



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ DE LILLE 2
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNÉE : 2016

N° :

THÈSE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2016

Par Marie LECONTE

Née le 09 mars 1989 à Lille

**ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES DES THÉRAPEUTIQUES
DES CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL
Directeur : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI
Assesseurs : Monsieur le Docteur Jean-Marie LANGLOIS
Madame le Docteur Coralie LACHERETZ

ACADÉMIE DE LILLE
UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ LILLE 2

~*~*~*~*~*~*~*~*~*~*

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
PLACE DE VÉRDUN
59000 LILLE

~*~*~*~*~*~*~*~*~*~*

Président de l'Université	:	Pr. X. VANDENDRIESSCHE
Directeur Général des Services de l'université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des services	:	S. NEDELEC
Responsable de la scolarité	:	L. LECOCQ

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

P. BEHIN	Prothèses.
H. BOUTIGNY	Parodontologie.
T. COLARD	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie.
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Responsable de la sous-section de Parodontologie .
E. DEVEAUX	Odontologie conservatrice – Endodontie. Doyen de la Faculté.
G. PENEL	Responsable de la sous-section des Sciences Biologiques .

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :

T. BECAVIN	Odontologie Conservatrice – Endodontie.
F. BOSCHIN	Parodontologie.
E. BOCQUET	Responsable de la sous-section d' Orthopédie Dento-Faciale.
C. CATTEAU	Responsable de la sous-section de Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale.
A. CLAISSE	Odontologie Conservatrice – Endodontie.
M. DANGLETERRE	Sciences Biologiques.
A. de BROUCKER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie.
T. DELCAMBRE	Prothèses.
C. DELFOSSE	Responsable de la sous-section d' Odontologie Pédiatrique.
F. DESCAMP	Prothèses.
A. GAMBIEZ	Responsable de la sous-section d' Odontologie Conservatrice – Endodontie.
F. GRAUX	Prothèses.
P. HILDELBERT	Odontologie Conservatrice – Endodontie.
J.M. LANGLOIS	Responsable de la sous-section de Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.
C. LEFEVRE	Responsable de la sous-section de Prothèses.
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale.
M. LINEZ	Odontologie Conservatrice – Endodontie.
G. MAYER	Prothèses.
L. NAWROCKI	Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutiques, Anesthésiologie et Réanimation. Chef du service d'Odontologie A. Caumartin- CHRU Lille.
C. OLEJNIK	Sciences Biologiques.

P. ROCHER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie.
M. SAVIGNAT	Responsable de la sous-section des Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie.
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique.
J. VANDOMME	Prothèses.

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

LECONTE Marie

Aux membres du jury ...

LECONTE Marie

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Sciences Biologiques.

Docteur en Chirurgie Dentaire.

Doctorat de l'Université René DESCARTES (PARIS V).

C.E.S d'Odontologie Chirurgicale.

Habilité à Diriger des Recherches.

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Lille.

Responsable de la sous-section Sciences Biologiques.

*Merci d'avoir accepté si gentiment la présidence de cette
soutenance.*

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD.

Sous-section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutiques, Anesthésiologie et Réanimation.

Docteur en Chirurgie Dentaire.

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention odontologie).

Maîtrise en Biologie Humaine.

C.E.S d'Odontologie Chirurgicale.

Coordinateur Adjoint du D.E.S de Chirurgie Orale.

Docteur NAWROCKI, vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse malgré vos nombreuses obligations, et je vous en remercie.

Votre gentillesse, votre disponibilité et vos conseils très appréciables, m'ont permis de mener à bien ce projet, qui marquera, je l'espère mon entrée dans cette grande famille des docteurs en chirurgie dentaire.

Pour toute l'aide que vous m'avez apporté durant mon cursus universitaire et pendant la rédaction de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Jean-Marie LANGLOIS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier.

Sous-section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.

Docteur en Chirurgie Dentaire.

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie).

Responsable de la sous-section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.

*Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse.
Je n'ai pas eu la chance de vous côtoyer durant mes années fac,
mais je suis ravie de pouvoir, aujourd'hui, vous compter parmi
les membres de mon jury de thèse.*

LECONTE Marie

Madame le Docteur Coralie LACHERETZ

Assistante Hospitalo-Universitaire des CSERD.

Sous-section Chirurgie Buccale.

Docteur en Chirurgie Dentaire.

Master I Biologie Santé : Histopathologie des tissus osseux et dentaires.

Master II Biologie Santé : Biomatériaux.

C.E.S Odontologie Chirurgicale mention Médecine Buccale - Lille 2.

C.E.S Odontologie Chirurgicale mention Odontologie Chirurgicale - Lille 2.

Je vous remercie d'avoir spontanément accepté de siéger dans ce jury et j'espère que ce sujet vous aura intéressé.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	17
2. PRÉAMBULE	19
DEFINITION, TERMINOLOGIE DES CANCERS DES VADS :	19
GENERALITES CONCERNANT LES CANCERS DES VADS	21
LA PREVENTION DES CANCERS DES VADS.....	22
LE CHIRURGIEN-DENTISTE EN 1 ^{ERE} LIGNE POUR UN DEPISTAGE PRECOCE :	23
BILAN PRE-THERAPEUTIQUE DES CANCERS DES VADS	24
3. ÉTAT DES LIEUX CONCERNANT LES THÉRAPEUTIQUES DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS DES VADS.	26
3.1 LA CHIRURGIE :	26
3.1.1 Le principe :	26
3.1.2 Les voies d'abord et les types d'exérèse tumorale :	27
3.1.3 L'évolution de la chirurgie des cancers des VADS :	28
3.1.3.1 La chirurgie conservatrice et mini-invasive des cancers des VADS de stades précoces (T1-T2) :	29
3.1.3.1.1 La chirurgie par voie endoscopique au laser CO2 (1980) :	29
3.1.3.1.1.1 Indications de la chirurgie endoscopique au laser CO2 :	30
3.1.3.1.1.2 Avantages de la chirurgie endoscopie au laser :	30
3.1.3.1.1.3 Inconvénients de la chirurgie endoscopique au laser :	31
3.1.3.1.2 La chirurgie trans-orale assistée par robot (ou TORS : TransOral Robotic Surgery) :	31
3.1.3.1.2.1 Indications de la TORS :	32
3.1.3.1.2.2 Contre-indications de la TORS :	33
3.1.3.1.2.3 Avantages de la TORS :	33
3.1.3.1.2.4 Les limites de la TORS :	34
3.1.3.1.3 La chirurgie endoscopique endonasale :	34
3.1.3.1.4 La chirurgie ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle :	34
3.1.3.1.4.1 Les curages ganglionnaires complets (curage des groupes I à V) :	35
3.1.3.1.4.2 Les curages ganglionnaires sélectifs :	36
3.1.3.1.4.3 La technique du ganglion sentinelle :	36
3.1.3.2 La chirurgie des tumeurs de stades localement avancés (T3-T4) :	37
3.1.3.3 La chirurgie en situation de rattrapage :	38
3.2 LA RADIOTHÉRAPIE :	38
3.2.1 Le principe :	38
3.2.2 Pré-requis à la radiothérapie des VADS :	39
3.2.3 La radiothérapie externe :	40
3.2.3.1 La radiothérapie externe conformationnelle en trois dimensions (3D) :	40

3.2.3.2	Les nouvelles techniques de radiothérapie externe :	41
3.2.3.2.1	La RCMI statique (IMRT Intensity-Modulated Radiation therapy) :	42
3.2.3.2.1.1	Le principe :	42
3.2.3.2.1.2	Les intérêts de la RCMI dans les cancers des VADS :	42
3.2.3.2.2	La RCMI dynamique (arcthérapie et tomothérapie) :	44
3.2.3.2.2.1	L'arcthérapie dynamique :	44
3.2.3.2.2.2	La tomothérapie hélicoïdale :	45
3.2.3.2.3	La radiothérapie stéréotaxique des VADS :	46
3.2.4	La curiethérapie :	48
3.2.4.1	Le principe :	48
3.2.4.2	Indications de la curiethérapie dans les cancers des VADS :	48
3.2.4.3	Les contre-indications de la curiethérapie :	49
3.2.4.4	La curiethérapie de « débit pulsé » et de « haut débit » de dose :	49
3.2.5	Les effets secondaires de la radiothérapie :	50
3.3	LA CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE :	51
3.3.1	Le principe :	51
3.3.2	Les différents types de chimiothérapie :	51
3.3.3	Les drogues de chimiothérapie :	52
3.3.3.1	Les cytotoxiques classiques :	52
3.3.3.2	Les cytotoxiques modernes : taxanes et autres drogues (2000) :	53
3.3.4	Les protocoles de chimiothérapies :	54
3.3.5	Les effets secondaires de la chimiothérapie :	56
3.4	LA RADIOCHIMIOTHÉRAPIE (1980) :	57
3.4.1	Le principe :	57
3.4.2	Intérêts de la radiochimiothérapie :	57
3.4.3	Les protocoles de radiochimiothérapie :	58
3.5	LES THÉRAPIES CIBLÉES (OU BIOTHÉRAPIES) :	59
3.5.1	Le principe :	59
3.5.2	Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) :	60
3.5.2.1	Les anticorps monoclonaux anti-EGFR :	61
3.5.2.2	Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :	62
3.5.2.3	Les effets du ciblage de l'EGFR :	62
3.5.2.4	Les effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab) :	62
3.5.3	Association des anti EGFR aux autres thérapeutiques :	63
3.6	AUTRES THÉRAPEUTIQUES DANS LES CANCERS DES VADS :	64
3.6.1	La photothérapie dynamique (PTD) :	64
3.6.2	La cryothérapie :	65
4.	LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DES CANCERS DES VADS EN FONCTION DES LOCALISATIONS.	66

4.1	LES CANCERS DE LA CAVITÉ BUCCALE :	66
4.1.1	Généralités :	66
4.1.2	Les carcinomes épidermoïdes primitifs de la cavité buccale :	67
4.1.2.1	Les stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades précoces (T1-T2) :	67
4.1.2.2	Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades évolués (T3-T4) :	67
4.1.2.3	Les tumeurs non opérables et/ou non résécables et/ou non irradiables :	68
4.1.2.4	Particularités selon la localisation et tableau récapitulatif :	68
4.2	LES CANCERS DE L'OROPHARYNX :	70
4.2.1	Généralités :	70
4.2.2	Les carcinomes épidermoïdes primitifs de l'oropharynx :	71
4.2.2.1	Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades précoces (T1-T2) :	71
4.2.2.2	Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades avancés (T3-T4) :	71
4.2.2.3	Les tumeurs non opérable et/ou non résécables et/ou non irradiables :	72
4.2.2.4	Particularités selon la localisation et tableau récapitulatif :	72
4.3	LES CANCERS DE L'HYPOPHARYNX ET/OU DU LARYNX :	74
4.3.1	Généralités :	74
4.3.2	Les carcinomes épidermoïdes primitifs de l'hypopharynx et/ou du larynx :	74
4.3.2.1	Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades précoces (T1-T2) ou les T3 à mobilité laryngée conservée :	75
4.3.2.2	Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades avancés (T3-T4) :	76
4.3.2.3	Les tumeurs non opérables et/ou non résécables et/ou non irradiables :	78
4.3.2.4	Tableaux récapitulatifs :	78
4.3.2.5	La place de la prothèse phonatoire :	80
4.4	LES CANCERS "RARES" DES VADS :	82
4.4.1	Les cancers du nasopharynx (ou rhinopharynx, ou cavum) :	82
4.4.1.1	Généralités et circonstances de découverte :	82
4.4.1.2	Les stratégies thérapeutiques des cancers du nasopharynx :	82
4.4.2	Les cancers des cavités nasosinusiennes (fosses nasales et sinus) :	83
4.4.2.1	Généralités :	83
4.4.2.2	Circonstances de découverte et diagnostic :	83
4.4.2.3	Les stratégies thérapeutiques des cancers naso-sinusiens :	84
4.4.3	Les cancers des glandes salivaires :	85
4.5	LES CANCERS RÉCIDIVANTS ET/OU MÉTASTATIQUES DES VADS :	86
4.5.1	Importance de la surveillance post-thérapeutique :	86
4.5.2	Les patients opérables et/ou les récides résécables :	86
4.5.3	Les patients non opérables et/ou les récides non résécables :	87
4.5.4	Les patients métastatiques :	87
5.	LES ESSAIS EN COURS ET À VENIR DANS LES TRAITEMENTS DES CANCERS DES VADS.....	88

5.1	CONCERNANT LA CHIRURGIE :.....	88
5.1.1	La chirurgie trans-orale assistée par robot :	88
5.1.2	Les évolutions technologiques des robots chirurgicaux :.....	89
5.1.3	L'imagerie de fluorescence proche infrarouge dans la chirurgie des VADS :.....	91
5.1.4	La reconstruction :.....	92
5.2	CONCERNANT LA RADIOTHÉRAPIE :.....	94
5.3	CONCERNANT LA RADIOCHIMIOTHÉRAPIE.....	95
5.3.1	L'essai GORTEC 2010-02 de phase III, BIBW 2992 (Afatinib) :.....	95
5.3.2	Vers un fractionnement du cisplatine ? :	96
5.3.3	La ré-irradiation des cancers des VADS :.....	96
5.3.4	Les récurrences métastatiques :.....	98
5.4	CONCERNANT LES MÉDICAMENTS ANTI-CANCÉREUX :	99
5.4.1	Chimiothérapie d'induction et stratégie de préservation d'organe :.....	99
5.4.2	Les thérapies ciblées :.....	100
5.4.2.1	L'inhibition du récepteur de l'EGF (EGFR) :	100
5.4.2.2	Le ciblage de la vascularisation tumorale (l'angiogenèse) :.....	102
5.4.2.3	Inhibition de la voie de signalisation cellulaire PI3K/AKT/mTOR :	104
5.4.2.4	Inhibition des protéines de l'apoptose :.....	105
5.4.2.5	Stratégie de ciblage par des nanoparticules :.....	105
5.4.2.6	Le ciblage du récepteur CD44 :.....	106
5.4.2.7	Les espoirs de l'immunothérapie dans les cancers des VADS :.....	106
5.5	HPV ET CANCERS DES VADS :	107
5.5.1	Le statut HPV+ dans les cancers des VADS :.....	107
5.5.2	Le programme GORTEC HPV :	109
5.5.3	L'intérêt d'une vaccination contre l'HPV :.....	109
5.5.4	Dépistage de l'HPV dans la salive ?.....	109
5.6	LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ÂGÉS :.....	110
6.	CONCLUSION.....	112
7.	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	114
8.	BIBLIOGRAPHIE	115
9.	ANNEXES :	124

1. INTRODUCTION

Chaque année en France, l'incidence du cancer augmente alors que la mortalité diminue. Dans ce sens, le cancer devient une maladie chronique au même titre que le diabète ou les maladies cardio-vasculaires et sa prise en charge est devenue une priorité nationale en termes de politique de santé, grâce notamment à l'instauration des trois Plans Cancer (2003, 2009 et 2014).

Le terme tumeur désigne une néoformation de tissu (néoplasie) qui se produit suite à un dérèglement de la croissance cellulaire, de type bénin ou malin. Lorsqu'il s'agit d'une tumeur maligne, on parle de cancer. Le cancer est donc une maladie ayant pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et persistante au sein d'un tissu sain de l'organisme, envahissant les tissus environnants et capable de produire des tumeurs filles (métastases) se propageant par l'intermédiaire du sang ou de la lymphe. Nous comptons actuellement plus de 100 types de cancers, parmi lesquels nous pouvons distinguer les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) aussi appelés cancers de la tête et du cou ou cancers oto-rhino-laryngologiques (ORL). Ces cancers regroupent ceux de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, et des cavités aériennes de la face (fosses nasales et sinus).

Jusque récemment encore, tout cancer des VADS opérable (hors larynx) devait être traité par chirurgie et les autres tumeurs recevaient une radiothérapie potentialisée ou non par les sels de platine (radiochimiothérapie). Cependant, ces dernières années, la cancérologie des VADS a été marquée par de nombreuses évolutions thérapeutiques concernant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'apparition d'une nouvelle classe thérapeutique, les thérapies ciblées (ou biothérapies). Ainsi aujourd'hui, malgré la fréquence encore importante des cancers des VADS et l'espérance de vie qui reste limitée, ces évolutions thérapeutiques ouvrent la voie à un choix entre plusieurs traitements et potentiellement à une réelle prise en charge multimodale. Le risque majeur étant l'augmentation de la toxicité (1).

Après un petit préambule permettant de définir les cancers des voies aérodigestives supérieures, montrer l'importance de leur prévention ainsi que le rôle du chirurgien-dentiste dans leur dépistage, la première partie fera l'état des lieux sur les thérapeutiques de prise en charge de ces cancers, et notamment les progrès de ces dernières années.

Puis, la deuxième partie sera consacrée aux stratégies thérapeutiques réalisées en fonction de la localisation anatomique et du stade des cancers des VADS. Nous ne parlerons dans cette thèse que des formes histopathologiques les plus fréquentes, c'est-à-dire les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, du pharynx et du larynx ainsi que les carcinomes indifférenciés du nasopharynx (UCNT) et les adénocarcinomes des sinus de la face (ethmoïde).

Enfin, nous terminerons ce manuscrit par un recueil des études en cours et à venir, pour le traitement des cancers des VADS.

2. PRÉAMBULE

Définition, terminologie des cancers des VADS :

Les **cancers des VADS** regroupent, les cancers de la cavité buccale (ou cavité orale : 25%), du pharynx (47% avec 7% pour le nasopharynx, 25% pour l'oropharynx et 15% pour l'hypopharynx), du larynx (25%), et des cavités aériennes de la face (fosses nasales et sinus : environ 3%) (*Figure 1*).

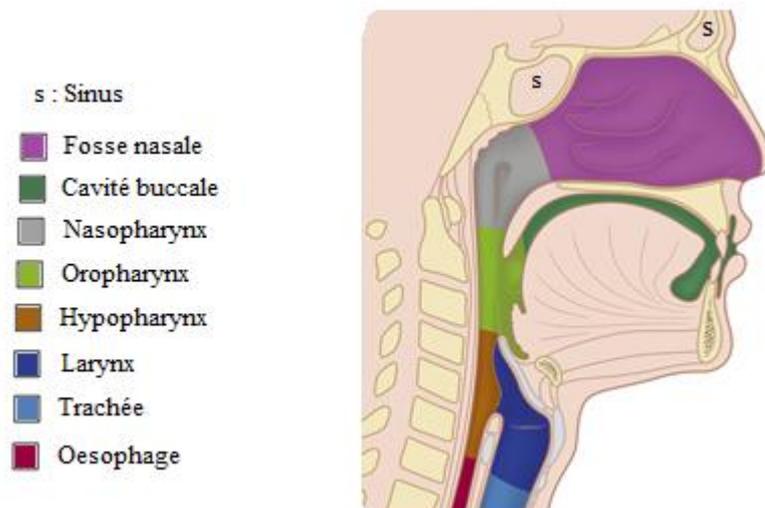


Figure 1 : Schéma des VADS (2).

La **cavité buccale** comporte plusieurs sous-unités anatomiques dont la face postérieure des lèvres, la face muqueuse des joues, les gencives, les régions rétro-molaires, le plancher buccal, la langue mobile (jusqu'au V lingual), la zone de jonction pilier-langue et le palais (3).

Le **pharynx**, quant à lui, s'ouvre sur les cavités buccale et nasales, permettant le passage de l'alimentation dans l'œsophage, de l'air dans la trachée et forme une caisse de résonance pour la voix. Il est subdivisé en trois zones :

- L'étage supérieur : le nasopharynx (rhinopharynx, ou cavum), qui s'ouvre sur les cavités nasales et permet la respiration.

- L'étage moyen : l'oropharynx, véritable carrefour aérodigestif à l'arrière de la cavité buccale, comprenant la base de la langue, le voile du palais, les loges amygdaliennes, la paroi pharyngée postérieure, les vallécules et la face linguale de l'épiglotte (4).

- Et, l'étage inférieur, l'hypopharynx (ou pharyngolarynx), à l'arrière du larynx qui joue un rôle dans la déglutition. Il comprend les deux sinus piriformes (poches muqueuses en forme d'entonnoir de part et d'autre du larynx), la région rétro-crico-arythénoïdienne et la paroi pharyngée postérieure (5).

Enfin, le **larynx** relie l'hypopharynx à la trachée permettant le passage de l'air vers les poumons et la formation de la voix. Il comprend un étage supra-glottique (l'épiglotte, les replis ary-épiglottiques, les arythénoïdes et les bandes ventriculaires), un étage glottique (les cordes vocales) et un étage sous-glottique comprenant le cartilage cricoïde (Figure 2) (6).

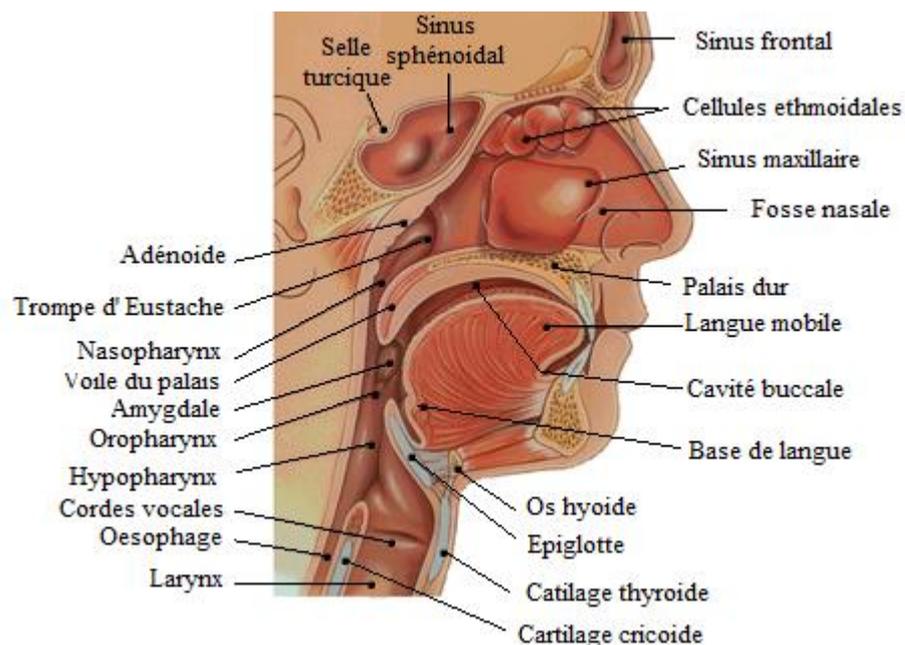


Figure 2 : Anatomie des VADS (7).

Ces tumeurs, présentes au sein du carrefour aérodigestif, vont ainsi altérer des fonctions essentielles telles que la respiration, la phonation, la déglutition, et l'alimentation de manière variable selon le stade évolutif de la maladie et les traitements réalisés.

Généralités concernant les cancers des VADS

Aujourd'hui, malgré une diminution de l'incidence des cancers des VADS observée depuis les années 1970 grâce à la réduction du tabagisme et de l'alcoolisme, ces cancers restent encore fréquents et peu connus du grand public. Ils représentent pourtant près de 16 000 nouveaux cas par an et plus de 5 000 décès, se situant ainsi au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France, (6^{ème} rang mondial) et représentant la 5^{ème} cause de mortalité par cancer chez l'homme avec une incidence et une mortalité plus élevée dans certaines régions comme la Bretagne, le Nord-Pas-de-Calais ou la Picardie (8).

Ces cancers sont principalement retrouvés chez l'homme (90%) de 50 à 70 ans. Leur diagnostic souvent tardif fait qu'il s'agit dans 75% des cas de stades avancés, expliquant une mortalité élevée même après traitement. Ils sont essentiellement liés à la consommation de tabac (seuil critique de 20 paquets/année) et/ou d'alcool avec un effet synergique. Toutefois, d'autres facteurs de risque peuvent être retrouvés, tels qu'une prédisposition familiale, une infection virale (papillomavirus humain (HPV), virus de l'immunodéficience humaine (VIH)), une exposition à d'autres toxiques (nickel, polyvinyles, vapeurs de diesel, aérosols d'huile, amiante, poussières de bois, etc) ou aux ultraviolets, des carences en vitamines (A, C), un mauvais état bucco-dentaire ou encore des facteurs nutritionnels alors que les fruits et légumes auraient un rôle protecteur. Et depuis quelques années, une augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx liés au papillomavirus humain (HPV 16) a notamment été observée dans certains pays occidentaux. Cette proportion de patients atteints en l'absence de risques classiques ne cesse d'augmenter, touchant des sujets plus jeunes, et notamment des femmes.

Sur le plan histologique, la majorité de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes (90%) plus ou moins différenciés qui s'accompagnent d'adénopathies (sauf pour le cancer glottique). En revanche, au niveau des sinus on retrouvera plutôt des adénocarcinomes liés aux poussières de bois (menuisiers, ébénistes), reconnus comme maladie professionnelle avec un délai de prise en charge allant jusque 30 ans après l'exposition, et au niveau du nasopharynx plutôt de carcinomes indifférenciés de type nasopharyngés (UCNT) liés à l'Epstein-Barr virus (EBV) et aux carcinogènes de l'alimentation, avec un

pic de fréquence vers 40-50 ans, touchant principalement des sujets d'Asie du Sud-Est (Chine), d'Alaska ou Nord-Africains (9).

De plus, les cancers des VADS se caractérisent par une haute lymphophilie (jusqu'à 30% pour le larynx et jusqu'à 75% pour la cavité orale, l'oropharynx, l'hypopharynx, le cavum) justifiant un curage de principe des aires ganglionnaires même en l'absence de ganglion (10). Les secondes localisations sont fréquentes et la récurrence locale est la première cause d'échec, survenant le plus souvent la première année (8).

La prévention des cancers des VADS

La prévention est un élément essentiel afin de réduire l'incidence des cancers des VADS. Elle est fondée sur l'information et l'éducation de la population aux facteurs de risque de ces cancers ainsi que sur la détection précoce des lésions précancéreuses. Elle repose sur trois types de prévention :

- La prévention primaire : qui s'adresse au grand public et vise à éviter l'exposition aux agents cancérogènes tels que le tabac et/ou l'alcool principalement, tout en favorisant les bonnes habitudes (manger mieux, faire du sport).
- La prévention secondaire : qui s'adresse à tous ceux qui ne sont pas malades mais qui ont un comportement à risque. Elle vise à l'arrêt définitif de l'exposition à l'agent cancérogène. Ainsi, la suppression du tabac et une consommation modérée de boissons alcoolisées réduirait des 2/3 le nombre de cancers des VADS.
- La prévention tertiaire : quant à elle, s'adresse aux malades afin qu'ils cessent leur comportement à risque (ex : conseiller à un malade cancéreux d'arrêter de fumer pour prévenir un second cancer) (6).

Ainsi, afin de réaliser cette prévention, plusieurs acteurs peuvent intervenir :

- *Les pouvoirs publics* : avec leur politique fiscale de lutte contre le tabac.
- *Les politiques de santé et autorités sanitaires* : par des campagnes de sensibilisation sur les risques (spots publicitaires, affiches, brochures, actions sur le terrain, etc).
- *Les professionnels de santé (chirurgiens-dentistes, médecins généralistes, ORL et maxillo-faciaux)* : leur rôle est d'informer les patients et d'évaluer les risques, notamment le statut tabagique du patient, sa motivation à l'arrêt, le conseiller sur les méfaits du tabac,

les bénéfiques d'un arrêt ou encore l'orienter vers un tabacologue. Il en est de même pour l'alcool, les vaccinations HPV, l'exposition à des toxiques, etc.

- *Le patient lui-même* : en diffusant l'information à son entourage. En effet, c'est à nous, individuellement et collectivement, d'adopter et d'appliquer ces messages de prévention car malgré la sévérité et la prévalence de ces cancers, le niveau de dépistage et de prise en charge reste faible alors qu'ils permettraient d'augmenter considérablement le taux de survie.

Le chirurgien-dentiste en 1^{ère} ligne pour un dépistage précoce :

Actuellement, bien qu'ils représentent un poids important en termes de santé publique, les cancers des VADS ne bénéficient d'aucune mesure de dépistage (11). Le chirurgien-dentiste a ainsi un rôle primordial à jouer dans la détection précoce de ces cancers. En effet, c'est le premier à pouvoir repérer en amont certains signes d'appel (*Figure 3*) ou lésions précancéreuses de la cavité buccale lors de l'examen clinique, permettant l'orientation rapide du patient chez un spécialiste (ORL, stomatologue) en cas de lésion suspecte.

Les signes cliniques fréquemment associés aux cancers des VADS sont :

- Une douleur, des saignements et/ou ulcérations buccales, une diminution de la mobilité linguale, des brûlures, des picotements, des mobilités dentaires, une gêne au port de la prothèse.
- Une gêne, un blocage à la déglutition (dysphagie), une douleur à la déglutition (odynophagie).
- Des troubles de la voix (dysphonie).
- Une toux chronique, une gêne respiratoire (dyspnée).
- Une otalgie réflexe.
- ou encore une adénopathie cervicale isolée.

C'est la **persistance** de ces signes, **plus de trois semaines**, et leur caractère **unilatéral**, en particulier chez un **patient alcoolotabagique**, qui doit alerter et faire suspecter un cancer des VADS, conduisant à la réalisation d'un examen clinique ORL minutieux avec fibroscopie du pharynx et du larynx.

Figure 3 : Principaux signes d'appel des cancers des VADS (6,12).

Ainsi, un examen clinique minutieux par le chirurgien-dentiste est indispensable. Il consiste tout d'abord en une anamnèse afin de se renseigner sur le motif de consultation (consultation annuelle, douleur, gêne), les antécédents familiaux de cancers des VADS, les habitudes de vie et l'évaluation des facteurs de risque (tabac : depuis quand, la consommation par jours, le type de tabac..., la consommation d'alcool, les infections virales, les vaccinations, l'alimentation, une altération de l'état général, etc), les habitudes d'hygiène bucco-dentaire et les signes fonctionnels (*Figure 3*) en précisant leur date d'apparition pour avoir une idée de la rapidité d'évolution. Puis, un examen exobuccal est effectué, comprenant l'examen de la face (tuméfaction, asymétrie) et la palpation des aires ganglionnaires cervicales, groupe par groupe, homolatérale puis controlatérale à la recherche d'adénopathies cervicales. Il est complété par un examen endobuccal de toutes les structures de la cavité buccale et de l'oropharynx à la recherche d'une excroissance, d'une ulcération chronique saignant au contact, d'une pigmentation, d'une dyschromie (changement de couleur) ou encore d'une induration suspecte pouvant être à l'origine d'une lésion précancéreuse ou cancéreuse. Enfin, un panoramique dentaire pourra être réalisé, en première intention, à la recherche de lésions muqueuses avec envahissement osseux ou de lésions osseuses avec extensions muqueuses car une petite lésion de la cavité buccale peut être due à une lésion plus importante et plus postérieure.

Actuellement, le diagnostic de lésion cancéreuse n'étant posé que sur preuve anatomopathologique, une biopsie sera à réaliser au plus vite en cas de suspicion afin d'éviter toute perte de chance pour le patient (3).

Bilan pré-thérapeutique des cancers des VADS

À la suite de cet examen clinique minutieux, en cas de diagnostic positif à la biopsie, le patient devra être orienté vers un centre spécialisé afin de réaliser un bilan pré-thérapeutique rigoureux, effectué dans le cadre d'une coopération pluridisciplinaire.

Un bilan locorégional est tout d'abord réalisé, comprenant un examen clinique avec palpation des aires ganglionnaires et schéma daté des lésions et des aires ganglionnaires, une panendoscopie des VADS sous anesthésie générale, un bilan d'opérabilité et un scanner cervico-facial avec injection éventuellement complété d'une imagerie par

résonnance magnétique (IRM). Il sera complété par un bilan à distance afin d'évaluer l'extension générale, grâce à un scanner thoracique, une échographie hépatique, une fibroscopie bronchique et œsophagienne et éventuellement une tomographie par émission de positons (TEP scanner). Enfin, un bilan de l'état général du patient est recommandé. Il comprend un bilan nutritionnel, un bilan préopératoire des comorbidités (état pulmonaire, cardiaque, facteurs de risques, diabète, reflux gastro-œsophagiens, âge physiologique du patient), un panoramique dentaire, la remise en état bucco-dentaire, une consultation d'addictologie et un bilan social (origine socio-professionnelle, niveau culturel et socio-économique, motivation, désirs du patient en termes de qualité de vie et de qualité de voix, son profil psychologique, etc).

À l'issue de ces bilans, la tumeur est définie selon la classification TNM (*Tumor, Node, Metastasis, Figure 4 et Annexe 1*) et une décision thérapeutique, prenant en charge la tumeur et les aires ganglionnaires est discutée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette décision thérapeutique devra être expliquée et surtout validée par le patient avant tout traitement (chirurgie, radiothérapie, médicaments anti-cancéreux), compte tenu des séquelles et/ou effets secondaires qu'il(s) engendre(nt) (3).

T (Tumeur primitive)	N (Adénopathie)	M(métastases)
Tx : la tumeur primitive n'est pas évaluable T0 : pas de tumeur primitive décelable Tis : carcinome in situ T1 : tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension T2 : tumeur comprise en 2 et 4 cm T3 : tumeur > 4 cm dans sa plus grande dimension T4 : tumeur avec extension aux structures adjacentes (os, peau, muscle...)	Nx : adénopathies régionales non évaluable N0 : pas de ganglions N1 : un ganglion de < 3 cm N2a : un ganglion de 3 et 6 cm N2b : ganglions multiples, homolatéraux < 6 cm N2c : ganglions multiples, contro- ou bilatéraux < 6 cm N3 : ganglion(s) > 6 cm dans sa plus grande dimension	M0 : pas de métastases distantes M1 : métastases distantes

Stades	Caractéristiques
Stade I	T1 N0 M0
Stade II	T2 N0 M0
Stade III	T3 N0 T1 T2 T3 N1 M0
Stade IVa Stade IVb Stade IVc	T4 N0 N1 Tout T ; N2 N3 M0 Tout T ; tout N ; M1

Figure 4 : Classification TNM générale des cancers des VADS et selon le stade (13).

3. ÉTAT DES LIEUX CONCERNANT LES THÉRAPEUTIQUES DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS DES VADS.

3.1 LA CHIRURGIE :

3.1.1 Le principe :

La chirurgie a pour objectif une exérèse tumorale de qualité, c'est-à-dire avec des limites de résection tumorales en zones saines, comprenant d'une part la chirurgie de la tumeur primitive dont la voie d'abord et le geste d'exérèse dépendent de la localisation et de l'extension de la tumeur et d'autre part, la chirurgie ganglionnaire associant des curages intéressants plusieurs éléments anatomiques à sacrifier (muscles, veine jugulaire interne, nerfs spinaux, glande parotide, etc) selon l'importance de l'envahissement ganglionnaire, c'est-à-dire du nombre, de la taille et surtout de l'adhérence aux structures nobles du cou. Elle est également fréquemment associée à une chirurgie reconstructrice afin de limiter au maximum les séquelles fonctionnelles et esthétiques liées à la perte de substance et permettre des exérèses plus larges.

Aujourd'hui, la chirurgie garde une place centrale dans le traitement des cancers des VADS en s'intégrant dans une prise en charge multidisciplinaire globale et personnalisée du patient. Tout en respectant les règles générales de la chirurgie oncologique, elle devient de plus en plus ciblée sur les structures anatomiques réellement atteintes et donc conservatrice des tissus sains environnants (chirurgie conservatrice et mini invasive, technique du ganglion sentinelle). Cependant, des soins de support tels qu'une aide nutritionnelle, une prise en charge de la douleur, une réhabilitation prothétique, une rééducation de la voix et de la déglutition ou encore une aide psychologique (mutilation, aspect social) sont nécessaires pour une réhabilitation globale du patient.

3.1.2 Les voies d'abord et les types d'exérèse tumorale :

Il existe de multiples voies d'abord et types d'exérèse tumorale selon la localisation et l'extension de la tumeur ainsi que des aires ganglionnaires atteintes. Ainsi, des exérèses partielles dans le but de préserver la fonction ou au contraire totales en cas de lésions trop étendues pourront être réalisées (*Figure 5*) selon différentes voies d'abord telles que :

- **La voie endobuccale** (trans-orale ou endoscopique), qui est réservée aux petites lésions accessibles sans grande infiltration musculaire.
- **La voie cervicale** (ou externe) ou la **voie combinée** (dite "pull through" associant la voie endobuccale et la voie cervicale), qui sont réservées aux tumeurs pelvi-linguales de volume important, aux tumeurs de la loge amygdalienne, du sillon glosso-amygdalien ou de la paroi pharyngée postérieure afin d'éviter une mandibulotomie.
- **La voie trans-mandibulaire** : pour les tumeurs étendues. Elle peut être interruptrice en cas de tumeur envahissant massivement la mandibule (T4 : résection de toute la hauteur de la mandibule interrompant la continuité) ou non interruptrice (T3 : résection d'une baguette osseuse mandibulaire tout en conservant une baguette basilaire).

Cavité buccale	<ul style="list-style-type: none"> - Glossectomies : ablations partielles ou totale de la langue mobile. - Pelvectomies : ablations partielles ou totale du plancher buccal (ex : pelvectomie antérieure, latérale, hémipelvectomie). - Pelvi-glossectomie : ablation d'une partie de la langue et du plancher. - Pelvi-glosso-mandibulectomie non interruptrice ou interruptrice.
Oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> - Oropharyngectomie : amygdalectomie, oropharyngectomie latérale ou postérieure, vélectomie (ablation du voile du palais). - Buccopharyngectomie trans-mandibulaire interruptrice ou non : résection d'une tumeur de la région amygdalienne avec section ou non de la mandibule. - Buccopharyngectomie infra-mandibulaire : équivalent du pull-through pour les cancers de la base de langue. - Basiglossectomie subtotal : résection de la base de langue (+/- associée à une pharyngolaryngectomie en cas d'envahissement de l'hypopharynx). - Subglosso-laryngectomie : exérèse de la base de langue et de l'étage glottique.

Hypopharynx	<ul style="list-style-type: none"> - Pharyngectomies partielles, par voie externe : pharyngectomie latérale (intervention de Trotter), pharyngectomie postérieure. - Pharyngolaryngectomies partielles : hémi-pharyngo-laryngectomie supraglottique (intervention d'Alonso), hémi-pharyngo-laryngectomie supracricoïdienne (intervention de Paul André). - Pharyngolaryngectomie presque totale (de Pearson), totale ou totale circulaire.
Larynx sus glottique	- Laryngectomies partielles : laryngectomie partielle supraglottique, laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec crico-hyoïdopexie (CHP : véritable laryngectomie subtotale).
Larynx glottique et sous glottique	- Cordectomies, laryngectomie frontolatérale, laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie, laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec crico-hyoïdopexie (CHP) ou crico-hyoïdo-épiglottopexie (CHEP).
Larynx total	- Laryngectomie presque totale (Pearson), totale ou totale élargie .
Cavités naso-sinusiennes	<ul style="list-style-type: none"> - Résection ethmoïdo-maxillaire. - Résection maxillaire.
Cervical	- Curages ganglionnaires : radical, radical modifié, sélectif ou étendu.

Figure 5 : Exemples d'exérèses selon la localisation (3,14,15).

3.1.3 L'évolution de la chirurgie des cancers des VADS :

Sur le plan chirurgical, des progrès, tant sur le plan technique que sur les outils mis à disposition ont eu lieu, et concernent :

- La chirurgie conservatrice et mini-invasive des tumeurs de stades précoces (chirurgie endoscopique au laser CO2, chirurgie trans-orale assistée par robot, chirurgie endonasale, technique du ganglion sentinelle).
- La chirurgie radicale des tumeurs de stades avancés.
- La chirurgie en situation de rattrapage et/ou post-radiothérapique.

Ces progrès s'inscrivent dans une démarche d'efficacité thérapeutique grâce à l'amélioration des suites postopératoires, à la réduction des morbidités associées et permettent la réalisation de gestes auparavant impossibles (8,16).

3.1.3.1 La chirurgie conservatrice et mini-invasive des cancers des VADS de stades précoces (T1-T2) :

Afin d'éviter les séquelles fonctionnelles et les mutilations majeures des chirurgies totales (dites radicales), des techniques chirurgicales plus conservatrices de la fonction se sont développées pour les tumeurs de stades précoces (T1-T2 et certains T3). Ces techniques ont d'abord fait appel à des chirurgies partielles par voie externe (pharyngolarynx), par voie trans-orale ou par voie combinée sans mandibulotomie (cavité buccale et l'oropharynx) (*Figure 5*) (10). Cependant, plus récemment, grâce aux progrès technologiques, deux techniques ont conforté le développement des voies trans-orales : le laser CO2 par voie endoscopique et la chirurgie trans-orale assistée par robot. Ces techniques permettent dans des situations bien précises, de réaliser un geste chirurgical moins invasif (d'où le terme de "chirurgie mini-invasive") car effectué par les voies naturelles, limitant ainsi les conséquences fonctionnelles tout en conservant les résultats carcinologiques (8).

3.1.3.1.1 La chirurgie par voie endoscopique au laser CO2 (1980) :

La chirurgie endoscopique (ou trans-orale) au laser CO2 est une chirurgie "à la carte". L'exérèse est réalisée par voie endoscopique, sous microscope opératoire, grâce au faisceau laser CO2 dirigé à l'aide d'un micromanipulateur et à un laryngoscope adapté, repositionné au fur et à mesure de la progression de la dissection afin d'exposer la tumeur et les marges carcinologiques autour d'elle (*Figure 6*).



Figure 6 : Installation du patient pour une pharyngectomie au laser CO2 sous microscope après mise en place de l'écarteur (2).

La possibilité de focaliser de façon très importante le rayon, fait du laser un véritable "bistouri à distance" ne nécessitant aucune reconstruction (section précise des tissus avec des berges nettes, intactes, une hémostase et une cicatrisation spontanée). Cependant, une protection contre le laser est nécessaire pour la peau du patient (compresses humides sur le visage) et le personnel de bloc (lunettes spécifiques) (17).

3.1.3.1.1.1 Indications de la chirurgie endoscopique au laser CO2 :

- Les tumeurs glottiques localisées (T1-T2) exposables (technique de référence).
- Les tumeurs supraglottiques localisées (T1-T2) (épiglotte, vestibule laryngé, margelle laryngée) voire les tumeurs du pharynx (amygdale, paroi pharyngée postérieure, base de langue, hypopharynx) (16).
- Certains cas de chirurgie de rattrapage en territoire irradié (comme alternative à la radiothérapie) (8).
- Le traitement des lésions précancéreuses (leucoplasies) de la cavité buccale.

3.1.3.1.1.2 Avantages de la chirurgie endoscopie au laser :

- Technique peu invasive, permettant de réduire les durées d'hospitalisation et d'améliorer les suites opératoires. En effet, le respect des muscles sus et sous-hyoïdiens, des constricteurs du pharynx, la conservation du cartilage thyroïde, de l'os hyoïde et des nerfs laryngés supérieurs permet d'éviter, dans la plupart des cas, la trachéostomie et facilite la réintroduction rapide de l'alimentation orale car la reprise de la déglutition est plus rapide et les fausses routes moins fréquentes.
- Elle préserve la phonation dans les stades précoces (on parle même de "phonochirurgie" où les marges d'exérèse très étroites, permettent des ablations muqueuses ou muco-ligamentaires avec peu de séquelles vocales) (8).
- Elle représente une alternative à la radiothérapie ou à la chirurgie partielle verticale glottique par voie externe (cordectomie, laryngectomie fronto-latérale).

3.1.3.1.1.3 Inconvénients de la chirurgie endoscopique au laser :

- Cette chirurgie nécessite une bonne exposition de la tumeur au tir direct du laser CO2. En effet, la rectitude du faisceau laser et des micro-instruments imposent que la tumeur soit disséquée perpendiculairement au faisceau. Les cordes vocales et des bandes ventriculaires ont une orientation optimale pour cela.
- Les autres localisations (pharyngées, supra-glottiques) sont plus délicates à disséquer et une fragmentation de la pièce ou l'assistance d'un faisceau laser fibré peuvent être nécessaires.
- Le volume de la pièce opératoire et le caractère hémorragique de l'exérèse nécessitent de bonnes aspirations et du matériel de coagulation efficace.
- Cette intervention ne modifie pas l'indication de curage ganglionnaire de principe, réalisé une dizaine de jours après le geste endoscopique.

3.1.3.1.2 La chirurgie trans-orale assistée par robot (ou TORS : *TransOral Robotic Surgery*) :

Ce mode opératoire développé par l'armée américaine dans le but de pouvoir opérer les soldats à distance, fut ensuite dévié dans différents domaines, dont la chirurgie ORL. La chirurgie trans-orale assistée par robot utilise un outil chirurgical, le robot *da Vinci* de *Surgical Intuitive* qui est composé de trois éléments :

- Le robot : qui est constitué de plusieurs bras articulés situés au-dessus du patient, et commandés à distance par le chirurgien. Le bras central porte l'optique de 8 mm (caméra 3D) qui sera positionnée dans le pharynx à 0 ou 30° après la pose d'écarteurs de bouche spécifiques. Les bras latéraux, quant à eux, portent des instruments de très petit calibre (pince, bistouri électrique monopolaire de 5 mm) qui vont prolonger et optimiser les mains du chirurgien afin d'améliorer la dextérité et la précision du traitement de tumeurs non abordables en technique endoscopique classique.
- Une (ou deux) console de commande : munie de deux manettes "pouce-index" qui vont permettre au chirurgien de transmettre les mouvements aux instruments avec un rapport de 5 (mains du chirurgien) pour 1 (instruments dans le larynx), et cela dans une position de travail très confortable, à proximité du malade, avec une vision haute définition en 3D

(angles de visualisation de la tumeur plus nombreux), un grossissement possible jusque dix fois et une filtration des tremblements.

- Une colonne technique : qui contient les sources de lumière, la caméra 3D, les générateurs monopolaire et bipolaire et l'écran de contrôle qui permet de retransmettre la vision du chirurgien.

Enfin, un assistant est en permanence positionné à la tête du patient afin d'aspirer la fumée, les sécrétions, les saignements, écarter les structures, vérifier la position des bras dans la bouche et prévenir les conflits éventuels. Et un instrumentiste sera chargé du changement et du nettoyage des instruments sur les bras du robot (*Figure 7*) (2).



Figure 7 : Configuration de la salle de bloc opératoire pour la réalisation d'une chirurgie trans-orale à l'aide du robot chirurgical da Vinci Si® (2009) Intuitive Surgical, Inc da Vinci. 1. console de commande, 2. colonne technique, 3. bras articulés (18).

3.1.3.1.2.1 Indications de la TORS :

- Les tumeurs de stade précoces T1-T2 N0 de l'oropharynx (paroi latérale dont l'amygdale, la base de langue), de l'hypopharynx (paroi postérieure, sinus piriforme membraneux) et de l'étage supra-glottique du larynx (margelle et vestibule) évitant ainsi la mandibulotomie ou la pharyngotomie de la chirurgie externe (8).
- La reconstruction par lambeaux libres assistée par robot en cas de lésion T3-T4 (ex : lambeau antébrachial).

- La chirurgie de rattrapage pour des récurrences limitées au larynx ou en cas de larynx en situation post-radique non fonctionnel (14).

3.1.3.1.2.2 Contre-indications de la TORS :

- Les tumeurs très infiltrantes en profondeur (car la palpation des tissus est impossible avec les instruments).
- Les résections de plus de 50% de la base de la langue ou de la paroi postérieure du pharynx susceptibles de recevoir une radiothérapie postopératoire (risque de complications infectieuses).
- L'endolarynx (la taille des instruments permet difficilement d'y travailler, la chirurgie au laser CO2 est donc plus adaptée dans ces localisations).

3.1.3.1.2.3 Avantages de la TORS :

- La vision en 3D avec grossissement haute résolution (x10) permet l'exploration et l'exérèse de régions confinées ou difficiles d'accès (région rétropharyngée) et au contraire, le repérage des structures nobles afin de les préserver.
- Les bras articulés permettent une plus grande liberté de mouvement, une gestuelle plus précise et plus fine, éliminant le tremblement physiologique et la fatigue. De plus, le recours à un courant de section et de coagulation monopolaire facilite le contrôle de l'exérèse tumorale (en monobloc souvent), de l'hémorragie peropératoire ainsi que la manipulation de la pièce d'exérèse.
- L'ergonomie est meilleure pour le chirurgien qui est assis à la console.
- Les hospitalisations sont plus courtes et les suites opératoires sont simplifiées (moins de trachéostomies, de complications et une reprise précoce de l'alimentation) ce qui améliore la qualité de vie.
- C'est une alternative à la radiothérapie pour les stades précoces (19).
- Cette technique est réalisable pour des lésions localement avancées et en chirurgie de rattrapage lorsqu'il n'existe plus de recours thérapeutique, cependant les résultats fonctionnels seront inférieurs.

3.1.3.1.2.4 Les limites de la TORS :

- Cette technique nécessite une bonne exposition de la lésion. Une endoscopie préopératoire est donc nécessaire afin de contrôler la qualité d'exposition du site opératoire (situation anatomique de la lésion, sa taille, l'ouverture buccale, la présence de dents proéminentes, la morphologie maxillo-mandibulaire, etc).
- Le temps d'installation du robot (30 minutes puis 10 minutes avec l'expérience) et l'encombrement du matériel (écarteur, laryngoscope, instruments).
- L'absence de reconnaissance tactile oblige le chirurgien assistant à palper certaines structures pour permettre leur identification.
- La TORS nécessite une formation spécifique du chirurgien et de l'équipe (commencer par des cas faciles au niveau de l'oropharynx, puis de la margelle puis de l'hypopharynx).
- Le coût d'acquisition du robot (environ 2 million d'euros), de la maintenance annuelle (environ 100 000 euros) et des instruments à usage limité (17,19).

3.1.3.1.3 La chirurgie endoscopique endonasale :

La chirurgie par voie endoscopique des sinus a longtemps été réservée aux tumeurs de petites tailles, mais l'amélioration de l'instrumentation et la neuronavigation (chirurgie assistée par ordinateur) permettent désormais de résecter des tumeurs plus volumineuses. Cependant, cette technique doit être réservée à des équipes expérimentées disposant d'un plateau médico-technique adapté et maîtrisant la chirurgie de la base du crâne par voie classique ainsi que la chirurgie de la voie endonasale en général. De plus, elle nécessite une courbe d'apprentissage progressive, en débutant par des petites tumeurs sans envahissement extra sinusien (17).

3.1.3.1.4 La chirurgie ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle :

La grande lymphophilie des carcinomes épidermoïdes des VADS conduit à traiter de principe les aires ganglionnaires (*Figure 8*), c'est-à-dire même en l'absence d'adénopathies détectables (N0). Pour cela, plusieurs types de curage ganglionnaire

existent selon le statut initial de N (8). Et ce n'est qu'en cas de petite tumeur N0 des lèvres, des sinus ou des cordes vocales qu'une simple surveillance pourra être envisagée.

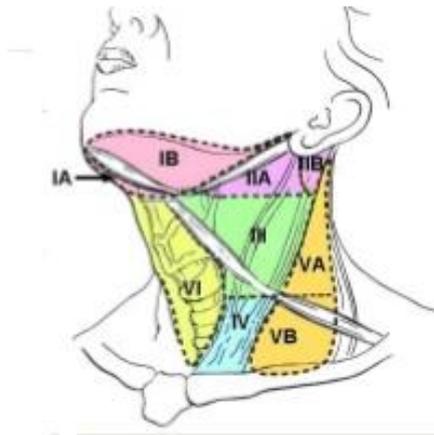


Figure 8 : Classification des groupes ganglionnaires de Robbins et coll. Ia : sous-mental, Ib : sous-mandibulaire, Iia : jugulo-carotidien supérieur, Iib : rétro-spinal, III : jugulo-carotidien moyen, IV : jugulo-carotidien inférieur, V : spinal, VI : cervical antérieur (20).

3.1.3.1.4.1 Les curages ganglionnaires complets (curage des groupes I à V) :

Le curage radical (CR) : en cas de métastases ganglionnaires extensives. Il consiste en l'exérèse de tous les groupes ganglionnaires cervicaux (I à V), de la veine jugulaire interne (VJI), du muscle sterno-cléido-mastoïdien (SCM), et du nerf accessoire (XI).

Le curage radical modifié (CRM) ou fonctionnel (CF) : en cas de métastases ganglionnaires probables ou macroscopiquement évidentes n'infiltrant pas les structures lymphatiques. Il consiste en l'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 seront spécifiées entre parenthèses.

Le curage étendu (CE) : consiste en l'exérèse d'un ou plusieurs groupes ganglionnaires ou d'une structure non ganglionnaire, non concernés par un évidement radical classique (carotide interne, le nerf vague (X), le nerf hypoglosse (XII), les muscles de la nuque, etc). Les structures réservées devront figurer entre parenthèses.

3.1.3.1.4.2 Les curages ganglionnaires sélectifs :

Le curage sélectif (CS) : est réalisé en cas de groupes ganglionnaires à haut risque d'atteinte métastatique précoce. Il consiste à localiser la tumeur primitive et réaliser le drainage lymphatique anatomique préférentiel. C'est un évidement dans lequel un ou plusieurs groupes ganglionnaires cervicaux habituellement réséqués dans un évidement radical sont préservés et les groupes ganglionnaires réséqués devront être spécifiés entre parenthèses.

De bons résultats carcinologiques ont ainsi été rapportés dans les atteintes ganglionnaires traitées par curage sélectif épargnant le groupe V pour les cancers de l'oropharynx ou le groupe I pour les cancers pharyngolaryngés.

Aujourd'hui, la majorité des évidements réalisés sont des curages cervicaux sélectifs ou fonctionnels. Ils seront unilatéraux (du côté de la tumeur) pour les lésions bien latéralisées ou bilatéraux pour celles à proximité ou dépassant la ligne médiane. De plus, pour certaines équipes, l'évidement sélectif est associé à un examen extemporané (en cours d'intervention) du premier relais afin de le compléter par un évidement des seconds relais en cas de positivité (d'où l'importance de l'analyse histologique du premier relai : intérêt principal de la technique du ganglion sentinelle) (10,17).

3.1.3.1.4.3 La technique du ganglion sentinelle :

Cette technique est basée sur le principe selon lequel la tumeur s'étend à un ou quelques ganglions localisés (ganglions sentinelles) avant de s'étendre aux autres groupes cervicaux (il ne peut donc exister d'envahissement d'autres ganglions si ce ganglion sentinelle est sain). Ainsi, elle vise à identifier le(s) ganglion(s) de premier relai de drainage de la tumeur, en injectant préalablement dans celle-ci un radiotraceur, le tilmanocept dont les déplacements sont observés par scintigraphie afin de pratiquer la biopsie. Ce nouveau radiotraceur permet d'augmenter les performances de la procédure de ganglion sentinelle grâce à son épuration plus rapide du site d'injection et à sa rétention augmentée (30 heures) (21). L'analyse anatomopathologique va ensuite déterminer le statut N de la tumeur, permettant un traitement adapté des aires ganglionnaires. Ainsi, si

le ganglion sentinelle est sain, le curage de principe sera évité, en revanche s'il est envahi, un curage fonctionnel complet sera alors réalisé.

Cette technique est principalement indiquée pour les carcinomes de la cavité buccale et de l'oropharynx aux stades précoces (T1-T2 N0), afin de réduire la morbidité de l'acte opératoire en ne concernant qu'une aire cervicale. Cependant, elle reste d'usage plus limitée pour les carcinomes du pharyngolarynx en raison de l'accès plus difficile du traceur à la tumeur (5,17).

3.1.3.2 La chirurgie des tumeurs de stades localement avancés (T3-T4) :

Afin de pallier les déficits fonctionnels et esthétiques liés aux pertes de substances des cancers des VADS, la chirurgie reconstructrice s'est développée. Elle peut consister en une fermeture par suture ou par cicatrisation dirigée pour les petites lésions, ou en une réparation par lambeau local ou locorégional pour la couverture de petites pertes de substance de la cavité orale et de l'oropharynx (de type *Facial Artery Musculo Mucosal flap* (FAMM), lambeau graisseux de boule de Bichat, lambeau de buccinateur, etc). Les séquelles cicatricielles et fonctionnelles de ces deux techniques de chirurgie réparatrice sont en général très modérées.

Pour les tumeurs plus étendues, c'est l'amélioration des techniques de reconstruction avec l'apport des lambeaux musculo-cutanés pédiculés (lambeau de plathysma pour les pertes de substances latérales du plancher ou de la gencive, lambeau infra-hyoïdien pour le plancher) pour les pertes de substances moyennes et surtout des **lambeaux libres micro-anastomosés** sur les vaisseaux du cou pour les pertes de substances étendues ou complexes (pharyngolaryngées ou de la mandibule) qui ont permis d'augmenter le nombre de patients éligibles à une chirurgie de stade avancé. Ces lambeaux libres ont comme caractéristique d'apporter des quantités variables d'os, de muscle ou de peau vascularisée améliorant le contrôle local et favorisant considérablement la préservation fonctionnelle. Il peut s'agir de lambeaux libres fascio-cutanés ou musculo-cutanés en cas de perte de substance muqueuse (lambeau antébrachial aussi appelé lambeau "chinois", lambeau antérolatéral de cuisse, lambeau de jéjunum, lambeau thoracique latéral), qui sont revascularisés, plus résistants à l'infection et ne se résorbent pas, ou de lambeaux

libres ostéo-fascio-cutanés, de fibula principalement dont la composition est proche de celle de la mandibule, de scapula (en seconde intention en raison de la fragilité de l'os) ou de crête iliaque en cas de perte de substance mandibulaire (tumeur T4 envahissant la mandibule). Les mauvais résultats fonctionnels obtenus avec les plaques de reconstruction mandibulaire en font, quant à elle, une solution de dernier recours. Actuellement, la pratique de ces interventions, réalisées de plus en plus souvent, par des équipes entraînées permet des suites relativement simples, diminuant les durées d'hospitalisation (3).

Dans le cas de la chirurgie radicale pharyngolaryngée, en parallèle des améliorations de la reconstruction pharyngée, les progrès ont également concerné la réhabilitation vocale. Ainsi, initialement réservée à des patients sélectionnés, la pose d'un implant phonatoire en cas de pharyngolaryngectomie totale est désormais quasi-systématique et sera accompagnée d'un encadrement péri-opératoire en termes de matériel (cassettes d'humidification, adhésifs, etc) et de rééducation orthophonique afin d'obtenir une autonomie satisfaisante du patient (*cf La place de la prothèse phonatoire p. 80*).

3.1.3.3 La chirurgie en situation de rattrapage :

L'amélioration des techniques (chirurgie mini-invasive, reconstruction chirurgicale), le développement de systèmes améliorant la performance chirurgicale (navigation, robotique, procédure sentinelle, détection nerveuse, etc) et la réduction des complications postopératoires ont rendu cette chirurgie faisable avec un gain en termes de contrôle local et de survie sans récurrence. Ainsi, la survie globale après chirurgie en cas d'échec de radiochimiothérapie pour les cancers non laryngés peut atteindre 40% à 5 ans sous réserve d'une sélection des patients (8,22).

3.2 LA RADIOTHÉRAPIE :

3.2.1 Le principe :

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants (photons X et électrons dans la majorité des cas) afin de détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant au maximum les tissus sains. C'est une thérapeutique indolore et relativement bien tolérée, y compris chez le patient âgé. Dans la majorité des cas, les patients reçoivent une dose de 1,8 à 2 grays par jour (fractionnement conventionnel) à raison de 5 jours par semaine et ce pendant 5 à 7 semaines afin de délivrer une dose totale de 45 à 70 grays (Gy). Elle peut être utilisée de façon exclusive (curative) dans le traitement des tumeurs limitées ou en association avec une chirurgie ou un traitement médicamenteux (chimiothérapie ou thérapie ciblée) dans le traitement des tumeurs avancées, car même les modalités d'irradiation les plus efficaces ne permettent qu'un taux de contrôle local de 50 à 70% (9). Enfin, elle peut également être indiquée dans les cas de rechute ou en situation palliative afin d'améliorer la qualité de vie, tout en contrôlant les symptômes.

Dans le cadre du traitement des cancers des VADS, lorsque la radiothérapie post-opératoire est réalisée, 4 à 6 semaines après la chirurgie, elle délivre une dose de 50-55 Gy avec un surdosage de 10-15 Gy s'il existe un **risque élevé de récurrence** (facteurs histopronostiques défavorables). Les facteurs de risques nécessitant l'irradiation du site tumoral sont : les marges de résections positives ou incertaines (<5 cm), les tumeurs de stades avancés, la présence d'embolies vasculaires, lymphatiques ou une infiltration péri-nerveuse. Ceux nécessitant l'irradiation des aires ganglionnaires sont : l'atteinte ganglionnaire (N+) surtout en cas de rupture capsulaire (RC+) et d'adénopathies multiples (N \geq 2) ou > 3 cm (50-55 Gy en cas de N0/N-/N+ RC- et un complément de dose de 10-15 Gy en cas de N+ RC+) (23).

De plus, la présence de l'un ou de plusieurs de ces facteurs doit faire discuter l'indication d'une chimiothérapie concomitante à base de platine chez les patients en bon état général, de moins de 65 ans (car après 65 ans, il n'y a plus de bénéfice de la radiochimiothérapie par rapport à une radiothérapie exclusive).

3.2.2 Pré-requis à la radiothérapie des VADS :

Avant toute irradiation cervico-faciale une consultation de radiothérapie est nécessaire afin de vérifier que le patient soit apte à recevoir une radiothérapie (état général,

comorbidités), l'informer sur les modalités du traitement, ses effets secondaires et vérifier la réalisation d'un scanner de simulation en position de traitement afin de délimiter de manière précise les volumes cibles à traiter et les organes sains à éviter. Ce scanner de simulation va permettre à l'oncologue radiothérapeute de délivrer une prescription datée et signée déterminant les doses à atteindre dans les volumes cibles et les doses à ne pas dépasser dans les organes sains (dosimétrie). De plus, une remise en état dentaire est également indispensable ainsi que la confection de gouttières plombées en résine, moulées sur empreintes dentaires du patient et comportant une feuille de 2 mm de plomb afin de protéger les dents et la mandibule durant l'irradiation (réduction de la dose transmise à la mandibule d'environ 50%). De même, la confection de gouttières porte-gel fluoré permettra de réaliser ultérieurement une prophylaxie fluorée afin de réduire les risques de complications dentaires liées au traitement. Ces gouttières seront à appliquer chaque soir 5 minutes, après le brossage des dents et cela à vie. Enfin, une prise en charge nutritionnelle précoce permettant de limiter la perte de poids et le risque d'interruption du traitement pour toxicité, ainsi que la prescription d'antibiotiques, d'antalgiques et des bains de bouche seront être nécessaires afin de soulager le patient et conserver une hygiène bucco-dentaire optimale (8).

3.2.3 La radiothérapie externe :

3.2.3.1 La radiothérapie externe conformationnelle en trois dimensions (3D) :

Le XX^e siècle a vu le développement de la radiothérapie dite conformationnelle 3D grâce à l'apport de l'imagerie médicale, de l'informatique et des équipements. C'est la technique de radiothérapie externe la plus utilisée. Elle est réalisée à l'aide d'un accélérateur linéaire, source de rayonnements, qui peut tourner sur 360° autour d'un patient allongé sur une table de traitement, afin de donner au faisceau de rayons X l'orientation adéquate et faire correspondre le plus précisément possible la forme du faisceau d'irradiation au volume de la tumeur, tout en limitant l'exposition des tissus et organes sains. Elle utilise pour cela des images 3D de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par scanner de repérage ainsi que des logiciels qui vont simuler en 3D la forme

des faisceaux d'irradiation et la distribution des doses qui sera délivrée de façon homogène.

3.2.3.2 Les nouvelles techniques de radiothérapie externe :

Dans l'optique d'améliorer encore davantage les techniques de radiothérapie, ces dernières années de nouvelles stratégies de radiothérapie ont été évaluées pour le traitement des cancers des VADS. La recherche s'est notamment portée sur l'optimisation des techniques de délivrance des rayonnements, en améliorant la précision et/ou le contrôle de l'irradiation (ex : Radiothérapie Conformationnelle à Modulation d'Intensité (RCMI), arthrothérapie dynamique, tomothérapie, Cyberknife®), ainsi que sur la modulation du "facteur temps" par modification du fractionnement et/ou de l'étalement de la radiothérapie (durée totale d'irradiation).

Ainsi, la radiothérapie accélérée (normo- ou hypofractionnée), consistant à augmenter la dose délivrée par jour (plus de 2,4 Gy) tout en gardant une dose totale élevée, permet de diminuer l'étalement du traitement dans le but de minimiser la repopulation des cellules tumorales entre deux radiothérapies et d'améliorer le contrôle locorégional.

La radiothérapie hyperfractionnée quant à elle (souvent bi-fractionnée, à la dose réduite de 1,1 à 1,2 Gy), en diminuant la dose par fraction et en traitant deux fois par jour permet d'augmenter la dose totale délivrée à la tumeur, tout en réduisant le risque de toxicité tardive au niveau des tissus sains. Cette augmentation de la dose totale est donc attractive, car c'est la seule modification du facteur "temps" qui permette un avantage en survie et en contrôle local.

Ainsi, ces nouvelles techniques de radiothérapie vont permettre d'augmenter (focaliser) la dose d'irradiation à la tumeur dans les trois dimensions de l'espace, tout en délivrant la dose la plus faible possible aux tissus sains et aux organes à risque, grâce à une meilleure adaptation au volume tumoral, afin d'améliorer le contrôle locorégional, la survie et limiter les complications ou sources d'altération de la qualité de vie (24).

3.2.3.2.1 La RCMI statique (IMRT Intensity-Modulated Radiation therapy) :

3.2.3.2.1.1 Le principe :

La RCMI résulte du développement de la radiothérapie conformationnelle 3D et repose sur les techniques d'imagerie médicale et d'informatique les plus modernes, des accélérateurs linéaires avec collimateurs multi-lames et des logiciels de dosimétrie inverse performants (25). Ainsi, après définition des volumes cibles et des organes à risque permettant la prescription des doses à atteindre dans les volumes cibles et des doses à ne pas dépasser dans les organes sains, cette technique va utiliser un logiciel de planification inverse afin de déduire de cette distribution de dose, la forme des champs d'irradiation et le profil d'intensité de chaque faisceau (9,23). La RCMI utilise donc de multiples faisceaux d'irradiation fixes, qui ne sont plus homogènes en doses comme dans la radiothérapie conformationnelle 3D, mais hétérogènes, délivrant des doses variables dans différentes zones de la tumeur tout en réduisant l'irradiation des tissus sains avoisinants (variation permanente de la forme et de la fluence des faisceaux d'irradiation afin de s'adapter au mieux aux volumes tumoraux complexes).

3.2.3.2.1.2 Les intérêts de la RCMI dans les cancers des VADS :

➤ Une irradiation très conformationnelle :

Où les courbes d'isodoses (courbes qui relient les points de l'espace recevant une même dose) moulent la forme géométrique des volumes cibles, pour se conformer aux concavités, tout en évitant au mieux les organes à risque (glandes salivaires, les structures oculaires, auditives, l'articulation temporo-mandibulaire) et en réduisant la dose reçue aux tissus sains afin de mieux les préserver. Ainsi, la RCMI permet de diminuer les risques de toxicités tardives comme la xérostomie (sécheresse buccale) en épargnant les glandes salivaires, la dysphagie en épargnant le larynx et les muscles constricteurs du pharynx par l'utilisation de doses inférieures à 50-60 Gy, la fibrose cutanée, le trismus, la nécrose des lobes temporaux, les pertes d'audition ainsi que les complications oculaires.

➤ Irradier les volumes en ayant recours à des modifications de fractionnement :

En effet, en délivrant une dose variable à différentes parties du volume cible, la RCMI peut créer des gradients de dose très importants, permettant un complément de dose simultané pendant le traitement (aussi appelé *boost intégré*). Il existe 2 types de boost :

-Le SIB (*Simultaneous Integrated Boost*) : où la dose standard de 1,8-2 Gy par fraction est délivrée à la tumeur alors que le volume cible à bas risque reçoit une dose par fraction inférieure (1,6-1,8 Gy), permet de réduire la morbidité des tissus sains.

-Le SMART (*Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy*) : où le volume cible tumoral reçoit 2,2 à 2,4 Gy par fraction et le volume cible à bas risque une dose par fraction standard (1,8-2 Gy), afin d'augmenter la réponse tumorale et d'accélérer le traitement.

Et d'après les études réalisées, il convient le plus souvent de proposer une RCMI avec SIB ou SMART modérément accélérée sans chimiothérapie associée pour les cancers de stades I et II et une RCMI avec SIB faiblement accéléré avec une chimiothérapie d'induction et/ou concomitante pour ceux de stades III et IV (24).

Depuis 2003, la RCMI est validée par l'HAS (Haute Autorité de Santé) comme le traitement standard des cancers des VADS à visée curative, permettant une réduction des effets secondaires par rapport à la radiothérapie conformationnelle 3D et un bénéfice en termes de contrôle et de survie en cas de tumeur nécessitant des volumes d'irradiation complexes. Cependant, sa mise en œuvre au quotidien est difficile car c'est une technique coûteuse (renouvellement des accélérateurs, logiciels de calcul de traitement adaptés, formation), chronophage, demandant des moyens humains importants, une expertise et une pratique régulière (délinéation, dosimétrie, contrôle de la dose et du repositionnement) et utilisant un grand nombre d'unités moniteurs dont le risque potentiel est le développement de seconds cancers radio-induits (1,26,27). Aujourd'hui, l'utilisation d'outils d'imagerie performants (radiothérapie guidée par l'image : IGRT) équipant les accélérateurs les plus récents, soit moins de 40% des accélérateurs, permet d'améliorer encore plus la précision du traitement et représente un complément indispensable de la RCMI. Cependant, cela implique un allongement de la durée des séances, donc un besoin accru en accélérateurs et en personnels d'environ 20% (24,28,29).

L'IGRT utilise des dispositifs d'imagerie spécifiques installés sur des accélérateurs récents, qui vont fournir des radiographies (planes ou en coupes) d'excellente qualité afin de vérifier le positionnement du patient et l'emplacement de la tumeur ciblée en vue d'une meilleure conformation de la dose aux volumes.

3.2.3.2.2 La RCMi dynamique (arcthérapie et tomothérapie) :

3.2.3.2.2.1 L'arcthérapie dynamique :

L'arcthérapie dynamique est une évolution de la RCMi classique, couplée à un dispositif d'imagerie. Elle permet de délivrer une RCMi en rotation avec modulation de la dose par modulation de la vitesse de rotation du bras de l'accélérateur autour du patient, variation du débit de dose et mouvement continu des lames de l'accélérateur. On parle de radiothérapie modulée rotationnelle et volumétrique (différent de la RCMi classique qui utilise des faisceaux fixes). différents appareils sont disponibles : *RapidArc®* de Varian Medical System (*Figure 9*) et *VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)* d'Elekta (24,30).



Figure 9 : Equipement d'Arcthérapie RapidArc® de Variant Médical System (31).

Cette technique associée aux procédés d'irradiation guidée par l'image, permet un mode de délivrance optimisé par rapport à la RCMi classique, avec notamment un temps d'irradiation plus court (de 1,5 à 3 minutes contre près de 10 minutes en RCMi classique) et une haute précision avec un nombre d'unités moniteurs diminué de plus de la moitié,

permettant de diminuer la dose transmise au travers du collimateur en dehors du champ, donc une réduction potentielle de la dose hors champ (*Figure 10*) (27).

Ainsi, l'arthérapie est indiquée pour la préservation salivaire avec potentiellement une distribution de dose plus homogène, moins de zones à forte dose et une meilleure conformation sur les glandes salivaires (31).

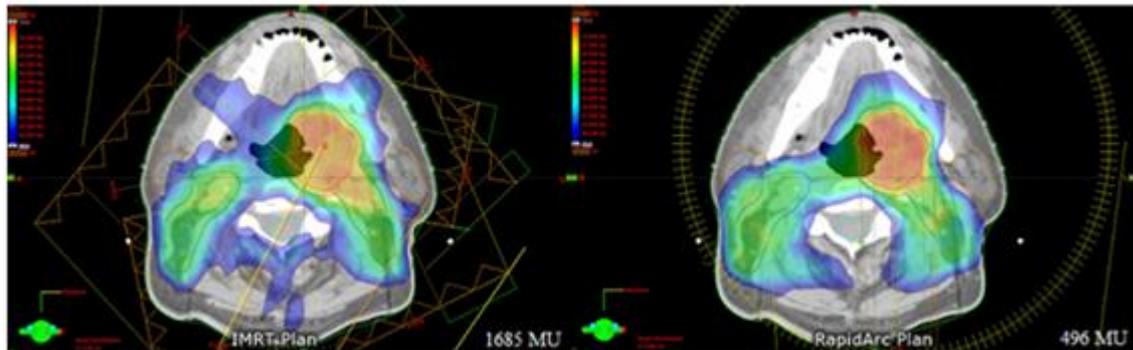


Figure 10 : Comparaison entre une irradiation des VADS par RCMI conventionnelle (RCMI selon 7 faisceaux fixes) et par arthérapie (RapidArc® : RCMI selon un arc). MU : Unités Moniteurs (32).

3.2.3.2.2 La tomothérapie hélicoïdale :

La tomothérapie hélicoïdale est une autre optimisation de la RCMI. Elle va coupler, à partir d'un accélérateur linéaire de particules miniaturisé qui tourne en spirale autour du patient, une imagerie quotidienne embarquée en coupe (IGRT type scanner) et une RCMI, pendant que la table de radiologie se déplace longitudinalement (*Figure 11*). Elle permet ainsi, une irradiation sur 40 cm de largeur par 1 à 5 cm d'épaisseur.



Figure 11 : Appareil de tomothérapie (33).

Cependant, en raison de son développement clinique récent en ORL, peu de résultats sont décrits dans la littérature. Elle semble toutefois améliorer la couverture des volumes cibles, l'homogénéité de la distribution de dose et la protection des tissus sains, notamment les parotides, par rapport à la RCMI classique. Les résultats en termes de toxicité tardive (principalement la xérostomie), la placent comme l'une des stratégies les plus efficaces pour protéger les parotides tout en conservant une couverture optimale des volumes traités (31). Cependant, il apparaît un surcoût de la tomothérapie par rapport à l'arthérapie volumétrique modulée (23,24).

Ces deux techniques (arthérapie dynamique volumétrique et tomothérapie), permettent une amélioration de la distribution de dose dans la tumeur et la réduction de dose aux organes à risque, par rapport à la RCMI. Cependant, au vu des publications disponibles, il n'est pas encore possible de définir quelle est la meilleure technique.

3.2.3.2.3 La radiothérapie stéréotaxique des VADS :

La radiothérapie stéréotaxique est une technique de radiothérapie externe en 3D de très haute précision, fondée sur l'utilisation de microfaisceaux convergents au centre de la cible (23). Elle permet de délivrer des doses élevées (jusque 6 à 20 Gy par fraction) dans un volume réduit, bien circonscrit sur l'imagerie et cela en un faible nombre de séances (1 à 6 séances de 10 à 45 minutes, sur 7 à 10 jours) (28). Elle est réalisée avec des appareils dédiés tels *Gamma Knife*®, *Cyberknife*® ou *NovalisTM* associés à des systèmes de repositionnement performants (IGRT, masque de contention spécifique pour les localisations de la tête et du cou) et sera alors volontiers hypofractionnée (5 à 8 Gy/fraction sur une à deux semaines) ou sur des équipements polyvalents permettant de réaliser une modalité de RCMI, d'arthérapie ou de tomothérapie et dans ce cas elle sera réalisée en fractionnement classique (1,8 à 2 Gy/fraction).

Ex : Le Cyberknife® : c'est un accélérateur linéaire fixé sur un bras robotisé permettant d'orienter un faisceau de photons d'énergie intermédiaire (6MV) dans toutes les directions possibles afin de suivre la cible en temps réel (Figure 12).



Figure 12 : Equipement de Cyberknife®. 1. Tube à rayon X pour radios de vérification du repositionnement en cours de traitement, 2. Accélérateur miniaturisé, 3. Robot, 4. Table robotisée, 5. Détecteurs couplés aux tubes à rayons X (34).

Concernant les cancers des VADS, la radiothérapie stéréotaxique semble surtout apporter un bénéfice en cas de ré-irradiation de récives locorégionales en territoire irradié. Elle peut être réalisée seule (ré-irradiation exclusive) selon un schéma hypofractionné ou en fractionnement classique, mais peut également être associée à une chimiothérapie concomitante, le schéma actuel étant celui de Vokes (radiothérapie de 50-60 Gy en *split course* avec chimiothérapie de 5FU-hydroxyurée) augmentant la survie sans progression mais au prix d'une toxicité sévère à deux ans (de 10 à 39% chez les survivants).

Cependant, actuellement le traitement en split course (irradiation peu agressive permettant au patient de récupérer entre 2 séries) tend à être supplanté par des schémas normofractionnés ou bifractionnés de radiothérapie conformationnelle sans interruption volontaire de traitement, avec cisplatine ou cétuximab (cf études GORTEC 2008-01 et JanORL2 p.97) (35).

De plus, en association avec une RCMI, la radiothérapie stéréotaxique permet un complément de dose focalisé (boost) délivré en condition stéréotaxique afin de réaliser une escalade de dose sur un volume sélectionné réduit (reliquat) en fin d'irradiation (notamment dans les tumeurs oropharyngées et nasopharyngées). En effet, pour les tumeurs du nasopharynx, le boost en stéréotaxie semble mieux couvrir le volume cible et épargne mieux les organes à risque que la curiethérapie ou la RCMI. Certains auteurs proposent donc de délivrer après la dose de 60-70 Gy de RCMI, un boost jusqu'à 77-81

Gy dans les reliquats par curiethérapie pour les petites tumeurs (T1-T2) ou par irradiation stéréotaxique pour les plus volumineuses (T3-T4) (23,35).

Associant les avantages de la précision et du faible étalement, l'irradiation stéréotaxique permet d'effectuer un traitement chez des patients à l'espérance de vie limitée et offre un bon rapport contrôle local/morbidité. Cependant, les traitements par radiothérapie stéréotaxique exclusive, notamment pour les cancers des VADS localement évolués sont peu applicables dus à la nécessité de traiter des cibles de volumes importants.

3.2.4 La curiethérapie :

3.2.4.1 Le principe :

La curiethérapie consiste à délivrer une dose de radiation par la mise en place d'isotopes radioactifs (sources radioactives) au contact ou à l'intérieur de volumes cibles localisés à traiter. Cette technique demeure l'irradiation la plus conformationnelle, permettant la meilleure corrélation dose-volume avec une épargne optimale des organes à risque. Elle peut être réalisée seule, associée à une radiothérapie externe ou à une chirurgie (36).

3.2.4.2 Indications de la curiethérapie dans les cancers des VADS :

- Les tumeurs localisées, T1-T2 et T3 superficielles, <5 cm, accessibles et sans envahissement ganglionnaire de la cavité buccale (plancher buccal, langue mobile, joue, lèvre inférieure), de l'oropharynx (voile, amygdales, base de langue) et des résidus superficiels en fin d'irradiation pour les tumeurs du cavum.
- Les situations postopératoires à risque : tranches de section chirurgicales atteintes ou proches d'une tumeur localisée de langue ou du plancher buccal (après une radiothérapie première en cas d'atteinte ganglionnaire).
- Les récurrences en territoire irradiés où la chirurgie est contre-indiquée, susceptible de créer des altérations cosmétiques et fonctionnelles ou effectuée mais avec des risques de résidus ou de récurrence.

Pour les tumeurs en place son indication est discutée dès la prise en charge initiale en balance avec les autres alternatives thérapeutiques (radiothérapie et chirurgie). Le choix est fonction de la localisation, des caractéristiques de la lésion, de l'état général du patient (âge, comorbidités), de l'expertise des équipes, de la disponibilité des techniques dans les institutions, des effets secondaires, des séquelles attendues (retentissement esthétique, fonctionnel), et des antécédents d'irradiation (36,37).

3.2.4.3 Les contre-indications de la curiethérapie :

- Les lésions supérieures à 5 cm proches de la gencive ou du trigone rétro-molaire (la proximité avec la mandibule entraînant un risque d'ostéo-nécrose).
- L'atteinte de la commissure intermaxillaire ou du palais dur.
- L'extension tumorale à la mandibule, au cavum, à la paroi postérieure du pharynx, à l'hypopharynx, au larynx, ou encore l'extension cartilagineuse ou osseuse sous-jacente (le contrôle locorégional serait moins bon et il y aurait un risque accru de radionécrose) (13,37).

3.2.4.4 La curiethérapie de « débit pulsé » et de « haut débit » de dose :

En France, l'arrêt de la commercialisation des fils d'iridium 192, début 2014, ainsi que l'amélioration de l'imagerie et des systèmes de calcul de dose associés aux projecteurs de source pilotés par ordinateur, ont permis le développement de la curiethérapie de débit pulsé qui est aujourd'hui la technique privilégiée au dépend de la curiethérapie interstitielle de bas débit de dose.

Le recours à un projecteur de source permettant de déplacer la source miniaturisée d'iridium (préalablement implantée dans la tumeur) lors de la curiethérapie permet la prescription du débit de dose, l'optimisation de la distribution de dose (en faisant varier les durées d'arrêt de la source entre chaque position) et la radioprotection du personnel (en rangeant la source à la demande) (23). De plus, selon l'activité des sources utilisées, plusieurs types de traitement seront réalisables :

- La curiethérapie de débit pulsé : où plusieurs « pulses » de traitement sont délivrées par jour après déplacement de la source radioactive dans les cathéters mis en place dans la tumeur. Cette technique permet de moduler la dose délivrée pour mieux protéger les organes sains. C'est la technique à privilégier car c'est celle qui reproduit au mieux les effets biologiques du bas débit continu des fils d'iridium. L'idéal est un traitement sur 24 heures avec une pulse par heure et un débit qui varie de 0,3 à 0,7 Gy/h.

- La curiethérapie de haut débit : où des doses de 3 à 4 Gy sont recommandées par séances avec une pause de 6 heures entre deux séances. Une dose totale de 36 à 45 Gy est ainsi délivrée (protocole bi fractionné sur 5 jours). Cette technique ne nécessite pas d'hospitalisation prolongée en secteur protégé contrairement à celle de débit pulsé, mais induit de nombreux déplacements pour le patient du au fractionnement des doses (peu de résultats sont disponibles avec cette technique pour la sphère ORL) (38).

3.2.5 Les effets secondaires de la radiothérapie :

La radiothérapie peut être à l'origine d'effets secondaires concernant tous les tissus présents dans le champ d'irradiation, mais également de cancers radio-induits lorsque les rayonnements atteignent des tissus sains. Il est donc important de délimiter précisément la tumeur et de doser les faisceaux ionisants. Il peut s'agir principalement :

- **Des mucites** : effet secondaire quasi systématique de la radiothérapie des cancers des VADS, correspondant à une inflammation de la muqueuse parsemée de petites taches blanches ressemblant à des aphtes. Ces mucites apparaissent souvent 2 semaines après le début de l'irradiation et régressent spontanément un mois après l'arrêt du traitement. Elles peuvent être à l'origine de difficultés d'élocution, de douleur à la déglutition, de troubles alimentaires voire même de pauses dans le traitement entraînant un risque d'altération du contrôle locorégional.

- **Des dysgueusies (ou altération du goût)** : perte ou modification du goût avec une normalisation qui se fait 1 à 4 mois après l'arrêt de la radiothérapie.

- **Une sécheresse buccale (ou xérostomie)** : complication à long terme la plus fréquente et sérieuse de la radiothérapie des cancers des VADS, résultant de l'irradiation des glandes salivaires. Elle apparaît environ 3 semaines après le début du traitement et altère grandement la qualité de vie du patient (l'alimentation, la déglutition, l'élocution, le goût,

augmente le risque de surinfection locale et les problèmes dentaires). Jusqu'à 30 Gy ces symptômes peuvent être réversibles, au-delà, ils sont irréversibles.

- **Des effets secondaires cutanés et sous cutanés :** pouvant aller du simple érythème cutané à la nécrose tissulaire, ils sont souvent liés à l'âge, au statut nutritionnel, aux comorbidités et aux co-médications. À long terme, nous retrouvons surtout des séquelles esthétiques à type d'hyperpigmentation, alopecie (ou chute des cheveux), troubles des phanères, fibrose cervicale, trismus.

- **Des atteintes dentaires et osseuses :** qui sont la conséquence de la xérostomie et/ou de l'absence de port des gouttières plombées pendant le traitement et/ou des gouttières de fluoruration (caries post-radiques, ostéo-radio-nécrose mandibulaire).

Tous ces effets secondaires nécessiteront une prise en charge par soins de support (aide nutritionnelle, prise en charge de la douleur, substituts salivaires, etc) afin de soulager le patient. Cependant, l'utilisation des nouvelles techniques de radiothérapie, plus conformationnelles (RCMI), permet de réduire la fréquence de survenue de ces effets secondaires, notamment la xérostomie (9).

3.3 LA CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE :

3.3.1 Le principe :

La chimiothérapie est une thérapeutique consistant en l'administration de médicaments ou drogues qui vont ralentir ou stopper la multiplication anarchique des cellules cancéreuses. Son action n'étant pas spécifique, elle touche aussi bien les cellules néoplasiques (ou cellules cancéreuses) que les cellules saines entraînant de nombreux effets secondaires qu'il est important de spécifier au patient avant tout traitement.

3.3.2 Les différents types de chimiothérapie :

Selon son indication et sa chronologie dans la stratégie thérapeutique, on distingue quatre types de chimiothérapie.

-La chimiothérapie exclusive, curative : est utilisée sans radiothérapie postérieure en cas de réponse complète (clinique, radiologique et endoscopique), d'où l'importance de la sélection des patients selon l'âge, l'état général et la tolérance à la chimiothérapie. Cela permet de conserver une deuxième arme thérapeutique en cas de second cancer (39).

-La chimiothérapie adjuvante (ou postopératoire) : est réalisée après le traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie dans les cancers de pronostic péjoratif afin d'optimiser son efficacité. Elle vise à traiter une maladie résiduelle qui pourrait exister sous forme de micro-métastases afin de limiter les récurrences et les métastases (40).

-La chimiothérapie néo-adjuvante (ou chimiothérapie d'induction) : vise à traiter en première intention les maladies à fort potentiel évolutif, ayant un risque accru de métastases. Son rôle est de réduire une tumeur localement avancée afin d'envisager les traitements locorégionaux curatifs les moins mutilants possibles. Ainsi, selon la réponse à cette chimiothérapie première, une chirurgie définitive, une radiothérapie ou une radiochimiothérapie concomitante seront réalisées (la bonne réponse à la chimiothérapie a en effet, une valeur pronostique sur la radiosensibilité de la tumeur : meilleure oxygénation tissulaire donc radiothérapie plus efficace) (39,40).

-La chimiothérapie palliative : quant à elle, vise à faire régresser ou tout au moins ralentir la progression tumorale des formes avancées non opérables et non irradiables, récurrentes ou métastatiques inaccessibles aux traitements locorégionaux. Le but étant d'améliorer les symptômes et la survie tout en préservant la qualité de vie du patient.

3.3.3 Les drogues de chimiothérapie :

3.3.3.1 Les cytotoxiques classiques :

- Le Méthotrexate (1964) :

Cet anti-métabolite, antagoniste de l'acide folique agit en bloquant la synthèse de l'ADN. Autrefois considéré comme le traitement de référence, il est aujourd'hui indiqué en monothérapie (40 mg/m²/semaine) en cas de carcinome épidermoïde des VADS récidivant ou métastatique en seconde ligne de traitement ou en cas de contre-indication

à une chimiothérapie de première ligne métastatique. Il est responsable d'une toxicité cutanée, digestive et hématologique mais qui reste modérée.

- Le 5-fluoro-uracile (5FU) :

Le 5FU est un anti-métabolite analogue des bases pyrimidiques, actif après phosphorylation intracellulaire. En monothérapie, il est administré à une dose de 1000 mg/m²/j pendant 4 jours tous les 21 jours. Il est responsable d'une toxicité cutanéomuqueuse et hématologique.

- Les sels de platine (cisplatine et carboplatine) (1980) :

Ces agents alkylants provenant du platine vont orienter les cellules endommagées vers l'apoptose. Ils présentent une activité clinique semblable au méthotrexate et au 5FU lorsqu'ils sont utilisés seuls (100 mg/m² toutes les 3 semaines). Le cisplatine est responsable d'une toxicité digestive, cutanée, neurologique, auditive et rénale, d'où la nécessité d'une bonne hydratation (au moins 12 heures avant et poursuivie jusque 24 heures après : on parle d'hyperhydratation) et il est contre-indiqué en cas de clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/min. Le carboplatine en revanche n'est pas néphrotoxique, mais son utilisation semble moindre dans les cancers des VADS (39).

3.3.3.2 Les cytotoxiques modernes : taxanes et autres drogues (2000) :

Les taxanes (paclitaxel, docétaxel) sont des molécules de nouvelle génération. Ces alcaloïdes de l'if vont agir sur le fuseau mitotique en inhibant la dépolymérisation des microtubules de tubuline. Ce sont des poisons du fuseau qui agissent principalement sur la phase S (phase de synthèse) du cycle cellulaire. Ils permettent une amélioration du taux de réponse tumorale avec une tolérance qui reste inchangée.

- Le Paclitaxel (Taxol®) :

Le paclitaxel ne représente pas le traitement standard de première intention mais il peut être utilisé, hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dans les situations métastatiques ou de récives en seconde intention, en monothérapie (80 mg/m² à j1, j8, j15) ou en association sous couvert d'une corticothérapie avant l'injection.

- Le Docétaxel (Taxotère®) :

Le docétaxel (75 mg/m² à j1) est actuellement la molécule de choix associée au cisplatine et au cétuximab (anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'épidermal growth factor (EGFR) cf p.60) dans la prise en charge des carcinomes localement avancés métastatiques. Son administration nécessite une couverture par corticothérapie orale à commencer la veille et à poursuivre 3 jours après l'injection afin de diminuer l'hypersensibilité et la rétention hydrique.

- La Vinorelbine (Navelbine®) :

La vinorelbine est un alcaloïde de la pervenche qui inhibe la polymérisation de la tubuline en microtubules, empêchant la division cellulaire (poison du fuseau). Utilisée en monothérapie, son action est modeste. En revanche, elle peut être associée au cisplatine ou au docétaxel, en vue d'un meilleur taux de réponse.

3.3.4 Les protocoles de chimiothérapies :

Les protocoles de chimiothérapies vont associer plusieurs cytotoxiques afin d'augmenter la chimio-sensibilité (41).

- L'association cisplatine-5FU (ou protocole PF) :

Cette association (respectivement 100 mg/m² à j1 et 1000 mg/m²/j pendant 4 jours tous les 21 jours) permet une véritable synergie thérapeutique. Elle est aujourd'hui, considérée comme le traitement standard chez les patients aptes à recevoir une chimiothérapie plus agressive et peut être utilisée en traitement palliatif dans les récurrences des tumeurs des VADS (avec un taux de réponse de 30%, sans amélioration de la survie mais permettant d'améliorer la qualité de vie).

Utilisée en chimiothérapie d'induction, elle a permis de limiter le recours à des chirurgies mutilantes (régression tumorale parfois majeure, diminution de la probabilité de survenue de métastases à distance) et développé le concept de préservation d'organe. Cependant, cette stratégie n'a pas montré d'impact en termes de contrôle locorégional ou de survie à long terme. Et ce n'est qu'avec l'introduction des taxanes (docétaxel) que son intérêt a pu être rediscuté.

L'association carboplatine-5FU : Cette association (respectivement 300 mg/m² à j1 et 1000 mg/m²/j pendant 4 jours tous les 21 jours) est plutôt utilisée en cas d'insuffisance rénale, mais le taux de réponse est moindre qu'avec le cisplatine.

- L'association docétaxel-cisplatine-5FU (ou protocole TPF) :

L'apport du docétaxel à l'association classique cisplatine-5FU a permis d'augmenter le contrôle locorégional (donc le nombre de patients bons répondeurs permettant de les inclure dans des protocoles de préservation d'organe) et diminuer le taux de métastases à distance. Un bénéfice en termes de survie sans récurrence et de survie globale par rapport à l'association classique PF, a même été démontré (taux de survie augmentant de 35% à 42,4% donc un bénéfice de 7,4% à 5 ans) et cela sans augmenter la toxicité, sous couvert d'une antibioprophylaxie par ciprofloxacine (12,40). C'est pourquoi, ce protocole TPF comprenant 3 cures de docétaxel-cisplatine-5FU (respectivement 75 mg/m² à j1, 75 mg/m² à j1 et 750 à 1000 mg/m² de j1 à j5 toutes les 3 semaines) est aujourd'hui validée comme chimiothérapie d'induction dans le cadre des protocoles de préservation d'organe pour les tumeurs localement avancées, résecables du larynx et de l'hypopharynx. Il sera suivi en cas de bonne réponse (>50% sur la tumeur, avec conservation de la mobilité du larynx) par une radiothérapie afin d'éviter la (pharyngo)laryngectomie totale. Ce nouveau standard, plus conservateur permet ainsi d'augmenter la survie tout en préservant la qualité de vie.

Actuellement, en dehors des protocoles de préservation laryngée, l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction (TPF) avant radiochimiothérapie n'est pas démontré (42). En effet, le potentiel toxique de la chimiothérapie d'induction pourrait, par un affaiblissement trop important des patients, empêcher de délivrer correctement la radiochimiothérapie concomitante standard. De même, sa place dans les cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx et dans les autres localisations reste à valider dans des essais thérapeutiques (8).

- L'association cisplatine-5FU-cétuximab (ou protocole EXTREME) :

Cette association (respectivement 100 mg/m² à j1, 1000 mg/m² de j1 à j4 et une dose de charge de 400 mg/m² à j1 puis 250 mg/m² hebdomadaire, à raison de 6 cures maximum avec 3 semaines entre 2 cures, puis entretien par cétuximab jusqu'à progression) permet

un taux de réponse et de survie globale meilleurs que l'association classique cisplatine-5FU surtout chez les patients de moins de 65 ans, ce qui fait d'elle le standard en première ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS en cas de métastases et/ou de récurrences locales inopérables ou non irradiables chez les patients de moins de 65 ans en bon état général (AMM 2009).

- L'association docétaxel-cétuximab-cisplatine (ou protocole TPEx) :

Cette association (respectivement 75 mg/m² à j1, 400 mg/m² à j1 puis 250 mg/m² à j8, j15 ou 250 mg/m² à j1, j8, j15 et 75 mg/m² à j1) a montré des résultats encourageants en phase II mais au prix d'une toxicité importante (taux de neutropénie fébrile élevé). Elle représente une alternative au protocole EXTREME en cas de contre-indication au 5FU en première ligne dans les carcinomes épidermoïdes des VADS métastatiques (1).

- L'association paclitaxel-cétuximab :

Cette association (respectivement 80 mg/m² à j1, j8, j15 et 400 mg/m² à j1 puis 250 mg/m² ou 250 mg/m² à j1, j8, j15) peut être utilisée hors AMM dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS récidivants ou métastatiques en cas de résistance au cisplatine (cas de rechute précoce, < 6 mois, après une radiochimiothérapie à base de cisplatine).

3.3.5 Les effets secondaires de la chimiothérapie :

Les effets secondaires de la chimiothérapie dépendent avant tout du médicament, de la dose administrée et du patient. Les molécules utilisées ont pour particularité d'endommager les cellules à renouvellement rapide, il est ainsi fréquemment observé :

- **Des troubles digestifs :** nausées, vomissements, anorexie, constipation, diarrhée.
- **Des effets hématologiques :** notamment une diminution des globules rouges (anémie) des globules blancs (leucopénie) des plaquettes (thrombopénie), à l'origine respectivement d'une fatigue et d'une pâleur, d'une sensibilité accrue aux infections et d'un risque d'ecchymoses ou de saignement.
- **Des atteintes cutanéomuqueuses et dentaires :** telles que des mucites, des stomatites, des gingivostomatites, une alopecie (perte de poils et chute des cheveux).

- **Ainsi que l'atteinte de diverses fonctions** : insuffisance rénale et/ou cardiaque, perte de motricité, atteinte neurologique, sensorielle ou psychologique.

Tous ces effets secondaires vont altérer la qualité de vie du patient, il est donc primordial d'assurer leur prise en charge afin que la chimiothérapie puisse se faire sans interruption de traitement.

3.4 LA RADIOCHIMIOTHÉRAPIE (1980) :

3.4.1 Le principe :

L'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie représente la modification la plus importante des protocoles de radiothérapie avec les modifications de fractionnement de celle-ci. Le but est d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie (potentialisation) grâce aux effets anti-tumoraux additifs des deux thérapeutiques. Chaque thérapeutique va en effet potentialiser l'effet de l'autre grâce à une coopération spatiale, alliant l'action locale de la radiothérapie (amélioration du contrôle local par radiosensibilisation des cellules tumorales) à l'action systémique de la chimiothérapie (destruction des micro-métastases à distance, éradication des foyers tumoraux microscopiques résiduels) et une coopération temporelle, car elles sont réalisées dans un même temps de traitement (radiochimiothérapie concomitante).

3.4.2 Intérêts de la radiochimiothérapie :

L'ajout d'une chimiothérapie à la radiothérapie permet une augmentation de la dose-intensité, ce qui accélère le traitement et lutte contre les phénomènes de repopulation cellulaire, redistribue les cellules dans le cycle cellulaire afin d'augmenter leur radiosensibilité (les cellules étant plus sensibles durant la phase M et la phase de transition G1-S et au contraire radorésistantes en fin de phase S). Elle prévient également l'émergence de clones résistants car chaque thérapeutique possède ses propres mécanismes de défense aux agents de chimiothérapie ou aux rayonnements ionisants.

Enfin, elle inhibe les mécanismes de réparation de l'ADN induits par les radiations et permet une majoration de l'apoptose des cellules tumorales par l'induction de signaux moléculaires (43).

3.4.3 Les protocoles de radiochimiothérapie :

- Radiothérapie + cisplatine (100 mg/m² à j1, j22 et j43 de la radiothérapie) :

Cette radiochimiothérapie est indiquée en postopératoire pour les carcinomes épidermoïdes des VADS opérés en cas de risques élevés de récurrence (*cf p. 38*), pour les carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés inopérables et pour les cancers indifférenciés du cavum en place.

- Radiothérapie + cétuximab (dose de charge de 400 mg/m² à j1 puis 250 mg/m² hebdomadaire jusqu'à la fin de la radiothérapie) :

Ce protocole de radiochimiothérapie est quant à lui indiqué pour le traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés lorsque l'âge, l'état général ou les antécédents contre-indiquent une chimiothérapie concomitante à base de cisplatine (âge >65 ans, toxicité rénale des sels de platine qui nécessite une hyperhydratation, une bonne fonction cardiaque). Il représente ainsi une alternative permettant d'améliorer le taux de contrôle locorégional et de survie globale par rapport à une radiothérapie seule (49 mois contre 29,3 mois) (12).

En Europe, cette association est reconnue comme traitement de référence pour les tumeurs avancées des VADS. Cela permet de donner un profil de toxicité différent de l'association chimiothérapie-irradiation avec moins de mucites et moins de toxicité hématologique, ce qui peut être favorable pour le traitement de patients dont l'état général est moyen ou ayant déjà subi de multiples traitements (AMM 2006 reçu pour cette indication) (8,39).

Dans ces deux protocoles, la radiothérapie est délivrée à raison de 2 Gy par fraction, 5 jours par semaine pendant 7 semaines. Et concernant le traitement radiothérapie-cétuximab, la dose de charge de cétuximab est administrée une semaine avant la

radiothérapie puis une dose hebdomadaire se poursuit jusqu'à la fin de la cure de radiothérapie (1).

Actuellement, la radiochimiothérapie concomitante représente le traitement de référence des carcinomes épidermoïdes des VADS de stades avancés, améliorant le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale. Une augmentation de 8% de la survie à 5 ans a, en effet, été démontrée lorsque le patient a moins de 65 ans par rapport à une radiothérapie exclusive. Cependant, elle est obtenue aux dépens de toxicités aiguës et chroniques majorées nécessitant des soins de support, et doit donc être réservée aux tumeurs localement avancées inopérables des VADS, en tenant compte de l'état général du patient et de son âge. Enfin, elle peut être une alternative à l'amputation laryngée en cas de tumeurs pharyngolaryngées localement avancées opérables, dans le cadre d'une stratégie de préservation d'organe (10).

3.5 LES THÉRAPIES CIBLÉES (ou BIOTHÉRAPIES) :

3.5.1 Le principe :

L'amélioration des connaissances concernant les mécanismes de l'oncogenèse et notamment les perturbations des voies de signalisation dans les cancers a permis l'émergence de thérapies dites "ciblées". Ces thérapies représentent les traitements dirigés contre les cibles moléculaires jouant un rôle dans la transformation ou la progression néoplasique. Le principe est d'utiliser des inhibiteurs pharmacologiques afin de moduler la signalisation présente au niveau des cellules cancéreuses, pour bloquer la progression tumorale. Les 3 cibles majeures de ces thérapies ciblées sont les récepteurs de surface des cellules cancéreuses, la signalisation intracellulaire (division cellulaire, mouvement des cellules, mort cellulaire) et l'environnement tumoral (vascularisation des cellules et facteurs inflammatoires).

Les carcinomes épidermoïdes des VADS ont été l'une des premières localisations tumorales pour lesquelles une thérapeutique moléculaire ciblée a été approuvée en situation localement avancée, mais également en situation métastatique ou de récurrence

(44). Actuellement, la seule molécule utilisée, ayant une AMM dans les cancers des VADS est le cétuximab (Erbitux®, cf p.61), associé à la radiothérapie ou au cisplatine et au 5FU (12,43).

3.5.2 Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) :

L'EGFR a beaucoup été étudié et représente actuellement la cible thérapeutique principale des thérapies ciblées. C'est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase de la famille des récepteurs HER (*Human Epidermal Receptors*), activée par des facteurs de croissance tels l'EGF (*Epidermal Growth Factor*), le TGF α (*Transforming Growth Factor alpha*), l'amphiréguline ou l'épiréguline. Son activation est à l'origine d'un changement conformationnel (dimérisation du récepteur) qui va stimuler l'activité tyrosine kinase intrinsèque et conduire à l'autophosphorylation et l'activation de nombreux signaux de transduction dont le rôle est de réguler l'expression de gènes cibles spécifiques favorisant la prolifération, l'angiogenèse, l'infiltration métastatique et la survie cellulaire via les voies Ras/Raf/MAPKinase et PI3Kinase/AKT/mTOR (*Figure 13*) (1,39).

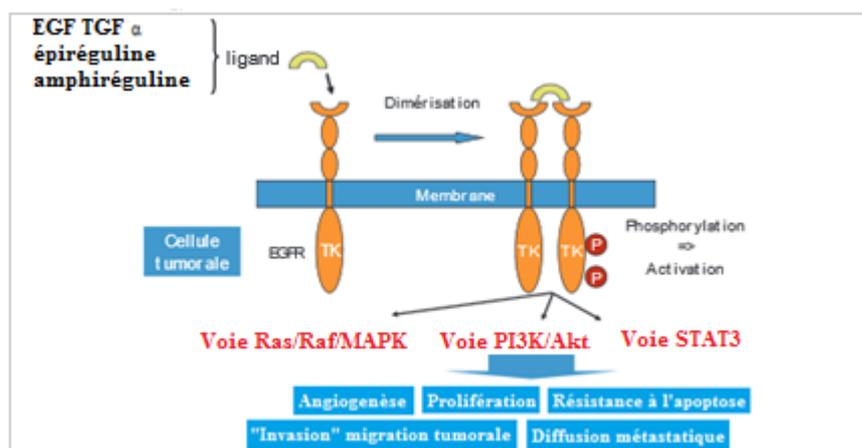


Figure 13 : Activation du récepteur de l'EGF et des voies de signalisation intracellulaires en aval (45).

La voie PI3Kinase/Akt/mTOR est un important régulateur de la carcinogenèse activée par l'activité des récepteurs tyrosine kinases en amont (EGFR mais également d'autres récepteurs tyrosine kinase). Ainsi, l'activation d'EGRF augmente l'activité de PI3K, elle-

même contrôlée par un anti-oncogène PTEN (gène clé suppresseur de tumeur régulant AKT de façon négative), dont l'absence de fonctionnalité est fortement corrélée au caractère prolifératif, invasif, métastatique et angiogénique des cancers. L'hyperactivation de PI3K va stimuler une autre kinase appelée AKT, à l'origine des processus de survie cellulaire, migration, prolifération, différenciation, et organisation du cytosquelette par l'intermédiaire de la protéine mTOR. Cependant la voie PI3K peut également être activée par une altération de la PI3KCA (sous unité catalytique de PI3K), de PTEN ou d'AKT (46).

Ainsi, l'EGFR est un acteur majeur des cancers des VADS impliqué dans la croissance et la différenciation cellulaire. Sa surexpression, retrouvée dans 90% des cancers ORL étant synonyme de mauvais pronostic et de diminution de la survie, des thérapeutiques ciblées anti-EGFR ont donc été développées dans le but d'inhiber les fonctions de ce récepteur. Ces thérapeutiques font appel à des anticorps monoclonaux anti-EGFR comme le Cétuximab (Erbix®) ou à des molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase comme le géfitinib (Iressa®) ou l'erlotinib (Tarceva®).

3.5.2.1 Les anticorps monoclonaux anti-EGFR :

Le **cétuximab** (Erbix®) : à la dose de charge de 400 mg/m², puis 250 mg/m² à j8, j15, j22 pour une cure ou 250 mg/m² à j1, j8, j15 j22 si plus d'une cure réalisée) est un anticorps monoclonal chimérique, antagoniste compétitif de l'EGF sur son récepteur. Sa liaison spécifique au domaine extracellulaire de liaison au ligand du récepteur EGFR est responsable de l'internalisation et de l'inactivation du complexe EGFR/cétuximab, aboutissant à l'inhibition de la voie EGF. De plus, sa structure étant basée sur l'Immunoglobuline G1 humaine, il peut induire la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (contrairement aux inhibiteurs de tyrosine kinase), favorisant ainsi la réponse immunitaire et permettant une activité anti-tumorale indirecte par recrutement de cellules effectrices cytotoxiques telles que les monocytes et les cellules NK (*Natural Killer*). Cependant, l'utilisation du kétuximab est fréquemment associée à l'apparition d'un rash cutané (8), reconnu comme facteur prédictif de l'efficacité de ces inhibiteurs de l'EGFR en oncologie des VADS (44).

3.5.2.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :

Ces molécules, quant à elles sont prises par voie orale et ciblent le domaine tyrosine kinase intracellulaire du récepteur de l'EGF. Leur but est de se lier à la poche ATP Adénosine triphosphate) du domaine intracellulaire de l'EGFR par compétition réversible ou irréversible afin d'inhiber la phosphorylation du récepteur par le ligand et la cascade de signalisation cellulaire. Les premières molécules développées (géfitinib : Iressa®, erlotinib : Tarceva®, lapatinib), bien que diminuant les effets indésirables cutanés et ayant des effets digestifs modérés, n'ont pas montré de résultats intéressants par rapport à une radiochimiothérapie classique seule et sont donc toujours à l'étude.

3.5.2.3 Les effets du ciblage de l'EGFR :

Le ciblage de l'EGFR permet d'inhiber la prolifération cellulaire par le ralentissement de la division cellulaire et le blocage des cellules en phase G1 (phase radiosensible du cycle cellulaire). Il active des actions pro-apoptotiques et anti-angiogéniques par activation de la voie extrinsèque de l'apoptose et par inhibition de la sécrétion tumorale de facteurs pro-angiogéniques tels le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et le facteur VIII afin de prendre en charge les carcinomes des VADS (39).

3.5.2.4 Les effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab) :

Les effets indésirables prédominent surtout au niveau cutané et sont retrouvés en moyenne chez deux tiers des malades. Il s'agit le plus souvent d'un rash acnéiforme (ou réaction papulo-pustuleuse précoce), caractérisé par de nombreuses pustules sur le visage, le décolleté et la partie supérieure du tronc, mimant l'aspect d'une acné. Le traitement consistera en une corticothérapie locale ainsi que l'utilisation de doxycycline ou d'antihistaminiques anti-H1 pour le prurit. Cependant, bien que sa régression soit progressive dès l'arrêt du traitement, une hyperpigmentation et des télangiectasies séquellaires restent possibles nécessitant un maquillage médical et une photoprotection externe. De même, une éruption eczématiforme diffuse plus tardive sur le visage et les membres (très prurigineuse) est également fréquemment observée, ainsi qu'une pulpite

sèche des doigts et/ou une xérose (sécheresse cutanée) des talons chez les sujets âgés ou les malades traités par polychimiothérapies. Un traitement par dermocorticoïdes et antihistaminiques sera donc proposé ainsi que l'utilisation d'émollients, de pains de toilette surgras, et une éviction solaire. Enfin, des troubles des phanères tels qu'une paronychie et/ou une onycholyse (infections des ongles), une trichomégalie des cils (ou poils longs), des cheveux fins, cassants et plus rarement des manifestations buccales (mucites, ulcérations buccales, lésions aphtoïdes parfois associées à une chéilite angulaire, dysgueusies, xérostomies) peuvent être observées (47).

3.5.3 Association des anti EGFR aux autres thérapeutiques :

Dans la prise en charge des cancers des VADS, des synergies entre les anti-EGFR (le Cétuximab notamment) et les traitements anticancéreux traditionnels ont été mis en évidence (*cf les protocoles EXTREME et TPEX p. 55 et l'association radiothérapie-cétuximab p. 58*). Il ressort de ces associations des effets cytotoxiques additifs car les anti-EGFR vont inhiber des processus favorisant l'action des autres thérapeutiques. En effet, le cétuximab, en inhibant l'EGFR va bloquer la prolifération cellulaire lors des phases les plus radiosensibles du cycle (G1 G2 et M), ce qui potentialise l'action de la radiothérapie et favorise l'apoptose, il s'oppose également à la sécrétion radio-induite de TGF α et limite la réparation des lésions radio-induites de l'ADN. Cependant, cela entraîne également une augmentation de la toxicité de la radiothérapie sur la muqueuse buccale en modifiant le fonctionnement normal des kératinocytes (48).

Aujourd'hui, devant l'émergence de modalités de résistance vis-à-vis du cétuximab par activation des voies de signalisation via des mécanismes indépendants de l'EGFR (mutations activatrices sur le variant III de l'EGFR, hyper-activation du récepteur indépendante du ligand et/ou impliquant d'autres membres de la famille HER), de nouvelles cibles sont étudiées et des associations thérapeutiques sont en cours de développement clinique (*cf partie 5, p.100*).

3.6 AUTRES THÉRAPEUTIQUES dans les cancers des VADS :

3.6.1 La photothérapie dynamique (PTD) :

La photothérapie dynamique est un traitement local, mini-invasif, visant à détruire le tissu tumoral en conjuguant l'action d'un photosensibilisant, de la lumière et de l'oxygène. Il consiste en l'injection dans le sang d'une molécule photosensibilisante telle le Foscan® (témoporphine ; méso-tétra-hydrophénylchlorine [mTHPC]) ou l'acide 5-aminolevulinique (5-ALA), non toxique à l'obscurité et qui va se concentrer majoritairement dans les cellules malignes (22). Cette molécule va ensuite être activée par une lumière (laser de 652 nm, de 10-12 J/cm²) afin de produire des espèces réactives de l'oxygène telles que des radicaux libres et surtout l'oxygène singulet, responsable de la destruction des cellules cancéreuses (par nécrose, apoptose et/ou autophagie), des vaisseaux et des effets inflammatoires et immunitaires afin d'éliminer le tissu tumoral.

Cette technique est principalement utilisée dans le traitement curatif des carcinomes superficiels (infiltration <1cm) précoces et/ou récurrents des VADS, accessibles à la lumière du laser (fibre optique laser). Elle constitue ainsi une alternative thérapeutique très efficace pour les récurrences des cancers de la cavité buccale avec de très bons résultats fonctionnels et esthétiques car le tissu sain est préservé sans diminuer l'efficacité de la destruction tumorale. De plus, la PTD n'a pas de toxicité cumulative avec la radiothérapie, et peut donc être envisagée sans danger pour les patients qui ont déjà subi une radiothérapie de la zone. Elle a ainsi un potentiel considérable pour le traitement de tumeurs ORL en situation de rattrapage (22). Et en 2001, le Foscan® a également reçu une AMM pour "le traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou après échec des traitements antérieurs et chez les patients qui ne peuvent pas être traités par radiothérapie, chirurgie ou chimiothérapie systémique". Dans ces cas, la PTD ne concernera que les tumeurs non externalisées dont la profondeur ne dépasse pas 1cm et accessibles à une illumination par fibre laser.

Cependant, la PTD est responsable d'une photosensibilisation résiduelle pendant 3 semaines avec des douleurs postopératoires et un risque de nécrose et/ou de brûlures

(toxicité aiguë nécessitant une protection contre la lumière). De plus, les infiltrations tumorales profondes et l'envahissement lymphatique ne sont pas accessibles par cette technique. Enfin, le coût du matériel nécessaire est également un frein à son utilisation, expliquant que cette technique soit peu utilisée (22).

3.6.2 La cryothérapie :

La cryothérapie consiste à utiliser de très basses températures afin de détruire in situ les cellules tumorales. Ainsi, la congélation rapide par de l'azote liquide suivie d'un réchauffement lent est la méthode la plus létale pour les cellules tumorales. Cette technique est surtout utilisée pour les carcinomes T1-T2 de la langue en association avec un curage ganglionnaire cervical. Cependant son utilisation reste limitée, en raison de la réaction inflammatoire locale qu'elle engendre à l'origine de complications respiratoires (8).

4 LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DES CANCERS DES VADS EN FONCTION DES LOCALISATIONS.

À l'issue des bilans pré-thérapeutiques clinique et paraclinique, la tumeur est définie selon la classification TNM (*cf Figure 4 p.25*) et une décision thérapeutique, prenant en charge la tumeur et les aires ganglionnaires est discutée et validée en RCP. Cette décision comprend un programme personnalisé de soins adapté à l'âge ainsi qu'à l'état général et nutritionnel du patient. Il devra lui être expliqué, puis accepté par le patient avant toute prise en charge thérapeutique. De même, une aide au sevrage alcoolotabagique devra lui être proposée quand la situation se présente.

4.1 LES CANCERS DE LA CAVITÉ BUCCALE :

4.1.1 Généralités :

En France, les cancers de la cavité buccale représentent 6 600 cas tous les ans (3). Ils sont précédés dans 10% des cas de lésions précancéreuses (leucoplasies, érythroplasies) d'où l'importance d'une consultation régulièrement permettant un dépistage précoce. Sur le plan anatomopathologique, il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes atteignant la langue mobile et le plancher buccal (*Figure 14*) et plus rarement les lèvres, les gencives ou les glandes salivaires.

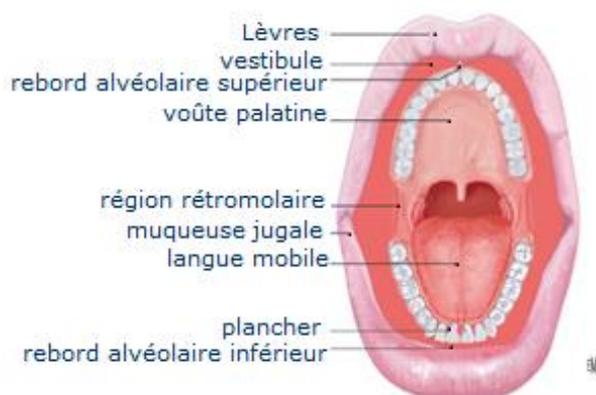


Figure 14 : Schéma des sous-unités de la cavité orale (49).

4.1.2 Les carcinomes épidermoïdes primitifs de la cavité buccale :

4.1.2.1 Les stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades précoces (T1-T2) :

En cas de tumeur limitées, la chirurgie partielle est le traitement de première intention surtout lorsqu'il s'agit de tumeur ulcéro-infiltrante. Elle consiste en une exérèse large de la lésion avec une marge d'au moins 1 cm, par voie endobuccale, suivie d'une reconstruction chirurgicale si la perte de substance est étendue, au moyen de lambeaux locaux/régionaux pédiculés ou de lambeaux libres.

Une radiothérapie postopératoire peut être indiquée en cas de risque élevé de récurrence par radiothérapie externe ou par curiethérapie de barrage (curiethérapie surtout pour les tumeurs des lèvres ou de la langue mobile).

La chirurgie de la tumeur est associée à un curage ganglionnaire prophylactique (I, II, III +/- IV) uni ou bilatéral selon le siège de la tumeur, sauf en cas de T1 superficiel N0, où une simple surveillance est possible ou encore, en cas de T1-T2 N0, où il peut être remplacé par la technique du ganglion sentinelle. Enfin, une radiothérapie ou une radiochimiothérapie postopératoire lui est systématiquement associée en cas de risque élevé de récurrence (N+, RC+ *cf p. 39*) ou en l'absence de curage ganglionnaire.

Ainsi, ce n'est qu'en cas de limites saines, sans embole vasculaire ni propagation péri-nerveuse pour une tumeur T1, avec au maximum un ganglion unique envahi sans rupture capsulaire que nous pourrions sursoir à la radiothérapie et se contenter de surveiller le patient, afin de conserver la radiothérapie en cas de nouvelle localisation au niveau des VADS (3).

Une curiethérapie exclusive (70 Gy) peut être proposée pour les petites tumeurs bourgeonnantes T1-T2 N0, accessibles et à distance de la mandibule.

4.1.2.2 Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades évolués (T3-T4) :

Le traitement des tumeurs localement avancées est le plus souvent chirurgical, associé à une reconstruction de la perte de substance muqueuse et/ou osseuse étendue (par

lambeaux locaux/régionaux pédiculés ou lambeaux libres fascio-cutanés, musculo-cutanés ou ostéo-fascio-cutanés) et complété par une radiothérapie postopératoire. Le traitement chirurgical des aires ganglionnaires est quant à lui systématique et complété par une radiothérapie postopératoire potentialisée par une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine en cas de risques élevés de récurrence (N+, RC+).

4.1.2.3 Les tumeurs non opérables et/ou non résécables et/ou non irradiables :

Si le patient est non opérable (pour des raisons générales ou locales, carcinologiques ou fonctionnelles) et/ou la tumeur non résécable, une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine est indiquée sous couvert de soins de support (gastrostomie).

Si le patient ne peut recevoir une radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine (âge > 70 ans, toxicité rénale des sels de platine), il sera alors éligible pour une radiothérapie avec thérapeutique ciblée concomitante par cétuximab hebdomadaire.

Enfin, chez le sujet âgé ou présentant un état général très altéré (comorbidités qui contre-indiquent une chimiothérapie associée), l'indication d'une radiothérapie exclusive (hypofractionnée, accélérée à la dose de 2,8 Gy 4 fois par semaine ou 3 Gy 3 fois par semaine) pourra être discutée en association avec les traitements symptomatiques.

Cependant, si le patient est non opérable et non irradiable, une chimiothérapie palliative (protocole EXTREME) et/ou des soins de confort lui seront prodigués (3).

4.1.2.4 Particularités selon la localisation et tableau récapitulatif :

❖ Les tumeurs de la langue mobile ou de la face muqueuse de la joue :

En cas de tumeur T4 : au vu des séquelles fonctionnelles et esthétiques de la chirurgie, la radiochimiothérapie concomitante est à privilégier dès que c'est possible.

❖ Les tumeurs du plancher, de la gencive inférieure, de la région inter-maxillaire :

En cas de tumeurs T1, T2 ou T3 à proximité de la mandibule, la chirurgie est partielle non interruptrice (*cf Figure 5 p.27-28*) et en cas de T4, elle est interruptrice avec reconstruction de la mandibule par lambeau libre osseux si l'état général du patient le

permet ou par plaque de reconstruction et lambeau musculo-cutané régional pédiculé dans le cas contraire.

❖ Les tumeurs de la gencive supérieure ou de la voûte palatine :

En cas de tumeurs T1, T2, T3 N0, la chirurgie est partielle sans curage de principe des aires ganglionnaires. Et en cas de T3-T4 de la voûte palatine, après chirurgie une réhabilitation prothétique par prothèse obturatrice ou une reconstruction est nécessaire.

	T1 opérable	T2 opérable	T3 opérable	T4 opérable	Tumeur ou patient inopérable
Cavité buccale	Tumeur bourgeonnante : <i>Ci (T)</i> Tumeur ulcéro-infiltrante : <i>CH partielle (T) +/- r +/- RT post op</i>		<i>CH(T) + r + RT post op +/- CT <u>ou</u> RT+CTc</i>		<i>RT+CTc (si possible) <u>ou</u> RT (accélérée, hypofractionnée) <u>ou</u> CT palliative</i>
N0	<i>Abstention et surveillance <u>ou</u> Technique du ganglion sentinelle</i>		<i>CS (I, II, III, +/- IV) unilatéral ou bilatéral selon le siège + RT externe post op</i>		
N1, N2<3cm	<i>CF unilatéral ou bilatéral selon le siège+ RT externe post op +/- CT</i>				
N2>3cm, N3	<i>CR unilatéral ou bilatéral selon le siège + RT externe post op +/- CT</i>				
	<i>RT post op sur T et N si M+, N+ <u>ou</u> RT+CT post op sur T et N si N+ et RC+</i>				

Figure 15 Traitements des cancers de la cavité buccale et des aires ganglionnaires cervicales. Ci : curiethérapie, CH : chirurgie, r : reconstruction chirurgicale, RT : radiothérapie (externe ou curiethérapie), +/- CT : chimiothérapie (cisplatine), RT+CTc : radiochimiothérapie concomitante (cisplatine ou cétuximab), CS : curage sélectif, CF : curage fonctionnel, CR : curage radical, T : tumeur, M+ : marges de résection positives, N+ : envahissement ganglionnaire, RC+ : rupture capsulaire (3,13).

NB : Pour les types d'exérèse chirurgicale, se reporter au tableau de la Figure 5, p.27.

4.2 LES CANCERS DE L'OROPHARYNX :

4.2.1 Généralités :

L'oropharynx est la partie du pharynx située en arrière de la cavité buccale, entre le bord libre du voile et l'os hyoïde (*Figure 16*).

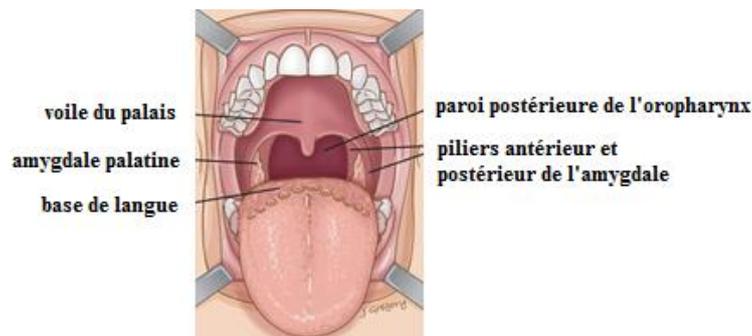


Figure 16 : Sous-unités anatomique de l'oropharynx (50).

Depuis deux décennies, alors que l'incidence globale des cancers des VADS tend à se stabiliser, voire à régresser, celle de l'oropharynx est en nette augmentation. Ceci est lié dans près d'un quart des cas à l'infection par l'HPV (de type 16, retrouvé dans 90 à 95 % de ces cancers), et qui se surajoute aux cancers de l'oropharynx induits par l'intoxication alcoolo-tabagique. Ces cancers HPV-induits (HPV+) semblent liés à une modification des pratiques sexuelles (pratiques oro-génitales) et touchent des sujets plus jeunes (en moyenne 5 ans de moins que les sujets HPV-), non alcoolo-tabagiques et de niveau socio-économique souvent plus élevé. Leur localisation est essentiellement amygdalienne (57%) et ils semblent associés à un meilleur pronostic que ceux induits par l'intoxication alcoolo-tabagique en raison de leur plus grande radio et chimiosensibilité.

Les tumeurs de l'oropharynx sont très lymphophiles, avec dans 70% des cas des métastases ganglionnaires présentes lors du diagnostic initial, développées à partir des territoires I, II, III, IV (*cf Figure 8 : Classification des groupes ganglionnaires de Robbins et al., p. 35*) et pouvant nécessiter un drainage bilatéral en cas de lésions de la base de la langue, du voile du palais ou de la paroi pharyngée postérieure. Leur grande

lymphophilie est notamment à la base d'une incidence de seconds cancers plus fréquente (de 10 à 15 %) que dans les localisations laryngées ou hypopharyngées (4).

4.2.2 Les carcinomes épidermoïdes primitifs de l'oropharynx :

4.2.2.1 Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades précoces (T1-T2) :

Pour les formes débutantes, la radiothérapie ou la chirurgie (associée à une reconstruction) qui n'est envisagée que si une exérèse carcinologique complète est probable avec des séquelles acceptables, peuvent être réalisées. Les curages cervicaux sont quant à eux systématiques en raison de la grande lymphophilie de ces cancers. Ainsi, en l'absence d'adénopathie (N0), un curage de principe, homolatéral et sélectif des aires ganglionnaires I, II, III, IV est réalisé. Et en cas de T1, T2 avec adénopathie(s) métastatique(s) (N1-N3), ce curage sera fonctionnel ou radical, unilatéral si la lésion est latéralisée ou bilatéral en cas d'adénopathie controlatérale ou si la tumeur infiltre la ligne médiane. Et une radiothérapie postopératoire (curiethérapie ou radiothérapie externe) éventuellement associée à une chimiothérapie est réalisée en cas de risque élevé de récurrence.

Cependant, il existe des contre-indications à la chirurgie, telles que l'envahissement du cavum, l'atteinte massive de la région ptérygo-maxillaire et/ou du voile, la fixation des adénopathies aux plans profonds ou en sus-claviculaire, la continuité entre la lésion et les adénopathies, la glossectomie subtotale ou totale et l'infiltration de l'axe carotidien. Dans ces cas, le recours à la radiothérapie (ou radiochimiothérapie) sera donc préconisé.

4.2.2.2 Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades avancés (T3-T4) :

Pour les formes localement avancées, le traitement consiste en une chirurgie suivie d'une radiothérapie si la chirurgie permet des séquelles acceptables. Cependant, une radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine est souvent proposée en première intention compte tenu des séquelles de la chirurgie.

4.2.2.3 Les tumeurs non opérables et/ou non résécables et/ou non irradiables :

Les stratégies en cas de tumeurs non opérables, non irradiables sont identiques pour toutes les localisations des VADS (*cf p.68*).

4.2.2.4 Particularités selon la localisation et tableau récapitulatif :

❖ Les tumeurs du voile du palais :

- En cas de tumeurs T1, T2 N0, une curiethérapie de la tumeur associée à un curage sélectif des groupes I, II, III, et IV est une option thérapeutique permettant de conserver la radiothérapie pour les seconds cancers potentiels.
- Si la chirurgie est privilégiée pour les tumeurs T1, T2, une reconstruction par lambeau musculo-cutané peut être réalisée dès que l'exérèse emporte plus d'un quart du voile, afin de limiter les séquelles (rhinolalie ouverte, reflux nasal à la déglutition) ou suppose une prothèse obturatrice d'abaissement palatin. Pour les tumeurs T3, T4, la chirurgie, est réalisée par voie trans-orale ou trans-mandibulaire et c'est la reconstruction par lambeau libre anté-brachial qui donne les meilleurs résultats fonctionnels.

❖ Les tumeurs des amygdales et/ou de la base de la langue :

- Les tumeurs T1, T2 de localisation amygdalienne et basilinguale plus fréquemment HPV+, donc radiosensibles, sont traitées par radiothérapie externe exclusive en première intention, à la dose de 70 Gy sur la tumeur et les aires ganglionnaires. Cependant, une radiothérapie de 40 Gy plus ou moins associée à une curiethérapie de 30 Gy permet un complément de dose en cas de marges pathologiques et préserve mieux les glandes salivaires (4,13). Enfin, si la chirurgie (buccopharyngectomie) est privilégiée, l'exérèse peut se faire par voie trans-mandibulaire ou trans-orale (à privilégier car moins invasive), suivie d'une reconstruction afin de restaurer le volume, la forme, la sensibilité ainsi que la mobilité linguale. Et une radiothérapie postopératoire de principe (par curiethérapie de barrage ou radiothérapie externe) la complétera.
- En revanche, en cas de tumeurs T3 ou T4, la chirurgie (buccopharyngectomie trans-mandibulaire avec ou sans mandibulectomie interruptrice et avec curage ganglionnaire) est à privilégier, associée à une reconstruction surtout pour les T4 osseux compte tenu

des mauvais résultats de la radiothérapie, mais uniquement si la chirurgie permet des séquelles acceptables (sinon une radiochimiothérapie sera effectuée).

❖ Les tumeurs de la paroi pharyngée postérieure :

-En cas d'extension tumorale sur le larynx, un protocole de préservation d'organe est privilégié (chimiothérapie d'induction selon le protocole TPF, cf p. 55 ou en cas de conservation laryngée impossible : chirurgie pharyngolaryngée totale) (4).

	T1 opérable	T2 opérable	T3 opérable	T4 opérable	Tumeur ou patient inopérable
Oropharynx	<i>Ci (T voile du palais) ou RT externe (T + N) <u>ou</u> RT externe (T) +/- Ci post op si M+ <u>ou</u> CH partielle (T) + r +/- RT post op</i>		<i>CH (T) + r + RT post op +/- CT <u>ou</u> RT+CTc</i>		<i>RT+CTc (si possible) <u>ou</u> RT (accélérée, hypofractionnée) <u>ou</u> CT palliative</i>
N0	<i>CS (I, II, III, IV) unilatéral ou bilatéral selon le siège de la tumeur + RT externe post op</i>				
N1, N2<3 cm	<i>CF unilatéral ou bilatéral selon le siège de la tumeur + RT externe post op +/- CT</i>				
N2>3 cm, N3	<i>CR unilatéral ou bilatéral selon le siège de la tumeur + RT externe post op +/- CT</i>				
	<i>RT post op sur T et N si M+, N+ <u>ou</u> RT+CT post op sur T et N si N+ et RC+.</i>				

Figure 17 : Traitements des tumeurs de l'oropharynx et des aires ganglionnaires cervicales. Ci : curiethérapie, CH : chirurgie, r : reconstruction, RT : radiothérapie (externe ou curiethérapie), CT : chimiothérapie (cisplatine), RT+CTc : radiochimiothérapie concomitante (cisplatine ou cétuximab), CS : curage sélectif, CF : curage fonctionnel, CR : curage radical, T : tumeur, N : ganglions, M+ : marges de résection positives, N+ : envahissement ganglionnaire, RC+ : rupture capsulaire (4,13).

NB : Pour les types d'exérèse chirurgicale, se reporter au tableau de la Figure 5, p.27.

4.3 LES CANCERS DE L'HYPOPHARYNX et/ou DU LARYNX :

4.3.1 Généralités :

L'hypopharynx (ou pharyngolarynx) correspond à la partie basse du pharynx, entre l'oropharynx en haut et la bouche œsophagienne en bas. Les cancers de l'hypopharynx restent relativement fréquents en France (10 à 15% des cancers des VADS) et de pronostic grave du fait de leur évolution insidieuse et de leur caractère lymphophile (envahissement ganglionnaire dans 80% des cas, avec $N \geq 2$ dans plus de 50% de ces tumeurs). Il s'agit dans 90% des cas de carcinomes épidermoïdes développés au dépend du sinus piriforme (85%) et plus rarement au dépend de la région rétro-crico-arythénoïdienne ou de la paroi pharyngée postérieure (*Figure 18*).

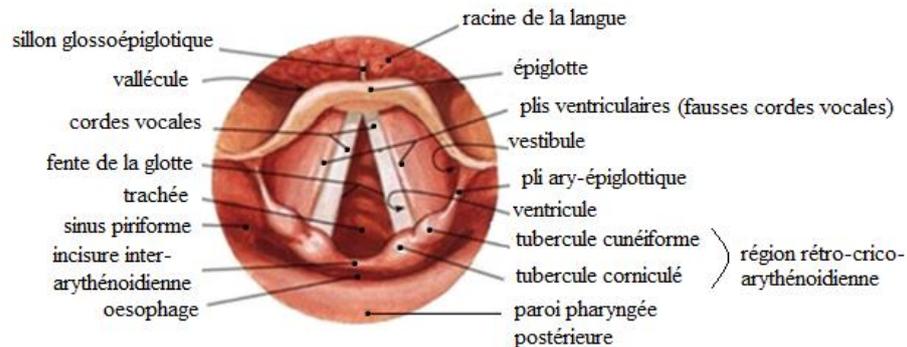


Figure 18 : Anatomie de l'hypopharynx (5).

Les cancers du larynx quant à eux, sont plus fréquents (25% des cancers des VADS) mais leur pronostic d'ensemble est l'un des meilleurs au sein des VADS de par leur diagnostic précoce suite à la présence d'une dysphonie, d'une dysphagie et d'une dyspnée (voire éventuellement une toux sèche, irritative et persistante) (5,51).

4.3.2 Les carcinomes épidermoïdes primitifs de l'hypopharynx et/ou du larynx :

Les objectifs principaux des traitements de l'hypopharynx et/ou du larynx sont d'obtenir la rémission du malade tout en conservant les 3 fonctions essentielles du larynx que sont l'alimentation, le langage et la respiration, d'où le développement du concept de

"préservation d'organe" dans ces localisations. L'approche thérapeutique est ainsi fonction de l'extension tumorale selon la classification TNM (*cf Figure 4 p.25 et Annexe 1*) mais également des éléments locorégionaux, de l'état général, de la profession et de l'environnement familial et sociologique du patient (14,52).

4.3.2.1 Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades précoces (T1-T2) ou les T3 à mobilité laryngée conservée :

Pour les tumeurs de stades précoces, la chirurgie et la radiothérapie ont des résultats équivalents, seules les séquelles seront différentes.

Pour les petites tumeurs superficielles et bourgeonnantes (T1 ou petits T2 N0), la radiothérapie exclusive est une option possible avec surveillance régulière. Et en cas d'échec une reprise chirurgicale ainsi qu'un curage ganglionnaire seront réalisés.

La radiothérapie bifractionnée semble mieux contrôler les T2 que la radiothérapie conventionnelle : des essais sont en cours pour préciser les indications de ce type de traitement.

Pour les tumeurs ulcéro-infiltrantes à mobilité laryngée conservée, la chirurgie partielle par voie endoscopique (au laser CO2 ou au robot pour les petites tumeurs bien exposables) ou par voie externe est utilisée en première intention si le geste n'est pas mutilant. Elle consiste en une chirurgie partielle (*cf Figure 5 : Exemples d'exérèses selon la localisation, p.27-28*), toujours suivie d'une reconstruction et systématiquement associée à un curage cervical (excepté pour les tumeurs glottiques qui ne donnent que rarement des métastases) sélectif des niveaux II, III, IV en cas de N0, +/- étendu au VI en cas d'extension vers la jonction pharyngo-œsophagienne, et fonctionnel ou radical dans les autres cas (N+). Il sera unilatéral du côté de la tumeur pour les lésions bien latéralisées ou bilatéral pour celles à proximité ou dépassant la ligne médiane.

Une radiothérapie postopératoire sur la tumeur et les aires ganglionnaires la complétera, associée à une chimiothérapie concomitante de cisplatine (100 mg/m² toutes les trois semaines, à raison de 3 cures) en cas de risque élevé de récurrence (*cf p.39*), à l'exception des patients opérés en limites saines d'une petite tumeur sans adénopathie (N0).

Si la fermeture pharyngée n'est pas réalisable de façon directe sans engendrer de sténose (rétrécissement), une reconstruction par lambeau musculo-cutané pédiculé de grand pectoral (ou de grand dorsal) en U pourra être amenée sur la paroi pharyngée postérieure afin de limiter le risque de pharyngostome (fistule salivaire).

Et compte tenu de l'agressivité des cancers de l'hypopharynx, la tendance est à intensifier les schémas thérapeutiques par rapport aux autres localisations des VADS, notamment élargir les indications de la radiochimiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie seule, que ce soit en postopératoire ou en traitement initial (5).

4.3.2.2 Stratégies thérapeutiques des tumeurs de stades avancés (T3-T4) :

En cas de tumeurs localement avancées, il est souvent proposé en première intention un protocole de préservation laryngée afin d'éviter les séquelles et mutilations d'une chirurgie totale ((pharyngo)laryngectomie totale). Dans ce cas il peut s'agir :

-D'une radiochimiothérapie concomitante, comme alternative à la chirurgie totale pour les tumeurs opérables. Elle consiste en une radiothérapie délivrant 70Gy potentialisée par 3 cycles de cisplatine à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines (permettant une préservation laryngée de 83,6% à 5 ans) ou par du cétuximab en cas de contre-indication au cisplatine (52).

-D'une chimiothérapie d'induction selon le protocole de TPF, comprenant 3 cures de doxétacel-cisplatine-5FU, suivie en cas de bonne réponse (>50% sur la tumeur, avec remobilisation laryngée) par une radiothérapie (la potentialisation de la radiothérapie n'est pas encore bien définie) (52). Ce traitement montre un net avantage en termes de survie globale par rapport à une radiochimiothérapie classique par cisplatine-5FU et permet de conserver le larynx fonctionnel dans 70% des cas, sans être délétère en termes de survie (amélioration du contrôle locorégional et diminution du risque de métastases). Cependant, en cas de mauvaise réponse au traitement d'induction (<50%, sans remobilisation laryngée), une chirurgie totale sera réalisée associée à une radiothérapie postopératoire associée ou non à une chimiothérapie (53).

En Amérique, certaines équipes privilégient plutôt une radiochimiothérapie concomitante d'emblée, sans sélection de la thérapeutique selon la réponse à un traitement d'induction afin de réserver la chirurgie aux situations de rattrapage.

Toutefois, il existe des situations où la préservation d'organe est contre-indiquée, faisant alors de la chirurgie, une option thérapeutique.

La pharyngolaryngectomie totale consiste en une laryngectomie totale (exérèse des trois étages laryngés) associée à une pharyngectomie plus ou moins étendue. Elle est toujours suivie d'une reconstruction par un lambeau musculo-cutané pédiculé de couverture (de type grand pectoral ou de grand dorsal) ou un lambeau libre fascio-cutané (lambeau antébrachial à pédicule radial ou "lambeau chinois", lambeau de face antéro-externe de cuisse, lambeau de jéjunum) et un curage ganglionnaire lui sera associé. Enfin, une radiothérapie postopératoire potentialisée par une chimiothérapie en cas de risque élevé de récurrence.

La pharyngolaryngectomie totale est notamment indiquée en cas : (14,51)

- De tumeurs associées à une fixation laryngée homolatérale.
- D'envahissement massif de la loge thyro-hyo-épiglottique (HTE).
- De tumeurs avec extension trans-cartilagineuse (lyse du cartilage cricoïde et/ou thyroïde avec extension en dehors de l'axe viscéral).
- D'extension extra-laryngée ou dans la région rétro-crico-arythénoïdienne.
- De tumeur obstructive (intervention à visée fonctionnelle).
- De contre-indication médicale à la préservation laryngée : contre-indication à la chimiothérapie par TPF ou PF (âge > 70 ans, comorbidités cardio-respiratoires, etc), les patients trachéotomisés, une pneumopathie récente, répétitive, ou une BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) en décompensation.
- En situation de rattrapage (les récurrences après chirurgies partielles et les mauvaises réponses au traitement d'induction conservateur).

Une pharyngolaryngectomie totale circulaire peut dans de rares cas être indiquée pour les tumeurs atteignant la muqueuse endopharyngée de manière circonscrite, ou atteignant massivement la paroi pharyngée postérieure jouxtant la bouche

œsophagienne. La réalisation d'un lambeau de couverture pédiculé ou libre sera alors nécessaire afin de rétablir la continuité pharyngo-œsophagienne (14).

4.3.2.3 Les tumeurs non opérables et/ou non résécables et/ou non irradiables :

Les stratégies en cas de tumeurs non opérables, non irradiables sont identiques pour toutes les localisations des VADS (cf p.68).

Cependant pour certaines équipes, en cas de patients dont la tumeur n'est pas résécable mais qui sont en bon état général, la radiochimiothérapie peut être précédée de 2 ou 3 cycles de chimiothérapie d'induction selon le protocole TPF afin d'intensifier le schéma thérapeutique (mais elle ne doit pas empêcher la réalisation ultérieure d'une radiochimiothérapie concomitante optimale) (5,53).

4.3.2.4 Tableaux récapitulatifs :

	Carcinomes sus glottiques	Carcinomes glottiques et sous glottiques
T1	<ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie. - Chirurgie partielle par voie endoscopique au laser CO2. - Chirurgie partielle par voie externe (laryngectomie supra-glottique) - Curage cervical bilatéral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie (contrôle local de 90%). - Chirurgie partielle par voie endoscopique au laser CO2 : cordectomies laser. - Chirurgie partielle par voie externe : cordectomies, laryngectomie fronto-latérale, laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie.
T2	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie partielle par voie endoscopique au laser CO2. - Chirurgie partielle par voie externe : laryngectomie supra-glottique, laryngectomie supra-cricoïdienne avec CHP. - Curage cervical bilatéral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie partielle par voie endoscopique au laser CO2. - Chirurgie partielle par voie externe : laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie, laryngectomie supra-cricoïdienne (avec CHP ou CHEP). - Curage uni- ou bilatéral.
T3	<ul style="list-style-type: none"> - Préservation laryngée (protocole TPF) - Chirurgie : laryngectomie totale et plus rarement laryngectomie supra-cricoïdienne avec CHP. - Curage cervical bilatéral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Préservation laryngée (protocole TPF) - Chirurgie : laryngectomie totale et plus rarement laryngectomie supra-cricoïdienne (avec CHP ou CHEP). - Curage cervical uni ou bilatéral.
T4	<ul style="list-style-type: none"> - Laryngectomie totale. - Curage cervical bilatéral. - Radiothérapie et/ou chimiothérapie si inopérable. 	<ul style="list-style-type: none"> - Laryngectomie totale. - Curage uni ou bilatéral : du à la lyse cartilagineuse. - Radiothérapie et/ou chimiothérapie si inopérable.

Figure 19 : Options thérapeutiques pour les cancers du larynx. CHP : crico-hyoido-pexie, CHEP : crico-hyoido-épiglotto-péxie (15).

	T1 opérable	T2 opérable	T3 opérable	T4 opérable	Tumeur ou patient inopérable
Hypopharynx	T1 ou petites T2 superficielles et bourgeonnantes N0 : <i>RT externe exclusive (T) +/- CT et surveillance (pas de CS)</i>		<u>Stratégie de préservation laryngée :</u> →RT+CTc <u>ou</u> →CT i (TPF) et - Si réponse >50% et remobilisation laryngée : RT externe. - Sinon : CH (T) + r + RT externe +/- CT post op.		Si possible RT + CTc (+/- CH i) <u>ou</u> RT externe exclusive
Larynx	Tumeurs accessibles à une chirurgie partielle par voie endoscopique (si possible) ou externe : <i>CH partielle (T) + r + RT externe +/- CT post op</i>		<u>Si contre-indication à la préservation laryngée :</u> T3 : CH partielle (T) + r + RT externe +/- CT post op <u>et</u> T4 : CH totale (T) + r + RT externe +/- CT post op		<u>ou</u> CT palliative
N0	<i>CS (II, III, IV, +/- VI) unilatéral ou bilatéral selon le siège + RT externe +/-CT</i>				
N1, N2<3 cm	<i>CF unilatéral ou bilatéral selon le siège + RT externe +/- CT</i>				
N2>3 cm, N3	<i>CR unilatéral ou bilatéral selon le siège + RT +/- CT</i>				
	RT post op si M+, N+ ou RT+CT post opératoire si N+ et RC+.				

Figure 20 : Traitements des tumeurs de l'hypopharynx et/ou du larynx et des aires ganglionnaires cervicales. CH : chirurgie, r : reconstruction chirurgicale, RT : radiothérapie, +/-CT : chimiothérapie (cisplatine), CH i : chimiothérapie d'induction, RT+CTc : radiochimiothérapie concomitante (cisplatine ou cétuximab), CS : curage sélectif, CF: curage fonctionnel, CR : curage radical, T : tumeur, N : ganglions, M+ : marges pathologiques, N+ : envahissement ganglionnaire, RC+ : rupture capsulaire (52).

NB : Pour les types d'exérèse chirurgicale, se reporter au tableau de la Figure 5, p.28.

4.3.2.5 La place de la prothèse phonatoire :

Lorsque la (pharyngo)laryngectomie totale est inévitable, après exérèse du larynx l'axe digestif est reconstitué en suturant l'hypopharynx, et la trachée est suturée à la peau créant un trachéostome définitif (*Figure 21*). Les voies aériennes et digestives sont ainsi définitivement séparées ce qui compromet la fonction vocale et la vie relationnelle.

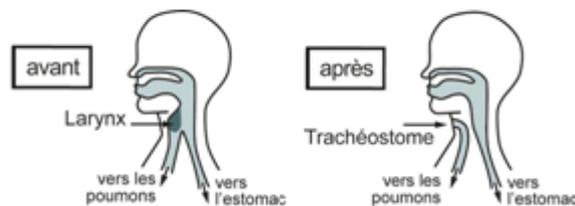


Figure 21 : Schéma avant/après trachéostome (54).

Les complications sont principalement ventilatoires, digestives et infectieuses (dus à la trachéostomie), nécessitant des soins de support (aspiration régulière des sécrétions, mise en place d'humidificateurs afin d'éviter la sécheresse trachéale due à l'air froid inspiré, une alimentation parentérale intraveineuse puis entérale par poche de gastrostomie, des suppléments nutritifs oraux, etc) et notamment une réhabilitation vocale afin d'améliorer la qualité de vie des patients laryngectomisés.

La parole sera alors possible par acquisition de plusieurs voix de substitution :

-La **voix (oro)œsophagienne** (voix du ventriloque) obtenue par de l'orthophonie et de la kinésithérapie. Elle consiste à avaler de l'air par la bouche jusque dans l'œsophage, où il produit une vibration au contact de la bouche œsophagienne, et à le rejeter en bouche, entraînant alors une éruktion contrôlée qui sera modulé par les dents, la langue, les joues, le voile du palais et amplifié dans les cavités bucco-nasales afin de produire une voix de bonne qualité mais moins forte et plus grave que la voix naturelle.

-La **voix trachéo-œsophagienne** nécessite quant à elle la création d'une communication (fistule ou shunt) entre la trachée et l'œsophage, sous la bouche œsophagienne en regard du trachéostome, où est implantée une prothèse ou implant phonatoire comprenant une valve unidirectionnelle de phonation et permettant de maintenir la communication

ouverte. Cette prothèse contient également un clapet anti-retour qui empêche les aliments et la salive de passer vers la trachée lorsque le patient avale. Ainsi, lorsque le patient souhaite parler, il lui suffit d'obturer le trachéostome (au doigt ou par une valve automatique fixée dessus) et l'air provenant des poumons va alors traverser la prothèse phonatoire et se diriger vers l'œsophage où un reliquat musculo-membraneux va vibrer, transformant le souffle en son qui sera modulé par les dents, la langue, les joues, le voile du palais et amplifié dans les cavités bucco-nasales afin de produire la voix (*Figure 22*).

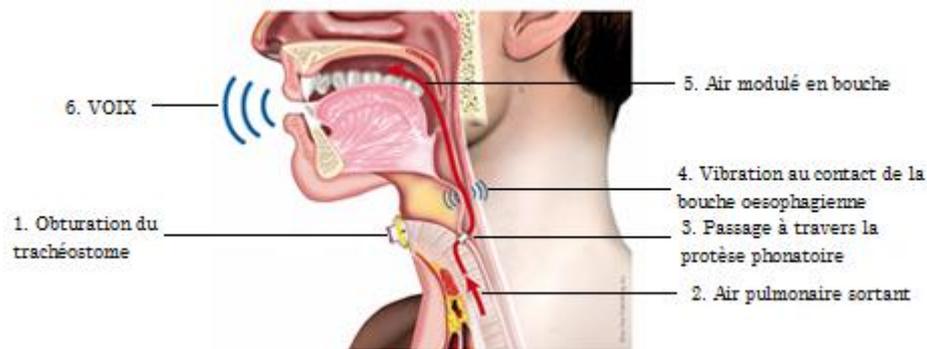


Figure 22 : Acquisition de la voie trachéo-oesophagienne par prothèse phonatoire (55).

Ces prothèses avec matériel spécifique associé (valves avec adhésif, valves automatiques mains-libres, protection de douche) constituent un progrès majeur dans la réhabilitation vocale du patient laryngectomisé permettant d'obtenir plus rapidement, une voix de meilleure qualité (ex : Provox® (Atos medical), Blom-Singer® (Ceredas)). Les résultats de la voix trachéo-œsophagienne sont ainsi supérieurs à ceux de la voix oro-œsophagienne, mais une sélection rigoureuse des patients est nécessaire (motivation) car il existe une dégradation dans le temps, accompagnée de complications (fuites alimentaires autour de l'implant, déplacements, surinfection, sténose du trachéostome, etc) (14).

-La **voix électro-prothétique** est obtenue grâce à un appareil portable (laryngophone) produisant des vibrations, qui lorsqu'il est apposé à la peau du cou, sont transmises à la cavité buccale pour être transformées en son. Cependant, c'est une solution transitoire, dans l'attente de l'acquisition de la voix œsophagienne (56).

4.4 LES CANCERS "RARES" DES VADS :

4.4.1 Les cancers du nasopharynx (ou rhinopharynx, ou cavum) :

4.4.1.1 Généralités et circonstances de découverte :

Le nasopharynx correspond à la partie supérieure rétro-nasale du pharynx. C'est une région profonde qui est cachée à l'examineur par le voile du palais, rendant son examen difficile. C'est pourquoi, la découverte d'un cancer du nasopharynx intervient le plus souvent à un stade déjà avancé (75-90% de T3-T4), liée à l'envahissement des régions avoisinantes et se traduisant par de signes otologiques, rhinologiques, et/ou neurologiques souvent accompagnés d'adénopathies homo ou bilatérales à l'examen clinique (cancer très lymphophile). Ainsi, toute otite séreuse unilatérale de l'adulte doit alerter et faire rechercher une lésion du nasopharynx (57).

Ce sont des cancers rares (300 cas/an en France) (58), liés à l'Epstein-Barr virus et représentés par des carcinomes indifférenciés de type nasopharyngés (UCNT 50%), des carcinomes épidermoïdes (35-40 %) ou des lymphomes (10-15 %).

4.4.1.2 Les stratégies thérapeutiques des cancers du nasopharynx :

En raison de la radiosensibilité des tumeurs du nasopharynx et de la difficulté d'une résection carcinologique satisfaisante due à leur situation anatomique, la radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine représente le traitement de référence. Elle est indiquée d'emblée pour les tumeurs T1-T2, N+ et les tumeurs localement avancées T3-T4, N0 ou N+ (*cf classification TNM p.25 et Annexe 1*). La radiothérapie sera le plus souvent possible conformationnelle (RCMI), avec un fractionnement de type boost intégré afin de l'optimiser en délivrant une dose plus importante tout en diminuant la toxicité. Et en cas d'envahissement ganglionnaire important, un curage des aires II, III, IV est recommandé environ 8 semaines après le traitement par radiochimiothérapie (57,58).

Cependant, une radiothérapie exclusive peut être envisagée pour les tumeurs T1-T2 N0 ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

La chirurgie quant à elle est rare, mais peut être un complément thérapeutique en cas de régression incomplète après la fin de la radiothérapie ou en cas de récurrences localisées accessibles (57). Et actuellement, la chimiothérapie adjuvante (méta-analyse et phases III en cours) et d'induction (phases II) sont des options qui restent discutées en fonction des centres.

L'imagerie quant à elle, garde une place fondamentale dans la surveillance de ces cancers (IRM, tomodensitométrie cervico-faciale).

4.4.2 Les cancers des cavités nasosinusiennes (fosses nasales et sinus) :

4.4.2.1 Généralités :

Les cancers des sinus et des fosses nasales sont des tumeurs rares et agressives de forme anatomopathologique variées. Il s'agit, dans 50% des cancers de l'ethmoïde d'adénocarcinomes d'origine professionnelle, notamment chez le travailleur de bois (200 cas/an en France) et plus rarement de carcinomes ou d'esthésioneuroblastomes. En revanche, au niveau du sinus maxillaire et des fosses nasales il s'agit dans 80% des cas de carcinomes épidermoïdes favorisés par la présence de tumeurs bénignes et la consommation de tabac (et rarement de mélanomes) (39,59).

Dans ces cancers, l'atteinte ganglionnaire n'est présente que dans 10% des cas et les métastases à distance ne représentent que 2% des cancers des sinus au diagnostic initial. Cependant, le pronostic de ces tumeurs reste défavorable du fait d'un mauvais contrôle local, avec 38% de récurrences locales et 63% de survie à 5 ans.

4.4.2.2 Circonstances de découverte et diagnostic :

Le diagnostic souvent tardif (stade avancé T3-T4) est évoqué devant une obstruction nasale unilatérale, une rhinorrhée (écoulement) muco-purulente, une épistaxis

(saignement nasal), une lyse osseuse ou un comblement unilatéral et hétérogène à l'imagerie. De plus, l'extension au-delà des sinus est responsable de symptômes neurologiques (céphalées, anesthésie du territoire du nerf trijumeau), ophtalmologiques (exophtalmie, chute de la paupière, diplopie) ou dentaires (douleur, mobilité des dents maxillaires).

Un examen clinique des fosses nasales (avec endoscopie), de la cavité orale avec palpation des aires ganglionnaires ainsi qu'un examen otoscopique et neurologique est nécessaire. Ainsi, en cas de suspicion une biopsie sera effectuée (le diagnostic de certitude étant histologique). Le bilan d'imagerie, quant à lui, comporte une tomodensitométrie injectée du massif facial, encéphalique et cervico-thoracique et une IRM du massif facial et encéphalique.

4.4.2.3 Les stratégies thérapeutiques des cancers naso-sinusiens :

À l'exception des petites tumeurs T1, la chirurgie est toujours suivie d'une radiothérapie postopératoire. Elle consiste en la résection partielle ou totale en marges saines, par voie externe, endoscopique ou mixte, élargie en cas de besoin (à la base du crâne, à la fosse infra-temporale, au voile du palais ou au septum nasal) de la tumeur, suivie d'une reconstruction (par lambeaux locorégionaux, lambeaux musculaires pédiculés, lambeaux libres) et d'une radiothérapie externe (RCMI). En l'absence d'envahissement ganglionnaire, une simple surveillance peut être discutée en RCP, en revanche, l'atteinte ganglionnaire nécessite un curage fonctionnel ou radical suivi d'une radiothérapie postopératoire. Et une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie postopératoire, à base de cisplatine (100mg/m² à j1, j22 et j43) peut être proposée dans le traitement des carcinomes agressifs, avec marges envahies.

La radiochimiothérapie quant à elle constitue une alternative thérapeutique.

Une réhabilitation par prothèses est possible en cas de pertes de substance étendues de la voûte palatine et/ou du voile, et/ou par épithèses pour une perte de substance de la joue et/ou de l'orbite (pièces en silicones "maquillées", fixées sur le visage par des implants afin de masquer partiellement la perte de substance).

Enfin, en cas de tumeurs inopérables, récidivantes et/ou métastatiques, l'association cisplatine-5FU-cétuximab (protocole EXTREME) est utilisée en première ligne (59,60).

Dans les cancers des cavités naso-sinusiennes, les récurrences étant fréquentes, il est recommandé de réaliser des surveillances rapprochées.

4.4.3 Les cancers des glandes salivaires :

Les tumeurs des glandes salivaires sont des tumeurs peu fréquentes (5% des cancers des VADS) touchant principalement les glandes parotides et les glandes sous mandibulaires. Le traitement principal reste la chirurgie lorsqu'elle est réalisable (ablation de la glande salivaire malade +/- curage des ganglions en cas d'envahissement ganglionnaire) suivie d'une radiothérapie externe par RCMI, quand c'est possible, pour les tumeurs ayant des critères de mauvais pronostic (grade élevé de malignité, tumeurs volumineuses, limites de résection insuffisantes, invasion péri-neurale, invasion osseuse, métastases ganglionnaires). Cependant, en cas de contre-indication à la chirurgie, une radiothérapie exclusive sera réalisée.

La place de la chimiothérapie dans les carcinomes des glandes salivaires reste encore limitée, sauf pour les cancers étendus où la chimiothérapie concomitante améliore de façon modeste la réponse et la survie, même dans les tumeurs récidivées (39).

Ces cancers sont de pronostic intermédiaire avec une survie à 10 ans qui est de l'ordre de 56 %.

Pour les tumeurs T1, T2 N0 de faible grade de malignité (métastases <10-15 % et décès <1 %), l'exérèse de la tumeur suivie d'une simple surveillance des aires ganglionnaires est possible. Dans les autres cas, un évidement sélectif latéral des groupes II et III sera réalisé en cas de N0.

4.5 LES CANCERS RÉCIDIVANTS et/ou MÉTASTATIQUES DES VADS :

4.5.1 Importance de la surveillance post-thérapeutique :

Le contrôle carcinologique est indispensable pour la recherche d'une récurrence locorégionale, métastatique, ou un second cancer. Il fait le point sur les conséquences du traitement, les séquelles et l'impact sur la qualité de vie du patient, notamment l'aspect fonctionnel (prendre en charge la douleur, les troubles de la déglutition et de la phonation) et l'impact psychologique et social permettant la réinsertion dans le milieu familial et professionnel.

Un premier bilan clinique sera réalisé tous les 2 mois la première année, tous les 3 mois la deuxième année, tous les 4 mois la troisième année, tous les 6 mois les quatrième et cinquième années puis une fois par an à vie. Une radiographie des poumons et un dosage de la TSH (*Thyroïde Stimulating Hormone*), après irradiation cervicale ou thyroïdectomie partielle, pourront être réalisés tous les 6 mois, les deux premières années, puis une fois par an. Un examen dentaire bi-annuel est également préconisé. En revanche, une panendoscopie ORL, une tomodensitométrie (TDM), une IRM, et un PET-scanner ne seront réalisés qu'en cas de suspicion de récurrence (5).

Cette surveillance est donc primordiale afin de détecter au plus tôt les récurrences et/ou métastases qui pourraient survenir chez les patients préalablement traités. Ainsi, en cas de récurrence, le traitement devra tenir compte de la localisation et de l'étendue de la lésion mais également des traitements déjà réalisés. Ce sont les récurrences du larynx qui sont de meilleur pronostic car elles sont essentiellement locales, sans récurrences régionales à distance contrairement à celles de la cavité buccale ou de l'oropharynx qui s'accompagnent très souvent de récurrences ganglionnaires d'où le pronostic péjoratif (1).

4.5.2 Les patients opérables et/ou les récurrences résécables :

En cas de récurrence ou de second primitif en terrain irradié, le traitement chirurgical associé à une reconstruction est à privilégier surtout en l'absence d'alternative thérapeutique. La chirurgie de rattrapage peut être partielle pour les petites lésions de stade T1-T2 (chirurgie

mini-invasive trans-orale ou chirurgie partielle par voie externe) ou totale pour les lésions plus étendues et les échecs de la chirurgie partielle. Cependant, les récurrences locorégionales restent la principale cause de décès après chirurgie. Ainsi, une ré-irradiation postopératoire éventuellement associée à une chimiothérapie pour les patients en bon état général peut être envisagée afin d'augmenter la survie (mais attention à la tolérance) (61). Elle délivre une radiothérapie de 60 Gy (par fraction de 1,5 Gy par jour, 5 jours consécutifs suivi de 9 jours de pause) associée à une chimiothérapie concomitante (hydroxyurée 1500mg/j, 5FU 800mg/m²) selon le protocole VOKES.

4.5.3 Les patients non opérables et/ou les récurrences non résécables :

En cas de refus du patient ou en terrain irradié non accessible à une chirurgie de rattrapage, une ré-irradiation à dose curative (60 Gy) est proposée, associée à une chimiothérapie concomitante (hydroxyurée-5FU) selon le protocole VOKES afin d'obtenir une rémission de longue durée. En effet, la radiochimiothérapie concomitante assure une efficacité plus élevée que la chimiothérapie seule et permet un traitement locorégional à visée curative et/ou fonctionnelle conservateur (1,61).

Cependant, actuellement le schéma Vokes tend à être supplanté par des schémas normofractionnés ou bifractionnés de radiothérapie conformationnelle avec cisplatine ou cétuximab (cf étude GORTEC 2008-01 et JANORL2 p.97).

Enfin, la photothérapie dynamique (PTD) est une autre option possible en situation de rattrapage mais uniquement pour les petites récurrences superficielles (cf PTD p. 63) (22).

4.5.4 Les patients métastatiques :

En cas de métastases à distance, la chimiothérapie palliative à base de cétuximab-cisplatine-5FU (protocole EXTREME) est le nouveau standard de première ligne, chez les patients dont l'état général le permet, avec un taux de réponse et de survie globale meilleure que l'association cisplatine-5FU. Sinon des soins de confort seront réalisés (1).

5. LES ESSAIS EN COURS ET À VENIR DANS LES TRAITEMENTS DES CANCERS DES VADS.

La recherche clinique comprend toute étude qui a pour but d'évaluer un nouveau traitement chez le patient, en mesurant son efficacité et sa tolérance par rapport à un traitement conventionnel. Si 80% des essais cliniques concernent l'évaluation de nouveaux médicaments, la recherche clinique évalue également de nouvelles techniques de chirurgie et de radiothérapie. Et actuellement, de nombreuses études sont tournées vers la recherche de facteurs prédictifs afin de permettre le traitement optimal des tumeurs des VADS, dont le pronostic reste sombre.

5.1 CONCERNANT LA CHIRURGIE :

5.1.1 La chirurgie trans-orale assistée par robot :

Le développement de la chirurgie trans-orale assistée par robot a offert de nouvelles possibilités thérapeutiques en chirurgie carcinologique des VADS, permettant des interventions dites "mini-invasives". La croissance rapide du nombre d'équipes qui débutent en chirurgie trans-orale robotisée et le nombre de publications sur ce sujet dans la littérature confirme l'intérêt de cette nouvelle technique pour le traitement des cancers des VADS par voie endoscopique. Cependant, bien que les études préliminaires aient montré la faisabilité, la sécurité et la faible morbidité de cette procédure dans certains cancers des VADS (*cf Indications de la TORS, p.32*), peu de résultats carcinologiques ont été présentés (8,62) et des comparaisons avec le laser CO2 et la radiochimiothérapie concomitante restent à faire. L'intergroupe ORL propose ainsi de conduire des études afin de préciser la place de cette chirurgie dans la prise en charge des patients présentant des lésions de l'oropharynx peu évoluées. De même, une évaluation du service médical rendu par cet outil ainsi qu'une évaluation médico-économique sont nécessaires car aucune étude, à notre connaissance, n'a été publiée sur ces sujets (évaluer si le surcoût de

l'opération est compensé par des hospitalisations plus courtes qu'avec une chirurgie classique et une radiochimiothérapie).

Récemment, l'accès du robot à d'autres régions anatomiques (espace parapharyngé, nasopharynx, base du crâne) a fait l'objet d'études préliminaires aux résultats encourageant, méritant d'être développées (19). Mais ce n'est qu'avec l'apport d'innovations techniques et technologiques, comme le couplage du robot avec le laser CO2 que l'on pourra élargir encore davantage l'offre chirurgicale de ce système, notamment pour l'endolarynx (17).

5.1.2 Les évolutions technologiques des robots chirurgicaux :

❖ Le robot *da Vinci Xi* (de 4^{ème} génération) :

Plus mobile et plus compact que ses prédécesseurs, ce robot est surtout caractérisé par le nouvel arrangement de ses bras, lui permettant d'accéder à plusieurs zones du corps sans qu'un repositionnement du robot ou du patient ne soit nécessaire. Il tourne sur 360° et est doté de 4 bras plus longs, plus fins et intervertibles supportant de mini instruments EndoWrist® eux aussi totalement articulés afin de faciliter l'accès à l'ensemble de l'anatomie (les instruments peuvent être placés sur n'importe lequel des 4 bras contrairement aux générations précédentes). Il offre une meilleure définition et une plus grande clarté visuelle de par son système de vision 3D et HD (visualisation anatomique fortement agrandie), est compatible avec l'utilisation de techniques de fluorescence (système d'imagerie fluorescent Firefly de la société) dans le but d'améliorer le geste chirurgical. Enfin, ce système est également équipé d'une double console "chirurgien", ce qui va permettre de faciliter l'apprentissage simultané de la technique pendant la procédure, sa diffusion ainsi qu'un gain de temps chirurgical en opérant à 4 "bras" (*Figure 23*).

Ce robot constitue une innovation majeure pour toutes les formes de chirurgie complexe et plus précisément urologique, gynécologique, ORL ou thoracique. Son utilisation a pour but d'élargir le champ des opérations mini-invasives, cependant dans les cancers ORL, son utilisation ne peut se faire pour le moment que dans le cadre d'études cliniques visant à évaluer l'ensemble des bénéfices pour les patients (63).



Figure 23 : Le robot da Vinci Xi®. (2014) Intuitive Surgical, Inc da Vinci (64).

❖ Le system Flex® de Medrobotics :

Malgré les avantages du robot *da Vinci* par rapport aux chirurgies conventionnelles, la rigidité de ses bras robotisés rend la maniabilité dans l'espace en 3D complexe. Ainsi, d'après le principe selon lequel un robot idéal doit se configurer à l'anatomie du patient et être manipulable dans des espaces étroits, une autre avancée technologique en chirurgie robotique a été réalisée avec la création du *system Flex* de Medrobotics®. Rivera Serrano et al. ont présenté la 1^{ère} étude cadavérique (65) sur l'utilisation du système robotique ultra flexible de Medrobotics®, montrant la faisabilité de l'introduction de ses bras dans l'espace sinueux des VADS et l'excellent contrôle visuel des zones difficiles de l'oropharynx, de l'hypopharynx et de l'endolarynx sans réalisation de suspension laryngée. Le system Flex® possède une colonne avec retransmission vidéo, le robot et une commande reliée à un système flexible endo buccal sur lequel sont montés des instruments de 3mm (pince disséquante et coagulante de Maryland monopolaire, écarteur bucco-pharyngé ou bucco-laryngé sur lequel est monté une aspiration, écarteur labial, la possibilité de régler l'angulation et l'exposition de la base de langue).

Le robot s'introduit par la bouche du patient et sa tête est téléguidée manuellement par le chirurgien grâce à une console externe. Le reste du corps est composé de segments flexibles liés entre eux dont chacun suit le chemin de l'autre, d'où le terme de robot "serpent". Ce robot peut cautériser les dégâts provoqués par son passage et sa tête supporte une caméra vidéo HD, des LED et des ports pouvant accueillir des outils chirurgicaux permettant de saisir ou couper des tissus (Figure 24) (66).

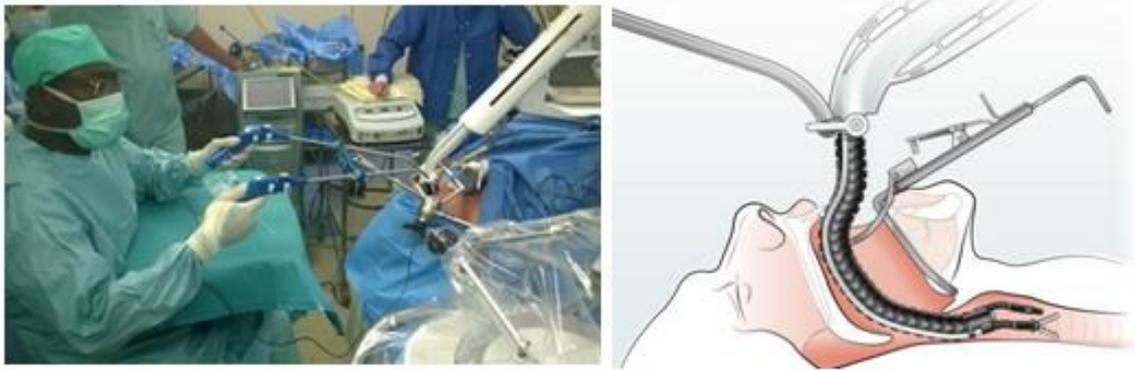


Figure 24 : Commandes reliées au système flexible endobuccal et vue intrabuccale du système Flex® de Medrobotics (67,68).

La colonne quant à elle, est légère, non encombrante et mobile donc facilement déplaçable par rapport aux modèles *da Vinci*, permettant de diminuer nettement la durée d'installation (67). Actuellement, des études sont en cours afin de confirmer les bénéfices de cette innovation technologique pour les procédures de chirurgie trans-orale robot assistée (69). Et ce système commence à émerger sur certains marchés européens, cependant aucune autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis n'a pour l'heure été délivrée. Dans les années à venir, des améliorations sont à attendre notamment une meilleure qualité de vision, un appareil miniaturisé ou encore une caméra 3D.

5.1.3 L'imagerie de fluorescence proche infrarouge dans la chirurgie des VADS :

Malgré une chirurgie mini-invasive en pleine expansion, le contrôle des marges de résection doit rester optimal. Dans la pratique chirurgicale les marges d'exérèse des cancers des VADS sont définies macroscopiquement par l'opérateur grâce à l'examen anatomopathologique extemporané qui est parfois discordant avec les résultats histologiques définitifs (8). Ainsi, afin d'améliorer le contrôle des marges d'exérèse, des études préliminaires concernant la résection tumorale guidée par l'imagerie en fluorescence proche infrarouge des cancers des VADS, ont été menées sur modèle animal orthoptique. Les résultats montrent que l'injection d'Angiostamp™ 800, qui est peptide

couplé à un fluorophore se liant spécifiquement à l'intégrine $\alpha v \beta 3$ (largement exprimée à la surface des cellules endothéliales des néovaisseaux tumoraux et par la plupart des cellules tumorales lors de leur migration métastatique), puis sa détection par imagerie optique en fluorescence proche infrarouge offre un contraste en temps réel entre le tissu sain et le tissu tumoral permettant de détecter des reliquats tumoraux, invisibles à l'œil nu même avec l'utilisation de lunettes grossissantes, au sein du lit chirurgical. Cela permet donc d'améliorer la qualité d'exérèse tumorale des cancers des VADS avec une augmentation de 50% de survie sans rechute dans le modèle animal orthoptique (70). De même, une autre étude préclinique a montré son intérêt dans la détection des adénopathies métastatiques en peropératoire, permettant en effet de guider le chirurgien pour le prélèvement des adénopathies métastatiques, même si elles ne sont pas identifiables cliniquement (71). Ces étapes précliniques réalisées chez l'animal sont indispensables avant de tester cette technique chez l'être humain.

5.1.4 La reconstruction :

En matière de reconstruction, le XXème siècle a été celui des lambeaux, le XXIème siècle sera celui de la bio-ingénierie (discipline visant à développer et à appliquer les connaissances et compétences à l'appréhension et à la résolution de problèmes dans les domaines de la biologie et de la médecine).

❖ La reconstruction mandibulaire :

Actuellement, les techniques de reconstruction mandibulaire incluent l'ostéogenèse induite par distraction et transport de disque, les endoprothèses modulables et l'ingénierie tissulaire (par biomatériaux, cellules de moelle ou moelle totale). Ces techniques ont été testé en situation post-radique mais leur développement se heurte à la séquence thérapeutique car la radiothérapie après reconstruction diminue le potentiel d'ostéo-induction de la plupart des biomatériaux proposés (8).

❖ Ingénierie tissulaire et création de nouvelles cordes vocales :

Concernant les cordes vocales, des chercheurs de l'université du Winsconsin-Madison ont réussi à recréer en laboratoire des replis de tissus similaires à ceux des cordes vocales

(culture de cellules humaines sur structure 3D de collagène) et ont même réussi à démontrer leur fonctionnalité. Elles sont en effet, capables de produire des sons ("aboiments") lorsqu'elles sont greffées dans un larynx canin *ex vivo* et que l'on souffle dedans. La structure des fibres obtenues reste moins complexe que celles de cordes vocales d'un adulte humain mais ces premières données sont encourageantes (greffe, survie et fonctionnalité du greffon ont été observées). Il pourrait s'agir d'une voie prometteuse afin de retrouver la voix (72).

❖ Création d'un larynx artificiel :

Actuellement, la (pharyngo)laryngectomie totale entraîne presque toujours la création d'une trachéostomie définitive ayant des répercussions non négligeables sur la qualité de vie des patients. C'est pourquoi, l'idée de créer un "nouveau" larynx a émergé et vise à éviter la trachéostomie définitive. Une première technique testée en Italie a ainsi envisagé la reconstruction du larynx à partir d'une côte du patient, modifiée pour lui donner la forme de l'organe, vascularisée par implantation dans l'avant-bras puis mise en place en la reliant aux vaisseaux du cou. Cependant, en France, le Pr Christian Debry (chirurgien ORL des hôpitaux de Strasbourg) a envisagé une autre voie, la création d'un larynx artificiel. Il s'agit d'une prothèse rigide, comme le cartilage du larynx, afin d'éviter tout risque de digestion par l'organisme. Sa microstructure en billes de titane (200 à 600 microns) est conçue pour favoriser sa colonisation par les cellules musculaires et cartilagineuses qui vont reconstituer peu à peu les tissus. Cette prothèse comprend deux parties, posées en deux temps. La première partie bio-intégrable inamovible avec bague en titane poreux, est destinée à prolonger la trachée restante après laryngectomie totale. Elle va être posée par voie chirurgicale juste après l'ablation du larynx et avant la radiothérapie qui doit survenir dans les deux mois. La deuxième partie est fonctionnelle, et correspond à une valve permettant de reproduire les fonctions du larynx. Elle sera, quant à elle posée par endoscopie quelques semaines plus tard en se clipsant sur la première partie (*Figure 25*).

En 2013, deux patients ont ainsi été implantés au CHU de Strasbourg avec succès (bonne tolérance, rétablissement d'un néo-pharyngolarynx permettant la respiration, une voix chuchotée compréhensible et une déglutition possible mais nécessitant une rééducation soutenue). Depuis, le développement de la technique chirurgicale et du design de la

prothèse fait l'objet d'un développement continu, notamment faciliter la colonisation de la prothèse en titane par les tissus mous. Des essais se poursuivent donc au niveau européen (73).

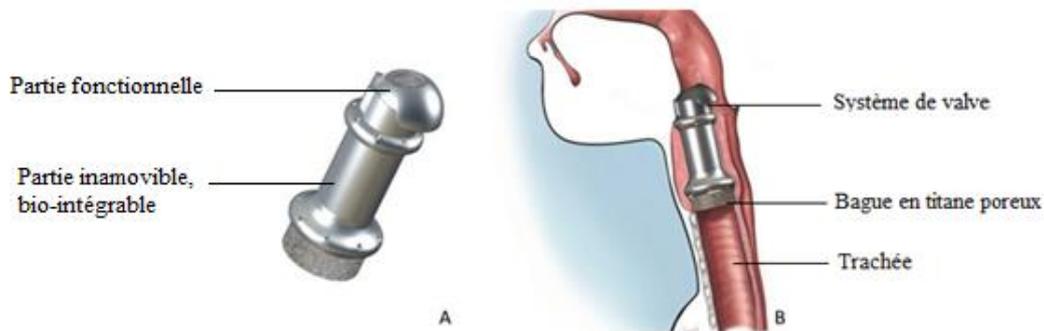


Figure 25 : Prothèse de larynx artificiel (A), et après mise en place (B) (73).

5.2 CONCERNANT LA RADIOTHÉRAPIE :

Avec le vieillissement de la population, les besoins en radiothérapie risquent d'augmenter. En effet, chez la personne âgée les traitements de type chimiothérapie et chirurgie sont souvent contre-indiqués du fait de maladies associées dont ils souffrent (diabète, maladies cardio-vasculaires, etc). Dans ce contexte, la radiothérapie est une thérapeutique efficace car sa tolérance est peu affectée par l'âge, et ses contraintes telles que la durée de traitement ou la multiplicité des déplacements peuvent être réduites en utilisant des schémas hypofractionnés (concentration de doses sur un nombre réduit de séances). Cependant, le développement conjoint de la radiothérapie guidée par l'image (permettant de visualiser les variations de position, de forme ou de volume de la tumeur et des organes à risque survenant durant le traitement en cours) et de la RCMI, a mis en évidence la nécessité de l'adaptation de la radiothérapie à ces variations anatomiques afin que la dose délivrée corresponde à la dose planifiée. En effet, lors d'une RCMI de tumeur localement évoluée des VADS, près de 60% des parotides sont le siège d'un surdosage (de l'ordre de 4 Gy) par rapport à la planification initiale. Des replanifications hebdomadaires permettraient de réduire la dose délivrée aux parotides, et donc réduire le risque de xérostomie. Ainsi, l'objectif dans les années à venir est de personnaliser le

traitement de chaque patient, en réalisant une radiothérapie avec modulation d'intensité guidée par la dose et adaptée, non seulement sur les variations morphologiques mais également sur les variations biologiques tumorales objectivées par le TEP scanner à l'initiation et en cours de traitement (74), réalisant ainsi une radiothérapie adaptative (23). Cependant, son utilisation en routine semble limitée par la lourdeur du temps de travail et de calcul nécessaire (nouvelle délimitation, nouveau calcul de dose, etc). De plus, la preuve du bénéfice clinique pour les patients reste à démontrer. Un essai est donc en cours, l'essai ARTIX (phase III), comparant l'apport d'une RCMi avec replanification hebdomadaire versus une RCMi avec une seule planification dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx localement avancés afin de valider l'impact sur la xérostomie (75). Une autre étude a testé avec succès un outil de détection automatique (outil d'alerte dosimétrique) étudiant les variations de dose entre, une carte de tolérance de dose calculée à partir de la distribution de dose planifiée sur le scanner initial et une carte de différence de dose obtenue suite au calcul de dose réelle sur l'image tomographique conique. Ainsi, en comparant les deux cartes, si la dose est supérieure à la tolérance de dose, une alerte est déclenchée permettant de détecter et d'orienter rapidement sans délimitation médicale, les patients atteints de cancer ORL vers une stratégie de radiothérapie adaptative (76).

5.3 CONCERNANT LA RADIOCHIMIOTHÉRAPIE :

Bien que la radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine (100 mg/m² à j1, j22 et j43 de la radiothérapie) soit l'approche standard exclusive ou adjuvante chez les patients porteurs de tumeurs localement avancées des VADS à haut risque de récurrence, des stratégies d'intensification sont en cours d'évaluation dans le but d'augmenter l'index thérapeutique entre l'efficacité du traitement et la qualité de vie.

5.3.1 L'essai GORTEC 2010-02 de phase III, BIBW 2992 (Afatinib) :

Cet essai évalue l'ajout d'afatinib (*anti-EGFR : inhibiteur de tyrosine kinase, cf p.101*) en traitement de maintenance après radiochimiothérapie postopératoire dans les

carcinomes épidermoïdes des VADS. L'objectif étant de démontrer la supériorité d'un traitement de maintenance de 12 mois par afatinib (par rapport à un placebo) après radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine, sur l'amélioration du taux de survie sans maladie à 2 ans (8).

5.3.2 Vers un fractionnement du cisplatine ? :

De nombreuses études ont montré que les malades bénéficiant du meilleur contrôle local après radiochimiothérapie étaient ceux ayant reçu les 3 cycles de cisplatine prévus (étude 0129 du RTOG) ce qui est rarement le cas en pratique. En effet, seuls 50 à 60% des patients reçoivent les 3 cycles de cisplatine prévus, en raison de sa toxicité. Ainsi, le fractionnement du cisplatine à la dose de 25 mg/m² par jour, 4 jours consécutifs, la semaines 1, 4 et 7 de la radiothérapie, apparaît comme une méthode attrayante permettant de maintenir la dose-intensité du platine à haute dose, tout en diminuant la toxicité. Un essai de phase II est donc proposé, comparant les deux méthodes d'administration du cisplatine concomitant à la radiothérapie (cisplatine à haute dose versus cisplatine fractionné) afin de déterminer la dose effectivement reçue de cisplatine (77).

5.3.3 La ré-irradiation des cancers des VADS :

De nombreuses études de chimiothérapie associée à la ré-irradiation recherchent la combinaison permettant la meilleure optimisation thérapeutique. Des agents de thérapies ciblées sont notamment en cours d'évaluation dans cette indication car l'effet potentialisateur de certains et leur profil de toxicité différent de celui des agents de chimiothérapie classique en font les éléments principaux des perspectives de la radiochimiothérapie. Les perspectives des protocoles de radiochimiothérapie portent également sur les modifications des schémas d'irradiation, dans le but de limiter le temps de repopulation tumorale en cours de traitement. Ils donnent lieu à des essais de radiothérapie hyperfractionnée et/ou accélérée avec semble-t-il un bénéfice sur la survie globale et la survie sans récurrence (1,8).

❖ L'étude GORTEC 2008-01 :

Le GORTEC (GORTEC 2008-01) mène une étude de phase II, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association ré-irradiation-cétuximab (avec radiothérapie bifractionnée : 66 Gy sur 5,5 semaines délivrant 1,2Gy/séance 2 fois par jour, associée à l'Erbitux®) chez des patients préalablement irradiés, présentant une récurrence locale inopérable d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

GORTEC : Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou.

❖ L'étude JANORL2 :

L'étude JANORL2 (phase II-III) randomisée, compare deux modalités de ré-irradiation après chirurgie en territoire irradié des carcinomes épidermoïdes des VADS : une radiothérapie monofractionnée avec 5FU et hydroxyurée concomitantes délivrée une semaine sur deux (schéma de VOKES : bras de référence), et une radiothérapie bifractionnée avec cetuximab concomitant administré en continu (JANORL2 : bras testé) c'est-à-dire sans interruption de traitement entre deux séries (1). L'objectif de la phase II est de comparer la toxicité aiguë qui impose une interruption de ré-irradiation. Les résultats préliminaires ne montrent pas de surtoxicité de l'association cetuximab-irradiation. L'objectif de la phase III, quant à lui, est de comparer la survie sans récurrence à 3 ans. Une meilleure efficacité carcinologique dans le bras testé est espérée, par la réduction de la durée du traitement et des séquelles tardives moins importantes grâce à l'utilisation de l'hyperfractionnement et du cetuximab (78).

❖ La radiothérapie stéréotaxique (hypofractionnée) :

Le GORTEC a mené de larges études afin d'évaluer l'intérêt de la RCMI, actuel standard d'irradiation dans les cancers des VADS. Cependant, l'expansion actuelle de la radiothérapie stéréotaxique pose la question de la faisabilité d'une association avec des traitements systémiques. Les schémas condensés de radiothérapie stéréotaxique offrent un avantage théorique par rapport à des schémas plus longs car ils permettent de limiter l'interruption d'un traitement systémique. Ainsi, le risque de toxicité avec l'association à une chimiothérapie ou une thérapie ciblée doit être mis en balance avec le risque de progression du cancer dû à l'interruption temporaire du traitement systémique. À ce jour, plusieurs études de phase II suggèrent la faisabilité d'une irradiation stéréotaxique (ré-

irradiation) pour les carcinomes épidermoïdes ORL récidivants avec le cétuximab aux doses usuelles (dose de charge précédant l'irradiation puis 250 mg/m² par semaine). L'association n'augmenterait pas l'incidence de la toxicité mais augmenterait la survie par rapport à une irradiation stéréotaxique seule (phases II qui affirment la faisabilité de l'association en routine). Ainsi, pour des patients sélectionnés dont la récurrence est traitée par stéréotaxie associée ou non à une chimiothérapie, cela donne la perspective que la ré-irradiation pourra dans certains cas être préférée à la chirurgie (1,19). Les études à venir menées par le GORTEC, vont évaluer la place de cette radiothérapie stéréotaxique (irradiation de très haute précision) dans les lésions métastatiques en combinaison avec la chimiothérapie.

5.3.4 Les récurrences métastatiques :

❖ L'essai TPExtreme 2014-01 du GORTEC :

Actuellement, bien que le protocole EXTREME (cisplatine-5FU et cétuximab jusqu'à progression) soit le traitement de référence en première ligne pour les carcinomes épidermoïdes des VADS récidivants et/ou métastatiques, le protocole TPEx associant cisplatine (ou carboplatine), docétaxel (Taxotère®) et cétuximab présente des résultats encourageants en termes de réponse, de médiane de survie (respectivement 53,8% et 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.

Les perspectives concernant le traitement des récurrences métastatiques s'appuient sur l'évaluation des traitements multimodaux et sur l'apport de nouveaux agents systémiques de la classe des thérapies ciblées. Le traitement multimodal, associant un traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie sur le site primitif) et un traitement de la ou les localisations métastatiques (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique sur le site métastatique) est une perspective en cours d'évaluation permise grâce à l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients et la disponibilité des examens d'imagerie. Cependant, l'évaluation de l'index bénéfice/risque doit être encore plus rigoureuse que pour le traitement premier (1).

5.4 CONCERNANT LES MÉDICAMENTS ANTI-CANCÉREUX :

Actuellement, de nouveaux protocoles de chimiothérapie sont étudiés au travers d'études pilotées par le GORTEC. Ils sont évalués soit en combinant des molécules éprouvées soit en intégrant de nouvelles molécules à des phases précoces de leur développement. De plus, les progrès dans la connaissance des voies de la carcinogenèse a permis l'émergence des thérapies dites ciblées, proposant des traitements « à la carte » selon les caractéristiques biologiques de la tumeur en place et permettant d'envisager dans un avenir proche, un diagnostic moléculaire toujours plus affiné dans l'optique d'un traitement toujours plus personnalisé. Le GORTEC conduit actuellement des études dans ce domaine afin d'évaluer la place de nouvelles molécules soit en remplacement de certaines chimiothérapies, soit en complément des protocoles de référence (79).

5.4.1 Chimiothérapie d'induction et stratégie de préservation d'organe :

La chimiothérapie d'induction n'est à ce jour validée dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS, que dans les stratégies de préservation laryngée par le biais du protocole TPF (docétaxel-cisplatine-5FU). Ainsi, afin d'élargir les indications de la préservation d'organe, de nouveaux protocoles sont étudiés.

❖ Le programme TPA (Taxotère, sels de platine, afatinib) :

Le programme TPA est un programme de réflexion autour d'études de préservation pour les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx localement avancés utilisant une chimiothérapie d'induction associant docétaxel, cisplatine et afatinib (anti-EGFR). Le but est de proposer une approche similaire à celle des carcinomes laryngés ou hypopharyngés permettant en cas de bonne réponse à cette chimiothérapie d'induction, d'éviter la mutilation d'un acte chirurgical. La justification de cette étude repose sur le fait que le cisplatine et le docétaxel d'une part et l'afatinib d'autre part, ont une efficacité démontrée dans les cancers des VADS. Cependant, la tolérance de leur association n'est pas encore connue. Un essai de phase I (essai TAPIS du GORTEC 2013-01) est donc en cours afin de déterminer la dose maximale tolérée de l'afatinib en association avec le docétaxel et

le cisplatine en chimiothérapie d'induction TPA dans les carcinomes des VADS localement avancés, ainsi que sa toxicité et son efficacité pour déterminer si un nouveau protocole de préservation d'organe est envisageable (80).

❖ L'essai SALTO 2014-03 de phase III du GORTEC-Intergroupe ORL : (8)

Ce nouvel essai de préservation laryngée pour les patients atteints de carcinomes épidermoïdes du larynx ou de l'hypopharynx va permettre de comparer la chimiothérapie d'induction par 3 cycles de TPF suivie d'une radiothérapie exclusive (en cas de bonne réponse, sinon chirurgie) à la chimioradiothérapie concomitante avec 3 cycles de cisplatine. En pratique, ces deux options thérapeutiques sont réalisables, cependant aucune étude ne les avait encore comparées. L'objectif est donc d'évaluer la survie à 2 ans avec préservation de la fonction laryngée et pharyngo-œsophagienne de ces deux stratégies thérapeutiques et potentiellement de déterminer la plus efficace (81).

5.4.2 Les thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées en évaluation clinique concernent actuellement le ciblage de l'EGFR ainsi que d'autres cibles qui semblent prometteuses. Ces essais ne concernent pour le moment que les patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS en récurrence locorégionale ou métastatique (44). De plus, des études déjà réalisées ont montré que l'efficacité de ces molécules restait faible en monothérapie alors que d'autres ont démontré l'effet potentialisateur du cétuximab sur les radiations ionisantes. Ainsi, les études (de phase II ou III) se tournent de plus en plus vers des traitements combinant la radiothérapie à une ou plusieurs thérapies ciblées, ou l'association de thérapies ciblées entre elles afin de combiner différentes cibles moléculaires (ex : anti-EGFR et anti-VEGFR) (42). À terme, l'idéal serait d'utiliser une seule molécule capable de plusieurs activités concomitantes (82).

5.4.2.1 L'inhibition du récepteur de l'EGF (EGFR) :

Bien que le cétuximab soit le seul anticorps à avoir une AMM en ORL, l'apparition de mécanismes de résistance à cette molécule a favorisé l'émergence de plusieurs stratégies

visant à augmenter l'efficacité de l'inhibition de l'EGFR, soit avec des anticorps ciblant d'autres épitopes (déterminants antigéniques), soit avec des inhibiteurs de pan-EGFR irréversibles. Des études de phase II et III sont donc en cours et concernent :

❖ Des anticorps monoclonaux anti-EGFR :

- Le zalutumumab, a montré une amélioration de la survie sans progression par rapport à des soins de support seuls (phase III). Le panitumumab (Vectibix®), quant à lui, en association avec le cisplatine et le 5FU (étude SPECTRUM) n'améliore pas la survie globale mais permet d'optimiser la survie sans progression et la réponse tumorale avec un profil de toxicité acceptable. Enfin, le nimotuzumab, n'entraîne aucune toxicité cutanée d'où son intérêt dans l'arsenal thérapeutique afin d'éviter l'arrêt du traitement et la diminution de la qualité de vie des patients. Cependant, des mécanismes de résistance envers ces molécules ont également été mis en évidence (83).

❖ Des inhibiteurs de l'ATK (Activité Tyrosine Kinase) :

Les premières molécules développées (géfitinib, erlotinib lapatinib) n'ont pas montré de résultats intéressants par rapport à la radiochimiothérapie classique seule, d'où leur association avec la radiothérapie (essai CARISSA (82)) et le développement de molécules plus prometteuses qui, grâce à leur mode d'inhibition multi-kinase, évitent l'activation persistante d'EGFR à l'origine de certaines résistances au cétuximab.

Le géfitinib (Iressa®) permet le blocage du cycle cellulaire en phase G1 (phase de croissance cellulaire avant la phase S de synthèse), augmentant la radiosensibilité et une synergie a été démontrée lorsqu'il était associé à la radiothérapie ou au cisplatine-5FU. L'afatinib et le dacomitinib, quant à eux, sont des inhibiteurs de tyrosine kinase irréversibles (inhibiteurs de pan-HER : anti-EGFR, HER2, HER4). Une étude de phase II, concernant les carcinomes épidermoïdes des VADS, récidivants ou métastatiques a notamment montré que l'activité anti-tumorale de l'afatinib (BIBW 2992) était au moins comparable à celle du cétuximab, permettant de continuer son développement chez cette population. Un essai de phase III randomisé, a ainsi testé la place de l'afatinib dans cette indication, en alternative au méthotrexate (considéré comme la 2^{ème} ligne standard) après une première ligne par cétuximab. Une amélioration de la survie sans progression a été observée (2,6% contre 1,7% avec le méthotrexate) mais sans gain en survie globale (21).

Enfin, le dacomitinib qui a la particularité de cibler un variant du récepteur EGF impliqué dans la résistance au cétuximab (l'EGFR vIII), montre en première ligne une activité anti-tumorale intéressante avec un taux de réponse partielle de 20%, peu d'effets secondaires, une survie sans progression de 3,9 mois et une survie globale de 6,6 mois. Cependant les patients présentant des mutations de la voie PI3K répondent moins bien au traitement (phase II) (46).

❖ Des molécules EGFR et des médicaments anti-EGFR :

D'autres molécules EGFR sont à l'étude : antisens, l'interleukine-12, le lénalidomide, l'alisertib et le VTX-2337, ainsi que des médicaments anti-EGFR au premier stade de développement : le necitumumab, le RO5083945, l'icotinib, le CUDC-101 et le MEHD7945A (1). Le MEHD7945A, notamment est un anticorps ciblant EGFR et HER3, cependant, aucun bénéfice par rapport au cétuximab n'a été démontré (phase II).

5.4.2.2 Le ciblage de la vascularisation tumorale (l'angiogenèse) :

Le récepteur au facteur de croissance vasculo-endothélial (VEGF-R) a également beaucoup été étudié. Son principal ligand, le facteur de croissance vasculo-endothélial (VEGF), retrouvé surexprimé dans 90% des cancers des VADS, joue un rôle clé dans l'induction de l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau préexistant), ce qui favorise la croissance tumorale et la survenue de métastases à distance (car sans vaisseaux, la tumeur resterait limitée). L'angiogenèse tumorale apparaît donc comme un marqueur des cancers avancés (84).

Les agents de ciblage de la vascularisation tumorale (inhibiteurs de VEGFR) vont exercer une activité anti-tumorale indirecte, contrairement aux cytotoxiques classiques, en privant les cellules tumorales de l'oxygène (hypoxie) et des nutriments dont elles ont besoin (10). Nous pouvons distinguer :

❖ Les agents anti-angiogéniques :

Ces agents vont inhiber la formation de nouveaux vaisseaux (néoangiogenèse). Leur action est préventive, car susceptible d'apporter un bénéfice au stade précoce de la maladie ou devant des métastases asymptomatiques. Ils peuvent agir soit directement par

blochage du VEGF, c'est le cas d'anticorps monoclonaux comme le bévacizumab (Avastin®, anti VEGF-A) soit sur ses récepteurs (VEGFR) en ayant recours à de petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase comme le vandetanib (ZD6474, ayant une double activité : anti-EGFR et anti-VEGFR), le sunitinib (Sutent®), le sorafénib (Nexavar®), le motesanib ou le linifanib (43,84). Utilisées seules, ces thérapies anti-angiogéniques n'ont pas montré d'efficacité *in vitro* ou *in vivo* dans les modèles précliniques, en revanche leur association avec la radiothérapie semble intéressante, en provoquant l'apoptose des cellules endothéliales et tumorales, et en augmentant les cellules réactives de l'oxygène responsables de dommages au niveau de l'ADN (inhibition de la croissance tumorale et induction de l'apoptose) (85).

Le vandetanib est un inhibiteur de la voie de signalisation PI3/AKT. Son activité anti-angiogénique semble majorée par l'irradiation. Un essai clinique de phase II associant cisplatine et irradiation avec ou sans vandetanib est en cours d'évaluation dans les stades III/IV (86). De même, l'association du sunitinib avec une RCMI en mode hypofractionnée a montré à 18 mois une survie sans progression de 56% et un taux de survie globale de 71% (87). Le sorafénib, quant à lui, a montré un effet stabilisateur ainsi qu'une réponse partielle en monothérapie mais avec une toxicité non négligeable, et les effets sur la croissance tumorale et l'angiogenèse semblent plus intéressants en association avec la radiochimiothérapie (88,89).

❖ Les agents de ciblage vasculaire :

Ces agents vont agir sur le système vasculaire déjà en place de tumeurs établies. Ils sont susceptibles d'être actifs devant des tumeurs évoluées, résistantes aux agents cytotoxiques conventionnels. C'est la réduction de la circulation sanguine qui va entraîner la réponse au traitement, donc l'amélioration clinique. Différentes stratégies sont en cours d'investigation, notamment des petites molécules capables d'induire un collapsus vasculaire et une nécrose tumorale secondaire. C'est le cas des flavanoïdes (5,6-diméthylxanthenone-4-acetic acid ou DMXAA) faisant intervenir une sécrétion de cytokine ainsi que des agents vaso-actifs ou des agents se liant à la tubuline (ZD6126, CA4P) qui vont cibler les vaisseaux sanguins tumoraux, différents des vaisseaux du tissu sain.

Le ZD6126 va perturber le cytosquelette de tubuline des cellules endothéliales, entraînant une modification de leur forme (deviennent arrondies), provoquant la détérioration de l'endothélium. Ainsi, une congestion vasculaire avec interruption du flux sanguin s'en suit et la tumeur alors privée d'oxygène, de nutriments, et ses déchets s'accumulant, il en résulte une nécrose tumorale centrale (90).

5.4.2.3 Inhibition de la voie de signalisation cellulaire PI3K/AKT/mTOR :

La résistance au cétuximab est liée à l'absence de dégradation d'EGFR et à la persistance de l'activation d'AKT. Ainsi, l'inhibition de la kinase PI3K seule ou en association à un blocage EGFR pourrait inverser cette résistance au cétuximab.

Une étude (PIK-ORL de phase II) évalue ainsi l'intérêt d'une monothérapie par BKM120, inhibiteur de la voie PI3K, chez des patients atteints d'un cancer des VADS métastatique récurrent ou en progression après une chimiothérapie à base de platine et de cétuximab. Elle a pour objectif de vérifier la valeur prédictive de la mutation activatrice du gène PIK3CA (sous unité catalytique de PI3K) versus pas de mutation sur l'efficacité du BKM120 (1,91).

De même, deux molécules inhibitrices de cette voie de signalisation, des inhibiteurs de Mtor, sont en cours d'évaluation dans plusieurs études cliniques concernant les cancers des VADS, il s'agit de l'everolimus (Afinitor®) et du temsirolimus (Torisel®). Des marqueurs tumoraux ont d'ailleurs été mis en évidence, pouvant prédire l'efficacité de ces inhibiteurs (la mutation du gène PIK3CA, la surexpression de PTEN, l'augmentation plasmatique de VEGF, etc).

Ex : Essai de phase I-II ayant pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction associant une thérapie ciblée par inhibiteur de mTOR (évérolimus) au carboplatine et paclitaxel dans les cancers épidermoïdes inopérables des VADS (1,91).

5.4.2.4 Inhibition des protéines de l'apoptose :

Il est reconnu que la radiothérapie et la chimiothérapie induisent l'apoptose des cellules tumorales et c'est la présence de défauts dans les programmes apoptotiques qui conduiraient à l'échec de ces thérapeutiques.

Les inhibiteurs de l'apoptose sont des protéines retrouvées dans plusieurs cancers, dont l'activation est liée à la croissance tumorale et à la résistance à l'apoptose. Le Debio 1143 est une molécule antagoniste favorisant l'apoptose dans les cellules tumorales par blocage de l'activité des protéines inhibitrices de l'apoptose. En préclinique, il a montré une activité synergique lorsqu'il est associé avec des sels de platine et une radiothérapie. L'étude DEBIO 1143-201 de phase I/II évaluant la tolérance, la dose maximale tolérée et l'activité est donc en cours chez des patients atteints de carcinome épidermoïde des VADS localement avancé (essai comparant une radiochimiothérapie classique avec cisplatine versus le même traitement avec le Debio) (1,92).

5.4.2.5 Stratégie de ciblage par des nanoparticules :

En parallèle des médicaments traditionnels, de nouvelles stratégies sont en cours de développement et concernent les nanoparticules d'oxyde d'hafnium (NBTXR3). Ces nanoparticules biocompatibles avec l'organisme ont été développées en tant que thérapie ciblée car elles peuvent être activées par la radiothérapie, potentialisant ainsi son effet direct en augmentant sélectivement le dépôt de dose in situ dans les tissus tumoraux (NBTXR3 et la radiothérapie pourraient avoir un effet synergique de mort cellulaire pour améliorer le taux de réponse tumorale). Un essai de phase I est en cours afin de déterminer la toxicité et le profil de tolérance de NBTXR3 implanté puis activé par RCMI, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancés de l'oropharynx et de la cavité buccale de plus de 65 ans ou qui ont une contre-indication au cisplatine (1,93).

5.4.2.6 Le ciblage du récepteur CD44 :

Plusieurs études ont révélé l'expression accentuée de certains variants (ou isoformes) de CD44 dans les cancers des VADS. Or, CD44 agit non seulement sur la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire mais également sur l'angiogenèse et la présentation des cytokines. Ainsi, la fixation d'un anticorps monoclonal (RO5429083) sur le récepteur CD44 présent à la surface des cellules cancéreuses pourrait permettre de le bloquer, empêchant la division et la migration cellulaire. Une étude de phase I (BP 25385) est en cours chez des patients dont la tumeur surexprime CD44 en immunohistochimie (ce qui est le cas dans la plupart des carcinomes épidermoïdes, notamment des VADS) (1).

5.4.2.7 Les espoirs de l'immunothérapie dans les cancers des VADS :

Utilisée en cancérologie, l'immunothérapie est un traitement consistant à stimuler le système immunitaire (les lymphocytes T) dans le but de renforcer les défenses du malade contre les cellules cancéreuses. Initialement testée dans le cancer de la peau, des essais sont aujourd'hui en cours pour les cancers des VADS. Et récemment, une approche consistant à utiliser autrement de nouveaux anticorps monoclonaux a émergée. En effet, en cas de cancer, les cellules du système immunitaire vont être freinées dans leur action afin d'empêcher que le système ne s'emballe et ne s'attaque aux cellules normales de l'organisme. Ces freins sont assurés par des "check-points" (ou points de contrôles immunologiques), ainsi l'identification de ces verrous et leur déblocage permettrait de réveiller l'immunité (barrière naturelle d'immunosurveillance anti-tumorale) afin de s'en servir comme outil thérapeutique. Le PD-1 (*Programmed death 1*) ou récepteur de mort cellulaire programmée a ainsi été identifié.

❖ Le PD-1 : Nouvelle cible pour les cancers des VADS HPV+ ? :

Le PD-1, souvent exprimé sur les lymphocytes, est activé par des ligands spécifiques tels le PD-L1 entraînant l'inhibition et la mort des cellules lymphocytaires avec pour conséquence l'inactivation de la surveillance immunitaire anti-tumorale. Une

surexpression de PD-L1 sur les cellules tumorales des carcinomes épidermoïdes des VADS a notamment été mise en évidence et est explicitement lié à la forte implication immunitaire dans le microenvironnement, des tumeurs liées à l'HPV. L'expression de PD-L1 est donc souvent corrélée à un pronostic défavorable chez ces patients. Par conséquent, le blocage du couple PD-1/PDL-1 par des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-PD-L1 a été envisagé comme option, afin d'activer le système immunitaire de l'hôte et éradiquer les tumeurs (1,94).

L'immunothérapie semble ainsi ouvrir de nouvelles perspectives pour les formes avancées récurrentes ou métastatiques. Des premiers essais avec administration de pembrolizumab (KEYTRUDA® : essai Keynote-012) à la dose fixe de 200 mg par perfusion toutes les trois semaines a montré des résultats encourageants. Ce médicament est un anti-PD-L1, qui bloque la voie PD-1/PD-L1 par laquelle la cellule cancéreuse réussit à tromper la vigilance du système immunitaire. L'efficacité observée est remarquable (diminution de la taille de la tumeur, stabilisation de la maladie, moins de toxicité). Le pembrolizumab semble être presque deux fois plus efficace, en termes de réponse au traitement, que la chimiothérapie classique par cisplatine-5FU-cétuximab et cela, indépendamment du statut HPV. Cependant, ces résultats restent à confirmer par des études plus grandes et plus longues qui permettront également d'évaluer la survie des patients atteints de cancers avancés des VADS traités par pembrolizumab, ainsi que sa toxicité à long terme. Ces études de phase III sont déjà en cours et le GORTEC-InterGroupe ORL a commencé une étude en concomitance avec la radiothérapie. De plus, d'autres études de phase III évaluent actuellement dans les cancers des VADS, le nivolumab (anti-PD-1) et le MEDI4736 (anti-PD-L1) (21).

5.5 HPV et CANCERS DES VADS :

5.5.1 Le statut HPV+ dans les cancers des VADS :

Aujourd'hui, bien que les facteurs de risques principaux de développer un cancer des VADS restent le tabac et l'alcool, l'infection par l'HPV16 est reconnue comme facteur étiologique à part entière, notamment dans la survenue des carcinomes épidermoïdes

oropharyngés (où près d'un quart de ces cancers sont HPV+). Des études ont montré que la surexpression de la protéine p16 (marqueur de l'infection par HPV le plus fréquemment retrouvé) dans ces cancers, était associée à une meilleure réponse aux traitements de radiothérapie et/ou de chimiothérapie ainsi qu'à un meilleur pronostic carcinologique. La recherche systématique du statut HPV (notamment dans les cancers de l'oropharynx), chez les patients sans intoxication éthylo-tabagique est donc recommandée. Cependant, bien que la méthode de diagnostic la plus sensible en routine, soit la PCR-HPV (*Polymérase Chain Reaction*) suivie d'une hybridation in situ permettant de rechercher l'expression d'ADN viral, cette technique reste lourde et coûteuse (12). Ainsi, en pratique, c'est souvent le marquage immuno-histochimique de p16 avec l'anticorps anti-p16 qui est recommandée. Ce marquage est indirect et d'une spécificité d'environ 80% pour l'infection HPV, il est donc insuffisant pour affirmer avec certitude l'origine virale du carcinome lorsqu'il est utilisé seul, mais reste employé comme test initial en raison de sa simplicité, de sa disponibilité et de son coût (95).

La détection des cancers HPV+ émerge ainsi comme nouveau biomarqueur des cancers de l'oropharynx, et pourrait avoir des implications futures dans le dépistage, le diagnostic, le traitement et le pronostic de ces cancers, permettant par exemple de modifier les stratégies de traitement en réalisant une désescalade thérapeutique chez les patients HPV+ ou au contraire une intensification des traitements chez les patients HPV-, afin d'améliorer leur prise en charge (6,8).

Actuellement, des essais concernant le statut HPV sont en cours afin de tester des stratégies de "dé-escalade" thérapeutique. Trois pistes sont notamment explorées : substituer les sels de platine par du cétuximab (moins toxique), réaliser une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie à dose réduite (car les HPV+ ont une chimiosensibilité et une radiosensibilité accrue : Essai ECOG 3311 comparant les résultats après 50 Gy ou 60 Gy de radiothérapie) ou réaliser une chirurgie mini-invasive en première intention, et complétée par un traitement adjuvant en cas de réponse incomplète (96).

5.5.2 Le programme GORTEC HPV :

Ce programme a pour objectif de tester une stratégie adaptée à HPV pour chaque niveau de risque, en fonction de l'HPV et du tabagisme en plus des autres facteurs pronostiques. La question étant de savoir s'il faut intensifier le traitement des HPV- ou dé-escalader celui des HPV+. Ainsi, chez les patients à haut risque, l'adjonction de molécules pro-apoptotiques (Debio 1143) à la chimioradiothérapie concomitante est évoquée. Chez les patients à bas risque, la comparaison de la chimioradiothérapie à une radiothérapie seule à laquelle s'ajouterait une stimulation vaccinale (TG4001) a été évoquée. Enfin, chez les patients à risque intermédiaire, la chimioradiothérapie serait le standard et pourrait se comparer au même schéma associé à une stimulation vaccinale (TG4001) (92).

5.5.3 L'intérêt d'une vaccination contre l'HPV :

Une étude réalisée a montré un risque multiplié par 274 de développer un cancer de l'oropharynx chez les sujets présentant une sérologie positive à l'HPV. Il peut donc être intéressant d'envisager une vaccination prophylactique anti-HPV compte tenu des bénéfices directs qu'elle pourrait engendrer et de l'absence de programme de dépistage dans les cancers des VADS. Des études sont actuellement en cours pour démontrer l'efficacité d'une vaccination contre les HPV oncogènes ou à haut risque dans la prévention des infections orales à HPV. Si les essais sont concluants, ils pourraient aboutir à une vaccination préventive mixte, avant l'adolescence (filles et garçons) déjà recommandée en Autriche, aux États-Unis, au Canada et en Australie (4,11). Mais à terme, l'idéal serait le développement d'un vaccin thérapeutique anti-HPV.

5.5.4 Dépistage de l'HPV dans la salive ?

La mise en évidence de gènes impliqués dans la cancérogenèse et l'entretien des processus oncogéniques des cancers des VADS est de découverte récente. Des mutations fréquentes des gènes TP53, CDKN2A, HRAS, NRAS, FBXW7, PTEN, PIK3CA ou encore des altérations de NOTCH1 peuvent être retrouvées (97). Et désormais ces

mutations et la recherche de HPV dans la salive pour les cancers de la cavité buccale et dans le plasma pour ceux de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx seraient possible et permettraient de dépister des cancers précocement. Cependant, des études de validation sont encore nécessaires (21).

5.6 LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ÂGÉS :

Des essais spécifiques aux sujets âgés sont ouverts au sein de l'intergroupe ORL. Ils ont été motivés par l'augmentation croissante de patients de 70 ans ou plus présentant un cancer des VADS (soit plus de 30% des patients), les exposant ainsi à des risques de complications plus importants que chez les sujets plus jeunes. Or, la difficulté de cette population est d'évaluer le rapport bénéfice/risque des traitements tout en gardant l'objectif d'une qualité de vie acceptable. Ainsi, l'intérêt d'une évaluation gériatrique initiale (évaluation multidisciplinaire des facteurs de fragilité tels que les pathologies associées, l'autonomie, le statut nutritionnel, cognitif, les conditions de vie familiales et sociales) a été envisagée. Son but est de déterminer les patients les plus fragiles (sensibles aux complications) nécessitant une adaptation du traitement ou au contraire ceux susceptibles de bénéficier d'un traitement optimal.

❖ L'étude ELAN (ELderly heAd and Neck cancer):

Cette étude, soutenue par l'Inca (Institut national du cancer) dans le cadre du Programme d'Actions de Recherche Intégrées sur les cancers des VADS (projet ELAN-PAIR-VADS), en partenariat avec la ligue contre le cancer a pour but de proposer un traitement personnalisé pour les patients âgés de 70 ans ou plus, atteints de carcinomes épidermoïdes inopérables des VADS, après évaluation gériatrique. Elle se décline en plusieurs modules adaptés à chacune des situations.

- *Le protocole ELAN-ONCOVAL* évalue la fragilité des patients de plus de 70 ans, atteints d'un cancer des VADS, susceptibles d'être éligibles pour les essais ELAN.

- *Le protocole ELAN-FIT* (phase II) évalue une chimiothérapie palliative contenant 6 cures de cétuximab-carboplatine-5FU puis une maintenance par cétuximab, en cas de

patient de plus de 70 ans, classés « fit » (sans fragilité) suite à l'évaluation gériatrique, présentant un carcinome épidermoïde récidivant ou métastatique des VADS.

- *Le protocole ELAN-UNFIT* (phase III) quant à lui, compare une chimiothérapie palliative par cétuximab à celle par méthotrexate comme traitement de première ligne en cas de récurrences et/ou de métastases chez les patients de plus de 70 ans, classés « unfit » (fragiles) suite à l'évaluation gériatrique.

- *Enfin, le protocole ELAN-RT* (phase III) compare deux schémas de radiothérapie chez les patients âgés classés « unfit » (fragiles), présentant un carcinome épidermoïde des VADS localement avancé avec indication de radiothérapie : une radiothérapie "adaptée" hypofractionnée à une radiothérapie standard (8,98).

Ces études devraient à l'avenir améliorer la prise en charge des patients âgés, sous réserve de critères de sélection adaptés au cas par cas.

6. CONCLUSION

Aujourd'hui, tout patient présentant un cancer des VADS doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge concertée, complète et multidisciplinaire réunissant les équipes chirurgicales, médicales et paramédicales afin d'offrir les meilleurs traitements possibles contre la maladie. Ces traitements, à côté des deux piliers que sont la chirurgie et la radiothérapie, peuvent désormais faire appel à la chimiothérapie ou au cétuximab dès la prise en charge initiale et ne se cantonnent donc plus uniquement au traitement palliatif des récurrences et/ou des métastases. Le choix entre ces différentes alternatives thérapeutiques est fonction du type de tumeur, du stade et surtout du patient (âge, comorbidités, conditions socio-économiques, infection à l'HPV, etc).

Ces dernières années, les progrès des traitements (chirurgie conservatrice et mini invasive, techniques de reconstruction, radiothérapie conformationnelle, chimiothérapie d'induction, émergence des thérapies ciblées) en alliant une meilleure efficacité et une toxicité moindre ont permis une amélioration de la prise en charge des cancers des VADS ainsi que de la qualité de vie des patients, et cela sans préjudice sur leur survie. Toutes ces innovations ont permis d'aboutir à des traitements individualisés, exceptionnellement curateurs aux stades avancés des cancers (T3-T4), mais rendant plus complexe les stratégies de traitement du fait du nombre de ligne thérapeutiques, de leurs diversification et de la nécessité de nombreux soignants, tout au long du traitement (99).

Actuellement, de nombreuses études en cours cherchent à optimiser encore davantage la prise en charge de ces cancers des VADS. Certaines sont axées sur l'évaluation et/ou le développement de nouvelles technologies et/ou techniques de traitement (nouveaux robots chirurgicaux, imagerie de fluorescence proche infrarouge, bio-ingénierie, radiothérapie adaptative) ou encore sur de nouveaux protocoles de chimiothérapie. D'autres, en revanche, rendent compte de l'essor des nouvelles molécules de la famille des thérapies ciblées (anti-EGFR, anti-angiogéniques, inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaires, etc) seules ou en association. Ces molécules ne semblent pas apporter de bénéfice en monothérapie, mais leur association à la radiothérapie ou à

d'autres molécules est encourageante d'où les essais en cours et à venir. Le "gold standard", à terme étant le recours à une seule molécule cumulant plusieurs activités.

Cependant, malgré les progrès incontestables réalisés dans la prise en charge des cancers des VADS, le gain en survie après traitement reste encore faible. La prévention reste donc, à ce jour, le seul moyen pour lutter efficacement contre ce fléau que représente le cancer et tout professionnel de santé, dont le chirurgien-dentiste se doit d'y participer, d'autant plus qu'il est en première ligne en ce qui concerne le dépistage précoce.

7. TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma des VADS (3).....	19
Figure 2 : Anatomie des VADS (6).....	20
Figure 3 : Principaux signes d'appel des cancers des VADS (5,8).	23
Figure 4 : Classification TNM générale des cancers des VADS et selon le stade (9).	25
Figure 5 : Exemples d'exérèses selon la localisation (10,11).....	28
Figure 6 : Installation du patient pour une pharyngectomie au laser CO2 sous microscope après mise en place de l'écarteur (3).....	29
Figure 7 : Configuration de la salle de bloc opératoire pour la réalisation d'une chirurgie trans-orale à l'aide du robot chirurgical da Vinci Si® (2009) Intuitive Surgical, Inc da Vinci (17). ..	32
Figure 8 : Classification des groupes ganglionnaires de Robbins et coll. (20).	35
Figure 9 : Equipement d'Arcthérapie RapidArc® de Variant Médical System (31).....	44
Figure 10 : Comparaison entre une irradiation des VADS par RCMi conventionnelle (RCMI selon 7 faisceaux fixes) et par arcthérapie (RapidArc® : RCMi selon un arc). MU : Unités Moniteurs (32).....	45
Figure 11 : Appareil de tomothérapie (33).....	45
Figure 12 : Equipement de Cyberknife® (34).	47
Figure 13 : Activation du récepteur de l'EGF et des voies de signalisation intracellulaires en aval (46).	60
Figure 14 : Schéma des sous-unités de la cavité orale (51).	66
Figure 15 Traitements des cancers de la cavité buccale et des aires ganglionnaires cervicales..	69
Figure 16 : Sous-unités anatomique de l'oropharynx (53).....	70
Figure 17 : Traitements des tumeurs de l'oropharynx et des aires ganglionnaires cervicales (9,52).	73
Figure 18 : Anatomie de l'hypopharynx (16).	74
Figure 19 : Options thérapeutiques pour les cancers du larynx. (54).....	78
Figure 20 : Traitements des tumeurs de l'hypopharynx et/ou du larynx et des aires ganglionnaires cervicales (55).....	79
Figure 21 : Schéma avant/après trachéostome (56).	80
Figure 22 : Acquisition de la voie trachéo-oesophagienne par prothèse phonatoire (57).....	81
Figure 23 : Le robot da Vinci Xi®. (2014) Intuitive Surgical, Inc da Vinci (66).	90
Figure 24 : Commandes reliées au système flexible endobuccal et vue intrabuccale du système Flex® de Medrobotics (69,70).....	91
Figure 25 : Prothèse de larynx artificiel (A), et après mise en place (B) (75).	94

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Martin L, Zoubir M, Le Tourneau C. Les récurrences des tumeurs des voies aérodigestives supérieures. Bull Cancer (Paris). mai 2014;101(5):511- 20.
2. Morinière S, Hammoudi K. Voies d'abord du pharynx. EMC-Tech Chir-Tête Cou [Internet]. 26 mai 2015 [cité 17 févr 2016];10(1). Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/978858/resultatrecherche/10>
3. Baujat B, Périé S, Bardet É, Lacau St Guily J. Cancers de la cavité orale. Mise au point Sous l'égide de l'Intergroupe ORL. Bull Cancer (Paris). mai 2014;101(5):424- 8.
4. Blanchard D, Rame J-P, Louis M-Y, Gery B, Florescu C, Raucourt D de, et al. Cancer de l'oropharynx. Bull Cancer (Paris). mai 2014;101(5):429- 37.
5. Bozec A, Poissonnet G, Santini J, Dassonville O. Cancer de l'hypopharynx. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. févr 2013;8(1):1- 17.
6. Périé S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. Épidémiologie et anatomie des cancers ORL. Bull Cancer (Paris). mai 2014;101(5):404- 10.
7. Diagramme du côté gauche de la tête et du cou (image modifiée). [Internet]. amar-constantine.e-monsite.com. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <https://photos.live.com/embedphoto.aspx/anatomie/Respiratoire/centre%20respiratoire.png?cid=3286a3e0ac20e6dd>
8. Thariat J, Jegoux F, Pointreau Y, Fayette J, Boisselier P, Blanchard P, et al. Évolution des concepts dans les cancers des voies aérodigestives supérieures, sous l'égide de l'Intergroupe ORL (GORTEC, GETTEC, GERCOR). Bull Cancer (Paris). oct 2013;100(10):983- 97.
9. Bensadoun R-J, Pinel B. Radiothérapie des cancers oto-rhino-laryngologiques. EMC - Oto-Rhino-Laryngol Artic 20-902--10. févr 2013;8(1):1- 13.
10. Saint-Guily JL, Périé S. Actualités dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Bull Cancer (Paris). 1 janv 2006;93(1):51- 9.
11. Abramowitz L, Descamps P, Denis F, Dommergues M-A, Lacau St Guily J, Lefebvre J-L, et al. Papillomavirus et cancers : plaidoyer pour un élargissement de la vaccination aux garçons. Bull Cancer (Paris). 19 mars 2015;101(7-8):657- 62.

12. Hans S, Brasnu D. Cancer ORL: Conduite à tenir et traitement. EMC Traité Médecine AKOS 6-0470. 2010;
13. Prades J-M, Schmitt T, Timoshenko A. Cancers de la langue. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. févr 2004;1(1):35- 55.
14. Moya-Plana A, Mirghani H, Janot F. Laryngectomie totale et pharyngolaryngectomie totale. EMC Techniques Chir - Tête Cou - Artic 46-280. 11 juin 2014;9(1):1- 6.
15. Prades J-M, Reyt E. Cancers du larynx. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. mai 2013;8(2):1- 15.
16. Bozec A, Céruse P. La chirurgie oncologique cervico-faciale aujourd'hui et demain. Oncologie. 13 juin 2015;17(5-6):220- 4.
17. Vergez S, Jegoux F, Dolivet G, Morinière S. Critères de qualité en chirurgie carcinologique cervicofaciale. Bull Cancer (Paris). 19 mars 2015;101(5):496- 504.
18. Intuitive Surgical. da Vinci Si Operating Room. Intuitive Surgical - Image Gallery - da Vinci Si System [Internet]. intuitivesurgical.com. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: http://www.intuitivesurgical.com/company/media/images/davinci_si_images.html
19. Morisod B, Simon C. Applications de la chirurgie robotique transorale dans les tumeurs de la sphère ORL. Rev Médicale Suisse. 2013;9:1765- 9.
20. Houalef S. Curage ganglionnaire cervical fonctionnel [Internet]. 2015 mars 27 [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://fr.slideshare.net/DrHSamir/curage-ganglionnaire-cervical-fonctionnel>
21. Magné N, Massard C, Bay J., André T, Blay J., Goncalves A, et al. L'année 2015 à travers le regard du comité de rédaction du Bulletin du cancer. Bull Cancer (Paris). 16 janv 2016;103(1):3- 17.
22. Dolivet G, Cortese S, Mastronicola R, Phulpin B, Kaminski M-C, Mecellem H, et al. Chirurgie de rattrapage dans les tumeurs des VADS. Bull Cancer (Paris). janv 2011;Vol. 98(1):59- 71.
23. Huguet F, Haberer-Guillerm S, Monnier L. Radiothérapie. EMC Traité Médecine AKOS. 25 févr 2014;9(2).

24. Giraud P, Gras L, Berges O. La radiothérapie moderne des cancers des voies aérodigestives supérieures : quelles avancées pour quels bénéfices ? *Lett Cancérologue*. févr 2011;XX(2).
25. Chauvet B, Mornex F, Mahé M-A. Quelle technique pour quelle tumeur ? Enjeux éthiques et méthodologiques, point de vue de la SFRO. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):379- 82.
26. Lapeyre M, Biau J, Miroir J, Servagi-Vernat S, Giraud P. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures : enjeux éthiques et méthodologiques. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):365- 8.
27. Lafond C, Jouyaux F, Bellec J, Henry O, Perdrieux M, Chajon E, et al. Quelle RCMI ? Du « step and shoot » au VMAT : point de vue du physicien. *EMC CancerRadiothérapie*. oct 2010;14(6-7):539- 49.
28. Lapierre A, Martin F, Lapeyre M. Radiothérapie avec modulation d'intensité et radiothérapie stéréotaxique des tumeurs ORL : médecine fondée sur les preuves. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):468- 72.
29. Maingon P, Créhange G, Chamois J, Khoury C, Truc G. Radiothérapie avec modulation d'intensité pour les cancers de la tête et du cou : le standard. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2011;15(6-7):473- 6.
30. Gérard J-P, Thariat J, Giraud P, Cosset J-M. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2010;97(7):743- 51.
31. Thariat J, Guevara N, Marcy P-Y, Bensadoun RJ, Bardet E, Giraud P. Préservation salivaire et nouvelles techniques d'irradiation externe de la tête et du cou. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 14 déc 2010;127(6):255- 62.
32. Comparaison RapidArc vs IMRT. [Internet]. slideshare.net. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://images.google.fr/comparaisonrapidarcimrt>
33. Radiothérapie ou tomothérapie ? [Internet]. machaocanada. 2015 [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <https://machaocanada.wordpress.com/2015/09/02/radiotherapie-ou-tomotherapie/>
34. Radiothérapie : Le centre Léonard de Vinci s'équipe du robot médical CYBERKNIFE. [Internet]. 2016 [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://kdc.pm/2Bj>

35. Benhaïm C, Lapeyre M, Thariat J. Boost et réirradiation stéréotaxiques des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2014;18(4):280- 96.
36. Lapeyre M, Coche-Dequéant B, Moreira J-F, Le Bourhis J, Peiffert D. Curiethérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. 2013;(17):130- 5.
37. Delannes M, Rio E, Mirabel X, Brun T, Ducassou A, David I. Curiethérapie des carcinomes cutanés et de la lèvre. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2013;17(2):136- 9.
38. Peiffert D, Hannoun-Lévi J-M, Oldrini S, Brunaud C. Arrêt de la commercialisation des fils d'iridium 192 en France : proposition du groupe de curiethérapie de la Société française de radiothérapie oncologique. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):441- 6.
39. Espitalier F, Ferron C, Sachot-Lebouvier S, Wagner R, Lacau St Guily J, Beauvillain de Montreuil C. Chimiothérapie et thérapeutiques ciblées dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures (lymphome malin exclu). *EMC - Oto-Rhino-Laryngol* 201271 1-16 Artic 20-901-F-10. 2012;
40. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Le Teuff G, Michiels S, Pignon J-P. Méta-analyses d'essais randomisés sur données individuelles dans le traitement des cancers ORL non métastatiques : principes, résultats, perspectives. *EMC CancerRadiothérapie*. mai 2015;19(3):198- 204.
41. Cheru B, Rouvet J, Morin N, Lheritier E, Choussy O, Clatot F, et al. Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. Dossier du CNHIM Anticancéreux: utilisation pratique 77ème édition, décembre 2013; Vidal Hoptimal 2014; Dorosz 2013; référentiel de bon usage (RBU).
42. Faivre S, Dreyer C, Sablin M-P, Raymond E. Apport du traitement dans la stratégie de prise en charge des cancers des VADS : de l'induction à la maintenance. *Réflex En Médecine Oncol*. 7 févr 2010;7(37).
43. Védrine L, Moulec SL, Chargari C, Fagot T, Bauduceau O. Chimiothérapie des cancers de la cavité orale. *EMC Stomatol* 22-065-F-10 Médecine Buccale 28-555-M-10. 20 nov 2008;
44. Le Tourneau C. Thérapeutiques moléculaires ciblées en oncologie ORL. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2010;97(12):1453- 66.

45. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancérologie Dig.* 2010;2(1).
46. Even C, Le Tourneau C. Place des thérapies moléculaires ciblées dans le traitement des cancers de la tête et du cou. *Oncologie.* mai 2015;17(5-6):239- 44.
47. Du-Thanh A, Guillot B. Effets indésirables cutanés des traitements ciblés en cancérologie. *Réal Thérapeutiques En Derm-Vénérologie* 219. oct 2012;
48. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Vénérologie.* mai 2014;141(5):354- 63.
49. Jégoux F, Breton AL, Henry J-S. Chirurgie des cancers de la cavité buccale : exérèse et réparation. *EMC-Tech Chir-Tête Cou [Internet].* 26 mars 2015 [cité 17 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/964962/resultatrecherche/28>
50. Oropharyngeal Cancer: Head and Neck Cancer Info for Teens [Internet]. *Head & Neck Cancer Guide.* [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.headandneckcancer.org/teens/cancer-basics/explore-cancer-types/throat-cancer/oropharyngeal-cancer/>
51. Lefebvre J-L, Chevalier D. Cancers du larynx. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol.* nov 2005;2(4):432- 57.
52. Fayette J, Pointreau Y, Bourhis J, Lefebvre J-L. Carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx et du larynx : prise en charge fondée sur les preuves. *Bull Cancer (Paris).* mai 2014;101(5):438- 44.
53. 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 (Paris).* 19 mars 2015;101(5):486- 95.
54. larynx-opération. orl-chu-angers.fr.
55. Ceredas - Votre confiance nous inspire. CYVALVEFREEDOM™, valve mains libres pour la phonation avec implant phonatoire. [Internet]. labs.graphikchannel.com. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.labs.graphikchannel.com/ceredasTest/cyvalvefreedom.php>
56. Roger V, Raucourt DD, Babin E. Surveillance et réinsertion du patient laryngectomisé. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol [Internet].* mai 2014 [cité 27 oct 2015];9(2). Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/874069/resultatrecherche/5>

57. Jardel P, Thariat J, Blanchard P, Elloumi F, Toumi N, Bensadoun R-J, et al. Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx). *Bull Cancer (Paris)*. mai 2014;101(5):445- 54.
58. Thariat J, Vignot S. Les essentiels du numéro spécial ORL. *Bull Cancer (Paris)*. 19 mars 2015;101(5):401- 3.
59. Jégoux F, Métreau A, Louvel G, Bedfert C. Les cancers du sinus. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. déc 2013;130(6):331- 9.
60. Dufour X, Ouaz K, Fouillet B, Goujon J-M, Montreuil CB de. Tumeurs des cavités nasales et paranasales. *Oto-Rhino-Laryngol - 20-481-C-10* [Internet]. 7 août 2015 [cité 16 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/993555/resultatrecherche/34>
61. Soltys B, Wiazzane N, Mirjolet C, Dalban C, Serre AA, Zanetta S, et al. Ré-irradiations des cancers de la tête et du cou : état du concept et voies de développement. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2013;17(5-6):508- 12.
62. White HN, Moore EJ, Rosenthal EL, Carroll WR, Olsen KD, Desmond RA, et al. Transoral robotic-assisted surgery for head and neck squamous cell carcinoma : one-and 2-year survival analysis. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2010;136(12):1248- 52.
63. Chirurgie robotique: une première mondiale en ORL. Lettre institutionnelle mensuelle [Internet]. août 2015;DECOUVRIR(n°53). Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr>
64. Chirurgie - chirurgie orl| 1er centre de lutte contre le cancer en Europe [Internet]. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/content/chirurgie-chirurgie-orl>
65. Johnson P-J, Rivera Serrano CM, Castro M, Kuenzler R, Choset H, Tully S, et al. Demonstration of transoral surgery in cadaveric specimens with the medrobotics flex system. *The Laryngoscope*. 1 mai 2013;123(5):1168- 72.
66. Rivera-Serrano CM, Johnson P, Zubiato B, Kuenzler R, Choset H, Zenati M, et al. A transoral highly flexible robot. *The Laryngoscope*. 1 mai 2012;122(5):1067- 71.
67. Remacle M, Prasad VMN, Lawson G, Plisson L, Bachy V, Van Der Vorst S. Transoral Robotic Surgery (TORS) with the Medrobotics Flex System: first surgical application on humain. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Head Neck ISSN 0937-4477*. 2015;

68. Koppe M. Flex, le robot serpent qui pourrait révolutionner la chirurgie. maxisciences.com. 2014.
69. Remacle M, Lawson G, Bachy V, Van der vorst S. Le flex system, un nouveau robot pour la chirurgie des lésions maligne et bénigne du pharyngo-larynx. Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale. oct 2014;131(4, Supplement):A89.
70. Atallah I, Milet C, Reyt E, Coll J, Hurbin A, Righini C. La résection tumorale guidée par l'imagerie en fluorescence proche infrarouge des cancers des VADS dans un modèle animal orthotopique, améliore le taux de survie sans rechute. Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale. oct 2014;131(4, Supplement):A37.
71. Atallah I, Milet C, Quatre R, Henry M, Reyt E, Coll J-L, et al. Rôle de l'imagerie de fluorescence proche infrarouge dans la résection des adénopathies métastatiques dans un modèle animal orthotopique optimisé des cancers des VADS. Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale. déc 2015;132(6):312- 7.
72. Ling C, Li Q, Brown ME, Kishimoto Y, Toya Y, Devine EE, et al. Bioengineered vocal fold mucosa for voice restoration. Sci Transl Med. 18 nov 2015;7(314):314ra187- 314ra187.
73. Duprez Bories A, Engin Vrana N, Schultz P, Ciftci S, Vautier D, Lavalley P, et al. Le larynx artificiel: de l'in vitro à la première implantation clinique. Institut Carnot, materials Institute Carnot Alsace; 2015.
74. Beme D. Cancers de la tête et du cou: les promesses de l'immunothérapie [Internet]. 2015 [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.doctissimo.fr/santé/cancer/immunothérapie-traitements-du-cancer/cancer-vads-tete-et-cou-immunotherapie>
75. Louvel G, Cazoulat G, Chajon E, Le Maître A, Simon A, Henry O, et al. Radiothérapie guidée par l'image et adaptative. Cancer/Radiothérapie. sept 2012;16(5-6):423- 9.
76. Huger S, Graff P, Marchesi V, Vogin G, Guinement L, Serre AA, et al. Radiothérapie adaptative des cancers ORL: un outil permettant d'identifier les patients nécessitant une adaptation de leur traitement. Cancer/Radiothérapie. oct 2015;19(6-7):463- 70.
77. Borel C. Phase II de fractionnement du cisplatine. J GORTEC InterGroupe ORL. sept 2014;(9).
78. Janot F, Martin L. Essais de réirradiation. J GORTEC InterGroupe ORL. sept 2014;(9).

79. GORTEC, IMC. Perspectives d'avenir dans les cancers ORL. www.icm.unicancer.fr. 2015.
80. Cupissol D. Le programme TPA (ETUDE TAPIS). J GORTEC InterGroupe ORL. sept 2014;(9):14- 5.
81. Pointreau Y, Lefebvre J-L, Rolland F, Calais G, Malard O. Etude SALTO : Future étude de préservation laryngée. J GORTEC InterGroupe ORL. sept 2014;(9).
82. Bozec A, Thariat J, Bensadoun RJ, Milano G. La chimioradiothérapie des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : point sur les thérapies ciblées. Cancer/Radiothérapie. janv 2008;12(1):14- 24.
83. Markovic A, Chung CH. Current role of EGF receptor monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors in the management of head and neck squamous cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 1 sept 2012;12(9):1149- 59.
84. Cals L. Thérapies ciblées : du concept à la mise en oeuvre. Bull Infirm Cancer. 1 juin 2009;9(2):47- 9.
85. Hsu H-W, Gridley DS, Kim PD, Hu S, de Necochea-Campion R, Ferris RL, et al. Linifanib (ABT-869) enhances radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cells. Oral Oncol. juin 2013;49(6):591 - 7.
86. Sano D, Matsumoto F, Valdecanas DR, Zhao M, Molkenline DP, Takahashi Y, et al. Vandetanib Restores Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells' Sensitivity to Cisplatin and Radiation In Vivo and In Vitro. Clin Cancer Res. 4 janv 2011;17(7):1815- 27.
87. Tong CCL, Ko EC, Sung MW, Cesaretti JA, Stock RG, Packer SH, et al. Phase II Trial of Concurrent Sunitinib and Image-Guided Radiotherapy for Oligometastases. PLoS ONE. 27 juin 2012;7(6):e36979.
88. Elser C, Siu L, Winquist E, Agulnik M, et al. Phase II trial of sorafenib in patient with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck or nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2007;25(24):3766- 73.
89. Yadav A, Kumar B, Teknos TN, Kumar P. Sorafenib Enhances the Antitumor Effects of Chemoradiation Treatment by Downregulating ERCC-1 and XRCC-1 DNA Repair Proteins. Mol Cancer Ther. 1 juill 2011;10(7):1241- 51.
90. Bozec A, Fischel J-L, Milano G. Place des thérapies moléculaires ciblées dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. Oncologie. mars 2009;11(3):152- 9.

91. Bauman JE, Arias-Pulido H, Lee S-J, Fekrazad MH, Ozawa H, Fertig E, et al. A phase II study of temsirolimus and erlotinib in patients with recurrent and/or metastatic, platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* mai 2013;49(5):461-7.
92. GORTEC. L'après essais 2007 : Meilleurs bras des essais 2007 ou nouvelles approches ? *Le journal du GORTEC et de l'InterGroupe ORL.* sept 2014;19.
93. Calugaru V, Magné N, Hérault J, Bonvalot S, Le Tourneau C, Thariat J. Nanoparticules et radiothérapie. *Bull Cancer (Paris).* janv 2015;102(1):83-91.
94. Guigay J, Ceruse P, Peyrade F, Sire C. Retour de l'ASCO. *Le journal du GORTEC et de l'InterGroupe ORL.* sept 2014;20.
95. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, Filia A, Jones TM, Sheard J, et al. Evaluation of Human Papilloma Virus Diagnostic Testing in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Sensitivity, Specificity, and Prognostic Discrimination. *Clin Cancer Res.* 1 oct 2011;17(19):6262-71.
96. Mirghani H, Saint-Guily JL. Papillomavirus humain et cancer de l'oropharynx. *EMC Oto-Rhino-Laryngol - 20-901-H-10* [Internet]. 5 août 2015 [cité 16 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/993172/resultatrecherche/45>
97. Faure C, Badoual C, Fleury B, Milano G, Thariat J. Critères de qualité en anatomopathologie et nouveaux outils théranostiques en cancérologie tête et cou. *Bull Cancer (Paris).* mai 2014;101(5):461-8.
98. Guigay J, Le Caer H, Ortholan C. Essais ELAN: Futurs essais gériatriques. *Le journal du GORTEC et de l'InterGroupe ORL.* sept 2014;11-4.
99. Peyrade F, Saâda E, Benezery K, Hebert C, Dassonville O. Chimiothérapie d'induction des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2011;15(6-7):460-5.

9. ANNEXES :

Annexe 1 : Classifications des T (Tumeurs de la classification TNM) selon la localisation.

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome non invasif (carcinome <i>in situ</i>)
T1	Tumeur = 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et = 4 cm
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm
T4	T4a : tumeur s'étendant aux structures voisines : corticale osseuse, musculature profonde extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), sinus maxillaire, peau du visage
	T4b : tumeur envahissant l'espace mastoïdien, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne ou englobant l'artère carotide interne.

Cavité buccale

TX	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur non détectable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et ≤ 4 cm
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte
T4	T4a tumeur envahissant une des structures suivantes : larynx, musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), muscle ptérygoidien médian, palais osseux et la mandibule*
	T4b tumeur envahissant une des structures suivantes : muscle ptérygoidien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou englobant l'artère carotide

Oropharynx

TX	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur non détectable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur limitée à un des sites anatomiques, ≤ à 2 cm dans sa plus grande dimension, sans fixation de l'hémilarynx
T2	Tumeur atteignant plus d'un site anatomique, ou de plus grande dimension >2cm et ≤ à 4 cm, sans fixation de l'hémilarynx
T3	Tumeur >4 cm dans sa plus grande dimension ou fixation de l'hémilarynx et/ou avec lyse minima du cartilage thyroïde (corticale interne)
T4a	tumeur envahissant une des structures suivantes : cartilage cricoïde et/ou thyroïde, os hyoïde, glande thyroïde, œsophage et tissu mou du compartiment central (comprenant les muscles sous-hyoïdiens pré-laryngés et la graisse sous-cutanée)
T4b	tumeur envahissant les muscles pré-vertébraux, englobant l'artère carotide ou envahissant les structures médiastinales.

Hypopharynx

TX	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur non détectable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>

T1	Tumeur limitée à une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales
T2	Tumeur envahissant plus d'une sous-localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extraglottique (ex : muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) avec mobilité normale des cordes vocales
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissant la ou les régions suivantes : région rétro-cricoidienne, loge pré-épiglottique, espace paralaryngé et/ou avec lyse minima du cartilage thyroïde (corticale interne)
T4a	tumeur atteignant le cartilage thyroïde et/ou envahissant les tissus extralaryngés (trachée, tissus mous du cou y compris les muscles profonds ou extrinsèques de la langue), les muscles sous-hyoidiens, la glande thyroïde et l'œsophage
T4b	tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

Larynx: étage supra-glottique

T1	Tumeur pouvant atteindre la commissure antérieure ou postérieure, avec une mobilité normale
T1a	limitée à une corde vocale
T1b	limitée aux 2 cordes vocales
T2	Tumeur étendue à l'étage sus glottique et/ou au larynx sous glottique, et/ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale et/ou envahissant l'espace para-glottique et/ou avec lyse minima du cartilage thyroïde (corticale interne)
T4a	tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoidiens, la glande thyroïde et l'œsophage
T4b	tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

Larynx: étage glottique

T1	Tumeur limitée au larynx sous glottique
T2	Tumeur étendue à une (aux) corde(s) vocale(s) avec une mobilité normale ou diminuée
T3	Tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale
T4a	tumeur étendue au cartilage cricoïde ou thyroïde, et/ou les tissus extralaryngés (tissus mous du cou notamment la musculature profonde et extrinsèque de la langue), les muscles sous-hyoidiens, la glande thyroïde, et l'œsophage
T4b	tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, ou englobant l'artère carotide.

Larynx: étage sous-glottique

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	tumeur limitée au nasopharynx ou étendue aux tissus de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale
T2	tumeur avec extension parapharyngée*
T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus maxillaires
T4	tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite ou avec extension à la fosse sous-temporale/espace masticateur
	* L'extension parapharyngée consiste en une infiltration tumorale postéro-latérale à travers le fascia basilo-pharyngé

Nasopharynx

Tx	Inclassable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome non invasif (carcinome <i>in situ</i>)
T1	Tumeur limitée à une sous-localisation de la fosse nasale ou du sinus ethmoïdal avec ou sans atteinte osseuse
T2	Tumeur s'étendant à 2 sous-localisations ou dans une seule localisation ou envahissant une localisation voisine à l'intérieur du complexe naso-ethmoïdal avec ou sans atteinte osseuse
T3	Tumeur envahissant la paroi interne ou le plancher de l'orbite, le sinus maxillaire, le palais ou la lame criblée
T4a	tumeur s'étendant à l'une des structures suivantes : orbite antérieure, peau du nez ou de la joue, extension minimale à l'étage antérieur de la base du crâne, apophyses ptérygoides, sinus sphénoïdal ou frontal
T4b	tumeur envahissant l'une des structures suivantes : toit de l'orbite, dure-mère, le cerveau, étage moyen de la base du crâne, les nerfs crâniens autres que V2, le nasopharynx, le clivus.

Fosses nasales et sinus ethmoïdal

Tx	Inclassable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome non invasif (carcinome <i>in situ</i>)
T1	tumeur limitée à la muqueuse du sinus maxillaire (antre) sans atteinte osseuse
T2	Tumeur avec ostéolyse de l'infrastructure, y compris le palais dur et/ou la région du méat médian excepté la paroi osseuse postérieure du sinus maxillaire et les apophyses ptérygoides
T3	Paroi osseuse postérieure du sinus maxillaire, tissu sous-cutané, plancher et/ou paroi interne de l'orbite, fosse ptérygoïde, sinus ethmoïdal
T4a	tumeur envahissant l'une des structures suivantes : cavité orbitaire antérieure, peau de la joue, apophyses ptérygoides, fosse infra-temporale, lame criblée, sinus sphénoïdal ou sinus frontal
T4b	tumeur envahissant l'une des structures suivantes : toit de l'orbite, dure-mère, cerveau, étage moyen de la base du crâne, nerfs crâniens autres que la division maxillaire du nerf trijumeau (V2), nasopharynx ou clivus.

Sinus maxillaire

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe clinique de tumeur primitive
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-parenchymateuse
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-parenchymateuse*
T3	Tumeur >4 cm et/ou tumeur avec extension extra-parenchymateuse*
T4	T4a : tumeur envahissant la peau, la mandibule, le canal auditif et/ou le nerf facial
	T4b : tumeur envahissant la base du crâne et/ou les apophyses ptérygoïdes, et/ou englobant l'artère carotide.

* : l'extension extra-parenchymateuse est une invasion clinique ou macroscopique des tissus mous ou nerfs, à l'exception de ceux classés T4a ou 4b. L'invasion microscopique seule ne constitue pas une extension extra-parenchymateuse dans la classification.

Glandes salivaires

Th. D. : Chir. Dent. : Lille 2 : Année 2016 – N°:

ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES DES THÉRAPEUTIQUES DES CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES.

LECONTE Marie 128 p. : 25 ill. ; 99 réf.

Domaines : Pathologie générale - Pathologies Bucco-Dentaires - Chirurgie Buccale.

Mots clés RAMEAU: Voies aéro-digestives supérieures - Cancer – Thérapeutique, Voies aéro-digestives supérieures - Cancer - Chimiothérapie, Voies aéro-digestives supérieures - Cancer - Radiothérapie, Thérapie moléculaire ciblée 128976675, Radiochimiothérapie 183447255.

Mots clés FMeSH: Tumeurs de la tête et du cou - traitement médicamenteux, Tumeurs de la tête et du cou – radiothérapie, Thérapie moléculaire ciblée, Chimioradiothérapie.

Résumé :

Ces dernières années, la cancérologie des voies aérodigestives supérieures (VADS) a été marquée par de nombreux progrès thérapeutiques concernant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'apparition d'une nouvelle classe thérapeutique, les thérapies ciblées (ou biothérapies) proposant des traitements "à la carte" selon les caractéristiques biologiques de la tumeur en place. Ces progrès ont permis de multiplier les possibilités thérapeutiques, ouvrant la voie à un choix entre plusieurs traitements et potentiellement à une réelle prise en charge multimodale avec à terme un bénéfice au niveau de la réponse tumorale et de la survie globale tout en améliorant qualité de vie des malades. Cependant, la fréquence encore importante de ces cancers et l'espérance de vie qui reste limitée conduit aujourd'hui à optimiser encore davantage ces traitements, le risque principal étant une augmentation de la toxicité.

Après quelques rappels concernant les cancers des VADS, l'importance de la prévention et le rôle du chirurgien-dentiste dans leur dépistage, cet ouvrage aura pour objectif de nous renseigner sur les traitements réalisables en cas de patient présentant un cancer des VADS, d'exposer les différentes stratégies thérapeutiques selon la localisation mais également de faire l'inventaire des études en cours et à venir concernant la prise en charge de ces cancers dont le pronostic reste sombre.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL
Directeur : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI
Asseseurs : Monsieur le Docteur Jean-Marie LANGLOIS
Madame le Docteur Coralie LACHERETZ