à structurer la prise en charge de ces maladies rares hétérogènes de traitement complexe, à développer la recherche et notamment à démembrer de nouvelles entités et à favoriser la mise en place d'essais thérapeutiques spécifiques. ▲

**Mots clés :** ORL, cancer rare, réseau, expertise, diagnostic, prise en charge

### Introduction

Les cancers ORL sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes du tractus aérodigestif supérieur, dont les principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool. Les cancers indifférenciés du nasopharynx sont rares en Europe, mais endémiques dans d'autres régions du globe. En dehors de ces deux pathologies, les tumeurs malignes du tractus aérodigestif supérieur sont rares par leur histologie et/ou leur localisation. Elles représentent moins de 10 % des cancers de la

**Abstract.** Malignant tumors of the upper aerodigestive tract may be rare by their histology (sarcoma, variants of conventional squamous cell carcinomas) and/or location (sinuses, salivary glands, ear, of various histologies themselves). They represent less than 10% of head and neck neoplasms. The confirmation of their diagnosis often requires a medical expertise and sometimes biomolecular techniques complementary to classical histology and immunohistochemistry. Due to their location, their treatment often requires a specific surgical technique. Radiation therapy is indicated based on histoclinical characteristics common to other head and neck neoplasms but also incorporate grade. Further, the technique must often be adapted to take into account the proximity of organs at risk. For most histologies, chemotherapy is relatively inefficient but current molecular advances may allow to consider pharmaceutical developments in the coming years. The REFCOR, the French Network of head and neck cancers aims to organize and promote the optimal management of these rare and heterogeneous diseases, to promote research and clinical trials. ▲

**Key words:** head and neck, rare tumor, network, expert, diagnostic, management

tête et du cou. La rareté de ces cancers est un obstacle à la recherche. Les traitements utilisés reposent sur de faibles niveaux de preuve. Pour la plupart des histologies rencontrées, la chimiothérapie a une efficacité faible ou aléatoire. Leur pronostic reste sévère.

Il est donc apparu nécessaire de fédérer les équipes à l'échelon national pour améliorer les connaissances épidémiologiques et la prise en charge de ces pathologies et pour faire émerger des projets de recherche. Sous l'égide de la



Figure 1. Logo du REFCOR.

Société française d'ORL, une réponse à l'appel d'offres de l'Institut national du cancer a permis en 2008 de poser les bases du réseau. Le projet a reçu un financement complémentaire en 2010 permettant de pérenniser son fonctionnement. Le REFCOR (figure 1) collige au travers d'un maillage de centres régionaux experts toutes les tumeurs malignes des glandes salivaires, des fosses nasales et des sinus, de l'oreille et toutes les tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures autres que les carcinomes épidermoïdes.

## Spécificités des cancers ORL rares

### Terrain

Le terrain des patients atteints de cancers ORL rares est plus hétérogène que celui des patients atteints de carcinomes épidermoïdes conventionnels du tractus aérodigestif. Ces entités rares sont classiquement non liées au tabac ou à l'alcool. Certaines entités comme les adénocarcinomes de l'ethmoïde sont des pathologies professionnelles en rapport avec une exposition prolongée, et avec une latence, au bois chez des menuisiers ou ébénistes. Les tumeurs des glandes salivaires surviennent, selon le type histologique, dans des contextes très différents. Ainsi, les carcinomes mucoépidermoïdes surviennent volontiers chez des individus jeunes alors que les carcinomes épidermoïdes de la parotide surviennent fréquemment chez des sujets de plus de 60 ans (et sont souvent secondaires à une atteinte initiale cutanée). Les sarcomes peuvent être liés à une prédisposition génétique et sur-

viennent alors plus volontiers dans l'enfance ou chez l'adulte jeune, un antécédent d'irradiation ou sans cause retrouvée le plus souvent.

### Anatomopathologie

L'histologie est un élément crucial de la démarche diagnostique. Or, une expertise est le plus souvent indispensable pour confirmer le diagnostic de ces pathologies rares, souvent méconnues car chaque pathologiste (hors réseau expert) n'y est confronté que quelques fois dans sa carrière professionnelle. Ceci est vrai pour des histologies spécifiques mais également pour les variants des carcinomes épidermoïdes conventionnels [1]. Le taux de correction de diagnostic après 1<sup>re</sup> ligne de diagnostic peut être élevé. Un exemple classique est la confusion entre sarcome peu différencié et carcinome encore appelé *sarcomatoïde* (*oïde* signifiant qui ressemble à) bien que cette dénomination ait précisément été retirée pour éviter des confusions entre sarcome et carcinome à cellules fusiformes.

Les errances diagnostiques retardent la prise en charge thérapeutique. Des nuances parmi les sous types histologiques déterminent des traitements radicalement différents. Ainsi, certains sous-types histologiques et grades de cancers des glandes salivaires, indépendamment de leur stade, nécessitent une irradiation complémentaire alors que certaines formes sont relativement indolentes et nécessitent une surveillance. À l'intérieur d'un même sous-type, à l'exemple des carcinomes à cellules acineuses, la possibilité de présence d'un contingent dédifférencié/en transformation de haut grade doit être connue et ce contingent recherché car il peut modifier les modalités du traitement adjuvant.

Font aussi partie de ces pathologies rares des tumeurs à malignité intermédiaire ou incertaine comme les tumeurs à cellules géantes de la base du crâne. Ces formes à malignité intermédiaire sont de traitement d'autant plus difficile que l'agressivité tumorale et le mode d'échec détermine l'agressivité thérapeutique.

Par ailleurs, les anticorps utilisés en immunohistochimie permettent régulièrement de découvrir de nouvelles entités, dont la prise en charge est décidée sur la base de critères histocliniques donnés du patient index puis redéfinies devant des profils évolutifs de séries de cas.

Parmi ces nouvelles entités, le carcinome NUT de la ligne médiane a été décrit en 2010 comme une entité distincte par la présence d'un réarrangement du gène NUT (*nuclear protein in testis*). Ce cancer agressif est situé sur la ligne médiane, volontiers dans la région de la tête et du cou. Sans ce réarrangement du gène NUT [2], il peut notamment être confondu avec des carcinomes épidermoïdes peu différenciés, des carcinomes neuroendocrines, des SNUC.

Un nouveau sarcome osseux à cellules rondes a pu être distingué en 2012 d'un sarcome d'Ewing car il ne présentait pas la translocation caractéristique EWSR1-ETS. Un certain nombre de translocations sont maintenant indispensables en pratique courante pour caractériser des sous-types sarcomes de pronostics différents. Ce sarcome osseux présentait en revanche

une translocation spécifique BCOR-CCNB3 spécifique sur le chromosome X, et un simple examen immunohistochimique anti-CCNB3 peut être utilisé pour le diagnostic confirmatoire [3]. Les carcinomes des glandes salivaires de type MASC (*mammary analogue secretory carcinoma*) ont des caractéristiques histomorphologiques et immunohistochimiques qui rappellent celles des cancers mammaires sécrétoires. L'identification en 2010 d'un gène de fusion ETV6-NTRK3 spécifique de cette entité permet de les distinguer des autres carcinomes des glandes salivaires, tels que les carcinomes à cellules acineuses et les cystadénocarcinomes de bas grade [4]. Si le profil évolutif semble assez similaire à celui des entités avec lesquelles les MASC pourraient être confondus, le devenir des patients de la publication princeps est hétérogène ; il est donc crucial de bien caractériser cette entité pour affiner les données pronostiques dans les années à venir. Une démarche de relecture systématique et de confrontation au devenir clinique des lames de carcinomes à cellules acineuses, précédemment cités parce que pouvant avoir eux-mêmes deux profils évolutifs distincts, est d'ailleurs en cours au niveau international.

En plus de l'histologie et de l'immunohistochimie, la cytogénétique et/ou les nouveaux outils moléculaires sont devenus indispensables en pratique devant la suspicion d'une entité rare. Leur connaissance en soi nécessite une expertise.

### Tumeurs malignes des glandes salivaires

Les tumeurs malignes des glandes salivaires représentent de l'ordre de 5 % des tumeurs malignes de la tête et du cou. Il existe plus de 20 sous-types histologiques de grade et pronostic différents. Environ 20 % des tumeurs parotidiennes, 50 % des tumeurs des glandes sub-mandibulaires, 80 % des tumeurs des glandes salivaires accessoires (50 % des tumeurs salivaires du palais), 95-100 % des tumeurs des glandes sublinguales sont malignes chez l'adulte. La parotide est le site le plus souvent atteint. Les progrès de l'immunohistochimie ont permis d'améliorer le diagnostic différentiel des sous types. Sont dits de bas grade le carcinome mucoépidermoïde de faible grade, le carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié, l'adénocarcinome polymorphe de bas grade, le cystadénocarcinome/ cystadénocarcinome cribri-forme de bas grade, l'adénocarcinome à cellules basales, l'adénocarcinome sans autre indication (SAI) de bas grade, l'adénocarcinome à cellules claires, le carcinome épithelial-myoépithélial, auxquels on associe un risque de métastases de < 10-15 % et de décès par cancer < 1 %. Sont dits de grade intermédiaire le carcinome sur adénome pléomorphe non invasif (capsule respectée) ou avec invasion minimale (< 1,5 mm), le carcinome mucoépidermoïde de grade intermédiaire, le carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié avec un index de prolifération Ki67 > 10 %, le carcinome adénoïde kystique cribri-forme et/ou trabéculaire, pour lesquels les récives sont fréquentes, les métastases > 10-15 %. Sont de haut grade le carcinome mucoépidermoïde de haut grade, le carcinome adénoïde kystique avec

contingent massif > 30 %, l'adénocarcinome SAI de haut grade, le carcinome canalaire salivaire, le carcinome dédifférencié, le carcinome sur adénome pléomorphe massivement invasif, le carcinome à grandes cellules, le carcinome à petites cellules, le carcinome épidermoïde, le carcinome sébacé avec atypies marquées, l'adénocarcinome mucineux dont les métastases sont fréquentes. Sont à ce jour de pronostic incertain l'adénocarcinome cribri-forme des glandes salivaires accessoires, le carcinome myoépithélial, le carcinome onco-cytaire et le carcinome lympho-épithélial.

Les modalités thérapeutiques reposent essentiellement sur la chirurgie de la tumeur primitive. La réalisation d'un curage dépend du grade, qui corrèle relativement bien avec l'agressivité tumorale. La réalisation d'une irradiation post-opératoire dépend aussi du grade mais également de critères comme des marges positives, un envahissement tumoral péri-nerveux entre autres.

### Tumeurs des sinus

Les cancers du massif facial et des sinus de l'adulte représentent environ 3 % des cancers des voies aérodigestives supérieures et concernent principalement six histologies : les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes indifférenciés nasosinusiens (SNUC), les adénocarcinomes, les carcinomes adénoïdes kystiques, les esthésioneuroblastomes et les mélanomes. Contrairement aux autres tumeurs des VADS, les carcinomes épidermoïdes ne représentent que la moitié environ des types histologiques rencontrés. Certaines autres formes histologiques sont d'étiologie professionnelle. Cette rareté, ainsi que la variété des types histologiques expliquent que les recommandations thérapeutiques ne se basent que sur des études rétrospectives de taille limitée. Le diagnostic de SNUC est un diagnostic d'élimination sur l'analyse histologique et surtout immunohistochimique qui permet de les différencier des esthésioneuroblastomes olfactifs, mélanomes achromiques, carcinomes neuroendocrines, carcinomes indifférenciés de type rhinopharyngé, et des formes peu différenciées des carcinomes épidermoïdes. Ils se caractérisent par une croissance rapide, avec une atteinte fréquente des « structures à risque » et sont en règle diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. Il a été estimé que 20 % des cancers nasosinusiens sont des adénocarcinomes, préférentiellement de siège ethmoïdal (200 cas par an en France). Cependant, la proportion des adénocarcinomes pourrait être plus élevée selon les données d'enregistrement prospectif du REFCOR. Le rôle des poussières de bois et du nickel (dont l'exposition a cessé) dans la carcinogénèse des tumeurs de l'ethmoïde est connu de longue date. Le délai de latence varie de 10 ans à 30 ans depuis la fin de l'exposition jusqu'aux premiers symptômes, avec un âge moyen au diagnostic de 60 ans. Il n'y a pas de consensus sur les mesures de dépistage. Le traitement est chirurgical et comporte souvent une irradiation adjuvante. Ces deux thérapeutiques ont bénéficié de progrès techniques majeurs permettant de limiter la morbidité à contrôle local équivalent. Certaines spécificités

de tumeurs a priori bénignes de cette région anatomique doivent être connues. Ainsi, dans près de 10 % des cas de papillome inversé, un carcinome épidermoïde de type schneiderien (synchrone ou métachrone) est associé.

Les lymphomes, sarcomes, tumeurs neuroendocrines et lésions secondaires ont été exclus du champ de recueil du REFCOR, ces tumeurs faisant l'objet d'autres référentiels et passant devant des RCP spécifiques.

### Tumeurs malignes de l'oreille

Les tumeurs malignes de l'oreille représentent moins de 1 % des cancers de la tête et du cou. La sémiologie est trompeuse car souvent peu spécifique aux stades précoces, et fait égarer vers des diagnostics de pathologies bénignes. La survenue d'une otite externe maligne, d'une infiltration de la conque ou d'une masse pré- ou rétroauriculaire, d'une paralysie faciale sont alors plus évocatrices. Ces tumeurs sont majoritairement représentées par des carcinomes de type épidermoïde, carcinome verruqueux d'évolution plus lente, sans potentiel métastatique, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde basaloïde et des carcinomes de type glandulaire d'origine annexielle, l'adénocarcinome cérumineux et autres carcinomes annexiels, les carcinomes salivaires (myoépithélial, mucoépidermoïde). Une IRM et un scanner sont généralement nécessaires. La classification de Pittsburgh est utilisée. Le traitement des cancers de l'oreille externe est basé sur la chirurgie (pétrectomie, curage unilatéral rarement indiqué 5-15 % de lymphophilie) et le plus souvent sur une radiothérapie adjuvante. Les tumeurs de l'oreille moyenne sont représentées par des adénocarcinomes et des formes malignes de tumeurs carcinoïdes. Les paragangliomes (= chémodectomes) malins représentent 4 % des paragangliomes de la tête et du cou ; la malignité est définie par la présence de métastases à distance et non par l'histologie elle-même. La sémiologie des stades précoces est aussi trompeuse. Une hypertension artérielle, tachycardie, nausées, transpiration et céphalées peuvent révéler un paragangliome sécrétant. Le bilan d'imagerie comprend un scanner et une IRM centrés. En cas de paragangliome, le bilan doit faire suspecter une neuroendocrinopathie et recherche d'autres localisations typiques notamment par une imagerie fonctionnelle corps entier. Les classifications de Glasscock-Jackson ou Fisch prennent en compte la localisation limitée à l'oreille moyenne, des extensions à l'oreille interne et au cerveau. Les tumeurs de l'oreille interne comprennent des kystes épidermoïdes dégénérés en carcinome épidermoïde, des schwannomes malins vestibulaires, des sarcomes (chondrosarcomes, à distinguer des chordomes) des tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (*malignant peripheral nerve sheath tumor*, MPNST du nerf acoustique), des tumeurs neuroectodermiques primitives (*primary neuroectodermal tumor*, PNET), des mélanomes malins, des histiocytomes fibreux malins et des tératomes. Compte tenu de la diversité des formes histologiques, toute lésion du méat auditif interne d'imagerie et/ou évolution clinique atypique doit être réséquée pour examen anatomo-pathologique. Le

traitement chirurgical consiste en une exérèse aussi radicale que possible de la lésion. La radiothérapie est souvent proposée comme un traitement post-opératoire.

### Sarcomes

Les sarcomes représentent 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes et les sarcomes de la tête et du cou 1 % des sarcomes. Ils sont eux-mêmes une entité très hétérogène avec plus de 50 sous-types de sarcomes décrits, de présentation, pronostic et prise en charge différents, pour lesquels la biologie moléculaire fait désormais partie de la pratique courante. Le sous-type le plus fréquent dans les fosses nasales-sinus chez l'adulte semble être le rhabdomyosarcome alvéolaire. Ils comprennent les sarcomes en territoire irradié (radio-induits renommés ainsi en l'absence de critère pathognomonique d'imputabilité) survenant classiquement chez des patients ayant été irradiés dans l'enfance et ayant possiblement une susceptibilité génétique les prédisposant au cancer et à des sarcomes secondaires post-irradiation. Ils sont présentés en RCP sarcomes mais la localisation au massif facial a des spécificités notamment chirurgicales qui nécessitent un avis chirurgical ORL systématique.

### Tumeurs à malignité intermédiaire ou incertaine

Ces tumeurs ne font pas *stricto sensu* des tumeurs abordées dans le cadre du REFCOR mais sont volontiers adressées aux chirurgiens ORL du fait de leur situation anatomique. Ainsi, des neurofibromatoses, des tumeurs à cellules géantes de prise en charge très complexe et survenant parfois chez des sujets jeunes sont rapportées.

## Spécificités thérapeutiques

### Chirurgie

Les principes élémentaires de la chirurgie carcinologique sont conservés à l'exception de certaines tumeurs à malignité incertaine comme les tumeurs à cellules géantes, d'évolution lente et non métastasiées mais localement délabrantes, qui peuvent faire l'objet d'un simple curetage (marges atteintes possibles sans obérer le pronostic) et ont vu leur traitement bouleversé par les anti-RANK ligands comme le denosumab [5, 6].

La chirurgie des tumeurs des sinus a largement bénéficié des progrès de la chirurgie endoscopique [7, 8].

En effet, l'amélioration de l'instrumentation et la navigation assistée par ordinateur permettent désormais la résection de volumineuses tumeurs avec ou sans résection de la base du crâne. Cette chirurgie présente l'avantage d'une morbidité moins importante avec des résultats carcinologiques qui seraient équivalents à ceux de la voie transfaciale. Si cette chirurgie ne permet généralement pas de résection monobloc, elle semble aboutir à des résultats équivalents en termes de contrôle local. De plus, les voies ouvertes transfaciales ne permettent pas toujours une résection en monobloc et sans

morcellement, en raison de la nature friable des tumeurs et de la complexité de l'anatomie locale. L'analyse histologique des marges peut certes être rendue difficile ; la pratique de nombreuses recoups chirurgicales est donc indispensable dans tous les cas. L'exérèse endoscopique des cancers de sinus et de la base du crâne par voie endoscopique pour la résection des adénocarcinomes et les esthésioneuroblastomes est désormais admise. Bien que déjà pratiquée pour les carcinomes épidermoïdes et les mélanomes [9], sa place reste à confirmer dans ces indications. La chirurgie endoscopique des sinus doit être réservée à des équipes qui ont déjà l'expertise de la chirurgie de la base du crâne par voie classique, l'expertise de la chirurgie endoscopique en général, et une courbe d'apprentissage doit être respectée en débutant par des petites tumeurs sans envahissement extra-sinusal. Le recours au REFCOR pour discussion de la technique chirurgicale est primordial.

Un autre exemple est celui des glandes salivaires qui est spécifique à plusieurs titres. Les éléments devant faire suspecter la malignité sont notamment l'âge et la présentation clinique. La malignité n'étant pas la règle absolue pour les tumeurs parotidiennes, en cas de doute, il est important de ne pas pratiquer une « énucléation » d'emblée qui pourrait définitivement compromettre le pronostic carcinologique. Cette chirurgie repose aussi sur des règles carcinologiques de préservation ou non du nerf facial et l'usage du monitoring doit être discuté dans certaines situations. La définition des marges est délicate pour les tumeurs parotidiennes, nécessitant une concertation étroite entre le chirurgien et le pathologiste d'une part et le radiothérapeute d'autre part lorsqu'une irradiation est envisagée. Le REFCOR a défini des algorithmes basés sur le stade et le grade pour déterminer la nécessité de curage, la place du monitoring et de la greffe dans les tumeurs malignes des parotides.

Les tumeurs du massif facial et particulièrement les sarcomes, font appel à des compétences chirurgicales multidisciplinaires. Les volumes tumoraux au diagnostic sont volontiers importants et leur résection carcinologique nécessite, en règle générale, des marges larges, centimétriques, en tissus mous [10]. Une reconstruction avec réhabilitation est donc systématiquement planifiée. Elle fait appel à des techniques microchirurgicales complexes et/ou à des prothèses maxillo-faciales qui ne sont pratiquées que dans quelques centres experts.

## Radiothérapie

L'irradiation d'un cancer ORL rare doit prendre en compte un certain nombre de spécificités liées à l'histologie, à la localisation anatomique de la tumeur et au terrain de ces cancers ORL rares. En effet, le terrain des cancers ORL rares est différent de celui des cancers ORL les plus fréquents, eux très souvent liés au tabac et à l'alcool. Les cancers ORL rares sont plus fréquemment « radiorésistants », impliquant que des techniques d'irradiation spécialisées adaptées peuvent être nécessaires. Ces cancers ORL rares surviennent plus volontiers chez des sujets jeunes, ce qui pose le problème des cancers radio-

induits et du terrain génétique prédisposant au cancer et au cancer radio-induit (à l'exemple des tumeurs malignes de la gaine de nerfs périphériques survenant sur neurofibromatose). De plus, les tumeurs de malignité intermédiaire (à l'exemple des tumeurs à cellules géantes qui peuvent être agressives localement mais ne métastasent pas) ne sont pas rares. Leur traitement peut s'avérer difficile. Une discussion au cas par cas est alors indispensable entre les divers spécialistes impliqués dans la prise en charge.

Comme évoqué dans le chapitre histopathologie, la mise en évidence de translocations spécifiques devient incontournable pour affirmer certains diagnostics. Elle pourrait dans un avenir proche, dans d'autres situations, aussi guider la stratégie thérapeutique. Ainsi, la translocation t(11;19) et le gène de fusion associé CTSC/MAML2 retrouvés dans les carcinomes mucoépidermoïdes semble corrélés à l'agressivité tumorale [11]. Les tumeurs présentant ce gène de fusion seraient en effet moins agressives comparativement à celles ne l'ayant pas [12]. Une voie de recherche pourrait donc être de rechercher cette translocation dans tous les stades intermédiaires sans autre facteur histopronostique défavorable pour guider la décision d'irradiation.

Certaines techniques d'irradiation ont par rapport aux autres un avantage en termes de précision de l'irradiation et/ou un avantage en termes d'efficacité biologique antitumorale. Ces techniques ne sont pas nécessaires pour tous et ne sont pas ubiquitairement disponibles sur le territoire français. L'approche thérapeutique que suit le radiothérapeute intègre donc ces notions essentielles d'efficacité et de personnalisation du plan de traitement. Elle intègre aussi une notion d'accessibilité à des techniques d'irradiation de pointe (protons, carbones) ou à des techniques modernes/optimisées de radiothérapie. Parmi ces dernières, l'irradiation conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT en anglais ou RCMI en français), soit statique alors appelée « IMRT » ou rotationnelle en « Rapidarc » ou « VMAT », ou encore hélicoïdale en « tomothérapie » tendent à être de plus en plus largement disponibles sur le territoire français. Cette démarche de personnalisation de l'irradiation peut donc nécessiter d'orienter le patient, sous réserve de son accord, vers un centre expert qui dispose de ces techniques spécialisées après lui en avoir exposé les avantages. Lorsque les contraintes liées à l'accès à une technique d'irradiation spécialisée sont jugées trop lourdes (imposant parfois de se déplacer en Allemagne pour y être irradié par ions carbone (carbone 12, ou à Orsay par protons), le patient se verra offrir un traitement optimisé plus proche de son domicile.

Les experts radiothérapeutes du groupe ont pour mission de statuer sur l'indication de radiothérapie et de se prononcer sur la meilleure technique possible.

## Traitements systémiques

Les mêmes traitements systémiques que pour les carcinomes épidermoïdes sont généralement appliqués aux tumeurs rares des glandes salivaires, des sinus de l'oreille, avec des taux de réponse souvent faibles pour les cancers de glandes

salivaires. Les sarcomes comportent des protocoles spécifiques dépendant du sous-type de sarcome mais pour la plupart à base de doxorubicine et d'ifosfamide. Cependant, l'étoposide semble avoir une place spécifique pour les esthésioneuroblastomes. Certains protocoles de cancers des glandes salivaires, notamment des carcinomes adénoïdes kystiques, utilisent des thérapies ciblées comme l'imatinib avec des résultats modestes. Des essais de phase I/II sont en cours avec des thérapies ciblées et recherche de critères prédictifs de réponse.

De façon récente, dans les carcinomes adénoïdes kystiques, la présence d'une translocation spécifique, t(6;9) (q22-23 ; p23-24), a été mise en évidence [13]. Cette translocation induit la fusion de l'oncogène MYB avec le gène du facteur de transcription NFIB, ce qui conduit à l'activation potentielle des cibles de MYB. Ces cibles sont des gènes impliqués dans l'apoptose, le contrôle du cycle cellulaire et la croissance cellulaire. Des implications thérapeutiques pourraient donc découler [14].

Une phase II a récemment mis en évidence des taux de réponse prometteurs pour des mélanomes muqueux présentant une mutation de kit [15].

La caractérisation de maladies orphelines peut permettre d'évoluer vers des pistes de traitements spécifiques s'intégrant dans le concept de *precision oncology*.

## Organisation du réseau

Le REFCOR est une association régie par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1901. Elle est constituée de membres de droit et de membres ordinaires. Elle comporte un conseil scientifique et un conseil d'administration. Le conseil d'administration élit un bureau multidisciplinaire comportant un président, un vice-président, un secrétaire, un secrétaire adjoint, un trésorier, un trésorier adjoint. Le conseil d'administration est constitué de membres de droit : le coordonnateur national des centres experts dans la prise en charge des cancers ORL rares, les coordonnateurs régionaux des centres experts, le président du conseil scientifique du REFCOR, le coordonnateur national du groupe d'experts anatomopathologistes ou son représentant, le secrétaire général de la Société française d'ORL ou son représentant, le secrétaire général de la Société française de chirurgie maxillo-faciale ou son représentant, les groupes collaboratifs de cancérologie : le président de la société française de carcinologie cervico-faciale ou son représentant, le président du Groupe d'études sur les tumeurs de la tête et du cou ou son représentant, le président du Groupe d'oncologie et radiothérapie de la tête et du cou ou son représentant. Le conseil d'administration se réunit 2 fois par an. Il est l'organe décisionnel du réseau. Le conseil scientifique est composé de membres ordinaires de l'association. Les membres du conseil d'administration peuvent représenter leur centre au conseil scientifique au même titre que les autres membres ordinaires mais n'en sont pas membres de droit. Leur désignation se décide sous la responsabilité de chaque coordonnateur régional. Leur répartition est faite en fonction du mode d'exercice des praticiens, des spécialités qu'ils exercent, de la représen-

tation géographique et de la contribution scientifique qu'ils apportent au Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares. Chaque centre hospitalier membre du réseau de centres experts peut désigner un représentant au conseil scientifique. Au sein de chaque interrégion, la représentation doit comporter au minimum 3 des spécialités suivantes : ORL, chirurgie maxillofaciale, oncologie, radiothérapie, anatomopathologie, radiologie ou médecine isotopique. Le conseil scientifique doit comporter au moins un représentant des spécialités ORL, chirurgie maxillofaciale, oncologie, radiothérapie, anatomopathologie. Le conseil scientifique élit un de ses membres comme président du conseil scientifique pour un mandat d'un an renouvelable une fois. Le conseil scientifique a pour mission de lire et d'auditer les projets de recherche clinique/fondamentale qui lui sont soumis, sans attitude partisane, en son âme et conscience et en conformité avec la loi sur la bioéthique. Il soumet ses avis au conseil d'administration.

En tant qu'association, le REFCOR ne peut pas recevoir de financement institutionnel. L'Institut national du cancer a financé l'Institut Gustave-Roussy comme centre national coordonnateur (Dr François Janot) associé à l'hôpital Tenon (Pr Bertrand Baujat), co-coordonnateur et gestionnaire de la base de données. Les centres nationaux et régionaux sont donc mandatés par l'association REFCOR pour assurer les missions financées par l'INCa. L'association a un droit de regard sur les comptes et sur l'attribution des financements. Ce système permet d'offrir un droit de regard à tous les intervenants, une transparence sur la répartition des fonds alloués. Il favorise l'investissement des équipes.

## Objectifs du réseau

Les quatre principaux objectifs du réseau ont été atteints :

- L'édition de référentiels de recommandations nationales sur les 4 principaux groupes de cancers ORL rares.
- La création d'une base de données nationale référençant les cas et intégrant des données épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques.
- La mise en place de centres de référence avec réunions de concertation pluridisciplinaires de recours « cancers ORL rares » à l'échelon régional/national, permettant un maillage national efficace.
- La mise en place d'un groupe d'experts anatomopathologistes pour relire les lames des histologies difficiles. Le recueil des cas stockés en tumorothèques et l'organisation de circuits de relecture pour les patients inclus dans des protocoles de recherche.

## Recommandations nationales

Quatre groupes de travail multidisciplinaires ont été constitués, dirigés par des experts reconnus de la discipline. La méthodologie utilisée suivait celle préconisée par la HAS (Haute Autorité de santé) à l'époque. Une bibliographie exhaustive a été réalisée à l'aide d'une société spécialisée. Un plan commun aux 4 recommandations a été utilisé. Un groupe de lecture multidisciplinaire a relu les recommanda-

tions et le groupe de travail a synthétisé sous forme d'un texte court et d'un texte long les recommandations finales, tenant compte des remarques du groupe de lecture. Les recommandations ont été adressées à la HAS pour labellisation, mais les corrections de forme demandées sont revenues après plusieurs mois et les règles de labellisation ont ensuite changé, introduisant des contraintes infranchissables. Les recommandations ont donc été rendues accessibles sur le site de la SFORL<sup>1</sup>. Une actualisation de la bibliographie a été réalisée pour la recommandation sur les tumeurs des sinus. La constitution d'un groupe d'experts est en cours pour synthétiser des recommandations en termes de prise en charge oncologique des patients atteints de tumeurs ORL rares.

### Base de données

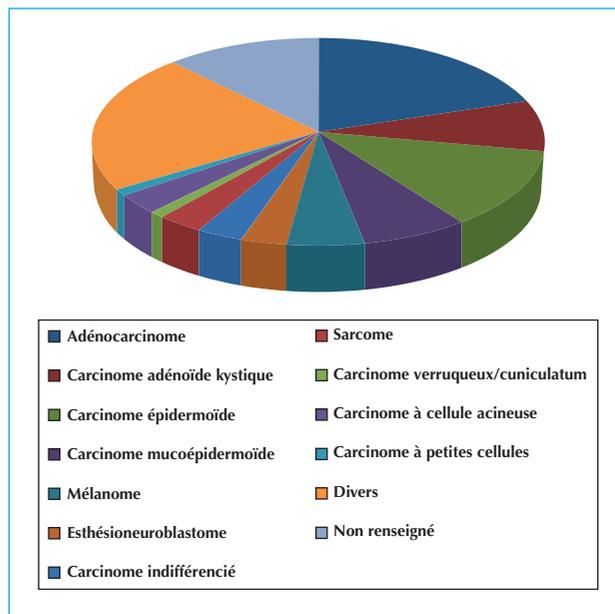
La base de données du REFCOR est opérationnelle depuis 2010. Réalisée par la société Telemedicine, elle permet de colliger au sein de chaque centre des informations socio-démographiques, épidémiologiques, cliniques, le traitement réalisé. Elle permet de renseigner des données de suivi. Elle localise les échantillons tumoraux stockés (*annexe 1*). Elle a reçu l'avis favorable du CCTIRS n°11 337 et l'autorisation CNIL DR 2012-070. Elle a pour premier objectif de permettre des études translationnelles intégrant les informations cliniques et anatomopathologiques : pour une histologie donnée, après acceptation du projet par le conseil scientifique du réseau, la base permet de générer des demandes de relecture à visée scientifique qui sont adressées à l'anatomo-pathologiste initial, afin qu'il envoie le matériel demandé pour une relecture centralisée et d'éventuelles analyses complémentaires (*figure 4*). Elle a pour second objectif de mesurer l'activité des centres du réseau.

Au premier juin 2013, les données de 1 754 patients étaient renseignées dans la base. La *figure 2* montre la répartition des histologies de la cohorte, les 2 plus fréquentes étant l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, principalement retrouvés au niveau des sinus, ces tumeurs étant rares de par leur localisation plus que de par leur histologie. La *figure 3* montre la répartition par site des tumeurs de la cohorte. Les mélanomes muqueux et les sarcomes, du fait de leur classification spécifique, sont comptabilisés à part.

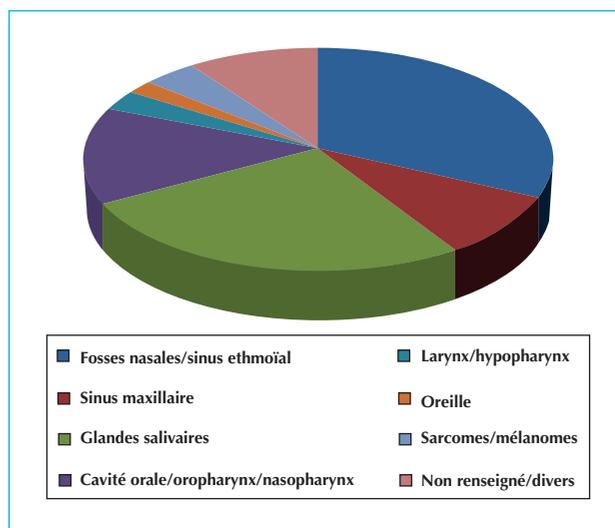
Comme pour les cancers communs des voies aérodigestives supérieures, le diagnostic est dans les 2/3 des cas réalisé à un stade III ou IV.

### Maillage national de centres de référence

Les centres hospitalo-universitaires et les centres de lutte contre le cancer impliqués dans le traitement des tumeurs cervico-faciales ont été sollicités pour participer au réseau. Une organisation régionale a été mise en place, avec un coordonnateur en charge de communiquer au niveau de sa région sur l'offre de soins et d'animer des réunions de concertation pluridisciplinaires dédiées au traitement des patients



**Figure 2.** Histologies des tumeurs répertoriées dans la base REFCOR. Ce camembert illustre bien la diversité des histologies rencontrées.

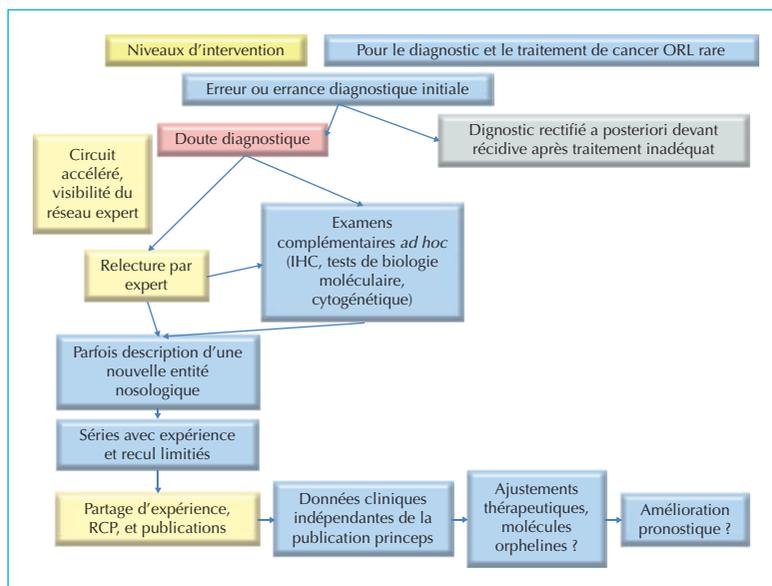


**Figure 3.** Sites tumoraux renseignés dans la base REFCOR. Les tumeurs malignes des sinus et fosses nasales représentent ainsi presque 2/5<sup>es</sup> des cas renseignés dans la base REFCOR et celles des glandes salivaires un quart des cas.

atteints de tumeurs rares. Ces centres ont été financés sous forme de temps d'ARC pour implémenter la base de données. Leur liste est accessible sur le site Internet de l'Institut national du cancer<sup>2</sup> et prochainement sur le site Internet du

<sup>1</sup> <http://orlfrance.org>

<sup>2</sup> <http://e-cancer.fr/soins/prise-en-charge-specifique/cancers-rares/les-cancers-pris-en-charge>



**Figure 4.** Circuit de prise en charge des cancers ORL rares.

réseau en cours de réalisation. Au niveau national, l'Institut Gustave-Roussy organise une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale toutes les 2 semaines par conférence téléphonique et au moyen d'un site de partage d'information dédié réalisé par la société AURORA (logiciel mScope). En Juin 2013, 100 dossiers avaient été soumis.

### Organisation de la relecture anatomopathologique :

Le REFCOR a permis de former un groupe d'anatomopathologistes référents (REFCORpath), sélectionnés sur la base de critères objectifs afin de répondre aux objectifs de l'Institut national du cancer en termes de relecture des histologies rares. La liste des experts du groupe est accessible sur le site internet de l'Institut national du cancer<sup>2</sup>. Le groupe a défini les histologies nécessitant une relecture systématique et a organisé un circuit : les demandes de relecture doivent être faites par le clinicien, par l'intermédiaire de la base de données. Un courrier est généré pour l'anatomopathologiste qui a réalisé la première lecture en lui proposant de choisir un relecteur parmi la liste des experts du groupe. Un défraiement est prévu pour compenser les frais d'envoi. Si le relecteur estime que le diagnostic est difficile, un troisième niveau de relecture est prévu : la lame est numérisée puis mise sur le site REFCORpath réalisé par la société AURORA (logiciel mScope), afin de permettre une relecture collégiale. Le groupe organise de plus des réunions présentiels où les cas difficiles peuvent également être soumis. Une autre mission du groupe REFCORpath est l'organisation de la relecture des lames des patients inclus dans les protocoles de recherche. La demande est également faite dans la base de données. Un courrier adapté est généré pour deman-

der à l'anatomopathologiste qui a réalisé la première lecture d'envoyer le matériel nécessaire à l'équipe porteuse du projet.

### Discussion

Le REFCOR est un jeune réseau. Il se met en place dans le paysage national et sa notoriété grandit. Ses points forts sont la réponse à un besoin, l'adhésion globalement forte des médecins au projet, la dynamique permise par le financement de l'INCa. Des projets de recherche émergent qui déboucheront prochainement sur les premières publications. Ses difficultés sont liées à la variabilité du niveau d'investissement des centres, qui incluent de façon très inégale leurs patients. La qualité des données recueillies est également variable, avec un nombre notable de données manquantes. La relecture peine à se mettre en place car les demandes de relecture qui doivent être faites par les cliniciens via la base de données sont encore trop rares. L'utilisation de la base de données pour effectuer cette demande pour les histologies préconisées n'est pas encore devenue une habitude au niveau des centres.

La communication est encore insuffisante et notamment auprès du grand public. Un site Internet, en cours de réalisation, devrait permettre de pallier ce déficit. Aucune association de malades n'existe dans ce domaine. Il serait utile d'en favoriser la création. La finalité de ce genre de réseau est de déboucher sur des projets de recherche. Plusieurs études ont été mises en place en s'appuyant sur le réseau. L'analyse des données épidémiologiques des carcinomes adénoïdes kystiques a débouché sur une thèse de médecine. Les prélèvements correspondant sont en cours de relecture centralisée. Une analyse du génome est en cours sur une fraction de

ces prélèvements. Une collaboration avec l'IARC permettra de rechercher la présence d'ADN viral sur ces tumeurs séquencées. L'organisation du réseau vise à permettre des études translationnelles sur ces histologies rares, en offrant aux cliniciens et aux chercheurs des collections de tumeurs documentées associées à des données cliniques complètes. Une étude sur les carcinomes myoépithéliaux/épithéliaux-myoépithéliaux initiée par le Pr Badoual (Paris) sera étendue aux cas du réseau, qui finance les analyses complémentaires nécessaires. Une étude sur le carcinome sécrétoire salivaire analogue au carcinome sécrétoire mammaire (MASC) initiée par le Pr Costes (Montpellier) profite également de l'infrastructure du réseau pour s'étendre aux autres centres. La chirurgie endoscopique des carcinomes de l'ethmoïde devrait faire l'objet d'une étude multicentrique. La base de données et le site Internet permettront de rendre accessibles en les centralisant les questionnaires de l'étude. Une étude sur les adénopathies cervicales de site primitif inconnu intégrant les histologies rares vient d'être acceptée pour publication [16].

## Conclusion

La mise en œuvre de ce type de réseau est un travail de longue haleine. Les bénéfices attendus au niveau de la prise en charge des patients et de la recherche sont importants mais nécessitent de longues années d'effort collectif. Les animateurs du réseau sont des praticiens investis dans leur pratique quotidienne qui doivent dégager du temps et de l'énergie supplémentaire pour que le réseau perdure et se développe dans le respect des règles. La pérennité du REFCOR passera probablement par le financement d'une structure gérée par un responsable salarié par le réseau qui pourra se consacrer à temps plein à son animation. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

## Références

1. Thariat J, Badoual C, Faure C, et al. Groupe REFCOR (Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares C. Basaloid squamous cell carcinomas of the head and neck. *Bull Cancer* 2009; 96: 989-1004.

2. French CA. NUT midline carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 203: 16-20.
3. Pierron G, Tirode F, Lucchesi C, et al. A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. *Nat Genet* 2012; 44: 461-6.
4. Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumour. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 599-608.
5. Balke M, Hards J. Denosumab: a breakthrough in treatment of giant-cell tumour of bone? *Lancet Oncol* 2010; 11: 218-9.
6. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 275-80.
7. Thariat J, Jegoux F, Pointreau Y, et al. Evolution des concepts dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures, point de vue de l'Intergroupe ORL (GORTEC, GETTEC, GERCOR). *Bulletin du cancer* (In press) 2013.
8. Jégoux F, Métreau A, Louvel G, Bedfert C. Paranasal sinus cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013 Mar 21.
9. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, Malard O, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 1219-25.
10. Thariat J, Schouman T, Brouchet A, et al. Osteosarcomas of the mandible: multidisciplinary management of a rare tumor of the young adult, a cooperative study of the GSF-GETO, Rare Cancer Network, GETTEC/REFCOR and SFCE. *Ann Oncol* 2013; 24: 824-31.
11. Tonon G, Modi S, Wu L, et al. t(11;19)(q21;p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that disrupts a notch signaling pathway. *Nat Genet* 2003; 33: 208-13.
12. Tirado Y, Williams MD, Hanna EY, Kaye FJ, Batsakis JG, El-Naggar AK. CRTCl/MAML2 fusion transcript in high grade mucoepidermoid carcinomas of salivary and thyroid glands and Warthin's tumors: Implications for histogenesis and biologic behavior. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46: 708-15.
13. Persson M, Andrén Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 18740-4.
14. Mitani Y, Li J, Rao PH, Bell D, et al. Comprehensive analysis of the MYB-NFIB gene fusion in salivary adenoid cystic carcinoma: Incidence, variability, and clinicopathologic significance. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4722-31.
15. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for Melanomas Harboring Mutationally Activated or Amplified KIT Arising on Mucosal, Acral, and Chronically Sun-Damaged Skin. *J Clin Oncol* 2013 Jul 8. [Epub ahead of print].
16. Troussier I, Barry B, Baglin AC, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de site primitif inconnu ; état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du REFCOR. *Cancer Radiothérapie* (sous presse).

## Annexe 1. Formulaire d'inclusion des patients dans la base de données

**REFCOR Doc. papier**  
**Centre :** .....  
**Initiales Patient** \_\_\_/\_\_\_

**Patient**

**Identification**

Nom patronymique

Nom usuel

Prénom

Date de naissance : / /

Sexe :  M  F  Indéterminé

Consentement à la collecte de données  Oui  Non

**Lieu de naissance :**

Commune : .....

Département : .....

**Domicile :**

Commune : .....

Département : .....

**Catégorie socioprofessionnelle**

<input type="checkbox"/> Agriculteurs exploitants <input type="checkbox"/> Artisans <input type="checkbox"/> Commerçants et assimilés <input type="checkbox"/> Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus <input type="checkbox"/> Professions libérales et assimilés <input type="checkbox"/> Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et artistiques <input type="checkbox"/> Cadres d'entreprise <input type="checkbox"/> Professions intermédiaires de l'enseignement, de la santé, de la fonction publique et assimilés <input type="checkbox"/> Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises	<input type="checkbox"/> Techniciens <input type="checkbox"/> Contremaîtres, agents de maîtrise <input type="checkbox"/> Employés de la fonction publique <input type="checkbox"/> Employés administratifs d'entreprise <input type="checkbox"/> Employés de commerce <input type="checkbox"/> Personnels des services directs aux particuliers <input type="checkbox"/> Ouvriers qualifiés <input type="checkbox"/> Ouvriers non qualifiés <input type="checkbox"/> Ouvriers agricoles	<input type="checkbox"/> Anciens agriculteurs exploitants <input type="checkbox"/> Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise <input type="checkbox"/> Anciens cadres et professions intermédiaires <input type="checkbox"/> Anciens employés et ouvriers <input type="checkbox"/> Chômeurs n'ayant jamais travaillé <input type="checkbox"/> Inactifs divers (autres que retraités)
--	---	--

**Médecin référent**

Nom : .....

Prénom : .....

Spécialité : .....

E-mail : .....@.....

Tél. : .....

Adresse : .....

**REFCOR Doc. papier**  
**Centre :** .....  
**Initiales Patient** \_\_\_/\_\_\_

**Anamnèse**

**Date du diagnostic** / /

**Facteurs de risque**

Consommation alcoolique actuelle  Oui  Non Nb g/j : ..... Nb de mois depuis arrêt : .....

Consommation de tabac actuelle  Oui  Non Nb PA : ..... Nb de mois depuis arrêt : .....

Immunodépression  Oui  Non

Si oui, préciser  Diabète  Séropositivité VIH  Traitement immunosuppresseur  Autre

Génétique  Oui  Non

Si oui, préciser  Anémie de Fanconi  Syndrome de Li Fraumani  Syndrome de Bloom

Ataxie télangiectasie (syndrome de Louis Bar)  Autres

Annexe 1. suite

**Antécédent notable**

Cancer dans la famille proche  Oui  Non  N.D. Si oui préciser : .....

Autre cancer  Oui  Non  N.D.

Tumeur ORL bénigne  Oui  Non  N.D.

Radiothérapie cervico-faciale  Oui  Non  N.D.

Chimiothérapie  Oui  Non  N.D.

Chirurgie cervico-faciale  Oui  Non  N.D.

carcinologique

Karnofsky : .....

Qualité de vie : ..... Etat de santé : %

Poids  kg Taille  cm

**Tumeur**

Site tumoral primitif : .....

Histologie initiale : .....

**Classification :** .....

T : Tumeur primitive : .....

N : Adénopathies régionales : .....

M : Métastases à distance : .....

Stadification (facultative) : .....

Collection prélèvement  Oui  Non

Si oui, site : .....

Référence : .....

Consentement à l'utilisation pour étude  Oui  Non

**REFCOR Doc. papier**

Centre : .....

Initiales Patient \_/ \_/ .....

---

**Membres RCP**

Date RCP : / /

Membres de la RCP

Nom	Prénom	Spécialité

**Conclusions RCP**

Participation à un essai RBM  Oui  Non

Si oui, essai en cours

**Séquence thérapeutique**

Chirurgie

Chimiothérapie

Radiothérapie

Radiochimiothérapie

Commentaires : .....

**Histologie définitive**

Histologie finale (CIM0) : .....

Annexe 1. suite

Stadification :  TNM  pTNM

T : Tumeur primitive : .....

N : Adénopathies régionales : .....

M : Métastases à distance : .....

Stadification : .....

Grade  Bas  Intermédiaire  Haut

REFCOR Doc. papier  
Centre : .....

Initiales Patient : .....

**Traitement effectivement réalisé**

**Chirurgie**

Chirurgie  Oui  Non

Chirurgie conforme RCP  Oui  Non

Si non, motif  manque d'information RCP  évolution de maladie  divergence  autre

Service, établissement : .....

Date de chirurgie : / /

Date sortie de service : / /

Type d'intervention

(Codes CCAM) T : .....

(Codes CCAM) N : .....

(Codes CCAM) M : .....

(Codes CCAM) Reconstruction : .....

Limite d'exérèse  saines  douteuses  tumorales

N  positif  négatif RC  oui  non nombre de ganglions envahis

Collection prélèvement  oui  non

Si oui, site : .....

Référence : .....

Consentement et à l'utilisation pour étude  Oui  Non

**Chimiothérapie**

Chimiothérapie  Oui  Non

Chimiothérapie conforme RCP  Oui  Non

Si non, motif  manque d'information RCP  evolution de maladie  divergence  autre

Service, établissen et : .....

Date début chimiothérapie : / /

Date fin chimiothérapie : / /

Phase Induction Concomitante Adjuvante

Nombre de cures

Protocole : .....

Drogues : .....

REFCOR Doc. papier  
Centre : .....

Initiales Patient : .....

**Radiothérapie**

Radiothérapie  Oui  Non

Radiothérapie conforme RCP  Oui  Non

Si non, motif  manque d'information RCP  évolution de maladie  divergence  autre

Service, établissement: .....

Date début radiothérapie : / /

Date fin radiothérapie : / /

### Annexe 1. suite

T dose en Grays

N dose en Grays

M dose en Grays

**Modalités**

<input type="radio"/> Conventionnelle	<input type="radio"/> Electrons
<input type="radio"/> MRT	<input type="radio"/> Tomothérapie
<input type="radio"/> Hyperfractionnée	<input type="radio"/> CyberKnife
<input type="radio"/> Accélérée	<input type="radio"/> Autre : .....
<input type="radio"/> Protons	

**Autres traitements**

Autres traitements  Pas d'autre traitement  Radio fréquence  Autre

Si autre, préciser : .....

.....

.....

**REFCOR Doc. papier**  
Centre : .....

Initiales Patient \_ / \_

---

**Suivi 1**

Date de la consultation : / /

**Statut**  Vivant sans événement  
 Décédé, le / /  
 Vivant avec événement  
Préciser  
 Récidive ou progression  
 Métastases  
 Autre tumeur

Karnofsky : .....

Qualité de vie : .....

Participation à une essai RBM  Oui  Non

Si oui, essai en cours : .....

**Suivi 2**

Date de la consultation : / /

**Statut**  Vivant sans événement  
 Décédé, le / /  
 Vivant avec événement  
Préciser  
 Récidive ou progression  
 Métastases  
 Autre tumeur

Karnofsky : .....

Qualité de vie : .....

Participation à une essai RBM  Oui  Non

Si oui, essai en cours : .....

**Suivi 3**

Date de la consultation : / /

**Statut**  Vivant sans événement  
 Décédé, le / /  
 Vivant avec événement  
Préciser  
 Récidive ou progression  
 Métastases  
 Autre tumeur

Karnofsky : .....

Qualité de vie : .....

Participation à une essai RBM  Oui  Non

Si oui, essai en cours : .....

# Cancers de la cavité orale. Mise au point Sous l'égide de l'Intergroupe ORL

## Oral cavity cancer, an update on behalf of Intergroupe ORL

Bertrand Baujat<sup>1</sup>, Sophie Périé<sup>1</sup>, Étienne Bardet<sup>2</sup>, Jean Lacau St Guily<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie, Hôpital Tenon, Service d'ORL et chirurgie cervicofaciale, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

<bertrand.baujat@tnn.aphp.fr>

<sup>2</sup> Site Hospitalier Nord, ICO René-Gauducheau, Radiothérapie, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

Article reçu le 31 janvier 2014,  
accepté le 09 avril 2014  
Tirés à part : B. Baujat

Pour citer cet article : Baujat B, Périé S, Bardet É, Lacau St Guily J. Cancers de la cavité orale. Mise au point. *Bull Cancer* 2014; 101: 424-8.

doi : 10.1684/bdc.2014.1963.

**Résumé.** Les cancers de la cavité orale sont fréquents : 6 600 cas sont diagnostiqués tous les ans en France. Ils surviennent volontiers autour de 60 ans. Le tabac, potentialisé par l'alcool, reste le facteur de risque principal. Ils surviennent *de novo* ou par dégénérescence d'une lésion précancéreuse. Ils sont diagnostiqués à un stade tardif dans 70 % des cas. Leur prise en charge doit être réalisée dans un centre spécialisé conformément aux directives du plan cancer. Le bilan doit suivre les recommandations de la Société française d'ORL. Le traitement est le plus souvent chirurgical. L'évolution des techniques de reconstruction permet la réalisation d'exérèses larges avec préservation d'une qualité de vie acceptable. La radiothérapie, éventuellement potentialisée, est en général administrée en postopératoire. La place de la chimiothérapie d'induction reste à préciser, notamment dans un objectif de préservation d'organe. ▲

**Mots clés :** cancer, cavité orale, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie

**Abstract.** Oral cavity cancers are frequent: 6,600 cases per year are diagnosed in France. Age of occurrence is around 60. Tobacco is the main risk factor, especially when associated with alcohol. They occur *de novo* or by evolution of a precancerous lesion. Diagnosis is late in 70% of cases. They must be treated in specialized centers. Pretreatment check-up has to be done according to national guidelines. Treatment often implies primary surgery. Reconstructive surgery progresses allow for wide excisions and still acceptable quality of life. Radiotherapy, eventually potentialized, is usually performed post-operatively. Induction chemotherapy still needs to be evaluated in oral cancers, especially in an organ preservation purpose. ▲

**Key words:** Head and neck cancer, oral cavity, surgery, radiotherapy, chemotherapy

## Introduction

Avec environ 14 000 nouveaux cas par an en France (chiffres 2011 estimés – INCa) et 500 000 dans le monde, les cancers des voies aérodigestives sont fréquents quoiqu'en diminution régulière : ils représentent la cinquième localisation de cancers en France. Ils touchent plus les hommes que les femmes mais le sex-ratio est en train d'évoluer avec une proportion de femmes de plus en plus élevée. Les cancers de la cavité orale représentent environ un tiers de ces cancers. Les localisations anatomiques incluses dans la cavité orale sont la face postérieure des lèvres, la face muqueuse des joues, les régions rétromolaires, les gouttières vestibulaires, les gencives et rebords alvéolaires, la langue en avant du V lingual, la zone de jonction pilier-langue et le plancher buccal. Les amygdales palatines, la base de langue et le voile du palais appartiennent à l'oropharynx.

## Épidémiologie des cancers de la cavité orale

Au niveau mondial, 270 000 cas incidents en font le huitième cancer chez l'homme et le 14<sup>e</sup> chez la femme. Les incidences vont de 8,6 à 40 cas/100 000 habitants/an selon les pays. Avec 130 000 décès/an, il s'agit de la 11<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer chez l'homme, la 14<sup>e</sup> chez la femme. [1] En France, par rapport aux autres pays, l'incidence est élevée et la mortalité intermédiaire. On dénombrait 6 600 nouveaux cas/an en 2005. L'âge moyen est de 64 ans chez la femme, 60 ans chez l'homme. Le sex-ratio est de 3,2 en faveur des hommes. L'incidence standardisée est en diminution chez l'homme mais en augmentation chez la femme. On comptabilisait 1 875 décès en 2004 (1,2 % des décès par cancer). Entre 1989 et 1997, aucun progrès de la survie après diagnostic n'a été constaté. Soixante-dix pour cent des cas sont

diagnostiqués au stade T3-T4. À titre de comparaison, le cancer du col utérin représente 3 400 cas et 1 000 décès/an [2]. Le tabac est de loin le facteur de risque principal avec un risque de cancer proportionnel à la dose et à la durée d'exposition. Arrêter le tabac diminue le risque de 30 % après un à neuf ans, de 50 % après neuf ans. Après 15 ans, le risque revient au niveau de celui des non-fumeurs. Le mécanisme vient d'un effet global du mélange des aldéhydes, nitrosamides, métaux, hydrocarbures contenus dans la fumée sur la venue du cancer. Aucun rôle isolé des composants n'a pu être mis en évidence. La sensibilité aux goudrons des femmes est supérieure à celle des hommes. Le tabac brun, sans filtre donne plus de cancers de la cavité orale que le tabac blond fumé avec filtre. La pipe et le cigare seraient plus pourvoyeurs de risque que la cigarette. Chiquer du tabac donne un risque de cancer du vestibule labial.

L'alcool est également un facteur de risque : l'incidence est proportionnelle à sa consommation et à sa durée. Ce n'est pas l'éthanol qui est carcinogène, mais l'acétaldéhyde (métabolite de l'éthanol). Les nitrosamines (contenues dans les tanins...) auraient également un rôle. Les effets de l'alcool et du tabac sont synergiques.

Parmi les autres facteurs favorisants, on peut citer le cannabis : en France, il y a 1,2 millions de consommateurs réguliers, parmi lesquels 550 000 fument quotidiennement. On considère que trois joints ont le pouvoir carcinogène d'un paquet de cigarettes. La noix d'Arec (composant du bétel), la mauvaise hygiène dentaire (streptocoque/*Candida* dégradent l'éthanol en acétaldéhyde), la radiothérapie, la chaleur (consommation de café associé à un alcool fort, souffleurs de verre, thé brûlant) ont également un rôle délétère.

Le rôle des papillomavirus humains (HPV) apparaît faible pour les cancers de la cavité orale, alors qu'il est démontré dans l'oropharynx : dans la plupart des séries, les cancers oraux associés au HPV sont moins de 5 %.

Sur le plan alimentaire, les fruits et légumes auraient un rôle protecteur.

Enfin, certaines pathologies d'origine génétique favorisent les cancers muqueux, comme les syndromes de Li Fraumani, Bloom, Fanconi, et l'ataxie-télangiectasie [3]. Mais il reste qu'un certain nombre de cancers de la cavité orale surviennent chez des sujets jeunes sans facteurs de risque identifiés, sans lésion précancéreuse connue et négatifs aux HPV. La découverte d'un facteur causal dans ces cas est un objectif de recherche important.

## Circonstances de découverte

Une douleur, une lésion muqueuse, une mobilité dentaire, un saignement, une adénopathie cervicale sont les symptômes qui peuvent révéler un cancer de la cavité orale. Les cancers de la cavité orale peuvent survenir sur une lésion précancéreuse (lichen, érythroplasie) ou *de novo*. Un module de formation a été mis en ligne par l'INCa pour apprendre à détecter les lésions précancéreuses [4].

Les cancers de la cavité orale sont diagnostiqués à un stade tardif dans 70 % des cas, soit parce que leur croissance est

extrêmement rapide et souvent au départ indolore, soit par négligence, déni, difficulté d'accès aux soins des patients, défaut d'orientation après avis auprès d'un médecin traitant ou d'un dentiste. L'étude ASED a montré que la rapidité de la croissance de certaines tumeurs était probablement la raison principale de diagnostic à un stade avancé, même si près de 20 % des patients avaient consulté un médecin plus de quatre fois avant d'accéder au centre spécialisé. Aucun facteur socioéconomique n'a été mis en évidence pour expliquer un accès aux soins tardif dans cette étude [5].

## Diagnostic

Même s'il est fortement suspecté devant la constatation à l'examen clinique d'une lésion muqueuse bourgeonnante, ulcérée ou ulcéro-bourgeonnante, saignant volontiers au contact, le diagnostic de certitude est histologique. Il s'agit en général d'un carcinome épidermoïde de différenciation variable. Exceptionnellement, d'autres histologies peuvent être rencontrées (carcinome muco-épidermoïde, carcinome adénoïde kystique, adénocarcinome...), correspondant en général à des tumeurs développées aux dépens d'une glande salivaire accessoire. L'aspect macroscopique sera alors en général différent : celui d'une tumeur sous-muqueuse.

## Bilan initial

Le bilan est celui de tout cancer des voies aérodigestives supérieures : le bilan locorégional comporte une pan-endoscopie des voies aérodigestives supérieures sous anesthésie générale, permettant la recherche de localisations synchrones, des biopsies envoyées en anatomopathologie, le bilan d'opérabilité (palpation des limites de la tumeur), la réalisation d'un schéma daté des lésions et des aires ganglionnaires. Un scanner cervico-facial avec injection permet d'apprécier une éventuelle extension osseuse, une adénopathie cervicale. L'IRM est plus performante que le scanner pour déterminer l'extension de la tumeur à la langue, à la médullaire de l'os mandibulaire. Le bilan à distance comporte un scanner thoracique, une échographie hépatique à la recherche de métastases, une fibroscopie de l'œsophage à la recherche d'une seconde localisation. Dans les stades localement avancés, un TEP scanner est recommandé pour la recherche de métastases. Enfin, le bilan de l'état général du patient comporte un bilan nutritionnel, un bilan pré-opératoire, un panoramique dentaire et une remise en état buccodentaire, une consultation d'addictologie, un bilan social [6].

À l'issue de ce bilan, la tumeur est classée selon la classification TNM. Les *tableaux 1 et 2* illustrent cette classification (*tableau 1*) et la stadification (*tableau 2*).

## Prise en charge

La prise en charge s'appuie sur des référentiels régionaux [7-11].

**Tableau 1.** Classification TNM des cancers de la cavité orale.

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis : tumeur <i>in situ</i>	Pas de ganglion	Pas de métastase
1	Tumeur ≤ 2 cm	Ganglion ≤ 3 cm homolatéral	Métastase
2	2 < tumeur ≤ 4 cm	3 cm < ganglion ≤ 6 cm a : unique b : multiple c : controlatéral	
3	Tumeur > 4 cm	Ganglion > 6 cm	
4	T4a : envahissement corticale osseuse, muscles profonds extrinsèques de la langue, sinus maxillaire, peau du visage T4b : envahissement espaces masticateurs, apophyses ptérygoïdes, base du crâne, carotide interne		

**Tableau 2.** Stadification des cancers de la cavité orale.

0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0/T1-3, N1, M0
IVa	T4, N0-1, M0/Tis-4, N2, M0
IVb	Tis-4, N3, M0
IVc	Tis-4, N0-3, M1

## Principes généraux

Toute prise en charge carcinologique repose sur les principes énoncés dans les directives du Plan cancer, à savoir une décision thérapeutique discutée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire et un dispositif d'annonce : consultation d'information, parcours personnalisé de soins, proposition d'une consultation auprès d'un soignant, d'un psychologue. Les informations nécessaires sont transmises au médecin traitant pour qu'il amorce la prise en charge à 100 %. Le traitement concernera la tumeur et des aires ganglionnaires. L'arrêt du tabac sera préconisé, éventuellement aidé par un suivi en addictologie.

## Place de la chirurgie

La chirurgie reste le traitement de référence des cancers de la cavité orale. Elle sera le traitement exclusif dans les stades précoces et elle reste incontournable lorsque la tumeur envahit l'os. Elle sera intégrée dans une stratégie thérapeutique dans les stades intermédiaires.

Le traitement des aires ganglionnaires consiste à réaliser un curage :

- homolatéral : tumeurs de gencive inférieure latérale, trigone rétromolaire, face muqueuse de joue, zone de jonction linguale, plancher latéral ;
- bilatéral : tumeurs des lèvres, plancher antérieur, pointe de langue, toute tumeur dépassant la ligne médiane, ou s'il existe une adénopathie controlatérale.

En dehors des lésions de la voute palatine pour lesquelles une surveillance simple des aires ganglionnaires est recommandée chez les patients N0, ce curage est systématique dès

T1, mais peut être remplacé par la technique du ganglion sentinelle dans ces petites tumeurs [12]. Le curage emporte les zones la sous-mentale, lb sous-mandibulaire emportant la glande (il faut bien rechercher d'éventuelles adénopathies sous-mandibulaires à ce niveau), IIa, IIb, III, ±IV. À noter la possibilité de saut de relais (*skip* métastases). On préservera si possible le pédicule facial (surtout si on envisage un lambeau jugal ou un lambeau de plathysma).

L'exérèse tumorale emportera une marge d'au moins 1 cm. Les interventions possibles sont les glossectomies (électroréssections), les pelviglossectomies (électroréssections, *pull-through*), pelvi(glosso)mandibulectomies. On peut en règle éviter de fendre la lèvre inférieure ce qui améliore les suites fonctionnelles et cosmétiques. Il vaut mieux éviter les baguettes osseuses surtout au niveau de la symphyse en raison du risque majeur d'ostéo-radionécrose secondaire. Une résection de table interne est possible dans les lésions limitées du trigone rétromolaire ou dans les lésions du plancher affleurant l'os alvéolaire. Pour maintenir une fonction linguale sur le moignon restant, il convient de préserver au moins une artère linguale et un nerf grand hypoglosse.

La reconstruction se fera dans le même temps :

- les petites lésions linguales pourront être refermées en première intention voire laissées en cicatrisation dirigée ;
- les pertes de substance de petite taille non fermables en suture directe pourront être couvertes par des lambeaux locorégionaux du type *facial artery musculo mucosal flap* (FAMM) [13] pour des pertes de substance du plancher antérieur ou latéral chez un patient édenté, lambeau graisseux de boule de Bichat pour une perte de substance limitée de l'infrastructure palatine, lambeau de buccinateur pour un trigone rétromolaire [14]... ;
- les pertes de substance moyennes pourront être fermées par des lambeaux pédiculés. Le lambeau de plathysma est très utile dans les pertes de substance latérales (plancher, gencive). Le lambeau de grand pectoral doit en règle être évité, car il est volumineux et la bride cervicale causée par son pédicule est particulièrement gênante lorsque ce lambeau est utilisé pour des pertes de substance antérieures. Le lambeau infrahyoïdien est recommandé par certains auteurs pour le plancher antérieur [15] ;

– les pertes de substance complexes seront fermées grâce aux lambeaux libres, fasciocutanés (lambeau antébrachial, lambeau antérolatéral de cuisse, lambeau thoracique latéral...) [16], ostéo-fasciocutanés de fibula ou chimériques (scapula ± latissimus dorsi ± palette parascapulaire ± serratus). Les lambeaux musculaires purs réinnervés sur le grand hypoglosse sont prometteurs pour la reconstruction de la langue. Ces interventions, pratiquées de façon de plus en plus routinière, ont entre les mains d'équipes expérimentées des suites relativement simples, conduisant à des séjours de plus en plus courts [17] ;

– les pièces d'exérèse sont envoyées, orientées en anatomopathologie pour analyse. Sur la langue mobile, la pratique d'une recoupe de principe de la totalité du lit d'exérèse est une bonne pratique.

### Place de la radiothérapie [18]

Ce n'est qu'en cas de limites saines, sans embole vasculaire ni propagation périnerveuse pour une tumeur T1, avec au maximum un ganglion unique envahi sans rupture capsulaire que l'on pourra sursoir à la radiothérapie et se contenter de surveiller le patient. En dehors d'un contexte de chirurgie de rattrapage, la radiothérapie externe est indiquée en postopératoire dans tous les autres cas, avec chimiothérapie concomitante à base de platine en cas de recoupes positives et/ou d'extension ganglionnaire extracapsulaire.

Les nouvelles techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité permettent de diminuer la toxicité tardive et notamment la xérostomie post-radique. La curiethérapie intersticielle garde ses indications en traitement exclusif du site tumoral ou en barrage sur des résections insuffisantes dans les tumeurs de la lèvre inférieure et pour les tumeurs de la langue mobile. Peu de centres continuent à pratiquer la curiethérapie et l'offre de soins est donc faible.

Les patients non opérables pour des raisons carcinologiques ou fonctionnelles sont éligibles pour un traitement par radiothérapie externe avec chimiothérapie concomitante sous couvert de soins de support incluant le plus souvent une réalimentation par gastrostomie. Les patients non opérables et ne pouvant recevoir une radio-chimiothérapie concomitante sont éligibles pour une radiothérapie avec thérapeutique ciblée concomitante par cétuximab hebdomadaire.

Chez les sujets âgés ou présentant un état général très altéré, l'indication d'une radiothérapie hypofractionnée pourra être discutée en association avec les traitements symptomatiques.

### Place de la chimiothérapie [19-21]

La chimiothérapie d'induction dans les cancers de la cavité orale opérables reste à valider dans des essais thérapeutiques, même si l'effet de la chimiothérapie dans les cancers des VADS ne dépend pas du site tumoral. Elle peut se discuter dans des stades avancés afin de faciliter la chirurgie d'exérèse [7]. Une bonne réponse à cette chimiothérapie a une valeur pronostique sur la radiosensibilité de la tumeur. L'utilité d'une chimiothérapie d'induction dans un contexte de pré-

servation d'organe (notamment dans des atteintes étendues de la langue) serait également à valider. La chimiothérapie d'induction la plus performante utilise l'association taxotère-cisplatine-5FU [20].

La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'indication en dehors du stade métastatique.

### Surveillance [6, 22, 23]

Les recommandations de la SFORL préconisent une surveillance menée pendant dix ans. Elle comporte :

- une imagerie de référence (TDM, TEP) à trois mois de la fin du traitement initial ;
- un examen clinique (poids, examen des VADS et palpation ganglionnaire) /deux mois pendant un an, /trois mois la deuxième année, /quatre mois la troisième année, /six mois les quatrième et cinquième années, /an jusqu'à dix ans ;
- une radio de thorax deux fois/an pendant deux ans puis une fois/an ;
- un dosage de la TSH deux fois/an pendant deux ans puis /an en cas de radiothérapie ;
- un examen dentaire deux fois/an en cas de radiothérapie ;
- une fibroscopie œsogastroduodénale/deux ans ;
- vérifier s'il y a lieu la poursuite de l'arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique.

Lorsque cela est possible, les radios de thorax seront avantageusement remplacées par un scanner thoracique, beaucoup plus sensible pour détecter un nodule pulmonaire qui sera éventuellement accessible à un traitement par radiofréquence ou résection segmentaire. Le TEP scan a également un rôle évident dans la surveillance des stades avancés, avec un premier examen de référence à 3-6 mois de la fin du traitement suivi d'un examen annuel les premières années.

### Conclusion

Le cancer de la cavité orale reste un problème de santé publique, plus fréquent mais moins médiatisé que le cancer du col utérin. Si la survie des patients progresse peu, on peut espérer que les progrès viendront d'une détection plus précoce, grâce à l'éducation des patients, des médecins traitants et des dentistes, d'une lutte contre les facteurs de risque, des progrès de la chimiothérapie et de son intégration dans les stratégies thérapeutiques. La qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la cavité orale s'améliorera avec la généralisation des reconstructions microchirurgicales des pertes de substance liées à l'exérèse de ces cancers et avec l'utilisation des nouvelles techniques d'irradiation moins pourvoyeuses d'asialie (*cyberknife*, IMRT). ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.
2. [http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport\\_cancer\\_2003/](http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/).

3. <http://www.e-cancer.fr/depistage/cancers-cavite-buccale/journees-scientifiques-et-actions-de-sensibilisation/journee-de-travail-du-14-janvier-2009>.
4. <http://www.e-cancer.fr/depistage/cancers-cavite-buccale/module-de-formation-multimedia>.
5. Adrien J, Bertolus C, Gambotti L, Mallet A, Baujat B. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. *Oral Oncol* 2014; 50 : 90-7.
6. <http://www.orlfrance.org/article.php?id=20>.
7. <http://www.orlfrance.org/article.php?id=42>.
8. <http://www.oncopaca.org/fr/professionnels/referentiels/id-20-cancers-tete-et-cou-cavite-buccale-oro-pharynx-larynx-et-hypo-pharynx->.
9. <http://www.onco-normand.org/referentiels-medicaux/mise-a-jour-du-referentiel-ori-du-reseau-onco-normand.html>.
10. <http://www.oncobretagne.fr/index.php?espace=espaceProfessionnels&page=referencereferentiels/lesReferentielsRegionaux>.
11. <http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels>.
12. Govers TM, Hannink G, Merx MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013; 49 : 726-32.
13. Pribaz J, Stepens W, Crespo L, Gifford G. A new intraoral flap: facial artery musculomucosal flap. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90 : 421-9.
14. Bozola AR, Gasques JA, Carriquiry CE, Cardoso de Oliveira M. The buccinator musculomucosal flap: anatomic study and clinical application. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84 : 250-7.
15. Mirghani H, Meyer G, Hans S, et al. The musculocutaneous infrahyoid flap: surgical key points. *Eur Arch Otolaryngol* 2010; 130 : 733-8.
16. Rigby MH, Taylor SM. Soft tissue reconstruction of the oral cavity: a review of current options. *Current Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21 : 311-7.
17. Guidera AK, Kelly BN, Rigby P, et al. Early oral intake after reconstruction with free flap for cancer of the oral cavity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51 : 224-7.
18. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354 : 567-78.
19. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011; 100 : 33-40.
20. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013; 31 : 2854-60.
21. Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92 : 4-14.
22. <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-de-la-tete-et-du-cou>.
23. <http://www.e-cancer.fr/soins/les-medicaments/referentiels-de-bon-usage/carcinomes-epidermoides-de-la-tete-et-du-cou>.

# Cancer de l'oropharynx

## Oropharyngeal cancer

David Blanchard<sup>1</sup>, Jean-Pierre Rame<sup>1</sup>, Marie-Yolande Louis<sup>2</sup>, Bernard Gery<sup>3</sup>, Carmen Florescu<sup>3</sup>, Dominique de Raucourt<sup>1</sup>, Radj Gervais<sup>4</sup>

<sup>1</sup> CLCC François-Baclesse, Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 3, avenue du général Harris, 14076 Caen, France <d.blanchard@baclesse.fr>

<sup>2</sup> CLCC François-Baclesse, Service de chirurgie maxillo-faciale, Caen, France

<sup>3</sup> CLCC François-Baclesse, Service de Radiothérapie, Caen, France

<sup>4</sup> CLCC François-Baclesse, Service d'oncologie médicale, Caen, France

Article reçu le 16 janvier 2014,  
accepté le 04 février 2014  
Tirés à part : D. Blanchard

Pour citer cet article : Blanchard D, Rame JP, Louis MY, Gery B, Florescu C, Raucourt Dd, Gervais R. Cancer de l'oropharynx. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 429-37.  
doi : 10.1684/bdc.2014.1957.

**Résumé.** Contrairement aux autres localisations des VADS, les cancers de l'oropharynx sont en augmentation, notamment du fait de leur association avec l'infection à HPV. Leur prise en charge est pluridisciplinaire. De nouvelles techniques telles que la chirurgie trans-orale robotisée et la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité permettent de réduire les toxicités et la morbidité de leur prise en charge. Les stades précoces peuvent être traités par une modalité thérapeutique unique (chirurgie ou radiothérapie) avec un taux de survie à 5 ans supérieur à 80 %. Les stades avancés nécessitent quant à eux une association thérapeutique avec un taux de survie inférieure à 40 %. ▲

**Mots clés :** oropharynx, carcinome épidermoïde, épidémiologie, human papilloma virus, traitement

**Abstract.** Oropharyngeal carcinomas, contrary to other head and neck carcinomas are of increasing frequency, mostly due to a frequent association with human papillomavirus infection. Pluridisciplinary management is necessary. New techniques as transoral surgery or intensity-modulated radiation therapy have the potential to reduce toxicities and morbidity while offering equivalent local control rates. Early stages may be treated with single modality treatment (surgery or radiotherapy) with five-year overall survival rate exceeding 80%. Advanced stages need therapeutic associations and five-years survival rates are inferior to 40%. ▲

**Key words:** oropharynx, squamous cell carcinoma, epidemiology, human papillomavirus, treatments

## Introduction

L'oropharynx est la partie du pharynx comprise entre le bord libre du voile et l'os hyoïde ; il comprend la base de langue en avant, les loges amygdaliennes latéralement, la paroi pharyngée postérieure (PPP) en arrière, les vallécules et la face linguale de l'épiglotte en bas. Ces différentes structures associent un épithélium malpighien, du tissu lymphoïde et des glandes salivaires accessoires, expliquant les diverses histologies retrouvées dans les cancers de l'oropharynx même si le carcinome épidermoïde est de loin le plus fréquent. Il s'agit d'un des cancers les plus fréquents des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Les facteurs de risque habituels sont les intoxications alcool-tabagiques mais l'infection par le papillomavirus (HPV) constitue un facteur étiologique de plus en plus important expliquant l'augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx dans certains pays alors que les autres cancers des VADS voient leur incidence diminuer. Très lymphophile, diagnostiqué trop souvent à un stade évolué,

la prise en charge sera pluridisciplinaire associant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et thérapeutiques ciblées.

## Épidémiologie et facteurs de risques

### Épidémiologie

Dix à quinze pour cent [1] de ces cancers des VADS sont localisés au niveau de l'oropharynx, ce qui représente 1 600 à 2 400 nouveaux cas par an en France. Contrairement aux autres localisations des VADS, les cancers de l'oropharynx sont en augmentation croissante (+ 2,1 à 3,9 % d'augmentation par an entre 1973 et 2001) [2].

Ils surviennent plus fréquemment chez l'homme avec un sex-ratio hommes/femmes de 9 pour 1 en France. La plupart de ces cancers survient après l'âge de 40 ans avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans. L'intoxication alcool-tabagique en est le principal facteur de risque même si la part causale de l'HPV tend à augmenter.

## Facteurs de risque

### Tabac

Toutes les formes de tabac fumées (cigarettes, cigares, pipes...) sont en cause [3]. Le risque relatif de développer un cancer de l'oropharynx chez les fumeurs est trois à six fois supérieur que chez la population non fumeuse [4]. Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes et la durée du tabagisme. La consommation de tabac non fumé (prisé ou chiqué) est associée également à une augmentation du risque de cancer de la bouche et du pharynx (risque relatif = 1,4) [5].

### Alcool

Une consommation supérieure à trois verres de vin par jour augmente le risque relatif de cancer du pharynx par 3 [6].

### Intoxication alcoolo-tabagique conjointe

L'association des deux carcinogènes que sont l'alcool et le tabac a un effet synergique avec un risque relatif de développer un cancer multiplié par 13 au niveau du pharynx [7].

### Human papillomavirus (HPV)

Le rôle de l'HPV dans la carcinogenèse des cancers de l'oropharynx était suspecté dès 1983 dans une étude scandinave suite à la détection d'antigènes viraux dans les cellules de huit cancers oraux [8]. L'augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx serait attribuée à l'infection par les HPV oncogènes [3]. Seulement une quinzaine de génotypes sont oncogènes ou à haut risque (HR) en tête desquels on retrouve l'HPV-16 et l'HPV-18 impliqués dans 60 % des cancers du col de l'utérus dans le monde et 82 % en France [9, 10].

Selon les séries, 30 à 50 % des cancers de l'oropharynx seraient liés à une infection HPV [11].

Dans l'étude rétrospective française Edit VI [12] effectuée à partir de 523 prélèvements inclus en paraffine de cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale, une prévalence d'infections HPV a été retrouvée dans 46,5 % des cancers de l'oropharynx. Ce taux atteignait 57 % pour les cancers localisés au niveau de l'amygdale. Au niveau des génotypes d'HPV détectés, l'HPV de type 16 représentait 90 à 95 % des cas.

Les cancers de l'oropharynx HPV-induits sont associés à un nombre élevé de partenaires sexuels, des pratiques oro-génitales, la précocité des premiers rapports sexuels et des antécédents d'IST suggérant que l'incidence de ces cancers dans les pays occidentaux pouvait être liée à une modification des comportements sexuels avec notamment une augmentation des pratiques oro-génitales [13], ce d'autant plus que la présence d'ADN HPV oropharyngé a été détectée dans 4 % de la population étudiée par Kreimer *et al.* [14] avec 1,3 % d'HPV à haut risque.

Le rôle de l'infection HPV dans le processus de cancérogenèse n'est pas encore clairement identifié. En marge des manifestations bénignes (papillomes, verrues, condylomes) connues depuis longtemps, les HPV à HR dit oncogènes

ont un rôle dans la cancérogenèse différent de celui lié aux oncogènes que sont l'alcool et le tabac [15]. Les cancers HPV-induits ont également des particularités cliniques puisqu'ils touchent essentiellement des patients plus jeunes, non alcoolo-tabagiques et souvent de niveau socio-économique plus haut [16]. Au niveau histopathologique, ils présentent également des particularités qui diffèrent des cancers induits par l'alcool et le tabac : une moins bonne différenciation avec une morphologie de type basalloïde mais, paradoxalement, ont un meilleur pronostic [17].

Enfin, le statut HPV+ aurait un rôle pronostique. Dans leur méta-analyse Ragin et Taioli [18] mettent en évidence une augmentation de survie de 28 % et une diminution de 49 % du risque de récurrence locorégionale chez les patients HPV+ par rapport à ceux HPV-. Ces chiffres se retrouvent également dans l'étude rétrospective de Kian-Ang *et al.* [19] avec un taux de survie à trois ans de 82,4 % (groupe HPV+) *versus* 57,1 % (groupe HPV-). Cette différence pronostique concerne tous les carcinomes épidermoïdes, quel que soit leur stade et indépendamment de leur taille [20].

Une des raisons envisagées pour l'expliquer serait une plus grande radiosensibilité et une chimiosensibilité des carcinomes HPV-induits [21].

Le statut HPV constituerait donc un facteur pronostique assez fort qui réduirait l'intérêt de la classification *American Joint Comity on Cancer* (AJCC) à visée pronostique. La détection des HPV émerge donc comme un nouveau biomarqueur des cancers de l'oropharynx [22].

Il n'existe pas encore actuellement d'argument suffisant pour décider de traitements en fonction du statut HPV des patients mais il apparaît impératif sur les nouveaux essais thérapeutiques d'inclure ce paramètre dans leur stratification.

Enfin, des études expérimentales sont actuellement en cours. Elles visent à démontrer l'efficacité des vaccins (déjà utilisés pour prévenir les cancers du col de l'utérus) pour prévenir les infections orales à HPV. Si ces essais sont concluants, une vaccination préventive chez les garçons pourrait être proposée. Celle-ci est déjà recommandée en Autriche et aux États-Unis [21].

## Particularités anatomiques de l'oropharynx

L'oropharynx est un conduit musculo-membraneux dont la paroi est formée de dehors en dedans :

- une muqueuse de type orale ;
- un fascia interne séparant la muqueuse du plan musculaire, dénommé fascia pharyngo-basilaire ;
- des muscles constricteurs supérieur et moyen du pharynx qui forment une gouttière recouverte par deux fascias qui délimitent un espace de glissement permettant la mobilité du pharynx lors de la déglutition ;
- un fascia externe séparant l'axe musculaire des espaces voisins, c'est une mince lame de tissu conjonctif.

Du fait de l'absence de structure anatomique limitant leur évolution, les cancers de l'oropharynx sont souvent étendus lors de leur présentation clinique initiale.

Le rapport de Bataïni *et al.* [23] précise les différents sites anatomiques initialement atteints des cancers de l'oropharynx : sur 1 313 cancers de l'oropharynx étudiés, 62 % avaient pour origine le mur pharyngé latéral (loge amygdalienne), 32,5 % la région glosso-épiglottique, moins de 5 % le voile du palais et 1,5 % la PPP.

### Particularité des cancers de l'oropharynx par rapport aux autres cancers des voies aéro-digestives supérieures

Le taux d'incidence des seconds cancers (poumon, œsophage, VADS) pour les tumeurs de l'oropharynx (métachrones ou synchrones) est plus élevé que dans les localisations hypopharyngées et laryngées : 10 à 15 % [24].

Ces tumeurs sont également très lymphophiles puisque 70 % des patients présentent des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic initial [25].

Les territoires de développement de ces adénopathies sont essentiellement les territoires I, II, III et IV selon la classification de Robbins *et al.* [26], néanmoins, il faut également automatiquement rechercher des adénopathies qui peuvent être localisées au niveau rétropharyngé. Pour les lésions de la base de langue, du voile du palais ou de la PPP, le drainage peut être bilatéral.

### Histopathologie [24]

Les carcinomes épidermoïdes représentant 90 et 95 % des lésions oropharyngées malignes : 40 à 45 % d'entre eux sont bien ou moyennement différenciés, 30 à 40 % peu différenciés.

Les carcinomes verruqueux sont plus rares (1 à 3 %).

Les lymphomes malins représentent 5 % des lésions malignes oropharyngées.

Le reste est marqué par les carcinomes d'origine salivaire et les histologies plus rares.

### Circonstances diagnostiques [27]

Les cancers de l'oropharynx sont initialement paucisymptomatiques. Les principaux signes cliniques évocateurs liés au siège de la tumeur sont : l'odynophagie, l'otalgie réflexe, la dysphagie, la présence d'une ulcération ± douloureuse, un trouble de la mobilité linguale ; un trismus, voire dyspnée et dysphagie si la lésion est située sur la base de langue. Aucun d'entre eux n'est pathognomonique de cancer. Seul leur caractère unilatéral et/ou leur persistance ( $\geq 3$  semaines) sont évocateurs et doivent systématiquement faire rechercher un cancer.

Le diagnostic peut être également suspecté en cas d'altération de l'état général et d'amaigrissement chez un patient à risque. Ces tumeurs, particulièrement lymphophiles, peuvent également être révélées par une atteinte ganglionnaire cervicale isolée.

### Bilan

Le bilan des cancers de l'oropharynx doit être guidé par les recommandations établies par la Société française d'ORL en 2012 [28]. Il sera effectué dans un délai le plus court possible de façon à initier le traitement au plus tôt (recommandation délai idéal de 2 semaines sans dépasser 4 semaines). L'examen clinique de la sphère ORL sera complet et s'attachera à rechercher des signes d'infiltration profonde par la tumeur tels qu'un défaut de protraction linguale (infiltration des muscles linguaux) ou une limitation de l'ouverture buccale (trismus = infiltration des muscles ptérygoïdiens). Il appréciera les aires ganglionnaires cervicales en notant sur un schéma les adénopathies éventuelles, leur taille, leur mobilité et leur siège topographique selon la classification de Robbins *et al.* [26].

Le bilan d'imagerie régionale et thoracique est indispensable pour apprécier le plus précisément possible l'extension tumorale profonde, les atteintes ganglionnaires et les éventuelles métastases thoraciques (ou les lésions thoraciques primitives associées). L'IRM est plus performante pour l'évaluation locale et doit être réalisée le plus souvent possible en particulier pour préciser l'extension dans les plans musculaires (base de langue et muscles ptérygoïdiens) et osseux. Le TEP/FDG n'est indiqué que pour les tumeurs à haut risque métastatiques (adénopathies classées N2b, c, N3 ou adénopathies des secteurs IV ou V) et en cas de lésions suspectes sur le scanner thoracique.

La confirmation du diagnostic anatomopathologique est indispensable. Le caractère infiltrant de la lésion devra être vérifié. En fonction du type histologique une prise en charge adaptée sera mise en place. La recherche d'un immunomarqueur de surexpression de P16 est un marqueur indirect d'une infection par HPV. Sans être systématique, il doit être effectué le plus souvent possible dans un but de recherche épidémiologique ou pour tout patient inclus dans une étude.

Ce bilan sera complété par un bilan général préthérapeutique comprenant une évaluation nutritionnelle, la recherche de comorbidités associées, un bilan dentaire.

Les éléments de ce bilan permettront d'établir en RCP le traitement le plus adapté en fonction des référentiels en vigueur.

### Classification [29]

Au terme du bilan (clinique, endoscopique et imagerie), le stade TNM est établi (*annexe 1*).

### Prise en charge thérapeutique

Une fois le diagnostic établi de façon formelle (preuves histologiques), une demande de prise en charge ALD doit être impérativement effectuée.

Une aide au sevrage alcool-tabagique doit être systématiquement proposée au patient.

Trois grandes modalités thérapeutiques sont utilisées pour traiter ces cancers : la chirurgie, la radiothérapie, la chi-

miothérapie (et thérapie ciblée) soit à titre unique, soit en association.

L'indication est toujours posée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Une fois l'indication posée, elle doit être expliquée au patient lors d'une consultation d'annonce.

Lors de celle-ci, un plan personnalisé de soins (PPS) sera remis au patient et l'on orientera d'emblée, si besoin, le patient vers les soins de support.

## La chirurgie

La chirurgie ne doit être envisagée que si une exérèse carcinologique complète (avec marges de sécurité) est probable au prix de séquelles acceptables. Les techniques de reconstructions actuelles ont bien amélioré les séquelles cosmétiques et de comblement, moins bien les handicaps fonctionnels résiduels. La conservation de la mandibule est le plus souvent possible. L'exérèse interruptrice latéro-terminale devient nécessaire si la tumeur est au contact de la corticale interne (marges de sécurité) *a fortiori* s'il existe un envahissement osseux de continuité.

Les curages cervicaux sont systématiques sauf exception (petite lésion en rattrapage), radicaux ou fonctionnels selon le statut N initial, ils peuvent rester homolatéraux si la lésion est bien latéralisée, sinon ils sont bilatéraux.

Ils emportent les secteurs I, II, III, IV.

Doivent faire recuser une chirurgie : un envahissement du cavum, une atteinte massive de la région ptérygo-maxillaire et/ou du voile, une fixation des adénopathies aux plans profonds ou en sus-claviculaire, une continuité entre la lésion et les adénopathies, sauf cas particulier de la nécessité d'une glossectomie totale anatomique ou fonctionnelle (sacrifice des deux XII) et l'infiltration de l'axe carotidien.

L'exérèse chirurgicale doit être au mieux réalisée sous analyse extemporanée pour apprécier la qualité des limites, en particulier dans les masses musculaires. Elle peut guider les recoupes et les compléments d'exérèse sans apporter la sécurité d'une bonne marge d'emblée. Celle-ci est indispensable en cas de chirurgie de rattrapage.

## Les principales voies d'abord chirurgicales [30]

### La voie trans-orale simple (par voie naturelle)

Elle s'adresse aux petites lésions facilement accessibles sans grande infiltration musculaire. Elle peut être réalisée de façon conventionnelle avec un écarteur de Boyle-Davis avec un bistouri électrique (intervention de Huet) ou au laser CO<sub>2</sub>.

Ces dernières années s'est développée la chirurgie trans-orale robotisée (TORS). Elle connaît un développement rapide. Les premiers cas de traitement de cancers de l'oropharynx ont été décrits par l'équipe d'O'Maley en 2006 [31]. En France la TORS a débuté en 2008 [32].

L'exérèse trans-orale robotisée permet d'augmenter les indications de chirurgie trans-orale puisqu'elle permet d'exposer des lésions situées au niveau de la partie basse de l'oropharynx (loge sous-amygdalienne, partie basse du sillon

glosso-amygdalien, base de langue, PPP de l'oropharynx bas située). Les indications actuellement validées au niveau de l'oropharynx sont les lésions T1-T2 [32] pour lesquelles l'exposition endoscopique de la lésion permet de réaliser le geste chirurgical. L'absence de retour de force constitue une limite à la technique, surtout en cas de tumeur infiltrante.

### Les voies cervicales et cervico-trans-orales

Ces voies d'abord cervicales isolées ou en association avec la voie trans-orale permettent l'exérèse de lésions situées au niveau de la loge amygdalienne, du sillon glosso-amygdalien, de la PPP ayant une marge de sécurité avec la corticale mandibulaire. Elles évitent bien souvent la mandibulotomie.

### Les voies d'abord transmandibulaires

Les voies transmandibulaires non interruptrices s'adressent aux lésions sans extension latérale de la loge amygdalienne, du sillon glosso-amygdalien ou de la base de langue dont le contrôle ou la reconstruction risque d'être difficile par la seule voie combinée précédente.

La conservation de l'arc mandibulaire impose le plus souvent un comblement de la perte de substance en espace limité (lambeau libre micro-anatomosé antébrachial ou lambeau pédiculé).

Une résection interruptrice est réalisée (classique BPTM et ses variantes) pour les lésions infiltrantes avec extension latérale de la loge amygdalienne, du sillon glosso-amygdalien. L'indication est portée dès que la tumeur est au contact de l'os ou l'infiltrate. La résection osseuse doit être large, surtout si la médullaire est atteinte bien au-delà des lésions visibles en imagerie. L'exérèse emporte, si possible en monobloc, la lésion oropharyngée ptérygoïdienne, l'angle mandibulaire ou la branche montante.

### La voie d'abord cervicale basse médiane (sub-glosso-pharyngo-laryngectomie sus-glottique ou sub-glosso-pharyngo-laryngectomie totale)

La sub-glosso-pharyngo-laryngectomie sus-glottique s'adresse aux petites lésions valléculaires n'envahissant pas la loge HTE, permettant de conserver au moins un XII ainsi que la plus grande partie de la surface muqueuse et du volume musculaire basi-lingual.

Au cours de cette intervention, il est réalisé l'exérèse d'une ou des deux vallécules avec une partie attenante de la base de langue, l'épiglotte et la partie haute de la loge HTE. La fermeture est réalisée par pexie entre la base de langue et le cartilage thyroïde.

La sub-glosso-pharyngo-laryngectomie totale est proposée si la loge HTE est envahie ou si l'exérèse doit emporter plus de la moitié du volume basi-lingual. La pièce emporte donc en monobloc le larynx, les vallécules et une grande partie de la base de langue. Une artère linguale et un XII doivent être impérativement préservés pour assurer la viabilité fonctionnelle de la langue restante.

## La reconstruction

La reconstruction a un double but : à la fois la reconstruction de la structure anatomique et la conservation de la fonction. Elle est bien évidemment conditionnée par l'exérèse carcinologique. Il faut privilégier les reconstructions primaires. La reconstruction nécessite une réflexion préopératoire importante avec un bilan adapté.

### Pertes de substance non osseuses limitées

Plusieurs possibilités nous sont offertes : soit laisser l'exérèse en cicatrisation dirigée (zone cruentée), soit réaliser une fermeture directe ou l'utilisation de lambeau local (lambeaux de FAMM, buccinateur, sous-hyoïdien, platysma...).

### Pertes de substance plus étendues non osseuses

Le lambeau libre micro-anastomosé antébrachial et le lambeau antérolatéral de cuisse sont à privilégier. Les lambeaux pédiculés de grand pectoral ou de grand dorsal sont encore fréquemment utilisés, notamment en cas de contre-indication à l'utilisation des lambeaux libres ou en cas d'échec de ceux-ci.

### Pertes de substance osseuses

L'absence de reconstruction mandibulaire permet un résultat fonctionnel acceptable si l'exérèse osseuse reste latérale. Une reconstruction est indiquée chez les jeunes patients, en bon état, et lorsque la résection mandibulaire s'étend vers l'avant. Elle doit être prévue dans le même temps opératoire que l'exérèse (reconstruction primaire). Elle fait alors appel à un lambeau libre composite (scapulaire ou péroné) restaurant os et tissus mous. Les séquelles définitives dépendent surtout du sacrifice musculaire et nerveux (tissus mous).

## La radiothérapie

Celle-ci peut être exclusive (par voie externe ou localisée [curi-thérapie]), post-opératoire ou en association avec une chimiothérapie ou une thérapie ciblée.

La radiothérapie, ces dernières années, a évolué avec l'apparition d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Cette technique ouvre la voie à une meilleure adaptation des doses à la tumeur avec limitation de l'exposition des organes sains à la radiothérapie (préservation de la fonction salivaire) et, à terme, une augmentation de la dose tumorale.

Les cancers de l'oropharynx représentent donc une localisation tumorale adaptée pour ces techniques innovantes du fait de la complexité des structures anatomiques et/ou de la proximité des tissus sains très sensibles (moelle, rachis, mandibule, parotide...) [33].

Plusieurs mesures sont à réaliser au préalable de la radiothérapie à savoir une mise en état dentaire, une confection de gouttières porte-gel fluoré ainsi qu'une prise en charge diététique le plus précocement possible.

Une fois la radiothérapie débutée, tout doit être entrepris afin que celle-ci se déroule sans interruption de traitement. Une interruption de traitement pour raisons techniques (panne,

maintenance) ou cliniques (mauvaise tolérance cutanéomuqueuse) entraîne une diminution du contrôle locorégional (10 % par semaine d'interruption).

## La chimiothérapie

### La chimiothérapie d'induction dans les cancers de l'oropharynx

L'utilisation de la chimiothérapie d'induction pour les cancers de l'oropharynx a plusieurs avantages théoriques [34] :

- la réduction de la taille tumorale permettant un traitement local plus efficace et moins toxique ;
- la réduction de l'incidence des métastases ;
- la délivrance de cytotoxiques dans la tumeur sans dégât préalable sur sa vascularisation par la chirurgie ou la radiothérapie externe ;
- l'évaluation de la sensibilité tumorale qui orientera vers le choix du traitement suivant.

La chimiothérapie d'induction a déjà été étudiée dans les cancers de l'oropharynx.

Une étude du Groupe d'études des tumeurs de la tête et du cou (GETTEC) [35] porte sur les patients atteints de cancer de l'oropharynx stade 2 à 4 comparant trois cures de PF suivies d'un traitement locorégional *versus* le traitement locorégional d'emblée (radiothérapie avec ou sans chirurgie). Les taux de réponse étaient de 56 % et la survie globale médiane était de 5,1 ans et 3,3 ans respectivement dans les bras induction et contrôle. Cet essai semblait donc montrer une meilleure survie dans le groupe traité par chimiothérapie première mais cette amélioration n'était pas significative. Il a été pris en compte par Pignon *et al.* dans le cadre d'une méta-analyse MACH-NC [36] : bénéfice de 4 % de la survie chez les patients traités par chimiothérapie première.

Par ailleurs, hormis cet essai précédemment cité, la chimiothérapie d'induction avant radio-(chimio-)thérapie reste toujours controversée dans les cancers de l'oropharynx et ORL.

### Préservation d'organe et oropharynx

Aucune étude prospective contrôlée n'a été effectuée à ce jour sur la place d'une chimiothérapie d'induction dans un but de préservation d'organe pour les carcinomes oropharyngés. Cette stratégie consiste en la réalisation d'une chimiothérapie d'induction (protocole de référence 3 cures de TPF). Une évaluation clinique et en imagerie est effectuée après ces trois cures et le patient est orienté vers une radiothérapie en cas de réponse majeure (> 50 %). Dans le cas contraire le traitement chirurgical est maintenu. Pour les cancers du larynx et de l'hypopharynx sans envahissement cartilagineux massif, cette stratégie a montré une préservation laryngée dans la moitié des cas sans gain de survie. Pour être applicable aux cancers de l'oropharynx, cette stratégie doit être vérifiée par des études prospectives randomisées comparant cette attitude à la chirurgie première.

### Chimiothérapie palliative

Pour les patients métastatiques, après traitement initial ou d'emblée, ou les patients en récurrence non opérables, une

chimiothérapie palliative sera discutée. Le traitement standard repose actuellement sur l'association cisplatine, 5-FU, cétximab (essai EXTREME) [37].

## Stratégie thérapeutique [38]

### Traitement initial

#### Formes locales T1/T2 non métastatiques

En l'absence d'étude prospective comparative, le traitement par radiothérapie s'est opposé au traitement chirurgical de première intention.

Pour les équipes outre-Atlantique, la radiothérapie est restée, durant de nombreuses années, le traitement de référence des formes débutantes des carcinomes de l'oropharynx.

Les raisons les plus souvent invoquées sont que les résultats, en termes de contrôle locorégional et de survie spécifique, semblent équivalents entre les deux modalités thérapeutiques, en tout cas dans les études comparatives rétrospectives et que la radiothérapie aurait une morbidité et un coût moindre. Ainsi pour les carcinomes oropharyngés T1 et T2, le contrôle locorégional à cinq ans est de l'ordre de 87-88 % et la survie spécifique à cinq ans est supérieure à 90 % en cas de chirurgie [39, 40] et respectivement de 81 et 85 % en cas de radiothérapie exclusive [41].

La chirurgie, outre son coût, est critiquée pour les séquelles fonctionnelles sur la déglutition, la phonation qu'elle peut engendrer.

Cependant, il est important de savoir que ces patients ont un risque de voir apparaître un second primitif dans 10 à 15 % des cas [24] ; lorsqu'un traitement chirurgical de première intention est proposé, une radiothérapie, qui n'est pas sans risque de séquelles à long terme, peut être évitée chez de nombreux patients, permettant de garder cette possibilité thérapeutique en cas de second primitif.

L'approche chirurgicale permet de plus une classification plus précise du statut tumoral ou ganglionnaire pouvant aboutir soit à une intensification thérapeutique, en cas d'atteinte ganglionnaire, soit au contraire à une déflation thérapeutique évitant un traitement adjuvant.

L'apport bénéfice/risque de chaque technique (radiothérapie *versus* chirurgie) devra être expliqué au patient qui sera associé à la décision thérapeutique.

#### Carcinomes de l'amygdale et de la paroi pharyngée latérale

Le traitement chirurgical des tumeurs T1/T2 de la loge amygdalienne peut se faire par voie trans-orale, évitant ainsi une mandibulotomie avec une morbidité et des séquelles moindres.

La chirurgie trans-orale robot-assistée est une alternative dont le rapport bénéfice/coût reste à évaluer en comparaison à la chirurgie trans-orale traditionnelle.

Lors de ces interventions, la fermeture du site tumoral peut se faire par un lambeau local.

Le traitement des aires ganglionnaires se fera dans le même temps et sera unilatéral si la tumeur reste latéralisée.

Une radiothérapie de première intention peut être proposée éventuellement associée à une curiethérapie.

#### Carcinomes de la base de langue

La radiothérapie est, pour de nombreuses équipes, le traitement de référence de ces tumeurs.

En effet, la chirurgie des carcinomes de la base de langue garde une image négative : chirurgie complexe, morbidité élevée, séquelles fonctionnelles et esthétiques importantes.

L'abord chirurgical de référence de ces tumeurs est resté pendant longtemps la voie trans-mandibulaire mais, au fil du temps, de nouvelles voies d'abord et de nouvelles techniques de reconstruction ont été décrites permettant de diminuer la morbidité et les séquelles qui ne semblent pas plus importantes que chez des patients pour lesquels un traitement médical a été proposé.

La description de l'abord trans-oral est plus récente, technique minimale invasive. Elle est intéressante à plus d'un titre : morbidité réduite, séquelles mineures, possibilité de se passer d'une trachéotomie, durée d'hospitalisation courte. Ces techniques d'avenir doivent être validées par des études sur le plan carcinologique. La résection peut se faire soit au laser soit assistée par robot.

Plus le volume et le pourcentage de base de langue réséqué est important, plus le retentissement sur la déglutition sera important.

Pour les tumeurs nécessitant une exérèse supérieure à la moitié de la base de langue, l'indication chirurgicale devra être motivée du fait des séquelles fonctionnelles prévisibles [42, 43] alternative d'une radio-chimiothérapie pouvant être proposée.

Pour les carcinomes du sillon amygdalo-glosse, l'abord chirurgical peut se faire par voie trans-orale ou par voie cervico-trans-orale en fonction de la taille de la lésion et de l'importance de l'atteinte de la base de langue.

#### Carcinomes du voile

La chirurgie d'exérèse des carcinomes du voile a une morbidité faible mais les séquelles peuvent être extrêmement handicapantes : rhinolalie ouverte, reflux alimentaires par le nez.

Il est possible de réséquer de petites tumeurs du bord libre du voile et de la luette sans reconstruction avec peu de séquelles tant que la continence vélaire est préservée, la quantité de voile pouvant être ainsi réséquée est variable d'un individu à l'autre et dépend de la taille du voile et de l'espace entre voile et PPP, il est possible de l'apprécier cliniquement lors de l'endoscopie.

Schématiquement, on peut estimer qu'il est possible d'enlever un quart de voile sans reconstruction avec des séquelles acceptables, au-delà il est préférable d'envisager une reconstruction qui limitera les séquelles.

La résection avec reconstruction de la moitié ou moins du voile du palais donne peu de troubles de la déglutition et de

l'élocution, cette résection est compatible avec la tenue d'une conversation téléphonique.

La résection des trois quarts ou plus du voile du palais avec reconstruction semble donner de bons résultats fonctionnels avec cependant une nasalisation marquée quand plus de la moitié du voile est réséquée ou si la loge amygdalienne est comprise dans la résection ou si une radiothérapie adjuvante est réalisée.

Les techniques de reconstruction sont nombreuses allant de lambeaux locaux/régionaux pédiculisés aux lambeaux libres en fonction de la taille de la résection et des habitudes des équipes.

L'abord du site tumoral à ces stades débutants peut se faire le plus souvent par voie trans-orale mais il peut être indispensable de réaliser une voie trans-mandibulaire.

Lorsqu'il n'est pas possible de proposer une reconstruction du voile par un lambeau, la continence vélaire peut être assurée par une prothèse obturatrice avec des résultats qui peuvent être satisfaisants (prothèse d'abaissement palatin).

Si l'option d'un traitement chirurgical du site tumoral n'est pas retenue, il est possible, pour des formes débutantes, de proposer un traitement par curiethérapie exclusive à condition qu'un curage ganglionnaire soit proposé au patient et qu'il n'y ait pas d'indication à irradier le cou. Cette solution permet de garder la possibilité d'une ré-irradiation en cas de second carcinome avec des séquelles minimales. En cas d'adénopathies, il faudra proposer une radiothérapie externe avec un traitement prophylactique des ganglions rétropharyngés.

Pour ces raisons, la préférence thérapeutique va souvent au traitement par radiothérapie.

#### **Carcinomes de la paroi pharyngée postérieure**

Les publications concernant les carcinomes de la PPP sont rares, anciennes, avec des effectifs souvent faibles. Il est donc difficile, là aussi, de savoir si la chirurgie suivie ou non d'une radiothérapie doit être préférée à un traitement par radiothérapie.

En cas de traitement chirurgical, l'abord de la tumeur peut être fait par voie trans-orale exclusive quand elle est de petite taille et strictement limitée à l'oropharynx, c'est une solution simple et une cicatrisation dirigée peut être envisagée.

Si la tumeur est plus étendue, une reconstruction est, dans ce cas, indispensable. Les lambeaux libres antébrachiaux représentent la technique de choix dans cette indication.

Le curage ganglionnaire dans cette localisation sera bilatéral.

#### **Formes localement avancées T3/T4 non métastatiques**

Dans les stades résécables et opérables, la majorité des équipes s'accordent pour dire que c'est l'association chirurgie suivie d'une radiothérapie post-opératoire sensibilisée par du cisplatine qui est le *gold standard* thérapeutique.

Cette notion ne repose cependant sur aucune étude randomisée et la discussion se portera entre une chirurgie suivie d'une radiothérapie sensibilisée post-opératoire et une radiochimiothérapie.

En France [44, 45], il est possible de résumer les protocoles de traitement des cancers avancés de l'oropharynx comme suit :

- radiochimiothérapie concomitante dans les formes bourgeonnantes et/ou mal limitées, chirurgie suivie de radiothérapie ;

- radiochimiothérapie dans les formes infiltrantes et/ou ulcérées, à condition que la chirurgie soit compatible avec une déglutition par voie orale ;

- dans les formes non résécables ou non opérables, le traitement de référence est l'association radio-chimiothérapie. Il reste à préciser par étude la chimiothérapie (induction *versus* concomitante)

En Amérique du Nord [46], l'amélioration des résultats de la radiothérapie par association d'une chimiothérapie concomitante a fait que le traitement de référence des carcinomes étendus de l'oropharynx est maintenant la radiochimiothérapie concomitante.

Pour Park *et al.* [47], il n'y aurait pas de différences significatives en termes de contrôle locorégional, de survie spécifique et de survie globale entre ces deux approches (étude rétrospective), mais aucune étude randomisée n'a comparé ces deux stratégies.

#### **Les carcinomes du voile**

Dans ces formes étendues, les traitements par radiochimiothérapie sont souvent proposés en première intention compte tenu des séquelles engendrées par un traitement chirurgical.

En cas de traitement chirurgical de première intention, l'abord peut être trans-oral ou trans-mandibulaire en fonction de l'extension tumorale, la reconstruction avec un lambeau libre antébrachial donne les meilleurs résultats fonctionnels.

#### **Les carcinomes de la paroi pharyngée latérale**

En cas de forme opérable et résécable, le traitement chirurgical est préférable, une radiothérapie postopératoire sensibilisée (cisplatine) le complètera en fonction des marges de résection et de l'atteinte ganglionnaire. Une mandibulectomie interruptrice ou non peut être indispensable en fonction de l'extension tumorale. La reconstruction peut se faire par lambeau pédiculisé ou lambeau libre en fonction des habitudes et des possibilités. En cas d'atteinte osseuse, la chirurgie doit être privilégiée compte-tenu des mauvais résultats obtenus par la radiothérapie.

#### **Les carcinomes de la paroi pharyngée postérieure**

La chirurgie peut être une option dans les formes opérables et résécables, l'abord sera trans-mandibulaire ou bi-cervical. Une radiothérapie adjuvante est indispensable, elle peut être sensibilisée (platines) en fonction des marges anatomopathologiques et de l'atteinte des ganglions. Le curage est bilatéral dans cette option.

En cas d'extension tumorale sur le larynx, on privilégiera un protocole de préservation d'organe.

#### **Les carcinomes de la base de la langue**

Compte tenu des séquelles chirurgicales, c'est souvent le traitement par radio-chimiothérapie qui est privilégié, à moins que la chirurgie permette d'espérer des séquelles acceptables.

## Situation de rattrapage ou seconde localisation en terrain irradié

La chirurgie sera à privilégier. Les résultats carcinologiques et les suites fonctionnelles sont mauvais. Cependant, cette chirurgie peut parfois se justifier en l'absence d'alternative thérapeutique.

Le taux de survie à cinq ans chez ces patients est de 21 % [48]. Une ré-irradiation post-opératoire sera discutée en RCP, au mieux dans le cadre d'un essai thérapeutique.

En cas de patient non opérable ou de lésion non réséquable, une ré-irradiation sera discutée.

## Patients métastatiques ou non opérable – non irradiable

Une chimiothérapie palliative selon le protocole EXTREME [37], ou des soins de confort seront proposés au patient.

## Pronostic

Les cancers de l'oropharynx sont des cancers de mauvais pronostic. Tous stades confondus, ils présentent un taux de survie sans récurrence à deux ans estimés à 40 % [49]. Leur taux de survie brute et relative à cinq ans sont, respectivement, de 30 et 33 % [49]. Ces taux sont stables dans le temps au cours de la dernière décennie, traduisant l'absence d'amélioration notable des méthodes thérapeutiques [49].

Le pronostic varie aussi en fonction de la sous-localisation anatomique, puisque le taux de survie à cinq ans n'est que de 20 % pour les carcinomes de la base de langue [50].

## Conclusion

Les cancers de l'oropharynx restent globalement des cancers de mauvais pronostic. L'augmentation de l'incidence des cancers HPV-induits pourrait faire envisager une modification des stratégies thérapeutiques qui aboutira probablement à une déflation thérapeutique chez les patients HPV+ et *contrairement* une intensification des traitements chez les HPV- afin d'essayer d'améliorer leur prise en charge. ▼

**Liens d'intérêts :** Dominique de Raucourt déclare des essais cliniques en rapport avec cet article, les autres auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Guide ALD n° 30 - Guide médecin sur le cancer des voies aérodigestives supérieures ; 2009. Ce document est téléchargeable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
2. St Guily JL, Agius G, Clavel C. Papillomavirus et tumeurs des voies aérodigestives supérieures. *Med Ther Pediatr* 2010 ; 13 : 62-9.
3. Auperin A, Melkane A, Luce D, Temam S. Épidémiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures. *Lett Cancerol* 2011 ; XX (2) : 102-7.
4. Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2003 ; 14 : 897-906.
5. Lee PN, Hamling J. The relation between smokeless tobacco and cancer in Northern Europe and North America. A commentary on differences between the conclusions reached by two recent reviews. *BMC Cancer* 2009 ; 9 : 256.

6. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, *et al.* Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18 : 541-50.
7. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, *et al.* The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2004 ; 108 : 741-9.
8. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immuno-histochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983 ; 12 : 418-24.
9. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008 ; 122 : 428-32.
10. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, *et al.* Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1944-56.
11. Fouret P, Monceaux G, Temam S, Lacourreye L, St Guily J. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 ; 123 : 513-6.
12. Lacau St Guily J, Jacquard AC, Prétet JL, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France- The EDITH VI study. *J Clin Virol* 2011 ; 51 : 100-4.
13. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, *et al.* Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International head and neck cancer epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010 ; 39 : 166-81.
14. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, *et al.* The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 ; 20 : 172-82.
15. Neufcoeur PE, Arafa M, Delvenne P, Saussez S. [Involvement of human papillomavirus in upper aero-digestive tracts cancers]. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 941-50.
16. O'Rourke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2012 ; 48 : 1191-201.
17. Oguejiofor KK, Hall JS, Mani N, *et al.* The prognostic significance of the biomarker p16 in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013 ; 25 : 630-8.
18. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 1813-20.
19. Kian-Ang K, Harris J, Wheeler R, *et al.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 24-35.
20. Fakhry C, Westra WH, Li S, *et al.* Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 261-9.
21. Beby-Defaux A, Dufour X, Agius G. Infections à papillomavirus humains (HPV) des voies aérodigestives supérieures (VADS). *Revue francophone des laboratoires* 2011 ; 434 : 65-75.
22. Guigay. Les cancers des voies aérodigestives supérieures. *Lett Cancerol* 2012 ; XXI (6 Suppl. 2) : 6-12.
23. Bernier J, Bataini JP. Regional outcome in oropharyngeal and pharyngolaryngeal cancer treated with high dose per fraction radiotherapy. Analysis of neck disease response in 1646 cases. *Radiother Oncol* 1986 ; 6 : 87-103.
24. Truc G, Horiot JC, Maingon P, Barillot I. Le cancer épidermoïde de l'oropharynx. *Bull cancer* 2000 ; 87 : 9-20.
25. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim JY, Choi EC. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope* 2006 ; 116 : 1148-52.
26. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, *et al.* Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ; 134 : 536-8.
27. Blanchard D, Louis MY, Rame JP, de Raucourt D. [Tumours of the buccal cavity and the upper respiratory-digestive tracts]. *Rev Prat* 2013 ; 63 : 411-22.
28. SFORL recommandations. <http://www.orlfrance.org/download.php?id=169>.

29. 7<sup>e</sup> édition classification TNM UICC 2009 des tumeurs de la tête et du cou.
30. Stoll D, Darrouzet V, de Gabory L. Voies d'abord du pharynx. *EMC, Techniques chirurgicales-Tête et cou* 2006 ; 46-270 [Article 46-270].
31. O'Malley Jr. BW, Weinstein GS, Snyder W, Hockstein NG. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms. *Laryngoscope* 2006 ; 116 : 1465-72.
32. Morinière S, Mallet Y. La chirurgie robotique par voie trans-orale en cancérologie ORL : indications et perspectives. *Lett Cancerol* 2011 ; XX (2) : 122-5.
33. Giraud P, Gras L, Berges L. La radiothérapie moderne des cancers des voies aéro-digestives supérieures : quelles avancées pour quels bénéfices ? *Lett Cancerol* 2011 ; XX (2) : 126-34.
34. Pointreau Y, Calais G. Chimiothérapie d'induction dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures. *Lett Cancerol* 2011 ; 2 : 138-42.
35. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 1594-8.
36. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009 ; 92 : 4-14.
37. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1116-27.
38. Renaud-Salis JL, Blanc-Vincent MP, Brugère J, et al. [Standards, options and recommendations (SOR) for clinical care of squamous cell carcinoma of the oropharynx. Groupe de travail SOR]. *Bull Cancer* 1999 ; 86 : 550-72.
39. Cosmidis A, Rame JP, Dassonville O, et al. T1-T2 NO oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004 ; 261 : 276-81.
40. Moncrieff M, Sandilla J, Clark J, et al. Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinomas of the oropharynx. *Laryngoscope* 2009 ; 119 : 307-11.
41. Selek U, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Rosenthal DI, Ang KK. Radiation therapy for early-stage carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 59 : 743-51.
42. Dziegielewski PT, Ho ML, Rieger J, et al. Total glossectomy with laryngeal preservation and free flap reconstruction: objective functional outcomes and systematic review of the literature. *Laryngoscope* 2013 ; 123 : 140-5.
43. Hartl DM, Dauchy S, Escande C, Bretagne E, Janot F, Kolb F. Quality of life after free-flap tongue reconstruction. *J Laryngol Otol* 2009 ; 123 : 550-4.
44. Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E, et al. Radical ablative surgery and radial forearm free flap (RFFF) reconstruction for patients with oral or oropharyngeal cancer: postoperative outcomes and oncologic and functional results. *Acta Otolaryngol* 2009 ; 129 : 681-7.
45. Rössli C, Tschudi DC, Studer G, Braun J, Stoekli SJ. Outcome of patients after treatment for a squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 2009 ; 119 : 534-40.
46. Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of eastern cooperative oncology group study E2399. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3971-7.
47. Park G, Lee SW, Kim SY, et al. Can concurrent chemoradiotherapy replace surgery and postoperative radiation for locally advanced stage III/IV tonsillar squamous cell carcinoma? *Anticancer Res* 2013 ; 33 : 1237-43.
48. Righini CA, Nadour K, Faure C, et al. Salvage surgery after radiotherapy for oropharyngeal cancer. Treatment complications and oncological results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012 ; 129 : 11-6.
49. Velten M, Delafosse P, Poncet F, Binder-Foucard F. Survie des patients atteints de cancer en France. *Étude des registres FRANCIM* 2007 : 65-72.
50. Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S. [Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers]. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 369-78.

## Annexe 1

<b>Tableau 1.</b> Stade T (septième édition classification TNM UICC 2009 des tumeurs de la tête et du cou).	
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe
T2	Tumeur > 2 cm mais ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre
T3	Tumeur > 4 cm dans son plus grand diamètre ou extension à la surface linguale ou à l'épiglotte
T4a	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : le larynx, la musculature profonde ou extrinsèque de la langue (m génioglosse, hyoglosse, palatoglosse, styloglosse), le muscle ptérygoïdien médian, la mandibule
T4b	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : le muscle ptérygoïdien latéral, les apophyses ptérygoïdes, la paroi latérale du rhinopharynx, la base du crâne, l'artère carotide
<b>Tableau 2.</b> Stade N (septième édition classification TNM UICC 2009 des tumeurs de la tête et du cou).	
N0	Pas d'adénopathie métastatique
N1	1 seule adénopathie métastatique homolatérale ≤ 3 cm
N2a	1 seule adénopathie métastatique homolatérale > 3 cm et ≤ 6 cm
N2b	Multiplés adénopathies métastatiques homolatérales ≤ 6 cm
N2c	Adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
N3	Adénopathies métastatiques > 6 cm
<b>Tableau 3.</b> Stade M (septième édition classification TNM UICC 2009 des tumeurs de la tête et du cou).	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

# Carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx et du larynx : prise en charge fondée sur les preuves

## *Squamous cell carcinoma of the hypopharynx and larynx: evidence-based care*

Jérôme Fayette<sup>1</sup>, Yoann Pointreau<sup>2</sup>, Jean Bourhis<sup>3</sup>, Jean-Louis Lefebvre<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Université de Lyon, Centre Léon-Bérard, Service de médecine, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

<jerome.fayette@lyon.unicancer.fr>

<sup>2</sup> Centre Jean-Bernard, Clinique Victor-Hugo, Service de radiothérapie, 9, rue Beauverger 72000 Le Mans, France

<sup>3</sup> Centre hospitalier universitaire Vaudois, Service de radiothérapie, 46, rue du Bugnon, 1011 Lausanne, Suisse

<sup>4</sup> Centre Oscar-Lambret, Service de chirurgie maxillofaciale, 3, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France

Article reçu le 05 janvier 2014,

accepté le 1 février 2014

Tirés à part : J. Fayette

Pour citer cet article : Fayette J, Pointreau Y, Bourhis J, Lefebvre JL. Carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx et du larynx : prise en charge fondée sur les preuves. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 438-44. doi : 10.1684/bdc.2014.1945.

**Résumé.** Les carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx et du larynx peuvent être traités par chirurgie et/ou radiothérapie en fonction de la taille tumorale. Pour les petites tumeurs, les résultats sont équivalents. Pour les tumeurs localement avancées, l'approche chirurgicale est mutilante et nécessite une (pharyngo)laryngectomie totale. La chimioradiothérapie exclusive a montré tout son intérêt mais au prix de séquelles tardives. Dans le but de diminuer ces séquelles et les mutilations, la chimiothérapie d'induction par cisplatine, docétaxel et 5FU à visée de préservation d'organe devient le standard de traitement mais il manque des études solides de comparaison de cette approche avec la chimio-radiothérapie exclusive. Il n'est pas possible de conclure quant à la supériorité d'un schéma en survie globale. Quand la chimiothérapie d'induction est choisie, les modalités de potentialisation éventuelle de la radiothérapie ne sont pas établies. ▲

**Mots clés :** TPF, induction, chimioradiothérapie, larynx, hypopharynx

**Abstract.** Squamous cell carcinomas of larynx and hypopharynx can be treated by surgery and/or radiotherapy according to tumor size. For small tumors, the results are similar. For locally advanced tumors, the surgical approach is mutilating and requires a total (pharyngo)laryngectomy. Exclusive chemoradiotherapy has shown its interest at the cost of late sequelae. In order to reduce these effects and mutilation, induction chemotherapy with cisplatin, docetaxel and 5FU for organ preservation becomes the standard treatment but there are no solid studies comparing this approach with the exclusive chemoradiotherapy. And it is not possible to conclude as to the superiority of a scheme in terms of overall survival. When chemotherapy is chosen, the modalities of any potentiation of radiation have not been yet established. ▲

**Key words:** TPF, induction, chemoradiotherapy, larynx, hypopharynx

## Introduction

Les cancers de l'hypopharynx ou du larynx sont très majoritairement liés au tabac et à l'alcool. Dans ces localisations, la problématique de l'HPV reste actuellement très marginale. Le larynx constitue un carrefour majeur pour assurer trois fonctions essentielles que sont l'alimentation, le langage et la respiration. Tout particulièrement pour ces deux localisations, les objectifs principaux des traitements sont d'obtenir la rémission du malade mais aussi de lui assurer une conservation de ces trois fonctions essentielles ; d'où le développement du concept de préservation d'organe. L'approche thérapeutique sera fonction de l'extension tumorale selon la classification TNM et la classification en stades rappelées dans le *tableau 1*. Les trois modalités de traitement des cancers que

sont la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie sont très largement utilisées en associations dans les cancers de l'hypopharynx et du larynx. La *figure 1* résume les modalités d'approche thérapeutique. On peut schématiquement séparer les tumeurs en petites tumeurs opérables sans mutilations, en tumeurs inopérables et en tumeurs opérables dont la chirurgie serait mutilante et pour lesquelles les approches de préservation d'organe prennent toutes leurs places.

## Traitement des petites tumeurs (T1-T2)

### Sans envahissement ganglionnaire

Pour définir l'opérabilité d'une tumeur, un bilan d'extension soigneux s'impose. Il comporte un examen ORL bien mené,

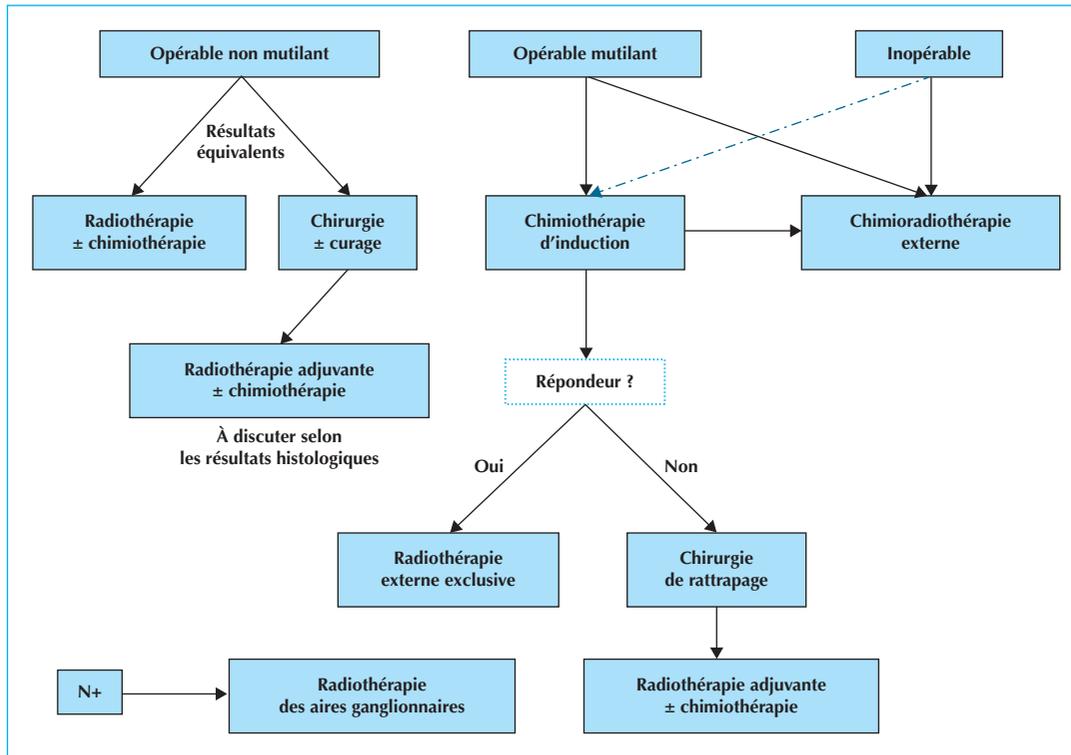
**Tableau 1.** Classification TNM et par stades des cancers de l'hypopharynx et du larynx.

Classification TNM	
	Tumeur limitée à une région de l'hypopharynx de moins de 2 cm, ou du larynx, avec mobilité des cordes vocales Pour le larynx, on distingue
1	1a Tumeur sus-glottique limitée à la face laryngée de l'épiglotte, un repli aryépiglottique, une cavité ventriculaire, ou aux bandes ventriculaires, une seule corde vocale, ou un seul côté de la région sous-glottique
	1b Tumeur envahissant l'épiglotte et s'étendant aux cavités ou aux bandes ventriculaires, envahissant les deux cordes vocales ou s'étendant aux deux côtés de la région sous-glottique
2	Tumeur envahissant plus d'une région de l'hypopharynx de moins de 4 cm, ou du larynx, sans fixation de l'hémilarynx
T	Tumeur de l'hypopharynx de plus de 4 cm ou avec fixation de l'hémilarynx Tumeur sus-glottique limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissement de la région rétrocricoïdienne, de la paroi interne du sinus piriforme, de la loge préépiglottique ou de la base profonde de la langue Tumeur glottique limitée au larynx avec fixation de la corde vocale et/ou envahissant l'espace paraglottique et/ou lyse minima du cartilage thyroïde
4	4a Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : cartilage thyroïde/cricoïde, os hyoïde, glande thyroïde, œsophage, trachée, tissus mous du cou (muscles profonds et extrinsèques de la langue – génioglosse, hyoglosse, palatoglosse, styloglosse – , muscles infra-hyoïdiens, graisse sous-cutanée)
	4b Tumeur envahissant les muscles prévertébraux, englobant la carotide ou envahissant les structures médiastinales ou la base du crâne
0	Pas d'adénopathie
1	Adénopathie métastatique unique unilatérale, ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
2a	Adénopathie métastatique unique unilatérale, > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
2b	Adénopathies métastatiques multiples homolatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
2c	Adénopathies métastatiques multiples bilatérales ou controlatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
3	Adénopathies métastatiques > 6 cm
0	Pas de métastase
M	1 Métastases à distance
Classification par stades	
I	T1N0
II	T2N0
III	T1-2N1 ou T3 N0-1
IVa	T4a ou N2
IVb	T4b ou N3
IVc	M1

complété d'une panendoscopie des voies aérodigestives supérieures sous anesthésie générale. Un scanner cervico-thoracique complète ce bilan. À ce jour, le PET-scan n'a pas trouvé sa place dans de larges études solides.

Pour les petites tumeurs, il n'est pas mis en évidence de réelle différence entre la chirurgie et la radiothérapie et l'approche diffère grandement selon les écoles ou bien selon les localisations en fonction des séquelles éventuelles à attendre. Les approches présentées ci-dessous sont issues des recommandations américaines du NCCN [1]. Pour les cancers sans atteinte ganglionnaire et classés T1 ou T2, une radiothérapie exclusive peut être proposée avec une surveillance

régulière et une chirurgie de rattrapage avec éventuel curage en cas d'échec. Il peut également être proposé une pharyngolaryngectomie partielle avec curage unilatéral si bien sûr le geste n'est pas mutilant. Un bilan d'extension soigneux et le choix de la technique chirurgicale la plus adaptée doit permettre une exérèse complète. En l'absence d'envahissement ganglionnaire confirmé, une surveillance simple est proposée. En cas d'exérèse microscopiquement incomplète, une reprise chirurgicale devra être proposée. Si elle n'est pas faisable ou en cas de refus du patient, une radiothérapie complémentaire est proposée, le plus souvent associée à une chimiothérapie concomitante. Dans ce cas, les séquelles



**Figure 1.** Principe de traitement de carcinomes épidermoïdes de l’hypopharynx ou du larynx. (En traits pleins les standards et en pointillés les options).

seront majorées par rapport à une radiothérapie exclusive d’emblée du fait de l’ouverture ou de la résection de cartilage lors du geste chirurgical. En cas d’envahissement ganglionnaire microscopique, une radiothérapie complémentaire sera nécessaire sur les aires ganglionnaires.

Un des avantages de la chirurgie est la possibilité d’analyser les ganglions du curage, ce qui permet d’éviter, en cas d’absence d’envahissement la radiothérapie des aires ganglionnaires qui doivent être incluses dans les champs en cas de radiothérapie exclusive (hors lésion T1 notamment glottique).

### Avec envahissement ganglionnaire

L’indication de chirurgie ou de radiothérapie exclusive reste essentiellement guidée par l’atteinte sur le T, à condition que le curage soit faisable sur le plan carcinologique, ce qui n’est pas toujours le cas pour les atteintes classées N3, voire certains N2, en particulier lors d’atteinte carotidienne. L’atteinte ganglionnaire, clinique ou découverte lors du curage, implique une radiothérapie complémentaire à la fois sur le site tumoral et bien sûr sur les aires ganglionnaires. Les adénopathies macroscopiquement atteintes nécessiteront des doses de radiothérapie plus élevées.

Certaines tumeurs ont été reconnues comme à haut risque de récurrence après chirurgie. Il s’agit des tumeurs d’exérèse de type R1, microscopiquement incomplètes, ne pouvant bénéficier d’une reprise chirurgicale, et des atteintes ganglionnaires avec

rupture capsulaire. Dans ces cas, une potentialisation de la radiothérapie par une chimiothérapie concomitante a montré une amélioration nette de la survie sans récurrence et de la survie globale [2, 3]. La chimiothérapie est le cisplatine administré à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines pour trois cycles. Cette chimiothérapie augmente nettement la toxicité aiguë. En effet, le taux de toxicités de grade 3 ou 4 passe de 34 à 77 % ( $p < 0,001$ ) [3]. On observe également une nette majoration de la toxicité tardive. En effet, dans une petite série, évaluant les toxicités tardives à cinq ans, il est observé 82 % de toxicités tardives de grade 3 ou 4 chez des patients traités par chimioradiothérapie contre 47 % pour les patients sans potentialisation [4]. Un des enjeux est donc de diminuer la toxicité de la potentialisation, problématique que l’on retrouve également pour les tumeurs localement évoluées.

Des analyses ont montré qu’il y avait probablement peu de différence entre deux et trois cycles de potentialisation [5]. En effet, une méta-analyse sur 15 études randomisées présentée à l’ASCO en 2011 a étudié la survie en fonction de la dose cumulée de cisplatine administrée (pour une administration toutes les trois semaines) et si la survie est clairement meilleure pour une dose cumulée de 200 mg/m<sup>2</sup> par rapport à des doses inférieures, il n’est pas observé de différence nette entre 200 mg/m<sup>2</sup> et 300 mg/m<sup>2</sup>. Aux États-Unis le standard commence à devenir deux cycles de chimiothérapie de potentialisation mais reste très discuté en cas de radiothérapie normofractionnée non accélérée.

## Traitement des tumeurs localement avancées

Comme pour les tumeurs localisées, le traitement chirurgical suivi d'une radiothérapie permet d'obtenir de bons taux de guérison, mais au prix d'une pharyngolaryngectomie totale, geste fortement mutilant. Devant le caractère mutilant de cette chirurgie, des stratégies de préservation d'organe ont été développées. La première stratégie est bien sûr la radiothérapie exclusive qui permet d'éviter le geste chirurgical, mais ne permet pas d'atteindre les mêmes taux de guérison. Puis, avec la mise au point au début des années 1980 dans les cas de récurrence du protocole associant le cisplatine et le 5FU qui montrait des taux de réponse élevés, cette chimiothérapie a été testée dans les tumeurs localement avancées. La première modalité testée a été l'induction qui n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de survie globale, mais a montré son intérêt en termes de préservation laryngée. Deux grands essais ont permis de valider le concept de chimiothérapie première par l'association de cisplatine et de 5FU suivie en cas de bonne réponse d'une radiothérapie. Dans la première étude publiée en 1991, les patients étaient soit opérés par laryngectomie totale et ensuite irradiés, soit recevaient une chimiothérapie par cisplatine-5FU, avec évaluation après deux cycles. En cas de bonne réponse, ils recevaient un troisième cycle de chimiothérapie puis une radiothérapie. Dans le cas contraire, il leur était proposé une laryngectomie totale de sauvetage. Cette approche a permis de conserver le larynx chez 64 % des patients avec une survie similaire à 68 % à deux ans dans les deux groupes [6]. L'étude de l'EORTC qui n'a pas montré non plus de différence significative en termes de survie s'est intéressée non pas à la préservation laryngée en tant que telle mais à la préservation d'un larynx fonctionnel : ce taux est de 42 % à trois ans et de 35 % à cinq ans [7]. On entend par larynx fonctionnel la possibilité de respirer sans trachéotomie, de s'alimenter par la bouche sans tube gastrique et l'absence d'infections pulmonaires à répétition du fait de troubles de la déglutition. Les européens ont également testé un schéma d'induction par cisplatine-5FU suivi de radiothérapie comparé à un schéma expérimental qui alternait chimiothérapie avec radiothérapie dans le but de ne pas retarder cette dernière : il n'a pas été montré de différence significative en termes de toxicité ou d'efficacité tant pour la survie que pour la préservation laryngée [8].

Toutefois dans les années 1990, divers autres essais ont été publiés comparant les différentes modalités d'association de la chimiothérapie (induction, concomitant, adjuvant) et le schéma concomitant apparaissait comme le plus efficace. La méta-analyse du MACH-NC a porté sur 50 essais de chimioradiothérapie concomitante incluant 9 615 patients. Il en ressort un bénéfice absolu à cinq ans de 6,5 % et un *hazard ratio* de 0,81 [IC 95 % 0,78-0,86 ;  $p < 0,0001$ ] [9]. Ces données de la méta-analyse ont été confirmées par l'essai clinique princeps du RTOG qui a longtemps servi de référence. Il a inclus, entre 1992 et 2000, 547 patients avec une tumeur localement avancée opérable du larynx en trois bras : chimiothérapie

d'induction par cisplatine-5FU suivie de radiothérapie, radiothérapie exclusive et radiothérapie potentialisée par trois cycles de cisplatine toutes les trois semaines à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> [10]. À deux ans, la chimioradiothérapie concomitante permettait 88 % de préservation laryngée contre 75 % pour l'induction ( $p = 0,005$ ) et 70 % pour la radiothérapie seule ( $p < 0,001$ ). La survie globale n'était pas différente entre les trois groupes. Ainsi en termes de préservation laryngée, le standard est devenu le même que pour les tumeurs inopérables avec une radiothérapie délivrant 70 Gy potentialisée par trois cycles de cisplatine à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines.

L'actualisation à cinq ans et dix ans des données de cet essai publiée en 2013 confirme que la chimioradiothérapie améliore la préservation laryngée (83,6 % à cinq ans et 81,7 % à dix ans) par rapport à la chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (70,8 % à cinq ans et 67,5 % à dix ans) [11]. En revanche, sur le critère composite de survie sans laryngectomie (qui était l'objectif principal), il n'y a pas de différence avec 47 % à cinq ans et 23,5 % à dix ans pour le schéma concomitant contre 44,1 % et 28,9 % respectivement pour l'induction (HR = 1,05 ; IC 95 % 0,83-1,34 ;  $p = 0,68$ ). Pour la survie globale, les courbes se séparent en faveur de la chimiothérapie d'induction à partir de 4,5 ans. Toutefois, à dix ans, la différence n'atteint pas tout à fait la significativité avec une survie de 27,5 % pour le concomitant contre 38,8 % pour l'induction (HR = 1,25 ; IC 95 % 0,98-1,61 ;  $p = 0,08$ ). Il faut souligner que le suivi médian est de 10,8 ans pour les patients survivants alors que l'essai a inclus ses patients entre 1992 et 2000. Les données ultérieures ne sont pas présentées et on ne peut pas écarter que si l'analyse avait été faite dix ans après la fin de l'essai et non pas dix ans (ou à peine plus) après l'inclusion, les données de survie auraient pu être significatives en faveur de l'induction.

Quoi qu'il en soit, la chimioradiothérapie est restée longtemps (et reste encore pour les Américains) le standard. Une autre étude de phase III du GORTEC a montré que l'association de carboplatine et de 5FU augmente la survie globale à trois ans de 31 % à 51 % ( $p = 0,01$ ) par rapport à la radiothérapie seule et pouvait probablement constituer une alternative au cisplatine à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines [12].

Une autre possibilité est la potentialisation de la radiothérapie par du cétuximab, un anticorps dirigé contre l'EGFR. Dans un essai de phase III incluant 424 patients, la survie globale médiane est augmentée de 29 à 49 mois (HR = 0,74 ; IC 95 % 0,56-0,97 ;  $p = 0,03$ ) avec une toxicité globalement inférieure à celle de la potentialisation par le cisplatine [13]. Les effets secondaires aigus sont une augmentation des mucites et des dermites. Peu de données sont disponibles sur les toxicités tardives. Il est important de remarquer lors de l'actualisation des données que la survie est très augmentée pour les 36/213 patients présentant un rash cutané de grade 2 ou 3 par rapport à ceux sans rash ou de grade 1 : 68,8 mois *versus* 25,6 mois (HR = 0,49 ; IC 95 % 0,34-0,72 ;  $p = 0,002$ ) [14]. Il peut s'agir d'une piste à explorer. Il faut

souligner que le cétuximab n'a pas été comparé au traitement standard de chimioradiothérapie par cisplatine. Une petite étude new-yorkaise suggère que le cisplatine serait plus efficace, mais il s'agit d'une étude rétrospective avec des groupes non comparables et ne permet pas de conclusion [15].

Le RTOG a étudié l'ajout du cétuximab au cisplatine en potentialisation de la radiothérapie [Ang ASCO 2011]. Comme attendu, la toxicité cutanée est significativement augmentée (44 % versus 16 %,  $p < 0,001$ ). Il n'existe aucune différence aussi bien en survie globale qu'en survie sans progression. De même l'ajout à une chimioradiothérapie par cisplatine d'un inhibiteur de l'EGFR par voie orale comme le géfitinib n'apporte aucun bénéfice [16].

Actuellement, la pratique serait en cas de choix d'une chimioradiothérapie de proposer une potentialisation par du cisplatine toutes les trois semaines à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> et pour les patients non éligibles de proposer du cétuximab.

Une pratique observée dans certains centres est de proposer une potentialisation par du cisplatine hebdomadaire à la dose de 35 à 40 mg/m<sup>2</sup> à l'instar de ce qui se fait dans la chimioradiothérapie des cancers du cavum et du col utérin. La toxicité est plus faible, et dans les tumeurs susmentionnées, l'efficacité apparaît similaire. Néanmoins, cette approche n'est pas à recommander en dehors d'essais cliniques. En effet, une étude rétrospective française a inclus plus de 250 malades qui ont reçu une radiothérapie potentialisée par du cisplatine soit sur le mode standard toutes les trois semaines, soit sur un mode hebdomadaire. Avec un suivi médian de 63,5 mois, la survie globale à cinq ans est significativement meilleure dans le bras standard à 64,8 % contre 55,9 % dans le bras hebdomadaire,  $\gamma$  compris après analyse multivariée (HR = 1,532 ; IC 95 % 1,004-2,34 ;  $p = 0,0481$ ) [17]. De même en ce qui concerne la rechute, cette étude montre 29,9 % de rechutes dans le bras standard contre 41,8 % dans le bras hebdomadaire. Le standard doit donc rester le standard.

L'arrivée des taxanes et en particulier du docétaxel a modifié les approches. Pour des tumeurs localement avancées inopérables le protocole TPF (cisplatine-docétaxel-5FU) a montré un net avantage en survie globale par rapport à une chimiothérapie par cisplatine-5FU dans deux études de phase III [18, 19]. Dans la première étude de l'EORTC le cisplatine et le docétaxel étaient administrés à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>, et le 5FU en continu pendant cinq jours à la dose de 750 mg/m<sup>2</sup>/j toutes les trois semaines. Puis les patients étaient irradiés. La survie globale a été significativement augmentée de 14,5 mois à 18,8 mois (HR = 0,73 ; IC 95 % 0,56-0,94 ;  $p = 0,02$ ). Dans l'étude américaine, les doses étaient légèrement différentes, avec le cisplatine à 100 mg/m<sup>2</sup> et le 5FU à 1000 mg/m<sup>2</sup>/j pendant cinq jours, la radiothérapie étaient potentialisée par du carboplatine hebdomadaire (AUC 1.5) et des patients opérables pouvaient être inclus. La survie à trois ans est augmentée de 48 à 70 %. Les différents essais en induction avec l'ajout des taxanes à l'association cisplatine-5FU ont été poolés pour faire une méta-analyse regroupant les données

individuelles de 1 772 patients [20]. Avec un recul médian de 4,9 ans, le *hazard ratio* pour le décès est à 0,79 (IC 95 % 0,70-0,89,  $p < 0,001$ ) avec un bénéfice absolu à cinq ans de 7,4 % en faveur des taxanes. Le TPF améliore le contrôle locorégional et diminue le risque métastatique de manière significative.

Le TPF a spécifiquement été testé en stratégie de préservation d'organe pour les tumeurs relevant d'une laryngectomie totale. Rappelons que l'association cisplatine-5FU (PF) permet de conserver un larynx fonctionnel dans 35 % des cas sans être délétère en termes de survie. Dans cet essai français de phase III, 213 patients avec une tumeur de l'hypopharynx ou du larynx opérable au prix d'une (pharyngo)laryngectomie totale étaient randomisés entre une chimiothérapie d'induction par TPF ou PF(cisplatine-5FU) [21]. Les patients non répondeurs à la chimiothérapie étaient opérés, les autres recevaient une radiothérapie normofractionnée. Le taux de préservation laryngée à trois ans était nettement en faveur du bras TPF à 70,3 % contre 57,5 % ( $p = 0,03$ ). Le taux de réponse objective était de 80 % dans le bras TPF contre 59,2 % ( $p = 0,002$ ) dans le bras PF. L'essai n'était pas conçu pour montrer une différence en termes de survie globale.

Devant la nette augmentation de la préservation laryngée avec le TPF par rapport au PF, devant l'augmentation de la survie globale entre un schéma d'induction par TPF comparé à un schéma PF et devant l'absence de différence de survie dans les études comparatives directes entre induction par PF et chimioradiothérapie avec du cisplatine concomitant, il devenait important de répondre à la question fondamentale : en préservation d'organe ou pour les tumeurs inopérables, une induction par TPF peut-elle faire mieux que la chimioradiothérapie concomitante ? Diverses études ont essayé de répondre à cette question, mais actuellement aucune conclusion fiable ne peut être tirée. La première étude est une étude de phase II qui a inclus 101 patients randomisés entre une chimioradiothérapie exclusive (avec le schéma italien : 70 Gy potentialisés par deux cycles de chimiothérapie de type cisplatine-5FU) ou bien précédée de trois cycles de TPF [22]. La tolérance du schéma avec induction a été bonne et l'objectif principal de l'étude est positif avec 50 % de réponses complètes en fin de traitement dans le bras induction contre 21,3 % dans le bras chimioradiothérapie exclusive ( $p = 0,004$ ). En ce qui concerne la survie il existait une tendance en faveur de l'induction avec une médiane de 30,4 mois contre 19,7 ( $p = 0,187$ ). Une autre étude de phase III espagnole a inclus 439 patients randomisés en trois bras : chimioradiothérapie (avec trois cycles de cisplatine) exclusive ou précédée d'une chimiothérapie d'induction par PF ou par TPF [23]. Les taux de réponse à la chimiothérapie d'induction étaient similaires à 77,7 % et 80,1 %. Après chimiothérapie d'induction, il est difficile de passer la chimioradiothérapie prévue car 47/155 du bras TPF et 42/156 du bras PF n'ont pas reçu la radiochimiothérapie prévue. En intention de traiter, il n'est mis en évidence aucune différence significative entre les trois bras ni en survie sans progression (14,6 mois, 14,3 mois et 13,8 mois pour les bras TPF, PF et CRT

respectivement) ni en survie globale (27 mois, 27,2 mois et 26,6 mois respectivement). En revanche si l'analyse est faite per-protocole (ce qui signifie que ne sont analysés que les patients traités effectivement comme planifiés dans le protocole, recevant en particulier la séquence complète de chimiothérapie d'induction puis de radiothérapie), la survie sans progression tend à être supérieure dans les bras d'induction : 20,4 mois, 18,8 mois et 13,3 respectivement pour les bras TPF, PF et CTRT ( $p=0,083$ ). La comparaison directe entre les bras TPF et CTRT pour la survie montre un bénéfice significatif per-protocole en faveur de l'induction par le TPF (HR=0,719 ; IC 95 % 0,526-0,983 ;  $p=0,03$ ). Cette étude ne permet donc pas de conclure en faveur de l'induction car il faut considérer les patients en intention de traiter quand le traitement est choisi. Elle montre cependant que pour les patients chez lesquels, après induction par TPF, une radiothérapie est possible (avec une potentialisation dans le cadre de cet essai par trois cycles de cisplatine à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>), le devenir est meilleur qu'avec une chimioradiothérapie habituelle. Reste donc à trouver des facteurs prédictifs pour identifier ces patients. Deux autres études américaines de phase III devaient permettre de conclure. La première, PARADIGM [24], avait pour objectif la survie globale et devait inclure 300 patients éligibles (330 en tout) pour espérer montrer avec l'induction une augmentation de survie globale à trois ans de 55 à 70 %. Les patients, inopérables, étaient randomisés entre un bras radiothérapie accélérée avec boost et potentialisée par du cisplatine hebdomadaire et un bras avec chimiothérapie d'induction par trois TPF suivis d'une radiothérapie non accélérée potentialisée par du carboplatine hebdomadaire en cas de bonne réponse à l'induction ou d'une radiothérapie accélérée avec boost potentialisée par du docétaxel hebdomadaire en cas de mauvaise réponse. Les Américains ne croient pas en l'induction et n'ont donc pas inclus assez de patients dans leur essai qui au final n'a inclus que 145 patients. Sur ces 145 patients, la survie globale à trois ans du bras contrôle est à 78 %, soit bien loin des 55 % de l'hypothèse, et de 73 % dans le bras induction (HR= 1,05 ; IC 95 % 0,59-2,03 ;  $p=0,77$ ). L'autre étude, non encore publiée, comparait une radiothérapie hyperfractionnée potentialisée par du docétaxel, de l'hydroxyurée et du 5FU, seule ou précédée de deux cycles de TPF [25]. Ici aussi, 400 patients étaient prévus et devant les difficultés d'inclusions, les hypothèses statistiques ont été revues (avec un HR cible d'environ 0,5) et la puissance statistique diminuée. Ainsi, sur les 280 patients finalement inclus, il ne ressort aucune différence significative en survie globale à environ 70 % à cinq ans dans les deux bras. Quand certains auteurs américains s'appuient sur ces deux études pour écarter définitivement la chimiothérapie d'induction, on peut regretter leur manque de rigueur scientifique. En effet, il faut rappeler qu'un essai pour permettre une conclusion doit comporter des hypothèses statistiques réalistes, le bras contrôle doit en principe vérifier les hypothèses initiales et bien sûr il est nécessaire d'inclure le nombre de patients prévus. Dans ces essais, les hypothèses choisies n'ont pas été vérifiées avec soit des résultats supérieurs à ceux attendus dans le bras de réfé-

rence, soit un différentiel trop ambitieux pour l'induction. De plus, avec un nombre de patients inclus encore inférieur à ce qui était théoriquement attendu, la puissance statistique est trop faible et aucune conclusion ne peut être tirée et il n'est pas possible de s'appuyer sur ces études pour écarter l'induction.

Une autre question reste en suspens actuellement quand la stratégie d'induction est choisie. Comment doit se dérouler la radiothérapie dans les suites ? Seule ? Avec potentialisation ? Par du cisplatine ? Du cétuximab ? Dans les études de phase III portant sur l'induction, la radiothérapie était seule dans un cas et potentialisée par du carboplatine hebdomadaire dans l'autre cas. Or, le carboplatine hebdomadaire n'a jamais montré de bénéfice [26]. Les deux grandes molécules qui ont montré un bénéfice en association avec la radiothérapie sont le cisplatine toutes les trois semaines à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> et le cétuximab. À partir de ce constat, une étude française a cherché à comparer le cisplatine et le cétuximab [27]. Les 153 patients inclus recevaient trois cycles de TPF à visée de préservation d'organe pour un cancer avancé de l'hypopharynx ou du larynx. En cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie, une laryngectomie totale était réalisée sur les 126 patients bons répondeurs, 116 ont été randomisés pour recevoir une potentialisation de la radiothérapie par du cisplatine toutes les trois semaines ou du cétuximab hebdomadaire. La toxicité a été plus importante dans le bras cisplatine car seuls 42 % des patients ont reçu les trois cycles prévus alors que 71 % des patients traités par le cétuximab ont reçu les sept injections prévues. Avec le cisplatine, les toxicités étaient essentiellement rénales et hématologiques, alors qu'avec le cétuximab il s'agissait de rash dans les champs d'irradiation. L'objectif principal était le taux de préservation laryngée à trois mois qui est similaire dans les deux bras à 95 % pour le cisplatine et 93 % pour le cétuximab. Il a été observé plus de récurrence locale avec le cétuximab mais celles-ci étaient rattrapables sur le plan chirurgical et au final, il n'y a pas de différence de survie à 18 mois entre les deux bras avec 92 % dans le bras cisplatine et 89 % dans le bras cétuximab. Il faut rappeler toutefois que le design de l'étude n'était pas déterminé pour montrer une différence de survie et aujourd'hui il n'existe pas d'étude solide permettant de choisir de façon définitive la potentialisation (ou l'absence de potentialisation) après une chimiothérapie d'induction.

Une approche originale de chimiothérapie exclusive a pu même être développée. Le but était d'éviter la radiothérapie et ses conséquences fonctionnelles. Une petite étude a inclus 31 patients avec des tumeurs laryngées de T2 à T4 à faible envahissement ganglionnaire (N0 ou N1). Les patients recevaient trois cycles de chimiothérapie par cisplatine, paclitaxel et ifosfamide. En cas de réponse histologique complète après les trois cycles, ils recevaient trois cycles supplémentaires et ensuite étaient surveillés : 11 patients sur 31 (35 %) présentaient une réponse histologique complète et après un recul moyen de cinq ans, dix n'avaient pas récidivé [28]. Cette étude est bien sûr de trop petite taille pour justifier une telle approche en routine, mais la question d'essais similaires mérite d'être posée.

## Conclusion

La prise en charge des tumeurs de l'hypopharynx et du larynx peut être soit chirurgicale soit par radiothérapie en fonction des écoles. Les résultats en termes de survie sont équivalents, seules les séquelles sont différentes. Pour la chirurgie, en l'absence de mutilation, elle peut être proposée en première intention et donnera probablement moins de séquelles que la radiothérapie. En revanche, pour les tumeurs localement avancées, la radiothérapie reste un standard pour éviter les mutilations avec la laryngectomie totale. La chimiothérapie d'induction par le TPF (cisplatine, taxotère, 5FU) donne de bons résultats en préservation d'organe mais à ce jour, il manque une étude solide qui compare l'induction suivie de radiothérapie versus la chimioradiothérapie, en particulier chez les patients inopérables. De même, après une chimiothérapie d'induction, les modalités de potentialisation de la radiothérapie ne sont pas définies. Le standard reste une radiothérapie seule, mais il est possible qu'une potentialisation par du cisplatine hebdomadaire ou toutes les trois semaines, ou par du cétuximab puisse augmenter l'efficacité : des essais sont encore nécessaires. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

## Références

1. NCCN Guidelines: head and neck cancers, 2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf). 2013.
2. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1945-52.
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1937-44.
4. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 93-8.
5. Ghi MG, Paccagnella A, Floriani I, Garavaglia I. Concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a literature-based meta-analysis on the platinum concomitant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 [suppl; abstr 5534].
6. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The department of veterans affairs laryngeal cancer study group. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1685-90.
7. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 2708-14.
8. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 142-52.
9. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009 ; 92 : 4-14.
10. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2091-8.
11. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 845-52.
12. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 2081-6.
13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 567-78.
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 21-8.
15. Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 81 : 915-22.
16. Cohen EE, Haraf DJ, Kunnavakkam R, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib added to chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3336-43.
17. Molin Y, Lavergne E, Pommier P, et al. Radiotherapy (RT) potentiation with weekly (q1w) or standard every 3 weeks (q3w) cisplatin chemotherapy (CT) for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2013 ; 31 [suppl; abstr 6056].
18. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1705-15.
19. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1695-704.
20. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2854-60.
21. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 498-506.
22. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1515-22.
23. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 216-25.
24. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 257-64.
25. Cohen EE, Karrison T, Kocherginsky M, et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 2012 ; 30 [(ASCO Meeting): Abstract 5500].
26. Racadot S, Mercier M, Dussart S, et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol* 2008 ; 87 : 164-72.
27. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 853-9.
28. Holsinger FC, Kies MS, Diaz Jr. EM, et al. Durable long-term remission with chemotherapy alone for stage II to IV laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1976-82.

# Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx)

## Nasopharyngeal cancers, an overview

Pauline Jardel<sup>1</sup>, Juliette Thariat<sup>2,3,4</sup>, Pierre Blanchard<sup>5</sup>, Fatma Eloumi<sup>6</sup>, Nabil Toumi<sup>6</sup>, René-Jean Bensadoun<sup>1</sup>, Mounir Frikha<sup>6</sup>, Jamel Daoud<sup>6</sup>, Jean Bourhis<sup>7</sup>

<sup>1</sup> CHU de la Milétrie, Service d'oncologie radiothérapique, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France  
<jardelpauline@gmail.com>

<sup>2</sup> Centre Antoine-Lacassagne, Service d'oncologie radiothérapie, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

<sup>3</sup> Institut universitaire de la face et du cou, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

<sup>4</sup> Université Nice-Sophia Antipolis, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

<sup>5</sup> Institut Gustave-Roussy, Service d'oncologie radiothérapie, 94000 Villejuif, France

<sup>6</sup> CHU Habib Bourguiba, Service de cancérologie médicale, 3029 Sfax, Tunisie

<sup>7</sup> CHUV Centre hospitalier universitaire vaudois, Service de radio-oncologie, rue du Bugnon 21, 1011 Lausanne, Vaud, Suisse

Article reçu le 22 janvier 2014,  
accepté le 04 février 2014  
Tirés à part : P. Jardel

Pour citer cet article : Jardel P, Thariat J, Blanchard P, Eloumi F, Toumi N, Bensadoun RJ, Frikha M, Daoud J, Bourhis J. Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx). *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 445-54.  
doi : 10.1684/bdc.2014.1964.

**Résumé.** Les cancers du cavum ont une incidence d'environ 0,5 cas par an et par 100 000 habitants pour les hommes en France, mais sont endémiques dans des régions comme l'Asie du Sud-Est. La prise en charge thérapeutique par radiothérapie exclusive, qui a longtemps été le standard, permet d'obtenir des taux de contrôle local pour les stades T3-T4 de l'ordre de 50 à 75 % des cas. Les techniques d'irradiation en modulation d'intensité permettent une excellente couverture dosimétrique avec une meilleure protection des organes à risque et doivent être privilégiées. L'apport d'une chimiothérapie concomitante à l'IMRT améliore significativement les taux de survie globale qui sont supérieurs ou égaux à 75 % à cinq ans dans les stades avancés. Dans la pratique courante, une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine est réalisée mais la place des cures néoadjuvantes et/ou adjuvantes est discutée dans le but principal de diminuer les rechutes à distance, des études sont en cours. Enfin, la surveillance doit être axée sur la détection précoce de rechutes locales potentiellement curables et sur la prise en charge des séquelles thérapeutiques à long terme. ▲

**Mots clés :** cavum, cancer du nasopharynx, radiothérapie, RCMI, chimiothérapie

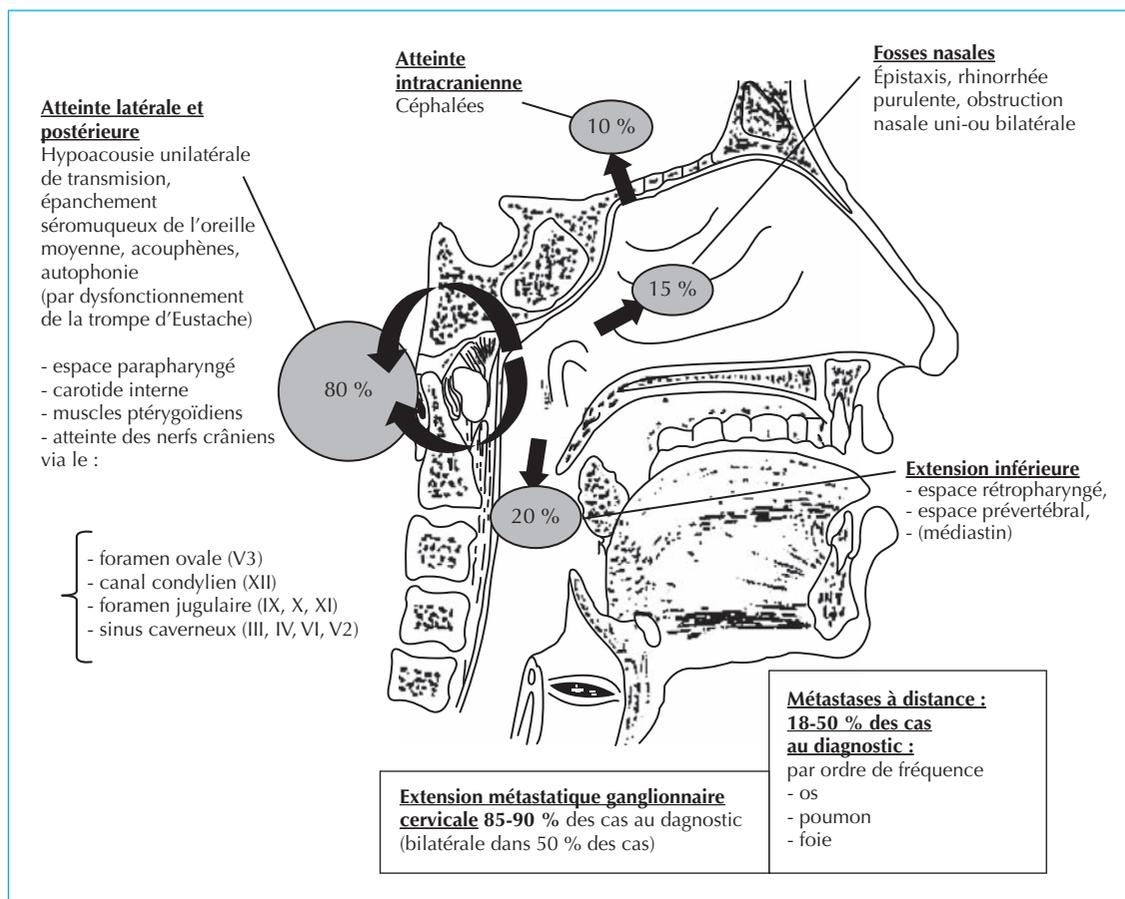
**Abstract.** Cancer of the nasopharynx is an uncommon malignancy in France (incidence=0.5/year/100,000 men) but is endemic in areas like in South-East Asia. Exclusive radiation therapy used to be the standard and results in local control rates for T3-T4 tumors around 50-75 %. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) improves tumor coverage with a sparing of organs at risk and has to be privileged. Concurrent chemotherapy with IMRT achieved significant survival benefit with 5-year overall survival above 75 %. Concurrent radiochemotherapy with platinum is the most frequent scheme but induction and adjuvant chemotherapies are discussed to reduce distant failure: studies are currently ongoing. Follow-up aims to detect early local failures with a chance of cure and to manage long-term toxicities. ▲

**Key words:** nasopharyngeal cancer, radiation therapy, IMRT, chemotherapy

## Introduction

Les carcinomes du nasopharynx ont une incidence de 0,5 par an et par 100 000 habitants pour les hommes et 0,2 par an et par 100 000 habitants chez les femmes dans les zones à bas risque (dont font partie l'Europe et l'Amérique du Nord) alors que cette incidence atteignait 17,4 cas par an et pour 100 000 habitants à Singapour dans une étude sur la période

1883-1997 [1]. Leur détection clinique intervient le plus souvent à un stade avancé (75-90 % des cas) en raison de la localisation anatomique profonde. L'extension vers la base du crâne est favorisée par l'existence de nombreux foramina et fissures interosseuses dans cette région anatomique (figure 1) et se révèle par une paralysie des nerfs crâniens dans 10 à 20 % des cas au diagnostic. Une extension métastatique ganglionnaire cervicale est fréquente au diagnostic :



**Figure 1.** Schéma anatomique de profil de la face et du cou résumant les voies d'extension des cancers du cavum.

homolatérale à la lésion dans 85-90 % des cas et bilatérale dans 50 % des cas [2]. Les lymphatiques drainant le rhinopharynx suivent trois principales voies : vers l'espace rétropharyngé (à proximité des nerfs crâniens IX à XII), vers les chaînes jugulo-digastriques et jugulaires profondes et enfin vers la chaîne spinale accessoire (autour du processus mastoïdien). Dans une étude rétrospective de 13 études regroupant 2 920 cas de cancers du cavum (stades non précisés), les aires cervicales les plus fréquemment atteintes (détection par IRM) étaient l'aire rétropharyngée et l'aire II dans près de 70 % des cas, suivies des aires III (45 %), V (27 %) et IV (11 %) [2]. Un syndrome paranéoplasique – le plus fréquemment une dermatomyosite, un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou un syndrome de Cushing – est associé dans 1 à 7 % des cancers du cavum [3].

Dans la classification histologique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) étaient précédemment différenciés trois types de carcinomes nasopharyngés (I pour les carcinomes épidermoïdes kératinisants, II pour les carcinomes non kératinisants différenciés et III pour les carcinomes indifférenciés). La classification de 2005 regroupe les types I et III de la classification OMS et n'identifie donc que deux

groupes : les « carcinomes non kératinisants » (subdivisés en carcinomes différenciés non kératinisants et carcinomes indifférenciés dits UCNT) et les « carcinomes kératinisants ». Un troisième groupe a été ajouté, les « carcinomes épidermoïdes à cellules basaloïdes » [4]. Cette classification a un intérêt pronostique car le groupe des carcinomes indifférenciés a un meilleur taux de contrôle local et une propension plus grande aux métastases à distance. Ce groupe se distingue également sur le plan épidémiologique des autres groupes par son association constante avec une infection par le virus Epstein-Barr (EBV) (tableau 1). La classification TNM ne s'applique que pour les tumeurs épithéliales, et elle diffère de celle des autres tumeurs des voies aérodigestives supérieures. Les autres types histologiques malins sont beaucoup plus rares et comportent les adénocarcinomes papillaires, les carcinomes de type salivaires, les tumeurs hématologiques, les tumeurs des os et cartilages et les tumeurs secondaires du nasopharynx. Pour les UCNT, les trois zones d'endémie sont l'Asie du Sud-Est (Chine du sud), le Bassin méditerranéen, l'Alaska (peuple Inuit) avec 80 % des cancers du cavum recensés en Asie, et 5 % en Europe. Les UCNT représentent moins de deux tiers des cancers du cavum en Amérique du Nord et 95 % des cas en Chine [5].

**Tableau 1.** Classification TNM des tumeurs nasopharyngées.

Classification T	<b>Tx</b> <b>T0</b> pas de preuve d'une tumeur primitive <b>T1</b> tumeur confinée au nasopharynx <b>T2</b> tumeur étendue aux tissus mous T2a extension à l'oropharynx et/ou la cavité nasale sans extension parapharyngée T2b extension parapharyngée <b>T3</b> atteinte des structures osseuses ou des sinus paranasaux <b>T4</b> extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de la fosse infratemporelle, de l'hypopharynx, de l'orbite ou de l'espace masticateur
Classification N	<b>N0</b> absence d'adénopathie <b>N1</b> adénopathie(s) unilatérale(s) < 6 cm <b>N2</b> adénopathie(s) bilatérale(s) < 6 cm <b>N3</b> adénopathie(s) > 6 cm (N3a) ou sus-claviculaire(s) (N3b)
Classification M	<b>M0</b> absence de métastase <b>M1</b> présence de métastases

Le cancer du cavum touche essentiellement les sujets après 50 ans. Cependant, un premier pic entre 20-30 ans est retrouvé dans les pays du Maghreb. Le sex-ratio est de 2 à 3 hommes pour une femme [1, 4]. L'infection par l'EBV reste la première étiologie évoquée. L'action cancérigène du tabac a été longtemps un sujet de controverses. Une méta-analyse parue en 2013 a démontré une augmentation du risque de 60 % pour les fumeurs [6].

Les études épidémiologiques suggèrent outre les prédispositions génétiques des causes environnementales et en particulier les carcinogènes liés à l'alimentation.

## Bilan d'extension

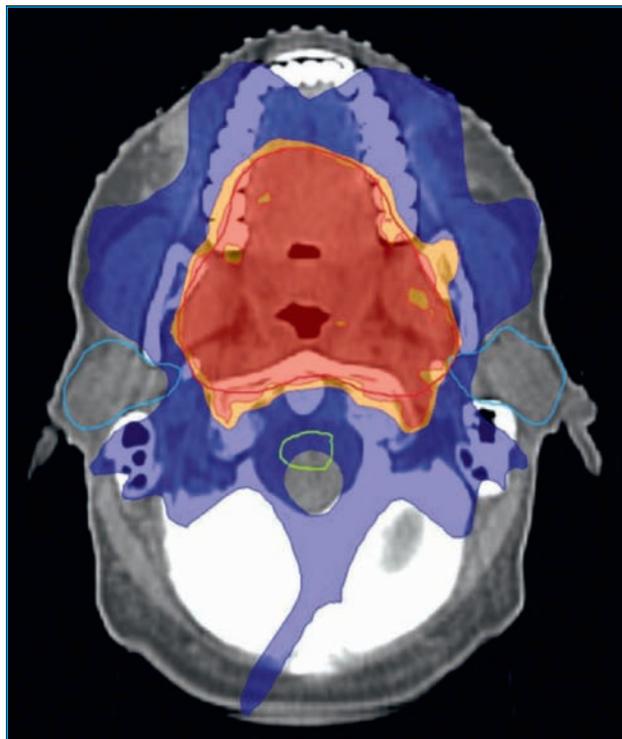
Il comporte un examen clinique complet avec explorations endoscopiques ORL dont un examen au nasofibroscope. La supériorité de l'IRM du cavum par rapport au scanner est établie notamment pour l'exploration des espaces profonds de la face, de l'endocrâne, et de la médullaire osseuse [7]. Cependant, la TDM garde sa place pour l'étude de la corticale osseuse de la base du crâne et des premières vertèbres. L'exploration du cou jusqu'aux creux sus-claviculaires est recommandée. Le TEP-scanner est de plus en plus pratiqué pour la détection des métastases à distance. Dans une série australienne de 2011, l'utilisation du TEP-scanner a modifié la prise en charge thérapeutique, soit en détectant des métastases à distance occultes (8 %), soit en modifiant la classification ganglionnaire (25 %) [8]. Une étude taïwanaise sur 111 patients retrouve une plus grande précision du TEP-scanner par rapport à l'IRM pour le statut ganglionnaire cervical, mais pas pour l'espace para- et rétropharyngé, la base du crâne et le sinus sphénoïdal où l'IRM était supérieure. L'auteur conclut également que le TEP peut remplacer les examens d'imagerie conventionnels (scanner cervicofacial et

thoraco-abdominal associés éventuellement à une scintigraphie osseuse) pour la détection des métastases à distance et que l'association IRM + TEP-scanner est souhaitable pour le bilan d'extension initial [9]. Le TEP-scanner est, par ailleurs, d'utilisation croissante pour l'évaluation de la réponse au traitement.

## Facteurs pronostiques

La classification TNM demeure l'élément principal pris en compte pour le choix thérapeutique. En effet, pour les formes non métastatiques l'atteinte ganglionnaire est de loin le facteur pronostique déterminant pour la survie aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [2]. L'existence d'une atteinte ganglionnaire simultanée au niveau cervical et rétropharyngé serait associée à un plus mauvais pronostic. De manière schématique, les stades T1-2N0-1 sont de bon pronostic, les stades T3-4, N0-1 ont un risque plus accru de récurrence locale, les stades ganglionnaires plus avancés ont en plus un risque accru de métastases à distance. D'autres facteurs de risque peuvent être pris en compte pour affiner la discussion thérapeutique :

- volume tumoral : il semble exister une augmentation du risque de récurrence locale de 1 % pour chaque cm<sup>3</sup> de volume de tumeur nasopharyngée en plus, quelle que soit la technique d'irradiation, y compris en IMRT [10] (*figures 2 et 3*). Récemment, certains auteurs ont montré que le poids pronostique du volume tumoral macroscopique (GTV) est supérieur au stade tumoral T dans la prédiction de la survie sans rechute et de la survie globale [11] ;
- intensité de la fixation au TEP : l'intensité de la fixation (*Standard Uptake Value* [SUV] max > 5) serait un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la survie sans récurrence locale et la survie sans maladie à cinq ans [12] ;
- quantité de copies d'ADN d'EBV circulant dosable dans le sang avant et après traitement : elle pourrait être utilisée au diagnostic et pour la surveillance [13]. Cependant, la variabilité des méthodes de quantification rend difficile la détermination d'une concentration discriminante ;
- étalement de la radiothérapie et interruptions de traitement : une diminution significative du contrôle local à cinq ans est rapportée en cas d'interruption de traitement [14] ;
- dose de radiothérapie : la marge est très faible entre une couverture optimale de la tumeur sur le plan dosimétrique et la protection des organes à risque. La dose doit être supérieure à 66 Gy en fractionnement conventionnel [15]. L'avènement des nouvelles techniques d'irradiation permet d'augmenter la dose à plus de 70 Gy, voire 80 Gy (en curiethérapie par exemple, de pratique usuelle en Asie) ;
- les comorbidités et l'âge avancé des patients influent sur le pronostic dans la mesure où les traitements ne pourront pas être appliqués de manière optimale sur le plan carcinologique ;
- la surexpression de l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR), retrouvée dans plus de 80 % des cas de cancers du cavum, est associée à un plus mauvais contrôle local [16] ;
- la surexpression de l'*excision repair cross complement* (ERCC1) est liée à un risque relatif de rechute locorégionale



**Figure 2.** Exemple de dosimétrie sur scannographie en IMRT pour un cas de cancer du rhinopharynx localisé. Les parotides de chaque côté (délinées en bleu clair) sont bien épargnées, ainsi que le tronc cérébral (vert) en arrière alors que le gradient de dose est élevé, permettant une couverture optimale du volume cible central (rouge).

Courbes isodoses : rouge = 70 Gy, orange = 66,5 Gy soit 95 % de la dose prescrite, bleu = 35 Gy.

multiplié par deux, ce qui serait expliqué par une association de cette protéine aux mécanismes de réparation cellulaire des radiations ionisantes [17] ;

- la surexpression du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est corrélée au stade métastatique [18] ;
- l'amplification du gène *PIK3CA* est fortement associée à l'extension métastatique, l'envahissement ganglionnaire et à une réduction de la survie [19].

### Prise charge thérapeutique

#### Place de la radiothérapie

Il s'agit d'un cancer radiosensible : le contrôle local est de 80-90 % des cas de T1-T2 et 50-75 % des cas de T3-T4 en radiothérapie classique. Les taux de survie à 5 ans varient de 50 à 65 % pour les tumeurs localisées et de moins de 45 % pour les tumeurs localement plus évoluées [20, 21]. Du fait de la situation anatomique du cavum et des nombreux organes à risque majeurs (en particulier le tronc cérébral et les voies optiques) qui l'entourent, la technique de radiothérapie est complexe. La dose conventionnelle en fractionnement standard (1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine)

est de 70 Gy sur la tumeur macroscopique et 45-60 Gy sur les zones de traitement prophylactiques. Des techniques combinées avec *boost* en curiethérapie ont été décrites [20] (tableau 2).

En irradiation conventionnelle, le volume rhinopharyngé souvent concave en avant de la base du crâne est mal inclus dans les courbes isodoses (figure 1) sauf si on accepte une toxicité majeure pour les organes sains (une attention particulière doit être portée aux doses reçues par le tronc cérébral mais également par les parotides et les oreilles internes). En jonction des champs, il existe un risque de sous-dosage au niveau ganglionnaire. L'avènement des techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) a permis une amélioration de la couverture dosimétrique tumorale avec meilleure épargne des structures saines. La RCMI est souvent réalisée avec un fractionnement de type *boost* intégré (complément de dose sur le volume cible macroscopique simultané de l'irradiation prophylactique avec des niveaux de dose différents par fraction). Le gain en toxicité salivaire en RCMI est significatif par rapport à une irradiation conventionnelle et la qualité de vie améliorée à long terme [21]. Cependant, une documentation des effets tardifs reste indispensable, notamment parce que des effets secondaires inhabituels (saignements carotidiens) ont été rapportés. La définition des volumes cibles est d'autant plus importante en RCMI que les gradients de dose sont abrupts. La RCMI est devenue le nouveau standard de traitement et devrait être proposée à tous les patients sous réserve de la disponibilité de la technique dans un périmètre jugé raisonnable par les autorités de santé [26]. L'expertise du centre de traitement, pour cette pathologie rare en France, est un autre critère à prendre en compte dans la décision thérapeutique. Les aires ganglionnaires cervicales sont irradiées du fait de la lymphophilie et radiosensibilité de ces cancers. Des études de phase II récentes suggéreraient que l'irradiation ganglionnaire cervicale puisse être limitée dans des cas sélectionnés [2, 27, 28].

#### Place de la chimiothérapie dans les stades localement avancés

Les tumeurs peu évoluées du cavum (T1-2 N0) sont efficacement traitées par la radiothérapie, mais pour les tumeurs localement évoluées, le taux de récurrence à distance est de 10 à 15 % à deux ans et de 34 % à quatre ans [15, 29]. Le risque de dissémination métastatique est actuellement la principale cause de mortalité. Il est donc nécessaire d'y associer des traitements systémiques efficaces (tableaux 3 et 4).

Avec les résultats encourageants de la chimiothérapie dans les cancers du cavum métastatiques, plusieurs études randomisées ont essayé de préciser sa place en association à la radiothérapie initialement en situation néoadjuvante ou adjuvante puis de façon concomitante à la radiothérapie. L'analyse groupée de certaines de ces études dans la méta-analyse sur données individuelles publiée par Baujat et al. a confirmé que le bénéfice en survie globale était limité au groupe traité par chimioradiothérapie concomitante (*hazard*

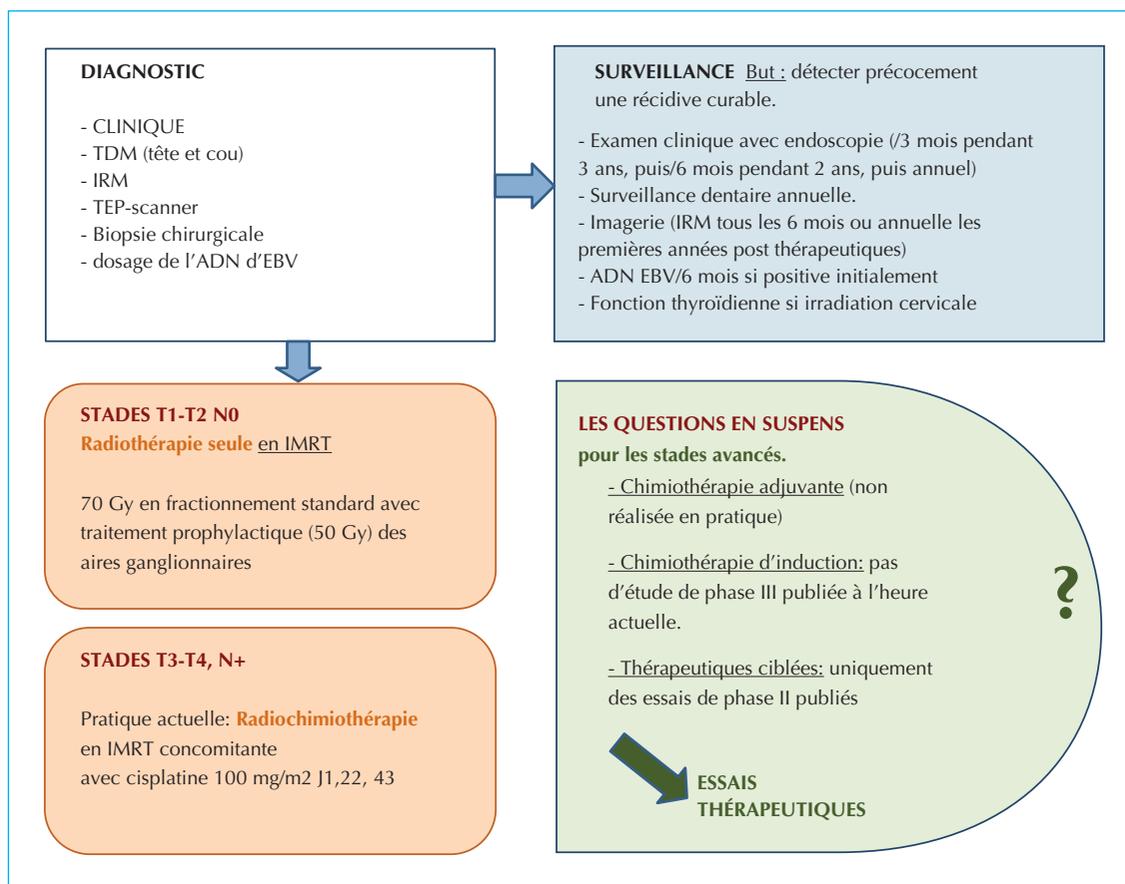


Figure 3. Diagramme résumant la prise en charge actuelle du carcinome nasopharyngé et les questions en suspens.

Tableau 2. Résultats des principales études de radiochimiothérapie concomitantes en modulation d'intensité pour les cancers nasopharyngés.

		Stades	Contrôle local	Contrôle à distance	Survie globale
<b>Radiothérapie classique (+ chimiothérapie)</b>	(Selon tableau 1)	Tous stades confondus	24 à 93 % (recul 2-5 ans)	56 à 95 % (recul 2-5 ans)	47 à 100 % (recul 2 à 5 ans)
	Kwong <i>et al.</i> 2006 [22]	N = 50 T3-4	96 % à 2 ans	94 % à 2 ans	92 % à 2 ans
	Lin <i>et al.</i> 2009 [23]	N = 323 dont 61 % T3-4	95 % à 3 ans	90 % à 3 ans	90 % à 3 ans
<b>IMRT (+ chimiothérapie)</b>	Lai <i>et al.</i> 2011 [24]	N = 512 dont 52 % T3-4	93 % à 5 ans	84 % à 5 ans	(76 % DFS à 5 ans)
	Wolden <i>et al.</i> 2006 [25]	N = 59 dont 51 % T3-4	91 % à 3 ans	78 % à 3 ans	83 % à 3 ans

ratio = 0,6 [0,48-0,76]). La chimiothérapie d'induction était en revanche associée à une réduction des rechutes locales et à distance, mais sans bénéfice sur la survie globale [46]. L'essai de l'Intergroup 0099 [24] retrouvait une amélioration en survie globale et en survie sans récurrence avec la chimiothérapie. La radiothérapie était concomitante d'injections de cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> à j1, j22, j43 avec trois cycles supplémentaires mensuels de cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> (j1) + 5FU

1 000 mg/m<sup>2</sup>/j (j1-4) après la radiothérapie. Cette étude a été confirmée par la suite par deux essais randomisés asiatiques incluant les techniques de RCMI et des variations dans la délivrance de dose de cisplatine (dose plus fractionnée) [38, 47]. Une troisième étude (Hong-Kong) utilisant le même schéma que l'Intergroup ne retrouvait pas d'amélioration significative en survie globale et en contrôle à distance [43].

**Tableau 3.** Somme des principales études randomisées prospectives évaluant l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie selon différentes séquences.

Ordre des phases de traitement	Études (période d'inclusion)	n	Bras d'étude	Survie sans rechute locale	Survie sans maladie	Survie sans métastase à distance	Survie globale
C RT	VUMCA 1996 (1989-1993) [30]	339	3 BEP puis RT (65-70 Gy)	-	41 % (6 ans)	-	53,2 % (2 ans)
			RT	-	30 % s	-	47,6 % ns
	Chua (1999-1993) « AOCOA trial » [31]	334	RT (66-74Gy)	42 % (3 ans)	-	-	71 % (3 ans)
			2 ou 3 cycles CE puis RT	48 % ns	-	-	78 % ns
	Ma (1993-1994) « Guangzhou trial » [32]	456	RT (68-72 Gy)	74 % (5 ans)	49 % (5 ans)	75 % (5 ans)	56 % (5 ans)
			2 ou 3 cycles CBF puis RT	82 % s	59 % s	79 % ns	63 % ns
	Hareyama (1991-1998) [33]	80	RT (66-68 Gy)	68 % (5 ans)	55 % (5 ans)	56 % (5 ans)	60 % (5 ans)
			2PF puis RT	65 % ns	43 % ns	74 % ns	48 % ns
RT C	Rossi 1988 (1979-1983) [34]	229	RT (60-70 Gy)	55,8 % (4 ans)	-	Environ 50 %	67,3 % (4 ans)
			RT puis cyclophosphamide-adriamycine	57,7 % ns	-	Environ 50 %	58,5 % ns
C RT C	Chan (1988-1991) [35]	77	RT (66-74 Gy)	85 % (2 ans)	72 % (2 ans)	77,5 % (2 ans)	80,5 % (2 ans)
			2 PF puis RT puis 4PF	83,8 % ns	68 % ns	70,3 % ns	80 % ns
RT/C C	Al Saraf 1999 [36] Intergroup study 0099	147	RT (70 Gy)	24 % (3 ans)	-	-	47 % (3 ans)
			RT/C avec P puis 2PF	69 % s	-	-	78 % s
	Kwong 2004 [37]	219	(RT ou RT/C avec F oral)	ns	65 % (3 ans)	ns	83,1 % (3 ans)
			(RT ou RT/C) puis PF/VBM	ns	62,5 %	ns	80,4 % ns
	Wee 2005 (1997-2003) [38]	221	RT	-	-	63 % (5 ans)	65 % (3 ans)
			RT/C avec P puis PF	-	-	83 %	80 % s
	Chen 2013 [39]	316	RT	-	-	-	62 % (5 ans)
			RT/C avec P puis PF	-	-	-	72 %
RT/C	Zhang 2005 (2001-2003) [40]	115	RT	-	83 % (2 ans)	80 % (2 ans)	77 % (2 ans)
			RT/C avec Oxaliplatine	-	96 %	92 %	100 % s
	Chen 2008 [41]	230	RT	91 % (5 ans)	-	84 % (5 ans)	86 % (5 ans)
			RT/C avec P	93 %	-	95 %	95 %
	Chan 2005 [42]	350	RT	ns	52,1 % (5 ans)	ns	58,6 % (5 ans)
			RT avec P	ns	60,2 % ns	ns	70,3 % s
	Lee 2005 (1999-2004) [43] « NPC-9901 trial »	348	RT	82 % (3 ans)	62 % (3 ans)	-	78 % (3 ans)
			RT/C (PF)	92 % s	72,0 % s	-	78 % ns
Lin 2003 (1996-1999) [44]	284	RT (70-74 Gy) <sup>a</sup>	53,8 % (5 ans)	53 % (5 ans)	69,9 %	54,2 % (5 ans)	
		RT avec PF	73,8 % s	71,6 % s	78,7 % s	72,3 % s	

**Tableau 3.** (Suite)

Ordre des phases de traitement	Études (période d'inclusion)	n	Bras d'étude	Survie sans rechute locale	Survie sans maladie	Survie sans métastase à distance	Survie globale
C RT/C Ou RT	Xu 2013 (2004-2007) [45]	338	RT/C (2CF) puis 4CF (70-76 Gy)	81,0	72,6 %	79,0 % (5 ans)	75,5 %
			2 CF puis RT puis 4 CF	82,2 ns	66,7 % ns	86,9 % s	79,4 % ns

C : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; RT/C : radiochimiothérapie concomitante ; A : adriamycine ; P : platine ; F : 5-fluoro-uracile ; V : vincristine ; M : méthotrexate ; B : bléomycine ; E : épirubicine ; ns : non significatif ; s : significatif. Les chiffres ne sont pas toujours renseignés selon les études citées. <sup>a</sup> Dont 44 patients traités en radiothérapie partiellement hyperfractionnée (semaines 1, 5 et 6).

Le schéma de radiochimiothérapie concomitante dans le cancer du cavum devient le standard de traitement pour les stades localement avancés à partir de 1999, cependant la place de la chimiothérapie adjuvante à la radiochimiothérapie reste un sujet de controverse. Le schéma d'Al Saraf qui devient le standard après 1999 comporte trois cycles de chimiothérapie adjuvante à la radio-chimiothérapie concomitante. La chimiothérapie adjuvante est difficile à administrer en pratique après la radiochimiothérapie concomitante et dans la plupart des études, seuls environ deux tiers des patients reçoivent les trois cycles concomitants prévus. Dans la méta-analyse de Baujat de 2006, la chimiothérapie adjuvante ne montrait pas de bénéfice thérapeutique significatif mais, dans cette méta-analyse, la catégorie analysée comme radiochimiothérapie concomitante incluait également les essais de

chimiothérapie concomitante et adjuvante et donc n'évaluait pas séparément ce dernier groupe. L'impact de la chimiothérapie adjuvante fait toujours débat : dans l'analyse combinées des essais NPC 9901 et NPC 9902 [48], le nombre de cycles a un impact sur le contrôle, alors que des études randomisées plus anciennes ne montrent pas de bénéfice [34, 37]. En pratique, les cycles adjuvants à la radio-chimiothérapie ne sont pas réalisés dans la plupart des équipes françaises mais sont très souvent prescrits aux États-Unis ou en Asie. Une réactualisation de la méta-analyse de 2006 est en cours et un essai du RTOG a débuté sur cette problématique.

Le rationnel pour l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction est d'obtenir à la fois une réduction du volume tumoral avant le début de la radiothérapie, de traiter précocement une dissémination micrométastatique.

**Tableau 4.** Études randomisées en cours évaluant la place de la chimiothérapie d'induction dans les cancers du cavum localisés. Les cinq premiers essais prennent comme traitement de référence la radiochimiothérapie concomitante, alors que le dernier (essai terminé) prend le traitement décrit dans l'Intergroup 0099 avec radiochimiothérapie suivie de trois cures adjuvantes comme standard.

NCT00828386 GORTEC-NPC2006 France Ouvert en 2008	Chimiothérapie d'induction par docétaxel, cisplatine et 5-fluoro-uracile (TPF) suivie d'une chimio-radiothérapie concomitante comparée à une chimio-radiothérapie concomitante seule, dans les cancers du nasopharynx classés T2b, T3, T4 et/ou avec envahissement ganglionnaire (> ou = N1)
NCT01245959 Chine (Sun Yat-sen University) Ouvert en 2010 Fin prévue en 2016	Chimiothérapie d'induction par trois cycles de TPF (docétaxel + cisplatine + fluoro-uracile) suivie d'une irradiation avec cisplatine concomitant comparée à une radiochimiothérapie concomitante seule dans des cancers du nasopharynx non kératinisants T3-4N1/N2-3 MO.
NCT01872962 Chine (Sun Yat-sen University) Ouvert en 2013 Fin prévue 2020	Chimiothérapie d'induction par trois cycles de gemcitabine et cisplatine suivie d'une irradiation en IMRT avec cisplatine concomitant comparée à une radiochimiothérapie concomitante seule dans des cancers du nasopharynx non kératinisants T3-4N1/N2-3 MO.
NCT00201396 Taiwan Ouvert en 2005	Chimiothérapie d'induction par trois cycles de mitomycine C, épriurubine, cisplatine, 5-fluoro-uracile, leucovorine suivie d'une irradiation avec cisplatine concomitant comparée à une radio-chimiothérapie seule dans les carcinomes nasopharyngés de stade IV (T4NxMO ou TxN3MO).
NCT00997906 Singapour Ouvert en 2009	Chimiothérapie d'induction par trois cures de gemcitabine, carboplatine et paclitaxel suivie d'une radiochimiothérapie concomitante par cisplatine en IMRT comparée à la radiochimiothérapie seule
NCT00379262 NPC-0501 Hong-Kong	Plusieurs objectifs (6 bras) : intérêt de la chimiothérapie d'induction plus radiochimiothérapie concomitante comparée à la radiochimiothérapie concomitante-adjuvante. L'essai compare également la radiothérapie conventionnelle à un schéma accéléré pour les carcinomes nasopharyngés avancés. Chimiothérapie d'induction : cisplatine-5-fluoro-uracile ou cisplatine-capecitabine, chimiothérapie adjuvante : cisplatine-5-fluoro-uracile, chimiothérapie concomitante : cisplatine

Cette chimiothérapie néoadjuvante est généralement mieux tolérée que celle adjuvante ce qui permet de respecter la dose-intensité (dose et nombre de cycles). Les arguments négatifs sont que l'on risque de ne pas réaliser le traitement de référence qu'est la radiochimiothérapie en cas de toxicité limitante. Les résultats de très nombreuses études anciennes non randomisées sont en faveur d'une bonne réponse immédiate, en particulier si les tumeurs sont de gros volume mais sans effet clairement démontré sur la survie. Seul l'essai randomisé VUMCA I a montré un bénéfice en termes de survie sans maladie avec la chimiothérapie néoadjuvante [42]. Les essais de phase II récents comparant la chimiothérapie d'induction associée ou non à une radiochimiothérapie sont nombreux et les résultats sont discordants. Il est nécessaire d'attendre les résultats des essais randomisés en cours, résumés dans le *tableau 4*, pour avoir un niveau de preuve concernant l'ajout de la chimiothérapie néoadjuvante à la chimioradiothérapie concomitante (*tableau 4*). En communication orale à l'*European Cancer Congress* (ECCO 2013), les résultats préliminaires de l'étude de Hong-Kong ont été présentés par Lee : il n'y a pas de différence statistiquement significative en survie sans progression entre les bras avec et sans chimiothérapie d'induction à trois ans. L'introduction du taxotère dans le schéma TPF va peut être modifier les résultats des études d'induction, à valider avec notamment certains des essais randomisés sus-cités.

De nombreuses études de phase II utilisant des thérapeutiques anti-EGFR, VEGF ou ERCC1 sont en cours avec des résultats encourageants [47, 49]. Signalons qu'une de ces études avec sunitinib a été stoppée en raison d'événements hémorragiques [50]. En attendant les résultats des études de phase III pour justifier du surcoût thérapeutique, des études préliminaires ont déjà été réalisées pour tester l'association radiochimiothérapie et thérapeutiques ciblées.

L'injection de lymphocytes anti-EBV serait une voie de recherche thérapeutique pour contrôler le développement des carcinomes ORL liés au virus EBV. L'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques autologues (immunothérapie adoptive) a été étudiée dans des essais de phase I avec succès. L'évaluation d'une immunothérapie active par vaccination est également en cours [51].

### Place de la chirurgie

L'accès du rhinopharynx, en rapport étroit avec la base du crâne, rend difficile une résection carcinologique complète. À l'opposé de la plupart des stratégies thérapeutiques pour les autres cancers ORL, il n'y a actuellement pas de place pour la prise en charge initiale des cancers du cavum par chirurgie, hormis pour la réalisation des biopsies. Celle-ci se discute en rattrapage dans les récurrences localisées (*cf. infra*).

### Suivi

#### Surveillance clinique et iconographique

Les recommandations du groupe de travail EHNS-ESMO-ESTRO reposent sur une surveillance clinique et paraclinique

étroite avec IRM du cavum et du cou tous les six mois à un an les premières années et une surveillance thyroïdienne du fait de l'irradiation cervicale [52]. Un examen ORL avec nasofibroscopie est recommandé tous les trois mois pendant trois ans puis tous les six mois pendant deux ans de plus puis de façon annuelle. La surveillance dentaire doit également être régulière. La place du TEP-scanner dans la surveillance n'est pas précisée et doit être orientée par les signes cliniques, un examen de référence post-thérapeutique à trois mois étant réalisable.

#### Surveillance virologique

La surveillance virologique est toujours associée aux résultats de l'imagerie. Une étude de 2011 concluait à la faisabilité et à la bonne valeur prédictive positive des taux élevés d'ADN d'EBV sanguins pour la détection des récurrences suivies d'un TEP-scanner pour la localisation des sites de récurrence [53]. Dans une étude publiée en 2013, les taux d'ADN d'EBV ont été relevés dans le suivi sur quatre ans et demi de 389 patients traités pour cancers du cavum localisés [54]. Les taux sont devenus détectables par PCR pour 95 % des 63 patients qui ont présenté une évolution métastatique, environ 50 % des patients avec récurrence locale. L'auteur concluait que la détection des taux d'ADN d'EBV était un bon marqueur pour détecter les métastases mais que l'existence de faux positifs (pour des cas de lymphomes associés à une infection virale EBV par exemple) ou de faux négatifs rendait l'imagerie indispensable pour compléter l'interprétation. L'essai du RTOG qui évalue l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante sera stratifié sur la PCR-EBV réalisée après radio-chimiothérapie et permettra donc de valider de manière prospective ce biomarqueur prometteur.

#### Toxicités tardives des traitements

Les traitements sont réalisés dans un but curatif et il existe de nombreuses séquelles. Les toxicités tardives sont dominées par la xérostomie, le trismus, la fibrose cutanée, la toxicité auditive et à moindre degré un déficit neurocognitif. D'autres complications beaucoup plus rares peuvent être létales (rupture carotidienne notamment en situation de réirradiation) [55].

#### Possibilités thérapeutiques pour les récurrences

La plupart des récurrences surviennent dans les trois ans suivant le traitement initial [45]. Les traitements de seconde ligne reposent sur la chirurgie, la réirradiation et la chimiothérapie. Dans la stratégie thérapeutique, la sélection des patients auxquels il est possible de proposer un traitement à visée curative et ceux pour lesquels les propositions ne pourront être que palliatives est une étape cruciale. On peut retenir comme prérequis indispensables :

- l'état général du patient prétraité avec de potentielles séquelles, son âge et ses comorbidités ;
- l'efficacité des traitements précédents et le délai de récurrence ;

- le type histologique (meilleur pronostic pour les UCNT) ;
- le stade TNM et la taille tumorale.

La radiothérapie et la chimiothérapie constituent le traitement de choix pour les rechutes locorégionales des cancers du cavum. La chirurgie est cependant réservée pour les récidives ganglionnaires cervicales.

De nombreuses études ont été publiées, soit en technique classique, soit en modulation d'intensité, soit en stéréotaxie [45]. Un auteur conclut à la lecture des différentes études que la RCMI est une technique de choix pour délivrer une dose tumoricide à proximité d'organes à risque comme le tronc cérébral ou la moelle épinière dont les couvertures dosimétriques étaient déjà précédemment en limite de tolérance. Les complications post-thérapeutiques sont néanmoins très fréquentes. Sur la plus grosse étude rétrospective en RCMI rapportée (239 patients traités entre 2001 et 2008 avec 75 patients porteurs de tumeurs récidivantes classées T3 ou T4), le contrôle local atteint 86 % à cinq ans avec une survie globale de 45 % à cinq ans. Environ la moitié des patients recevaient une chimiothérapie par cisplatine de manière concomitante. Les auteurs rapportaient 47 complications. Les doses atteintes étaient en moyenne de 70 Gy (61,73-77,54 Gy) avec des marges autour du GTV de 1 à 1,5 cm [56]. La place de la chimiothérapie concomitante n'est pas définie dans le cadre des récidives et repose de manière empirique sur les schémas en vigueur dans les formes primaires.

Le traitement des formes métastatiques repose sur une chimiothérapie palliative dont les protocoles restent à définir, les molécules les plus fréquemment employées étant le cisplatine, le 5-fluoro-uracile, la gemcitabine et les taxanes [45].

### Conclusion/perspectives

De nombreuses études sur le cancer du cavum sont en cours, et la plupart en Asie, zone d'endémie. La place des chimiothérapies séquentielles n'est pas encore établie : la chimiothérapie d'induction semble avoir des avantages en termes de contrôle de la maladie à distance, ce que tenteront de prouver les essais randomisés et méta-analyses en cours. Pour l'instant, les thérapeutiques ciblées n'ont leur place que dans des essais thérapeutiques. Les récidives localisées peuvent être curables et leur détection doit être précoce pour proposer un traitement adéquat. On peut regretter qu'en Europe et au Maghreb, l'essai du GORTEC ait été précocement fermé faute d'inclusions. Il est important de souligner l'importance des études non asiatiques car il existe des différences entre les populations. ▼

**Liens d'intérêts :** Jean Bourhis déclare l'étude Gortec. Aucun des autres auteurs ne déclare de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiological implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2356-65.
2. Ho FCH, Tham IWK, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 2012; 12: 98.
3. Toro C, Rinaldo A, Silver CE, Politi M, Ferlito A. Paraneoplastic syndromes in patients with nasopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36: 513-20.
4. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of Head and Neck Tumours*. IARC press L, editor, 2005.
5. Nicholls JM, Agathangelou A, Fung K, Zeng X, Niedobitek G. The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with Epstein-Barr virus shows geographical variation reminiscent of Burkitt's lymphoma. *J Pathol* 1997; 183: 164-8.
6. Xue WQ, Qin HD, Ruan HL, Shugart YY, Jia WH. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 325-38.
7. Liao XB, Mao YP, Liu LZ, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1368-77.
8. Law A, Peters LJ, Dutu G, et al. The utility of PET/CT in staging and assessment of treatment response of nasopharyngeal cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011; 55: 199-205.
9. Ng SH, Chan SC, Yen TC, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 12-22.
10. Sze WM, Lee AWM, Yau TK, et al. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance for local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 21-7.
11. Wu Z, Su Y, Zeng RF, Gu MF, Huang SM. Prognostic value of tumor volume for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 69-76.
12. Liu WS, Wu MF, Tseng HC, et al. The role of pretreatment FDG-PET in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 561-6.
13. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 2461-70.
14. Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1229-34.
15. Ng WT, Lee MCH, Hung WM, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 420-8.
16. Chua DTT, Nicholls JM, Sham JST, Au GKH. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 11-20.
17. Chan SH, Cheung FMF, Ng WT, et al. Can the analysis of ERCC1 expression contribute to individualized therapy in nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1414-20.
18. Qian CN, Zhang CQ, Guo X, et al. Elevation of serum vascular endothelial growth factor in male patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 255-61.
19. Fendri A, Khabir A, Mnejja W, et al. PIK3CA amplification is predictive of poor prognosis in Tunisian patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 2034-9.
20. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 5-8.
21. Ma L, Guo Q, Zhang Y, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy on quality of life in patients with nasopharyngeal cancer: a cross-sectional study. *Head Neck Oncol* 2013; 5: 8.
22. Kwong DLW, Sham JST, Leung LHT, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 374-81.
23. Lin S, Pan J, Han L, Zhang X, Liao X, Lu JJ. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1071-8.

24. Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 80 : 661-8.
25. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 57-62.
26. Yoshizaki T, Ito M, Muroso S, Wakisaka N, Kondo S, Endo K. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2012 ; 39 : 137-44.
27. Chen J, Le QT, Han F, et al. Results of a phase 2 study examining the effects of omitting elective neck irradiation to nodal levels IV and Vb in patients with N(0-1) nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 85 : 929-34.
28. Lee AWM, Sze H, Ng WT. Is selective neck irradiation safe for node-negative nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 85 : 902-3.
29. Lee AWM, Ng WT, Chan YH, Sze H, Chan C, Lam TH. The battle against nasopharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 2012 ; 104 : 272-8.
30. International Nasopharynx Cancer Study Group, VUMCA I Trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 35 : 463-9.
31. Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Patterns of failure after induction chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: the Queen Mary Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 1219-28.
32. Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1350-7.
33. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 2217-23.
34. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1401-10.
35. Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 33 : 569-77.
36. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1310-7.
37. Kwong DLW, Sham JST, Au GKH, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2643-53.
38. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6730-8.
39. Chen Y, Sun Y, Liang SB, et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. *Cancer* 2013 ; 119 : 2230-8.
40. Zhang L, Zhao C, Peng PJ, et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8461-8.
41. Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71 : 1356-64.
42. Chan ATC, Leung SF, Ngan RKC, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 536-9.
43. Lee AWM, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6966-75.
44. Lin JC, Jan JS, Hsu CY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 631-7.
45. Xu T, Tang J, Gu M, Liu L, Wei W, Yang H. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: a clinical dilemma and challenge. *Curr Oncol* 2013 ; 20 : e406-419.
46. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 : CD004329.
47. Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 1287-92.
48. Lee AWM, Tung SY, Ngan RKC, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 656-66.
49. Xue C, Huang Y, Huang PY, et al. Phase II study of sorafenib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil to treat recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 1055-61.
50. Hui EP, Ma BB, King AD, et al. Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1280-7.
51. Li F, Song D, Lu Y, Zhu H, Chen Z, He X. Delayed-type hypersensitivity (DTH) immune response related with EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma treated with autologous dendritic cell vaccination after radiotherapy. *J Immunother* 2013 ; 36 : 208-14.
52. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012 ; 23 (suppl 7) : vii83-5.
53. Wang WY, Twu CW, Lin WY, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA screening followed by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting posttreatment failures of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2011 ; 117 : 4452-9.
54. Hsu CL, Chan SC, Chang KP, et al. Clinical scenario of EBV DNA follow-up in patients of treated localized nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2013 ; 49 : 620-5.
55. Lee AWM, Ng WT, Hung WM, et al. Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-patient- and treatment-related risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 73 : 1121-8.
56. Han F, Zhao C, Huang SM, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012 ; 24 : 569-76.

## Les adénopathies métastatiques d'un carcinome épidermoïde sans porte d'entrée. Quelle est l'attitude actuelle ?

### *Lymph node metastases from squamous cell carcinoma of unknown primary site. Is it time to change of paradigm?*

Marc Hamoir<sup>1</sup>, Idriss Troussier<sup>2</sup>, Jean-Pascal Machiels<sup>3</sup>, Hervé Reyckler<sup>4</sup>, Sandra Schmitz<sup>1</sup>, Juliette Thariat<sup>5</sup>, Vincent Grégoire<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Institut de recherche expérimentale et clinique, Université catholique de Louvain, Centre du cancer des cliniques universitaires St-Luc, Unité de chirurgie cervico-faciale, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique  
<marc.hamoir@uclouvain.be>

<sup>2</sup> Pôle régional cancérologie, Centre hospitalier régional universitaire, Service de radiothérapie oncologique, Poitiers, France

<sup>3</sup> Institut de recherche expérimentale et clinique, Université catholique de Louvain, Centre du cancer des cliniques universitaires St-Luc, Service d'oncologie médicale, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

<sup>4</sup> Institut de recherche clinique expérimentale, Université catholique de Louvain, Centre du cancer des cliniques universitaires St-Luc, Service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

<sup>5</sup> Institut universitaire de la face et du cou, Université Nice-Sophia Antipolis, Centre Antoine-Lacassagne, Service de radiothérapie oncologique, Nice, France

<sup>6</sup> Institut de recherche expérimentale et clinique, Université catholique de Louvain, Centre du cancer des cliniques universitaires St-Luc, Service de radiothérapie oncologique, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

Article reçu le 15 décembre 2013,  
accepté le 01 février 2014  
Tirés à part : M. Hamoir

Pour citer cet article : Hamoir M, Troussier I, Machiels JP, Reyckler H, Schmitz S, Thariat J, Grégoire V. Les adénopathies métastatiques d'un carcinome épidermoïde sans porte d'entrée. Quelle est l'attitude actuelle ? *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 455-60.

doi : 10.1684/bdc.2014.1965.

**Résumé.** Le diagnostic de métastase ganglionnaire de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée ne peut être affirmé qu'après exclusion formelle d'une tumeur primitive située au niveau des muqueuses des voies aérodigestives supérieures. Il existe essentiellement deux grandes options de traitement : soit un évidement ganglionnaire du cou suivi de radiothérapie post-opératoire ou chimio-radiothérapie, soit une radiothérapie primaire ou une chimio-radiothérapie concomitante selon le stade ganglionnaire, suivie, en cas de résidu ganglionnaire, d'un évidement cervical sélectif. À ce jour, il n'existe pas de données formelles de niveau de preuve suffisant permettant de suggérer la supériorité d'une approche par rapport à l'autre. Pour la radiothérapie, l'irradiation unilatérale ou bilatérale du cou, y compris les muqueuses des voies aérodigestives supérieures sont des options possibles. Il n'y a aucune donnée démontrant la supériorité d'une option sur l'autre. Au vu de la toxicité réduite en cas d'irradiation unilatérale et des possibilités de traitements de rattrapage en cas d'apparition d'une tumeur primaire au niveau des muqueuses aérodigestives supérieures et/ou d'une adénopathie contralatérale, cette dernière option pourrait être favorisée. Les progrès de la radiothérapie comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permettent d'envisager une réduction des toxicités

**Abstract.** The diagnosis of carcinoma of unknown primary (CUP) is made after exclusion of the presence of a mucosal primary. There are two main options for the primary treatment of CUP, either a neck node dissection followed by postoperative radiotherapy or chemo-radiotherapy, or a primary radiotherapy or chemo-radiotherapy depending on the nodal stage followed in case of residual neck disease by a selective neck dissection. There is no data to suggest the superiority of one over the other. For radiotherapy, unilateral neck or bilateral neck, including the upper aerodigestive tract mucosa are possible options. There is no definite data to demonstrate the superiority of one over the other, but owing the reduced toxicity of unilateral irradiation, and the possibility of salvage treatment in case of emergence of a mucosal primary and/or a contralateral neck node development, the former may be the preferred option. Advances in radiotherapy such as intensity modulated radiation therapy have the potential to spare organs at risk and reduce late toxicity rates. A selective irradiation approach customized on "major" criteria, such as nodal stage and level, HPV and EBV status and accessory criteria, such as histological variants, is under investigation. ▲

tardives en épargnant certains organes à risque. Une approche d'irradiation sélective orientée par des critères « majeurs » comme le stade et le niveau ganglionnaires, le statut HPV et EBV ainsi que des critères de deuxième ordre comme les variants histologiques, est en cours d'investigation. ▲

**Mots clés :** métastases ganglionnaires du cou, tumeur primaire inconnue, carcinome épidermoïde, évidement ganglionnaire du cou, chimio-radiothérapie

**Key words:** cervical lymph node metastases, unknown primary, squamous cell carcinoma, neck dissection, chemo-radiotherapy

## Introduction

Les métastases ganglionnaires cervicales de carcinome épidermoïde primaire sans porte d'entrée, c'est-à-dire avec tumeur primaire cliniquement indéterminée ou indétectable représentent environ 3 % des tumeurs cancéreuses de la tête et du cou [1]. Elles se retrouvent le plus fréquemment au niveau des ganglions jugulaires supérieurs (zone II) et jugulaires moyens (zone III). La majorité des cas sont de stade N2a et N2b et mesurent entre 3,5 à 5 cm [1]. Sur le plan histologique, les métastases de carcinome épidermoïde représentent la majorité des cas, en particulier lorsque les ganglions métastatiques sont situés dans les deux tiers supérieurs du cou, indiquant généralement que le primitif occulte trouve son origine au niveau des muqueuses des voies aérodigestives supérieures (le plus souvent dans l'oropharynx). Elles appartiennent à un groupe à risque favorable par rapport aux patients présentant des histologies moins favorables, comme les adénocarcinomes et mélanomes qui ne sont pas l'objet de cette revue.

## Mise au point diagnostique

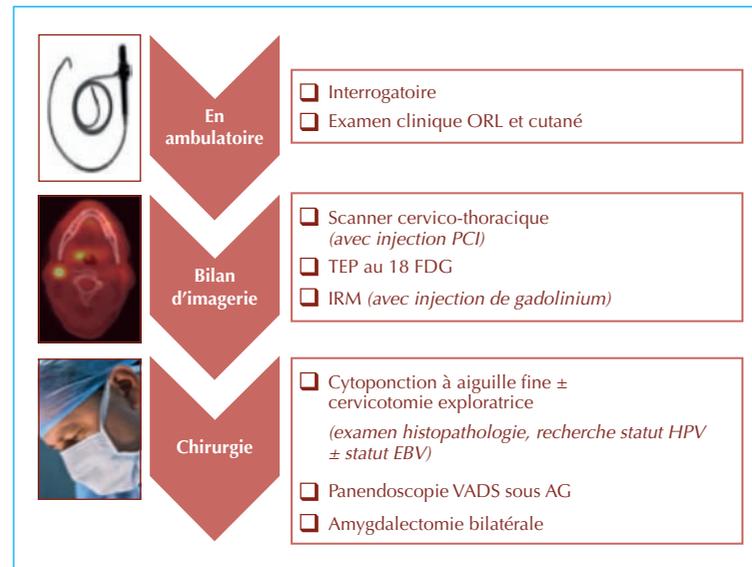
L'examen clinique complet de la région de la tête et du cou sera réalisé par un médecin spécialiste en otorhino-laryngologie et chirurgie cervicofaciale chevronné et comprendra, en outre, un examen nasofibrosopique des muqueuses des voies aérodigestives supérieures en consultation suivi par un examen endoscopique rigide sous anesthésie générale. La réalisation de ces examens permet de détecter une tumeur primaire dans plus de 50 % des patients présentant des métastases ganglionnaires au niveau du cou [2]. Idéalement, un bilan d'imagerie (un scanner cervico-thoracique avec injection produit contraste iodé et une IRM avec injection de gadolinium) devra être effectué avant l'endoscopie sous anesthésie générale car elle pourra détecter des zones suspectes au niveau des muqueuses et guider les prélèvements biopsiques. Une amygdalectomie à visée diagnostique systématique préconisée par certains et des taux allant jusqu'à 45 % de tumeur primaire occulte au niveau de l'amygdale palatine homolatérale ont été rapportés [1].

Le rôle du FDG-TEP et du FDG-TEP/CT a été largement étudié au cours des dernières années, avec des taux de détection de tumeur primaire pouvant aller jusqu'à 30 % des patients. Une étude rigoureuse a recommandé son utilisation en routine dans la prise en charge des patients [3]. D'une manière

générale, afin d'optimiser le rendement des biopsies guidées, le FDG-TEP/CT devra être effectué avant l'endoscopie. Il est primordial de considérer que cet examen est un complément à un examen clinique et nasofibrosopique complet et ne doit donc en aucun cas le remplacer. En outre, le TEP présente l'avantage supplémentaire de permettre un taux de détection de métastases à distance plus élevé que le scanner ou l'IRM [3, 4].

Afin de confirmer de manière formelle le diagnostic d'adénopathie métastatique au niveau du cou, la cytoponction-aspiration à l'aiguille fine est l'examen de choix et doit être privilégié. En cas d'examen douteux ou négatif de manière répétée, une intervention chirurgicale est recommandée. Celle-ci consistera en une cervicotomie réglée avec ablation complète de l'adénopathie et un examen histopathologique extemporané, suivie ou pas, en fonction du résultat, d'un évidement ganglionnaire systématique du cou. En aucun cas, une biopsie incisionnelle ne sera proposée car elle est source de rupture capsulaire au niveau du ganglion atteint. Si l'examen anatomopathologique révèle une métastase de carcinome peu différencié ou indifférencié, des tests cherchant à mettre en évidence une infection à EBV doivent être systématiquement réalisés afin d'exclure la présence d'un carcinome indifférencié du rhinopharynx, qui a un pronostic différent et nécessite également une stratégie de traitement spécifique. Une positivité de l'EBV sur doit faire suspecter un primitif occulte au niveau du cavum, dont on sait que le drainage lymphatique est bilatéral.

Des tests cherchant à mettre en évidence la présence d'HPV devraient également être effectués en routine, même si aucune étude n'a jusqu'à présent démontré que les carcinomes épidermoïdes HPV-positifs devraient être traités différemment que les carcinomes épidermoïdes HPV-négatifs. Les carcinomes HPV-positifs sont de meilleur pronostic, ont une meilleure réponse au traitement (chimiothérapie, radiothérapie) malgré leur présentation volontiers avancée sur le plan ganglionnaire (formes  $\geq$  N2b fréquentes) et kystique. La recherche de la surexpression de la protéine p16, révélatrice d'une infection virale par HPV et d'une forte suspicion d'un primitif occulte dans l'oropharynx, est la technique la plus adéquate à réaliser en première intention. Des techniques de biologie moléculaire plus avancées réalisées sur le ganglion et des biopsies de muqueuses réalisées au hasard ont été proposées, mais jusqu'à présent, aucune de ces études n'a profondément modifié la prise en charge clinique des patients



**Figure 1.** Stratégie diagnostique devant une adénopathie métastatique d'un carcinome épidermoïde sans porte d'entrée.

avec adénopathie métastatique de carcinome épidermoïde d'origine inconnue [5]. La *figure 1*, résume le bilan diagnostique de ces métastases cervicales sans primitif retrouvé.

La classification des adénopathies métastatiques de carcinome épidermoïde d'origine inconnue s'aligne sur la classification « N » du cou pour les cancers primitifs tête et du cou. Il convient toutefois de souligner que le site « T » doit être classé comme « T0 » et non pas comme « Tx », qui signifie une tumeur primaire, dont la classification n'a pas pu être effectuée, et non pas une tumeur primaire qui n'a pas pu être identifiée.

## Stratégies de traitement

Jusqu'il y a peu, il était recommandé que le traitement des adénopathies métastatiques de carcinome épidermoïde d'origine inconnue comprenne un évidement ganglionnaire du cou suivi d'une irradiation des sites primaires potentiels au niveau de la muqueuse des voies aérodigestives supérieures et des aires ganglionnaires cervicales et supra-claviculaires bilatérales. Ces dernières années ont vu émerger une autre stratégie de traitement consistant en une chimio-radiothérapie concomitante première suivie, en cas de résidu ganglionnaire, d'un évidement ganglionnaire sélectif du cou. En outre, le dogme affirmant que la radiothérapie doit toujours comprendre une irradiation bilatérale du cou et de la muqueuse des voies aérodigestives supérieures est mis en question.

### Chirurgie ganglionnaire première avec ou sans radiothérapie post-opératoire

En cas de tumeur primaire connue avec un envahissement ganglionnaire limité au niveau du cou (pN1), les évidements ganglionnaires couramment pratiqués qui sont

typiquement un évidement ganglionnaire sélectif ou un évidement radical modifié non suivis de radiothérapie post-opératoire en l'absence d'extension extra-capsulaire, ont montré un contrôle régional de plus de 95 % [6]. Appliquée à des patients sélectionnés présentant une adénopathie métastatique de carcinome épidermoïde d'origine inconnue, une large étude rétrospective du DAHANCA a montré que cette stratégie permettait un contrôle élevé au niveau du cou, mais au prix d'un taux significativement plus élevé d'apparition de tumeurs primaires au niveau des muqueuses non traitées, comparativement aux patients qui ont bénéficié de radiothérapie première ou post-opératoire sur les muqueuses des voies aérodigestives supérieures [7]. Dans cette série, il n'y avait toutefois aucune différence de survie spécifique entre les différents groupes de patients. En outre, il sera toujours impossible de faire la différence entre l'émergence du primaire occulte et l'apparition d'un second primaire au niveau de la sphère cervicofaciale, qui habituellement se produit avec une fréquence de 1 à 2 % par an.

### Quel type d'évidement ganglionnaire pratiquer en cas de métastase de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée ?

Le choix final sera individualisé et basé sur l'extension de l'envahissement ganglionnaire. Actuellement, il est largement reconnu que l'évidement cervical radical et l'évidement cervical radical modifié, qui tous deux comprennent une résection des aires ganglionnaires I-V, ne doivent plus être proposés systématiquement car l'ensemble des aires ganglionnaires du cou est rarement à risque de métastases et par conséquent, un évidement sélectif du cou avec morbidité réduite est suffisant chez la majorité des patients [8] :

par exemple, il n'y a aucune tumeur primitive de la région cervicofaciale se présentant avec un risque élevé simultané d'envahissement des aires ganglionnaires Ia/Ib et V. De plus, lorsque la localisation de l'adénopathie ou des adénopathies est située au niveau des aires ganglionnaires le long de la chaîne jugulaire interne (zones II, III et IV), ce qui est typique des adénopathies métastatiques de primitif inconnu, l'évidement de la zone ganglionnaire Ia n'a aucune utilité et l'évidement de la zone Ib peut souvent être évité. Dans une série récente, sur sept patients présentant un stade ganglionnaire pN1 sans rupture capsulaire et traités exclusivement par un évidement cervical sélectif, un seul a présenté une récurrence régionale [9].

On sait que chez les patients qui présentent une tumeur primaire connue traités par chirurgie première avec envahissement ganglionnaire multiple (N2b, N2c), avec un ganglion de plus de 6 cm (N3) et/ou rupture capsulaire, l'utilité de la radiothérapie post-opératoire ou la radio-chimiothérapie postopératoire n'est plus à démontrer et fait partie des standards actuels [10]. Il n'y a dès lors aucune raison de ne pas appliquer cette stratégie aux patients avec une tumeur primaire inconnue. La question du traitement prophylactique des aires ganglionnaires cervicales bilatérales et des muqueuses des voies aérodigestives supérieures reste toutefois encore sans réponse (voir infra).

### Radiothérapie et radio-chimiothérapie premières

Il existe de nombreuses données publiées, concernant des patients avec tumeur primaire en place, qui montrent qu'une radiothérapie seule unilatérale permet d'obtenir un taux élevé d'environ 90-95 % de contrôle régional chez des patients avec un envahissement ganglionnaire classé N1 [6]. Chez les patients qui présentent un envahissement ganglionnaire plus avancé (N2, N3), il a également été démontré que la radio-chimiothérapie concomitante ainsi que la radiothérapie avec modification du fractionnement de doses, suivie d'un évidement ganglionnaire sélectif du cou en cas de maladie ganglionnaire résiduelle, permettent un taux de contrôle régional comparable à celui obtenu après chirurgie première au niveau ganglionnaire suivie ou pas d'irradiation. Une technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est à privilégier. Elle permet une meilleure épargne des organes à risques avec une baisse significative des effets secondaires tardifs (xérostomie, dysfonction pharyngo-laryngée, dysphagie...) et une amélioration de la qualité de vie à long terme en post-traitement [11].

De manière parallèle, la prise en charge des patients avec métastase de carcinome épidermoïde d'origine indéterminée a progressivement changé avec l'utilisation plus fréquente de la radiothérapie ou de radio-chimiothérapie concomitante en première intention. Balaker *et al.* ont récemment revu les données rétrospectives de 18 études comprenant 1 726 patients traités, d'une part, par chirurgie première suivie de radiothérapie ou radio-chimiothérapie post-opératoire (en cas de rupture capsulaire) et, d'autre part, par radio-

chimiothérapie première [12]. La survie globale à cinq ans pour l'ensemble des patients était de 48,6 %. Quel que soit le traitement pratiqué, le stade N était un facteur pronostique indépendant majeur. À cinq ans, la survie globale était la suivante : N1 = 60,8 %, N2 cumulés = 51,1 %, N2a = 63,6 %, N2b = 42,5 %, N2c = 37,5 %, et N3 = 26,3 % ( $p < 0,001$  en analyse multivariée). En revanche, aucune différence statistiquement significative de survie globale n'a pu être montrée entre les groupes de patients en fonction du type de traitement. La survie globale à cinq ans des patients traités par chirurgie première suivie de radiothérapie ou radio-chimiothérapie était de 52,4 % tandis que la survie des patients traités par radiothérapie ou radio-chimiothérapie première était de 46,6 % ( $p =$  non significatif). Comme attendu, la présence d'extension extra-capsulaire était un important facteur pronostique indépendant. Les patients avec extension extra-capsulaire (suspectée par imagerie chez les patients non traités par chirurgie première) avaient une survie spécifique à cinq ans de 56,9 %, tandis que ceux qui ne présentaient pas de rupture capsulaire avaient une survie spécifique à cinq ans de 81,5 % ( $p = 0,01$ ) [12].

En conclusion, la survie est essentiellement dépendante du stade clinique au moment du diagnostic et de l'extension extra-capsulaire. Il n'y a pas de différence de survie statistiquement significative entre les patients traités par radiothérapie ou radio-chimiothérapie première et ceux traités par chirurgie première.

### Indications de l'évidement ganglionnaire du cou après radio (chimio)thérapie première

L'utilisation de la radiothérapie ou la radio-chimiothérapie concomitante comme premier traitement pose assez naturellement la question de la place de l'évidement ganglionnaire du cou après radiothérapie pour les patients présentant au moment du diagnostic initial des stades ganglionnaires avancés N2-N3. On sait qu'un résidu ganglionnaire peut être présent chez 30 à 60 % des patients après la fin de la radio-chimiothérapie. Pour ces patients avec reliquat ganglionnaire démontré lors de l'évaluation post-thérapeutique, quel que soit le stade ganglionnaire initial, il y a un consensus dans la littérature pour proposer un évidement ganglionnaire immédiat chaque fois que cette intervention est réalisable en raison de la faible probabilité d'obtenir un contrôle régional avec une chirurgie de rattrapage au cas où une récurrence régionale se développait [13]. Pour les patients qui présentent une réponse complète au niveau du cou après radiothérapie ou radio-chimiothérapie, il y a actuellement de multiples arguments qui peuvent être avancés pour ne plus proposer un évidement ganglionnaire systématique du cou. Actuellement, dans de nombreuses institutions, l'évidement ganglionnaire du cou n'est plus réalisé qu'en cas de haute suspicion de résidu ganglionnaire et lorsqu'il est réalisé, il consiste le plus souvent en un évidement sélectif avec morbidité réduite [14]. Au cours de ces dernières années, le bilan par imagerie est devenu beaucoup plus précis et en particulier l'évaluation du cou au niveau ganglionnaire et cette notion a énormément

contribué à un changement de paradigme. Ainsi des taux très élevés de valeur prédictive négative avec le scanner, l'IRM et, plus récemment, le FDG-TEP ont en effet été rapportés lors de l'évaluation de la réponse ganglionnaire au niveau du cou après radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante [15, 16]. Si toutes les données rapportées ci-dessus concernent des séries de patients avec une tumeur primitive connue, il n'y a toutefois aucune raison de ne pas les extrapoler à la situation des patients présentant une adénopathie métastatique de primitif inconnu.

### Volumes cibles en radiothérapie

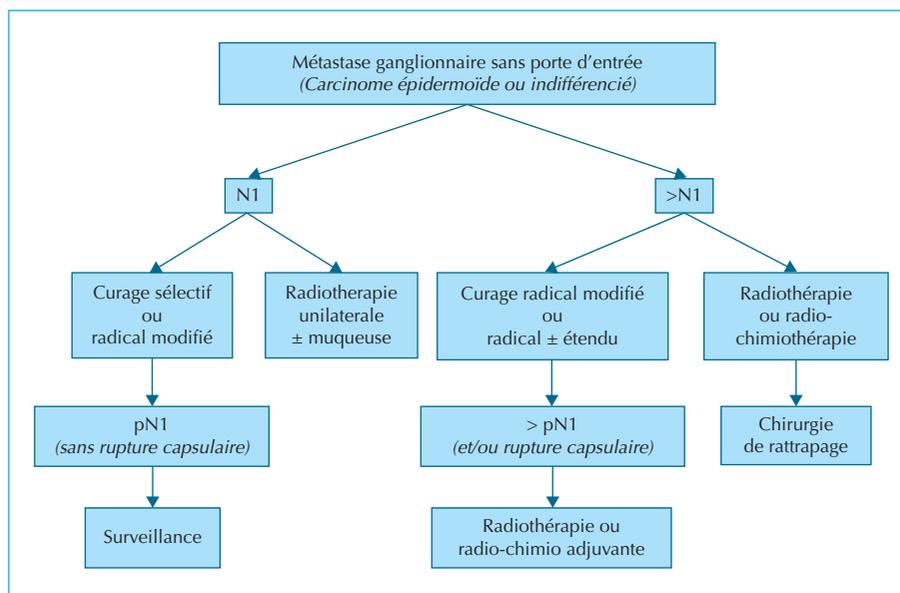
Comme déjà évoqué, le choix de volumes cibles adéquats reste controversé. Tout d'abord l'avantage théorique potentiel d'une irradiation large en contrôlant le carcinome primaire présumé doit être bien pesé, même à l'époque de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), en prenant en considération les effets sur la qualité de vie résultant d'une morbidité aiguë plus élevée et de séquelles à long terme plus importantes, comme la xérostomie. Ensuite, comme déjà mentionné, il est possible qu'un carcinome épidermoïde détecté plus tard au niveau des muqueuses des voies aérodigestives supérieures lors du suivi réalisé chez cette catégorie de patients soit en fait l'apparition d'un second cancer primaire et non pas la tumeur occulte qui se révèle. Enfin, au cas il y aurait apparition d'une tumeur primaire après radiothérapie ipsilatérale, il existe des possibilités bien admises de chirurgie conservatrice et de réirradiation, en particulier au niveau de volumes muqueux non ou faiblement irradiés lors de l'irradiation initiale. Dans la série du groupe danois DAHANCA, bien que le taux de cancer primitif muqueux apparaissant lors du suivi était plus élevé chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie large bilatérale et sur les muqueuses des voies aérodigestives supérieures, aucune différence dans la survie spécifique de la maladie n'a pu être observée [7]. En outre, lorsque l'ensemble des données de petites séries rétrospectives sont additionnées avec un nombre cumulé de près de 1 000 patients, il ne semble pas y avoir de différence dans les taux de cancers primaires ultérieurs au niveau de la sphère cervicofaciale entre les patients ayant eu une chirurgie seule, une radiothérapie unilatérale ou une radiothérapie bilatérale incluant les muqueuses du tractus aérodigestif supérieur. Certains instituts utilisent une approche sélective sur la base de critères cliniques et histologiques. L'adaptation des volumes cibles selon le stade TNM, le niveau ganglionnaire, le statut EBV et le statut HPV et l'histopathologie (dont les variants de carcinomes épidermoïdes) est à l'étude. Une radiothérapie unilatérale semble suffisante pour les TON1. Pour les stades TON2a, TON2b, TON2c et TON3, une RCMI unilatérale ou bilatérale et plus ou moins des muqueuses, peut être proposée. Certains auteurs dans une démarche d'irradiation muqueuse épargne cependant la cavité buccale et plus ou moins le larynx et l'hypopharynx, dans le but de limiter la morbidité de l'irradiation [17, 18]. Les volumes peuvent être définis selon trois niveaux de risque : un niveau à haut

risque (niveau atteint), un niveau à moyen risque (niveaux adjacents homolatéraux et/ou muqueuses), un niveau à bas risque ou épargne (niveaux médian et controlatéraux). Les volumes cervicaux et muqueux sont à adapter selon le niveau ganglionnaire atteint, le statut HPV, le statut EBV et l'histopathologie. Par exemple, un ganglion métastatique de carcinome épidermoïde p16+ en niveau IIa, fait suspecter un primitif occulte au niveau de l'oropharynx. De même, un ganglion métastatique type UCNT ou statut EBV+, en niveau V ou IIb fera suspecter un primitif occulte au niveau du rhinopharynx et un drainage lymphatique bilatéral [19].

### Conclusions

Le diagnostic de métastase ganglionnaire de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée ne peut être affirmé qu'après exclusion formelle de l'existence d'un primaire situé au niveau des muqueuses des voies aérodigestives supérieures. Il existe essentiellement deux grandes options de traitement : soit un évidement ganglionnaire du cou suivi de radiothérapie post-opératoire ou radio-chimiothérapie, soit une radiothérapie primaire ou une radio-chimiothérapie concomitante selon le stade ganglionnaire, suivie, en cas de résidu ganglionnaire, d'un évidement cervical sélectif (*figure 2*). À ce jour, il n'existe pas de données permettant de suggérer la supériorité d'une approche par rapport à l'autre. Pour la radiothérapie, l'irradiation unilatérale ou bilatérale du cou, y compris les muqueuses des voies aérodigestives supérieures sont des options possibles. Il n'y a aucune donnée pour démontrer la supériorité d'une option sur l'autre. Cependant, au vu de la toxicité réduite en cas d'irradiation unilatérale et des possibilités de traitements de rattrapage en cas d'apparition d'un primaire au niveau des muqueuses aérodigestives supérieures et/ou d'une adénopathie controlatérale, cette dernière option devrait être favorisée.

En pratique, pour les patients classés N1, nous basant sur la faible morbidité de l'évidement ganglionnaire qui doit être pratiqué, une approche chirurgicale première et ce d'autant que l'intervention ne sera pas systématiquement suivie de radiothérapie car, l'irradiation prophylactique des muqueuses des voies aérodigestives supérieures peut être omise. Pour les patients classés N2a, N2b et N3, le choix final du traitement premier sera plus individualisé mais se fera surtout en fonction de la possibilité ou non de faire un geste chirurgical initial qui soit à la fois oncologiquement complet mais aussi à morbidité réduite, ce qui est rarement le cas avec des stades ganglionnaires avancés. Considérant que tous ces patients, s'ils sont opérés, devront nécessairement avoir une radiothérapie ou radio-chimiothérapie post-opératoire sur base de l'extension ganglionnaire et sachant qu'il est parfaitement possible de réaliser une chirurgie ganglionnaire très sélective après radio-chimiothérapie première et que le taux de contrôle au niveau du cou est identique que ce soit après chirurgie suivie de radio-chimiothérapie ou après radio-chimiothérapie suivie ou non de chirurgie, notre attitude actuelle est donc de privilégier l'approche la moins morbide et par conséquent de plutôt de



**Figure 2.** Algorithme résumant les options de traitement face à une adénopathie métastatique d'un carcinome épidermoïde d'origine indéterminée.

favoriser l'option de radio-chimiothérapie concomitante suivie, en cas de résidu ganglionnaire, d'un évidement sélectif de morbidité réduite. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck* 2013; 35: 123-32.
2. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009; 119: 2348-54.
3. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based Guideline Recommendations on the Use of Positron Emission Tomography Imaging in Head and Neck Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25: e33-66.
4. Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, et al. PET-FDG improves staging and patient management in head and neck squamous-cell carcinoma patients. A multi-center prospective study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1190-5.
5. Krämer A, Gattenlöhner S, Neben K. CUP syndrome: molecular pathogenesis and biology. *Pathologe* 2009; 30: 117-24.
6. Grégoire V, Duprez T, Lengelé B, Hamoir M. Management of the neck. In: Gunderson LL, Tepper JE, eds. *Clinical Radiation Oncology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2007 (pp. 827-852).
7. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head And Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000; 55: 121-9.
8. Hamoir M, Silver CE, Schmitz S, et al. Radical neck dissection: is it still indicated? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1-4.
9. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, McGuff HS, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-

up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008; 30: 28-34.

10. Bernier J, Pfister DG, Cooper JS. Adjuvant chemo- and radiotherapy for poor prognosis head and neck squamous cell carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 353-64.

11. Chen AM, Li BQ, Farwell DG, Marsano J, Vijayakumar S, Purdy JA. Improved dosimetric and clinical outcomes with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary origin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 756-62.

12. Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? *Laryngoscope* 2012; 122: 1279-82.

13. Narayan K, Crane CH, Kleid S, et al. Planned neck dissection as an adjunct to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: for some or for all? *Head Neck* 1999; 21: 606-13.

14. Hamoir M, Ferlito A, Schmitz S, et al. The role of neck dissection in the setting of chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma with advanced neck disease. *Oral Oncol* 2012; 48: 203-10.

15. Bar-Ad V, Mishra M, Ohri N, Intenzo C. Positron emission tomography for neck evaluation following definitive treatment with chemoradiotherapy for locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Rev Recent Clin Trials* 2012; 7: 36-41.

16. Clavel S, Charron MP, Bélair M, et al. The role of computed tomography in the management of the neck after chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 567-73.

17. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1005-10.

18. Barker CA, Morris CG, Mendenhall WM. Larynx-sparing radiotherapy for squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 445-8.

19. Troussier I, Barry B, Baglin AC, et al. [Target volumes in cervical lymphadenopathies of unknown primary: Toward a selective customized approach? On behalf of REFCOR]. *Cancer Radiother* 2013; 17: 686-94.

# Critères de qualité en anatomopathologie et nouveaux outils théranostiques en cancérologie tête et cou

## Quality control in pathology and theranostics in head and neck cancers

Claire Faure<sup>1</sup>, Cécile Badoual<sup>2,3</sup>, Bertrand Fleury<sup>4</sup>, Gérard Milano<sup>5</sup>, Juliette Thariat<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Roche Diagnostics France, 2, avenue du Vercors, 38240 Meylan, France

<claire.faure@roche.com>

<sup>2</sup> Hôpital européen George-Pompidou, AP-HP, Service d'anatomo-pathologie, 20-40, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>3</sup> Inserm U970 PARCC Équipe 10, Immunothérapie et traitement antiangiogénique en pathologie cancérologique, Université Paris-Descartes, 56, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>4</sup> Centre Marie-Curie, Service de radiothérapie, 159, boulevard du Maréchal-Juin, 26000 Valence, France

<sup>5</sup> Centre Lacassagne, Département d'oncopharmacologie, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

<sup>6</sup> Centre Lacassagne, Département de radiothérapie-oncopharmacologie, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

Article reçu le 10 janvier 2014,

accepté le 26 janvier 2014

Tirés à part : C. Faure

Pour citer cet article : Faure C, Badoual C, Fleury B, Milano G, Thariat J. Critères de qualité en anatomopathologie et nouveaux outils théranostiques en cancérologie tête et cou (hors lésions thyroïdiennes et cutanées). *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 461-8.

doi : 10.1684/bdc.2014.1966.

**Résumé.** Le diagnostic anatomopathologique des tumeurs de la tête et du cou nécessite à la fois une technique la plus standardisée possible et une prise en charge personnalisée permettant un traitement optimisé du patient. La qualité de la prise en charge multidisciplinaire repose sur l'utilisation d'un langage commun. Outre les critères morphologiques, immunohistochimiques et d'hybridation *in situ*, les techniques moléculaires théranostiques connaissent des avancées majeures dans les cancers ORL, à l'instar des autres localisations anatomiques. ▲

**Abstract.** Head and neck malignant tumors diagnosis require both standardized technical and personalized management in order to optimize patient care and therapy. The quality of multidisciplinary discussion for that goal needs common vocabulary. More than morphology, immunohistochemistry and *in situ* hybridization, additional molecular theranostics approaches are in fast progress in head and neck cancers, as well as their other anatomic counterparts. ▲

**Mots clés :** cancérologie, pathologie, tête et cou, diagnostic, biomarqueurs, qualité, théranostique

**Key words:** cancerology, pathology, head and neck, diagnosis, biomarkers, quality, theranostics

## Introduction

Parmi les 12,7 millions de cancers diagnostiqués chaque année dans le monde, les cancers de la tête et du cou représentent 550 000 nouveaux cas annuels soit 3 à 5 % (hors tumeurs thyroïdiennes et cutanées non traitées dans cet article). Ils sont principalement représentés par les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (VADS) mais de nombreux types histologiques peuvent être diagnostiqués comme par exemple, des carcinomes propres aux glandes salivaires, des adénocarcinomes, des sarcomes, des lymphomes. Les principaux facteurs de risques des carcinomes épidermoïdes sont le tabac et l'alcool avec des effets toxiques synergiques. Certains virus tels que le Human Papil-

lomavirus (HPV) mais aussi l'Epstein-Barr virus (EBV) ont été reconnus comme oncogènes [1] pour certains types histologiques tels que le carcinome épidermoïde ou le carcinome peu différencié non kératinisant nasopharyngé.

Le compte-rendu (CR) anatomopathologique (AP) est un document majeur de la prise en charge des patients, en particulier dans le domaine de la cancérologie. À l'époque d'une médecine toujours plus personnalisée, il revient au pathologiste de documenter un diagnostic de façon exhaustive et pertinente, dans le but de proposer au patient un traitement optimisé. Ces critères de qualité s'appliquent naturellement en anatomie pathologique au domaine de la cancérologie de la tête et du cou, toutes histologies confondues.

## Prise en charge des prélèvements tissulaires en cancérologie tête et cou

### Recommandations des sociétés savantes

Si la prise en charge d'un patient porteur d'une tumeur maligne se doit d'être multidisciplinaire, le CR AP est un document diagnostique clé dans les discussions des meilleures options thérapeutiques. Les recommandations sur le contenu et la forme de ce CR ont été éditées par différents organismes et sont souvent accessibles en ligne :

– INCa : <http://www.e-cancer.fr/soins/la-structuration-de-loffre-de-soins/autorisation-en-cancerologie>, voir « données minimales à renseigner pour une tumeur primitive » ;

– oto-rhino-laryngologie (ORL) France : <http://www.orlfrance.org/article.php?id=42>, voir « bilan pré-thérapeutique des cancers des VADS 2013 »,

– pour certaines localisations, des comptes-rendus fiches standardisées (CRFS) ont été édités et régulièrement mis à jour, par la Société française de pathologie, voir <http://www.sfpathol.org/>.

Le CR comporte des informations administratives (à valeur médico-légale) : en tête du CR doivent figurer les éléments d'identification du patient (nom, prénom, date de naissance, NIP, numéro de dossier du service d'AP), le nom et les coordonnées du prescripteur et d'autres correspondants éventuels, les coordonnées de la structure d'AP, les dates de prélèvement (et idéalement l'heure), de son enregistrement en AP et de l'édition du CR. Le nom de l'anatomopathologiste (ACP) en charge du diagnostic et du CR, doit figurer au minimum adossé à sa signature manuscrite ou électronique en fin de document. Le CR comporte également des informations cliniques, basées sur la description du clinicien, et une partie diagnostique avec description macroscopique et microscopique, ainsi qu'une conclusion.

### Missions du clinicien

Le type précis du (des) prélèvement(s) (biopsie, biopsie exérèse, pièce opératoire, recoupes...), sa (leur) localisation sont un préalable incontournable dans la qualité du dialogue à instaurer entre pathologiste et clinicien.

On précisera s'ils ont été réceptionnés à l'état frais ou fixés (préciser dans ce cas le type de fixateur). Idéalement les délais d'acheminement ou délai entre prélèvement et fixation ou congélation devraient être précisés car certaines analyses, comme l'état de phosphorylation protéique mais également la qualité de préservation de certains acides nucléiques, sont sensibles à ces conditions « expérimentales ». Les prélèvements, hors biopsies, doivent être orientés et leur description précisée dans la demande d'examen.

Les renseignements cliniques doivent être détaillés. Ils ont une importance majeure dans la prise en charge des échantillons : terrain et contexte incluant notamment les expositions éventuelles à des carcinogènes (tabac, alcool, irradiation, poussière de bois...), antécédents néoplasiques, mode de révélation/examen clinique (tumeur visible cliniquement et

symptomatologie associée à la tumeur elle-même ou à son extension), une description des examens endoscopiques et d'imagerie, et, si possible, un CR opératoire. L'ensemble de ces informations doit être reporté par le pathologiste en préambule du CR AP. L'absence de tout renseignement clinique peut être fortement préjudiciable dans la prise en charge des prélèvements adressés en anatomopathologie (retard et difficulté diagnostique, absence de localisation de la lésion dans la pièce opératoire...).

### Missions du pathologiste : vers une harmonisation des comptes-rendus anatomopathologiques

La prise en charge de la pièce opératoire est dépendante de l'état de conservation du prélèvement, de sa taille et de la pathologie suspectée (carcinome *versus* lymphome et sarcome).

### Examen extemporané

Un examen extemporané peropératoire peut être demandé afin de guider la stratégie chirurgicale. Les objectifs sont variés : orienter le diagnostic initial vers une lésion tumorale ou non, bénigne ou maligne, optimiser la résection d'une tumeur par une analyse des berges d'exérèse sur coupes congelées. L'appréciation de l'indication ou non d'une analyse extemporanée relève de la décision du clinicien. L'acceptation et la réalisation d'une analyse extemporanée, et donc éventuellement sa contre-indication, que ce soit pour des raisons techniques de faisabilité (taille du prélèvement par exemple) ou du fait de la question posée par le clinicien, relèvent de la décision du pathologiste, après concertation, si nécessaire avec le clinicien. Par exemple, il ne relève pas de l'examen extemporané de grader une lésion intra-épithéliale, une tumeur maligne des glandes salivaires ou de typer un lymphome.

Les résultats communiqués lors de l'examen extemporané ainsi que la réponse définitive quant à ce matériel analysé extemporanément après son inclusion en paraffine, seront précisément reportés dans le CR.

### Conditionnement du prélèvement

La réalisation éventuelle d'une cryo-préservation sur pièce fraîche est possible et est soumise à des recommandations particulières (voir plus loin). La fixation se fait le plus souvent dans du formol tamponné 4 % (recommandation).

Un repérage des sections chirurgicales à l'aide d'encre de Chine est souvent indispensable en préalable à leur analyse histologique minutieuse. Ce repérage permet par ailleurs à l'ACP de mesurer les marges de résection (voir plus loin). Il convient toutefois de garder à l'esprit qu'après fixation et inclusion en paraffine, la rétraction tissulaire évaluée entre 25 et 50 % selon les auteurs [2-4] n'est la plupart du temps pas prise en compte.

La description macroscopique doit être la plus exhaustive possible et comporte impérativement : taille(s) du(des)

prélèvement(s), taille de la tumeur (dans ses trois dimensions) en précisant, le cas échéant, l'épaisseur tumorale notamment dans la langue, l'extension tumorale aux structures de voisinage et les rapports avec les sections (pièces opératoires), la délimitation et, la présentation tumorales (leucoplasique, ulcérée, bourgeonnante, polypoïde...).

### Analyse microscopique

#### Données morphologiques de la tumeur

La description histologique relate les constatations microscopiques permettant de poser le diagnostic de tumeur, de malignité et le type histologique précis selon les classifications internationales actualisées [5], garantes d'une terminologie commune à tous, levant ainsi toute ambiguïté diagnostique et pronostique.

La description histologique consigne les éléments pronostiques propres à chaque type de lésion :

- elle affine les données macroscopiques permettant de définir le stade TNM de la lésion selon la classification internationale de l'UICC [6]. Il confirme le caractère infiltrant d'un carcinome malpighien dans les VADS, la présence d'extension à des structures adjacentes, ou extra-glandulaire dans les glandes salivaires... ;
- le grade de la tumeur est documenté selon les critères propres à chaque type histologique : différenciation, nécrose, architecture, engainements péri-nerveux et/ou emboles vasculaires et lymphatiques, index mitotique... Concernant le carcinome épidermoïde des VADS, en dépit de l'absence de recommandation éditée, le degré de différenciation majoritaire est le plus souvent reporté, une hétérogénéité et en particulier la présence d'un contingent peu différencié sont explicitement mentionnés ;
- des données additionnelles et non obligatoires, qui pourraient avoir une implication pronostique, peuvent être colligées telles que les caractéristiques du front de progression de la tumeur (mode d'infiltration par *pushing* ou en nids irréguliers/cellules isolées), une description exhaustive de la stroma-réaction et en particulier de l'infiltrat inflammatoire d'accompagnement (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes ?). Plusieurs études ont montré le rôle de certains lymphocytes et en particuliers les lymphocytes régulateurs dans l'évolution de la prolifération tumorale, mais aucun marquage n'est fait en routine – avis d'expert [7, 8] ;
- est mentionnée la présence de lésions dysplasiques associées (classification UICC), ainsi que d'engainements péri-nerveux et/ou emboles vasculaires. Pour ces derniers, aucune recommandation n'a été publiée à ce jour concernant leur quantification. Cependant, une évaluation semi-quantitative (aucun, rares, quelques, nombreux) peut permettre au clinicien d'apprécier de ce point de vue, l'agressivité tumorale – avis d'expert.

#### Les sections chirurgicales et les marges de résection

Le statut des sections chirurgicales fait l'objet d'une étude détaillée, précisant leur rapport avec la tumeur : sections (ou berges) envahies (préciser la topographie exacte des sec-

tions non saines), sièges de lésions préneoplasiques, ou saines avec, dans ce cas, la marge de résection minimale, c'est-à-dire la distance la plus petite entre la tumeur et les sections chirurgicales.

Il doit être précisé si des recoupes (épaisseur de tissu prélevé de façon centripète, *additional margins* en anglais) ont été réalisées : en extemporané ou de lecture différée, systématiques ou guidées par un doute opératoire.

Il n'existe pas à notre connaissance de glossaire consensuel international de ces définitions anatomopathologiques (qualité des résections, sections, berges, recoupes...), qui sont pourtant la base de décision pour des traitements post-opératoires [9]. Les définitions qui suivent sont donc plutôt issues d'une réflexion sur la pratique que de recommandations validées. Il conviendrait de distinguer, d'une part, la marge, qui est la distance séparant la bordure tumorale de la tranche de section chirurgicale, et la tranche elle-même, sur le prélèvement opératoire. À cette pièce opératoire, il peut être ajouté des recoupes, dont la terminologie anglophone (*surgical margin*) reste peu usitée, et qui correspondent à une résection complémentaire en regard d'une des sections. Les berges opératoires peuvent correspondre indifféremment aux tranches de section sur la pièce opératoire contenant la tumeur ou aux recoupes. Il est utile de toujours préciser la situation de la berge opératoire examinée. Des recoupes négatives impliquent théoriquement des sections saines et des marges de résection (distance entre tumeur et section) supérieures à 5 mm [10] par extrapolation des marges requises pour être considérées comme saines. Lorsque les sections sont envahies en extemporané, une recoupe de sécurité est généralement réalisée dans la zone concernée et une éventuelle recoupe additionnelle analysée extemporanément. Si l'épaisseur de la recoupe est supérieure à 5 mm, une orientation de la recoupe est nécessaire pour distinguer le versant tumoral du non tumoral. La valeur péjorative d'une recoupe immédiate pour obtention d'une résection complète (R0) semble moindre que celle d'une re-résection lors d'une deuxième intervention pour résection initialement incomplète, mais ces données sont encore peu rapportées dans les publications. Des recoupes envahies mais sans re-résection possible en raison d'une barrière anatomique en regard du tissu prélevé, *a fortiori* s'il s'agit d'une recoupe positive liée à une extension cutanée, doivent être spécifiquement mentionnées car une telle recoupe formellement positive n'aura pas la même valeur péjorative, pouvant être considérée comme équivalente à une recoupe négative en termes de risque d'échec local. Une berge positive impose aussi une réflexion sur le tissu dans lequel il persiste du matériel tumoral : s'agit-il d'os ? Cartilage ? Muqueuse ? Muscle ? L'impact d'un traitement adjuvant n'est potentiellement pas le même selon le tissu concerné.

Une autre définition importante est celle de la résection microscopiquement incomplète (R1) qui guide le choix du traitement adjuvant [11] : elle correspond à une section en zone tumorale invasive visible seulement histologiquement. Cette définition n'inclut donc théoriquement pas les cas où les sections seraient en zone de carcinome *in situ* et/ou dysplasie

de haut grade. La présence de telles lésions doit cependant être indiquée sur le CR et une reprise, idéalement recommandée, est laissée à l'appréciation du chirurgien. Leur présence peut être indicative d'une carcinogenèse en champ et le bénéfice d'une reprise n'est donc pas formellement prouvé.

Il est indispensable de signaler la présence d'engainements péri-nerveux et/ou d'embolies sur les sections chirurgicales car ces facteurs de mauvais pronostic influencent la stratégie thérapeutique et la surveillance. Quelques équipes proposent de classer en R1 la présence de ces éléments [12, 13], mais ces données sont encore controversées. Une reprise chirurgicale peut s'avérer de peu d'intérêt dans ce cas en raison d'incertitudes majeures sur les directions des recoupes en peropératoire et surtout des extensions à distance.

#### **Analyse du curage ganglionnaire lymphatique**

Le nombre de ganglions envahis, avec ou sans effraction capsulaire ganglionnaire, sur le nombre total de ganglions prélevés, doit être décrit de façon latéralisée et détaillée en fonction des territoires anatomiques. Ce ratio a une valeur pronostique dans quelques études [14].

#### **Techniques complémentaires**

Des techniques complémentaires (colorations spéciales, immunohistochimie et/ou hybridation *in situ*) peuvent être réalisées à visée diagnostique ou pronostique. Elles doivent être décrites et interprétées :

- marqueurs utilisés en immunohistochimie pour le diagnostic ;
- index de prolifération (glandes salivaires, certaines tumeurs sinusiennes...);

Dans certaines localisations, il conviendra d'identifier la présence de virus oncogènes :

- en cas de carcinome indifférencié du nasopharynx ou du plus rare lymphome sino-nasal extra-ganglionnaire de type NK par exemple, la recherche de la présence du génome de l'EBV peut se faire aisément par immunohistochimie ou hybridation *in situ*, mais également par PCR ;
- dans l'oropharynx en particulier, les sous-types oncogéniques du virus HPV, essentiellement HPV16 et HPV18, sont parfois les seuls facteurs environnementaux identifiés.

Selon les études, 50 à 70 % des carcinomes épidermoïdes seraient HPV-induits, leur incidence est en pleine croissance, en particulier aux États-Unis et dans les pays scandinaves. Les tumeurs HPV-induites étant reconnues comme de meilleur pronostic et associées à une meilleure radiosensibilité, la recherche de la présence d'une infection à HPV doit être démontrée. L'hybridation *in situ* à l'aide de cocktails de sondes contenant les HPV oncogènes les plus fréquemment impliqués permet de prouver la présence du virus dans les cellules tumorales. Cependant, l'interprétation et la réalisation de ce test sont parfois difficiles. L'immunohistochimie peut être une technique alternative. L'utilisation de l'anticorps anti-p16 est de plus en plus fréquente permettant un screening des patients. La protéine codée par le gène de susceptibilité au rétinoblastome (Rb) fonctionne comme un régulateur négatif

du cycle cellulaire en empêchant la progression des cellules en phase G1 et le passage du point de restriction. Elle se lie au facteur de transcription E2F et provoque son inhibition, empêchant ainsi l'expression de la cycline E et une série de gènes indispensables à la phase S. L'oncoprotéine virale E7, produite par les virus oncogènes HPV, présente une forte affinité pour la protéine du rétinoblastome (pRb) et se lie particulièrement à la forme hypophosphorylée, c'est-à-dire active de celle-ci. La dissociation du complexe Rb-E2F libère E2F sous sa forme active, ce qui permet le déblocage du cycle cellulaire. D'autre part, pRb lorsqu'elle est inactivée, n'empêche plus la transcription de p16, ce qui entraîne, dans les carcinomes des VADS HPV+ une surexpression de cette protéine [15]. Mais il faut considérer le marquage de p16 comme révélateur d'un dysfonctionnement du cycle cellulaire plus qu'un marqueur de la présence d'HPV. Dans environ 10-15 % des tumeurs surexprimant p16, le génome HPV n'est cependant pas retrouvé dans les cellules tumorales.

Le marquage immunohistochimique avec l'anticorps anti-p16, marqueur indirect, comme nous l'avons vu d'une infection par HPV, est particulièrement intéressant dans la prise en charge des carcinomes oropharyngés. L'expression immunohistochimique de la protéine p16 est associée à un bon pronostic dans les carcinomes oropharyngés et à une meilleure sensibilité aux traitements [16]. Même si de rares études rapportent le contraire, l'expression de p16 apparaît comme un facteur prédictif de bon pronostic, dans les études multivariées mais aussi univariées. Pour le sous-typage de l'HPV impliqué dans la cancérogenèse, les pathologistes peuvent effectuer des copeaux de tumeurs qui seront confiés aux virologues pour sa réalisation.

#### **Place de la cytologie dans le diagnostic des tumeurs malignes de la tête et du cou**

En raison de la fréquence de faux négatifs et de faux positifs, la suspicion de tumeur maligne sur un échantillon cytologique seul n'autorise pas la mise en route d'un traitement « agressif » tel que chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie. Le diagnostic de tumeur maligne ORL nécessite une documentation étayée par une étude histologique selon la Société française d'ORL. Cependant, si le cytologiste est confirmé et spécialisé en ORL, l'orientation diagnostique proposée peut être indispensable dans la prise en charge des lésions, en particulier pour des tumeurs difficilement biopsiables et/ou inextirpables.

#### **Cas particulier des tumeurs malignes rares**

Les tumeurs malignes rares de la sphère ORL font depuis 2008 l'objet d'un recensement au Réseau d'expertise français des tumeurs ORL rares (REFCOR : <http://www.orlfrance.org/article.php?id=34>). Ce réseau a pour mission de colliger des données cliniques et épidémiologiques, d'éditer des recommandations et de favoriser la recherche génomique et protéomique de ces tumeurs. Grâce à son réseau d'experts anatomopathologistes (REFCOR-Path), d'une part, et à des réunions multidisciplinaires nationales

d'experts, d'autre part, ce réseau permet d'optimiser l'identification et le typage précis de ces lésions, et d'établir les stratégies thérapeutiques.

Sont concernées toutes les tumeurs malignes primitives des glandes salivaires, de l'oreille (carcinomes cutanés exclus), des sinus et des fosses nasales, des VADS (sauf carcinome épidermoïde commun) et d'origine dentaire.

Toute tumeur ORL rare doit donc faire l'objet d'une déclaration à l'un des 27 centres régionaux.

### Les tumorothèques

Les banques de tumeurs congelées (ou cryopréservées) ont été initialement créées afin de disposer d'un matériel de recherche, aujourd'hui incontournable dans le domaine de la cancérologie. Mais depuis la loi de Bioéthique de 2004, le code de santé publique encadre par des textes législatifs et règlementaires très stricts non seulement l'utilisation de ce matériel mais également sa simple conservation.

Quel que soit le contexte ou l'objectif, tout praticien peut décider de la cryoconservation de tissu tumoral, sous réserve de suivre strictement les recommandations éditées par la HAS ([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/cryopreservation\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/cryopreservation_-_recommandations.pdf)), notamment d'avoir informé le patient et obtenu son consentement, d'être en mesure de stocker ou faire stocker le prélèvement dans un organisme dûment déclaré aux autorités sanitaires selon la Société française d'ORL.

### Théranostique : biomarqueurs et recherche de cibles thérapeutiques

À l'instar de ce qui se pratique déjà pour la prise en charge des lésions tumorales dans d'autres organes, l'accélération de la connaissance des voies de la carcinogenèse en cancérologie tête et cou permet d'envisager dans un avenir proche un diagnostic moléculaire toujours plus affiné dans l'optique d'un traitement toujours plus personnalisé. Certaines sont parfois déjà pratiquées mais ne rentrent pas encore dans les standards du diagnostic de routine et ne bénéficient d'aucune prise en charge financière spécifique hors protocole de recherche. Citons cependant : dans le carcinome muco-épidermoïde des glandes salivaires, la translocation (11;19)(q21;p13) aboutissant à un transcript de fusion MECT1-MAML2, associée à un pronostic favorable, l'altération de l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) dans environ deux tiers des cas... Ce type d'analyses est réalisé soit par des anatomopathologistes soit par d'autres spécialités (cytogénéticiens) selon l'organisation des compétences locales.

### Recherche et analyse de biomarqueurs

Une standardisation de l'utilisation et de l'analyse des biomarqueurs permettrait une meilleure comparabilité entre les résultats de plusieurs études multicentriques et pourrait théoriquement faire tendre vers une harmonisation et une amélioration de la qualité des pratiques. Une standardisation

est de plus en plus fréquemment requise lors de la publication de résultats d'essais thérapeutiques.

Les critères REMARK (*encadré*) sont des critères de qualité pour l'utilisation de biomarqueurs pronostiques et/ou prédictifs [17, 18].

### Théranostique et nouveaux outils diagnostiques utilisés en thérapeutique

#### Généralités : le tandem biomarqueur-thérapie ciblée

Dans un nombre toujours plus grand de cancers, l'examen anatomopathologique classique ne suffit plus à guider seul le traitement. Un pan de la recherche translationnelle, la génomique, est désormais utilisé dans plusieurs essais thérapeutiques pour guider le choix rationnel d'une thérapie ciblée, en fonction d'une voie ou d'un biomarqueur dont les perturbations, chez un patient donné, participent à l'oncogenèse. Cette utilisation de la génomique est de plus en plus systématisée avec l'amélioration des performances et la diminution du coût des tests. La plupart des cancers comportent plusieurs mutations ou altérations de gènes oncogènes ou suppresseurs de tumeurs impliqués dans la genèse et la maintenance du cancer. Cette démarche se réfère aux concepts de résolution moléculaire fine, de rationalisation mécanistique (anomalie moléculaire impliquée dans l'oncogenèse ou son entretien, *via* des voies de signalisation par exemple) et de justification thérapeutique (justification du choix d'un traitement parmi les molécules émergentes, en fonction de la présence objectivée d'une cible). Ces concepts accompagnent le développement des techniques de génomique et l'intégration de la démarche clinique [19]. Il s'agit de progrès majeurs même si certains défis de la génomique doivent être encore relevés : quantité et qualité des matériaux archivés, utilisation peu coûteuse et rapide à large échelle, technique et analyse applicables à la routine la moins invasive possible, distinction entre altérations somatiques et germinales, entre gènes dits driver et collatéraux, prise en compte d'altérations récurrentes mais aussi rares si fonctionnellement importantes, de l'hétérogénéité intra-tumorale et variable dans le temps car soumise à une pression de sélection favorisée par les thérapeutiques successives, élimination d'altérations artefactuelles et définition des limites de l'éthique en génétique.

#### Application à la cancérologie ORL

En ORL à ce jour, il n'y a pas de biomarqueur ou anomalie génomique qui puisse être ciblée avec un bénéfice clinique démontré en phase II ou III. La prescription de traitements systémiques reste actuellement guidée par des critères histopronostiques et cliniques. De multiples études translationnelles sur l'EGFR ont été réalisées en raison de l'efficacité de son ciblage en contexte concomitant et métabolique en ORL mais ni le niveau d'expression de l'EGFR ni l'amplification du gène ne sont des éléments suffisants pour prédire une réponse à des anti-EGFR.

### **Introduction**

1. Décrire le marqueur, les objectifs de l'étude, et les hypothèses *a priori*.

### **Patients**

2. Décrire les caractéristiques (stade et comorbidités) des patients, la population choisie et les critères d'inclusion et d'exclusion.

3. Décrire les traitements reçus et les modalités de choix et d'attribution (randomisation ou selon les règles de la médecine basée sur les preuves).

Caractéristiques des spécimens.

4. Décrire le type de tissu biologique utilisé (y compris pour les échantillons contrôles) et méthodes de conservation et stockage.

### **Méthodologie de l'essai**

5. Spécifier la méthode utilisée et fournir un protocole détaillé (ou une référence bibliographique), comprenant les réactifs spécifiques ou kits utilisés, procédures de contrôle de qualité, évaluation de la reproductibilité, méthodes de quantification et méthode de classification/cotation et rendu des résultats de protocoles. Spécifier si les essais ont été réalisés en insu au regard de l'objectif principal de l'essai et si oui par quelle méthode (en précisant si en simple ou double insu).

### **Design de l'étude**

6. Spécifier les critères de sélection utilisés, que l'essai soit prospectif ou rétrospectif et la stratification ou l'appariement (par exemple par stade et âge), le cas échéant. Spécifier la période d'inclusion, la date de fin de la période de suivi et le suivi médian.

7. Définir précisément tous les critères cliniques utilisés.

8. Lister toutes les variables initialement examinées et utilisées.

9. Donner le rationnel de calcul de la taille de l'échantillon ; quel était l'effet quantitativement attendu, avec quelle puissance et quel risque de première espèce.

### **Méthodes statistiques**

10. Spécifier toutes les méthodes statistiques, incluant les détails sur chaque sélection de variable et toute méthode de construction des modèles, selon quelles hypothèses, et comment les données manquantes ont été gérées.

11. Clarifier comment les valeurs des biomarqueurs ont été prises en compte pour les analyses ; si pertinent, décrire les méthodes utilisées pour la détermination de seuils.

### **Données**

12. Décrire le flux des patients tout au long de l'étude, incluant le nombre de patients à chaque étape de l'analyse (un diagramme est souvent utile) et les raisons d'inéligibilité. La survie globale et par sous-groupe avec le nombre de patients et d'événements doivent être consignés.

13. Rapporter les distributions des données démographiques (au moins sexe et âge), les variables pronostiques standards (liées à la maladie), et les marqueurs tumoraux, dont nombres et valeurs manquantes.

### **Analyse et présentation**

14. Montrer la relation entre les marqueurs et les variables pronostiques standards.

15. Présenter les analyses univariées montrant la relation entre marqueurs et devenir, avec l'impact estimé (en *hazard ratio* et probabilité de survie). Fournir les mêmes analyses pour les autres variables examinées. Pour l'effet du marqueur tumoral sur un critère de survie dans le temps, un graphique selon Kaplan-Meier est recommandé.

16. Pour les principales analyses multivariées, consigner l'effet du marqueur tumoral sur un critère de survie (*hazard ratio*) avec les intervalles de confiance pour le marqueur ou au minimum pour le modèle final.

17. Consigner l'effet du marqueur tumoral sur un critère de survie avec les intervalles de confiance dans une analyse où le marqueur et les variables pronostiques classiques sont aussi incluses indépendamment de leur valeur statistique.

18. Donner les résultats d'éventuelles autres analyses, vérifiant les hypothèses, les analyses de sensibilité et les résultats de la validation interne.

19. Interpréter les résultats dans le contexte des hypothèses initiales et autres études pertinentes pour la problématique ; en incluant une discussion sur les limitations de l'étude.

20. Discuter les implications d'une recherche future et les implications cliniques.

En ORL, deux situations semblent pouvoir être identifiées : celle des cancers épidermoïdes communs (carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, la cavité buccale, l'hypopharynx et le larynx) et celle des cancers ORL rares sino-nasaux et des

glandes salivaires. La mise en évidence de gènes impliqués dans la cancérogenèse et l'entretien des processus oncogéniques des cancers ORL « communs » est de découverte récente. Une étude de l'exome de cancers ORL a montré,

dans une population comportant 80 % de patients tabagiques, des mutations fréquentes des gènes *TP53*, *CDKN2A*, *HRAS*, *PTEN* et *PIK3CA* et des altérations de *NOTCH1* dans 11 à 14 % des cas. L'identification de ces altérations génétiques est maintenant réalisable en routine. Ces cibles potentiellement actionnables comme celles de la voie PI3K/Akt/mTOR [20, 21] n'ont pas encore d'implication thérapeutique d'un niveau de preuve suffisant. En revanche, les altérations de *NOTCH* sont de ciblage délicat (*NOTCH* étant suppresseur de tumeur en ORL et inhibiteurs de *NOTCH* actuels inducteurs de cancers cutanés). Les cancers ORL liés à des HPV oncogéniques ont un comportement et un équipement génomique différents des cancers ORL liés au tabac : ils sont de meilleur pronostic, répondant mieux à la radiothérapie et aux traitements systémiques, ils ne sont pas mutés pour *TP53*, bien que celui-ci puisse être inactivé par les protéines virales, moins souvent mutés dans la voie *NOTCH* et plus souvent dans la voie *PI3K* [22]. Pour probablement peu de temps encore, l'examen histopathologique étayé d'une étude immunohistochimie diagnostique et en hybridation, comme marqueur indirect et imparfait d'une infection HPV, reste donc la référence guidant le traitement. Des données récentes suggèrent des profils spécifiques en fonction du site tumoral et des carcinogènes [23].

Ces marqueurs (notamment ceux de la voie *PI3K*) sont choisis comme cibles pour des traitements dans le cours d'essais thérapeutiques. D'autres outils, évoqués ci-dessous, font l'objet de recherches mais ne sont pas, actuellement, utilisés en routine ni pour guider la thérapeutique en ORL.

## Autres outils

### Les micro-ARN

Les micro-ARN (miRNA dans la littérature anglophone) sont de petits ARN simple brin non codants d'une longueur d'environ 19-25 nucléotides. Ils sont capables d'altérer l'expression d'ARN messagers. Les micro-ARN sont des oncogènes ou des suppresseurs de tumeur selon le contexte cellulaire et épigénétique. En ORL, les profils d'expression des miRNA sont modifiés lors de la carcinogenèse, et ce, de façon plus marquée dans les cancers ORL liés à l'HPV, avec des similitudes avec les cancers du col utérin [24]. Ces miRNA sont recherchés sur tissu tumoral, le sang circulant [25] ou la salive.

### Les « biopsies » liquides

Parmi les approches d'études non invasives d'évolution du profil génomique des cellules tumorales, les cellules tumorales circulantes (CTC) permettent de mesurer la maladie minimale résiduelle sous forme de cellules métastatiques disséminées ou micro-métastases circulant dans le sang. Ces CTC non détectables en imagerie même à très haute résolution ont une forte valeur prédictive pour prédire une rechute [26, 27].

Les premières données en ORL ont été publiées en 2002 par une approche immunocytochimique par anticorps dirigés contre des antigènes tumoraux avec un système

d'enrichissement par anticorps détectant des cellules épithéliales permettant de détecter les quelques cellules tumorales circulantes [28]. Des cellules circulantes tumorales étaient détectées dans la moitié des cas en situation de primo-diagnostic. Leur présence a été associée à un mauvais pronostic en ORL [29]. La rareté des CTC dans le sang nécessite un enrichissement de l'échantillon filtré soit par des techniques de présélection/isolement des cellules épithéliales circulantes (triées par marqueurs épithéliaux de surface) dont font partie les cellules tumorales ou par des tris physiques (taille, plasticité cellulaire différentielles des éléments cellulaires du sang *versus* CTC). Ces techniques nécessitent des quantités de sang de plus en plus faibles de moins de 1 mL (7,5 mL pour certaines techniques). Mais les limitations de cette technique sont de plusieurs ordres. L'acquisition par les cellules d'un phénotype mésenchymateux ou souche (avec perte de marqueurs épithéliaux) peut induire des faux négatifs. Les CTC pouvant être en dormance/non vivaces, leur potentiel de réensemencement en des niches métastatiques (ou dans le site primitif) et le bénéfice d'un traitement basé sur la détection de CTC restent à démontrer. L'hétérogénéité tumorale tissulaire est retrouvée au sein des CTC, complexifiant l'interprétation de leur valeur pronostique ou prédictive. Ces CTC sont utilisables pour réaliser des analyses immunocytochimiques ou, sur leur ADN, des analyses génomiques, épigénétiques, etc. Une corrélation semble exister entre taux de CTC et ADN circulant. L'ADN circulant [30] est issu soit des cellules tumorales circulantes nécrotiques ou apoptotiques passées dans la circulation (depuis le primitif ou des métastases) soit de l'ADN libre sous forme de nucléosomes. Dans des cancers ORL, une perte d'hétérozygotie dans l'ADN sérique a permis d'identifier les patients à risque de métastases [31].

## Conclusion

Au total, le CR AP est un document majeur en cancérologie, il doit outre les mentions médico-légales requises, apporter tous les éléments diagnostiques et pronostiques, issus des constatations morphologiques et des techniques complémentaires qu'elles soient histochimiques, immunohistochimiques, d'hybridation *in situ* ou encore moléculaires. La qualité de ce document repose en grande partie sur celle du dialogue entre cliniciens et pathologistes, où l'usage d'un langage commun ouvre la voie d'une concertation optimale à la recherche d'un traitement toujours plus personnalisé.

L'évolution des outils diagnostiques en cancérologie tête et cou est rapide et permet d'envisager dans un délai de plus en plus court, des algorithmes de traitement personnalisés des patients atteints de cancers ORL, même si, à l'heure actuelle ils ne sont utilisés qu'en recherche. Outre le rôle fondamental des pathologistes dans la documentation des tumorothèques, le développement de techniques nouvelles et la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs amènent le pathologiste à affiner ses compétences et/ou à collaborer de façon de plus en plus étroite avec les généticiens et les biologistes moléculaires. ▼

**Liens d'intérêts :** Claire Faure est salariée de Roche Diagnostics. Elle déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec cet article. Cécile Badoual déclare des présentations de conférence pour Merck Serono. Les autres auteurs n'ont pas de lien d'intérêt.

## Références

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 ; 61 : 69-90.
2. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radio-logy* 2004 ; 233 : 93-100.
3. Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, Robinson RA, Hoffman HT. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head Neck* 1997 ; 19 : 281-6.
4. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *J Surg Oncol* 2005 ; 91 : 131-3.
5. Gologan O, Barnes EL, Hunt JL. Potential diagnostic use of p16INK4A, a new marker that correlates with dysplasia in oral squamoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 792-6.
6. Abad-Corpa E, Cabrero-García J, Delgado-Hito P, Carrillo-Alcaraz A, Meseguer-Liza C, Martínez-Corbalán JT. Effectiveness of participatory-action-research to put in practice evidence at a nursing onco-hematology unit. *Rev Lat Am Enfermagem* 2012 ; 20 : 59-67.
7. Badoual C, Hans S, Merillon N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013 ; 73 : 128-38.
8. Badoual C, Hans S, Rodriguez J, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. *Clin Cancer* 2006 ; 12 : 465-72.
9. Chenal C, Julienne V, Fleury F, Desprez P. [Radiotherapy and curietherapy of squamous cell carcinoma of the posterior pharyngeal wall (excluding the nasopharynx)]. *Bull Cancer Radiother* 1996 ; 83 : 54-9.
10. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American head and neck society member survey. *Head Neck* 2005 ; 27 : 952-8.
11. Bernier J, Vermorken JB, Koch WM. Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2629-35.
12. Batsakis JG. Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol* 1999 ; 6 : 140-8.
13. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg* 1986 ; 152 : 354-60.
14. Thariat J, Ang KK, Allen PK, et al. Prediction of neck dissection requirement after definitive radiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : e367-374.
15. Badoual C, Péré H, Roussel H, Si Mohamed A, Tartour É. [Cancers of the upper aerodigestive tract associated with human papillomavirus]. *Med Sci* 2013 ; 29 : 83-8.
16. Lewis Jr. JS, Thorstad WL, Chernock RD, et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 1088-96.
17. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1180-4.
18. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2012 ; 9 : e1001216.
19. Garraway LA, Verweij J, Ballman KV. Precision oncology: an overview. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1803-5.
20. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011 ; 333 : 1154-7.
21. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011 ; 333 : 1157-60.
22. Lui VWY, Hedberg ML, Li H, et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. *Cancer Discov* 2013 ; 3 : 761-9.
23. India Project Team of the International Cancer Genome Consortium, Maitra A, Biswas NK, et al. Mutational landscape of gingivo-buccal oral squamous cell carcinoma reveals new recurrently-mutated genes and molecular subgroups. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 2873.
24. Lajer CB, Garnæs E, Friis-Hansen L, et al. The role of miRNAs in human papilloma virus (HPV)-associated cancers: bridging between HPV-related head and neck cancer and cervical cancer. *Br J Cancer* 2012 ; 106 : 1526-34.
25. Hsu CM, Lin PM, Wang YM, Chen ZJ, Lin SF, Yang MY. Circulating miRNA is a novel marker for head and neck squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2012 ; 33 : 1933-42.
26. Buglione M, Grisanti S, Almic C, et al. Circulating tumour cells in locally advanced head and neck cancer: preliminary report about their possible role in predicting response to non-surgical treatment and survival. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 3019-26.
27. Alix-Panabières C, Pierga JY. Cellules tumorales circulantes: biopsie liquide du cancer. *Bull Cancer* 2014 ; 101. doi: 10.1684/bdc.2014.1883 (sous presse).
28. Wirtschafter A, Benninger MS, Moss TJ, Umiel T, Blazoff K, Worsham MJ. Micrometastatic tumor detection in patients with head and neck cancer: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 128 : 40-3.
29. Balasubramanian P, Lang JC, Jatana KR, et al. Multiparameter analysis, including EMT markers, on negatively enriched blood samples from patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *PLoS One* 2012 ; 7 : e42048.
30. Kandel ES. Mutations in circulating mitochondrial DNA: Cassandra of oral cancer? *Oncotarget* 2012 ; 3 : 664-5.
31. Nawroz-Danish H, Eisenberger CF, Yoo GH, et al. Microsatellite analysis of serum DNA in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer* 2004 ; 111 : 96-100.

## Imagerie des cancers ORL

### Imaging in head and neck cancers

Antoine Iannessi<sup>1</sup>, Matthieu John Ouvrier<sup>2</sup>, Juliette Thariat<sup>3</sup>, Pierre-Yves Marcy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre de lutte contre le cancer, Centre Antoine-Lacassagne, Département d'imagerie diagnostique et de radiologie interventionnelle, 33, avenue de Valombrese, 06189 Nice cedex 2, France

<antoine.iannessi@nice.unicancer.fr>

<sup>2</sup> Centre de lutte contre le cancer, Centre Antoine-Lacassagne, Département d'imagerie nucléaire, Nice, France

<sup>3</sup> Centre de lutte contre le cancer, Centre Antoine-Lacassagne, Département de radiothérapie, Nice, France

Article reçu le 08 janvier 2014,

accepté le 14 mars 2014

Tirés à part : A. Iannessi

Pour citer cet article : Iannessi A, Ouvrier MJ, Thariat J, Marcy PY. Imagerie des cancers ORL. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 469-80.

doi : 10.1684/bdc.2014.1967.

**Résumé.** L'imagerie cervicofaciale occupe une place centrale à toutes les étapes de la prise en charge du cancer. En effet, l'image permet la planification oncologique, chirurgicale, et en radiothérapie. Il s'agit d'une imagerie multimodale et les avantages et limites de chaque technique doivent être connus. La bonne connaissance de l'anatomie cervicale est un prérequis nécessaire à la communication avec le comité pluridisciplinaire. Le scanner est l'examen de référence pour le pharyngolarynx. L'IRM est l'examen de choix pour la cavité buccale, l'oropharynx et le nasopharynx. L'échographie permet une étude fine des ganglions cervicaux. L'imagerie fonctionnelle et la médecine nucléaire sont encore en cours d'évaluation, cependant la littérature existante permet déjà d'établir leur utilité là où l'imagerie morphologique est prise en défaut. Le diagnostic des ganglions métastatiques infracliniques, la différenciation entre les remaniements post-thérapeutiques et les récidives, la surveillance des traitements de chimiothérapie et la planification de radiothérapie sont des indications pour lesquelles les nouvelles techniques d'imagerie sont d'une aide précieuse. ▲

**Abstract.** The head and neck imaging plays a central role at all stages of the management of cancer. Indeed, the image allows the oncology planning, surgery and radiotherapy. It is a multimodal imaging and the advantages and limitations of each technique must be known. Good knowledge of cervical anatomy is a necessary prerequisite for communication with the multidisciplinary committee. The computerised tomodensitometry is the gold standard for the pharyngolarynx. The MRI is the modality of choice for the oral cavity, oropharynx and nasopharynx. Ultrasound allows a comprehensive study of cervical lymph nodes. Functional imaging and nuclear medicine are still under evaluation. However, the literature already allows establishing their usefulness where morphological imaging is limited. The diagnosis of subclinical metastatic lymph nodes, the differentiation between recurrence and post-treatment modifications, monitoring chemotherapy and radiation therapy planning are indications for which new imaging techniques are invaluable. ▲

**Mots clés :** voies aérodigestives, cancer, IRM, TDM, TEP-TDM-18FDG

**Key words:** head and neck, cancer, IRM, CT, PET-CT-18-FDG

### Introduction

Les carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VADS) représentent 12 % des tumeurs malignes en France, dont 90 % de carcinomes épidermoïdes liés à l'intoxication alcoolotabagique, avec un pic d'incidence à 55 ans. Les autres types de cancer sont les lymphomes des amygdales tonsillaires et linguales et les tumeurs des glandes salivaires principales et accessoires. Le bilan d'extension repose actuellement sur la triade : examen clinique, panendoscopie sous anesthésie générale et bilan d'imagerie. Ce bilan initial définit l'extension locorégionale et à distance selon la classification TNM, et va guider la stratégie thérapeutique ultérieure (traitement conservateur si possible). Une métastase au ganglion cervical est un indicateur pronostique majeur qui modifie la prise en charge thérapeutique et le pronostic [1]. En outre, l'imagerie dépiste 5 à 10 % de tumeurs synchrones liées au même type d'intoxication (VADS, œsophage, poumon).

Prérequis de radio-anatomie et terminologie

### Prérequis de radio-anatomie et terminologie

La connaissance de l'anatomie cervicofaciale et l'utilisation d'une terminologie commune chirurgicale, oncologique et radiologique sont un prérequis à la collaboration

radio-clinique et la décision thérapeutique. Le type de chirurgie pratiquée est capital à connaître pour l'interprétation des remaniements post-thérapeutiques sur l'imagerie du suivi (tableau 1) [2].

Les ganglions du cou sont systématisés en aires anatomiques chirurgicales, numérotées en niveaux ou sites (I à VI) selon Robbins (figure 1). Une corrélation anatomo-scanographique a été récemment réalisée et décrit la probabilité d'extension ganglionnaire en fonction du site tumoral primitif [3].

## Les modalités d'exploration en imagerie cervicofaciale (tableau 2)

L'examen tomodensitométrique (TDM) cervicofacial injecté (coupes millimétriques, 10 secondes) est l'examen standard de référence de l'exploration des tumeurs du pharyngolarynx. Il permet les reconstructions multiplanaires, avec manœuvres de Valsalva et phonation, et peu d'artéfacts cinétiques du fait d'une acquisition très rapide. Les manœuvres de Valsalva et de phonation permettent respectivement de déployer les sinus piriformes et les ventricules laryngés pour démasquer des tumeurs à ces niveaux. Grâce à sa meilleure résolution en contraste, l'IRM est la référence pour l'étude de la cavité buc-

cale, de l'oropharynx et du nasopharynx. Elle y précise mieux les contours tumoraux, l'extension musculaire (contraste naturel du signal de la graisse en T1), nerveuse (foramens de la base du crâne, séquence injectée), et osseuse (médullaire, perte du signal habituel). L'échographie étudie les ganglions cervicaux superficiels avec une meilleure résolution spatiale que l'imagerie en coupes. Ses avantages sont la détection et caractérisation du ganglion infra-centimétrique, et la cytoponction écho-guidée en temps réel du renflement suspect du ganglion. Outre l'imagerie morphologique, la tomodensitométrie par émission de positons au 18-fluoro-désoxy-glucose (TEP-18-FDG) et l'imagerie fonctionnelle apportent des informations biologiques utiles au bilan d'extension initial et au cours de la surveillance. Les scanners utilisés avec les TEP peuvent être utilisés de deux manières : soit le scanner est de qualité diagnostique avec injection de produit de contraste iodé (PCI) soit le scanner est utilisé uniquement pour une correction d'atténuation et un repérage des lésions fixant le FDG avec une qualité dégradée pour diminuer l'irradiation du patient. Dans ce dernier cas, il est préférable d'interpréter une TEP-FDG avec un scanner diagnostique réalisé au préalable, d'autant plus qu'il existe de nombreuses causes de fixation physiologique artéfactuelles du FDG (tableau 3) [4, 5].

**Tableau 1.** Systématisation anatomique des voies aérodigestives supérieures (VADS) et chirurgie pratiquée.

Compartiments	Éléments anatomiques	Traitement local
Nasopharynx La paroi postérieure comprend 2 reliefs :	L'orifice tubaire et le bourrelet tubaire en avant La fossette de Rosenmüller en arrière	Radiothérapie
Oropharynx Région complexe comprenant 4 zones :	Le voile du palais (palais mou) La loge amygdalienne et ses deux piliers, La base de langue avec le repli glosso-épiglottique et les 2 vallécules (espaces aériques) La paroi pharyngée postérieure (PPP) depuis le cavum (plan axial passant par le palais) et les replis ary-épiglottiques (plan passant par l'os hyoïde).	Bucco-pharyngectomie transmandibulaire
Cavité buccale Elle comprend :	La langue mobile Le plancher buccal Le palais dur. La commissure intermaxillaire (CIM) en arrière du trigone rétro-molaire et à cheval avec l'oro-pharynx (sillon glosso-amygdalien) Les régions jugales, gingivales et vestibulaires,	Glossectomie, pelvimandibulectomie ± interruptrice
Larynx Il est constitué de 3 étages entourés des cartilages thyroïdes, cricoïdes et aryénoïdes :	L'étage sus-glottique : -Épiglotte (bord libre, face laryngée, pied) -Margelle laryngée -Bandes ventriculaires -Ventricules de Morgani (repli) L'étage glottique -Cordes vocales -Commissure antérieure -Commissure postérieure L'étage sous-glottique -Cône élastique sur environ 1,5 cm de hauteur	Laryngectomie totale/partielle ; horizontale/verticale
Hypopharynx Il est divisé en 3 régions :	Sinus piriforme (repli) Paroi pharyngée postérieure (depuis l'os hyoïde au cricoïde) Région rétro-crico-aryénoïdienne	Pharyngo ± laryngectomie totale/partielle

**Tableau 2.** Modalités d'exploration cervicofaciale : protocole, indications, avantages et imagerie fonctionnelle.

	Échographie	TDM	IRM
Protocole	Haute fréquence Aires ganglionnaires, glandes salivaires, Axe viscéral ± Cytoponction	Multibarettes Coupes < mms Du cavum à l'orifice cervico-médiastinal Injection de produit de contraste biphasique <sup>a</sup> 1 <sup>re</sup> hélice en respiration indifférente 2 <sup>e</sup> hélice avec manœuvre de Valsalva pour le déplissement du sinus piriforme ± 3 <sup>e</sup> hélice en phonation (le patient prononce « é ») pour le déplissement du ventricule laryngé ± acquisition thoraco-abdominale	IRM 1,5T ou 3T Séquence habituelles : Axiales T1 3 mm <sup>b</sup> Axiale T2 3 mm ± FatSat sur la région étudiée Axial T2 5 mm et Coronal T2 sur le cou pour l'étude ganglionnaire 3 plans ou séquence 3D T1 après injection de gadolinium + FATSAT <sup>c</sup> ± Séquences d'imagerie fonctionnelle
Indication	Bilan initial et surveillance des N superficiels N infracentimétrique	Bilan initial et surveillance T et N pharyngolarynx Extension M	Bilan initial et surveillance T et N Naso- et oropharynx
Imagerie fonctionnelle	Élastographie	Perfusion	Perfusion Diffusion Spectroscopie
Avantages	Résolution spatiale Cytoponction en un temps si nécessaire	Résolution spatiale Bilan d'extension en un temps	Résolution en contraste ++ Imagerie « moléculaire »

<sup>a</sup> Permet l'imprégnation muqueuse et l'opacification des structures vasculaires. <sup>b</sup> La séquence T1 sans saturation de graisse est capitale car elle permet de contourner la lésion grâce à la graisse de proximité. <sup>c</sup> Étude fine de la prise de contraste des nerfs crâniens (coupes orthogonales dans le plan du nerf).

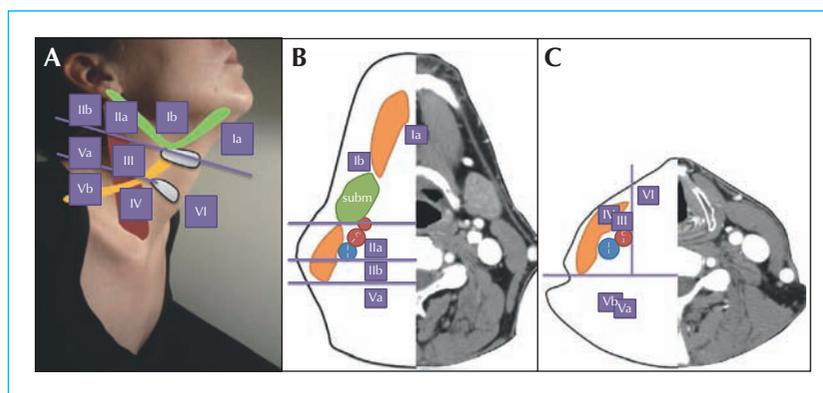
## Le bilan d'extension initial

### Imagerie de la tumeur, bilan du T

L'imagerie en coupe permet d'apprécier au mieux l'extension T en profondeur. On analyse les voies aéro-digestives en recherchant un effet de masse sur les structures anatomiques normales. En IRM, la lésion primitive apparaît en hypersignal T2, mieux visualisée après saturation de la graisse. Sur le scanner et l'IRM, la tumeur se rehausse nettement après injection de produit de contraste ce qui permet de déterminer l'extension en profondeur et de limiter la tumeur

dans tous ses axes. En scanner, l'imprégnation par le produit de contraste des structures du cou et l'opacification vasculaire de l'injection biphasique permettent aussi de déterminer les rapports vasculaires (engainement, refoulement, thrombose) (figure 2).

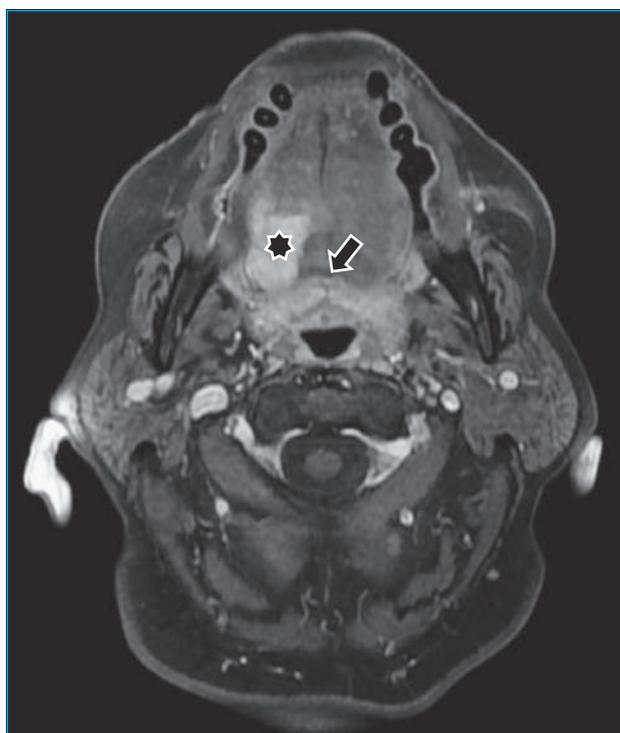
En scintigraphie par TEP-18FDG, la lésion est repérée par son hypermétabolisme. Toutefois, la faible résolution et la grande variabilité des différentes techniques d'acquisition, de reconstruction ne permettent pas ce jour de caractériser une lésion suspecte de malignité ou d'apprécier son extension locale. En revanche, une approche subjective, qualitative de la fixation des lésions associée à une bonne corrélation en imagerie



**Figure 1.** Systématisation selon Robbins. **A)** Vue générale. **B)** Étage sus-hyoïdien, séparateurs. **C)** Étages sous-hyoïdien, séparateurs. dg : ventre antérieur du digastrique ; JI : bord postérieur de la veine jugulaire interne ; subm : bord postérieur de la glande sous-mandibulaire ou veine faciale postérieure ; scm : bord postérieur du muscle sternocléidomastoïdien ; CI : bord interne de la carotide commune.

**Tableau 3.** Pièges et artéfacts en tomодensitométrie par émission de positons au 18-fluoro-désoxy-glucose.

Faux positifs	Faux négatifs
Fixation physiologiques : graisse brune, amygdales et cercle de Waldeyer, les muscles, les glandes salivaires (++) si paralysie récurrentielle et hyperfixation de la corde vocale controlatérale ou irradiation unilatérale d'une glande salivaire)	Hypométabolisme de la lésion : lésions kystiques ou nécrotiques, délai trop rapproché avec la dernière cure de chimiothérapie ou la dernière séance de radiothérapie
Fixations pathologiques non tumorales : foyers inflammatoires bénins (cicatrice cutanée, soins dentaires, biopsie récente, radiothérapie récente) foyers infectieux (sinusites ou les angines) pathologies thyroïdiennes (adénomes ou les thyroïdites)	Sensibilité de la technique : lésion trop petite pour être caractérisée par la TEP-TDM avec une fixation inconstante des lésions de moins de 6 mm
Artefacts Mouvements du patient → artefact cinétique Implants dentaires, clips chirurgicaux, stase du produit de contraste → mauvaise correction d'atténuation	



**Figure 2.** Séquence axiale T1 gadolinium fatsat sur la portion mobile de la langue. Tumeur de l'hémilangue mobile droite prend le contraste (étoile vide) et qui ne dépasse pas le septum médian (flèche vide). On remarque le très bon contraste tissulaire de l'IRM.

conventionnelle (scanner ou IRM) semble être la meilleure façon d'évaluer les cancers de la sphère ORL par TEP-FDG dans les stades avancés (III et IV) [6]. De plus, la TEP-FDG peut s'avérer utile lorsque les biopsies initiales sont négatives en ciblant mieux l'hypermétabolisme et en évitant les zones peu hypermétaboliques ou iso- ou hypométaboliques comme les zones kystiques ou nécrotiques.

Le compte rendu radiologique doit préciser l'extension tumorale avec les informations suivantes :

- taille du syndrome de masse tumoral ;
- franchissement de la ligne médiane (résécabilité compromise, diffusion controlatérale ganglionnaire) notamment dans les régions anatomiques suivantes :

- septum lingual,
- commissures antérieure et postérieure du larynx,
- région rétro-crico-aryténoïdienne,
- paroi pharyngée postérieure ;

- extension en superficie, cranio-caudale ou transversale aux autres régions anatomiques ;
- extension profonde sous-muqueuse ;
- extension neurotrophe.

Dans son compte rendu, le radiologue soulignera l'atteinte de ces points-clés nécessaires à la décision thérapeutique [2] (tableau 4).

Le comblement tissulaire du signal habituel des espaces graisseux (séquence T1 sans saturation de graisse) signe l'extension tumorale à la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE), aux espaces para-glottiques ou para-pharyngés (figure 3).

L'os cortical peut être le siège d'une érosion ou d'une lyse bien visible sur le scanner. L'os spongieux envahi apparaît en hypersignal IRM T1 par remplacement tumoral de sa graisse médullaire.

Les modifications du cartilage sont de trois types : condensation, érosion, lyse franche. La lyse signe toujours l'extension T cartilagineuse. L'érosion peut être confondue avec un défaut d'ossification des cartilages [7, 8]. La condensation, moins spécifique, signe une extension au cartilage dans la moitié des cas pour le cricoïde et un quart des cas pour les autres cartilages [9, 10].

L'atteinte transfixiante du cartilage laryngé définit un stade IV qui est une contre-indication classique à la préservation d'organe.

### Imagerie des ganglions, bilan du N

Le statut ganglionnaire est le facteur pronostique le plus péjoratif pour les cancers des VADS. La survie à cinq ans d'un

**Tableau 4.** Données essentielles à mentionner dans le compte rendu radiologique.

Nasopharynx	Extension parapharyngée = franchissement du fascia-pharyngo-basilaire (T2b) Extension osseuse (T3) Extension intracrânienne (T4) Recherche de l'atteinte péri-neurale par IRM (T4) (cylindre, épidermoïde, lymphome)
Cavité buccale	Chiffrer l'atteinte de la langue Muscles extrinsèques (T4a) Distance entre la lésion et le pédicule lingual homolatéral (traitement conservateur) Extension osseuse mandibulaire ou palais dur (T4a) Extension inférieure au muscle mylo-hyoïdien (résécabilité chirurgicale) Extension à la loge HTE
Oropharynx	Rechercher l'atteinte péri-neurale par IRM (fente ptérygo-palatine, canal mandibulaire) Extension au muscle ptérygoïdien médial (T4a) Lyse de l'apophyse ou extension au muscle ptérygoïdien latéral (T4b)
Larynx = préciser l'extension sus- ou sous-glottique	Extension à la loge HTE (T3) Extension à l'espace graisseux para-glottique (T3) Cartilage (T3 si condensation ou érosion minimale interne, T4 si lyse) Extension toto-cartilagineuse (T4) Extension extra-laryngée (T4) et sous-glottique à la trachée (T4)
Hypopharynx	Extension à la bouche de l'œsophage = bord inférieur du cricoïde (pharyngolaryngectomie totale circulaire) Extension rétro-crico-aryténoïdienne (T2)

patient N+ homolatéral et bilatéral est respectivement divisée par 2 et 4 [11]. La rupture capsulaire ganglionnaire divise encore par deux le pronostic. La détection précoce par imagerie de ces adénopathies est donc capitale et a modifié la prise en charge thérapeutique. La TDM et l'IRM (imagerie en coupes) évaluent la tumeur primitive T et les ganglions N en un seul temps, et sont les examens de choix. Lors du diagnostic initial, l'échographie ne permet pas l'évaluation de la tumeur primitive et sous-estime les formations ganglionnaires profondes ou rétro-pharyngées. En revanche, accessible et peu coûteuse, elle est un outil performant de diagnostic et de surveillance (récidive ganglionnaire cervicale) chez un opérateur entraîné.

#### Intérêt du bilan d'imagerie en l'absence d'adénopathie clinique

L'examen clinique sous-estime au moins 30 % de métastases occultes chez les patients « N0 » [12]. L'imagerie en diagnostiquant ces adénopathies infracliniques (micro-N+) modifie la prise en charge thérapeutique. Lorsque le risque de métastase occulte est important ( $\geq 20\%$ , carcinome lymphophile), se discute d'emblée la réalisation d'un curage ou d'une irradiation sélective, même en cas d'imagerie négative. Dans la littérature, les différentes modalités d'imagerie (TDM, IRM, TEP-TDM, échographie) ont une valeur prédictive négative voisine de 85 %. L'IRM morphologique (séquence T2, épaisseur de coupe 5 mm) utilise les mêmes critères sémiologiques de taille et de morphologie, et a une rentabilité comparable [13, 14]. Notons que le TEP-TDM n'est pas supérieur aux autres techniques pour la détection des atteintes ganglionnaires cervicales cliniques ou infracliniques [15]. Dans le groupe de patients N0, la sensibilité de la TEP-FDG n'atteignait pas 50 % et la spécificité était de 87 % tandis

que pour l'ensemble des patients, la sensibilité de la TEP-FDG était de 79 % et la spécificité de 86 %. Bien que les performances de la TEP-FDG ne soient pas bonnes chez les patients cN0, Chung *et al.* ont montré qu'un volume tumoral métabolique de 6 mL était prédictif d'une atteinte ganglionnaire chez les patients avec un carcinome épidermoïde de la langue mobile (HR = 54,66) [16]. Une TEP-FDG ne remplace pas un curage ganglionnaire chez les patients cN0 lorsqu'il est indiqué mais elle peut éventuellement aider au diagnostic de certains ganglions douteux au scanner ou à l'IRM.

#### Modifications morphologiques des ganglions pathologiques

Le ganglion cervical métastatique présente une taille, forme et structure différentes du ganglion normal. Les études confirment que la taille ganglionnaire augmente proportionnellement au degré d'invasion tumorale intra-ganglionnaire [17]. Le seuil pathologique est au-delà de 10 mm pour le petit axe transverse (8 mm en échographie) du ganglion qui devient progressivement sphérique (rapport [petit axe/grand axe]  $< 2$ ) [18]. L'association de ces deux critères morphologiques définit l'adénomégalie cervicale et élimine une grande part des adénomégalies réactionnelles (qui gardent une forme ovoïde). L'échographie est supérieure à l'imagerie en coupes car, outre les critères de taille, elle analyse la structure interne du ganglion cervical : différenciation cortico-médullaire, régularité et épaisseur de la corticale, conservation ou déviation du hile, vascularisation. De ce fait, elle permet de détecter précocement l'atteinte ganglionnaire micro-N+ [18]. En effet, l'invasion tumorale initiale des sinus lymphatiques sous-capsulaires du « ganglion micro-N+ » est détectable sous forme d'épaississements nodulaires focaux de la corticale ; la néo-angiogenèse corticale induite peut ainsi être aussi



**Figure 3.** Adénopathie para-pharyngée droite : récidence ganglionnaire infiltrante et en rupture capsulaire située dans l'espace para-pharyngé droit (étoile). Très probable envahissement à la carotide interne droite (flèche vide) à signaler au chirurgien.

diagnostiquée en mode Doppler couleur [19]. Certaines spécificités d'invasion tumorale, telles les micro-calcifications (psammomes) de carcinomes papillaires thyroïdiens sont identifiables et ponctionnables en temps réel. Une zone hypoéchogène intra-ganglionnaire, avec échos mobiles, compressible en échographie, traduit la nécrose kystique (hypersignal IRM T2, hypodensité centrale en TDM). Celle-ci évoque soit une nécrose de type épidermoïde dans les carcinomes des VADS, soit une transformation kystique d'origine papillaire thyroïdienne (titrage de thyroglobuline ganglionnaire élevé), mais se voit aussi en cas d'atteinte tuberculeuse pseudo-tumorale. L'irrégularité des contours du ganglion traduit une rupture capsulaire qui assombrit le pronostic [20]. Au final, dans un contexte de cancer ORL, on peut classer les formations ganglionnaires comme étant normales ou anormales sur le plan morphométrique. L'analyse de l'échostructure en échographie confirmera le diagnostic de micro-métastase grâce à la cytoponction ciblée en temps réel. L'adénomégalie réactionnelle reste le plus souvent ovoïde (rapport > 2) et s'intègre dans un contexte infectieux clinique parfois latent (inflammation des sinus, granulomes dentaires... ). La cytoponction ne ramène aucune cellule suspecte mais des cellules lymphoïdes. Le ganglion pathologique ou adénopathie comporte des modifications spécifiques morphométriques et de structure interne (tableau 5).

### Adénopathie cervicale sans primitif retrouvé

Selon les études, 32 à 45 % des patients se présentant avec une adénopathie métastatique sans lésion primitive n'ont toujours pas de primitif retrouvé après bilan clinique et radiologique conventionnel. Dans ce cas, le pourcentage descend à 25 % si on ajoute la TEP-FDG dans les arbres décisionnels [21]. La TEP-FDG ne permet toutefois pas de surseoir la panendoscopie car la TEP-FDG présente une faible spécificité dans les tumeurs amygdaliennes (39 %). Elle permet toutefois, lorsqu'elle pratiquée avant la panendoscopie, d'orienter les biopsies et de détecter des sites métastatiques non suspectés dans 27 % des cas [21].

### Extension à distance

Le scanner cervicofacial est le plus souvent associé à un scanner thoracique réalisé dans le même temps pour la recherche de localisations pulmonaires synchrones. Le bilan peut être complété par une échographie hépatique, en particulier en cas de perturbation du bilan hépatique. Le reste du bilan sera orienté par les points d'appels cliniques.

La TEP est utile pour apprécier l'extension à distance de la maladie. Elle n'est pas indiquée à titre systématique. Elle est discutée en cas de risque élevé de métastases, notamment pour les tumeurs du cavum parfois d'emblée métastatiques. Toutefois, il s'agit d'un examen corps entier pour lequel on rapporte des performances supérieures à celles de la TDM seule. La méta-analyse de Xu et al. rassemble 1 147 patients sur huit études et compare les performances de la TEP-FDG à celles de l'imagerie conventionnelle dans la détection des métastases à distance. Les performances de la TEP-FDG sont excellentes avec une sensibilité de 83 % versus 44 % pour l'imagerie conventionnelle et une spécificité identique à 96 % [22].

La TEP-FDG est très utile dans la recherche des tumeurs synchrones qui sont relativement fréquentes. Dans l'étude de Scott, près de 40 % des patients présentaient une tumeur synchrone, modifiant la prise en charge de 34 % des patients [23].

## L'imagerie post-thérapeutique

### La surveillance

La surveillance des cancers ORL est hautement justifiée car le diagnostic précoce de récidence et la chirurgie de rattrapage permet d'améliorer significativement le pronostic [24].

Quatre décisions thérapeutiques sont habituellement proposées lorsque la récidence est limitée non métastatique :

- chirurgie partielle ou radicale ;
- radiothérapie exclusive curative ou palliative ;
- chirurgie puis radiothérapie ;
- chimiothérapie puis radiothérapie curative (± chirurgie de rattrapage).

L'examen clinique est réalisé tous les trois mois pendant deux ans, tous les six mois pendant trois ans, puis tous les ans. La surveillance en imagerie inclut nécessairement une imagerie de référence à trois mois après la fin du traitement initial. La

**Tableau 5.** Critères d'imagerie pour l'analyse ganglionnaire.

	Normal		Adénomégalie		Adénopathie
Taille (DT)	< 10 mm		> 10 mm		- Microcalcifications <sup>a</sup> - Kystisation <sup>b</sup> - Rupture capsulaire <sup>c</sup>
Forme L/DT	> 2		> 2		
Échostructure	Micro-N+		Réactionnelle (bénin)	Suspecte	
Contexte	Échostructure		Infectieux, site IIa		
Hile (ultrasons)	Échogène (parfois)	Échogène (Non visible)	Conservation	Conservation ou disparition	
Vascularisation (Ultrasons)	Hilaire régulière	Corticale ++	Hilaire excentrée	Anarchique	
Corticale	Normale (< 3 mm)	Foci nodulaires	Épaissie et harmonieuse Centres germinatifs	Épaissie et irrégulière	
Dédifférenciation cortico-sinusale	0	0/+	++/+	+++	
Synthèse	Surveillance (métastase occulte)	Ponction du cortex ++ Surveillance si négative	Cytoponction si moindre doute	Pathologique N+ ± cytoponction	Pathologique N+

<sup>a</sup> Les micro-calcifications sont évocatrices de carcinome papillaire en cas de contexte thyroïdien. On les rencontre aussi dans certaines ADP d'origine mammaire, bronchique, dans un contexte post-radique et également non néoplasique (granulomatoses). <sup>b</sup> La kystisation se voit typiquement dans les ADP d'origine papillaire thyroïdienne, dans les carcinomes des VADS (plage souvent excentrée), et dans la tuberculose ganglionnaire (contexte).

<sup>c</sup> La rupture capsulaire ganglionnaire est interprétée en fonction du contexte. Elle existe également dans les adénites bactériennes, traduisant la dissémination capsulaire du sepsis pouvant conduire à la fistulisation. Ex. : adénite des maladies de griffures du chat.

panendoscopie (avec éventuelles biopsies) n'étant pas intégrée à titre systématique dans le schéma de surveillance, elle est réalisée après l'imagerie afin de guider d'éventuelles biopsies.

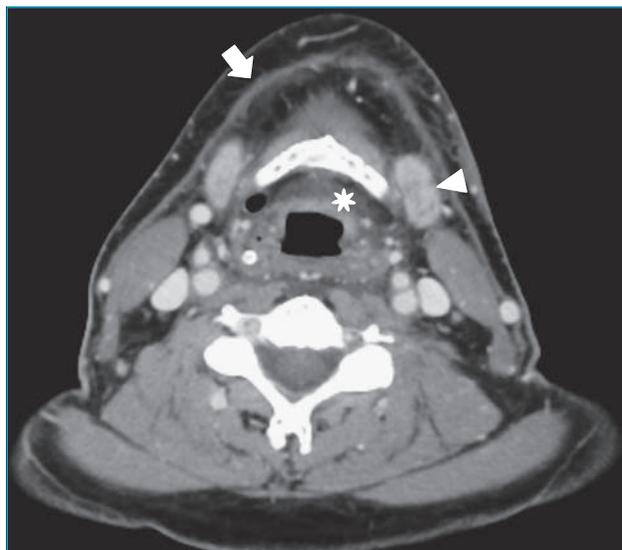
Le risque de récurrence est plus important en cas de traitement conservateur et lors des trois premières années. On différencie la poursuite évolutive (< 6 mois après fin de traitement) de la récurrence locale (> 1 an après fin de traitement). Il est donc indispensable de disposer d'une imagerie post-thérapeutique de référence que l'on réalise quatre mois après la fin des traitements. Pour le suivi ultérieur, la TDM et/ou IRM ne sont pas systématiques mais orientées par la clinique.

La réponse au traitement est évaluée selon les recommandations RECIST 1.1 utilisés en routine pour la plupart des tumeurs solides [25]. Après traitement conservateur, l'examen est confronté à l'imagerie pré-thérapeutique et on surveillera plus attentivement les patients avec une masse ou une asymétrie résiduelle. Si la régression tumorale est inférieure à 50 %, on réalise habituellement de nouvelles biopsies car le risque de poursuite évolutive est important. L'interprétation de ces biopsies est toutefois difficile du fait de la dystrophie cellulaire liée à la radiothérapie.

Par ailleurs, on dépiste annuellement les localisations métachrones fréquentes sur l'œsophage et le poumon. Dans le poumon, la recherche d'une localisation peut être réalisée par scanner pulmonaire *low-dose* annuel.

La place du TEP-FDG a été évaluée par Gupta *et al.* [16] par une méta-analyse regroupant 2 335 patients sur 51 études montrant que la valeur prédictive négative (VPN) était exceptionnellement élevée pour le site primitif (95,1 %) et les sites ganglionnaires (94,5 %). Une TEP-FDG négative lors de l'évaluation thérapeutique permet donc de conclure à une absence de maladie résiduelle. Toutefois, en cas de suspicion de progression ou de poursuite évolutive avant 12 semaines, la TEP-FDG n'est pas recommandée et un scanner ou une IRM doivent être préférés à cause des faux positifs liés à la radiothérapie. Avec une VPN aussi bonne, certains auteurs ont même suggéré pour les cancers oropharyngés avancés qu'une TEP-FDG négative permettait de surseoir au curage après radiochimiothérapie [26, 27].

Après trois ans, c'est plutôt la recherche d'une seconde localisation qui justifie la surveillance. C'est une indication dans laquelle la TEP-FDG est très performante comme le montre l'étude de Gourin *et al.* [28]. Dans cette étude la TEP-FDG avait une VPN très forte à 95 % pour la détection de sites métastatiques à distance ou une tumeur bronchique synchrone dans les bilans de récurrence. Scarfone *et al.* ont comparé les performances de la TEP-FDG et du scanner dans la recherche de récurrence et montrent que les performances de la TEP-FDG sont nettement supérieures avec une sensibilité à 93 % *versus* 54 % pour le scanner et une spécificité de 83 % *versus* 74 % pour le scanner [29].



**Figure 4.** Remaniements post-radiothérapie : épaissement des fascia cervicaux (flèche pleine), hypertrophie et infiltration des glandes salivaires (tête de flèche), rehaussement muqueux et œdème sous-muqueux symétrique (étoile).

Outre les récurrences, l'imagerie ainsi réalisée peut visualiser des modifications post-thérapeutiques attendues et des complications inattendues.

### Les remaniements post-thérapeutiques

Après chirurgie, l'imagerie montre le remaniement anatomique du site opératoire qui diffère selon le type d'intervention et le curage réalisé. En cas de curage radical et de perte de substance importante, l'imagerie de la reconstruction par lambeau myo-cutané de couverture est à connaître. Après la radiothérapie, on observe une phase initiale d'inflammation avec œdème qui persiste pendant la première année. La cellulite et la fasciite (épaississement cutané, réticulation de la graisse et fascias cervicaux épaissis) coexistent avec l'hypertrophie et la prise de contraste des glandes salivaires, et des muqueuses pharyngolaryngées, et contrastent avec la régression en taille des ganglions lymphatiques [30]. L'œdème muqueux est en général symétrique (figure 3).

### Les complications post-thérapeutiques

Après chirurgie, les troubles de déglutition, dénervations, s'observent avec des lymphocèles, hématomes, abcès, textilomes, fistules... Après radiothérapie, l'inflammation précoce domine souvent sous forme de myosite, sialadénite, sinusite, mucocèle, ou oto-mastoïdite. Après un an, on peut observer des zones de nécrose tissulaire qui peuvent prendre le contraste. Après deux à trois ans de suivi, la fibrose tissulaire peut également prendre un aspect pseudo-tumoral. L'imagerie fonctionnelle et le TEP-TDM ont dans ces cas une très bonne valeur prédictive (figures 4 et 5).

## Perspectives de l'imagerie fonctionnelle en radiologie

Le radiologue cervicofacial doit faire face à de nouveaux défis depuis l'émergence des traitements personnalisés. La mesure du plus grand axe tumoral n'est pas un biomarqueur suffisamment réactif et adapté pour objectiver l'efficacité des traitements sur le métabolisme tumoral. Par ailleurs, l'identification précoce des patients non répondeurs au traitement conservateur de radio-chimiothérapie est importante car elle permet de modifier le traitement et d'obtenir ainsi un taux de réponse thérapeutique plus important. Les limites actuelles de l'imagerie morphologique concernent la détection des petites adénopathies métastatiques, la différenciation entre remaniement post-radiothérapeutique et récurrence tumorale, la prédiction et surveillance de la réponse à la radiochimiothérapie [31]. L'association de l'imagerie fonctionnelle à l'imagerie morphologique permet une évaluation tumorale plus complète. Elle renseigne sur l'aspect moléculaire de la tumeur (cellularité, perfusion) et les modifications biologiques sous traitement. La dimension biologique de l'image améliore l'outil pronostique, la planification de traitement, le suivi de la réponse sous traitement. Dans la littérature, les applications étudiées sont de six types :

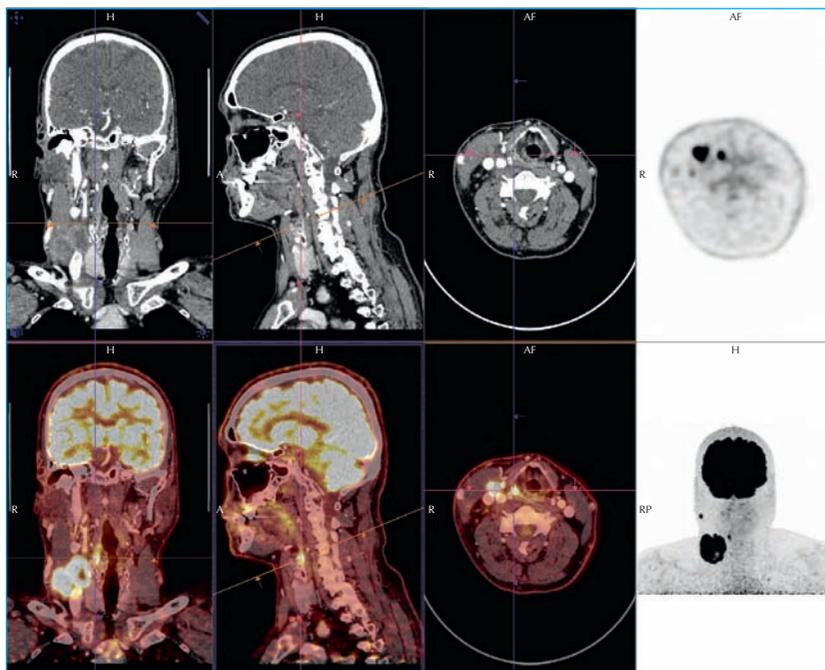
- bilan initial ;
  - différenciation lésion maligne ou bénigne,
  - détection des adénopathies,
  - prédiction de l'efficacité du traitement ;
- bilan post-thérapeutique ;
  - différenciation récurrence et remaniement post-thérapeutique,
  - surveillance de l'efficacité du traitement,
  - détection des complications radio-induites.

### Spectroscopie du proton par IRM

Les études disponibles sont réalisées *in vivo* et *in vitro*. La difficulté technique réside dans l'obtention d'une bonne courbe de spectroscopie dans la zone cervicale où le rapport signal sur bruit est faible.

#### Bilan initial

À l'instar de la spectroscopie IRM du proton à l'étage cérébral et du fait du *turn over* cellulaire, les métabolites permettent une étude tissulaire. Le pic de choline reflète la dégradation membranaire cellulaire, le pic de créatine reflète le métabolisme énergétique et est donc abaissé dans les zones nécrotiques et hypoxiques. Le pic de lactate reflète l'hypoxie cellulaire. Le rapport choline/créatine (Cho/Cr) est augmenté dans les néoplasmes des VADS par rapport au muscle [32], mais aussi dans certaines tumeurs bénignes hyper-cellulaires [33]. Le cas particulier des tumeurs des glandes salivaires est intéressant car il montre des différences significatives du rapport Cho/Cr selon le type histologique ce qui pourrait aider à leur caractérisation [34]. Concernant la prédiction de la réponse tumorale, les études sont contradictoires et ne permettent pas, à ce jour, de conclure à un intérêt prédictif de la spectroscopie par IRM [35].



**Figure 5.** TEP-TDM au 18FDG avec scanner cervicofacial injecté, bilan initial d'une adénopathie prévalente cervicale droite sans primitif retrouvé : mise en évidence d'une fixation du sinus piriforme en rapport avec le primitif (confirmé secondairement par prélèvement).

#### Après traitement

Une étude a permis d'objectiver une corrélation entre la présence de choline et un reliquat tumoral dans les syndromes de masse résiduels des VADS traitées [36].

#### Perfusion tissulaire par scanner et IRM

La perfusion tissulaire renseigne sur la micro-vascularisation et la néo-angiogenèse tumorale. Cette information peut être imagée de manière qualitative, semi-quantitative et quantitative par scanner et IRM [37, 38]. Les différentes méthodes ne sont pas comparables entre elles et l'IRM est une modalité plus récente et de réalisation moins reproductible du fait de l'hétérogénéité des protocoles selon les études [39, 40].

#### Bilan initial

Toutefois, dans le tissu tumoral, les études objectivent toutes une augmentation du volume, du débit sanguin et de la perméabilité capillaire ainsi qu'une diminution du temps de transit moyen [41, 42], avec néanmoins des chevauchements avec les lésions bénignes, les tissus normaux des glandes salivaires et les lésions malignes [42]. Cela est encore moins discriminant pour la différenciation des adénopathies [41]. Pour prédire l'efficacité du traitement non chirurgical [43], les études montreraient que les bons répondeurs à la chimiothérapie présentent des constantes de perméabilité tissulaire et des valeurs de débit et volume sanguin plus élevées à l'initiation du traitement [44, 45].

#### Après traitement

La mesure de la perfusion tissulaire tumorale permettrait de différencier les récives tumorales des remaniements post-thérapeutiques, qui présentent des valeurs de débit sanguin inférieures (69,71 *versus* 45,31 mL/min/100 g de tissu ;  $p < 0,05$ ) [41, 43].

La phase initiale, marquée par une augmentation transitoire du volume sanguin tumoral, serait corrélée au contrôle local, à dix mois de la radio-chimiothérapie. Ensuite, sous traitement, la perfusion tissulaire diminue significativement chez les répondeurs.

#### Diffusion par IRM

La diffusion reflète les mouvements moléculaires de l'eau dans le microenvironnement tissulaire. En cas de processus tumoral hyper-cellulaire, la diffusion de l'eau est restreinte et le coefficient de diffusion tissulaire (ADC) est diminué (valeur seuil non établie).

#### Bilan initial

Les valeurs d'ADC plus basses dans les cancers peuvent aider à la caractérisation tissulaire initiale (0,9 ou 1,3  $10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), mais la valeur seuil discriminante n'est pas clairement établie, du fait de l'hétérogénéité des lésions bénignes et malignes de la face et du cou (chevauchements) [46, 47]. La valeur seuil varierait en fonction du contexte clinique. Ainsi, des auteurs ont montré des valeurs d'ADC plus basses dans les lymphomes cervicaux par rapport aux lésions épithéliales primitives et leurs adénopathies [48]. Les valeurs observées pour

les lymphomes du cou sont assez constantes autour de  $0,65 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [48, 49].

Des études récentes montrent que les ganglions pathologiques ont des valeurs significativement inférieures aux ganglions bénins. La sensibilité de détection des adénopathies infra-centimétriques serait de 76 % *versus* 7 % avec les séquences purement morphologiques. La valeur seuil de  $0,94 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  est retenue, la mesure devant être effectuée dans une zone tissulaire non nécrotique. L'intérêt de cette séquence réside dans les ganglions infra-centimétriques ou les adénomégalies réactionnelles que l'imagerie en coupes peine à discriminer. La valeur pathologique retenue pour une formation ganglionnaire est  $\text{ADC} < 0,85 \text{ mm}^2/\text{s}$ , même si la spécificité n'est pas de 100 %.

Certains auteurs rapportent l'intérêt de la valeur prédictive de la séquence de diffusion chez des patients potentiellement répondeurs au traitement conservateur non chirurgical [50].

### Après traitement

Pour différencier récurrence et remaniement post-thérapeutique, les récurrences présentent des valeurs inférieures à  $1,4 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [51, 52], et ce précocement. Cela permettrait de différencier la poursuite évolutive du remaniement post-thérapeutique et ainsi d'envisager précocement une chirurgie de rattrapage. Cet apport est d'autant plus intéressant d'autant plus que le TEP-TDM n'est pas contributif dans cette période précoce.

Pour mémoire, la séquence de diffusion reflète la fonction glandulaire de la parotide, aidant ainsi à dépister précocement une xérostomie iatrogène [53].

### Élastographie ultrasonore

L'élastographie qualitative et quantitative permet d'imager la dureté focale des structures anatomiques cervicales. Elle n'apporte pas de gain significatif par rapport à l'échographie seule sur les ganglions hypertrophiés du cou [54]. Dans des mains expertes, elle permet de cibler la zone suspecte à ponctionner au sein d'un ganglion cervical équivoque.

### Imagerie nucléaire

Les perspectives en médecine nucléaire sont très prometteuses, tant du point de vue technique avec la TEP-IRM que du point de vue radiopharmaceutique avec des nouveaux traceurs de l'hypoxie ou de la prolifération cellulaire. Au-delà d'un bénéfice potentiel quant à l'irradiation des patients, il a été montré dans des études préliminaires que les performances de la TEP-IRM au FDG sont au moins équivalentes à celles de la TEP-TDM en oncologie cervicofaciale et des protocoles d'acquisition ont déjà été publiés [55-57].

L'hypoxie tumorale est un facteur déterminant dans la réponse thérapeutique et une majoration de l'irradiation des zones hypoxiques améliore la réponse au traitement [58]. La 18F-fluoromisonidazole (FMISO) est un traceur de l'hypoxie qui fonctionne en piégeant le traceur dans les cellules en condition hypoxique. La FMISO pourrait être utile dans la

planification des traitements de radiothérapie d'autant qu'il a été montré que le degré de fixation de la FMISO était corrélé à la survie [59, 60]. Les contraintes techniques de ce traceur ainsi qu'un faible rapport signal sur bruit n'en font pas un traceur suffisamment mûr pour une utilisation en routine, d'autant plus que certaines études ont montré une absence de reproductibilité à 48 h d'intervalle avec une bonne corrélation des examens chez seulement 6/13 patients [61]. D'autres traceurs sont à l'étude comme le 18F-fluoroazomycinarabino-furanoside (FAZA) qui aurait un meilleur signal sur bruit. La prolifération cellulaire pendant le traitement est un facteur prédictif de la réponse thérapeutique. Kishino *et al.* ont comparé l'utilité de la 18F-fluorothymidine (FLT) et du FDG dans l'évaluation précoce des cancers de la sphère ORL traités par radio-chimiothérapie et ont montré que la FLT était plus performante avec une disparition complète de la fixation de la FLT chez 63 % des patients *versus* 16 % avec du FDG avec une excellente sensibilité sans différence significative (88 % pour la FLT et 100 % pour le FDG) [62]. En revanche, la spécificité était significativement supérieure pour la FLT (72 %) par rapport au FDG (19 %). Il existait de plus une corrélation entre la valeur du SUV en TEP-FLT et la survie.

### Impact de l'imagerie pour la radiothérapie

Des variations intra- et inter-observateurs de la délimitation ou contourage du volume tumoral macroscopique radio-anatomique et ses extensions microscopiques, parfois plus significatives que les incertitudes de repositionnement du patient, ont été observées. Ces variations de délimitation peuvent influencer les résultats de l'irradiation et ce d'autant plus que la technique d'irradiation est conformée au volume cible. Cette étape de contourage nécessite, dans de nombreux cas, une étroite concertation entre les diverses spécialités (radiothérapeute et radiologue notamment) et l'optimisation des modalités d'imagerie et des fenêtrages utilisés pour le contourage. Les artefacts (matériel dentaire proche d'une tumeur de cavité buccale) peuvent amplifier les incertitudes de contourage sur scanner des volumes cibles. Les paramètres initiaux peuvent être optimisés et des logiciels sont actuellement développés pour minimiser ces artefacts (l'impact dosimétrique sera à vérifier). L'utilisation d'un scanner injecté dans les localisations de la tête et cou, tumeur en place : meilleur contraste entre tumeur et tissus adjacents, meilleure discrimination des ganglions par rapport aux vaisseaux et des ganglions par rapport aux adénopathies. Le bénéfice est supérieur aux contraintes liées à l'injection, à savoir : protocoles d'injection, risque de choc anaphylactique ; néphropathie induite au produit de contraste. L'utilisation d'une imagerie multimodalité peut parfois se substituer à une injection d'iode lors du scanner de dosimétrie, mais l'utilisation d'une imagerie à visée diagnostique, non en position de traitement et sans contention de radiothérapie, introduit une incertitude de recalage des diverses modalités d'imagerie. L'iode créant un secteur en hyperdensité qui absorbe de la dose

(modification de l'ordre de 2-3 % en radiothérapie conventionnelle ; delta de dose pouvant être plus significatif avec l'utilisation de techniques d'irradiation à fort gradient), dans une région anatomique non injectée lors des séances de traitement. Un moyen d'y remédier est de réaliser deux scanners lors de la simulation-scanner, l'un non injecté pour la dosimétrie et le contourage des organes à risque, l'autre (+5-20 mSv) injecté pour le contourage des volumes cibles. L'utilisation d'une imagerie multimodalité peut significativement améliorer la compréhension et le contourage des volumes cibles et notamment des extensions tumorales. L'IRM (cavité buccale oropharynx cavum) est dans la mesure du possible réalisée en positionnement de traitement. La TEP (tumeurs localement avancées notamment) est devenue incontournable lors de la planification de radiothérapie et elle est de plus en plus fréquemment utilisée en vue d'une stratégie d'intensification thérapeutique selon le concept de dose *painting* ou de *boost* sur une région tumorale apparaissant comme plus agressive initialement ou en à une dose intermédiaire d'irradiation.

## Conclusion

L'imagerie cervicofaciale nécessite un radiologue expert car l'image est au centre de la décision du traitement conservateur dans le *staging* initial et du traitement de rattrapage dans la surveillance.

L'imagerie morphologique est la technique standard d'évaluation, toutefois il faut en connaître les limites pour être prudent lors de la rédaction des comptes rendus. Même si elle peine à être quantitative du fait du manque de reproductibilité, l'imagerie fonctionnelle offre des nouvelles possibilités plus adaptées aux prises en charges personnalisées. Les techniques les plus validées sont la diffusion en IRM qui semble améliorer le *staging* ganglionnaire initial et le TEP-TDM au 18FDG qui permet d'orienter le clinicien devant une adénopathie prévalente cervicale et de mieux objectiver les récidives précoces. La part fonctionnelle de l'imagerie devient également incontournable pour les planifications de radiothérapie. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Ljumanovic R, Langendijk JA, Hoekstra OS, et al. Distant metastases in head and neck carcinoma: identification of prognostic groups with MR imaging. *Eur J Radiol* 2006 ; 60 : 58-66.
2. Mukherji SK, Pillsbury HR, Castillo M. Imaging squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: what clinicians need to know. *Radiology* 1997 ; 205 : 629-46.
3. Gregoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2013, In press.
4. Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 1. Physiologic, altered physiologic, and artifactual FDG uptake. *Radiographics* 2005 ; 25 : 897-912.
5. Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. *Radiographics* 2005 ; 25 : 913-30.
6. Lonnet M, Hamoir M, Reyckers H, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1190-5.
7. Becker M, Zbaren P, Casselman JW, et al. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. *Radiology* 2008 ; 249 : 551-9.
8. Becker M, Zbaren P, Delavelle J, et al. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology* 1997 ; 203 : 521-32.
9. Nix PA, Salvage D. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: the significance of cartilage sclerosis on computed tomography images. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004 ; 29 : 372-5.
10. Dubrulle F, Souillard R, Chevalier D, et al. [Imaging of tumors of the larynx and hypopharynx]. *J Radiol* 2008 ; 89(7-8 Pt 2) : 998-1012.
11. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992 ; 158 : 961-9.
12. Pillsbury 3rd. HC, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope* 1997 ; 107 : 1294-315.
13. Krestan C, Herneth AM, Formanek M, et al. Modern imaging lymph node staging of the head and neck region. *Eur J Radiol* 2006 ; 58 : 360-6.
14. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998 ; 207 : 123-30.
15. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 712-20.
16. Chung MK, Jeong HS, Son YI, et al. Metabolic tumor volumes by [18F]-fluorodeoxyglucose PET/CT correlate with occult metastasis in oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 3111-7.
17. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K, et al. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med* 2008 ; 22 : 177-84.
18. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging* 2008 ; 8 : 48-56.
19. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, et al. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology* 1992 ; 183 : 215-20.
20. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, et al. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* 1992 ; 182 : 753-9.
21. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004 ; 101 : 2641-9.
22. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol* 2011 ; 47 : 560-5.
23. Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B, et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 1451-7.
24. Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, et al. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma: can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone? *Radiology* 2000 ; 214 : 683-7.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 228-47.
26. Yao M, Smith RB, Graham MM, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 991-9.

27. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27: 175-81.
28. Gourin CG, Watts T, Williams HT, et al. Identification of distant metastases with PET-CT in patients with suspected recurrent head and neck cancer. *Laryngoscope* 2009; 119: 703-6.
29. Scarfone C, Lavelly WC, Cmelak AJ, et al. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 543-52.
30. Becker M, Schroth G, Zbaren P, et al. Long-term changes induced by high-dose irradiation of the head and neck region: imaging findings. *Radiographics* 1997; 17: 5-26.
31. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 737-45.
32. Mukherji SK, Schiro S, Castillo M, et al. Proton MR spectroscopy of squamous cell carcinoma of the extracranial head and neck: in vitro and in vivo studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1057-72.
33. Maheshwari SR, Mukherji SK, Neelon B, et al. The choline/creatine ratio in five benign neoplasms: comparison with squamous cell carcinoma by use of in vitro MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1930-5.
34. King AD, Yeung DK, Ahuja AT, et al. Salivary gland tumors at in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 2005; 237: 563-9.
35. King AD, Yeung DK, Yu KH, et al. Pretreatment and early intra-treatment prediction of clinicopathologic response of head and neck cancer to chemoradiotherapy using 1H-MRS. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 199-203.
36. King AD, Yeung DK, Yu KH, et al. Monitoring of treatment response after chemoradiotherapy for head and neck cancer using in vivo 1H MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2010; 20: 165-72.
37. Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J, et al. Gadolinium-enhanced echo-planar T2-weighted MRI of tumors in the extracranial head and neck: feasibility study and preliminary results using a distributed-parameter tracer kinetic analysis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 963-9.
38. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 223-32.
39. Ludemann L, Warmuth C, Plotkin M, et al. Brain tumor perfusion: comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging using T1, T2, and T2\* contrast, pulsed arterial spin labeling, and H2O positron emission tomography. *Eur J Radiol* 2009; 70: 465-74.
40. Craciunescu OI, Yoo DS, Cleland E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in head-and-neck cancer: the impact of region of interest selection on the intra- and interpatient variability of pharmacokinetic parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e345-50.
41. Bisdas S, Baghi M, Smolarz A, et al. Quantitative measurements of perfusion and permeability of oropharyngeal and oral cavity cancer, recurrent disease, and associated lymph nodes using first-pass contrast-enhanced computed tomography studies. *Invest Radiol* 2007; 42: 172-9.
42. Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1178-85.
43. Cao Y, Popovtzer A, Li D, et al. Early prediction of outcome in advanced head-and-neck cancer based on tumor blood volume alterations during therapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1287-90.
44. Powell C, Schmidt M, Borri M, et al. Changes in functional imaging parameters following induction chemotherapy have important implications for individualised patient-based treatment regimens for advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2013; 106: 112-7.
45. Chawla S, Kim S, Dougherty L, et al. Pretreatment diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of local treatment response in squamous cell carcinomas of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 35-43.
46. Srinivasan A, Dvorak R, Perni K, et al. Differentiation of benign and malignant pathology in the head and neck using 3T apparent diffusion coefficient values: early experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 40-4.
47. Abdel Razek AA, Gaballa G, Elhawary G, et al. Characterization of pediatric head and neck masses with diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2009; 19: 201-8.
48. Holzapfel K, Duetsch S, Fauser C, et al. Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *Eur J Radiol* 2009; 72: 381-7.
49. Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, et al. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468-77.
50. Kim S, Loevner L, Quon H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 986-94.
51. King AD, Mo FK, Yu KH, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: diffusion-weighted MR imaging for prediction and monitoring of treatment response. *Eur Radiol* 2010; 20: 2213-20.
52. Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N, et al. Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1146-52.
53. Dirix P, De Keyzer F, Vandecaveye V, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate major salivary gland function before and after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1365-71.
54. Lo WC, Cheng PW, Wang CT, et al. Real-time ultrasound elastography: an assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Eur Radiol* 2013; 23: 2351-7.
55. Kubiessa K, Purz S, Gawlitza M, et al. Initial clinical results of simultaneous F-FDG PET/MRI in comparison to F-FDG PET/CT in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 41: 639-48.
56. Platzek I, Beuthien-Baumann B, Schneider M, et al. PET/MRI in head and neck cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 6-11.
57. Vargas MI, Becker M, Garibotto V, et al. Approaches for the optimization of MR protocols in clinical hybrid PET/MRI studies. *MAGMA* 2013; 26: 57-69.
58. Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al. Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: value of repeated functional imaging with F-FDG PET, F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2009; 50: 1020-7.
59. Troost EG, Bussink J, Hoffmann AL, et al. 18F-FLT PET/CT for early response monitoring and dose escalation in oropharyngeal tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 866-74.
60. Troost EG, Bussink J, Slootweg PJ, et al. Histopathologic validation of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Nucl Med* 2010; 51: 713-9.
61. Nehmeh SA, Lee NY, Schroder H, et al. Reproducibility of intratumor distribution of F-fluoromisonidazole in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 235-42.
62. Kishino T, Hoshikawa H, Nishiyama Y, et al. Usefulness of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET for predicting early response to chemoradiotherapy in head and neck cancer. *J Nucl Med* 2012; 53: 1521-7.

# Critères de qualité en radiothérapie des cancers de la tête et du cou sous l'égide de l'Intergroupe ORL

## Quality criteria in radiotherapy for head and neck cancers under the aegis of Head and Neck Intergroup

Yungan Tao<sup>1,2</sup>, Nadejeda Vintonenko<sup>2</sup>, Robin Garcia<sup>3</sup>, Vincent Marchesi<sup>4</sup>, Milan Tomsej<sup>5</sup>, Etienne Bardet<sup>2,6</sup>, Jean Bourhis<sup>2,7</sup>

<sup>1</sup> Institut Gustave Roussy, département de radiothérapie, 114 rue Edouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

<yungan.tao@gustaveroussy.fr>

<sup>2</sup> Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou (GORTEC), Tours, France

<sup>3</sup> Institut Sainte-Catherine, Avignon, France

<sup>4</sup> Institut de cancérologie de Lorraine Alexis-Vautrin, Nancy, France

<sup>5</sup> Centre hospitalier universitaire de Charleroi, Belgique

<sup>6</sup> Institut de cancérologie de l'Ouest René-Gauducheau, Nantes, France

<sup>7</sup> Centre hospitalier universitaire de Lausanne, Suisse

Article reçu le 08 janvier 2014,  
accepté le 06 février 2014  
Tirés à part : Y. Tao

Pour citer cet article : Tao Y, Vintonenko N, Garcia R, Marchesi V, Tomsej M, Bardet E, Bourhis J. Critères de qualité en radiothérapie des cancers de la tête et du cou sous l'égide de l'Intergroupe ORL. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 481-5. doi : 10.1684/bdc.2014.1924.

**Résumé.** L'objectif de la radiothérapie est de délivrer une dose optimale dans le volume cible en respectant les contraintes nécessaires à la protection des organes à risque. Dans les essais cliniques multicentriques randomisés, le contrôle de la qualité de la radiothérapie sera essentiel pour vérifier l'homogénéité des traitements et limiter ainsi les biais pouvant influencer le résultat ou l'équilibre entre les deux cohortes de l'étude. Des programmes d'assurance et de contrôle de qualité ont donc été développés dans les groupes coopératifs en oncologie européens (EORTC, GORTEC) et américains (RTOG) depuis les années 1980. Nous préciserons les spécificités liées à la radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou. ▲

**Abstract.** The aim of radiotherapy is to deliver enough radiation to the tumor in order to achieve maximum tumour control in the irradiated volume with as few serious complications as possible with an irradiation dose as low as possible to normal tissue. The quality of radiotherapy is essential for optimal treatment and quality control is to reduce the bias in clinical trials avoiding possible major deviations. The assurance and quality control programs have been developed in large european (EORTC, GORTEC) and american cooperative groups (RTOG) of radiation oncology since the 1980s. We insist here on the importance of quality assurance in radiotherapy and the current status in this domain and the criteria for quality control especially for current clinical trials within GORTEC are discussed here. ▲

**Mots clés :** radiothérapie, assurance qualité, contrôle de qualité, cancer, tête et cou

**Key words:** radiotherapy, quality assurance, quality control, head and neck, cancer

## Introduction

L'objectif de la radiothérapie est de délivrer une dose optimale dans le volume cible en respectant les contraintes nécessaires à la protection des organes à risque [1, 2]. Mais l'impact d'une radiothérapie de mauvaise qualité peut masquer le bénéfice attendu d'un traitement [3]. Dans les essais cliniques multicentriques randomisés, le contrôle de la qualité de la radiothérapie sera donc essentiel pour vérifier l'homogénéité des traitements et limiter ainsi les biais pouvant influencer le résultat ou l'équilibre entre les deux cohortes de l'étude.

L'assurance qualité (AQ) a pour objectif de vérifier les critères de qualité préalablement à la réalisation d'un acte et explorera, en radiothérapie, chaque étape depuis la production du faisceau d'irradiation jusqu'à la mise en place de la première séance de traitement [4]. Le contrôle de qualité, rétrospectif, visera à vérifier la bonne réalisation et les résultats du traitement lui-même. Indissociables l'un de l'autre, ils permettent d'améliorer le respect du protocole d'un essai ainsi que le traitement réalisé [5]. L'AQ concernera donc le matériel (débit et rayonnement émis par les appareils de traitement, justesse du système de planification de la dose) ainsi que

la conformité des procédures de mise en traitement avec la prescription initiale. Le contrôle de qualité évaluera la reproductibilité quotidienne du traitement et le bon déroulement du traitement. L'évaluation de la toxicité aiguë et tardive appréciera l'impact de ces contrôles et des actions correctrices sur les résultats du traitement.

Dans le domaine de la recherche clinique, notamment pour les essais multicentriques, l'AQ visera en outre à vérifier la conformité des procédures avec le protocole thérapeutique proposé. Il permet ainsi d'homogénéiser les pratiques entre les établissements et accélère la courbe d'apprentissage des investigateurs. Le contrôle de qualité cherchera à identifier et à quantifier les déviations observées et à évaluer leur impact sur la recherche effectuée, soit par un déséquilibre entre les deux bras d'un essai randomisé, soit par un effet délétère sur le critère final de l'étude. Les groupes coopérateurs menant de larges essais randomisés doivent donc développer des programmes d'assurance qualité efficaces pour garantir la pertinence de leurs résultats.

Ainsi l'AQ en radiothérapie a été développée par les grands groupes coopérateurs de radiothérapie européens et américains depuis les années 1970 [1, 4-8]. Au début des années 1980, le groupe radiothérapie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) a proposé de vérifier la cohérence des données provenant de plusieurs centres participants [4, 6]. Les objectifs étaient les suivants : évaluer le profil de chaque centre participant en terme d'environnement humain et matériel, effectuer un étalonnage comparatif de tous les équipements de faisceaux de haute énergie utilisée pour traiter les patients inscrits à des essais et évaluer la capacité de chaque équipe locale pour définir le volume cible pour une tumeur de l'amygdale avec des adénopathies sous-digastriques positionnée dans un fantôme anthropomorphe [6, 9-11].

### Quels types de contrôle de qualité pour les essais ?

Les contrôles de la qualité des faisceaux et de la justesse des systèmes de calcul de la distribution de la dose sont des procédures usuelles dans les départements de radiothérapie. Leur vérification préalable à la participation à un essai est généralement exigée pour les essais internationaux, ces procédures pouvant varier d'un pays à un autre. En revanche, l'aptitude, en termes technique et en termes de personnel, à réaliser la radiothérapie conformément aux exigences du protocole va être beaucoup plus variable d'un établissement à un autre. Le premier niveau d'assurance qualité consiste à s'assurer des capacités des investigateurs à mener l'étude proposée par un cas clinique test virtuel (*dummy-run*) pour lequel une définition des volumes cibles et organes critiques est demandée ainsi qu'une proposition dosimétrique conforme à la prescription. Ce premier niveau permet l'accréditation de l'établissement et traduit ainsi son aptitude à participer à l'essai [5, 6]. Fairchild et al. ont étudié l'influence des résultats de *dummy-run* sur la qualité de la radiothérapie réalisée et montré son impact sur les résultats [12]. Un deuxième

niveau d'assurance qualité consiste à vérifier, préalablement à chaque inclusion, la conformité des volumes cibles et de la distribution de la dose avec le protocole proposé. Nécessitant une grande réactivité des personnels sur site pour adresser les données ainsi que des responsables de la relecture de ces données, ce niveau d'AQ est souvent assuré par des organismes professionnels indépendants (EQUAL-QAIR, QARC). Très onéreux et pénalisant en termes de recrutement, cet AQ a l'avantage de garantir l'apprentissage des équipes et de faire bénéficier le patient d'un traitement conforme à l'étude [3]. Afin de pallier les inconvénients de surcoût, certaines équipes proposent cette procédure pour les premiers patients inclus, misant sur l'apprentissage des investigateurs pour les inclusions suivantes.

Le contrôle qualité rétrospectif analyse, à partir des dossiers techniques des patients traités, la bonne réalisation du traitement. Il visera à définir, pour chaque patient traité, le niveau de déviation et son impact sur l'étude réalisée. Enfin, l'analyse des résultats de l'essai sera faite à la lecture des déviations enregistrées et de leur impact potentiel sur le *end point* de l'étude [13]. Cette analyse rétrospective peut aussi se faire sur des études anciennes et permet de réévaluer des résultats publiés. Ainsi, dans l'essai TROG-0202, l'analyse des résultats a été complétée après une revue secondaire des dossiers non conformes par un comité d'experts internationaux [3].

### Quels critères pour le contrôle de qualité ?

Horiot et al. ont défini trois niveaux de qualité : respect du protocole, déviation mineure et déviation majeure. La variation acceptable de toute valeur prescrite dans un protocole ne devrait avoir aucun effet sur le résultat du traitement et devrait être un peu plus grande que l'incertitude introduite par la méthodologie de la procédure de contrôle de la qualité [4]. Une déviation majeure est ce qui est capable de produire un impact négatif significatif sur les objectifs de l'essai. Une fois détectée, cette déviation majeure justifie une procédure d'urgence et la suspension de l'entrée du patient dans l'essai jusqu'à ce que la correction soit faite. Les déviations mineures sont celles qui se produisent au-delà de la limite supérieure des variations acceptables et en dessous du seuil de déviation majeure. Les actions correctrices comprennent l'identification des causes, la rectification des déviations et les mesures préventives de récurrences [4].

Actuellement, il existe des recommandations pour la définition des volumes cibles primitifs [14] et ganglionnaires [15, 16] qui sont souvent utilisées pour la rédaction des protocoles de radiothérapie. La distribution de la dose doit respecter les critères ICRU (la Commission internationale des unités et mesures radiologiques) [3]. Le contrôle du positionnement du patient doit être vérifié *a minima* de manière hebdomadaire voire quotidiennement en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) [17]. La dose totale, l'étalement et le fractionnement sont importants et ont été un des principaux objets de recherche clinique dans les cancers de la tête et du cou [18-21]. Ils

doivent donc être vérifiés dans tous les essais cliniques de radiothérapie. Khalil *et al.* ont ainsi suggéré que le respect du temps de traitement global prescrit devrait être considéré comme un paramètre de qualité en radiothérapie dans les essais multicentriques [22].

### Contrôle de qualité en radiothérapie des cancers ORL dans le cadre du GORTEC

Le Groupe d'oncologie radiothérapique de la tête et du cou (GORTEC) est un groupe coopérateur en oncologie qui a pour objectif de mener à bien des essais de recherche clinique évaluant notamment l'impact de la radiothérapie dans la prise en charge des patients porteurs de tumeurs de la sphère ORL. La démarche qualité, qu'elle soit préalable au traitement ou rétrospective, va couvrir toutes les activités de production des actes de radiothérapie que l'on peut regrouper en trois grands domaines : qualité du matériel (qualité du rayonnement émis, qualité du calcul de la dose), respect du protocole thérapeutique (traçabilité des données, conformité de la prescription), adéquation des volumes traités (bonne définition des volumes cibles et des organes critiques) et bonne distribution de la dose.

#### Qualité du matériel

L'évolution récente des techniques de radiothérapie avec le développement de la radiothérapie conformationnelle puis de la RCMI a nécessité une collaboration étroite entre radiothérapeutes et médecins médicaux afin de proposer au sein du groupe une démarche qualité compatible avec les moyens et les objectifs du groupe et garantissant une qualité de traitement suffisamment homogène pour conduire des essais multicentriques.

Le groupe des médecins du GORTEC a publié des recommandations pour un protocole d'assurance qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [23, 24]. Ces recommandations concernaient les moyens et les méthodes pour effectuer des mesures, en doses relatives ou absolues, dans des faisceaux modulés en intensité dans le cadre de la validation dosimétrique du plan de traitement avant le traitement du patient. La complexité des irradiations et des mesures suggère de considérer une période d'apprentissage nécessaire à la compréhension des variations mesurées dues aux combinaisons des particularités de chaque détecteur et des forts gradients de doses rencontrés. Les différents détecteurs disponibles ont des spécificités variablement adaptées aux mesures absolues ou relatives. Combinés à des fantômes cubiques, cylindriques ou anthropomorphiques, ils permettent d'obtenir des informations dosimétriques nécessitant une interprétation experte. Douze centres français et belges ont ainsi réalisé les mesures de 108 traitements ORL afin d'établir le niveau de tolérance permettant de valider des plans modulés. Le groupe recommandait une tolérance de 5 %. Un audit dosimétrique a ensuite été réalisé sur 18 centres français, belges et hollandais à l'aide d'un fantôme spécifique défini et conçu par le groupe des médecins du GORTEC. Ce fantôme appelé PIGG (Physics IMRT GOR-

TEC Group) simulait la tête, le cou et les épaules et était constitué de tranches de polystyrène et contenait des logements pour la mise en place de chambres d'ionisations. Des volumes internes (volumes cibles et organes à risque) pouvaient être visualisés à l'aide de trous de 0,3 mm de diamètre permettant leur délimitation lors du scanner de ce fantôme. Un plan de traitement devait être réalisé par chaque centre participant suivant un protocole contenant des directives à respecter (c'est-à-dire, prescription de dose, objectifs dose-volume, grille de calcul, paramètres d'acquisition du scanner, etc.). Chaque centre était audité par deux médecins afin de garantir des conditions de manipulations identiques, et le même type de chambre d'ionisation était utilisé dans chaque centre. Les résultats ont confirmé la validité de la tolérance de 5 %. Les quelques mesures se situant en dehors de cette tolérance ont mis en évidence l'influence du modèle de calcul, des détecteurs, du niveau de modulation et des zones de mesures à fort gradients.

#### Respect du protocole de radiothérapie

Le niveau qualité requis dans le cadre d'un essai clinique peut aller du plus simple (pas de contrôle qualité en misant sur la randomisation pour une répartition égale des déviations dans chaque bras) au plus complexe (vérification de la conformité du traitement préalable à l'inclusion de chaque patient éligible) avec des conséquences directes en terme de coût et de recrutement.

Le GORTEC a mis en place une cellule qualité regroupant des radiothérapeutes et des médecins médicaux dont le rôle est d'aider à la rédaction des futurs essais du groupe et de définir quel niveau de qualité sera requis, quelle traçabilité permettra d'assurer ce contrôle qualité, et comment ce contrôle sera pris en charge par le groupe.

Les essais GORTEC 99-02 [21] et JANORL-1 [25] ont ainsi eu un contrôle de qualité de la radiothérapie mené rétrospectivement par des experts du GORTEC. Depuis 2011, le programme de contrôle de qualité de radiothérapie a été étendu à la quasi-totalité des essais en cours au sein de GORTEC et assuré par l'équipe qualité. Une plate-forme spécifique a été créée au sein du site internet du GORTEC pour le transfert et le dépôt des données des essais actuellement en cours (GORTEC 2007-01, 2008-01, JANORL2, GORTEC 2010-02, 2004-01). Prochainement, les essais GORTEC 2007-02 et ELAN-RT vont être ajoutés dans la base de données. Le logiciel Artiview d'Aquilab est utilisé par l'équipe de contrôle de qualité du GORTEC afin d'évaluer les fichiers en DICOM-RT. Pour chaque essai, les résultats sont présentés à chaque réunion biannuelle du groupe, parallèlement au rapport de toxicité, en mentionnant le nombre de dossiers revus, le nombre de déviations mineures et majeures observées et les actions correctrices à mener (*figure 1*).

### Le résultat du contrôle de qualité dans des essais cliniques

Depuis les années 1980, un certain nombre d'études ont évalué l'influence de la conformité de la radiothérapie sur les

Données dosimétriques relatives aux volumes cibles du boost = PTV2	
Le PTV2 « haut risque » correspond à la tumeur primitive muqueuse en résection R1 et/ou aux aires ganglionnaires avec rupture capsulaire (PTV2 T et ou N). Si plusieurs PTV2, considérer le PTV2 dont les résultats dosimétriques sont les moins bons.	
$V_{95\% \text{ Dprescrite sur PTV2}} (=V_{63 \text{ Gy}}) = 95\% \text{ du PTV2}$	☑
$V_{95\% \text{ Dprescrite sur PTV2}} (=V_{63 \text{ Gy}}) 90\% \text{ du PTV2}$ mais $V_{95\% \text{ Dprescrite sur PTV2}} (=V_{63 \text{ Gy}}) < 95\% \text{ du PTV2}$	☑
$V_{95\% \text{ Dprescrite sur PTV2}} (=V_{63 \text{ Gy}}) < 90\% \text{ du PTV2}$	☑
$D_{2\% \text{ PTV2}} 107\% \text{ dose prescrite sur PTV2} (= 71 \text{ Gy})$	☑
$D_{2\% \text{ PTV2}} > 107\% \text{ dose prescrite sur PTV2} (= 71 \text{ Gy})$ , mais $D_{10\% \text{ PTV2}} 107\% \text{ dose prescrite sur PTV2} (= 71 \text{ Gy})$	☑
$D_{10\% \text{ PTV2}} > 107\% \text{ dose prescrite sur PTV2} (= 71 \text{ Gy})$	☑
Données dosimétriques relatives aux organes à risque (OARs)	
<b>Moelle</b>	
$D_{1\%} 45 \text{ Gy}$	☑
45 Gy $D_{1\%} 48 \text{ Gy}$	☑
$D_{1\%} > 48 \text{ Gy}$	☑
<b>Tronc cérébral</b>	
$D_{1\%} 50 \text{ Gy}$	☑
50 Gy $D_{1\%} 54 \text{ Gy}$	☑
$D_{1\%} > 54 \text{ Gy}$	☑
<b>Parotides</b>	
$D_{\text{moyenne}}$ disponible pour les 2 parotides	☑ si non ☑ si oui

**Figure 1.** Les critères de qualité de radiothérapie pour l’essai GORTEC 2010-02 (partie). PTV : volume cible prévisionnel,  $V_{95\% \text{ Dprescrite sur PTV2}}$  : le volume de PTV qui reçoit 95 % de dose prescrite,  $D_{2\% \text{ PTV}}$  : la dose reçue de 2 % de volume PTV,  $D_{10\% \text{ PTV}}$  : la dose reçue de 10 % de volume PTV,  $D_{1\%}$  : la dose reçue de 1 % de volume,  $D_{\text{moyenne}}$  : dose moyenne.

résultats des traitements dans différents types de cancer [26-28]. Khalil *et al.* ont étudié la conformité à la dose prescrite et la durée totale du traitement dans cinq essais cliniques randomisés de fractionnement modifié pour des cancers de la tête et du cou. L’observance globale était relativement mauvaise (seulement 30 % des patients étaient traités strictement selon le protocole) et les différences de performance étaient significatives entre les essais et entre les centres participants. Les auteurs ont conclu que le non-respect du protocole compromettrait sérieusement l’interprétation des résultats de ces essais [22].

Peters *et al.* ont suggéré que la qualité de radiothérapie est un facteur probablement plus important que le traitement concomitant (tirapazamine) lui-même et que celle-ci pouvaient biaiser les résultats dans un large essai intercontinental randomisé de phase III du Trans-Tasman Radiation Oncology

Group (TROG-0202) [3]. En effet, une différence absolue de 20 % en survie globale à 2 ans a été relevée entre les patients qui avaient des traitements conformes avec le protocole et ceux avec des déviations avec le protocole initial. Cette différence de survie représente deux fois le bénéfice de survie hypothétique estimé dans la conception de l’essai [3].

Weber *et al.* ont montré que le non-respect des protocoles de radiothérapie dans des études prospectives est fréquent avec un taux de déviations majeures de 11,8 % à 48 %. Les déviations du protocole de radiothérapie avaient un impact significatif sur le principal objectif dans la majorité des études [29].

Fairchild *et al.* ont analysé dix-sept études multicentriques (1980-2012). Dans sept essais, le taux d’échec était significativement plus élevé après une radiothérapie inadéquate par rapport à une radiothérapie adéquate. Dans cinq études, la

survie globale et la survie sans progression étaient significativement plus mauvaises après une radiothérapie de mauvaise qualité. Un essai a signalé une corrélation significative de toxicité accrue avec une radiothérapie non conforme [30]. Une méta-analyse sur des essais de groupes coopérateurs a été effectuée récemment pour examiner l'association entre des déviations d'assurance de qualité de la RT et le contrôle de la maladie et la survie globale. Ohri *et al.* ont montré que les déviations du protocole RT sont associées à des risques accrus d'échec du traitement et de la mortalité globale [31].

## Conclusion

Il est important d'assurer la qualité de radiothérapie notamment dans les essais thérapeutiques multicentriques afin de réduire au maximum les biais éventuels liés aux déviations majeures de protocole et de garantir un traitement optimal pour les patients. ▼

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

## Références

- Perez CA, Gardner P, Glasgow GP. Radiotherapy quality assurance in clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10 (Suppl. 1): 119-25.
- Cunningham JR. Quality assurance in radiation therapy: clinical and physical aspects. Quality assurance in dosimetry and treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10 (Suppl. 1): 105-9.
- Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, *et al.* Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2996-3001.
- Horiot JC, van der Schueren E, Johansson KA, Bernier J, Bartelink H. The programme of quality assurance of the EORTC radiotherapy group. A historical overview. *Radiother Oncol* 1993; 29: 81-4.
- Bernier J, Horiot JC, Poortmans P. Quality assurance in radiotherapy: from radiation physics to patient- and trial-oriented control procedures. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl. 4): S155-8.
- Kouloulas VE. Quality assurance in radiotherapy. *Eur J Cancer* 2003; 39: 415-22.
- Glicksman AS, Reinstein LE, McShan D, Laurie F. Radiotherapy Quality Assurance Program in a cooperative group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1561-8.
- Reinstein LE, Peachey S, Laurie F, Glicksman AS. Impact of a dosimetry review program on radiotherapy in group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1179-84.
- Horiot JC, Johansson KA, Gonzalez DG, van der Schueren E, van den Bogaert W, Notter G. Quality assurance control in the EORTC cooperative group of radiotherapy. 1. Assessment of radiotherapy staff and equipment. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Radiother Oncol* 1986; 6: 275-84.
- Johansson KA, Horiot JC, Van Dam J, Lepinoy D, Sentenac I, Sernbo G. Quality assurance control in the EORTC cooperative group of radiotherapy. 2. Dosimetric intercomparison. *Radiother Oncol* 1986; 7: 269-79.
- Johansson KA, Horiot JC, van der Schueren E. Quality assurance control in the EORTC cooperative group of radiotherapy. 3. Intercomparison in an anatomical phantom. *Radiother Oncol* 1987; 9: 289-98.
- Fairchild A, Collette L, Hurkmans CW, *et al.* Do results of the EORTC dummy run predict quality of radiotherapy delivered within multicentre clinical trials? *Eur J Cancer* 2012; 48: 3232-9.
- Bekelman JE, Deye JA, Vikram B, *et al.* Redesigning radiotherapy quality assurance : opportunities to develop an efficient, evidence-based system to support clinical trials—report of the National Cancer Institute Work Group on Radiotherapy Quality Assurance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 782-90.
- Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, *et al.* Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded). *Cancer Radiother* 2005; 9: 261-70.
- Gregoire V, Levendag P, Ang KK, *et al.* CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69: 227-36.
- Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006; 79: 15-20.
- Weber DC, Poortmans PM, Hurkmans CW, Aird E, Gulyban A, Fairchild A. Quality assurance for prospective EORTC radiation oncology trials: the challenges of advanced technology in a multicenter international setting. *Radiother Oncol* 2011; 100: 150-6.
- Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, *et al.* Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2873-8.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, *et al.* Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-54.
- Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, *et al.* Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: results of a GORTEC randomized trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 56-61.
- Bourhis J, Sire C, Graff P, *et al.* Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02) : an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 145-53.
- Khalil AA, Bentzen SM, Bernier J, *et al.* Compliance to the prescribed dose and overall treatment time in five randomized clinical trials of altered fractionation in radiotherapy for head-and-neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 568-75.
- Marcie S, Aletti P, Lefkopoulos D, Tomsej M. Quality assurance program for intensity-modulated radiotherapy (IMRT) treatments of head and neck carcinomas. *Cancer Radiother* 2003; 7: 172-8.
- Zefkili S, Tomsej M, Aletti P, *et al.* Recommendations for a head and neck IMRT quality assurance protocol. *Cancer Radiother* 2004; 8: 364-79.
- Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, *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.
- White JE, Chen T, McCracken J, *et al.* The influence of radiation therapy control on survival, response and sites of relapse in oat cell carcinoma of the lung: preliminary report of a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1982; 50: 1084-90.
- Perez CA, Stanley K, Grundy G, *et al.* Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 1091-9.
- Wallner PE, Lustig RA, Pajak TF, *et al.* Impact of initial quality control review on study outcome in lung and head/neck cancer studies—review of the Radiation Therapy Oncology Group experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 893-900.
- Weber DC, Tomsej M, Melidis C, Hurkmans CW. QA makes a clinical trial stronger: evidence-based medicine in radiation therapy. *Radiother Oncol* 2012; 105: 4-8.
- Fairchild A, Straube W, Laurie F, Followill D. Does quality of radiation therapy predict outcomes of multicenter cooperative group trials? A literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 246-60.
- Ohri N, Shen X, Dicker AP, Doyle LA, Harrison AS, Showalter TN. Radiotherapy protocol deviations and clinical outcomes : a meta-analysis of cooperative group clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 387-93.

# Critères de qualité en oncologie médicale pour la prise en charge des cancers de la tête et du cou

## Quality assurance in head and neck medical oncology

Article reçu le 13 janvier 2014,

accepté le 18 mars 2014

Tirés à part : L. Digue

Laurence Digue<sup>1</sup>, Stéphane Pedeboscq<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CHU Saint-André, Service d'oncologie médicale, 1, rue Jean-Burquet, 33075 Bordeaux cedex, France

<laurence.digue@chu-bordeaux.fr>

<sup>2</sup> CHU Saint-André, Service de pharmacie, 1, rue Jean-Burquet, 33075 Bordeaux cedex, France

Pour citer cet article : Digue L, Pedeboscq S. Critères de qualité en oncologie médicale pour la prise en charge des cancers de la tête et du cou. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 486-95.

doi : 10.1684/bdc.2014.1968.

**Résumé.** En oncologie médicale, comment s'assurer que le bon patient reçoive le bon traitement anticancéreux au bon moment ? La mise en place de critères de qualité est importante en oncologie médicale, afin d'assurer au patient un traitement optimal et en toute sécurité. Il n'existe quasiment pas de littérature sur les critères de qualité des soins en oncologie médicale, contrairement à la radiothérapie ou à la chirurgie carcinologique. Ces critères doivent couvrir tout le processus de prise en charge du patient cancéreux, à savoir de son diagnostic, en passant par la décision thérapeutique jusqu'au circuit de la molécule anticancéreuse, depuis son choix, son stockage, sa préparation, et sa délivrance (administration et posologie) au patient, et enfin, aux toxicités qui peuvent en découler, avec leur prise en charge. Le respect de la dose-intensité est capital et sa diminution peut modifier négativement la survie globale, comme cela a été démontré dans les cancers du sein ou du testicule par exemple. En oncologie de la tête et du cou, le respect des bonnes indications, bien standardisées et peu nombreuses, et de la dose-intensité, est essentiel, dans une population avec de nombreuses comorbidités. Nous allons tout d'abord passer en revue les critères de qualité concernant l'organisation générale de l'oncologie médicale, puis plus particulièrement ceux en oncologie de la tête et du cou. Puis nous verrons les spécificités d'administration des anticancéreux (radiochimiothérapie concomitante, radiothérapie potentialisée par du cétuximab, radiochimiothérapie postopératoire, chimiothérapie d'induction, chimiothérapie palliative) ainsi que leur suivi. Nous évoquerons enfin des pistes pour améliorer les critères de qualité en oncologie médicale concernant la prise en charge des patients atteints de cancers de la tête et du cou. ▲

**Mots clés :** assurance-qualité, critère de qualité, oncologie médicale, chimiothérapie, thérapie ciblée, carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

**Abstract.** In medical oncology, how can we be sure that the right drug is being administered to the right patient at the right time? The implementation of quality assurance criteria is important in medical oncology, in order to ensure that the patient receives the best treatment safely. There is very little literature about quality assurance in medical oncology, as opposed to radiotherapy or cancer surgery. Quality assurance must cover the entire patient care process, from the diagnosis, to the therapeutic decision and drug distribution, including its selection, its preparation and its delivery to the patient (administration and dosage), and finally the potential side effects and their management. The dose-intensity respect is crucial, and its reduction can negatively affect overall survival rates, as shown in breast and testis cancers for example. In head and neck medical oncology, it is essential to respect the few well-standardized recommendations and the dose-intensity, in a population with numerous comorbidities. We will first review quality assurance criteria for the general medical oncology organization and then focus on head and neck medical oncology. We will then describe administration specificities of head and neck treatments (chemoradiation, radiation plus cetuximab, postoperative chemoradiation, induction and palliative chemotherapy) as well as their follow-up. Lastly, we will offer some recommendations to improve quality assurance in head and neck medical oncology. ▲

**Key words:** quality assurance, medical oncology, chemotherapy, targeted therapy, head and neck squamous cell carcinomas

doi : 10.1684/bdc.2014.1968

## Comment s'assurer que le bon patient reçoive le bon traitement anticancéreux au bon moment ?

C'est toute la problématique de l'oncologue médical face à son patient et elle doit faire réfléchir à la mise en place de critères de qualité ou assurance qualité des soins (*Quality Assurance* des Anglo-Saxons). La notion de critères de qualité en oncologie médicale est nettement moins développée qu'en radiothérapie ou en chirurgie carcinologique. La bibliographie la concernant est d'ailleurs quasi inexistante, en dehors de quelques publications concernant essentiellement les essais thérapeutiques [1-3]. Pourtant, il y a des raisons évidentes pour lesquelles ces critères de qualité devraient exister : d'abord, la chimiothérapie est un traitement toxique, pouvant mettre en jeu la vie du patient, avec un faible index thérapeutique et donc plus de toxicité si la dose est élevée, et diminution de l'efficacité si la dose est trop faible. De plus, elle est en général administrée de façon répétée, pendant un temps plus ou moins long. Par chimiothérapie anticancéreuse, on entend les traitements médicaux utilisant l'ensemble des médicaments anticancéreux, à savoir cytotoxiques, hormonothérapie et thérapies ciblées, quel que soit leur mode d'administration, y compris par voie orale.

Les critères de qualité en oncologie médicale doivent en fait s'intéresser à tout le processus de prise en charge du patient cancéreux, à savoir de son diagnostic, en passant par la décision thérapeutique jusqu'au circuit de la molécule anticancéreuse, depuis son choix, son stockage, sa préparation, et sa délivrance (administration et posologie) au patient, et enfin, aux toxicités qui peuvent en découler, avec leur prise en charge. Ils doivent s'intéresser à la pratique quotidienne et à sa reproductibilité, et concerner tout le personnel qui va y participer (oncologues, pharmaciens, infirmiers, aides-soignants, coursiers, médecin traitant, infirmiers libéraux, prestataires à domicile, patient lui-même, etc.).

Devant le peu de littérature existant sur le sujet, nous proposons, dans un premier temps, de faire le point sur l'organisation globale de l'oncologie médicale focalisée sur les critères de qualité, puis, dans un deuxième temps, de détailler les critères de qualité en oncologie médicale de la tête et du cou, et enfin, de définir quelques perspectives.

Les critères de qualité en oncologie médicale concernent de fait plusieurs niveaux :

- un niveau international avec des recommandations publiées, basées le plus souvent sur des essais randomisés de phase III ou des méta-analyses, diffusées via les publications et les organisations savantes internationales pour la plupart européennes et américaines (ESMO, ASCO, NCCN, MASCC...). L'*European Medicine Agency* (EMA) valide pour l'Europe les indications ou non des nouvelles molécules, reprises ensuite par les autorités sanitaires de chaque pays ;
- un niveau national reprenant et diffusant les recommandations internationales via les sociétés savantes et/ou revues nationales de chaque pays ou, pour la France, via l'Institut national du cancer (INCa), issu du premier Plan cancer. En effet, les recommandations doivent s'adapter aux pratiques

et autorisations en vigueur dans le pays. Une même molécule peut avoir des indications différentes selon le pays : exemple du paclitaxel autorisé aux États-Unis en induction dans les cancers de la tête et du cou, ou du nimotuzumab, anticorps monoclonal humanisé inhibant le EGFR, autorisé en Inde, Afrique, Cuba... dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en Chine pour les cancers du nasopharynx, ces deux molécules étant non autorisées en France dans ces indications ; du cétuximab considéré au Royaume-Uni comme non coût-efficace en phase métastatique et donc non recommandé par l'organisme d'État *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). On doit, en France, souligner également le rôle de l'Agence nationale du médicament (ANSM) et de la Haute Autorité de santé (HAS), ainsi que l'expertise de la Commission de la transparence qui décide du remboursement des médicaments anticancéreux. L'ANSM publie régulièrement des alertes de pharmacovigilance ou points d'information, avec courriers envoyés aux professionnels, que l'oncologue doit connaître (exemples récents du témozolomide et de la capécitabine). Les agences régionales de santé (ARS) diffusent également des référentiels publics de bon usage des médicaments. En France, pour l'oncologie tête et cou, la société savante est représentée par l'Intergroupe ORL (GORTEC, GETTEC, GERCOR), un des six intergroupes coopératifs récemment labellisés par l'INCa en 2012 [4] ;

- un niveau auprès de l'établissement de soins qui doit respecter les critères d'agrément pour obtenir une « autorisation d'activité de traitement du cancer par la modalité de chimiothérapie » (article R. 6123-87 du Code de la santé publique) délivrée par les ARS depuis fin 2009. Le Plan cancer prévoit que tout établissement de santé prenant en charge des patients atteints de cancer doit être membre d'un réseau de cancérologie et doit organiser ses activités de cancérologie dans le cadre d'un centre de coordination en cancérologie (3C), cellule qualité chargée de structurer et d'évaluer les activités en cancérologie de l'établissement avec plusieurs missions. Il peut s'agir de la mise à disposition des médecins et des soignants de référentiels, thésaurus et protocoles validés et actualisés par le réseau régional et mise en place d'audits internes sur leur utilisation, et de l'assurance d'engagement de l'établissement dans une démarche d'assurance qualité en cancérologie avec, par exemple, la garantie du fonctionnement correct des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP), ou enfin de la mise en place de traçabilité des pratiques. Au cas par cas, l'établissement de soins peut mettre en place des mesures d'amélioration de la qualité des soins ou de gestion des risques, comme par exemple une politique d'identitovigilance (l'identitovigilance étant un système de prévention des erreurs, de surveillance et de gestion des risques liés à l'identité), comme le port de bracelet d'identification pour tout patient hospitalisé ou ambulatoire ;
- un niveau organisationnel au sein du service ou pôle qui concerne la gestion du circuit des produits anticancéreux, du stockage, fabrication, acheminement jusqu'à la délivrance aux patients, en concertation avec la pharmacie à usage intérieur (PUI). La reconstitution des anticancéreux doit

également répondre à des critères de qualité décrits dans les bonnes pratiques. Cela requiert bien évidemment des moyens en termes de personnel, locaux et équipements. L'établissement doit être doté d'une unité de reconstitution des cytotoxiques (URC) centralisée généralement à la PUI du site. La validation pharmaceutique de chaque prescription de chimiothérapie constitue une étape incontournable préalable à la fabrication proprement dite. Cette fabrication s'effectue en zone à atmosphère contrôlée sous enceinte stérile, à l'aide, selon les centres, de hottes à flux laminaires ou d'isolateurs. De nombreux contrôles sont effectués, tout au long du processus de fabrication, depuis la validation pharmaceutique jusqu'à la libération des préparations, afin de sécuriser le circuit du médicament et notamment l'adéquation du produit préparé à la prescription médicale validée par le pharmacien. Des réunions de morbi-mortalité (RMM) régulières ou revues des erreurs médicamenteuses (REMED), équivalentes en oncologie médicale des comités de retour d'expérience (CREX) en radiothérapie, doivent être organisées spécifiquement sur les anomalies (majeures ou mineures) dans la gestion du circuit des anticancéreux, avec, ensuite, évaluation des modifications décidées. Enfin, le service et/ou le pôle ont la responsabilité de former le personnel médical et paramédical à la gestion des anticancéreux ;

– au niveau du médecin prescripteur : il peut s'agir d'un médecin qualifié spécialiste en oncologie médicale ou en radiothérapie, titulaire du diplôme d'études spécialisées en oncologie (DES), d'un médecin qualifié titulaire du diplôme d'études spécialisées complémentaires en cancérologie (DESC), ou compétent en cancérologie, ces médecins ne pratiquant la chimiothérapie que dans la spécialité dans laquelle ils sont inscrits au tableau de l'ordre (décret n° 2007-389 de mars 2007). Enfin, depuis 2012, il peut aussi s'agir d'un spécialiste d'organe après validation des acquis d'expérience (VAE) s'il a obtenu son diplôme de spécialité avant fin 2004 (décret 2004-252 du 19 mars 2004). Cette VAE requiert une durée d'exercice professionnel de cinq ans, la participation à au moins 20 RCP par an dans la spécialité sur les trois dernières années d'exercice, une activité importante de prescription de chimiothérapie qui dure depuis au moins cinq ans et justifiée par l'instauration de 30 primo-prescriptions par an sur les trois dernières années d'exercice, un suivi de 100 patients en moyenne sur les trois dernières années et la validation d'une formation théorique de type DIU/DU. Le médecin prescripteur doit également réactualiser régulièrement ses connaissances (formation médicale continue ou actuellement obligation annuelle de développement personnel continu ou DPC définie par l'HAS), connaître et appliquer les standards, respecter les contrats de bon usage (CBU), et discuter les dossiers en RCP, éventuellement en RCP de recours si besoin. Le médecin prescripteur doit également fournir à son patient un plan personnalisé de soins (PPS), avec double remis à son médecin traitant, reprenant, entre autres, les principales toxicités des anticancéreux. La spécialisation de l'oncologue dans une ou quelques pathologies cancéreuses spécifiques, dans les équipes qui le peuvent, est un gage supplémentaire d'assurance qualité [5], et cela paraît

encore plus vrai en oncologie de la tête et du cou (gestion de la toxicité cutanéomuqueuse de la radiothérapie potentialisée, des comorbidités fréquentes. . .) ;

– enfin, un niveau économique, qui devient de plus en plus important du fait de l'arrivée des thérapies ciblées onéreuses, souvent sur liste dite « en sus » de la tarification à l'activité (T2A) et qui doit encore plus faire réfléchir l'oncologue sur le concept « du bon traitement au bon patient au bon moment ». L'oncologue peut avoir un rôle à jouer à ce niveau, comme par exemple avec le cas récent de l'aflibercept aux États-Unis, nouvel agent anti-angiogénique, refusé par les oncologues et institutions au prix proposé (double de celui du bévacizumab), entraînant en une semaine une baisse drastique du prix de la molécule par le laboratoire [6]. L'ARS, via le CBU, se réserve le droit de contrôler régulièrement auprès des services le bon usage de ces molécules onéreuses par rapport à leur l'autorisation de mise sur le marché (AMM), avec, pour sanction, le déremboursement de la molécule. Là encore, l'oncologue, en cas de non-respect strict de l'AMM, doit en avoir renseigné dans le dossier du patient clairement la raison, validée en RCP, avec bibliographie.

Les critères de qualité en oncologie médicale sont encore une fois nécessaires pour garantir d'administrer le bon produit (indication, molécule) au bon patient (selon état général, stade de la maladie...) à la posologie optimale. En effet, même dans les essais thérapeutiques de chimiothérapie dans lesquels les protocoles sont clairement détaillés, on retrouve des déviations jusqu'à plus d'un tiers des cas avec, souvent, réduction de la posologie, entraînant, dans certaines études, une moins bonne survie globale [2]. Cela a été surtout démontré si le patient est âgé, avec des comorbidités, et/ou un statut socio-économique bas [6], ce qui correspond souvent aux patients atteints de cancer de la tête et du cou. L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) s'est intéressée dès les années 1990 aux critères de qualité entourant l'administration de la chimiothérapie et a rapidement mis en évidence des différences importantes selon les équipes (équipes incluant plus ou moins de cinq patients par essai), au niveau des équipements (hottes à flux laminaire. . .), de la préparation, l'administration et la livraison des chimiothérapies (variation de 30 minutes à 30 heures). Actuellement, la vérification des critères de qualité pour les essais thérapeutiques sont fondés essentiellement sur des audits sur le lieu des traitements et le report des données sur les *case report forms* (CRF) et dossiers patients [3]. Les audits d'essais menés par l'EORTC ont montré que jusqu'à 20 % des données manquaient dans les dossiers sur la posologie administrée, le temps d'administration ou les effets indésirables présentés par le patient. Ces audits améliorent la qualité des traitements administrés, mais sont chronophages et coûteux. Cela a même amené l'EORTC à proposer une « *checklist* » pour les traitements systémiques, améliorant de 68 à 98 % les reports de données pour les hôpitaux qui l'ont utilisée et qui a servi à la confection des futurs CRF [7]. En revanche, cela est loin encore de la pratique en routine, hors essais, où il manque très souvent dans les dossiers la cause des reports ou des modifications de posologie [6].

Le respect de la posologie et du rythme d'administration des chimiothérapies correspond à une théorie très importante en oncologie médicale, celle de la dose-intensité, avec l'effet-dose (relation linéaire entre la dose de chimiothérapie administrée et la réponse au traitement) et l'effet-temps (dose et délai prévus selon la récupération des tissus sains, essentiellement médullaire, avec le problème de repopulation tumorale) [8]. La dose-intensité correspond à la quantité de molécule délivrée par unité de temps, exprimée en général en  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{sem}$  (tableau 1). Maintenir la dose-intensité permet de garantir l'efficacité des protocoles, d'éviter la survenue de mutations et de prévenir les résistances et les risques de rechute locorégionale ou à distance. Un retard dans le programme de traitement (espacement de la dose) réduit la dose-intensité dans la même proportion qu'une réduction de dose. Dans les audits d'essais thérapeutiques de l'EORTC, la dose-intensité des traitements pouvait varier, selon les centres, avec une augmentation des intervalles entre les cures dans près d'un tiers des cas, liée le plus souvent à des problèmes d'organisation, et dans seulement 30 % des cas à des toxicités. Plus d'un tiers des retards auraient pu être évités.

Le concept de dose-intensité relative (tableau 1) est un paramètre qui doit apparaître dans les essais thérapeutiques permettant de comparer réellement les posologies reçues par les patients et de vérifier la faisabilité du protocole thérapeutique étudié [9, 10]. La dose-intensité relative est corrélée avec l'évolution de la maladie dans différents types de cancers, comme les lymphomes, les hémopathies, certaines tumeurs solides (sein, ovaire, poumon, testicules...) [11, 12]. En revanche, dans la pratique quotidienne, la littérature sur les critères de qualité en oncologie médicale est pauvre, et concerne surtout les traitements adjuvants du sein et du côlon [11], avec très peu de publications en phase palliative et, à notre connaissance, aucune concernant les cancers de la tête et du cou. Or, les standards en pathologie ORL sont récents et avec de hauts niveaux de preuve puisque validés par des essais de phase III randomisés ou des méta-analyses, ayant quasiment tous démontré une amélioration de la survie globale (radio-chimiothérapie ou radiothérapie potentialisée par cétuximab *versus* radiothérapie exclusive, radio-chimiothérapie post-opératoire chez les patients à haut risque, première ligne de chimiothérapie palliative, chimiothérapie d'induction par TPF [docétaxel/cisplatine/5FU] *versus* PF [cisplatine/5FU]). Le respect des indications, des molécules à utiliser et des posologies est donc primordial pour apporter à chaque patient atteint d'un cancer de la tête et du cou un traitement optimal. De plus, toute modification

ou effet secondaire significatif doit être retrouvé(e) dans le dossier du patient.

En oncologie de la tête et du cou, les recommandations internationales reposent sur les recommandations minimales de l'ESMO, qui n'ont pas été mises à jour depuis 2010 [13], celles du NCCN ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)) et de l'ASCO ([www.asco.org](http://www.asco.org)). Les recommandations américaines peuvent être différentes des européennes, concernant par exemple la préservation laryngée des cancers du larynx et hypopharynx (radio-chimiothérapie concomitante des Américains *versus* chimiothérapie d'induction des Européens). En France, il n'existe pour le moment que des recommandations régionales en oncologie médicale de la tête et du cou, diffusées par les réseaux de cancérologie. En dehors des essais thérapeutiques, l'oncologue doit être vigilant dans le respect de la dose-intensité, d'autant plus que les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou sont des tumeurs peu chimio-et/ou radiosensibles. Même en situation palliative, le respect de la dose-intensité est essentiel afin d'avoir une efficacité sur les symptômes, très présents dans cette pathologie. Mais il doit également privilégier la qualité de vie du patient. La difficulté supplémentaire dans cette localisation est la présence de nombreuses comorbidités liées à l'intoxication alcoolo-tabagique chronique fréquente et l'absence de facteurs prédictifs de réponse (en dehors de la toxicité cutanée du cétuximab en association à la radiothérapie dans les tumeurs localement avancées, mais qui ne peut être détectée qu'après le début du traitement).

Les critères de qualité en oncologie médicale de la tête et du cou ne seront vus ici que dans la pratique quotidienne et non concernant les essais thérapeutiques. La RCP doit réunir un chirurgien, un radiothérapeute, un oncologue médical, et si possible, un anesthésiste et une diététicienne, et, avec éventuelle présence du patient, permettant de juger de son état général et de lui exposer les différents choix en présence de toutes les spécialités. Les décisions thérapeutiques doivent être bien sûr validées en RCP, mais la décision finale du traitement systémique reviendra à l'oncologue face à son patient. Il est nécessaire, si possible, d'avoir une expérience dans le domaine de la pathologie tête et cou afin d'orienter au mieux le choix thérapeutique. Par ailleurs, le médecin présentant le dossier du patient en RCP doit essayer de recueillir le maximum d'informations afin que la décision de traitement soit la plus proche de la réalité et avec le maximum de sécurité pour le patient. Nous proposons dans le tableau 2 les informations à récupérer si le patient est susceptible de recevoir une chimiothérapie (tumeurs localement avancées inopérables ou opérables avec séquelles importantes, cancers du pharyngolarynx opérables, phase palliative). Il est nécessaire pour l'oncologue d'évaluer les facteurs ou comorbidités qui risquent d'éloigner son patient de ceux ayant participé aux essais thérapeutiques, car ce sont souvent des facteurs de modification de la pharmacocinétique des molécules anticancéreuses ou pouvant accroître la toxicité du traitement [14]. Par exemple, les patients avec un *performance status* (PS) supérieur ou égal 2 et dénutris ont un risque accru de neutropénie fébrile, de choc infectieux et de mort toxique

**Tableau 1.** Dose-intensité et dose-intensité relative.

<p>Dose-intensité d'une chimiothérapie<sup>a</sup></p> $\left(\text{mg}/\text{m}^2/\text{semaine}\right) = \frac{\text{Quantité totale de chimiothérapie administrée}}{\text{Surface corporelle} \times \text{durée du traitement}}$
<p>Dose-intensité relative (RDI) en %<sup>a</sup> = <math>\frac{\text{Dose-intensité réelle}}{\text{Dose-intensité standard}} \times 100</math></p>

<sup>a</sup> Si polychimiothérapie, somme de la dose-intensité de chaque anticancéreux divisée par le nombre d'anticancéreux.

**Tableau 2.** Informations à recueillir pour la RCP avant chimiothérapie par CDDP  $\pm$  5FU.

	En systématique	Optionnel
PS (0, 1, 2, 3, 4)	Oui	
ATCD et comorbidités	Oui	
Intoxication alcool-tabagique	En PA et g d'alcool/jour Patient sévré ou non	
Âge	Oui	Évaluation oncogériatrique si > 75 ans
Traitements en cours	Oui et posologies	Présence d'un pharmacien à la RCP
Clinique	Recherche de signes de décompensation cardiaque ou hépatique, polynévrite, trouble de l'audition, infection notamment pulmonaire (pneumopathie d'inhalation)	
Bilan nutritionnel	Taille et poids Poids de forme Si perte de poids : temps en mois Calcul de l'IMC Albuminémie	Pré-albuminémie
Bilan biologique	NFS-Plq Fonctions rénale et hépatique Coagulation	
Bilan inflammatoire	CRP	
Bilan ferrique		Ferritinémie, sidérémie, coefficient de saturation de la transferrine
Bilan cardiaque	ECG et évaluation FEV gauche par échocardiographie	Épreuve d'effort ou échographie de stress

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; PS : *performance status* ; ECG : électrocardiogramme ; FEV : fraction d'éjection ventriculaire ; IMC : indice de masse corporelle (poids/taillé<sup>2</sup> [en kg/m<sup>2</sup>]) ; PA : paquets-années ; CRP : protéine C réactive.

[14]. Un syndrome inflammatoire, fréquent chez les patients atteints de cancers de la tête et du cou, augmente la toxicité hématologique et le risque septique de la chimiothérapie. De plus, tous les patients atteints de cancer de la tête et du cou doivent bénéficier d'un bilan nutritionnel avant le début du traitement, quel qu'il soit, comprenant systématiquement les poids actuel et de forme, la taille et le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), l'albuminémie et si possible la pré-albuminémie. En cas de dénutrition ou de perte de poids supérieure à 5 % en un mois ou 10 % en six mois, une prise en charge nutritionnelle sera systématiquement proposée. Elle doit reposer en priorité sur une nutrition entérale (compléments alimentaires, sonde naso-gastrique voire gastrostomie percutanée) [15]. Le dosage de l'albuminémie est essentiel en cancérologie tête et cou, étant donné l'importance de la fixation protéique de nombreux cytotoxiques comme les sels de platine [14]. La diététicienne qui prend en charge le patient doit être mise au courant par l'oncologue du projet thérapeutique. En effet, en cas de chimiothérapie néphrotoxique avec du cisplatine (CCDP), elle doit vérifier les apports protéiques afin de ne pas majorer la toxicité rénale de la chimiothérapie par un apport trop important, ainsi que les apports hydriques. Les traitements systémiques seront abordés ici dans le cadre de la mise en place de critères de qualité pour leur choix et leur délivrance, et couvriront les traitements concomitants à la radiothérapie, post-opératoires, néoadjuvants, et enfin la chimiothérapie palliative, pour les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et

du larynx. Les cancers des autres localisations (nasopharynx, sinus, glandes salivaires) ne seront pas vus ici. Nous rappellerons rapidement les recommandations actuelles, qui sont développées plus longuement ailleurs dans ce numéro du *Bulletin du Cancer*, puis le bilan pré-thérapeutique à réaliser pour la délivrance de l'anticancéreux et enfin les spécificités d'administration pour chaque indication.

## Radio-chimiothérapie concomitante

### Recommandations

La radio-chimiothérapie concomitante est proposée pour les tumeurs localement avancées inopérables ou pour lesquelles une chirurgie entraînerait des séquelles fonctionnelles trop importantes. Pour rappel, la seule potentialisation ayant démontré son efficacité est celle par cisplatine à 100 mg/m<sup>2</sup>, en une injection, à j1, j22 et j43 de la radiothérapie [16]. Le respect de la dose-intensité du CDDP est primordial, malgré le fait qu'en routine, moins de la moitié des patients reçoivent les trois cures (toxicité hématologique ou rénale), avec une survie sans progression ou survie globale significativement meilleure si le patient reçoit les trois cures [17, 18]. Récemment, une méta-analyse a montré que le CDDP à 300 mg/m<sup>2</sup> sur sept semaines amenait la meilleure survie globale par rapport à du CDDP à doses intermédiaires (200 à 250 mg/m<sup>2</sup>), et que les doses inférieures à 150 mg/m<sup>2</sup> étaient inefficaces (tableau 3) [19]. En cas de contre-indication à

**Tableau 3.** Méta-analyse de l'efficacité en fonction de la dose-intensité du cisplatine (15 études randomisées, 2502 patients), en radio-chimiothérapie concomitante, d'après Ghi *et al.*, 2011 [19].

Doses de CDDP	HR 95 % Survie globale
0	1
CDDP 300 mg/m <sup>2</sup>	0,59 (0,46-0,74)
CDDP 200 à 250 mg/m <sup>2</sup>	0,68 (0,54-0,86)
CDDP < 150 mg/m <sup>2</sup>	1,04 (0,85-1,27)

l'utilisation du CDDP à la posologie de 100 mg/m<sup>2</sup>, en une injection, tous les 21 jours, la radiothérapie devra être potentialisée par du cétuximab (*cf. infra*) et non par des schémas fractionnés de CDDP ou par du carboplatine, qui rajoutent de la toxicité sans aucune preuve d'efficacité [20]. Une future étude de phase 2 randomisée de l'Intergroupe ORL doit comparer un schéma de délivrance fractionnée du CDDP, en respectant la dose-intensité de 300 mg/m<sup>2</sup> sur sept semaines de radiothérapie (25 mg/m<sup>2</sup>/jour sur 4 jours aux semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie) avec pharmacocinétique, au schéma actuel. Enfin, une bonne concertation entre l'oncologue et le radiothérapeute est indispensable pour toute radiothérapie potentialisée, la potentialisation ne devant jamais gêner la réalisation complète de la radiothérapie, sans interruption.

### Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique avant administration du cisplatine à 100 mg/m<sup>2</sup> doit comprendre un bilan biologique avec clairance supérieure à 60 mL/min et, si possible, un bilan cardiaque avec évaluation de la FEV gauche, afin de vérifier que le patient peut tolérer l'hyperhydratation, surtout si antécédent alcool-tabagique (cardiomyopathie alcoolique souvent méconnue). En cas de tumeur liée à l'HPV (*human papillomavirus*), sans antécédent d'intoxication alcool-tabagique, chez un patient jeune et en bon état général, cette évaluation cardiologique n'est pas nécessaire. Enfin, il faut toujours interroger le patient sur la présence d'un éventuel problème d'audition, le CDDP pouvant être ototoxique et ce de façon définitive (acouphènes ± baisse de l'audition). L'existence d'une baisse de l'acuité auditive bilatérale ou d'un appareillage auditif peut être une contre-indication à son utilisation, et doit être discuté au cas par cas avec le patient, avec réalisation d'un audiogramme initial de référence. Une neuropathie périphérique d'origine alcoolique ou autre doit aussi être recherchée, car peut être une contre-indication relative voire absolue à l'utilisation du CDDP.

### Administration

La pose d'une voie veineuse centrale ou VVC (chambre implantable percutanée ou VVC d'abord brachial comme un PICC-line (*peripheral inserted central catheter*) n'est pas nécessaire, le cisplatine étant peu irritant [21] si dilué dans une poche de sérum physiologique de 500 mL, et, surtout,

l'absence de VVC permet d'éviter toute velléité de mettre en place une nutrition parentérale en cas de dysphagie sur mucite radio-induite. En cas de mauvais état veineux périphérique, une voie veineuse centrale peut en revanche être proposée. Le moment optimal de la délivrance du CDDP par rapport à la séance de radiothérapie n'a jamais été clairement démontré. En revanche, de façon logique, les cures de cisplatine doivent être réalisées en début de semaine afin de potentialiser au mieux les séances de radiothérapie, et plutôt après la séance de radiothérapie, qui sera prévue au plus tôt dans la journée, afin d'avoir le temps de réaliser une hydratation optimale, sans déplacement du patient. Pour les structures qui le peuvent, on conseille une hospitalisation de 24 h pour chaque cure afin de réaliser une hyperhydratation IV par sérum physiologique isotonique pré-, per- et post-CDDP de meilleure qualité et surveillance de la diurèse. Sinon, les cures peuvent être réalisées en hôpital de jour, mais sur une grande amplitude horaire (12 h). Les infirmiers doivent être formés à l'utilisation et la surveillance de l'administration du CDDP, avec bilan entrées-sorties et calcul de la diurèse avant l'administration. L'hyperhydratation intraveineuse post-CDDP comprend systématiquement du calcium, du magnésium et du potassium, devant la perte de ces ions par voie rénale. Il faut éviter l'utilisation des diurétiques lors de l'administration du CDDP. Le CDDP à cette posologie est considéré comme hautement émettant et nécessite une prémédication antiémétique avec à j1 un sétron IV, corticothérapie IV (dexaméthasone 12 mg ou méthylprednisolone 1 mg/kg) et aprépitant 125 mg *per os*, puis, à j2 et j3, corticothérapie *per os* et aprépitant 80 mg [22]. L'aprépitant IV n'est malheureusement plus disponible en Europe. En revanche, on rappelle que la gélule d'aprépitant peut être ouverte et passée dans la sonde naso-gastrique ou gastrostomie. Les patients avec un fort passé alcoolique ont classiquement moins de risque de nausées-vomissements chimio-induits.

### Suivi

On propose de suivre le patient biologiquement de façon hebdomadaire (NFS plq-ionogramme sanguin-urémie-créatininémie) afin de vérifier la tolérance du traitement, et rajout de l'albuminémie avant chaque cure de CDDP. Les AINS doivent être proscrits durant le traitement, tout comme les scanners injectés (sauf urgence et alors avec hydratation IV), de même que les diurétiques et aminosides, afin de ne pas accentuer la toxicité rénale du CDDP. En cours de radiothérapie, le recours à une nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou gastrostomie devra être systématique si réduction des apports hydriques, pouvant amener à une tubulopathie avec insuffisance rénale (nécrose tubulaire aiguë).

## Radiothérapie potentialisée par le cétuximab

### Recommandations

Ce schéma peut être proposé si contre-indication absolue à l'utilisation de cisplatine, ou après chimiothérapie

néoadjuvante ayant compris du CDDP. On rappelle le seul schéma validé, à savoir cétuximab 400 mg/m<sup>2</sup> en dose de charge une semaine avant le début de la radiothérapie, puis 250 mg/m<sup>2</sup> par semaine de radiothérapie (soit 1 + 7 perfusions) [23]. La crainte des effets secondaires cutanés ne doit pas restreindre son utilisation dans cette indication. Les effets cutanés aigus peuvent être spectaculaires, mais gérables par une équipe entraînée et surtout sans séquelle pour le patient.

### Administration

L'administration du cétuximab ne nécessite pas de pose de voie centrale et sera réalisée en voie veineuse périphérique. Encore une fois, l'absence de VVC permet d'éviter que le patient ne soit réalimenté par voie parentérale lors de l'installation de la dysphagie radio-induite. Une voie centrale, comme un PICC-*line*, pourra être proposée si mauvais état veineux périphérique. La première injection doit se faire en présence d'un infirmier pour les premières 15 minutes (risque de choc anaphylactique) et être passée lentement, en au moins 3 heures, après une prémédication complète (antihistaminiques anti-H1 et anti-H2 et corticothérapie IV), avec médecin présent dans l'unité et chariot d'urgence préparé à proximité. Chez les patients insuffisants respiratoires sévères, un aérosol d'adrénaline doit être préparé par avance. En effet, si choc immuno-allergique, ces patients présentent régulièrement un bronchospasme entraînant une détresse respiratoire aiguë. Les cures suivantes peuvent être réalisées en une heure, après prémédication systématique.

Afin de limiter les effets cutanés, le patient peut être mis systématiquement sous doxycycline 100 mg matin et soir à partir du j-1 de la perfusion (dose de charge), ce, pendant tout le traitement jusqu'à un mois après la dernière injection. Le patient doit être informé du risque de photosensibilisation, et peut, en cas d'éruption acnéiforme intense, être capable d'augmenter lui-même sa posologie de doxycycline jusqu'à 600 mg par jour. Dans l'essai de Bonner *et al.*, 91 % des patients ont pu recevoir la totalité des cures avec une qualité de vie non altérée. On sait depuis que cela n'est pas forcément le cas en routine. Le cétuximab devra être réalisé si possible en début de semaine et après la séance de radiothérapie prévue le matin, afin que le patient ne se déplace pas pendant la perfusion. Les cures sont réalisables, dès la première, en hospitalisation de jour.

### Suivi

Le service doit posséder un protocole de gestions des effets cutanés [24], commun avec le service de radiothérapie, et le patient vu, si possible par le même oncologue, avant chaque administration de cétuximab. Il sera prescrit de façon systématique une crème hydratante, éventuellement une à base de zinc (préparation magistrale) et des dermocorticoïdes si toxicités aiguës. Leur application doit se faire après chaque séance de radiothérapie. Les gels hydrocolloïdes peuvent être également largement utilisés. La dose de cétuximab peut être réduite en cas de toxicité importante, mais il n'existe pas encore de standards clairs d'adaptation de posologie. Pour

le suivi, un bilan sanguin toutes les 3 semaines suffit, avec un bilan initial de référence, puis NFS-plq, bilan rénal, bilan hépatique (toxicité hépatique à type de cytolyse), magnésémie et albuminémie. En cas d'hypomagnésémie sévère ou symptomatique (crampes), la supplémentation sera orale (inefficacité de la supplémentation IV), mais non prise en charge par la sécurité sociale actuellement.

## Radio-chimiothérapie post-opératoire

### Recommandations

En post-opératoire, une radio-chimiothérapie est recommandée pour les patients à haut risque (chirurgie en marges non saines - R1- et/ou rupture capsulaire ganglionnaire) et peut être discutée au cas par cas si embolies vasculaires ou envahissements périmerveux, ganglions métastatiques en secteur IV ou V pour les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et/ou oropharynx, un grand nombre d'adénopathies envahies ou un patient jeune. Le seul schéma validé est la potentialisation de la radiothérapie par du CDDP à 100 mg/m<sup>2</sup>, en une injection, à j1, j22 et j43 de la radiothérapie [25]. En cas de contre-indication du cisplatine, il n'existe actuellement aucune indication à le remplacer par du cétuximab (aucune étude le validant dans cette situation), ni par des schémas fractionnés de CDDP ou par du carboplatine.

### Administration et suivi

Le bilan pré-thérapeutique et le schéma d'administration sont les mêmes que pour la radio-chimiothérapie concomitante avec CDDP. Dans les deux essais thérapeutiques, seuls 50 à 60 % des patients ont pu recevoir les trois cycles de CDDP, du fait de toxicités.

## Chimiothérapie néoadjuvante

### Recommandations

La chimiothérapie néoadjuvante par TPF reste une option pour les tumeurs localement avancées inopérables ou en cas de préservation laryngée, suivie de radiothérapie plus ou moins potentialisée [26]. Celle-ci ne peut s'adresser qu'à des patients OMS 0 ou 1, sans lourds antécédents (notamment pas de décompensation aiguë de BPCO dans l'année qui précède le diagnostic de cancer) et avec un poids stable sur les derniers mois. Le protocole de TPF retenu actuellement est en général le suivant : j1 docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 1 heure, puis CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> en 1 heure et j1-j5 5FU 750 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion continue, débuté après la fin du CDDP.

### Bilan pré-thérapeutique

Le bilan et suivi est le même que vu précédemment en ce qui concerne l'administration du CDDP. Il est nécessaire d'ajouter une évaluation cardiaque avec ECG et évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEV) par échocardiographie cardiaque, voire une épreuve d'effort,

avant utilisation du 5FU (risque de spasmes coronariens), surtout chez les patients avec intoxication chronique alcoolotabagique.

### Administration

Il est nécessaire de poser une voie veineuse centrale pour le 5FU en perfusion continue, afin de pouvoir réaliser la deuxième et troisième cure en partie à domicile avec un infuseur. La première cure sera réalisée idéalement en hospitalisation afin d'éliminer toute toxicité cardiaque du 5FU, les perfusions continues longues étant pourvoyeuses de toxicités cardiaques accrues dans 7 à 18 % des cas selon les études [27]. Le casque réfrigérant contre l'alopécie liée au docétaxel est contre-indiqué pour sa proximité avec les parotides. En revanche, le patient sera si possible équipé de bracelets réfrigérés pour diminuer la toxicité unguéale liée à la perfusion du docétaxel. Il s'agit d'un schéma thérapeutique hautement émettant nécessitant une prémédication antiémétique avec à J1 un sétron IV, corticothérapie IV et aprépitant *per os*, puis à j2 et j3 corticothérapie *per os* et aprépitant [22].

### Suivi

Chaque cure doit être suivie d'injections systématiques de G-CSF en raison du risque aplasiant, et le patient doit sortir avec une ordonnance anticipée pour bilan sanguin en externe et consignes si fièvre, ainsi que du lopéramide si diarrhées, fréquentes (et non fébriles). Des consignes orales ou écrites en cas de fièvre (plan personnalisé de soins ou PPS) seront remises au patient. L'antibioprophylaxie par ciprofloxacine systématique après chaque cure prévue dans les essais thérapeutiques ne doit pas être utilisée en routine, sous peine de sélectionner des germes résistants. L'efficacité clinique de chaque cure doit être soigneusement vérifiée, ce traitement étant optionnel et potentiellement toxique, avec, si non réponse ou progression, orientation rapide vers une chirurgie si réalisée pour préservation laryngée, ou vers une radiothérapie potentialisée en cas de tumeurs inopérables. En cas de réponse, l'équipe pluridisciplinaire doit aussi être vigilante entre le délai entre la dernière cure de TPF et le début de radiothérapie.

Enfin, pour tous les hommes en âge de procréer et recevant une chimiothérapie (CDDP seul ou TPF) à but curatif, doit être systématiquement proposée ou discutée une cryopréservation de sperme (1 à 3 prélèvements avant tout traitement). Pour les femmes, ces protocoles de chimiothérapie peuvent entraîner une aménorrhée, mais sont *a priori* peu stérilisants. Le risque de stérilité doit tout de même être évoqué avec la patiente. Une méthode de contraception doit être utilisée pendant le traitement pour les deux sexes [28].

## Chimiothérapie palliative

### Recommandations

Le schéma « EXTREME » est actuellement la première ligne thérapeutique en phase métastatique ou en récurrence locale

inopérable ou non ré-irradiable. Ce schéma comprend à j1 CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>, j1 à j4 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion continue de 96 h tous les 21 jours, et cétuximab j1 400 mg/m<sup>2</sup> en dose de charge puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire, jusqu'à six cures, puis entretien par cétuximab en monothérapie jusqu'à intolérance ou progression de la maladie [29]. De façon non standard, mais acceptée et déjà réalisée en oncologie digestive, le cétuximab en entretien peut être réalisé toutes les deux semaines à la posologie de 500 mg/m<sup>2</sup> pour le confort du patient. En cas d'insuffisance rénale ou trouble de l'audition, le CDDP pourra être remplacé par du carboplatine avec une ASC (aire sous la courbe) à 5. Le CDDP doit être privilégié car amène un taux de réponse objective supérieur au carboplatine [29]. Ce schéma peut s'adresser à des patients OMS 0-2. L'étude DIRECT, qui vient d'être clôturée, et qui s'intéresse au schéma thérapeutique fait en routine (posologie, délai entre les cures) nous renseignera sur la dose-intensité relative du cétuximab en routine.

### Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique est le même que vu plus haut en ce qui concerne le sel de platine, le 5FU et le cétuximab.

### Administration

L'administration du sel de platine, du 5FU et du cétuximab est identique à ce qui a été décrit plus haut. Le cétuximab sera toujours réalisé en premier, avec prémédication systématique, puis le sel de platine et enfin le 5FU, en infuseur de 96 h. Il est fortement conseillé d'hospitaliser le patient lors de la première cure au vu des risques de spasmes coronariens [27]. Bien qu'il s'agisse d'un schéma palliatif, il est important d'essayer de respecter le plus possible la dose-intensité de chaque molécule, afin d'avoir une efficacité anti-tumorale optimale, ce qui permet souvent d'améliorer la qualité de vie du patient en diminuant ses symptômes. Enfin, il s'agit encore une fois d'un schéma hautement émettant nécessitant une prémédication antiémétique avec à j1 un sétron IV, corticothérapie IV et aprépitant 125 mg *per os*, puis à j2 et j3 corticothérapie *per os* et aprépitant 80 mg, voire sur cinq jours selon tolérance, en cas d'utilisation du CDDP. Si le carboplatine est utilisé, cela correspond alors à un schéma moyennement émettant (j1 avec aprépitant et corticothérapie IV puis j2 et j3 avec aprépitant seul) [22].

### Suivi

Le schéma « EXTREME » ne nécessite pas de G-CSF en prophylaxie primaire, mais uniquement en prophylaxie secondaire. En cas de toxicité hématologique et/ou digestive inattendue et/ou grave, un dosage de dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme clé du catabolisme du 5FU, est fortement conseillé, afin de rechercher un déficit en DPD. Il existe en effet des polymorphismes génétiques de cette enzyme avec mutations dont certaines ont des répercussions fonctionnelles sur son activité, augmentant la toxicité du 5FU et pouvant entraîner des effets secondaires graves voire létaux. Si un déficit est retrouvé, on peut proposer au patient un suivi

pharmacocinétique du 5FU afin d'adapter les doses. Certains services en France font déjà un dépistage pré-thérapeutique systématique des éventuels déficits de la DPD. Ce dépistage associé au suivi thérapeutique pharmacocinétique à chaque cure permet de diminuer les toxicités et d'éviter les décès toxiques [30]. Cette recherche de déficit de la DPD peut aussi être proposée pour les patients recevant du TPF et présentant des toxicités sévères.

## Populations à risque

Certaines populations sont particulièrement à risque de sous-ou sur-traitement, comme les patients âgés, pour lesquels les recommandations en cours ne fonctionnent pas (exclusion des patients avec un âge supérieur à 65-70 ans dans la plupart des essais thérapeutiques). Ils doivent si possible bénéficier d'une évaluation oncogériatrique afin d'avoir pour la décision thérapeutique une autre évaluation que le simple âge physiologique. Une radiothérapie potentialisée par cétuximab est possible chez des patients de plus de 75 ans, mais avec une surveillance attentive et des soins de support optimaux. La dénutrition est également plus complexe à déterminer chez les patients âgés et nécessite l'aide d'une diététicienne. Les patients présentant une insuffisance rénale posent aussi problème devant la présence fréquente du CDDP dans les protocoles des cancers de la tête et du cou. En cas de problème décisionnel, l'oncologue peut se faire aider par le service Information conseil adaptation rénale (ICAR) qui a rejoint depuis septembre 2013 le site Guide de prescription et rein (GPR, [www.site.gpr.com](http://www.site.gpr.com)). Enfin, une autre population à risque est représentée par les patients obèses, peu fréquents pour le moment en pathologie tête et de cou, mais en augmentation, pour lesquels l'ASCO a publié récemment la recommandation de ne plus prendre en compte la surface corporelle idéale, arrêtée par la plupart des logiciels de prescription de chimiothérapie à 2 m<sup>2</sup>, mais la surface corporelle réelle. En effet, la surface corporelle idéale entraîne probablement un sous-traitement de ces patients expliquant leur moins bonne survie globale [31]. De plus, l'évaluation d'une éventuelle dénutrition est particulièrement difficile chez ces patients en surpoids (IMC non informatif) et nécessite l'intervention d'une diététicienne.

## Conclusion

La France a malheureusement pour le moment très peu développé les critères de qualité en oncologie médicale, contrairement à la radiothérapie, alors que cela est essentiel pour assurer aux patients un traitement optimal (bonne molécule à la bonne posologie au bon moment). Les États-Unis ont par exemple développé depuis plusieurs années le *Quality Oncology Practice Initiative* (QOPI), programme basé sur le volontariat, développé par l'ASCO, pour aider l'oncologue à évaluer lui-même sa pratique, reposant sur des items à retrouver systématiquement dans le dossier des patients (comptes-rendus anatomopathologiques, évaluation de la douleur, évaluation des effets secondaires des traitements antalgiques, posologie détaillée de la chimiothérapie

avec intervalle, nombre de cycles prévus, feuilles de prescriptions de chimiothérapie avec bilan sanguin au préalable, consentement du patient, nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie dans les deux semaines précédant son décès). Le but est d'augmenter la sécurité pour le patient, mais aussi de réduire les coûts des traitements anticancéreux [32].

Plusieurs pistes peuvent être développées en oncologie de la tête et du cou, déjà existantes pour certaines, et valables aussi pour l'oncologie médicale en général :

- bonne préparation du dossier du patient lors de sa présentation en RCP, qui est souvent faite par le chirurgien (*tableau 2*) et, si possible, RCP en présence du patient ;

- réalisation de RMM régulières, devant toute anomalie sur la délivrance du médicament anticancéreux, permettant de revoir la gestion du circuit du cytotoxique et de mettre en place des contrôles ;

- instauration d'une collaboration étroite avec la pharmacie du site, comme la présence d'un pharmacien aux RCP ou la présence d'un pharmacien (ou interne en pharmacie) dans les services d'oncologie médicale. Son rôle, par la validation pharmaceutique, permet d'alerter le prescripteur sur les dépassements de posologie, les interactions médicamenteuses, les contre-indications cliniques à l'utilisation de certains médicaments. Les interactions entre anticancéreux et médicaments hors chimiothérapie sont difficilement détectables car proviennent dans la plupart des cas de logiciels de prescription distincts. La présence d'un logiciel unique permettrait de limiter les interactions médicamenteuses ou les erreurs (perte de poids souvent mise à jour par le personnel paramédical, mais n'étant pas automatiquement reportée sur le logiciel de prescription de chimiothérapie). Enfin, cette collaboration doit aussi permettre de remettre à jour régulièrement les protocoles de chimiothérapie (nouveaux protocoles, modification des traitements antiémétisants en fonction des nouvelles recommandations, temps de passage des cytotoxiques, nombre de cures maximal fixé par avance : permet d'éviter qu'un patient reçoive par erreur deux doses de charge de cétuximab..);

- développement de la recherche systématique d'un déficit en DPD avant utilisation du 5FU, et suivi pharmacocinétique si déficit, permettant d'adapter au mieux la posologie de la molécule. Cette approche permettrait même d'augmenter la dose chez les patients qui éliminent trop vite la molécule permettant d'optimiser l'efficacité du traitement et la qualité de vie des patients. Cela permet aussi de diminuer les coûts hospitaliers liés aux toxicités ;

- la spécialisation du médecin prescripteur en chimiothérapie de la tête et du cou est un gage important d'amélioration des pratiques.

Enfin, il est important, face aux critères de qualité discutés ici, de mettre en place des indicateurs de contrôle afin de valider la bonne application de ces critères. Par exemple, il pourrait s'agir en cancérologie de la tête et du cou de vérifier lors des radio-chimiothérapies concomitantes s'il y a eu des modifications dans l'étalement réel du traitement de radiothérapie (interruptions ?), des diminutions de posologie voire annulation de cures de CDDP, des hospitalisations en urgence,

et d'essayer d'y remédier ensuite en amont (réflexion sur le choix de la molécule de potentialisation, pose de gastrostomie prophylactique, hébergement du patient en soins de suite et réhabilitation si conditions sociales précaires. . .).

Les critères de qualité en oncologie médicale sont maintenant indissociables de la pratique, afin d'assurer au patient un traitement optimal. Malgré qu'ils soient assez évidents pour les essais thérapeutiques (protocoles détaillés, CRF, audits), ils restent entièrement à développer, notamment en France, pour la pratique quotidienne de l'oncologie médicale. En parallèle s'organise depuis quelques années une meilleure définition du rôle et de la formation de l'oncologue médical notamment sur le plan européen afin d'essayer d'homogénéiser les pratiques et les compétences [33]. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Albert JM, Das P. Quality assessment in oncology. *Int J Radiat Biol Phys* 2012 ; 83 : 773-81.
2. Valentini V, Glimelius B, Frascino V. Quality assurance and control quality for radiotherapy/medical oncology in Europe: guideline development and implementation. *Eur J Surg Oncol* 2013 ; 39 : 938-44.
3. Therasse P, De Mulder PHM. Quality assurance in medical oncology within the EORTC. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 152-4.
4. Thariat J, Jegoux F, Pointreau Y, et al. Advances in head and neck cancers on behalf of the French Intergroup ORL and Gortec. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 983-97.
5. Ottevanger PB, De Mulder PHM. The quality of chemotherapy and its quality assurance. *Eur J Surg Oncol* 2005 ; 31 : 656-66.
6. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: Justum Pretium-The juste price. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3600-4.
7. Verweij J, Nielsen OS, Therasse P, van Oosterom AT. The use of a systemic therapy checklist improves the quality of data acquisition and recording in multicentre trials. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 1045-9.
8. Hryniuk WM. Application of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol* 1987 ; 14 : 3-11.
9. Borg C, Trillet-Lenoir V. General principles of dose-effect relationship. *Bull Cancer* 2001 ; 88 : 833-4.
10. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2005 ; 3 : 557-71.
11. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the result of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 901-6.
12. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European organization for research and treatment of cancer genito-urinary tract cancer collaborative group and the medical research council testicular cancer working party. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 839-46.
13. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 ; 21(suppl 5) : 184-6.
14. Goldwasser F, Boudou-Rouquette P. Prescrire un médicament anti-tumoral. Les conditions de la sécurité: plus qu'une question de posologie. *Réflexions en Médecine Oncologique* 2011 ; 47 : 15-7.
15. Nutrition du patient adulte atteint de cancer : recommandations professionnelles de la Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNEP). www.sfnep.org, 2012.
16. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L, on behalf of the MACH-NC collaborative group (meta-analysis of chemotherapy on head neck cancer) L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000 ; 355 : 949-55.
17. Granata R, Pond G, Kim J. Cisplatin dose intensity correlates with outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma receiving concurrent cisplatin based chemoradiation: a multi-institutional experience. *Eur J Cancer* 2009 ; 2 : 472.
18. Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncology* 2012 ; 48 : 266-71.
19. Ghi MG, Paccagnella A, Floriani I, Garavaglia D. Concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a literature-based meta-analysis on the platinum concomitant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (abstract 5534).
20. Racadot S, Mercier M, Dussart S, Dessard-Diana B, Bensadoun RJ, Martin M. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radioth Oncol* 2008 ; 87 : 164-72.
21. OMEDIT centre. Fiche de bon usage : extravasations d'anticancéreux, www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Extravasation\_anticancereux.pdf, 2010.
22. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 232-43.
23. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 567-78.
24. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and co-existing acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 142-9.
25. Bernier J, Cooper J, Pajak T, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005 ; 10 : 843-50.
26. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2854-60.
27. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J* 2012 ; 19 : 453-8.
28. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ; (Suppl 6) : vi160-70.
29. Vermorken J, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1116-29.
30. Boisdron-Celle M, Bignon P, Gamelin E, Morel A. Dihydropyrimidine dehydrogenase and fluoropyrimidines: a review of current dose adaptation practices and the impact on the future of personalized medicine using 5-fluorouracil. *Colorectal Cancer* 2013 ; 2 : 549-58.
31. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012 ; 13 : 1553-61.
32. Blayney DW, McNiff K, Hanauer D, Miela G, Markstrom D, Neuss M. Implementation of the quality oncology practice initiative at a University Comprehensive Cancer Center. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3802-7.
33. Popescu RA, Schäfer R, Califano R, et al. The current and future role of the medical oncologist in the professional care for cancer patients: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2013 ; 25 : 9-15.

# Critères de qualité en chirurgie carcinologique cervicofaciale

## Quality assurance in head and neck surgical oncology

Sébastien Vergez<sup>1</sup>, Franck Jegoux<sup>2</sup>, Gilles Dolivet<sup>3</sup>, Sylvain Morinière<sup>4</sup>

<sup>1</sup> CHU Toulouse Rangueil-Larrey, Service ORL et chirurgie cervicofaciale, 24, chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse cedex 9, France

<vergez.s@chu-toulouse.fr>

<sup>2</sup> CHU Rennes-Pontchaillou, Service ORL et chirurgie cervicofaciale, 35033 Rennes France

<sup>3</sup> CLCC Alexis-Vautrin, Service ORL et chirurgie cervicofaciale, 54547 Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>4</sup> CHU Tours-Bretonneau, Service ORL et chirurgie cervicofaciale, 37044 Tours, France

Article reçu le 5 janvier 2014,  
accepté le 18 février 2014

Tirés à part : S. Vergez

Pour citer cet article : Vergez S, Jegoux F, Dolivet G, Morinière S. Critères de qualité en chirurgie carcinologique cervicofaciale. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 496-504.

doi : 10.1684/bdc.2014.1969.

**Résumé.** Dans la prise en charge de patients atteints de cancers de la tête et du cou, la chirurgie occupe une place majeure aux côtés de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Une actualisation des techniques chirurgicales à disposition, des terminologies employées et des indications validées apparaît utile afin d'harmoniser les pratiques chirurgicales oncologiques cervicofaciales et ainsi optimiser sa sécurité de réalisation. Une mise au point sur les critères de qualité en chirurgie oncologique cervicofaciale est proposée. ▲

**Mots clés :** évidement ganglionnaire, laryngectomie, pharyngectomie, chirurgie transorale laser, chirurgie transorale robotique, chirurgie endoscopique endonasale

**Abstract.** In patients' management affected by head and neck cancers, surgery takes a major place with radiotherapy and chemotherapy. An updating of the surgical techniques available, and validated indications seems useful to harmonize the head and neck oncological surgery practices and so optimize its safety. A focus on the quality assurance in head and neck surgical oncology is proposed. ▲

**Key words:** lymph node dissection, laryngectomy, pharyngectomy, transoral laser microsurgery, transoral robotic surgery, endonasal endoscopic resection

## Introduction

Dans la prise en charge de patients atteints de cancers de la tête et du cou, la chirurgie occupe une place majeure aux côtés de la radiothérapie et de la chimiothérapie. La prise en charge ganglionnaire cervicale a connu de récentes harmonisations de la terminologie ainsi que des indications opératoires. Le large panel de chirurgies pharyngolaryngées validées disponibles par voie externe associé aux progrès des reconstructions permet d'envisager à la fois un contrôle locorégional tout en ambitionnant de limiter les séquelles fonctionnelles. Enfin, tant au niveau pharyngolaryngé que rhinosinusien, l'essor des techniques endoscopiques voire robotiques permet dans des situations bien précises, de réaliser un abord chirurgical moins invasif.

Toutefois, une actualisation des techniques à disposition, des terminologies employées, et des indications validées apparaît utile afin d'harmoniser les pratiques chirurgicales oncologiques cervicofaciales et ainsi optimiser sa sécurité de réalisation. L'objectif de ce travail est de détailler les critères de qualité en chirurgie oncologique cervicofaciale.

## Critères de qualité des évidements cervicaux

Il existe plusieurs techniques opératoires de dissection cervicale pour l'évidement ganglionnaire. Aucune n'a fait preuve de sa supériorité par rapport à l'autre que ce soit en termes de contrôle ganglionnaire que de complications. Le choix pour l'une ou l'autre de ces techniques est affaire d'école de formation chirurgicale et d'habitudes. L'objectif est commun : réséquer le plus grand nombre de nœuds et canaux lymphatiques tout en respectant les structures vasculo-nerveuses et musculaires.

### Nombre de ganglions dans un évidement

Le nombre de ganglions réséqués habituellement dans un évidement cervical latéral est d'environ 15 à 30. Pour les anatomistes, le nombre de ganglions ou plutôt de nœuds lymphatiques cervicaux est de 100 à 200. Par conséquent, même un évidement cervical complet et bilatéral ne fait que soustraire un certain pourcentage d'adénopathies et tous

les évidements sont finalement anatomiquement sélectifs. Des études suggèrent que le nombre de nœuds lymphatiques est plus élevé en situation pathologique qu'en situation anatomique [1]. Ces études donnent néanmoins un guide pour le chirurgien et l'anatomopathologiste. La classification TNM considère que le nombre minimum de nœuds lymphatiques dans un évidement doit être de dix dans un évidement complet (radical modifié ou radical) et de six dans un évidement sélectif. Cette exigence n'est pas fonction du sous-type d'évidement sélectif et en particulier du nombre d'aires concernées.

### Classification des aires ganglionnaires et des évidements cervicaux

La nomenclature des aires cervicales de drainage ganglionnaire ainsi que la nomenclature des différents types d'évidement ont été initiées au début des années 1990 puis remises à jour en 2011 par Robbins *et al.* [2, 3] (tableau 1). Quel que soit le continent, et quelle que soit la discipline (radiologues, pathologistes, radiothérapeutes ou chirurgiens) les aires ganglionnaires Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV et V correspondent respectivement aux aires sous-mentale, sous-mandibulaire, jugulo-carotidiennes supérieure, moyenne, inférieure ainsi que triangulaire postérieure et ont des limites anatomiques musculaires et/ou ostéocartilagineuses précises [2, 3]. Cette classification permet une homogénéisation des terminologies utilisées dans le cadre de publications mais aussi lors de la présentation de dossiers au sein d'une RCP. À ce titre, cette classification d'origine nord-américaine a désormais été largement adoptée en Europe et en France. Il existe quatre grands types d'évidements : radical (ER), radical modifié (ERM) et sélectif (ES) ainsi qu'étendu (EE). L'évidement radical consiste en une exérèse de tous les groupes ganglionnaires cervicaux (I à V), de la veine jugulaire interne (VJI), du sternocléidomastoïdien (SCM), et du nerf accessoire (XI). L'évidement radical modifié est une exérèse de tous les groupes ganglionnaires cervicaux (I à V) avec préservation de la VJI et/ou du SCM et/ou du XI, la ou les structures préservées doivent être spécifiées entre parenthèses. L'évidement sélectif est un évidement au cours duquel un ou plusieurs groupes ganglionnaires cervicaux habituellement réséqués dans un évidement radical sont préservés. Les groupes ganglionnaires réséqués doivent être spécifiés entre parenthèses. L'évidement étendu correspond à une exérèse d'un ou plusieurs groupes ganglionnaires ou à une structure non ganglionnaire non concernés par un évidement radical classique. Les groupes ganglionnaires peuvent être : rétropharyngé, parapharyngé, facial et les structures non ganglionnaires : la carotide interne, le X, le XII, les muscles de la nuque, etc. Les structures réséquées doivent figurer entre parenthèse. La confusion fréquente entre « curage fonctionnel » et « évidement complet » souligne l'enjeu que représente l'homogénéisation de la terminologie dans ce domaine. La majorité des évidements actuellement réalisés sont en fait *stricto sensu* des évidements sélectifs et cette terminologie ne préjuge pas du caractère prophylactique ou curatif de l'évidement. Par exemple, ce qui est encore sou-

vent dénommé « curage fonctionnel complet » réalisé pour les tumeurs du pharyngolarynx est un évidement sélectif ES(II-V). Enfin, certaines terminologies françaises restent encore très utilisées : évidement triangulaire antérieur : ES(Ib, IIa, III) ; évidement jugulocarotidien : ES(II, III, IV).

### De l'évidement radical à l'évidement sélectif

L'évidement radical décrit par Crile en 1906 a été considéré comme le seul traitement ganglionnaire efficace des cancers des VADS jusque dans les années 1950. L'évidement radical modifié est apparu dans les années 1960 et son intérêt carcinologique et fonctionnel a ensuite été largement démontré. La dissection de principe de certaines structures anatomiques comme le XI ou les branches profondes du plexus cervical génèrent des troubles fonctionnels qui entraînent une altération de la qualité de vie qui n'est pas forcément compensée par un gain carcinologique [4]. Les évidements radicaux sont désormais pour de nombreuses équipes limités aux cas où la conservation du XI, de la veine jugulaire ou du SCM ne sont techniquement pas possibles [5].

L'évidement sélectif a été décrit par Sir Henry Trentham Butlin mais ce n'est que dans les années 1980 qu'il a pris sa place dans l'arsenal thérapeutique cervical. L'évidement sélectif s'est en effet considérablement développé pour la plupart des sites tumoraux et pour des stades d'envahissements ganglionnaires variables principalement N0 mais aussi N1 et N2. Une meilleure connaissance des voies de drainage lymphatique cervical et des modes d'envahissement ganglionnaires des tumeurs a permis de faire évoluer ces concepts [6, 7]. Certains groupes ganglionnaires ont une importance moindre pour certaines localisations (groupe I et V pour les tumeurs du larynx ou de l'oropharynx postérieur, groupe IV et V pour les cancers de la cavité orale, etc.) [8, 9]. De bons résultats carcinologiques sont en effet rapportés dans les cas N+ traités par un évidement sélectif épargnant le groupe V pour les cancers de l'oropharynx [10, 11] ou le groupe I pour les cancers pharyngolaryngés. Par ailleurs, malgré des définitions précises des limites théoriques des évidements, leur reproductibilité opératoire est moins évidente et le nombre de ganglions réséqués par évidement est variable.

L'évidement sélectif est pour certaines équipes associé à un examen extemporané de ce premier relais afin de compléter par un évidement des seconds relais en cas de positivité [8]. Cela soulève le problème de la qualité de l'analyse histologique du premier relais, qui est l'intérêt principal de la technique du ganglion sentinelle.

### Ganglion sentinelle

Cette technique est basée sur le principe selon lequel une tumeur s'étend à un ou quelques ganglions localisés (ganglions sentinelles) avant de s'étendre aux autres groupes cervicaux. L'avantage attendu est :

- l'identification précise du premier relais de drainage, ce qui est particulièrement intéressant pour les tumeurs médianes et certaines histologies (mélanome) ;

**Tableau 1.** Classification des évidements (Robbins) [2, 3].

	<b>Exérèse</b>	<b>Abréviation</b>
Évidement radical	Groupes I à V + VJI + SCM + XI	ER
Évidement radical modifié	Groupes I à V ± VJI, SCM et/ou XI	ERM (SCM, XI) Correspondant à une ERM avec exérèse de la VJI)
Évidement sélectif	Un ou plusieurs groupes	ES (I-III) pour un cancer de la cavité orale NO
Évidement étendu	Un ou plusieurs groupes cervicaux + groupes non classiques (parapharyngé, facial. . .) ou carotide interne, X, XII. . .	EE (rétroph, CI) pour l'exérèse des ganglions rétropharyngés et de l'artère carotide interne.

– la réduction de la morbidité de l'acte opératoire, puisque celui-ci ne concerne qu'une aire cervicale ;

– et l'optimisation de l'analyse histologique, puisque celle-ci est concentrée sur un petit nombre de ganglions ce qui permet des analyses immunohistochimiques et des coupes sériées fines.

La majorité des études ainsi qu'une récente méta-analyse confirment la validité et l'apport significatif de la technique du ganglion sentinelle pour la stadification des cous NO des cancers de la cavité orale et de l'oropharynx [12]. La sensibilité globale élevée de la technique du ganglion sentinelle (0,93 [IC 95 % 0,90-0,95]) en fait une technique alternative de choix dans l'évaluation du cou NO pour les tumeurs de la cavité orale. Il n'existe en revanche pas suffisamment de données dans la littérature pour évaluer la sensibilité de cette technique pour les tumeurs de l'oropharynx et de la région supra-glottique [13].

### Indications (selon les référentiels régionaux)

Elles dépendent principalement du traitement de la tumeur (T), du statut ganglionnaire (N), de la localisation et de la taille (tableau 2). Dans la grande majorité des cas, un traitement « uniciste » est préconisé : radiothérapie sur le T et le N ou chirurgie sur le T et le N. Les traitements dissociés sont généralement considérés comme une option avec évidement premier dans le cas de gros N extirpable associé à un petit T accessible à un bon contrôle par radiothérapie.

En cas de statut N+ tous les référentiels préconisent un ERM ou un ER. Pour certains référentiels, ce terme s'accompagne de précision sur des aires qui peuvent être épargnées selon la localisation tumorale (par exemple : « curage complet ou total sans le groupe I » pour les tumeurs du larynx, etc.).

En cas de statut NO, les indications dépendent de la localisation et de la taille tumorale. Pour les localisations des fosses nasales et des sinus, l'évidement n'est pas indiqué [14]. Pour le plan glottique pur (T1), la surveillance est consensuelle. Pour les T2, les options sont la surveillance ou l'ES (II, III, IV). Pour les cancers des lèvres, du palais, et de la gencive supérieure, la plupart des référentiels préconisent une surveillance pour les T1-T2. Pour les T3-T4 l'attitude est plus variable : surveillance ou ES. Pour les autres localisations en

cas de T1-T2, un ES ou un ERM est généralement recommandé. La surveillance est proposée en cas de tout petit T1 et l'option du ganglion sentinelle pour les cancers de la cavité orale et pour certains référentiels. En cas de T3-T4, un ERM est préconisé par tous les référentiels mais là aussi en excluant parfois certains groupes pour certaines localisations tumorales (option ES). Selon les référentiels, l'ER est proposé soit de manière systématique en cas de N > 3 cm soit uniquement en cas d'envahissement opératoire de la jugulaire interne, du SCM et/ou du XI.

### Critères de qualité en chirurgie carcinologique externe pharyngolaryngée

La problématique de qualité et de résécabilité des tumeurs du pharyngolarynx en termes de chirurgie oncologique doit se définir en fonction de trois critères majeurs correspondant pour les deux premiers au contrôle local carcinologique de la maladie, pour le troisième à la qualité de vie. Il faut considérer en effet la notion de marges d'exérèse carcinologique, de la durée de cicatrisation avant éventuel traitement complémentaire et enfin celui de la fonctionnalité tant en termes de chirurgie partielle qu'en termes de chirurgie dite mutilante (laryngectomie totale et pharyngolaryngectomie totale).

Il existe de surcroît des approches différentes selon les écoles de chirurgie carcinologique de la tête et du cou avec, en particulier, le développement d'un concept de résécabilité fonctionnelle qui n'est pas unanimement partagé ; enfin un certain nombre d'écoles ont développé depuis l'avènement des chirurgies reconstructrices des techniques de reconstruction pharyngolaryngée qui nécessitent un plateau technique et une équipe chirurgicale très entraînée mais avec des résultats très intéressants [15].

### Concept de marges d'exérèse

Il n'y a pas de différences fondamentales entre une tumeur de type épidermoïde ou autre (en laissant à part le cas des sarcomes) : la marge d'exérèse peut être considérée soit selon

**Tableau 2.** Indication des évidements selon les référentiels régionaux français.

N	Localisation	T1	T2	T3	T4
N+	ERM (option ER si N > 3 cm ou JI, SCM, XI envahis)				
N0	Sinus	∅			
	Plan glottique	∅	∅ ou ES		ERM Option ES
	Lèvres, palais, gencive sup	∅		∅ ou ES	
	Autres	ES ou ERMOption : surv (tout petit T1) ou GS (cavité orale)			ERM Option ES

VJI : veine jugulaire interne ; SCM : sternocléidomastoïdien ; XI : nerf accessoire ; CI : artère carotide interne.

**Tableau 3.** Résumé des critères qualité en chirurgie oncologique cervicofaciale.

<i>Équipe</i> Chirurgicale, anesthésique et paramédicale entraînée (seuil de 20 interventions annuelles) Connaissance de toutes les techniques disponibles (quitte à référer pour les techniques de chirurgie mini-invasive ou certaines reconstructions)
<i>Patient</i> Bilan d'opérabilité
<i>Tumeur</i> Bilan de résecabilité
Endoscopique (évaluation tumeur + exposition opératoire pour un abord transoral)
Tomodensitométrie
± IRM pour cavité buccale, oropharynx, cavités rhinosinusiennes
<i>Chirurgie</i> Objectif carcinologique (marges > 5mm ; ± recoupes en chirurgie endoscopique) Objectif fonctionnel
<i>Décision en RCP</i>

des critères dimensionnels en mm, soit selon le principe plus récent de la qualité d'exérèse avec la classification selon les critères AJCC : R2, R1, ou R0 (dérivés de la chirurgie des tumeurs du côlon) qui correspondent à marge macroscopiquement envahie, marge microscopiquement envahie ou marge non envahie, ces classifications étant utilisées selon les choix techniques des équipes d'histopathologistes. Une exérèse considérée comme de bonne qualité sera donc soit supérieure à 5 mm, soit classée R0 par le pathologiste qui s'engage sur ce critère dans son compte rendu. Les éléments péjoratifs tels les embolies lymphatiques et les invasions périnerveuses ne sont pas contrôlables quel que soit l'acte chirurgical. Il n'existe pas d'unanimité concernant la pratique de recoupe (extemporanée ou non) mais concernant des chirurgies dans des zones complexes, sur le plan tridi-

mensionnel, il peut être considéré comme utile d'en effectuer sur tout le pourtour muqueux de la lésion et en profondeur, de façon à venir compléter utilement *in fine* la décision chirurgicale d'un éventuel traitement complémentaire. La notion du type de chirurgie (partielle ou totale, résection type anatomique ou chirurgie d'exérèse tumorale), ne rentre pas en ligne de compte dans le contexte en ce qui concerne la qualité d'exérèse mais devra être envisagée en fonction du type de résultat fonctionnel [15].

### Qualité de l'acte chirurgical

On précise que selon la circulaire DHOS/O/INCa n° 2008-101 du 26 mars 2008, les seuils d'activité minimale annuelle autorisant pour une équipe l'activité de chirurgie de cancers otorhinolaryngologiques et maxillo-faciaux sont de vingt interventions (qui ne soient pas exclusivement oncologiques thyroïdiennes).

La qualité de l'acte chirurgical doit être envisagée selon deux axes principaux, que sont la maîtrise des techniques et la qualité des suites opératoires. Il existe, en effet, de multiples techniques de chirurgies partielles laryngée et pharyngolaryngée correspondant à un grand nombre de cas cliniques (tumeurs glottiques/sus-glottiques/pharyngolaryngées...). Des techniques de chirurgies partielles validées répondent à bon nombre de situations carcinologiques des tumeurs de taille moyenne (T2 voire T3) [15].

La maîtrise des techniques de chirurgie partielle voire de chirurgie de reconstruction pharyngolaryngée fera donc partie, au sein de l'équipe chirurgicale, des critères de qualité de prise en charge au même titre que celui de la prise en charge fonctionnelle qui suivra plus ou moins rapidement. En effet, la non-maîtrise de techniques permettant de résoudre chacune des situations cliniques ne permettra pas d'offrir au moment du choix thérapeutique, toutes les options possibles mais pas forcément équivalentes, au patient pris en charge.

La même problématique pourra se retrouver concernant les tumeurs localement étendues qui nécessitent, au-delà des gestes bien codifiés de laryngectomie ou de pharyngolaryngectomie totale, des techniques de reconstruction large en cas d'atteinte de zones dont la résecabilité est discutée selon les

équipes. Dans ce contexte aussi, la maîtrise des techniques de reconstruction lourde cervicale participe au critère de qualité d'une équipe.

Le dernier point de la qualité de la prise en charge concerne les suites opératoires : la durée de la prise en charge chirurgicale participe en grande partie à la durée globale de prise en charge thérapeutique spécifique du patient dont la littérature nous apprend que le délai entre premier et dernier jour de traitement ne doit pas dépasser 100 jours pour donner les meilleures chances au patient [16]. La maîtrise de la durée de cicatrisation et de mise à disposition du patient pour la suite du traitement est donc fondamentale et fait partie des critères d'évaluation de la qualité d'une équipe.

### Résécabilité et opérabilité

On ne saurait, dans le contexte de chirurgie carcinologique du carrefour pharyngolaryngé, faire abstraction des critères spécifiques liés au patient. Par-delà les critères discutés en RCP de résécabilité (possibilité d'exérèse chirurgicale carcinologique) et d'opérabilité (état général du patient), des éléments mis en exergue par les personnes en responsabilité de rééducation après chirurgie (phoniatre, orthophoniste) doivent être pris en compte préalablement à la décision chirurgicale [15]. La prédictibilité des capacités de réadaptation post-opératoire tant sur le plan des compétences motrices, que des compétences cognitives, doit être préalablement envisagé ; seront aussi à connaître les compétences respiratoires des patients qui sont souvent atteints de comorbidités type broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans ces situations, il a été récemment mis en évidence des phénomènes d'inversion du flux respiratoire lors de la déglutition qui, s'ajoutant au handicap opératoire, peuvent être à l'origine de fausses-routes par inhalation qui devront être évalués préalablement.

### Cas particuliers de la chirurgie de sauvetage

La multiplication et la diversification des techniques de traitements conservateurs (préservation laryngée par exemple) posent de plus en plus fréquemment le problème des chirurgies dites de sauvetage ou de rattrapage dont un certain nombre de critères de prise en charge sont propres.

La possibilité de traitement complémentaire après ces chirurgies est limitée et elles nécessitent très souvent de maîtriser des techniques de chirurgies lourdes reconstructrices. Les marges d'exérèse doivent être envisagées selon la connaissance que l'on a actuellement de la dissémination des maladies avec de très probables cellules tumorales disséminées au-delà des limites visibles de la maladie nécessitant, pour l'opérateur, de prendre des marges élargies (au moins 10 mm) sans qu'il n'y ait de réel consensus sur le sujet qui fait peu l'objet de protocoles de recherche mais la plupart du temps de publications sur des séries rétrospectives [15].

### Qualité de la rééducation post-opératoire

En surcroît des critères de qualité et de résécabilité purement carcinologiques qui viennent d'être évoqués, la qualité de

prise en charge des patients opérés de tumeurs du pharyngolarynx, comprend aussi, par-delà l'évaluation préopératoire déjà évoquée, la qualité de l'organisation de la prise en charge de la rééducation postopératoire.

Par-delà la prise en charge immédiate post-opératoire souhaitable non impérative, surtout du fait de la mise en place d'un traitement complémentaire contraignant, l'organisation de la rééducation par une équipe habituée à ces pathologies est indispensable pour la qualité de la réhabilitation fonctionnelle. Quelles qu'en soient les modalités (rééducation dans un contexte hospitalier, hospitalisation dans un contexte de ville, rééducation dans un centre spécialisé en cas de difficultés majeures), celle-ci doit être envisagée dès le départ et planifiée, quel que soit le type de chirurgie (conservatrice ou non).

Dans ce contexte, l'offre de toutes les différentes techniques possibles au patient (chirurgie partielle, chirurgie totale avec ou sans mise d'implant phonatoire) doit être entièrement maîtrisée par l'équipe qui effectue cette prise en charge.

### Critères de qualité dans la chirurgie externe des tumeurs pharyngolaryngées

On retient qu'en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), la résécabilité doit être confirmée, permettant des marges d'exérèse supérieures à 5 mm dans tous les axes. Une évaluation fonctionnelle en préopératoire est nécessaire, avant la prise en charge par une équipe maîtrisant les techniques de chirurgie d'exérèse et de reconstruction chirurgicale (tableau 3).

### Critères de qualité en chirurgie carcinologique transorale pharyngolaryngée

La chirurgie des cancers de la tête et du cou a pour objectifs de faire une exérèse tumorale de qualité tout en limitant les séquelles fonctionnelles et esthétiques. Le développement de la chirurgie partielle pour le traitement des tumeurs pharyngolaryngées dans les années 1970 puis la chirurgie minimale invasive par voie endoscopique au laser CO<sub>2</sub> dans les années 1990 se sont inscrits dans cette démarche d'efficacité thérapeutique avec une amélioration des suites postopératoires. La chirurgie endoscopique robot-assistée (*TransOral Robotic Surgery* ou TORS) émergente a également pour objectif la réduction des morbidités associées. Cependant ces chirurgies endoscopiques comportent des difficultés qu'il faut bien savoir évaluer pour pouvoir obtenir les mêmes résultats carcinologiques que dans la chirurgie ouverte classique. Ces difficultés sont liées au matériel (écarter ou laryngoscope, instrumentation, laser ou robot), aux patients (exposition, anatomie, comorbidités), à la courbe d'apprentissage du chirurgien et de l'équipe, à la tumeur (bourgeonnante, infiltrante...), ainsi qu'aux envahissements ganglionnaires.

## Chirurgie endoscopique au laser CO<sub>2</sub>

Les résections transorales carcinologiques au laser s'effectuent avec un microscope équipé d'un faisceau laser CO<sub>2</sub> dirigé à l'aide d'un micromanipulateur ainsi qu'avec un écarteur bivalve ou laryngoscope adapté permettant l'exposition de la tumeur et des marges carcinologiques autour d'elle. L'usage du laser impose des mesures de protection de la peau et des muqueuses du patient ainsi que du personnel du bloc (signalétique obligatoire). Cette technique est devenue le traitement de référence dans le traitement de lésions glottiques T1-T2 exposables. Les indications peuvent également concerner désormais l'épiglotte, le vestibule laryngé (avec ou sans aryténoïdectomie), la margelle laryngée voire le pharynx (amygdale, paroi pharyngée postérieure, base de langue, hypopharynx). L'*European Laryngological Society* a défini une classification internationale des résections glottiques et supra-glottiques [17, 18]. La principale limite de cette technique est le confort et l'instrumentation opératoire. La rectitude du faisceau laser et des micro-instruments imposent que la tumeur soit disséquée perpendiculairement au faisceau. La corde vocale et la bande ventriculaire ont une orientation optimale pour cela. Les autres localisations citées (pharyngées, épiglottiques...) sont plus délicates à disséquer et une fragmentation de la pièce ou l'assistance d'un faisceau laser fibré peuvent être nécessaires.

Les résultats oncologiques sont satisfaisants avec un taux de contrôle local de 83 à 100 % pour les T2 glottiques et supra-glottiques, avec toutefois un pronostic local inférieur lorsqu'une atteinte de la commissure antérieure est associée [19]. Sur le plan fonctionnel, en comparaison avec les résections faites par voie externe, le bénéfice est évident. Le respect des muscles infra-hyoïdiens ainsi que des constricteurs, la conservation du cartilage thyroïde et de l'os hyoïde expliquent que l'alimentation orale puisse être rapidement réintroduite et que la trachéotomie soit très rarement nécessaire. Les hospitalisations sont significativement plus courtes pour les patients opérés d'une laryngectomie supra-glottique au laser par rapport à un abord externe classique [19].

## Chirurgie transorale robot-assistée

L'équipe chirurgicale ORL de l'hôpital universitaire de Philadelphie (États-Unis) a dès 2005 évalué les modalités d'utilisation du robot chirurgical dans le pharynx et le larynx en termes de faisabilité et de sécurité [20]. Pour la chirurgie transorale l'utilisation des instruments de plus petit calibre est indispensable : optique de 8 mm (0 ou 30°), instruments de 5 mm (une pince et un bistouri électrique monopolaire). Ces instruments sont télécommandés par le chirurgien qui travaille à côté du malade sur la console avec la vision en 3D et un grossissement possible jusqu'à dix fois. Le chirurgien manipule, avec la pince pouce-index, deux manettes qui transmettent les mouvements aux instruments avec un rapport de 5 pour 1. Cela permet une grande précision du geste et supprime totalement les tremblements dans une position de travail très confortable [20].

## Exposition opératoire

Tout comme pour la programmation d'une résection endoscopique au laser, la réalisation d'une endoscopie préopératoire permet de contrôler la qualité d'exposition opératoire en vue d'une TORS. Elle doit être faite par le chirurgien qui réalisera la chirurgie robotique avec l'écarteur qui sera utilisé pour cette chirurgie [20-23]. Trois écarteurs conçus spécifiquement pour cette chirurgie sont disponibles sur le marché actuellement et sont indispensables pour permettre de réaliser une chirurgie TORS de bonne qualité : l'écarteur FK (Olympus®), l'écarteur LARS (Fentex®) et l'écarteur M (Medtronic®). Les principaux critères étudiés, au cours de cette endoscopie préopératoire, sont la situation anatomique de la lésion, sa taille, la qualité de l'ouverture buccale, le caractère denté ou pas du patient, et la morphologie maxillo-mandibulaire. La présence d'une petite ouverture de bouche, de dent sur pivot, d'un rétrognathisme et/ou d'une grosse base de langue sont des contre-indications relatives que seul le chirurgien robotique peut évaluer. Ainsi, grâce à cette présélection, il y a un nombre très faible de patients exclus du fait d'une mauvaise exposition [20-24]. Le temps d'installation (aux alentours de 30 min) de l'écarteur et des bras du robot est essentiel pour permettre une chirurgie optimale. Il faut régulièrement repositionner l'écarteur ou les bras au fur et à mesure que la résection tumorale progresse.

## Courbe d'apprentissage

L'initiation d'une activité de chirurgie robotique doit être planifiée de manière à ce que l'ensemble de l'équipe soit formé avant de programmer le premier cas [20]. Cette formation doit être systématiquement proposée par les établissements de santé qui investissent dans l'achat coûteux d'un système robotique. Idéalement la planification du premier cas doit être située dans les 15 jours qui suivent cette formation. Ce doit être un cas facile (petite tumeur de l'amygdale, kyste de base de langue voire simple endoscopie) et une supervision par un chirurgien expérimenté en TORS est souhaitable [20]. Ensuite, la courbe d'apprentissage est assez rapide. La durée d'installation et de chirurgie diminue après les dix premiers patients [20, 25]. Une progression est recommandée dans la programmation des cas en débutant par les lésions de l'oropharynx, puis de la margelle et ensuite de l'hypopharynx. Le robot est souvent partagé entre plusieurs spécialités, donc un accès optimisé au robot est à organiser afin d'éviter des problèmes de délais de programmation.

Les indications actuellement retenues sont les tumeurs T1-T2 de l'oropharynx, de la margelle laryngée et de l'hypopharynx haut [20-23]. L'absence de retour de force à la console rend la palpation des tissus impossible avec les instruments, donc les tumeurs très infiltrantes en profondeur sont des contre-indications. La taille des instruments de 5 mm permet difficilement de travailler dans l'endolarynx et la chirurgie endoscopique au laser CO<sub>2</sub> est plus adaptée dans ces localisations [23]. La qualité des marges d'exérèses est un facteur pronostique important dans le contrôle local. Les principaux auteurs rapportent des marges négatives dans la quasi-totalité

des cas de leurs séries respectives [21, 22, 24]. Le recours à l'examen extemporané et des recoupes est fortement recommandé lorsqu'il existe des marges courtes millimétriques. Dans la série du groupe français, l'évidement cervical était réalisé dans le même temps opératoire dans la majorité des cas [23]. Cependant, pour les tumeurs plus volumineuses avec un risque de fistule cervicale, le geste ganglionnaire peut être décalé de 15 jours. Lorsqu'il existe un risque de saignement peropératoire important lors de la résection tumorale au robot (tumeur de base de langue avec plaie possible de l'artère linguale), l'évidement ganglionnaire premier permet de lier préventivement l'artère qui risque d'être lésée. Les modalités de l'anesthésie ne diffèrent pas des autres chirurgies endoscopiques, l'intubation peut être nasale ou orale selon les localisations tumorales [20]. Cette chirurgie robotique doit permettre une reprise de l'alimentation précoce et une diminution du nombre de trachéotomies dites « de sécurité » réalisées. Dans la publication de l'équipe de Boudreaux et al., 13 patients (13/29) justifiaient d'une sonde nasogastrique à l'issue de leur hospitalisation [24]. La réalisation ou pas d'une trachéotomie et sa durée est régulièrement rapportée par les principales équipes [22-24]. La trachéotomie permet de protéger les voies respiratoires hautes en cas de saignement et doit être réalisée au moindre risque d'œdème, de saignement post-opératoire et de fausse-route [23].

### Critères de qualité en chirurgie transorale

Le respect des règles de formation des équipes, la nécessité de bien évaluer la qualité d'exposition des tumeurs et de respecter les règles carcinologiques et enfin le bon contrôle de l'hémostase et de la filière respiratoire en post-opératoire sont les critères de qualités essentiels à respecter. La croissance rapide du nombre d'équipes qui débute en chirurgie transorale robotique et du nombre de publications sur ce sujet dans la littérature confirme l'intérêt de cette nouvelle technologie pour le traitement des cancers des VADS par voie endoscopique. L'apport des innovations techniques comme le couplage du robot avec le laser CO<sub>2</sub> doit permettre d'élargir encore plus l'offre chirurgicale de ce système notamment pour l'endolarynx.

### Critères de qualité de la chirurgie oncologique rhinosinusienne

La chirurgie occupe une place de choix dans la prise en charge thérapeutique des cancers rhinosinusiens et s'associe habituellement à une radiothérapie postopératoire [14]. De nombreuses histologies différentes sont d'expression rhinosinusienne, telles que les adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, carcinomes adénoïdes kystiques, esthésio-neuroblastomes, mélanomes muqueux principalement. Pour toutes ces histologies, les principes de base de la chirurgie oncologique s'appliquent avec la nécessité d'une exérèse complète avec marges carcinologiques de sécurité [14]. Néanmoins, la chirurgie oncologique rhinosinusienne fait face à de nombreuses contraintes anatomiques. Du fait de

la contiguïté du contenu orbitaire ainsi que des éléments vasculo-nerveux traversant les étages antérieurs et moyen de la base du crâne, l'exérèse chirurgicale ne peut avoir aisément de larges marges carcinologiques de sécurité, et ce, quelle que soit la voie d'abord employée. Il en résulte le régulier recours à des exérèses morcelées.

### Résection oncologique rhinosinusienne par voie externe

De façon traditionnelle, l'exérèse des tumeurs rhinosinusiennes s'envisage par voie transfaciale paralatéronasale ou sous-faciale (dite de *degloving*) éventuellement associée à la demande à une voie d'abord haute neurochirurgicale en situation d'extension tumorale intracrânienne (voie cranio-faciale). Cet abord externe nécessite la réalisation de volets osseux pour l'exposition opératoire et peut être responsable d'un préjudice cosmétique et/ou fonctionnel. La cicatrice faciale, la rétraction de l'aile nasinaire, le défaut d'un volet osseux maxillaire ont parfois un retentissement esthétique important. L'atteinte de la voie lacrymale, en dehors de tout impératif carcinologique, peut être également invalidante.

### Résection oncologique rhinosinusienne par voie endoscopique

En pathologie rhinosinusienne bénigne, l'usage de la chirurgie endoscopique endonasale s'est répandu au cours des vingt dernières années. Cette technique est de plus en plus maîtrisée par un nombre grandissant d'opérateurs. Cette technique peu invasive a récemment élargi son champ d'application à certaines tumeurs malignes grâce aux progrès de l'imagerie moderne, permettant d'établir un bilan d'extirpabilité fiable. Sa mise en œuvre est facilitée par l'évolution de l'instrumentation ainsi que la possibilité d'une chirurgie assistée par ordinateur (navigation).

Le confort opératoire apporté par l'endoscopie (avec une magnification de l'image) permet des exérèses exhaustives avec marges carcinologiques de sécurité. L'acquisition de larges marges centimétriques est difficile. Le recours à des recoupes nombreuses et orientées permet d'évaluer objectivement la qualité des marges d'exérèse.

Les résultats carcinologiques sont comparables à ceux obtenus avec les techniques ouvertes traditionnelles avec 87,5 % de contrôle local à 27 mois dans une série endoscopique de 24 adénocarcinomes comprenant 11 T1-T2 et 13 T3-T4 [26]. La série homogène de Van Gerven et al. colligeant 44 patients atteints d'adénocarcinomes opérés par voie endoscopique puis irradiés en postopératoire, retrouve un taux de survie sans récurrence de 60 % (± 8) à cinq ans, donc comparable aux résultats des chirurgies externes traditionnelles [27]. Enfin, un récent travail collaboratif français a démontré des résultats carcinologiques précoces de l'abord endoscopique tout à fait comparables à ceux obtenus par voie externe au sein d'une cohorte de 159 patients atteints d'adénocarcinomes rhinosinusiens (dont 26 % étaient classés pT4) [28, 29].

Les suites opératoires des résections oncologiques endoscopiques rhinosinusiennes sont simplifiées par rapport aux voies externes, notamment lorsqu'une résection et réparation endoscopiques de l'étage antérieur de la base du crâne sont effectuées [26, 28, 29]. La durée d'hospitalisation est significativement diminuée (4 jours au lieu de 8 avec un abord paralatéronasal) [26]. Le taux de complication est inférieur, notamment en termes de méningites, complications orbitaires ainsi que de mortalité péri-opératoire [29].

## Indications

Chez des patients sélectionnés sur des critères d'extension locale tumorale (et dont le bilan d'opérabilité et les comorbidités du patient autorisent une chirurgie strictement endoscopique rhinosinusiennne) une chirurgie strictement endoscopique endonasale peut être proposée. Initialement réalisée pour des tumeurs exclusivement rhinosinusiennes (cornets, cloison, ethmoïde, fente olfactive), les indications ne cessent d'être élargies. Les équipes multidisciplinaires entraînées proposent désormais des exérèses étendues à l'espace ptérygo-maxillaire et à l'étage antérieur de la base du crâne avec reconstruction.

Outre l'expérience et le plateau technique, les limites de cet abord chirurgical sont principalement anatomiques avec les atteintes orbitaires, infra-temporales, cérébrales, cutanées mais aussi les envahissements maxillaires et frontaux étendus. Un strict bilan de résécabilité avec tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique est indispensable en préopératoire [14, 30].

En 2010, la chirurgie carcinologique endoscopique a été admise dans un consensus européen comme étant une option thérapeutique pour des tumeurs rhinosinusiennes sélectionnées et des équipes entraînées [30]. En effet, la réalisation par voie endoscopique d'une exérèse carcinologique, la gestion du saignement peropératoire et la possible reconstruction de l'étage antérieur de la base du crâne s'acquiert au prix d'une courbe d'apprentissage aboutie et avec un plateau médico-technique adapté [30]. Les recommandations pour la pratique clinique du réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares [14] envisagent la résection endoscopique endonasale comme une option chirurgicale pour la prise en charge d'adénocarcinomes, de carcinomes adénoïdes kystiques et d'esthésioneuroblastomes sélectionnés [14].

Les perspectives sont nombreuses. Dans des centres référents, en collaboration avec les neurochirurgiens, de larges résections de l'étage antérieur de la base du crâne peuvent être réalisées par voie strictement endoscopique, sous réserve que l'espace entre la paroi postéro-inférieure des sinus frontaux en avant, la paroi antéro-supérieure des sinus sphénoïdaux en arrière et les orbites latéralement offre une exposition suffisante pour une exérèse avec marges de l'extension intracrânienne. Une résection cranio-endoscopique peut aussi être faite. C'est la combinaison d'une voie externe neurochirurgicale et d'une voie endoscopique endonasale, avec une voie bicoronale.

## Critères de qualité en chirurgie oncologique rhinosinusiennne

Bilan iconographique préopératoire : le bilan local doit être optimal et justifie l'association systématique d'une tomodensitométrie sinusienne et d'une IRM sinusienne et basicrânienne. Les informations de ces examens sont complémentaires, avec une parfaite visualisation des extensions sinusiennes et zones de rétention, ainsi qu'une bonne analyse des atteintes osseuses [14, 30]. À la lumière de ce bilan, l'indication d'une chirurgie oncologique endoscopique rhinosinusiennne est posée en réunion de concertation pluridisciplinaire et réalisée par une équipe chirurgicale et anesthésique entraînée. En effet, y compris pour des lésions classées T1, la réparation endoscopique d'une brèche ostéoméningée avec rhinorrhée cérébrospinale, ainsi que la gestion de saignements artériels doivent être maîtrisés par ces équipes. De plus, une possible conversion chirurgicale en voie externe nécessite d'être expliquée au patient et anticipée par l'équipe chirurgicale. La résection tumorale doit d'être complète avec marges carcinologiques de sécurité. Des recoups orientés doivent être réalisées afin de documenter l'obtention de marges carcinologiques.

## Conclusion

En synthèse, la parfaite connaissance des techniques chirurgicales disponibles, mini-invasives ou non, permet de discuter en RCP l'indication opératoire optimale pour chaque patient, avec prise en considération des objectifs carcinologiques et fonctionnels. Chaque indication doit être proposée avec une analyse fine d'un bilan d'imagerie optimisé, ainsi que d'un bilan complet de résécabilité et d'opérabilité du patient. La réalisation d'une chirurgie carcinologique mini-invasive transorale ou endonasale se doit de respecter l'acquisition de marges carcinologiques de sécurité et s'envisage pour des indications très sélectionnées et des équipes médicochirurgicales entraînées. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Friedman M, Lim JW, Dickey W, et al. Quantification of lymph nodes in selective neck dissection. *Laryngoscope* 1999; 109: 368-70.
2. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 536-8.
3. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 751-8.
4. Inoue H, Nibu K, Saito M, et al. Quality of life after neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 662-6.
5. Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Cappa C. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope* 1984; 94: 942-5.
6. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160: 405-9.

7. Jegoux F, Caze A, Mohr E, Godey B, Le Clech G. Évidement cervical dans les carcinomes de la cavité orale classés N0 [Neck dissection for stage N0 oral cavity carcinoma]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006; 123 : 221-6.
8. Leon X, Quer M, Orus C, Sancho FJ, Bague S, Burgues J. Selective dissection of levels II-III with intraoperative control of the upper and middle jugular nodes: a therapeutic option for the N0 neck. *Head Neck* 2001; 23 : 441-6.
9. Bajwa MS, McMillan R, Khattak O, Thomas M, Krishnan OP, Webster K. Neck recurrence after level I-IV or I-III selective neck dissection in the management of the clinically N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011; 33 : 403-6.
10. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66 : 109-13.
11. Sanguineti G, Califano J, Stafford E, et al. Defining the risk of involvement for each neck nodal level in patients with early T-stage node-positive oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 : 1356-64.
12. Govers TM, Hannink G, Merckx MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013; 49 : 726-32.
13. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270 : 2115-22.
14. REFCOR. Recommandations pour la pratique clinique - Tumeurs malignes primitives des fosses nasales et des sinus, 2009.
15. Guillemin F, Marchal F, Verhaegue JL, Dolivet G, Rauch P. La qualité en chirurgie oncologique. In : *Chirurgie oncologique. Concepts et techniques*. Paris : John Libbey Eurotext, 2006, p. 147-69.
16. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 1 : 399-412.
17. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264 : 499-504.
18. Remacle M, Hantzakos A, Eckel H, Evrard AS, Bradley PJ, Chevalier D, et al. Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 : 993-8.
19. Hartl D. Transoral laser resection for head and neck cancers. *Bull Cancer* 2007; 94 : 1081-6.
20. Weinstein GS, O'Malley Jr. BW, Desai SC, Quon H. Transoral robotic surgery: does the ends justify the means? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17 : 126-31.
21. Weinstein GS, O'Malley Jr. BW, Magnuson JS, et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope* 2012; 122 : 1701-7.
22. Genden EM, Desai S, Sung CK. Transoral robotic surgery for the management of head and neck cancer: a preliminary experience. *Head Neck* 2009; 31 : 283-9.
23. Vergez S, Lallemand B, Ceruse P, et al. Initial Multi-institutional Experience with Transoral Robotic Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 30 : 1-8.
24. Boudreaux BA, Rosenthal EL, Magnuson JS, et al. Robot-assisted surgery for upper aerodigestive tract neoplasms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135 : 397-401.
25. White HN, Frederick J, Zimmerman T, Carroll WR, Magnuson JS. Learning curve for Transoral robotic surgery. A four years analysis. *JAMA Otolaryngol Head and Neck Surg* 2013; 139 : 564-7.
26. Vergez S, Martin-Dupont N, Lepage B, De Bonnecaze G, Decotte A, Serrano E. Endoscopic vs transfacial resection of sinonasal adenocarcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146 : 848-53.
27. Van Gerven L, Jorissen M, Nuyts S, Hermans R, Vander Poorten V. Long-term follow-up of 44 patients with adenocarcinoma of the nasal cavity and sinuses primarily treated with endoscopic resection followed by radiotherapy. *Head Neck* 2010; 33 : 898-904.
28. Vergez S, du Mayne MD, Coste A, et al. Multicenter study to assess endoscopic resection of 159 sinonasal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 2013. doi: 10.1245/s10434-013-3385-8 (Epub).
29. de Gabory L, Maunoury A, Maurice-Tison S, et al. Long-term single-center results of management of ethmoid adenocarcinoma: 95 patients over 28 years. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 : 1127-34.
30. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010; 1 : 1-143.

# Qualité de vie des patients et soins de support en cancérologie des VADS

## Quality of life and supportive care in head and neck cancers

Emmanuel Babin<sup>1,2,3</sup>, Natacha Heutte<sup>2</sup>, Guillaume Grandazzi<sup>2,3</sup>, Virginie Prévost<sup>2</sup>, Laetitia Robard<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CHU de Caen, Service ORL et chirurgie cervico-faciale, avenue de la Côte-de-Nacre, CS 30001, 14033 Caen cedex 9, France

<sup>2</sup> Inserm U1086, Cancers & prévention, avenue du Général-Harris, 14076 Caen, France

<sup>3</sup> Université de Caen Basse-Normandie, CERReVEA3918, 14000 Caen, France

<babin-e@chu-caen.fr>

Article reçu le 12 janvier 2014,

accepté le 19 mars 2014

Tirés à part : E. Babin

Pour citer cet article : Babin E, Heutte N, Grandazzi G, Prévost V, Robard L. Qualité de vie des patients et soins de support en cancérologie des VADS. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 505-10.

doi : 10.1684/bdc.2014.1960.

**Résumé.** La qualité de vie des patients pris en charge pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures et de leurs accompagnants fait partie des préoccupations actuelles des équipes soignantes. Des outils d'évaluation ont été créés et ont permis de mettre en évidence les répercussions physiques aiguës (douleurs, mucite...) et chroniques (mutilations, complications post-radiques...) liées à la maladie ou aux différents traitements mais aussi de prendre en considération les répercussions psycho-sociales de cette pathologie. L'amélioration de la qualité de vie passe par une prise en charge réfléchie et globale qui doit associer aux soins somatiques, des soins psychiques, une rééducation et une prise en compte des difficultés sociales et de la souffrance des proches. Les soins de support veillent à assurer une bonne qualité de vie aux soignés et leurs proches mais aussi réduire les séquelles physiques liées à la maladie et aux traitements. Ils s'appuient sur une coordination des soins, notamment par les réseaux de cancérologie institués dans le plan cancer, afin d'assurer une prise en charge globale et continue de ces patients. ▲

**Mots clés :** qualité de vie, cancer de la tête et du cou, soins de support

## Introduction

Les cancers des voies aéro-digestives et leurs traitements sont à l'origine de complications et de séquelles multiples sur le quotidien de vie des patients. Le retentissement fonctionnel physique est connu par des praticiens. Il se mesure sur la douleur, la déglutition, la phonation et la respiration. Les impacts psychologiques et sociaux étaient jusqu'à maintenant plus souvent méconnus.

La quantité de vie gagnée ne constitue plus la seule préoccupation principale des médecins. L'espérance de vie limitée, avec des issues thérapeutiques entraînant rarement la guérison ou *a contrario* un allongement de la durée de la vie liée

**Abstract.** The quality of life of patients treated for head and neck cancers and their carers is part of the current concerns of health care teams. Assessment tools were created and helped to highlight the severe physical effects (pain, mucositis...) and chronic (mutilation, post-radiation complications...) related to the disease or to different treatments but also to consider the psychosocial impact of this disease. Improving the quality of life through a thoughtful and comprehensive support that must be associated with somatic care, mental health care, rehabilitation and inclusion of social difficulties and suffering relatives. Supportive care shall ensure a good quality of life for patients treated and their families but also reduce the physical effects associated with the disease and treatment. They rely on coordination of care including the cancer networks established in the cancer plan to ensure comprehensive and continuous care for these patients. ▲

**Key words:** quality of life, head and neck cancer, supportive care

à amélioration des traitements et la mobilisation des proches sont à l'origine de l'émergence et de l'évolution de la thématique qualité de vie (QdV).

## Définition de la qualité de vie

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini la QdV comme « la perception qu'a un individu de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance,

ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement » [1]. En résumé, la QdV est une mesure subjective, qui répond à la perception de soi dans le monde (soi social).

## Outils d'évaluation de la qualité de vie [2]

L'évaluation de la QdV en cancérologie ORL est essentiellement quantitative. L'approche qualitative reste peu développée.

De multiples échelles quantitatives existent. Elles doivent répondre à trois critères : validité, fiabilité et sensibilité [3].

Les différentes échelles de QdV se décomposent en deux groupes : les échelles génériques et les échelles spécifiques. Les échelles génériques (EuroQol, SF-36, PGI) s'intéressent à la QdV et à l'état de santé en dehors d'une pathologie donnée. Ces échelles permettent de comparer la QdV de groupes de patients souffrant de pathologies différentes ou de comparer la QdV de patients souffrant d'une pathologie avec des populations de référence non malades.

Les échelles spécifiques s'intéressent à une maladie (l'échelle EORTC QLQ-C30 pour le cancer, Fact-H&N pour le cancer ORL...), à un domaine et/ou symptôme (fatigue, dépression, xérostomie, dysphagie...) ou à un traitement (chirurgie ou radiothérapie). Ces échelles sont plus sensibles aux variations cliniques et aux effets des traitements que les échelles globales.

Des échelles peuvent cibler des organes ou des symptômes : la voix avec *Vocal Handicap Index* (VHI/VHI-10), les mucites, la xérostomie et la déglutition avec le *Swallowing Quality-of-Life Questionnaire* (SWAL-QOL), l'alimentation avec le *Head and Neck Performance Status Scale* (PSS-HN), les pathologies dentaires avec le *Geriatric Oral Health Assessment Index* (GOHAI), la sexualité avec le *Modified Sexual Adjustment Questionnaire for Head and Neck Cancer* (SAQ), les addictions avec *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT). Quelques échelles spécifiques à l'anxiété, à la dépression et au retentissement psychique sont validées en français (*Hospital Anxiety and Depression Scale* [HADS], *Beck Depression Inventory* [BDI]).

Des échelles destinées à l'évaluation des aidants spécifiques sur l'impact des soins existent : une seule est validée en français (*Caregiver Quality of Life Index-Cancer* [CQOLC]).

L'approche nutritionnelle en cancérologie s'est développée et affinée. En effet, la dénutrition est associée à une augmentation de la morbi-mortalité ; elle conduit à une moindre efficacité des thérapeutiques, à une majoration de leur toxicité et impacte sur la QdV des patients [4]. À côté des index anthropométriques classiques (poids, taille, indice de masse corporelle, pli tricipital) et des paramètres biologiques usuels (albuminémie, transthyrétine, protéine C réactive, le *Prognostic Inflammatory and Nutritional Index* [PINI]), d'autres évaluations ont été développées comme celles de la prise alimentaire avec calcul des ingesta (risque de dénutrition si ingesta < 25 kcal/kg/j en cancérologie des VADS, l'apport calorique quotidien souhaitable est de 1 600 à

2 400 kcal, l'apport azoté de l'ordre de 1,25 à 1,85 g de protéides/kg/j), l'estimation de la prise alimentaire à partir de la description, par le sujet, de sa prise alimentaire des 24 h précédentes, l'agenda alimentaire (recueil prospectif, par écrit, sur plusieurs jours, des données des prises alimentaires avec estimation des portions ou du poids des aliments). L'article de V. Prevost et M.C. Grach propose des scores nutritionnels avec notamment *Mini Nutritional Assessment* (MNA) et *Subjective Global Assessment* (SGA) [5].

Cette échelle subjective validée en français apprécie le degré de dénutrition sur l'intensité de la perte de poids, la gravité des signes digestifs et cliniques de dénutrition, l'altération fonctionnelle et associe une notion d'intensité du stress métabolique éventuel.

L'auteur répertorie des scores clinicobiologiques et des indices de risque qui aident dans le diagnostic et le suivi nutritionnel.

## Quotidien de vie des patients atteints d'un cancer des VADS

### Généralités

Les cancers des VADS et leurs traitements altèrent la QdV des patients. De multiples facteurs sont cités mais leur interprétation doit rester prudente car les designs des études et les outils utilisés ne sont pas toujours comparables. Néanmoins, quelques généralités peuvent être données. La QdV des patients atteints d'un cancer des VADS reste altérée les premiers mois après l'institution des traitements. Elle s'améliore à distance pour se stabiliser à un an. Le sexe masculin, les patients jeunes, la vie en couple et la poursuite d'une activité professionnelle seraient des facteurs protecteurs de la QdV [6].

Le statut socioéconomique, le niveau éducatif et culturel apparaissent protecteurs de la QdV : les classes défavorisées les plus fréquemment touchées par ce type de cancer consultent souvent tardivement par méconnaissance ou par crainte du diagnostic. La prise en charge implique des traitements « lourds », source de complications et séquelles [7]. La poursuite des addictions (alcool et tabac), connues pour favoriser la genèse de ces cancers, concourt à l'aggravation de la QdV même si elle peut être vécue comme une échappatoire. Les douleurs somatiques et neuropathiques constituent des facteurs majeurs d'altération de la QdV. Elles sont retrouvées chez 50 % des patients avant le traitement, 80 % pendant le traitement et 70 % après le traitement [8]. Un tiers des patients décrivent des douleurs myofasciales, tendineuse et articulaire avec au premier rang les scapalgies par atteinte du nerf accessoire secondairement à un évidement ganglionnaire cervical. Les douleurs nerveuses sur le trajet des nerfs crâniens mais aussi à type de décharge électrique lors de la rotation cervicale ou de brûlures résultent le plus souvent de la chirurgie et d'une radiothérapie supérieure à 60 Gy.

La moitié des patients traités évalue une Eva supérieure à sept [8]. L'asthénie est un symptôme retrouvé durant tout le temps de la prise en charge des patients. Elle culmine pendant

la phase aiguë et s'estompe à distance des traitements. À l'instar de la QdV, ce marqueur est à rapprocher de l'état d'esprit de l'individu et de multiples facteurs socioculturels interviennent.

### Répercussions physiques

Les cancers des VADS altèrent la respiration, la phonation et la déglutition. Ces trois fonctions sont touchées de manière variable selon le stade évolutif de la maladie et selon les traitements institués avec souvent une combinaison de chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Les altérations sont aiguës, chroniques, précoces et tardives. Leurs répercussions varient selon l'état clinique et nutritionnel du patient mais aussi des ressources familiales mises à disposition des patients.

### Symptômes liés à la maladie

La localisation des lésions sur les VADS est à l'origine de symptômes variables. La dysphagie est associée à des lésions de l'oropharynx et de l'hypopharynx. La dyspnée et la dysphonie relèvent davantage de lésions laryngées. L'otalgie réflexe peut révéler un cancer du sinus piriforme ou de l'amygdale. Les autres symptômes sont divers et variables avec des saignements buccaux, des mobilités dentaires. L'impossibilité de positionner une prothèse dentaire doit faire rechercher une lésion du palais.

### Complications liées aux traitements

#### Complications aiguës

La chirurgie et ses suites constituent dans le domaine de la cancérologie des VADS un facteur important pouvant grever la QdV des patients. En phase aiguë, les infections du site opératoire peuvent atteindre des taux de 10 à 45 % [9]. Les infections respiratoires atteindraient un peu plus de 3 % des patients [10]. Les hémorragies par rupture carotidienne surviennent davantage après chirurgie post-radique. Leur taux a diminué avec l'adjonction de lambeaux pédiculés ou libres sur le site opéré. Les communications entre la cavité buccale (orostomes) ou le pharynx (pharyngostomes) et la peau sont des entraves à la reprise de l'alimentation. Elles sont estimées respectivement à 12 % et entre 9 et 25 % [11]. Elles s'accompagnent d'un prolongement de l'hospitalisation et de soins locaux itératifs. L'attente (pour la sortie et l'alimentation per os) est plus ou moins bien vécue et grève la QdV immédiate des patients et des familles.

La radiothérapie est source de mucite aiguë dont le début apparaît en moyenne un mois après le début du traitement, s'estompe un mois après la fin de celui-ci pour disparaître après cinq mois. Si la mucite est retrouvée dans plus de la moitié des cas après radiothérapie standard, elle est quasi constante après les associations radio-chimiothérapie. Un grade élevé (II-IV) de mucite est retrouvé dans un tiers des cas après radiothérapie standard et chez plus de la moitié des patients après modification ou association de radiothérapie [12].

La radiodermite est proportionnelle au risque d'exposition cutanée à l'irradiation. Plusieurs phases peuvent être individualisées avec un érythème, une dépilation, une ulcération voire une nécrose. La douleur est souvent importante et exacerbée au toucher et au moment des soins.

Des rash cutanés existent surtout avec l'association des rayons à une thérapie ciblée (cétuximab). Le traitement chimiothérapique est un facteur d'altération de la QdV. Les principaux effets connus sont les nausées, vomissements (mieux contrôlés avec la prescription d'antagonistes aux récepteurs de la 5-hydroxytryptamine et d'antagonistes de récepteurs à la neurokinine), les troubles rénaux et hématotoxiques. L'alopécie liée au docétaxel reste mal vécue.

#### Complications chroniques

La trachéotomie et la trachéostomie post-chirurgie laryngée constituent des éléments majeurs d'altération de la QdV. L'orifice cervical ouvert vers l'extérieur est le siège potentiel de bronchorrhée, d'infections respiratoires et de saignements mais avant tout de troubles vocaux. La privation de la voix naturelle nécessite de recourir à une réhabilitation vocale (voix trachéo-œsophagienne, voix oro-œsophagienne, laryngophone) dont le temps d'acquisition est variable. Ce symptôme nuit à la communication avec autrui et est plus ou moins bien vécu.

L'atteinte corporelle liée à cette ouverture cervicale génère des troubles psychiques et sociaux importants [13]. Les séquelles cutanées et esthétiques sont aussi des stigmates qui exposent les patients à la marginalisation.

Les troubles de la déglutition sont liés à différents facteurs : la malocclusion, les difficultés de mastication et surtout l'altération des nerfs crâniens impliqués dans la motricité (XII, X, IX, VII) et la sensibilité (X, IX) du carrefour aéro-digestif. Les chirurgies partielles ou totales du pharyngolarynx exposent à des altérations variables et retentissent sur la QdV des individus d'autant plus si la chirurgie est complétée d'une radiothérapie. Les patients sont souvent contraints de conserver des sondes naso-gastriques ou des gastrostomies d'alimentation plus ou moins longtemps.

La xérostomie constitue une doléance fréquente. Elle apparaît dès lors que la dose d'irradiation dépasse 35-40 Gy ce qui est une constante en cancérologie des VADS [14]. Cette sécheresse buccale modifie le comportement alimentaire des patients. Elle nuit à la phonation et peut gêner la respiration avec la présence persistante de sécrétions collantes pharyngolaryngées. Elle est source de dysgueusie, favorise les infections locales (candidoses, sous-maxillites, parotidites) et les caries dentaires. L'ostéo-radionécrose constitue une complication majeure de l'irradiation à l'origine de douleurs et troubles de l'alimentation.

L'atteinte du derme à distance de la radiothérapie peut générer une atrophie cutanée, une fibrose, des changements de pigmentation avec l'apparition de télangiectasies. Le syndrome de fibrose radio-induite atteint la peau, les muscles et les nerfs, et constitue l'évolution tardive du traitement radiothérapique. L'expression clinique est visuelle avec les rétractions cutanéotendineuses (trismus), fonctionnelles

mais aussi douloureuses (neuropathies). La chirurgie des évènements ganglionnaires cervicaux et notamment la section du nerf accessoire est source d'altération fonctionnelle et douloureuse. Le « *shoulder syndrome* » peut associer : douleur (imputable à la pression passive exercée sur les autres muscles par la chute de l'épaule), déformation (décollement de la scapula, chute du moignon de l'épaule) ou encore limitation de l'amplitude articulaire en abduction [15].

L'œdème post-radique se manifeste par l'apparition d'un lymphœdème (jabot) sous-mentonnier et d'un œdème laryngé gênant la respiration. L'hypoacousie post-radique est un phénomène présent dans 40 % des cas et se manifeste par une atteinte transmissionnelle (otite séreuse ou dysfonctionnement tubaire) ou neurosensorielle par lésions de l'oreille interne [16]. Les atteintes endocriniennes sont avant tout représentées par l'hypothyroïdie qui varie de 50 à 89 % à cinq ans (après une combinaison chirurgie et radiothérapie) [17].

La chimiothérapie génère des complications diverses au long cours : neurologiques (neuropathies périphériques), néphrologiques (insuffisance rénale), otologiques (surdité de perception) et hématologiques avec atteinte des lignées cellulaires. Des troubles sexuels peuvent être rapportés [18].

### Répercussions psychiques [19]

Les diverses atteintes corporelles, physiques, esthétiques et fonctionnelles générées par les cancers des VADS et les traitements sont source d'impact émotionnel majeur [20].

Les mutilations, défigurations et modifications du fonctionnement corporel et de l'expression verbale entraînent des changements dans les perceptions et l'image que le patient a de son corps, affectant ainsi ses interactions sociales, sa sexualité et son bien-être émotionnel [21]. La convivialité des repas est souvent perturbée et source d'isolement. En effet, la dysphagie et les douleurs nécessitent souvent une alimentation artificielle par gastrostomie ou nutrition parentérale qui rompt avec les convenances traditionnelles des repas familiaux. Les complications générées par la chirurgie et la radiothérapie sont multiples : fistules oropharyngées, pharyngostomes, nécroses, douleurs, et sont d'autant plus mal tolérées qu'elles sont souvent révélatrices d'un mauvais état nutritionnel ou d'une intoxication alcoolique et tabagique. Les troubles phonatoires et respiratoires potentialisent ces atteintes psychologiques car ils contraignent et stigmatisent : soins de canule, réapprentissage de la respiration, la déglutition, la mastication, la parole. Tout cela survient généralement au sein d'un réseau social fragile et d'un statut économique précaire.

La majorité des patients est associée à un habitus alcool-tabagique et à des conditions socioéconomiques défavorables (emploi peu qualifié, chômage, instabilité professionnelle) qui génèrent une détresse émotionnelle et une altération de la QdV [22].

Toutefois, la détresse psychologique rencontrée chez les patients atteints de cancer de la sphère ORL reste difficile à évaluer [23, 24] : les premiers indicateurs de cette détresse

sont la présentation d'un visage triste, un repli sur soi, une colère, une insatisfaction. La prévalence de difficultés psychiatriques dans cette population est décrite chez jusqu'à 66 % des patients [25]. La prévalence des syndromes dépressifs est estimée entre 6 et 15 % [26]. Le risque suicidaire existe [27]. L'humeur dépressive est souvent présente en phase pré-thérapeutique [25]. Les symptômes dépressifs augmentent tout au long du traitement par radiothérapie [28]. Dans l'étude de Humphris, les taux de dépression culminent trois mois après le début du traitement et restent stables jusqu'à sept mois [29]. Les symptômes peuvent persister après la fin des traitements (8 % des cas), 18 mois après la fin de la radiothérapie dans une étude récente de Neilson *et al.* [30].

Les scores de dépression apparaissent fortement liés à la QdV des patients mais ne sont prédits de façon indépendante ni par l'âge ou le sexe, ni par la localisation, le stade ou le type de traitement de la tumeur [28, 31]. En revanche, la détresse émotionnelle élevée en début de traitement est apparue fortement prédictive de la survenue d'une symptomatologie dépressive après le traitement [32]. Après la fin des traitements, près d'un quart des patients continuerait à fumer, près de la moitié consommerait encore de l'alcool au moins deux fois par semaine sans qu'il soit possible de déterminer si ce comportement additif freinerait le risque dépressif [33]. Au total, le retentissement psychique lié aux cancers des VADS menace la QdV des patients.

La prise en charge doit être réfléchie et globale. Elle doit associer aux soins somatiques, des soins psychiques, une rééducation et une prise en compte des difficultés sociales et de la souffrance des proches.

### Répercussions sociales

Les cancers de la tête et du cou sont responsables de handicaps fonctionnels transitoires ou permanents (altération ou suppression de la voix physiologique, troubles de la fonction respiratoire, de la déglutition, perte du goût et/ou de l'odorat). Ils créent une rupture biographique dans la vie quotidienne des malades, une métamorphose corporelle et identitaire avec des retentissements psychologiques et sociaux importants [7]. Les taux d'incapacité de travail, chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, varient de 34 à 52 % [34]. La perte d'activité professionnelle découle de cette situation. La maladie et les traitements impactent la sexualité des couples et engendrent des modifications de vie (vie commune mais chambres à part, divorces). Les mutilations physiques comme la trachéotomie et la gastrostomie accentuent ces transformations de vie.

Le vécu des patients atteints d'un cancer des VADS est unique et mérite d'être approfondi.

Avec la connaissance du cancer, le patient prend pleinement conscience de son statut de mortel. La maladie et les traitements dans les stades avancés sont à l'origine de la bascule du patient dans le monde de l'invalidité. L'individu malade devient un handicapé. Il est stigmatisé. Le « stigmaté » est défini par E. Goffman comme « *un attribut que l'on a et que*

« *l'on aimerait bien ne pas posséder* » [35]. Dans l'exemple du laryngectomisé total, l'individu est porteur d'une double « tare » : il a perdu sa voix originelle et affiche un trou au milieu du cou (trachéostome).

Le stigmate génère une transformation de son identité personnelle (le patient ne se reconnaît plus) et de son identité sociale (les autres le considèrent comme un être différent de celui qu'il était). Cette métamorphose, illustrée dans le texte de F. Kafka, suscite une perte des repères habituels lors des rencontres entre valides et invalides. Le patient est marginalisé et souvent infériorisé. Il est victime d'un handicap d'apparence : il n'a nullement perdu ses fonctions intellectuelles, mais tout concourt à le considérer comme un être inférieur. La résultante de ces situations est de favoriser un isolement voire un auto-enfermement du malade.

Longtemps ignorés, les proches des patients peuvent également subir indirectement les modifications familiales, sociales et professionnelles engendrées par le cancer. Les conjoints sont les personnes qui accompagnent le plus souvent ces malades au quotidien et leur QdV apparaît altérée [36].

## Soins de support

Les soins de support sont définis comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements spécifiques » [37].

Cette organisation centrée autour du patient et des proches implique une connaissance de la cancérologie par tous les acteurs de soins et la mise en place d'une permanence des soins. Idéalement, la coordination de cette entité s'appuie sur les réseaux de cancérologie institués avec le plan cancer. L'objectif affiché est d'assurer une bonne QdV aux soignés et ses proches. Les experts veillent à réduire les séquelles physiques liées à la maladie et aux traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie). La douleur, l'asthénie, les troubles nutritionnels sont au premier plan. De même, les experts veillent aussi à lutter contre les troubles digestifs, respiratoires et génito-urinaires, les troubles moteurs et les handicaps, les problèmes odontologiques.

Une aide psychologique est essentielle et doit être accessible à tous. Enfin, il convient de développer le lien social en gommant les stigmates et la marginalisation engendrés en incitant notamment au retour à une activité professionnelle.

L'accompagnement de fin de vie reste le stade ultime de cette prise en charge. *In fine*, les maîtres mots de cette organisation reposent au sein d'un même territoire de santé, sur l'anticipation et le repérage des situations à risque ainsi que la coordination entre la ville et l'hôpital dans un esprit de prise en charge globale [38, 39].

## Perspectives, conclusion

L'amélioration de la QdV des patients s'est développée avec la mise en place, via les plans cancers, de réunions de concer-

tation disciplinaires, de consultations d'annonce médicales et infirmières, de l'amélioration de l'information avec la remise des programmes personnalisés des soins. Les réseaux oncologiques régionaux favorisent la transmission et préviennent l'isolement des patients et des familles.

La multiplication des programmes d'éducation thérapeutiques constitue une étape complémentaire dans l'optique de l'amélioration de la QdV des patients et des proches. De même, le vécu après un cancer constitue une autre étape.

Dans cette perspective l'Inserm UMR 912 élabore une enquête nationale sur les survivants du cancer à deux ans du diagnostic.

L'INCa pilote l'étude en partenariat avec les trois principaux régimes d'Assurance maladie (CNAMTS, MSA et RSI). Cette observation descriptive permettra de définir des axes d'amélioration de vie des patients. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

## Références

1. OMS Working Group. *WHOQOL, measuring quality of life*, 1997.
2. Heutte N, Plisson L, Lange M, Prevost V, Babin E. Quality of life tools in head and neck oncology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014 ; 131 : 33-47.
3. Sayed SI, Elmihyeh B, Rhys-Evans P, et al. Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future directions. *Cancer Treat Rev* 2009 ; 35 : 397-402.
4. Heutte N, Plisson L, Prevost V, Babin E. *Qualité de vie en cancérologie ORL [Internet]. Rapport de la Société française d'ORL et chirurgie cervico-faciale 2013*. Paris : Elsevier Masson, 2013 (p. 1-11).
5. Prevost V, Grach MC. Nutritional support and quality of life in cancer patients undergoing palliative care. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012 ; 21 : 581-90.
6. Babin E, Joly F, Vadillo M, Dehesdin D. [Oncology and quality of life. Study in head and neck cancer]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2005 ; 122 : 134-41.
7. Babin E, Sigston E, Hitier M, Dehesdin D, Marie JP, Choussy O. Quality of life in head and neck cancers patients: predictive factors, functional and psychosocial outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008 ; 265 : 265-70.
8. Navez M, David A, Timochenko A, Prades JM. Les douleurs à point de départ ORL : quelles douleurs, quelle prise en charge ? *Douleur Analg* 2012 ; 25 : 144-50.
9. Lee DH, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Choi JW, Roh JL. Risk factors of surgical site infection in patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2011 ; 47 : 528-31.
10. Lin HW, Bhattacharyya N. Contemporary assessment of medical morbidity and mortality in head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 ; 146 : 385-9.
11. Righini C, Atallah I, Rey E. *Orostomes et pahryngostomes. Rapport de la Société française d'ORL et chirurgie cervico-faciale*. Paris, 2013 (p. 79).
12. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003 ; 66 : 253-62.
13. Babin E. *Le cancer de la gorge et la laryngectomie : la découragement*. Paris : L'Harmattan, 2011.
14. Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ, Rene Leemans C, Langendijk JA. Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck

cancer patients treated with curative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2005; 77 : 164-71.

15. Nahum AM, Mullally W, Marmor L. A syndrome resulting from radical neck dissection. *Arch Otolaryngol* 1961; 74 : 424-8.

16. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003; 29 : 417-30.

17. Thorp MA, Levitt NS, Mortimore S, Isaacs S. Parathyroid and thyroid function five years after treatment of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1999; 24 : 104-8.

18. Albert S, Guigay J. *Séquelles de la chimiothérapie. Rapport de la Société française d'ORL et chirurgie cervico-faciale*. Paris, 2013 (p. 137-144).

19. Dauchy S, Reich M. *Prise en charge des séquelles psychologiques. Rapport de la Société française d'ORL et chirurgie cervico-faciale*. Paris, 2013.

20. Singer S, Krauss O, Keszte J, et al. Predictors of emotional distress in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2012; 34 : 180-7.

21. Katz MR, Irish JC, Devins GM, Rodin GM, Gullane PJ. Psychosocial adjustment in head and neck cancer: the impact of disfigurement, gender and social support. *Head Neck* 2003; 25 : 103-12.

22. Chaukar DA, Walvekar RR, Das AK, et al. Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross-sectional survey. *Am J Otolaryngol* 2009; 30 : 176-80.

23. Bertrand Deligne J, Chene J. [Psychological management of patients with head and neck cancer]. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-fac* 1996; 113 : 294-8.

24. Breitbart W, Holland J. Psychosocial aspects of head and neck cancer. *Semin Oncol* 1988; 15 : 61-9.

25. Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, et al. Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. *Cancer* 2000; 88 : 2817-23.

26. Archer J, Hutchison I, Korszun A. Mood and malignancy: head and neck cancer and depression. *J Oral Pathol Med* 2008; 37 : 255-70.

27. Hem E, Loge JH, Haldorsen T, Ekeberg Ø. Suicide risk in cancer patients from 1960 to 1999. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 4209-16.

28. Sehlen S, Lenk M, Herschbach P, et al. Depressive symptoms during and after radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2003; 25 : 1004-18.

29. Humphris GM, Rogers S, McNally D, Lee-Jones C, Brown J, Vaughan D. Fear of recurrence and possible cases of anxiety and depression in orofacial cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32 : 486-91.

30. Neilson K, Pollard A, Boonzaier A, et al. A longitudinal study of distress (depression and anxiety) up to 18 months after radiotherapy for head and neck cancer. *Psychooncology* 2013; 22 : 1843-8.

31. Hassanein KAAM, Musgrove BT, Bradbury E. Psychological outcome of patients following treatment of oral cancer and its relation with functional status and coping mechanisms. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33 : 404-9.

32. Karnell LH, Funk GF, Christensen AJ, Rosenthal EL, Magnuson JS. Persistent post-treatment depressive symptoms in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2006; 28 : 453-61.

33. Duffy SA, Terrell JE, Valenstein M, Ronis DL, Copeland LA, Connors M. Effect of smoking, alcohol, and depression on the quality of life of head and neck cancer patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24 : 140-7.

34. Roger V, De Raucourt D, Babin E. Réinsertion et surveillance médicale du laryngectomisé. EM-Consulte [20-710-A-30]. Doi : 10.1016/S0246-0351(13)47001-0.

35. Goffman E. *Stigmates. Les usages sociaux des handicaps*. Paris : Ed de Minuit, 1977.

36. Cuny F, Babin E. *Impact des cancers de la tête et du cou sur la sociabilité des couples. Rapport de la Société française d'ORL et chirurgie cervico-faciale*. Paris, 2013.

37. Krakowski I, Boureau F, Bugat R, et al. For a coordination of the supportive care for people affected by severe illnesses: proposition of organization in the public and private health care centres. *Bull Cancer* 2004; 91 : 449-56.

38. DHOS. *Les soins de support dans le cadre du plan cancer*, 2004.

39. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille. *Circulaire n° DHOS/SDO.2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie*, 2005.

# Les récurrences des tumeurs des voies aérodigestives supérieures

## Recurrence of upper aerodigestive tract tumors

Article reçu le 02 février 2014,  
accepté le 24 mars 2014  
Tirés à part : L. Martin

Laurent Martin<sup>1</sup>, Mustapha Zoubir<sup>2</sup>, Christophe Le Tourneau<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre Guillaume-Le-Conquérant, 61, rue Denfert-Rochereau, 76600 Le Havre, France

<Laurent.martin76@yahoo.ca>

<sup>2</sup> Institut Curie, Département de recherche clinique, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France

Pour citer cet article : Martin L, Zoubir M, Le Tourneau C. Les récurrences des tumeurs des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 511-520.  
doi : 10.1684/bdc.2014.1970.

**Résumé.** Les récurrences des tumeurs des voies aérodigestives supérieures sont fréquentes malgré les progrès de la prise en charge initiale et limitent le taux de survie à long terme. Elles surviennent chez des patients présentant souvent de multiples comorbidités, associées à des séquelles ou des effets secondaires des traitements antérieurs. Le traitement de rattrapage va ajouter une toxicité cumulée et les options thérapeutiques s'en trouvent limitées. Le choix ira d'un traitement à visée curatrice à un traitement palliatif. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué pour chaque cas en fonction du terrain et des facteurs pronostiques qui ont été identifiés, comme le *performance status*, le délai entre lésion initiale et récurrence, le site et le stade de la récurrence. Dans la récurrence non métastatique opérable, la chirurgie reste le traitement de choix. Le traitement multimodal associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie dans ce contexte est en cours d'évaluation. Les tumeurs non opérables ont longtemps été considérées uniquement dans un contexte palliatif. L'évaluation de modalités d'irradiation particulières comme la radiothérapie bifractionnée associée à une chimiothérapie a permis d'établir des protocoles autorisant des survies à long terme et d'envisager ces traitements comme potentiellement curateurs. La toxicité de ces traitements est cependant importante. C'est pourquoi les innovations techniques de la radiothérapie et le développement des nouveaux agents de chimiothérapie offrent aujourd'hui de nouvelles perspectives qui restent à évaluer. L'utilisation de l'irradiation ciblée par la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) et par la radiothérapie stéréotaxique, en diminuant le volume irradié, doit diminuer la toxicité. Les thérapies ciblées, généralement mieux tolérées que les agents de chimiothérapie classiques, prennent également leur place associées à la radiothérapie dans le traitement de ces patients déjà traités. Le cétuximab a été le premier agent obtenant une AMM. D'autres agents sont en cours d'évaluation dans les tumeurs récidivantes métastatiques, explorant notamment les possibilités de radiopotentialisation des nanoparticules et des inhibiteurs des protéines de l'apoptose. ▲

**Abstract.** Recurrences of tumours of the upper aerodigestive tract are frequent despite the improvement of the primary treatment and they limit the rate of survival long-term. They occur in patients with multiple co-morbidities, often associated with sequelae or side effects of earlier treatments. The salvage treatment will add a cumulative toxicity and therapeutic options are limited. The choice will go from curative to palliative treatment. The report benefit-risk must be assessed in each case depending on the terrain and prognostic factors that have been identified, such as performance status, the time between initial disease and the recurrence, the site and the stratification of the recurrence. In operable non-metastatic recurrence surgery remains the treatment of choice. Multimodal treatment involving surgery, radiation therapy and chemotherapy in this context is being evaluated. Non-operable tumors have long been considered only in a palliative context. The evaluation of detailed irradiation as bifractionated radiotherapy combined with chemotherapy helped establish protocols allowing long-term survivals and consider these treatments as potentially curators. However, the toxicity of these treatments is important. That is why the technical innovations of the radiation and the development of new chemotherapeutic agents today offer opportunities remaining to assess. The use of irradiation targeted by intensity-modulated radiation therapy (IMRT), and stereotactic radiotherapy by decreasing the irradiated volume should decrease the toxicity. Generally better tolerated than conventional chemotherapy agents, targeted therapies also took their places associated with radiotherapy in the treatment of these patients already treated. Cetuximab was the first agent obtaining an indication. Other agents are being evaluated in metastatic recurrent tumors, including exploring the possibilities of radiopotentialisation nanoparticles and the inhibitors of apoptosis proteins. ▲

**Mots clés :** cancer, ORL, voies aérodigestives supérieures, récurrences, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie

**Key words:** cancer, head and neck, recurrence, surgery, radiotherapy, chemotherapy

## Introduction

La rechute locorégionale des carcinomes épidermoïdes traités initialement en intention curative est une situation présentant un enjeu particulier. Elle reste, malgré les progrès thérapeutiques récents et l'amélioration de la prise en charge, un événement majeur qui impacte sur la survie des patients avec un taux de survenue de 30 à 50 % selon les stades et les localisations dans les maladies localement étendues [1]. Elle survient chez des patients qui conservent parfois une toxicité et/ou des séquelles importantes liées à la thérapie précédente, et qui s'ajoutent aux comorbidités fréquentes dans cette population. Son traitement est un défi, en imposant potentiellement un surcroît de toxicité pour un impact minime voire négatif, sur la survie [2]. La chirurgie de première intention est recommandée par la plupart des auteurs chez les patients qui présentent une récurrence opérable [3]. À côté de la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ont longtemps été considérées comme des traitements purement palliatifs. Les nouveaux agents systémiques, les nouvelles modalités de radiothérapie et les techniques innovantes permettent aujourd'hui des progrès significatifs dans la durée de vie et dans la qualité de vie des patients non opérés et peuvent être considérés aujourd'hui dans une intention également curative. L'intérêt de la radiothérapie associée à la chimiothérapie après chirurgie de rattrapage d'une récurrence locorégionale a été démontré [4]. L'évolution des techniques chirurgicales, avec les chirurgies partielles et les chirurgies de reconstructions, les nouvelles molécules des traitements systémiques avec les thérapies ciblées, les innovations en radiothérapie avec l'irradiation en modulation d'intensité et la stéréotaxie ouvrent aujourd'hui la voie à un choix entre plusieurs traitements et potentiellement à une réelle prise en charge multimodale. Le risque en est l'escalade de la toxicité. Il importe aujourd'hui avec les multiples options thérapeutiques à disposition d'adapter la proposition thérapeutique en tenant compte du bénéfice attendu et de la qualité de vie prévisible. Nous allons passer en revue les données de la littérature qui doivent servir de base pour aider à la décision.

## Caractéristique de la récurrence

Malgré l'intensification des traitements adjuvants initiaux, le taux de récurrence reste élevé. La performance des examens de surveillance s'est améliorée avec le temps, leur disponibilité également permettant de découvrir la récurrence plus précocement et de proposer plus de patients à un traitement. Par ailleurs, si le caractère HPV est considéré comme diminuant le risque de récurrence, il va de pair avec une population plus jeune exposée plus longtemps à ce risque de récurrence [5]. En ce qui concerne ses caractéristiques, la récurrence locorégionale est souvent plus infiltrante et multifocale que la maladie première. Elle survient dans une anatomie modifiée et au sein de tissus fibrosés, ce qui rend difficile, d'une part, la certitude de marges chirurgicales saines et, d'autre part, la délimitation du volume tumoral en radiothérapie. Près de la moitié

des patients présentant une récurrence locale opérable et considérées en marge chirurgicales saines ont présenté une nouvelle rechute sur le même site dans une étude anglaise concernant 352 patients [6].

## Facteurs pronostiques de la récurrence

L'analyse des facteurs pronostiques est gênée, malgré le nombre d'études s'y rapportant, par le caractère très hétérogène des populations étudiées, peu comparables entre elles. Leur connaissance serait pourtant primordiale devant les choix thérapeutiques possibles. Ceux-ci doivent cependant être considérés avec prudence du fait du nombre de variables entrant en ligne pour des études rétrospectives souvent d'effectifs modérés.

Pour aborder le domaine des facteurs pronostiques, il est intéressant de citer une étude brésilienne qui porte sur 797 patients et qui permet d'établir un repère et une échelle de l'évolution des patients présentant une récurrence locorégionale. Les patients opérables se voyaient laisser le choix entre une intervention et l'abstention thérapeutique. La survie médiane de la population souhaitant les soins palliatifs était de 3,8 mois. La survie à un an était cependant de 12,9 % chez les patients de meilleur pronostic, ceux de moins de 70 ans et d'ECOG 0 ou 1 [5].

Un des facteurs principaux qui apparaît, comme dans tout contexte tumoral, est le *performance status*, chez des patients déjà affectés par les suites du traitement initial, mais également la poursuite de l'intoxication alcool-tabagique, la misère sociale, les problèmes cognitifs, la perte de poids et un mauvais score de qualité de vie [5].

Les facteurs pronostiques liés à l'extension, la classification TNM restent valides, pour la récurrence. La laryngectomie de rattrapage permet une survie à deux ans de 67 % dans les stades II *versus* 22 % dans les stades IV dans une étude prospective de 109 patients [1]. À l'inverse, le pronostic de la récurrence ne semble pas lié au stade de la maladie au moment initial dans les données dont on dispose [3].

L'intervalle entre le traitement initial et la récurrence est un facteur pronostique relevé dans nombre d'études. Plus l'intervalle est long, meilleur est le pronostic. Dans une étude de 515 patients qui bénéficiaient d'une chirurgie de rattrapage, le délai apparaît même comme le facteur pronostique principal avec une limite à neuf mois, qui correspond à une augmentation de 20 % de la survie à trois ans [7].

L'utilisation de la chimiothérapie lors du traitement initial est également un facteur de mauvais pronostic constamment retrouvé. Les différences de survie sont extrêmement significatives avec, pour la population ayant reçu une chimiothérapie et la population n'en n'ayant pas reçue, respectivement des médianes de survie de 5 mois *versus* 25 mois et des taux de survie à deux ans de 11 % *versus* 28 % [3]. La chimiothérapie pourrait participer à la sélection des tumeurs agressives mais ces données pourraient aussi être simplement le reflet de l'utilisation de la chimiothérapie dans les lésions de faible pronostic.

La localisation initiale dans les voies aérodigestives supérieures (VADS) est également un facteur pronostique prépondérant.

Les récidives de tumeurs du larynx ont un meilleur pronostic que les récidives des autres localisations [7]. Les récidives de lésions laryngées sont essentiellement locales sans récurrence régionale à distance contrairement à celles des localisations buccales qui s'accompagnent en majorité de récurrences ganglionnaires [7].

## Prise en charge thérapeutique

### Les tumeurs opérables

La chirurgie est dans la littérature généralement le traitement recommandé des récurrences opérables des tumeurs des VADS. L'évolution récente de la chirurgie des cancers ORL offre la perspective d'utiliser la chirurgie conservatrice et mini-invasive dans les récurrences de petit volume pour améliorer les résultats fonctionnels. Elle comporte les résections pharyngolaryngées endoscopiques au laser, la chirurgie oropharyngée et pharyngolaryngée au robot. De même la chirurgie en situation de rattrapage post-radiothérapique avec les reconstructions adaptées (lambeaux libres microanastomosés) vise à améliorer le contrôle local des stades localement avancés opérables tout en réduisant les séquelles fonctionnelles et cosmétiques [8]. Certains facteurs, pronostiques ou dépendant de la localisation, interviennent cependant dans les choix.

### Les récurrences de tumeurs de la cavité buccale

Les récurrences de lésions de la cavité buccale sont découvertes à un stade relativement précoce du fait de la facilité d'examen et de la symptomatologie mais la diffusion ganglionnaire unique ou synchrone y est plus fréquente que dans les autres localisations en faisant un site de pronostic plus péjoratif que celles du larynx [3]. La chirurgie de rattrapage et l'association de radio-chimiothérapie donnent une survie équivalente pour les lésions récidivant après une période de survie sans maladie (inférieure à 10 semaines) respectivement 38 % *versus* 31 % de survie à cinq ans alors que, lorsque cet intervalle est supérieur à dix semaines, la chirurgie est supérieure, respectivement 84 % à cinq ans *versus* 52 %. L'effet particulièrement négatif dans les tumeurs de la cavité buccale du délai court d'apparition de la récurrence est également retrouvé dans d'autres études [9].

### Les récurrences des tumeurs de l'oropharynx

Elles sont relativement fréquentes et de pronostic péjoratif : la survie à cinq ans des récurrences opérables est de 13 à 28 %. La chirurgie de rattrapage entraîne souvent des suites difficiles. La chirurgie de reconstruction a permis d'étendre les indications de la chirurgie. Il faut environ 12 mois aux patients pour récupérer d'une telle chirurgie, or la survie médiane sans seconde récurrence est dans cette population de neuf mois et le taux de seconde récurrence globalement de

66 %. Cependant, deux études montrent que la chirurgie de rattrapage avec reconstruction microvasculaire présente peu de complications et permet un impact positif sur la qualité de vie. La sélection des patients est primordiale. Comme dans les tumeurs de la cavité buccale, les récurrences précoces sont de moins bon pronostic et ne présentent pas de différences de survie qu'elles soient traitées par chirurgie ou radio-chimiothérapie, 32 % à cinq ans pour les deux populations [10].

### Les récurrences de tumeurs de l'hypopharynx

Les indications opératoires sont moins fréquentes que dans les autres localisations du fait des extensions aux structures de voisinage au moment du diagnostic de la récurrence. L'atteinte carotidienne ou des muscles prévertébraux rend la lésion non opérable et seules 29 % des récurrences peuvent bénéficier d'une chirurgie, essentiellement une pharyngolaryngectomie. Le taux de complications de ces interventions est important pouvant faire discuter son intérêt. Cependant les résultats des études de préservation associant chimiothérapie première puis radiothérapie en cas de bonne réponse ou radio-chimiothérapie d'emblée, et laissant la pharyngolaryngectomie pour une chirurgie de rattrapage montrent qu'il n'y a pas de différence significative de survie à cinq ans, respectivement 57 % *versus* 50 % [3, 10]. Ces données suggèrent que dans une population sélectionnée, celle de l'indication à un protocole de préservation laryngée, la pharyngolaryngectomie reste le traitement de choix de la récurrence.

### Les récurrences des tumeurs du larynx

Ces récurrences présentent un meilleur pronostic que celles des autres localisations. La récurrence y est principalement locale, sans dissémination ganglionnaire. La laryngectomie de rattrapage s'est avérée être un traitement permettant un bon contrôle de la maladie en récurrence. Cela a favorisé la mise en place des protocoles de préservation d'organes, associant radiothérapie et chimiothérapie, réservant la chirurgie au traitement de la récurrence. Si la laryngectomie totale est le traitement de référence de la récurrence, certaines études ont montré l'intérêt et la faisabilité de la chirurgie partielle, comme la microchirurgie trans-orale et la laryngectomie partielle. Ces techniques peuvent être proposées sur des critères stricts pour les lésions de stade T1, voire T2. Pour ces tumeurs sélectionnées, le taux de survie est de 89 % à cinq ans alors qu'il est de 50 % pour les lésions récidivantes T3 T4 traitées par laryngectomie totale. La chirurgie partielle peut donc être retenue comme une option thérapeutique pour les petites lésions T1 T2, ce d'autant qu'elle permet de conserver dans 78 % des cas un larynx fonctionnel [11].

### Récurrences ganglionnaires

La survenue d'une récurrence ganglionnaire est généralement de moins bon pronostic que la survenue dans le site primitif avec une survie à cinq ans respectivement de 26 % *versus* 42 % [5].

### La ré-irradiation des tumeurs opérables

Nous ne disposons pas d'études comparant la chirurgie et la radiothérapie comme traitement de la récurrence. Dans la littérature les études comparant les survies des patients traités par ré-irradiations sont nettement inférieures à celles obtenues chez les patients traités par chirurgie respectivement 9 à 17 % *versus* 36 à 60 %. Ces comparaisons ne sont cependant jamais randomisées et les deux bras ne sont pas formés de populations comparables [3]. Les complications fréquentes et sévères rapportées après ré-irradiation (7 à 25 % de complications grade 4) limitent également son choix comme traitement premier de la récurrence opérable [3].

Le rôle de la ré-irradiation dans le cas de tumeurs résecables peut néanmoins actuellement être précisé dans deux situations :

- dans le cas de récurrences opérables à pronostics péjoratifs, notamment en cas de récurrences précoces comme nous l'avons vu plus haut, pour lesquelles la radio-chimiothérapie semble obtenir les mêmes résultats que la chirurgie ;
- en situation adjuvante, pour laquelle une étude randomisée du GORTEC a montré l'intérêt de la ré-irradiation adjuvante associée à une chimiothérapie après chirurgie pour les patients en bon état général avec des marges de résections envahies [4]. Elle réduit la survie sans rechute sans modifier la survie globale.

L'autre intérêt de cette étude prospective est de montrer que l'association de radiothérapie et de chimiothérapie utilisée pour ce protocole n'entraîne pas une toxicité plus importante que celle de la chirurgie seule [4]. Le GORTEC poursuit cette voie d'investigation en menant une étude de phase II randomisée comparant deux associations de radio-chimiothérapie adjuvante, le 5FU-hydra dans le bras référence et le cétuximab dans le bras testé. La toxicité de la ré-irradiation sera abordée dans le chapitre des récurrences non opérables, mais pour ce qui est d'un éventuel choix à faire entre chirurgie et ré-irradiation la toxicité est un élément déterminant et il faut souligner un fait important : cette notion de bonne tolérance est confirmée par les études évaluant les nouvelles techniques de radiothérapie comme la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) ou la stéréotaxie [12]. Ces techniques permettent de minimiser la dose aux tissus sains tout en assurant une couverture correcte de la tumeur par la dose prescrite. Cela permet d'augmenter les doses à la tumeur jusqu'à des doses dites curatrices. Ainsi, sur le versant de l'efficacité, les résultats d'études de phase II incluant des patients sélectionnés dont la récurrence est traitée par stéréotaxie associée ou non à une chimiothérapie donne la perspective que la ré-irradiation pourra dans certains cas être préférée à la chirurgie.

### La chimiothérapie

La chimiothérapie seule est considérée comme un traitement palliatif dans les récurrences de tumeurs des VADS. Nous en ferons la revue dans le chapitre « tumeurs non opérables ». Pour les tumeurs opérables elle trouve sa place en association avec la ré-irradiation dans le traitement adjuvant et lorsque

la chirurgie n'est pas retenue [4]. Les protocoles de chimiothérapie et de radio-chimiothérapie proviennent des données obtenues dans les récurrences non opérables. Ils seront revus dans ce chapitre.

### Les tumeurs non opérables

#### De la chimiothérapie palliative à la radio-chimiothérapie à visée curatrice

La chimiothérapie seule a longtemps été considérée comme le standard de traitement de ces récurrences avec, selon les études publiées, un temps de survie médian s'étendant de cinq à huit mois [10]. Ce sont tout d'abord de grandes études rétrospectives qui ont montré que la ré-irradiation associée à la chimiothérapie pouvait fournir un contrôle de la maladie et une survie supérieure à celle obtenue avec la chimiothérapie seule. De Crevoisier *et al.* ont rapporté une série rétrospective de 169 patients porteurs de cancers inopérables des VADS en rechute en territoire irradié traités par ré-irradiation selon trois protocoles successifs : une radiothérapie standard seule (total 65 Gy, 2 Gy/j), une radiothérapie en *split course* associée à du 5-fluoro-uracile (5FU) et de l'hydroxyurée (total 60 Gy, 2 Gy/j) et une radiothérapie hyperfractionnée (total 60 Gy, 1,5 Gy/fraction) concomitante à du cisplatine et de la mitomycine [13]. La survie à deux ans pour le groupe entier était de 21 % avec une meilleure survie pour les deux premiers protocoles (respectivement 25 et 24 %). En outre, le protocole associant 5FU et hydroxyurée à une irradiation en *split course* avec des cycles de 14 jours (5 jours de traitement, 9 jours de repos) appelé protocole VOKES ou FHX a permis d'obtenir des patients long survivants (12 patients long survivants sur les 13 de la série) [13]. L'université de Chicago a rapporté une cohorte de 115 patients traités selon sept protocoles successifs avec radiothérapie en *split course* et chimiothérapie concomitante. Les taux de survie étaient semblables à ceux de la série de De Crevoisier *et al.* alors que le taux de contrôle locorégional (51 %) était supérieur, probablement en raison d'inclusions de patients ayant bénéficié de résection chirurgicale complète dans cette étude. Les résultats de ces deux séries rétrospectives ont montré qu'une ré-irradiation à doses dites curatrices avec une chimiothérapie concomitante permettait d'obtenir une rémission de longue durée chez certains patients avec une toxicité acceptable [10].

Les premières études prospectives multicentriques étudiant la ré-irradiation avec chimiothérapie concomitante (RRCC) ont été mises en place par le RTOG. Ce groupe coopérateur a mené à leur terme deux études de phase II, le RTOG 96-10 (81 patients) et le RTOG 99-11 (99 patients) [10]. L'essai RTOG 96-10 étudiait l'association d'une radiothérapie en *split course* (60 Gy, 1,5 Gy/fraction, deux fois/j) avec 5FU et hydroxyurée concomitants (protocole VOKES ou FHX).

Le taux de survie à deux ans était de 16,9 %, avec un taux d'observance du traitement de 71 %, un taux de toxicité aiguë 3-4 de 37 % et un taux de décès pendant la thérapie de 6 %. Le FHX a été considéré comme le protocole de référence pour les essais futurs. Le protocole 99-11 combinait le même protocole de radiothérapie avec du cisplatine

quotidien (15 mg/m<sup>2</sup>/j) [14]. Le taux de survie était sensiblement plus haut, 29,4 %. La toxicité et la tolérance ont été considérées comme semblables dans les deux séries. En termes de taux de réponse, le taux de réponse complète (CR) était de 41 % (taux de réponse global de 48 % [ORR]) avec le protocole de FHX de la série de De Crevoisier *et al.* Dans les séries plus petites, le taux de réponse global variait de 41 à 79 % [10].

Néanmoins, l'enthousiasme pour la ré-irradiation et la chimiothérapie concomitantes peut être pondéré par la crainte de taux de toxicité aiguë et chronique inacceptables. En fait, la toxicité aiguë dans les champs de ré-irradiation semble moindre que chez les patients recevant une première radiothérapie. De plus, dans les études publiées par les grands groupes coopérateurs, le taux de mucites grade 3-4 est plus élevé dans les associations de radio-chimiothérapie premières que dans les traitements concomitants de ré-irradiation et de chimiothérapie (43-71 % *versus* 19-26 %) [10]. L'utilisation du mode bifractionné ainsi que les volumes de ré-irradiation réduits sont en première hypothèse les raisons de ce moindre taux de toxicité aiguë.

Les données sur l'incidence et la sévérité de la toxicité tardive liée à la ré-irradiation proviennent essentiellement de premières études rétrospectives. De Crevoisier *et al.* ont rapporté une incidence des toxicités grade 2 ou 3 de 41 % pour la fibrose cervicale, de 21 % pour la nécrose muqueuse, de 8 % pour l'ostéoradionécrose et de 30 % pour le trismus. Dans l'étude RTOG 96-10, l'incidence cumulative de la toxicité tardive grade 3 chez les patients survivant plus d'un an après traitement est 12,3 %, soit quatre patients sur les 33 patients survivants. Trois des quatre toxicités étaient des complications pharyngées et un patient a subi une perte d'audition de grade 3. L'attention est attirée par la haute fréquence des décès survenant sans signe évident de maladie tumorale : 9 % dans l'étude de De Crevoisier *et al.* dont cinq patients sur 169 décédés des suites d'une rupture carotidienne, et 14 % dans l'étude du RTOG [10].

Ces toxicités tardives sont néanmoins associées à un taux médian de survie de dix mois dans l'étude De Crevoisier *et al.* [13], de 8,2 mois dans l'étude du RTOG [14], et de sept à 11 mois dans d'autres études [10]. Ces médianes ne sont, en soi, pas nettement supérieures à celles obtenues avec la chimiothérapie seule qui s'étendent de six à neuf mois.

En revanche, les taux de survie à deux et à trois ans laissent clairement apparaître l'avantage donné par l'association ré-irradiation avec chimiothérapie.

Ils sont relativement semblables dans l'ensemble des données disponibles dans les grandes ou petites séries avec une valeur aux alentours de 24-25 % excepté dans le protocole RTOG 99-11. Ces taux sont plus élevés que ceux rapportés dans les études cliniques de chimiothérapie seule, s'étendant de 10 à 15 % [10]. Ainsi, la RRCC permet une survie à long terme alors que les survies médianes sont semblables entre les groupes de patients traités avec la RRCC et la chimiothérapie. Cet avantage donné par la RRCC semble être limité à une petite proportion de patients mais ce groupe pourrait bénéficier du contrôle à long terme de la maladie, voire d'une rémission

complète persistante, ce qui ne peut pas être réalisé avec la chimiothérapie seule.

Ces données suggèrent que la ré-irradiation associée à la chimiothérapie est faisable chez les patients porteurs de récurrence inopérable d'un cancer de la tête et du cou, et procure une efficacité plus élevée que la chimiothérapie seule.

### Quelle radiothérapie ?

Différentes modalités de radiothérapie ont été examinées dans les études de ré-irradiation. La dose totale, la dose par fraction, le fractionnement, l'étalement en *split course* ou en continu sont les facteurs capables d'influencer l'index thérapeutique. En fait, le protocole le plus souvent examiné, notamment dans les études prospectives, est le FHX qui est toujours la modalité de référence pour de futures études. L'efficacité et la tolérance d'autres modalités de ré-irradiation ont cependant été étudiées dans les deux grandes études rétrospectives [13, 14]. De Crevoisier *et al.* ont reporté l'expérience d'une ré-irradiation seule délivrant une dose totale de 65 Gy en étalement continu et à raison d'une séance de 2 Gy par jour alors que Salama *et al.* présentaient les résultats de quatre protocoles délivrant des doses totales de 74 à 76 Gy à raison de 2 Gy par jour et par cycle de 14 jours (50). Il ressort de l'étude de l'Institut Gustave-Roussy qu'une dose de 65 Gy peut être délivrée en continu sans différence significative dans la fréquence et l'intensité des toxicités aiguës et tardives avec celles d'un traitement en *split course*. Cette faisabilité s'accompagne de taux de survie à deux ans similaires pour les deux modalités. L'équipe de Chicago a utilisé des doses beaucoup plus élevées pour la ré-irradiation avec ou sans chimiothérapie associée mais avec une modalité de *split course*. La dose totale délivrée était un facteur pronostique indépendant par intervalle de 10 Gy pour la survie globale à trois ans, le taux de contrôle locorégional et la survie sans rechute [14].

D'autres études, concernant un nombre plus restreint de patients, montrent la faisabilité de la ré-irradiation délivrant une dose totale de 65 à 75 Gy [10]. Ainsi, selon ces études, l'augmentation de la dose totale de ré-irradiation pourrait permettre une efficacité plus grande sans augmentation de la toxicité. Cela est cependant conditionné par l'utilisation d'une radiothérapie différente de la radiothérapie habituelle des tumeurs des VADS : le champ d'irradiation est limité au volume tumoral macroscopique auquel s'ajoute des marges comprises entre 1 et 2 cm qui peuvent être réduites pour éviter la moelle épinière, les nerfs optiques ou un autre organe critique, sans irradiation des aires ganglionnaires contiguës [10]. Généralement, dans ces études, la planification du traitement est réalisée selon un mode 3D conformationnel utilisant des faisceaux opposés ou non, latéraux ou obliques [10].

Peu de données existent dans la littérature concernant la relation entre les doses cumulées et les toxicités tardives de la ré-irradiation avec chimiothérapie concomitante (RRCC).

Les données existantes doivent être interprétées prudemment car la plupart des patients qui subissent la RRCC ont souvent subi, dans les études publiées, des interventions chirurgicales

multiplés obscurcissant la détermination des effets tardifs. Les études de phase II et III permettent de mettre en évidence des taux élevés de toxicité tardive, dont la fibrose cervicale (31 à 48 %), l'ostéoradionécrose (5 à 16 %), le trismus (9 à 24 %), et l'hémorragie carotidienne (2 à 5 %) [15]. Concernant la toxicité nerveuse, aucune plexopathie brachiale n'a été rapportée. Seul un patient présentant une tumeur immédiatement à côté de la moelle épinière a expérimenté une myélite transversale. Ces faibles incidences de toxicité sont rapportées en dépit d'une dose médiane cumulée de 131 Gy [10]. En outre, les cas de nécrose de cerveau sont rares. Ces résultats sont conformes aux modèles animaux démontrant la réparation significative du cordon médullaire des primates entre la première et la seconde irradiation [10].

### Nouvelles techniques

L'IMRT a été évaluée dans les récidives de tumeurs des VADS. Un taux de survie à deux ans de 37 à 58 % est obtenu dans une population sélectionnée ré-irradiée à une dose de 40 à 70 Gy avec un taux de contrôle local de 42 à 64 % [3]. Dans ces études, les échecs du contrôle locorégional sont considérés liés à la multifocalité de la récidive et il est conclu à la nécessité d'augmenter la dose délivrée et le volume de ré-irradiation, ce qui en contrepartie risque d'augmenter la toxicité, jusqu'à présent évaluée comme acceptable.

La ré-irradiation stéréotaxique avec ou sans cétuximab à la dose de 36 Gy en six fractions de 6 Gy permet d'obtenir un taux de réponse de 79,4 %, avec 44 % de réponse complète et 12 % de toxicité grade 3 [16].

Il ressort de ces données que les nouvelles techniques de radiothérapie sont un traitement faisable dans les récidives. D'autres données sont nécessaires pour déterminer les protocoles amenant le meilleur index thérapeutique. Le fait certain aujourd'hui est que ces techniques permettent d'augmenter les indications de la ré-irradiation en épargnant plus de tissu sain. Les résultats en termes de survie sont encore à recueillir : les taux de réponses complètes sont comparables entre la radiothérapie conformationnelle, l'IMRT et la stéréotaxie, entre 41 et 46 %, les médianes de survie sont également proches entre 12 et 13 mois selon les techniques [16]. L'utilisation des protons ou des carbones 12 est intéressante pour leurs propriétés balistiques. Leur évaluation est en cours.

### Quelle chimiothérapie ?

Le protocole de chimiothérapie concomitante le plus souvent étudié est le protocole FHX, combinaison de 5FU et d'hydroxyurée. Bien que beaucoup d'autres molécules, seules ou en association, aient été examinées avec la ré-irradiation, un meilleur rapport thérapeutique n'a pas été mis en évidence. Récemment, le protocole RTOG 99-11 avec le cisplatine et le paclitaxel confirme un taux global de survie à deux ans de 26 %, une survie médiane à 12 mois avec un taux de mortalité lié au traitement de 8 % et un taux de toxicité de grade 3-4 de 28 % [10]. L'incidence élevée de la toxicité n'est pas associée à de meilleurs résultats que ceux du protocole FHX. Actuellement, de nombreuses études

de phase I et de phase II de chimiothérapie associée à la ré-irradiation sont en cours, recherchant la combinaison permettant la meilleure optimisation thérapeutique. Les agents appartenant à la classe des thérapeutiques ciblées sont actuellement en cours d'évaluation dans cette indication. L'effet potentialisateur de certains d'entre eux et leur profil de toxicité différent de celui des agents de chimiothérapie classique en font les éléments principaux des perspectives de la radio-chimiothérapie.

L'addition de cétuximab à la radiothérapie augmente la survie sans rechute et la survie globale dans les tumeurs localement avancées de la tête et du cou [16]. Cette amélioration n'est pas associée à une augmentation de la toxicité muqueuse dans le champ d'irradiation. Une augmentation de la fréquence et de l'intensité des réactions cutanées a été notée. Sur la base de ces données, le cétuximab associé à la radiothérapie est maintenant un traitement de référence en Europe pour les tumeurs avancées. Ajouter le cétuximab à l'irradiation semble donner un profil de toxicité différent de celui de l'association chimiothérapie-irradiation [17]. Moins de mucite et moins de toxicité hématologique pourraient être un gain dans l'index thérapeutique pour des patients en état général moyen, et qui ont déjà subi de multiples traitements. Le cétuximab a ainsi reçu une AMM dans cette indication. Le GORTEC mène une étude de phase II évaluant l'association de la radiothérapie bifractionnée au cétuximab (étude GORTEC 2008-01).

### Les récidives métastatiques

Longtemps l'association de chimiothérapie donnant le plus fort taux de réponses (30 %) et donc utilisée comme traitement de première ligne dans les rechutes métastatiques fut la combinaison de cisplatine et de FU.

Le protocole EXTREME, associant le cétuximab, le cisplatine ou carboplatine et le 5FU s'est montré supérieur à l'association de référence cisplatine et 5FU, tant en termes de taux de réponse (36 % *versus* 20 %) que de survie globale (10,1 mois *versus* 7 mois) [18]. Ce protocole est devenu le traitement de première ligne de référence.

Le protocole TPEX, qui est également une association de trois agents, cisplatine ou carboplatine, le cétuximab et le taxotère à la place du 5FU a été étudié dans une étude de phase II [19]. Les résultats sont encourageants en termes de réponses (53,8 %), de médiane de survie (14 mois) et de tolérance. Cette association pourrait s'avérer supérieure au protocole EXTREME et une étude de phase III comparant les deux schémas est à l'étude.

### Perspectives du traitement de la récidive métastatique

Les perspectives concernant le traitement des récidives métastatiques s'appuient, d'une part, sur l'évaluation des traitements multimodaux et, d'autre part, sur l'apport des nouveaux agents systémiques appartenant à la classe des thérapies ciblées.

Le traitement multimodal, associant traitement local et traitement de la ou des localisations métastatiques, est aujourd'hui

une perspective en cours d'évaluation. L'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients, la qualité et la disponibilité des examens d'imagerie permettent en effet d'envisager chez un certain nombre de patients qui présentent une récurrence métastatique ou bifocale, comme cela est aujourd'hui proposé parfois pour le traitement de la maladie première, l'association d'une chirurgie et/ou d'une radiothérapie sur le site primitif et une chirurgie ou une radiothérapie stéréotaxique sur le site métastatique. Plus encore que pour le traitement premier, l'évaluation de l'index bénéfice-risque doit être rigoureuse.

### Thérapies ciblées dans les cancers ORL

La majorité des patients atteints d'un cancer de la sphère ORL présentent une maladie localement avancée de stade III ou IV avec un taux de récurrence locale dans les deux ans de l'ordre de 50-60 % [20]. La chimiothérapie la plus utilisée dans les carcinomes épidermoïdes en récurrence et/ou métastatique est surtout à base de sel de platine associé à un taxane ou au 5FU ; cette association a donné un taux de réponse d'environ 30 % en première ligne et une survie moyenne entre six et huit mois. Afin d'améliorer ces résultats, les thérapies ciblées ont été associées à la chimiothérapie qui est déjà intégrée dans une approche de traitement concomitant impliquant la chirurgie et/ou la radiothérapie.

Les thérapies anticancéreuses dites ciblées sont des médicaments agissant en interférant avec les protéines impliquées dans les voies de signalisation cellulaires qui forment un système de communication complexe qui régit les fonctions et les activités cellulaires de base, tels que la division cellulaire, le mouvement des cellules, la réponse cellulaire à des stimuli externes spécifiques et même la mort cellulaire. Les thérapies ciblées peuvent également causer la mort des cellules cancéreuses par apoptose directe ou indirecte, en ciblant le microenvironnement tumoral ; par exemple en réorientant le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules cancéreuses.

Le développement et même l'efficacité de ces thérapies ciblées nécessitent souvent l'identification préalable de cibles qui sont connues pour jouer un rôle clé dans la croissance des cellules du cancer et leurs résistances.

Les thérapies ciblées sont soit des anticorps monoclonaux qui ne peuvent pas pénétrer dans la membrane plasmique de la cellule et sont dirigés contre des cibles qui sont à l'extérieur ou à la surface des cellules. Soit des molécules capables de diffuser dans les cellules et peuvent agir sur les cibles qui se trouvent à l'intérieur de la cellule.

La première stratégie de ciblage moléculaire qui a montré un avantage sur la survie sans progression et la survie globale des patients atteints de cancer de la sphère ORL a émergé dans un contexte impliquant la biologie des récepteurs des facteurs de croissance épidermiques (EGFR). Ce sont des glycoprotéines transmembranaires à activités tyrosine kinase importantes dans la pathogenèse des carcinomes épidermoïdes qui représentent le type histologique le plus fréquent, Grandis *et al.* ont d'abord démontré que la surexpression d'EGFR est un

changement moléculaire précoce et très fréquent dans ces cancers [21] et sa surexpression a été rapportée dans plus de 90 % des cas. Aussi, l'amplification du gène *EGFR* est synonyme d'une tumeur très agressive et fortement exprimée par la majorité des lignées cellulaires des cancers ORL et des autres tumeurs primitives. Cette surexpression est souvent corrélée à un mauvais pronostic [22].

Il est maintenant bien établi que l'EGFR dans les cancers ORL est activé par son ligand (EGF, amphiréguline, et TGF $\alpha$ ), entraînant un changement conformationnel qui conduit à une dimérisation du récepteur (homo- ou hétéro-dimérisation) avec les autres membres de la famille de l'EGFR. Cette modification stimule l'activité tyrosine kinase intrinsèque, et conduit à l'autophosphorylation et l'activation de la voie MAPK, PI3K et Akt. Cette transduction du signal active l'expression des gènes cibles spécifiques qui favorisent l'angiogenèse, la prolifération et l'infiltration métastatique [23, 24].

Nous faisons le point dans cet article sur les thérapeutiques ciblant l'EGFR, mais également sur certaines cibles prometteuses sélectionnées pour lesquelles des thérapeutiques ciblées sont en développement clinique.

### L'inhibition du récepteur EGFR

Diverses stratégies ont été mises au point pour bloquer la transduction du signal de l'EGFR : soit par des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur membranaire, soit par des inhibiteurs de tyrosine kinase (inTK) qui eux bloquent la fonction tyrosine kinase intrinsèque du récepteur [25].

D'autres mécanismes indirects impliquent le système immunitaire, tels que la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, la cytotoxicité dépendante du complément et la cytotoxicité dépendante du complément à médiation cellulaire [26].

Le cétuximab a été le premier agent ciblé à avoir obtenu l'approbation de la FDA aux États-Unis pour le traitement des patients atteints de cancers ORL et en association avec la radiothérapie externe (RT), avec un suivi médian de 54,0 mois, la durée médiane de survie globale était de 49,0 mois chez les patients traités avec l'association et de 29,3 mois chez les patients traités par radiothérapie seule ( $p=0,03$ ), prolongeant significativement la survie sans progression ( $p=0,006$ ). Avec un contrôle locorégional de 24,4 mois chez les patients traités par cétuximab plus RT contre 14,9 mois dans le groupe radiothérapie seule ( $p=0,005$ ) [16]. Et c'est dans l'étude EXTREME que pour la première fois depuis très longtemps un bénéfice en survie globale a été obtenu avec l'utilisation d'un anticorps anti-EGFR (cétuximab) en association avec le cisplatine devenant le standard en première ligne métastatique [18]. Le cétuximab a été évalué également en monothérapie, chez les patients réfractaire au cisplatine et en association avec la radiochimiothérapie, mais aucun bénéfice n'a été mis en évidence du fait probablement d'une dose-intensité insuffisante du cétuximab en raison de la toxicité (ASCO, 2012 [27]).**Q1**

Cependant, plusieurs stratégies ont émergé depuis, visant à augmenter l'efficacité de l'inhibition de l'EGFR, soit avec des

anticorps ciblant d'autres épitopes, soit avec des inhibiteurs de pan-EGFR irréversibles. Des agents anti-EGFR (anticorps monoclonaux l'anti-EGFR : zalutumumab, nimotuzumab et panitumumab et des inhibiteurs de tyrosine kinase [ITK] : afatinib, lapatinib et dacomitinib) sont actuellement dans des études de phase II et III avec différentes situations de traitement, et aussi des médicaments aux premiers stades de développement (phase I) anti-EGFR (MEHD7945A, necitumumab et RO5083945, vandétanib, icotinib et CUDC-101), des molécules EGFR (antisens, bévécizumab, l'interleukine-12, le lénalidomide, alisertib et VTX-2337).

Une étude de phase II dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, récidivants ou métastatiques, a établi que l'activité anti-tumorale de l'afatinib était au moins comparable à celle du cétuximab, permettant de continuer son développement chez cette population de patients. L'afatinib (BIBW2992) est une molécule de bas poids moléculaire, inhibant de façon irréversible les récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille des récepteurs EGFR : EGFR (erbB1/HER1) et HER2 (erbB2/HER 2). Un essai de phase III randomisé compare dans cette indication l'afatinib au méthotrexate qui est considéré comme la deuxième ligne standard. L'afatinib présente l'avantage d'une administration orale par rapport à une thérapie par perfusion. Par ailleurs, les effets secondaires sont limités à un rash cutané et une diarrhée facilement contrôlable par traitement symptomatique.

Par ailleurs, il existe d'autres stratégies actuellement en cours d'étude employant de nouvelles cibles ou des concepts innovants visant à améliorer la survie des patients atteints de cancers ORL.

#### **Inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR**

L'absence d'internalisation/dégradation d'EGFR et la persistance de l'activation d'AKT sont en cause dans la résistance au cétuximab [28, 29], ce qui suggère qu'une inhibition de PI3K seule ou en association à un blocage EGFR peut être très importante pour réverser la résistance au cétuximab. Dans ce contexte, une étude de phase II évalue l'intérêt clinique d'un traitement par un inhibiteur de PI3K (BKM120, Novartis) chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou métastatique récurrent ou en progression après un traitement à base de platine et de cétuximab. Les patients sont inclus dans deux cohortes selon leur statut mutationnel du gène *PIK3CA*. Le résultat de l'analyse permettra de vérifier la valeur prédictive de la mutation activatrice *versus* pas de mutation sur l'efficacité du BKM120.

Plus récemment, un essai de phase I, II a évalué l'intérêt d'un inhibiteur de mTOR (évérolimus) dans les cancers épidermoïdes inopérables des VADS ; l'objectif de cet essai était d'évaluer une chimiothérapie d'induction associant une thérapie ciblée par évérolimus au carboplatine et paclitaxel.

#### **Inhibition des protéines de l'apoptose**

Il est maintenant bien établi que les thérapies standard comme la chimiothérapie et la radiothérapie induisent l'apoptose des cellules tumorales, ce qui soulève la possibilité que

des défauts dans les programmes apoptotiques contribuent à l'échec de ces thérapies. Les inhibiteurs de l'apoptose (IAP) sont des protéines retrouvées dans plusieurs types de tumeurs et leur activation est liée à la croissance tumorale et à la résistance à l'apoptose.

Le Debio 1143 est une petite molécule antagoniste, destinée à favoriser l'apoptose dans les cellules tumorales en bloquant l'activité des inhibiteurs de ces protéines de l'apoptose. En préclinique, Debio 1143 a montré une activité synergique quand il est administré en association avec du sel de platine et une radiothérapie. Un essai de phase I a démarré chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde ORL localement avancé. L'essai est conduit avec beaucoup de prudence, étant donné que ces patients sont potentiellement curables.

#### **Stratégie de ciblage par des nanoparticules**

À côté des médicaments traditionnels, de nouvelles stratégies sont en cours de développement, comme les nanoparticules. Les nanoparticules d'oxyde d'hafnium (NBTXR3) sont biocompatibles avec l'organisme et ont été conçues en tant que thérapeutique ciblée ou stratégie ciblée puisqu'elles peuvent être activées par la radiothérapie potentialisant ainsi son effet direct par l'amélioration du dépôt d'énergie en intra-tumoral. Actuellement, il existe un essai clinique de phase I qui propose l'utilisation de NBTXR3. C'est une étude en ouvert, non randomisée avec escalade de dose, évaluant la toxicité et le profil de tolérance de NBTXR3, implanté par injection intra-artérielle ou intra-tumorale directe ensuite activé par IMRT, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde ORL âgés de plus de 70 ans ou qui ont une contre-indication au cisplatine.

NBTXR3 sera injecté le jour 1 soit par voie intra-artérielle, soit par voie intra-tumorale, puis sera activé par IMRT conformément à la pratique médicale (70 Gy), avec un début 24 h après l'implantation.

#### **Ciblage du récepteur CD44**

Le CD44 représente une famille de glycoprotéines transmembranaires et a été décrit pour la première fois sur la surface des lymphocytes T jouant un rôle dans l'activation et la migration des lymphocytes mais aussi dans la réponse immunitaire. Cependant, la découverte spécifique d'une nouvelle isoforme de CD44 contenant le variant v6 dans les cellules métastatiques et non dans le cancer primitif a apporté un regain d'intérêt [30].

Depuis cette découverte, de nombreuses études corrélatives ont révélé l'expression accentuée de certains variants de CD44 dans plusieurs types tumoraux en particulier les cancers ORL. Son rôle agit non seulement sur la régulation de la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire, mais aussi l'angiogenèse, la présentation des cytokines [31].

RO5429083 est un anticorps monoclonal qui se fixe à sa cible le récepteur CD44 présent à la surface des cellules cancéreuses et la bloque. En bloquant le récepteur, CD44 va empêcher la division et la migration cellulaire. Une étude de phase I est en cours chez les patients dont la tumeur

surexprime CD44 en immunohistochimie, ce qui est fréquemment le cas dans la plus part des carcinomes épidermoïdes en particulier ORL.

### Ciblage du récepteur PD-1/PD-L1

Le système immunitaire est caractérisé par la présence d'un certain nombre de mécanismes inhibiteurs empêchant l'activation excessive des lymphocytes [32]. En particulier, le récepteur de mort cellulaire programmée ou *Programmed death 1* (PD-1) généralement exprimé sur des lymphocytes [33] est activé par des ligands spécifiques, le plus souvent par son ligand PD-L1, entraînant l'inhibition et la mort des cellules lymphocytaires ; par conséquent l'inactivation de la surveillance immunitaire anti-tumorale [34].

Plusieurs travaux ont montré une surexpression de PD-L1 sur les cellules tumorales des tumeurs solides d'origines différentes, y compris les carcinomes épidermoïdes ORL [35]. Le PD-L1 est également exprimé dans la majorité des carcinomes ORL, et est explicitement lié à la forte implication immunitaire dans le microenvironnement des tumeurs liées à l'HPV [36-38]. L'expression de PD-L1 est souvent corrélée à un pronostic défavorable chez ces patients [39].

À partir de ce rationnel, le blocage du couple PD-1/PD-L1 par des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-PD-L1 a été envisagé comme une option attrayante pour activer le système immunitaire de l'hôte afin d'éradiquer les tumeurs. En effet, plusieurs essais déjà publiés ou en cours montrent des résultats prometteurs sur le blocage de l'inhibition immunitaire par PD-1/PD-L1 [40, 41].

Un ensemble de données sur les essais cliniques est attendu dans les années à venir, avec la possibilité de modifier considérablement l'approche de la thérapie des tumeurs ORL.

## Le point sur les traitements systémiques

### Première ligne patients en état général satisfaisant (*patients fit*)

L'étude de phase III EXTREME a placé l'association cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines) et 5FU (1 000 mg/m<sup>2</sup>, quatre jours consécutifs tous les trois semaines) avec cétuximab jusqu'à progression comme nouveau standard de première ligne. L'essai de phase II TPEX du GORTEC a associé cisplatine, docétaxel et cétuximab et montré un taux de réponse supérieur (54 % *versus* 36 %). Une phase III du GORTEC comparant le schéma TPEX et le schéma EXTREME est prévue. Actuellement, ces deux protocoles peuvent être utilisés en première ligne pour les patients dont l'état général le permet.

### Seconde ligne ou première ligne des patients en mauvais état général (*patients unfit*)

Pour les patients en mauvais état général, les traitements systémiques sont :

- monothérapie par méthotrexate ;
- monothérapie par paclitaxel ou docétaxel (dans le cadre d'une étude).

## Conclusion

Les progrès des traitements, de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie en alliant une meilleure efficacité et une toxicité moindre permettent d'envisager de plus en plus souvent une intention curative dans la proposition thérapeutique des récidives de tumeurs des VADS. Néanmoins l'état du patient, avec ses comorbidités et les séquelles du traitement premier rendent la prise en charge et la proposition thérapeutique difficiles à appréhender. Plus que dans le traitement premier les suites thérapeutiques doivent être anticipées. Elles doivent être prises en compte avec les facteurs pronostiques que la littérature nous permet de déterminer comme le *performance status* ou l'intervalle tumeur première-récidive, le TNM, la localisation. En fonction de ces critères, un traitement peut être proposé au patient qui doit être informé des risques de séquelles et de toxicité tardive. Un élément qui entre dans la prise de décision est également le temps de récupération, connu pour certaines situations et qui doit être inférieur à la médiane de survie sans maladie. Les agents de thérapie ciblés, la radiothérapie en IMRT ou stéréotaxique, la chirurgie partielle et la reconstruction sont autant de voies en cours d'exploration qui contribueront à rendre curables les récidives des tumeurs des VADS. ▼

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Référence non citée

[42].Q2

## Références

1. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1937-44.
2. Kim AJ, Suh JD, Sercarz JA. Salvage surgery with free flap reconstruction: factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma. *Laryngoscope* 2007 ; 117 : 1019-23.
3. Ho AS, Kraus DH, Ganly I. *Decision making in the management of recurrent head and neck cancer*, 2012. doi: 10.1002/hed.23227, Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).
4. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E. 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.
5. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006 ; 28 : 107-13.
6. Stell PM. Time to recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1991 ; 13 : 277-81.
7. Lim JY, Lim YC, Kim SH, Byeon HK, Choi EC. Factors predictive of successful outcome following salvage treatment of isolated neck recurrences. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 ; 142 : 832-7.
8. Thariat J, Jegoux F, Pointreau Y, 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.
9. Deschamps DR, Spencer HJ, Kokoska MS, Spring PM, Vural EA, Stack Jr. BC. Implications of head and neck cancer treatment failure in the neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 ; 142 : 722-7.

10. Arnold DJ, Goodwin WJ, Weed DT, Civantos FJ. Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14: 190-5.
11. Goodwin Jr. WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000; 110(3 Pt 2 Suppl 93): 1-18.
12. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Cheng S, Donald PJ, Purdy JA. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 669-76.
13. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C. 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.
14. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, 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.
15. Wong CJ, Machtay M, Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol* 2006; 24: 2653-8.
16. Bonner A, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-8.
17. Comet B, Kramar A, Faivre-Pierret M, et al. Salvage stereotactic reirradiation with or without cetuximab for locally recurrent head and neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 203-9.
18. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656.
19. Guigay J, Fayette J, Dillies A, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): first results of phase II trial GORTEC 2008-03. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl ; abstr 5567).
20. Posner MR, Haddad RI, Wirth L, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: evolution of the sequential treatment approach. *Semin Oncol* 2004; 31: 778-85.
21. Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 3579-84.
22. Dassonville O, Formento JL, Francoal M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1873-8.
23. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2666-72.
24. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1263-84 [Epub 2006 Oct 7. Review].
25. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 2005; 7: 301-11.
26. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 714-27.
27. Prakash P, Runhua S, Lori P, et al. Cisplatin (CDDP) and radiation versus cetuximab (Cx) and radiation in locally advanced head and neck squamous cell cancer (SCHNC): A retrospective review. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr e16009).
28. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *JCO* 2007; 25: 2171-7.
29. Janku F, Tsimberidou AM, Garrido-Laguna I, et al. PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 558-65.
30. Rebutti M, Peixoto P, Dewitte A, et al. Mechanisms underlying resistance to cetuximab in the HNSCC cell line: role of AKT inhibition in bypassing this resistance. *Int J Oncol* 2011; 38: 189-200.
31. Günthert U, Hofmann M, Rudy S, et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991; 65: 13-24.
32. Naor D, Sionov RV, Ish-Shalom D. CD44: Structure, function and association with the malignant process. In: Vande Woude GF, Klein G, eds. *Advances in cancer research*. San Diego: Academic Press, 1997, p. 243-318.
33. Khoury SJ, Sayegh MH. The roles of the new negative T cell costimulatory pathways in regulating autoimmunity. *Immunity* 2004; 20: 529-38.
34. Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006; 27: 195-201.
35. Riley JL. PD-1 signaling in primary T cells. *Immunological Reviews* 2009; 229: 114-25.
36. Strome SE, Dong H, Tamura H, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 6501-5.
37. Cho YA, Yoon HJ, Lee JI, Hong SP, Hong SD. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2011; 47: 1148-53.
38. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 1733-41.
39. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800.
40. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 17174-9.
41. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-75.
42. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-65.