

# Réflexions

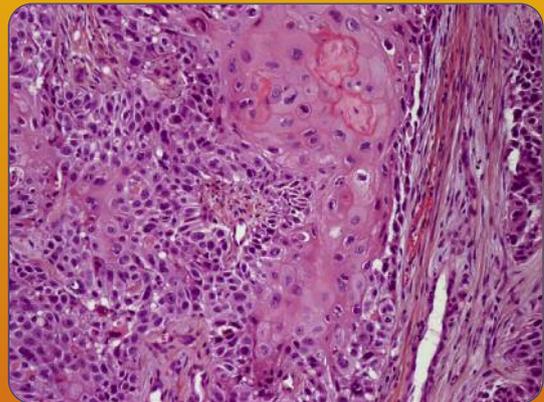
en Médecine Oncologique

37

février  
2010  
Tome 7

Dossier

## Cancer des voies aéro-digestives supérieures



Coordination scientifique :  
François Goldwasser

- Imagerie**  
L'IRM : quelques rappels
- Savoir prescrire**  
Navelbine (vinorelbine) Oral
- Thérapeutique**  
Nouvelles formes galéniques  
du fentanyl

ISSN : 1767-655X

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

## RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris  
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris  
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris  
Daniel BRASNU, HEGP, Paris  
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris  
Jean-Yves BLAY, Lyon  
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse  
Charles CHAPRON, Cochin, Paris  
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris  
Bernard CORTET, Lille  
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris  
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris  
Daniel DUSSEY, Cochin, Paris  
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris  
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris  
Martin HOUSSET, HEGP, Paris  
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris  
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris  
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris  
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris  
Paul LEGMANN, Cochin, Paris  
Jean-François MEDER, St Anne, Paris  
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris  
Françoise MORNEX, Lyon  
Luc MOUTHON, Cochin, Paris  
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris  
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux  
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil  
Eric PUJADE-LAURRAINE, Hôtel Dieu, Paris  
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne  
Christian ROUX, Cochin, Paris  
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif  
Daniel SERIN, Avignon  
Eric SOLARY, Dijon  
Jean TREDANIEL, St Louis, Paris  
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

## COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris  
Hervé CURE, Reims  
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris  
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris  
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris  
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Véronique GUILLOT  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)  
  
Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2010

Adhérent au CESSIM

Les articles de "Réflexions en Médecine Oncologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

## SOMMAIRE

### DOSSIER

#### CANCER DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES

- 4** Signes cliniques et bilan d'extension des cancers des voies aéro-digestives supérieures ——— Stéphane Hans, Daniel Brasnu
- 9** Le carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures et ses variants — H. Pinot-Roussel, M-J Diémé, J. Andriamparany Rafetrason, C. Badoual
- 12** Le carcinome épidermoïde du point de vue du pathologiste C. Badoual, M-J Diémé, J. Andriamparany Rafetrason, H. Pinot-Roussel
- 15** Apport du traitement médical dans la stratégie de prise en charge des cancers des VADS : de l'induction à la maintenance — S. Faivre, C. Dreyer, M-P. Sablin, E. Raymond
- 18** Radiothérapie des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures : techniques et indications ——— Catherine Durdux, Bernadette Dessard-Diana

#### IMAGERIE

- 22** L'IRM : quelques rappels ——— F. Bidault, A. Medjhouli, C. Caramella, C. Dromain

#### SAVOIR PRESCRIRE

- 27** Navelbine (vinorelbine) Oral ——— Thibault de La Motte Rouge

#### THÉRAPEUTIQUE

- 29** Nouvelles formes galéniques du fentanyl ——— Pascal Fangio

#### 0 ACTUALITÉS

#### 0 AGENDA, RENCONTRES...

#### 21 ABONNEMENT

## COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris  
Bertrand BILLEMONT, Cochin, Paris  
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif  
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif  
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris  
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris  
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif  
Julien DOMONT, IGR, Villejuif  
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris  
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris  
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris  
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif  
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif  
Florence RABILLON, Cochin, Paris  
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris  
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif  
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny  
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

# Signes cliniques et bilan d'extension des cancers des voies aéro-digestives supérieures

STÉPHANE HANS, DANIEL BRASNU

Service ORL et de chirurgie cervico-faciale  
Hôpital européen Georges Pompidou

## résumé

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont répartis sur le plan anatomique en quatre entités principales : la cavité buccale et le pharynx, le larynx, les fosses nasales et les sinus de la face et le rhinopharynx ou cavum. Le pharynx est subdivisé en trois parties : le nasopharynx en arrière des fosses nasales, l'oropharynx en arrière de la cavité buccale et l'hypopharynx en arrière du larynx.

La majorité des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes sauf le cancer du cavum (UCNT ou carcinome lympho-épithélial) et l'adénocarcinome de l'ethmoïde.

## Introduction

Les voies aéro-digestives supérieures sont caractérisées par une anatomie complexe qui nécessite une approche multidisciplinaire entre les spécialistes d'organe (les ORL), les radiologues, les médecins nucléaires, les anatomo-pathologistes, les oncologues et les radiothérapeutes. Les cancers des VADS sont caractérisés par leur lymphophilie importante mais les métastases systémiques sont rarement présentes initialement (5%).

Les voies aéro-digestives supérieures sont des organes clés de la vie de relation: la présence de la tumeur et les séquelles liées aux différents traitements peuvent entraîner une altération importante de la qualité de vie des patients.

L'examen clinique ORL avec fibroscopie et les examens complémentaires comprenant une imagerie et une endoscopie sous anesthésie générale sont analysés et discutés lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire obligatoire depuis le premier Plan Cancer et permettent de proposer aux patients la prise en charge optimale et ses alternatives.

## Symptômes

Tout signe fonctionnel durant plus de 3 semaines comparable à ceux d'une simple rhinopharyngite aiguë doit faire évoquer et rechercher un cancer des VADS chez tous les patients en raison de l'émergence des carcinomes induits par l'infection à HPV (voir chapitre *Modification de l'épidémiologie et nouveaux facteurs de risque*)

Tout médecin voire tout professionnel de santé devrait être associé au dépistage des cancers de la cavité orale ou de l'oropharynx ne nécessitant pas de matériel particulier (simple examen à l'abaisse langue) : la découverte de tumeur à un stade précoce est un facteur de bon pronostic.

Les signes le plus souvent rapportés varient selon la localisation tumorale. Les fonctions de respiration, de phonation et d'articulation et de déglutition peuvent

être perturbées. Les signes peuvent être très variables : **une gêne pharyngée, une douleur pharyngée, une douleur à la déglutition (odynophagie), une sensation de corps étranger, une otalgie, une dysphagie, une dysphonie et une dyspnée.** Douleurs et otalgies traduisent souvent une infiltration profonde de la tumeur. Leur persistance et leur caractère unilatéraux doivent alerter et conduire à réaliser un examen clinique ORL avec fibroscopie du pharynx et du larynx chez tous les patients. Plus rarement, les cancers des VADS se révèlent par une adénopathie cervicale métastatique d'apparence primitive. Enfin, un tableau de surinfection peut être inaugural (aspect de pseudophlegmon cervical ou pharyngé).

La dysphonie est un signe clinique permettant de dépister des états précancéreux ou des tumeurs de stade précoce des cordes vocales. Toute dysphonie évoluant depuis plus de trois semaines doit conduire à réaliser un examen clinique ORL avec fibroscopie laryngée.

Les cancers du cavum les plus fréquents sont des cancers indifférenciés (UCNT) ou lympho-épithélial (classification de l'OMS) ; les lymphomes représentent le diagnostic différentiel. Ces cancers sont très lymphophiles et s'accompagnent d'adénopathies cliniques dans 60 à 80% des cas. Lors de leur diagnostic, le taux de métastases à distance est plus élevé que pour les carcinomes épidermoïdes des VADS. Les signes cliniques sont surtout rhinologiques (obstruction nasale, épistaxis...), otologiques (otalgie, dysfonctionnement tubaire, surdité...), évocateurs d'une nature maligne quand ils sont unilatéraux et accompagnés d'adénopathie(s) cervicale(s) chez un patient appartenant à une ethnie à risque. Des signes neurologiques doivent être systématiquement recherchés (surtout atteinte des nerfs III, IV, V, VI puis IX, X, XII) témoignant d'une atteinte de la base du crâne : la majorité des patients consulte à un stade avancé.

Les cancers de l'ethmoïde sont sur le plan histologique dans la majorité des cas des adénocarcinomes et surviennent essentiellement chez les travailleurs du bois (maladie professionnelle). Ces cancers sont très peu lymphophiles et peu métastatiques. Les signes cliniques sont surtout rhinologiques (obstruction nasale, épistaxis...), évocateurs d'une nature maligne quand ils sont unilatéraux.

Des signes neurologiques doivent être systématiquement recherchés (surtout atteinte des lobes frontaux) : la lame criblée favorise le passage tumorale et la majorité des patients consulte à un stade avancé (stade III ou IV).

Pour tous les cancers des VADS, il a été montré qu'il existe une corrélation entre l'apparition des signes fonctionnels et le développement de la tumeur permettant ainsi d'estimer le temps de doublement tumoral. Le temps d'évolution de la symptomatologie clinique doit être précisé.

## Examen clinique

L'interrogatoire doit préciser les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de comorbidité du patient, la date d'installation des signes fonctionnels, les facteurs de risque et les expositions à des toxiques.

L'examen clinique est réalisé par un médecin spécialiste ORL. L'examen clinique ORL doit être complet et comporter systématiquement une fibroscopie laryngée ou un examen avec une optique rigide à 90° ou 70°. La réalisation simultanée d'un enregistrement vidéographique permet une lecture répétée de l'examen, une présentation en réunion multidisciplinaire, d'obtenir des documents pour l'enseignement, d'évaluer l'efficacité thérapeutique en comparant les enregistrements successifs et également de conserver les documents dans un intérêt médico-légal<sup>(1)</sup>.

Cet examen permet de préciser le siège exact de la tumeur, ses limites, son aspect (infiltrant, exophytique, sous muqueuse normale) et ses extensions. Cet examen permet également de préciser la dynamique des différentes structures (langue, amygdale, voile du palais, paroi pharyngée postérieure, épiglotte, corde vocale, cartilage aryénoïde). Dans les cancers du larynx, l'étude de la dynamique laryngée est un des éléments les plus importants pour préciser l'indication thérapeutique et choisir le type de chirurgie laryngée<sup>(2)</sup>. Cet examen recherche également un cancer synchrone des VADS.

Si le patient se plaint de dysphagie, l'examen ORL avec fibroscopie du larynx et du pharynx normal doit conduire à rechercher une tumeur de l'œsophage ce d'autant qu'il n'existe pas de corrélation entre le niveau de la dysphagie ressentie et le siège anatomique de la lésion sur le tractus digestif.

La palpation cervicale précise les reliefs de l'os hyoïde, du cartilage thyroïde et du cartilage cricoïde, recherche une douleur et/ou une infiltration au niveau des différentes membranes.

La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique en raison de la lymphophilie importante de la majorité des localisations de ces cancers. Pour les aires ganglionnaires cervicales, la classification de l'*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) a été adoptée<sup>(3)</sup> par la majorité des équipes cliniques, radiologiques et anatomopathologiques : la région cervicale est divisée en six groupes ganglionnaires. A cette nomenclature clinique, actuellement la plus utilisée, correspond une nomenclature tomographique<sup>(4)</sup>.

Lors de cette consultation il faut préciser au patient la nécessité de réaliser des examens complémentaires pour réaliser des biopsies afin d'affirmer le diagnostic, d'étudier les extensions tumorales et ganglionnaires et de rechercher une localisation synchrone: une endoscopie sous anesthésie générale et une imagerie sont systématiquement réalisées et sont complémentaires. Nous conseillons la réalisation de l'imagerie avant

l'endoscopie : les phénomènes inflammatoires dus aux biopsies voire un à traumatisme d'intubation peuvent modifier le signal radiologique de la tumeur.

Actuellement, dès la première consultation et surtout lors de l'annonce du diagnostic de cancer il est proposé au patient et à sa famille de rencontrer un(e) psychologue et une infirmière spécialisée ; cette démarche rentre dans le cadre plus général de la consultation dite d'annonce du Plan Cancer.

## Examens complémentaires



### Aspects macroscopiques et modalités d'extension des cancers des VADS

La connaissance des modalités d'extension des cancers des VADS est fondamentale. A ce niveau le spécialiste d'organe (le médecin ORL) joue un rôle très important. Ces modalités d'extension permettent de comprendre les signes fonctionnels du patients, d'analyser les extensions tumorales lors de l'examen clinique, de l'endoscopie et de l'imagerie. L'évaluation tridimensionnelle des extensions tumorales permet de poser l'indication chirurgicale mais également d'analyser la réponse tumorale après chimiothérapie d'induction dans les protocoles de préservation d'organe.

### Imagerie

**Le bilan radiologique** fait partie intégrante du bilan initial des cancers des VADS. La classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer (UICC) est réalisée à partir de l'examen clinique, endoscopique et radiologique.

**Le scanner cervical** avec injection de produit de contraste en coupes axiales et coronales est l'examen demandé en première intention pour les cancers du larynx et de l'hypopharynx. On s'assurera au préalable de l'absence d'allergie à l'iode connue ainsi que de la fonction rénale. Le prescripteur partage la responsabilité avec le radiologue en cas d'accident prévisible. L'acquisition sera réalisée de la base du crâne jusqu'au défilé cervico-thoracique. Une manoeuvre de Valsalva est indispensable pour bien visualiser l'hypopharynx.

Cet examen permet de préciser les extensions tumorales surtout aux cartilages, aux espaces graisseux pré-épiglottique et paraglottique et à la région sous-glottique. Le scanner recherche également des adénopathies cervicales métastatiques au niveau des groupes ganglionnaires latéraux (groupes II, III et IV), laryngés supérieurs, pré-laryngés et récurrentiels. On analyse aussi systématiquement les chaînes ganglionnaires médiastinales et rétro-pharyngées, non analysables par l'examen clinique. Un ganglion est considéré comme métas-

tatique s'il mesure plus d'un centimètre de plus grand axe, s'il est de forme ronde et avec un centre nécrotique<sup>(5)</sup>.

La nomenclature radiologique des groupes ganglionnaires cervicaux a été proposée par P. Som<sup>(4)</sup>. Les nouvelles générations multibarettes permettent d'augmenter la sensibilité de détection des adénopathies et de rechercher une localisation synchrone pulmonaire ou des localisations secondaires.

**L'imagerie par résonance magnétique (IRM)** apparaît nettement supérieure au scanner pour l'évaluation de l'extension des tumeurs de l'oropharynx et de la cavité orale. Elle est également réalisée en cas de contre-indication à la réalisation d'un scanner (allergie à l'iode, insuffisance rénale). Cet examen est également intéressant pour l'étude des adénopathies cervicales et rétropharyngées<sup>(5)</sup>.

Pour les cancers du cavum et de l'ethmoïde, **un scanner et une IRM de la tête et du cou** est demandé. Ces deux examens sont complémentaires : le scanner analyse plus finement les atteintes osseuses et l'IRM les atteintes musculaires, méningées et cérébrales.

**La tomographie par émission de positons** couplée à un scanner (Tep-scanner).

L'indication de la tomographie par émission de positions (TEP) au fluorodésoxyglucose-18F (FDG) est considérée comme un standard dans le bilan d'un cancer des VADS et fait partie de l'autorisation de mise sur le marché européen du FDG mais est fonction de la disponibilité des centres pour son obtention. Actuellement cet examen ne peut pas se substituer au scanner et ou à l'IRM dans l'analyse des extensions de la tumeur. Les images obtenues ne donnent pas d'information précise sur la tumeur, ses extensions ou l'atteinte des structures cartilagineuses. Son intérêt est dans la recherche d'un cancer synchrone et/ou de métastases viscérales chez les patients atteints d'un cancer de stade avancé. Cet examen a également un intérêt important dans le bilan des adénopathies cervicales sans porte d'entrée à la recherche d'une fixation anormale suspecte de correspondre au cancer primitif<sup>(6, 7)</sup>.

Un Tep-scanner est demandé par la majorité des équipes chez les patient atteints d'un cancer du cavum en raison de la lymphophilie et de la fréquence des métastases à distance.

### Endoscopie

Il s'agit d'une intervention chirurgicale, et à ce titre le consentement éclairé du patient doit être obtenu au moyen d'une information claire, simple et compréhensible. Nous insistons en particulier sur le risque de traumatisme dentaire. Une bonne coopération avec l'équipe d'anesthésie est nécessaire. Un enregistrement vidéographique est éventuellement réalisé qui permet une relecture en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Il est important d'utiliser des optiques pour analyser certaines régions anatomiques et l'examen des cordes vocales nécessitent l'utilisation d'un microscope.

On apprécie la forme macroscopique de la tumeur : exophytique, ulcérée, infiltrante, serpentineuse ou sous muqueuse normale. L'infiltration tumorale est évaluée à l'aide d'instruments permettant une palpation.

Nous ne réalisons plus d'œsophagoscopie directe au tube rigide en raison des risques de perforation et de médiastinite. Cet examen est avantageusement remplacé par une **fibroscopie œsophagienne** avec un test aux colorants vitaux (Iugol) et des biopsies ciblées. L'utilisation de colorants vitaux permet de sensibiliser l'examen à la recherche de tumeurs superficielles (concept de la « field cancerization »).

La réalisation de biopsies est systématique qui seules permettent d'affirmer la tumeur.

Dans certains cas, nous réalisons des biopsies profondes avec une incision muqueuse au laser CO2. Les précautions habituelles en cas d'utilisation du laser CO2 sont alors respectées.

Si la tumeur du larynx, de l'épilarynx ou du pharynx est de stade avancé, il faut parfois réaliser dans le même temps une désobstruction laryngée au Laser CO2. Il ne faut pas réaliser de trachéotomie chez un patient atteint d'un cancer du larynx ou de l'épilarynx (ou de l'hypopharynx) de stade avancé en cours de traitement. La trachéotomie peut être discutée dans un contexte de soins de confort (traitement palliatif) quand les désobstructions au Laser ne sont pas réalisables soit en raison de la tumeur soit de l'état physiologique du patient (contre-indication à l'anesthésie générale).

Un tatouage périorbitaire peut être fait si le patient est traité par une chimiothérapie d'induction.

L'endoscopie se termine par l'examen attentif de la cavité orale et de l'oropharynx après mise en place d'un ouvre bouche et avec un éclairage de bonne qualité. Les différentes régions anatomiques de la cavité orale et de l'oropharynx sont ensuite palpées. Lors de l'endoscopie, il faut systématiquement rechercher un cancer synchrone dont l'incidence est près de 10%<sup>(8)</sup>.

Au terme de l'endoscopie, un schéma précis de la tumeur mentionne le siège des lésions, leur forme macroscopique (ulcérante, exophytique, infiltrante, superficielle, sous muqueuse normale) et le siège des différentes biopsies. Nous y inscrivons également les mobilités des aryténoïdes, des cordes vocales, de la paroi pharyngée postérieure, de la base de langue, du voile du palais, des amygdales appréciées lors de l'examen clinique. Il est utile de réaliser un enregistrement vidéographique et des photographies pendant l'endoscopie permettant de les présenter lors des réunions multidisciplinaires, de l'enseignement et également de conserver les documents dans un intérêt médico-légal.

Pour les cancers du cavum et de l'ethmoïde, il faut utiliser des optiques nasales, préciser les extensions de la tumeur et faire

des biopsies. Dans ces deux derniers cancers, il n'est pas recherché un cancer synchrone.

## ■ Histologie

Dans plus de 90% des cancers des VADS, l'histologie est le carcinome épidermoïde invasif. Ce carcinome peut être plus ou moins différencié et plus ou moins kératinisant ce qui n'entraîne pas de modifications en terme de pronostic.

Les cancers du cavum les plus fréquents sont des cancers indifférenciés (UCNT) ou lympho-épithélial (classification de l'OMS) ; les lymphomes représentent le diagnostic différentiel. Ces cancers sont très lymphophiles et s'accompagnent d'adénopathies cliniques dans 60 à 80% des cas. Lors de leur diagnostic, le taux de métastases à distance est plus élevé que pour les carcinomes épidermoïdes.

Les cancers de l'ethmoïde sont le plus souvent des adénocarcinomes. Ces cancers sont très peu lymphophiles et métastatiques.

Les autres types rencontrés sont des cancers rares : les adénocarcinomes, les carcinomes adénoïdes kystiques et les carcinomes mucoépidermoïdes provenant des glandes salivaires accessoires. Les sarcomes et les mélanomes sont très rares. Une très faible proportion des cancers des VADS sont des lésions métastatiques de tumeurs primitives d'un autre organe, le rein, le sein ou la peau (mélanome).

## ■ Biologie

Pour les carcinomes épidermoïdes des VADS, aucun marqueur biologique n'est utile : par exemple la mutation de la protéine p53 n'est pas réalisée en routine. En raison du taux élevé d'infection HPV oncogènes surtout dans les cancers de l'oropharynx, la recherche d'HPV est de plus en plus souvent réalisée.

La sérologie EBV est demandée dans les cancers du cavum. Elle ne permet pas de faire le diagnostic ; la biopsie avec analyse anatomo-pathologique est obligatoire. Cette sérologie permet de suivre l'évolution et la réponse au traitement.

## ■ Evaluation de la co-morbidité

Sur le plan médical, il faut évaluer les facteurs de comorbidité et la possibilité de réaliser une anesthésie générale.

L'état pulmonaire et cardiovasculaire doit être particulièrement analysé avant la prise de décision chirurgicale. L'intoxication tabagique est un des principaux facteurs de risque. Les patients sont souvent atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et d'une insuffisance coronarienne. Les fausses routes post-opératoires aggravent le déficit de la clairance ciliaire et la toux devient inefficace. Ces éléments doivent être parfaitement évalués avant la réalisation de la chirurgie conservatrice.

L'existence d'un diabète, d'un reflux gastro-œsophagien et d'une artérite doit être systématiquement recherchée et traitée. Il convient d'apprécier l'âge physiologique du patient ; la décision thérapeutique dépend de l'âge physiologique et non pas de l'âge chronologique. Ainsi les troubles infracliniques de la déglutition sont fréquents chez le sujet âgé. Ils risquent d'être fortement aggravés par la chirurgie et/ou la radiothérapie.

Différents facteurs doivent être systématiquement analysés avant la stratégie thérapeutique : l'origine socio-professionnelle, le niveau culturel et socio-économique, la compréhension du patient, sa motivation, ses activités, ses désirs en termes de qualité de voix et de qualité de vie et son profil psychologique. Enfin, le médecin référent (le plus souvent ORL) doit expliquer au patient les modalités de sa prise en charge et notamment de la stratégie discutée et adoptée en **Réunion de concertation pluridisciplinaire**. Les différents avantages, risques et inconvénients du traitement retenu sont ensuite expliqués soit par le médecin spécialiste, oncologue, radiothérapeute ou chirurgien. Le rôle des psychologues, des onco-psychiatres et de la consultation d'annonce avec des infirmières est fondamental pour accompagner cette prise en charge.

## Evolution et pronostic

Le pronostic dépend de nombreux facteurs. Il est lié au volume et à la localisation de la tumeur. Un cancer de faible volume classé T1 ou T2 a en général un meilleur pronostic qu'un cancer classé T3 ou T4. Un cancer de la corde vocale a un meilleur pronostic qu'un cancer de la base de la langue ou du sinus piriforme. Les cancers des VADS sont très lymphophiles (à part le cancer de stade limité de la corde vocale). La rupture capsulaire, la multiplicité, la bilatéralité de l'envahissement métastatique ganglionnaire sont des critères de mauvais pronostic. La présence d'adénopathies cervicales métasta-

tiques augmente le risque de survenue de métastases systémiques. L'état général et la co-morbidité sont des facteurs importants du pronostic. La présence d'une localisation synchronisée au niveau des VADS de l'œsophage ou pulmonaire est également un facteur de mauvais pronostic.

## Surveillance

La surveillance post-thérapeutique des cancers des VADS est nécessaire. La surveillance ne doit pas se contenter de rechercher une récurrence loco-régionale et/ou une localisation métachrone et/ou des localisations secondaires. Elle doit évaluer les séquelles de la maladie et des traitements et proposer une prise en charge multidisciplinaire adaptée des douleurs, des troubles de la déglutition et de la phonation, des conséquences psychologiques, de la qualité de vie et ainsi permettre la réinsertion dans le milieu familial et professionnel.

## Conclusion

Tout signe fonctionnel durant plus de 3 semaines comparable à ceux d'une simple rhinopharyngite aiguë doit faire évoquer et rechercher un cancer des VADS chez tous les patients. Un examen ORL avec fibroscopie doit être réalisé. Si ce dernier est normal chez un patient souffrant de dysphagie, une exploration de l'œsophage est nécessaire. Les examens complémentaires comprennent une imagerie puis une endoscopie sous anesthésie générale. Une Tep-scanner est recommandé chez les patients atteints d'un cancer du cavum, dans les stades avancés de tous les carcinomes épidermoïdes des VADS et dans les adénopathies cervicales métastatiques sans porte d'entrée. La co-morbidité doit être analysée avant la décision thérapeutique en RCP. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Hans S, De Monès E, Behm E, Laccourreye O, Brasnu D. Comment faire une nasofibroscopie laryngée chez l'adulte ? *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006 ; 123 : 41-5.
- 2- Brasnu D, Laccourreye H, Dulmet E, Jaubert F. Mobility of vocal cord and arytenoid in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx : an anatomical and clinical comparative study. *Ear Nose Throat J* 1990;69:324-30.
- 3- Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update : revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751-8.
- 4- Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:388-96.
- 5- Hillsamer PJ, Schuller DE, McGhee RB Jr. Improving diagnostic accuracy of cervical metastases with computed tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:933.
- 6- Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:703-7.
- 7- Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K et al. FDG PET as a procedure for detecting simultaneous tumours in head and neck cancer patients. *Nucl Med Commun* 2005;26:239-44.
- 8- Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer : results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998;108:250-6.

# Le carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures et ses variants

HÉLÈNE PINOT-ROUSSEL, MARIE-JOSEPH DIÉMÉ, JOSOA ANDRIAMPARANY RAFETRASON, CÉCILE BADOUAL

Service d'anatomie-pathologique. Hôpital Européen G Pompidou Paris, Faculté Paris Descartes.

## résumé

Les tumeurs des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes. Ces derniers sont le plus souvent de type conventionnels mais il existe des variants histologiques correspondant à des entités anatomocliniques particulières qu'il faut savoir identifier afin d'adapter leur prise en charge. Ainsi le carcinome épidermoïde verruqueux, est une forme très bien différenciée, d'évolution le plus souvent lente, de diagnostic difficile surtout sur prélèvement superficiel, pour qui une exérèse large est nécessaire. Le carcinome à cellule fusiforme est une forme peu différenciée qui peut être confondue avec un sarcome et qui est de bon pronostic sous sa forme polyploïde, si l'exérèse est complète. Le carcinome basaloïde est une forme particulière peu différenciée, souvent associée à une infection par HPV.

## mots-clés

ORL,  
Carcinome épidermoïde,  
basaloïde,  
verruqueux,  
à cellules fusiformes

## Introduction

Près de 20000 nouveaux cas de cancers ORL ou des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont diagnostiqués chaque année en France et représentent le 4<sup>ème</sup> rang des cancers chez l'homme et le 5<sup>ème</sup> rang en terme de mortalité. Malgré les avancées de la prise en charge chirurgicale et de la radiothérapie, la survie à 5 ans, tout stade confondu reste d'environ 50%. Elle est de 20 à 25% pour les stades avancés (III et IV). La majorité des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes. Ces carcinomes sont majoritairement associés à une intoxication alcoolo-tabagique et leurs aspects histologiques sont le plus souvent ceux d'un carcinome épidermoïde conventionnel plus ou moins bien différencié, mature, kératinisant. D'après la dernière classification OMS de 2005 (Figure 1), il existe 6 variants histologiques principaux. Ainsi sont décrits le carcinome épidermoïde verruqueux, le carcinome basaloïde, le carcinome papillaire, le carcinome à cellules fusiformes, le carcinome épidermoïde acantholytique et le carcinome adénosquameux.

Cet article présente les trois principaux variants histologiques des carcinomes épidermoïdes répertoriés dans la classification de l'OMS de 2005 pour lesquelles une meilleure identification et connaissance permettraient de mieux prédire leur évolution et de proposer une prise en charge plus adaptée.

## Carcinome épidermoïde infiltrant des VADS

- Variantes histologiques (OMS 2005)
  - Carcinome épidermoïde
  - Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes
  - Carcinome épidermoïde verruqueux
  - Carcinome épidermoïde papillaire
  - Carcinome épidermoïde basaloïde
  - Carcinome épidermoïde cuniculatum
  - Carcinome épidermoïde acantholytique
  - Carcinome épidermoïde adénosquameux

Association : aires de dysplasie autour d'un cancer infiltrant

Figure 1 : Classification OMS 2005

## Carcinome épidermoïde conventionnel

Le carcinome épidermoïde est la tumeur maligne la plus fréquente des VADS. Il est observé dans toutes les localisations. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération reproduisant de façon plus ou moins fidèle la structure d'un épithélium malpighien (*Figure 2*). Le pathologiste définira le type histologique (carcinome épidermoïde conventionnel ou un de ses variants), le degré de différenciation (bien, moyennement et peu différencié) et si l'exérèse de la lésion est en zone saine. Le carcinome épidermoïde bien différencié

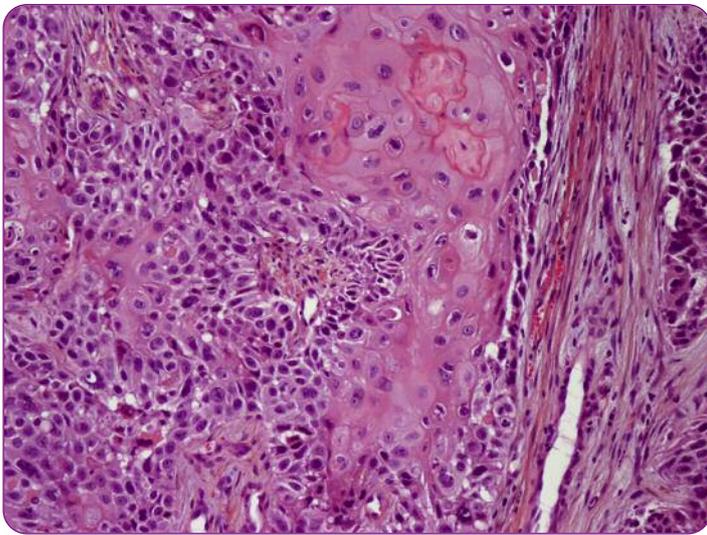


Figure 2 : Carcinome épidermoïde conventionnel (HES)

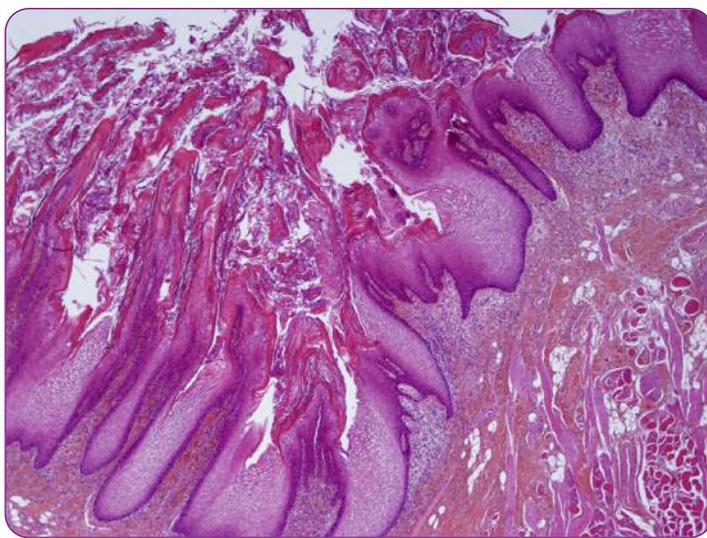


Figure 3 : Carcinome épidermoïde verruqueux (HES)

ressemble à un épithélium malpighien. Les cellules tumorales s'organisent en massifs, lobules ou en travées anastomosées. Elles sont polyédriques avec un large cytoplasme éosinophile. Elles sont reliées entre elles par des ponts d'union, expression des desmosomes. Les carcinomes épidermoïdes bien différenciés sont le plus souvent matures, ils élaborent de la kératine soit sous forme de boules éosinophiles intracellulaires (dyskératose), soit sous forme de globes cornés, formés de lamelles de kératines, au centre des massifs tumoraux. Les carcinomes épidermoïde peu différenciés perdent ces caractéristiques de différenciation cytologique.

## Carcinome verruqueux (Tumeur d'Ackerman, papillomatose orale floride)

Il s'observe le plus souvent chez les hommes de 60-70 ans ayant les mêmes facteurs de risques que ceux des CEVADS conventionnels et sont situés préférentiellement dans la cavité orale (gencives, muqueuse buccale) (15-35%) et le larynx, en particulier au niveau de la corde vocale (1-4%). Il s'agit d'un sous-type de carcinome épidermoïde très bien différencié, kératinisant sans atypie cytonucléaire ni signe d'infiltration (*Figure 3*). Il est le plus souvent très difficile d'en faire le diagnostic sur des prélèvements biopsiques superficiels. Les diagnostics différentiels sont soit bénins avec l'hyperplasie verruqueuse atypique et la verru vulgaire, soit malins avec le carcinome épidermoïde classique. Le traitement de ces carcinomes d'évolution lente et locale est chirurgical. Le pronostic est excellent si l'exérèse est complète.

## Carcinome à cellules fusiformes (carcinome épidermoïde sarcomatoïde, carcinosarcome, pseudosarcome, tumeur de collision)

Il s'agit d'un cancer de l'homme de plus de 70 ans, associé au tabac et à l'alcool, également développé après irradiation. Ce carcinome est le plus souvent laryngé, plus rarement situé dans l'hypopharynx ou dans la cavité buccale. Cliniquement, il se présente de façon caractéristique sous forme polypoïde. Microscopiquement, on observe une double population cellulaire fusiforme souvent très atypique et épithéliale d'aspect malpighien mature qui oriente vers la nature épithéliale de la tumeur (*Figure 4*). Le pronostic est meilleur dans les formes polypoïdes, de stade peu élevé et pour lesquelles l'exérèse est complète.

## Carcinome épidermoïde de type basaloïde

Il s'agit d'une variante rare, de carcinome de haut grade, composée d'une double population cellulaire basaloïde et malpighienne mature. Il s'observe le plus souvent au niveau de la base de langue, de l'hypopharynx et l'étage sus glottique du larynx. Il peut être observé dans les deux sexes, mais prédomine chez les hommes de 60 à 70 ans. Histologiquement, la majorité des cellules sont de type basaloïde, elles sont régulières au noyau ovale. Elles s'agencent en lobules bordés par des cellules s'organisant en palissade. Au centre des nodules, on observe souvent des plages de nécrose, réalisant des aspects de comédonécrose (Figure 5). Ce carcinome est parfois difficilement différenciable d'un carcinome épidermoïde peu différencié. Cependant, son diagnostic comporte un intérêt pronostique. Les carcinomes basaloïdes HPV+ seraient meilleurs répondeurs à la radiothérapie.

## Conclusion

Bien que la majorité des carcinomes épidermoïdes ait un aspect histologique classique, conventionnel, il est important de savoir reconnaître les différents types histologiques car leur prise en charge peut varier. Ainsi le carcinome verruqueux qui est très bien différencié, doit être distingué de toutes les lésions papillomateuses bénignes revêtues par une hyperkératose. Car seule une exérèse chirurgicale précoce, large, voire mutilante permettra une guérison définitive de ces lésions souvent étendues. Le carcinome à cellules fusiforme, d'aspect cytologique péjoratif peut être de bon pronostic s'il se présente sous forme de polype, et que l'exérèse de celui-ci est complète. Le pathologiste doit savoir reconnaître un carcinome épidermoïde basaloïde car son pronostic dépendra de son éventuelle association avec une infection par l'HPV. En effet il s'agit de carcinomes peu différenciés de mauvais pronostic, qui deviennent radiosensibles et associés à une meilleure survie s'ils sont HPV+. Le pathologiste et le clinicien doivent

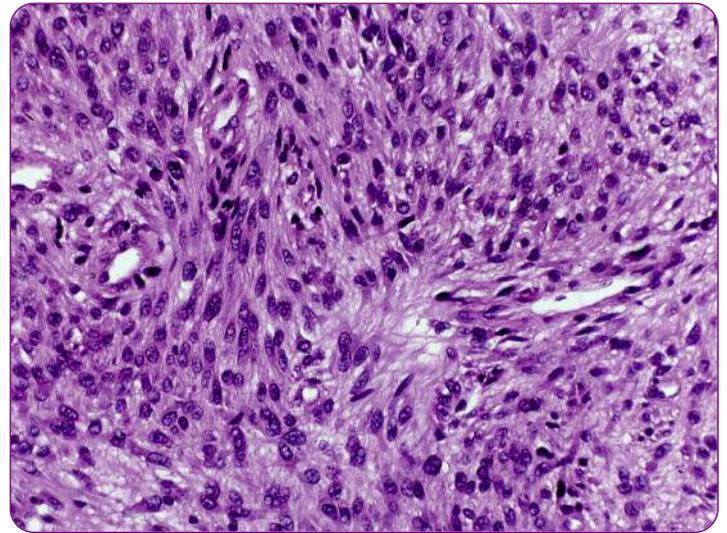


Figure 4 : Carcinome épidermoïde à cellules fusiforme (HES)

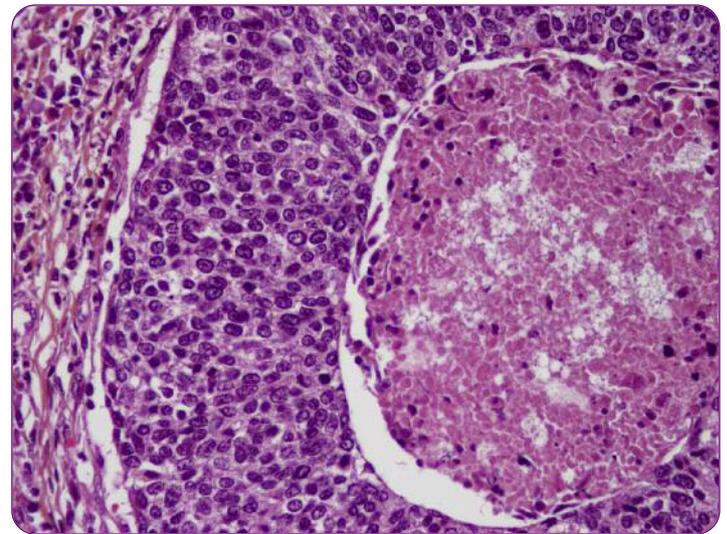


Figure 5 : Carcinome épidermoïde basaloïde (HES)

savoir identifier ces types particuliers afin d'apporter la prise en charge la plus adaptée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization international classification. Pathology and genetics of Head and Neck tumors. Lyon, IARC Press, 2005, 430 pages.
- [2] Badoual C, Péré H, Cros J, Roussel H. Head and neck squamous cell carcinoma: What's new in 2009. *Ann Pathol.* 2009 Sep;29(4):265-73.
- [3] Chapitre 65: Traité d'Orl, Médecine-Sciences, Flammarion, Histopathologie des tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures; pages 492-505
- [4] Crissman JD, Sakr WA. Squamous neoplasia of the upper aerodigestive tract. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma. In : *Head and neck Surgical pathology*, Pilch BZ. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001: p34-52.
- [5] Gnepp DR. Diagnostic Surgical Pathology of the head and neck. Philadelphia, Sanders ed, 2000, 888 pages
- [6] Michaels L, Hellquist H. Ear, nose and throat histopathology. Ed New York: Springer-verlag, 2001, 551 pages.
- [7] Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Atlas of Tumor Pathology, third series, Fascicle 26. Washington, Dc: Armed Forces Institute of Pathology 1997, 455 pages.

# Le carcinome épidermoïde du point de vue du pathologiste

CÉCILE BADOUAL, MARIE-JOSEPH DIÉMÉ, JOSOA ANDRIAMPARANY RAFETRASON, HÉLÈNE PINOT-ROUSSEL

Service d'anatomie-pathologique. Hôpital Européen G Pompidou Paris,  
Faculté Paris Descartes.

## résumé

La pathologie des voies aéro-digestives supérieures (VADS) est avant tout infectieuse et inflammatoire. Cependant les cancers, qui correspondent en grande majorité au carcinome épidermoïde représentent la 4<sup>ème</sup> cause de cancer masculin en France. A partir de prélèvements biopsiques ou de pièces opératoires, le pathologiste doit définir un éventuel diagnostic de malignité, le type histologique de la tumeur et les facteurs pronostiques tels que la taille, la qualité de l'exérèse, l'invasion vasculaire, l'invasion des structures adjacentes et le statut ganglionnaire. Il doit aussi rechercher des lésions associées tels que des lésions pré-cancéreuses, ou des signes en faveur d'une infection par HPV.

## mots-clés

ORL,  
Carcinome épidermoïde,  
Dysplasie,  
Facteur pronostic,  
HPV

## Introduction

Les voies aérodigestives supérieures (VADS) sont revêtues par différents épithéliums (malpighien et glandulaire) et les pathologies infectieuses et inflammatoires y sont prédominantes. Cependant, au niveau des VADS, on observe de nombreuses tumeurs bénignes ou malignes, épithéliales ou non (carcinomes, sarcomes, lymphomes, mélanome...). Le carcinome épidermoïde, le plus souvent précédé de lésions précancéreuses, est la plus fréquente des tumeurs malignes des VADS. Malgré des aspects cliniques, radiologiques ou endoscopiques évocateurs, un diagnostic histologique précis est indispensable. L'évaluation du grade des dysplasies, l'appréciation du caractère infiltrant ou non de la lésion, et la recherche des différents facteurs pronostiques sont les questions majeures pour le pathologiste.

## Rappel des techniques d'anatomo-cyto-pathologie

Le pathologiste travaille le plus souvent sur prélèvements histologiques (biopsiques ou pièces opératoires), mais peut aussi réaliser une étude cytologique des liquides (cytoponction de masse kystique, de ganglion...).

Le chirurgien peut souhaiter un examen extemporané sur la pièce opératoire, cet examen peut être demandé pour les marges d'exérèse ou pour orienter le geste chirurgical mais en aucun cas pour accélérer le diagnostic. C'est un examen histologique rapide pratiqué au cours du temps opératoire, il est réservé à des indications précises et reste une réponse provisoire, confirmée secondairement après inclusion en paraffine.

Il est fortement recommandé d'adresser les prélèvements à l'état frais afin d'effectuer une cryopréservation qui sera intégrée dans une tumorothèque.

Le plus souvent le prélèvement est orienté par le chirurgien au bloc



Figure 1 : Examen macroscopiques : pièce de laryngectomie partielle, fixée sur liège.

	OMS	Ljubljana
Bénin	Hyperplasie simple	Hyperplasie simple Hyperplasie anormale
Précancéreux avec risque faible de développement d'un carcinome invasif	Dysplasie grade I Dysplasie grade II	Hyperplasie atypique
Précancéreux avec risque élevé de développement d'un carcinome invasif	Dysplasie grade III Carcinome in situ	Carcinome in situ

Figure 2 : Classifications des lésions précancéreuses.

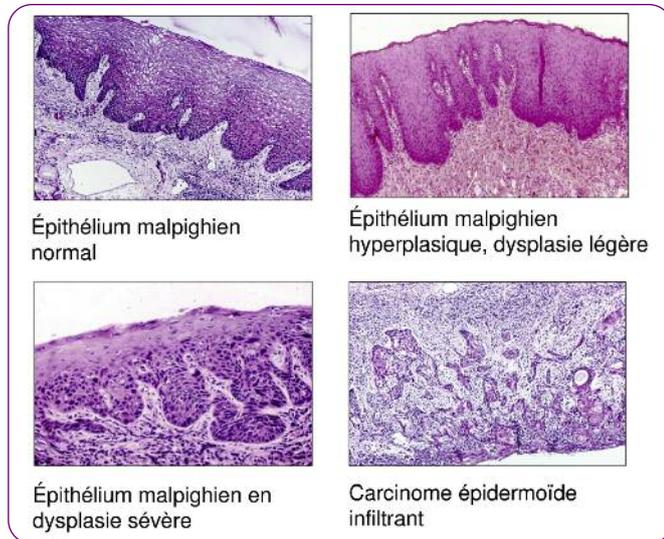


Figure 3 : Continuum lésionnel de la dysplasie au carcinome épidermoïde infiltrant (HES).

opérateur et il est épinglé sur liège (Figure 1). Parfois, sur des petites pièces, de l'encre est mise sur les limites d'exérèse particulièrement intéressantes (pratique répandue lors de geste au laser). L'examen macroscopique est une étape capitale réalisée à l'état frais ou après fixation et permet de réaliser les prélèvements d'intérêt. Lors de l'examen macroscopique, la pièce d'exérèse et les lésions observées sont orientées, mesurées et décrites en précisant l'aspect morphologique (couleur, consistance), l'extension de la lésion, la qualité d'exérèse. Les blocs sélectionnés par le pathologiste, fixés le plus souvent dans le formol 10%, sont ensuite inclus en paraffine, coupés en fins rubans et colorés. Pour les carcinomes épidermoïdes des VADS (CEVADS), une étude histologique simple par coloration à l'hématéine-éosine-safran (HES) est le plus souvent suffisante. Des colorations spéciales complémentaires (Bleu Alcian...) sont rarement nécessaires.

Le recours à l'immunohistochimie est rare mais peut être utile en cas de tumeur peu différenciée ou lors de métastase ganglionnaire sans porte d'entrée. Les CEVADS expriment

communément les cocktails de cytokératines et plus spécifiquement la cytokératine 5/6. L'immunohistochimie peut aussi permettre d'éliminer une éventuelle différenciation neuro-endocrine.

## Les lésions précancéreuses

Les lésions épithéliales précancéreuses regroupées sous le terme usuel de dysplasie, correspondent à un continuum lésionnel s'étendant des lésions de dysplasie légère, modérée, sévère au carcinome *in situ* (classification OMS 2005 : Figure 2). Elles peuvent régresser à l'arrêt des toxiques ou évoluer vers un carcinome épidermoïde. Les aspects cliniques et macroscopiques se présentant le plus souvent sous forme de plaques de leucoplasie ne sont pas spécifiques. Histologiquement, elles sont définies par l'association d'anomalies architecturales et d'atypies cellulaires, sans franchissement de la membrane basale (Figure 3). Elles sont parfois difficiles à distinguer des épithéliums régénératifs ou réactionnels (inflammation, carence vitamine B12...) surtout en absence de renseignements cliniques.

## Carcinome épidermoïde conventionnel

Sur le plan histologique, le carcinome épidermoïde reproduit de façon plus ou moins fidèle la structure d'un épithélium malpighien. Les cellules tumorales sont polyédriques avec un large cytoplasme éosinophile et sont reliées entre elles par des ponts d'union, expression des desmosomes. Si le carcinome est mature, il élabore de la kératine sous forme de boules éosinophiles intracellulaires (dyskératose) ou de globes cornés.

## Les facteurs pronostiques

### Les facteurs pronostiques classiques

Les critères pronostiques classiques actuellement retenus pour l'évaluation de l'agressivité d'un CEVADS sont : la taille de la tumeur, les marges de sécurité après résection, une invasion vasculaire, une invasion des structures adjacentes (nerf, os, cartilage), le statut ganglionnaire. En cas de traitement néoadjuvant, le pathologiste doit évaluer la réponse au traitement.

Le curage ganglionnaire est adapté en fonction de la localisation de la lésion et son grade (curage radical ou non). Il doit être orienté par le chirurgien et adressé fixé sur planche. Le

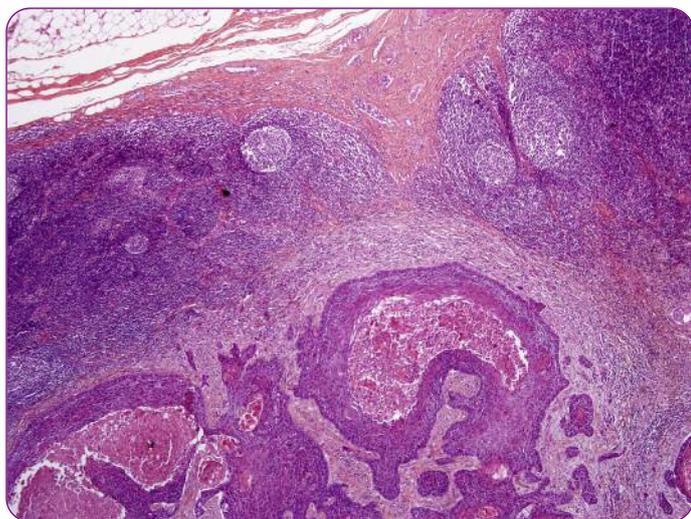


Figure 4 : Métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde (HES)

pathologiste doit évaluer le statut ganglionnaire: le nombre de ganglions total, la taille de la métastase, le nombre de ganglions métastatiques, la présence d'effraction capsulaire, d'invasion du tissu adipeux périganglionnaire et en cas de traitement néoadjuvant la présence de stigmates des métastases ganglionnaires nettoyées par le traitement (Figure 4).

### HPV

Les HPV à haut risque oncogène, en particulier le sous type 16, jouent un rôle primordial dans le développement de certains CEVADS, principalement le CE basaloïde et les CEADS de l'oropharynx (35.6% de ces cancers sont associés à HPV) La détection d'ADN correspondant à HPV 16 dans les CEVADS

est un facteur de bon pronostic en terme de survie. L'atteinte ganglionnaire semble moins fréquente et ces carcinomes seraient plus sensibles au traitement par chimio et radiothérapie. La détection du virus HPV est le plus souvent réalisée en virologie par PCR sur prélèvements frais ou congelés. Sur tissus inclus en paraffine, des techniques moléculaires et notamment l'hybridation in situ (CISH) sont possibles.

## Conclusion

Le rôle du pathologiste est d'établir un diagnostic histologique précis, et de déterminer les facteurs pronostiques. De nombreuses études portent sur la recherche de nouveaux facteurs prédictifs (ERCC1..) afin de permettre un traitement optimal de ces tumeurs, dont le pronostic reste encore assez sombre. ■

### Point clés : Le compte-rendu d'anatomopathologie

#### Sur matériel biopsique:

- Diagnostic de malignité
- Détermination du type histologique

#### Sur matériel biopsique:

- Confirmation de la malignité et du type histologique
- Si traitement néo adjuvant, évaluation de la maladie résiduelle
- Evaluation des facteurs pronostiques : taille de la tumeur, marges de sécurité, invasion vasculaire, invasion des structures adjacentes, statut ganglionnaire.

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1] Marur S, Forastiere A. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2008; 83:489-501
- [2] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization international classification. Pathology and genetics of Head and Neck tumors*. Lyon, IARC Press, 2005, 430 pages.
- [3] Badoual C, Péré H, Cros J, Roussel H. Head and neck squamous cell carcinoma: What's new in 2009. *Ann Pathol*. 2009 Sep;29(4):265-73.
- [4] *Traité d'Orl, Médecine-Sciences, Flammarion, Chapitre 51: Histopathologie des tumeurs bénignes des voies aérodigestives supérieures; pages 376-381*
- [5] *Traité d'Orl, Médecine-Sciences, Flammarion, Chapitre 65: Histopathologie des tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures; pages 492-505*
- [6] Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck Squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:467-75.
- [7] Syrjänen S. Human papillomaviruses in head and neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1993-5
- [8] Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klussmann JP et al. Human Papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003; 106: 336-44.
- [9] Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5630-36.
- [10] Crissman JD, Sakr WA. Squamous neoplasia of the upper aerodigestive tract. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma. In : *Head and neck Surgical pathology*, Pilch BZ. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001: p34-52.
- [11] Gnepp DR. *Diagnostic Surgical Pathology of the head and neck*. Philadelphia, Sanders ed, 2000, 888 pages
- [12] Michaels L, Hellquist H. *Ear, nose and throat histopathology*. Ed New York: Springer-verlag, 2001, 551 pages.
- [13] Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. *Atlas of Tumor Pathology, third series, Fascicle 26*. Washington, Dc: Armed Forces Institute of Pathology 1997, 455 pages.
- [14] Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:1890-900.
- [15] Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol* 2002; 15:229-54

## Apport du traitement médical dans la stratégie de prise en charge des cancers des VADS : de l'induction à la maintenance

SANDRINE FAIVRE, CHANTAL DREYER,  
MARIE-PAULE SABLIN, ERIC RAYMOND

Service InterHospitalier de Cancérologie Bichat-Beaujon,  
Hôpital Beaujon, Clichy

### résumé

Les progrès récents dans le traitement médicaux en cancérologie des VADS confirment la chimiosensibilité importante de ces carcinomes épidermoïdes, notamment en situation d'induction. Dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, le docétaxel (Taxotère), associé au doublet platine + 5FU (TPF) permet alors d'améliorer les taux de réponse, la survie globale et le taux de préservation laryngée.

L'administration du TPF doit néanmoins être réservée à des patients en bon état général, afin de garantir toute la sécurité nécessaire à son bénéfice.

En situation récidivante ou métastatique, le progrès attendu depuis plus de 2 décennies s'est enfin concrétisé par l'adjonction d'une thérapie ciblée, le cetuximab, au platine + 5FU en améliorant la survie globale et surtout la survie sans progression des patients en 1ère ligne thérapeutique. La perspective d'une maintenance efficace par cetuximab est maintenant possible grâce au profil de tolérance favorable de cet anti-EGFR. De nombreuses autres thérapies ciblées sont en cours de développement avec des résultats prometteurs, notamment pour les anti-angiogéniques.

### mots-clés

Multidisciplinaire,  
Induction,  
Docétaxel,  
Maintenance,  
Cetuximab.

### Points clés

- La chimiothérapie d'induction par TPF a révolutionné le pronostic fonctionnel des cancers des VADS dans le cadre de la préservation laryngée, 3 patients sur 4 évitant initialement une chirurgie radicale.
- Le TPF administré en induction améliore la survie par rapport au PF dans les formes localement avancées.
- Une sélection rigoureuse des patients en bon état général est nécessaire pour obtenir tous les bénéfices du TPF dans des conditions optimales de sécurité.
- Le cetuximab est la 1ère thérapie ciblée anti-EGFR à démontrer une amélioration de la survie en association au platine + 5FU en 1ère ligne thérapeutique pour les formes récidivantes ou métastatiques.
- Le concept de maintenance est maintenant applicable grâce au profil de tolérance favorable du cetuximab en monothérapie, en relai d'une association à base de platine + 5FU.

**A**u cours de la dernière décennie, l'intégration croissante des traitements médicaux dans la stratégie multidisciplinaire des cancers épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) a permis de révolutionner le pronostic fonctionnel des formes localisées et d'améliorer la survie des formes avancées et/ou métastatiques. Les deux familles qui ont contribué à ces progrès essentiels sont les taxanes en situation d'induction et le cetuximab en situation avancée.

### Apport des taxanes en situation d'induction : l'intensification par TPF est bénéfique aux patients sélectionnés pour leur bon état général

Les carcinomes des VADS sont diagnostiqués au stade localement avancée dans environ 60% des cas, sans possibilité de résection chirurgicale ou relevant d'une

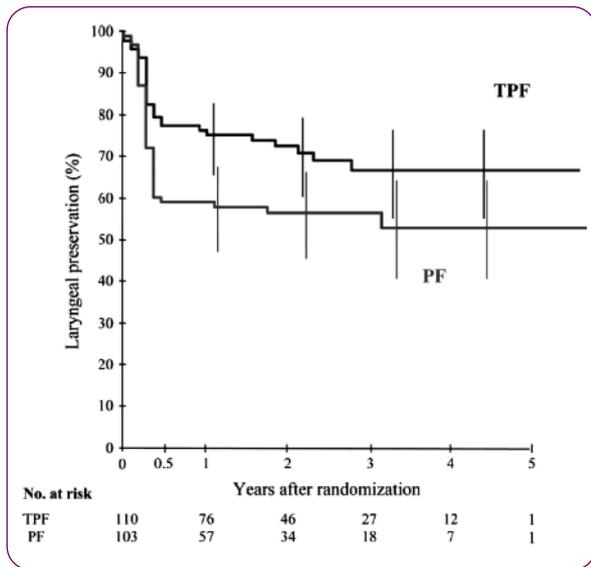


Figure 1 : Amélioration du taux de préservation laryngée chez les patients traités par TPF par rapport au PF dans le cadre d'une préservation laryngée (d'après Pointreau et al, J Natl Cancer Inst, 2009).

chirurgie radicale mutilante souvent associée à des séquelles fonctionnelles. La radiochimiothérapie concomitante est alors le traitement de choix. Le recours à une chimiothérapie d'induction (néoadjuvante) avant le traitement locorégional (radiothérapie en cas de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction) représente une alternative à la chirurgie radicale, notamment chez les patients potentiellement opérables et candidats à un programme de préservation d'organe. Cette chimiothérapie d'induction peut aussi être réalisée avant radiochimiothérapie concomitante pour améliorer le contrôle locorégional.

Avant l'ère des taxanes, l'association de référence était le cisplatine + 5-fluorouracile qui conduisait en situation d'induction à des taux de réponses de 50-65% dans les formes localement avancées des VADS, avec une tolérance acceptable. Depuis 2001, l'émergence des **taxanes (docétaxel, Taxotère®)** en carcinologie des VADS a permis une amélioration des taux de réponses objectives ( $\geq 70\%$ ), cliniques et histologiques, en association au platine + 5FU<sup>[1]</sup>. Deux importantes études randomisées, l'une européenne<sup>[2]</sup>, l'autre américaine<sup>[3]</sup>, réalisées ces 3 dernières années, confirment de manière franche et reproductible l'important bénéfice de survie (estimé à +12-14% à 3 ans) associé à l'utilisation d'un taxane, le docétaxel (Taxotère®) en combinaison avec le cisplatine-5FU (TPF) en contexte de **chimiothérapie d'induction** pour les formes localement avancées de cancers des VADS. Utilisée chez des patients sélectionnés pour leur bon état général, cette trithérapie par TPF administrée à doses adéquates ne majore pas les effets secondaires sévères. Dans l'étude de Vermorken, les

données définitives portant sur 358 patients démontrent la supériorité du TPF par rapport au PF avec une tolérance satisfaisante<sup>[2]</sup>. En effet, le taux de réponse objective est significativement supérieur avec le TPF par rapport au PF (**68% versus 54%** respectivement,  $p=0.006$ ), et ceci se traduit par un bénéfice en survie sans récurrence (**11.0 mois versus 8.2 mois**,  $p = 0.007$ ) et surtout en survie globale (**18.8 mois versus 14.5 mois**,  $p = 0.02$ ).

Pour l'étude de Posner<sup>[3]</sup>, un total de 501 patients est analysable pour l'efficacité. L'analyse des résultats en terme de tolérance est satisfaisante pour le bras expérimental sans majoration du risque de neutropénie fébrile avec le TPF par rapport au PF. Bien qu'il n'existe pas de différence significative en termes de réponse entre les 2 bras, (72% de réponses objectives versus 64%, 17% de réponses complètes versus 15% à la fin de la chimiothérapie d'induction, il existe par contre une nette différence en terme de survie sans récurrence (**49% versus 37%** à 3 ans) et surtout en terme de survie globale à 3 ans (**62% versus 48%**,  $p = 0.006$ ). Ces résultats représentent un **bénéfice de survie de 14% à 3 ans**, équivalent à une réduction de 30% du risque de mortalité.

Le bénéfice du docétaxel apparaît également important dans une étude récente de préservation laryngée, ce qui devrait améliorer dans notre pratique la proportion de patients bénéficiant de thérapies non mutilantes<sup>[4]</sup>. Le bras TPF est significativement supérieur en taux de réponses objectives (82.8% versus 60.8 %,  $p = 0.0013$ ) et l'objectif principal de l'étude, représenté par le taux de préservation laryngée est significativement supérieur dans le bras avec docétaxel (**80.3% versus 57.6%**,  $p = 0.036$ ) et l'incidence de laryngectomie totale est également plus faible (15.6% versus 31.8%) par rapport au bras de référence. Avec le suivi actuel de suivi à 36 mois, 63% des patients dans le bras TPF versus 41,4% avaient un larynx fonctionnel (**Figure 1**) où il permet d'augmenter le taux de réponses objectives (**80% versus 59.2 %**,  $p=0.002$ ) et la proportion de patients pouvant conserver *in fine* un larynx fonctionnel à 3 an (**70.3% versus 57.5%**  $p=0.03$ ) en évitant une chirurgie mutilante.

### Apport du cetuximab en situation récidivante ou métastatique : un traitement de maintenance est possible grâce au profil de tolérance favorable de cette thérapie ciblée anti-EGFR

Malgré les avancées réalisées dans le traitement des patients ayant un cancer localisé, beaucoup de patients rechutent et ne sont pas candidats à une chirurgie de rattrapage ou à un traitement par radiothérapie. Dans le cas de certaines locali-

sations primitives telles que les cancers de l'hypopharynx, la lymphophilie importante explique la fréquence de l'atteinte ganglionnaire et du risque métastatique. La plupart de ces patients meurent des complications de leur cancer. Dans ces formes incurables, l'état général est souvent précaire, les objectifs de la chimiothérapie étant l'allongement de la survie globale ou de la survie sans progression, et le contrôle ou la prévention de symptômes liés au cancer.

Avant l'accès aux thérapies ciblées, l'association platine + 5FU était le traitement de référence depuis les années 1980-1990 avec une survie globale des patients en phase avancée située entre 6 à 9 mois environ. Dans ce contexte, les taxanes ont échoué à démontrer un bénéfice par rapport à la bithérapie par platine + 5FU. Pour les formes récidivantes ou métastatiques d'emblée, les données récentes montrent pour la première fois depuis 20 ans le rôle essentiel d'une **thérapie ciblée inhibitrice du récepteur de l'EGFR, le cetuximab (Erbix®)**. Le principal avantage de ces thérapies ciblées anti-EGFR, en dehors de leur potentiel d'activité thérapeutique, consiste dans la réduction des effets secondaires induits, se résumant principalement à des problèmes cutanés (rash acnéiforme réversible), ce qui permet d'envisager un traitement de maintenance en relai de l'association avec la chimiothérapie conventionnelle. En première ligne thérapeutique, l'étude EXTREME réalisée sous l'égide de l'EORTC s'adressait à des patients en récidive ou métastatiques, et évaluait le rôle du cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup>

puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pendant les 6 cycles de chimiothérapie, suivi de 6 mois de traitement d'entretien après la chimiothérapie) adjoint au traitement habituel par platine + 5FU<sup>[5]</sup>. Parmi 442 patients inclus dans l'étude, les résultats préliminaires ont montré un gain en survie globale (**10,1 mois versus 7,4 mois, p=0,04**) dans le bras traité par cetuximab. Le cetuximab est également associé à un **allongement significatif de la survie sans progression (5,6 mois versus 3,3 mois, p<0,001)** dans ce contexte au pronostic défavorable.

D'autres thérapies ciblées antiangiogéniques telles que le bevacizumab semblent également montrer des résultats préliminaires encourageants en phase avancée, motivant l'exploration plus complète de leur activité antitumorale chez les patients atteints de cancers des VADS.

Les progrès accomplis ces 5 dernières années confirment le caractère initialement chimiosensible des carcinomes épidermoïdes des VADS, avec un positionnement croissant du traitement médical en association avec les traitements loco-régionaux dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire, non seulement en phase récidivante ou métastatique, mais aussi pour les formes localement avancées ou relevant d'un programme de préservation laryngée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Posner MR, Glisson B, Frenette G, Al-Sarraf M, Covelas AD, Norris CM, Seroskie J, Shin DM, Olivares R, Garay CA. Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 1096-1104.
2. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1695-1704.
3. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705-1715.
4. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Faivre S, Guerrif S, Alfonsi M, Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Apr 1;101(7):498-506. Epub 2009 Mar 24.
5. Vermorken JB, Ricard M, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-1127.

# Radiothérapie des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures : techniques et indications

CATHERINE DURDUX, BERNADETTE DESSARD-DIANA

Radiothérapie, HEGP, PARIS ; Université Paris Descartes

## résumé

La radiothérapie est une arme thérapeutique majeure des cancers des voies aéro-digestives supérieures dont les progrès techniques ont été incontestables ces dix dernières années, avec en particulier le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

La radiochimiothérapie avec cisplatine concomitant est actuellement le standard des tumeurs localement avancées (70 Gy en 7 semaines) ou délivrée en post-opératoire pour les tumeurs à haut risque de récurrence (marges positives, rupture capsulaire). L'utilisation concomitante du cétuximab semble prometteuse, notamment en cas de contre-indication au cisplatine.

## mots-clés

Radiothérapie,  
Chimiothérapie,  
Carcinome épidermoïde,  
Voies aéro-digestives supérieures

La radiothérapie est une arme thérapeutique majeure des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), qui peut être proposée comme traitement curateur princeps, en complément d'une chirurgie préalable, ou parfois à visée palliative. Les avancées techniques de la dernière décennie ont permis une optimisation de la dosimétrie au niveau des volumes cibles tumoral et ganglionnaires avec une meilleure épargne des organes à risque, notamment des parotides améliorant la qualité de vie des patients. Cet article propose une mise au point sur la place actuelle de la radiothérapie en cancérologie ORL, en décrivant successivement les aspects techniques et les indications.

## Aspects techniques

La radiothérapie conformationnelle est actuellement le standard technique des irradiations des cancers des VADS. Elle est basée sur l'acquisition des données anatomiques par une TDM avec injection de produit de contraste réalisée en position de traitement, maintenue par un masque de contention personnalisé en résine thermoformée (TDM dosimétrique). La fusion d'images du TDM dosimétrique avec l'IRM est souvent très utile, notamment dans les tumeurs de la cavité buccale, de l'oro et du nasopharynx ; de même, la fusion des images Tép pour l'évaluation ganglionnaire. Le contourage des volumes cibles (tumeur, adénopathies, aires ganglionnaires I-VI, éventuellement cicatrices, peau, structures osseuses) et des organes à risque (OAR : moelle épinière, tronc cérébral, lobes temporaux, parotides, cochlées, nerfs optiques, hypophyse ...) est indispensable pour obtenir une dosimétrie de qualité, avec établissement d'un histogramme dose-volume pour chacune de ces structures, lorsqu'elles sont concernées. Le traitement de la plupart des tumeurs de la tête et du cou requiert des hautes doses d'irradiation > 70 Gy pour la tumeur macroscopique, de l'ordre de 60 – 66 Gy en cas de reliquat postopératoire (marges < 5 mm, atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire) et de l'ordre de 50 – 56 Gy pour la maladie microscopique (aires ganglionnaires adjacentes aux adénopathies par exemple). Ces doses sont délivrées, hors essais thérapeutiques, selon un fractionnement classique de 2 Gy

par séance et 5 séances hebdomadaires par photons (d'énergie moyenne de 4-6MV) et électrons d'un accélérateur linéaire (6-15 MeV). Les OAR sont dans la mesure du possible, protégés par des caches personnalisés focalisés ou mieux, directement par le collimateur multilames des accélérateurs modernes. En début et en cours de traitement, outre la dosimétrie *in vivo* (dosimètres cutanés), le contrôle de qualité de l'irradiation est effectuée par imagerie portale régulière voire par un système « *On Board Imager* », OBI, disponible sur les dernières générations d'accélérateurs, permettant d'avoir une imagerie de bonne définition du champ d'irradiation, voire des coupes TDM, que l'on superpose à l'image de référence dosimétrique (matching). A partir des années 2000, les possibilités de la radiothérapie conformationnelle se sont améliorées avec le développement de la **modulation d'intensité** (RCMI). Cette technique est basée sur la variation volontaire de la dose (fluence) d'un segment de champ à l'autre, rendue possible grâce au mouvement continu des lames du collimateur multilames. Les distributions de doses au volume cible sont ainsi plus homogènes et les organes à risque mieux épargnés. Cette technique est donc particulièrement utile dans le traitement des tumeurs complexes du nasopharynx, du massif facial ou en cas d'adénopathies rétropharyngées proches de la moelle. De plus, elle a permis un gain clinique indéniable sur la préservation de la fonction parotidienne<sup>(1)</sup>. Si la RCMI est réalisable sur les accélérateurs disposant d'un collimateur multilames, une nouvelle machine, la tomothérapie, scanner sur lequel est embarqué un accélérateur de 6 MV semble pouvoir encore optimiser les résultats dosimétriques de la « RCMI classique ».

## Aspects cliniques

### Radiochimiothérapie (RT-CT) exclusive

Elle représente actuellement le standard des tumeurs localement avancées. Elle associe une RT conformationnelle (RCMI) de 70 Gy en 7 semaines avec l'administration concomitante de cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup> J1 J22 J43). L'intérêt de RT-CT exclusive est clairement établie par la méta-analyse Mach-NC de Pignon et al, paru dans *the Lancet* en 2000 et actualisée en 2007. Elle montre un bénéfice de 8 % en survie à 5 ans (hazard ratio 0.76 – 0.88) par rapport à la rapport au traitement par radiothérapie seule (p<0.0001), bénéfice établi à partir des données individuelles de 16885 patients (87 essais dont 50 de RT-CT concomitante)<sup>(2)</sup>. Ce bénéfice se gomme avec l'âge et devient non significatif pour les patients de plus de 70 ans. Ce bénéfice existe aussi pour les tumeurs du nasopharynx quelle qu'en soit l'histologie, d'après la méta-analyse de Baujat et al portant sur la compilation de 1753 patients inclus dans 8 essais de phase III<sup>(3)</sup>.

La toxicité aiguë des associations RT-CT dans le traitement des tumeurs des VADS est dominée par la radioépithélite, la radiomucite, la xérostomie favorisant la surinfection mycotique et la dysgueusie. L'ensemble de ces effets indésirables disparaît habituellement sans séquelles sous traitement symptomatique et n'est pas prédictif des effets indésirables tardifs. L'association RT-CT augmente significativement la toxicité aiguë, notamment le risque de mucite grade III-IV, estimé à 43 % dans une revue de 33 essais<sup>(4)</sup>. Les soins de support en cours de traitement sont indispensables<sup>(5)</sup>. Ils doivent permettre une poursuite du traitement sans interruption, démontrée préjudiciable au contrôle local et à la survie. Ils associent une bonne hygiène bucco-dentaire avec des bains de bouche itératifs, une prévention des réactivations herpétiques, des antimycotiques systématiques et des topiques cutanés adaptés (hydrosorb, dermocorticoïdes ...). Les mucites sévères nécessitent un recours fréquent aux opiacés, à la corticothérapie orale et aux supports diététiques oraux ou entéraux. Les indications de gastrostomie préalable au début du traitement doivent être larges, surtout si les volumes d'irradiation sont conséquents (tumeurs de la paroi pharyngée postérieure par exemple). L'utilisation de thiols anti-oxydants (N Acétylcystéine) ou de glutamine est en cours d'investigation, de même celle du laser basse énergie. Par contre, G et GM-CSF sont très controversés. L'association RT-CT augmenterait certaines toxicités tardives comme la xérostomie tardive en l'absence de modulation d'intensité, les altérations dentaires et la fibrose cutanée en particulier après évidemment ganglionnaire<sup>(6)</sup>.

**Quelle chimiothérapie concomitante ?** Dans la méta-analyse Mach-NC, le bénéfice en survie de la RT-CT existe pour les platines et le 5-FU, associés ou non, et est maximal avec les platines. Une autre méta-analyse sur le sujet, publiée en 2006 par Budach et al, retrouve ces résultats et mentionne aussi l'intérêt de la mitomycine C, actuellement peu utilisée<sup>(7)</sup>. En pratique, si la chimiothérapie de référence utilisée en association reste le cisplatine administré tous les 21 jours, l'utilisation alternative du carboplatine associée ou non au 5-Fluoro uracile est possible, documentée par les essais du GORTEC ; le fractionnement du cisplatine est volontiers proposé quoique que peu de publications soient rapportées. L'utilisation des taxanes concomitamment à l'irradiation semble possible, d'après plusieurs essais de phase I-II, principalement selon un schéma hebdomadaire.

Enfin, en dehors des protocoles de préservation d'organe (cf infra), l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante avant RT-CT, par platine- 5-FU associé ou non au docétaxel n'est pas démontré pour l'instant.

**Quelle radiothérapie ?** Une synthèse de l'étude des modifications du fractionnement de la RT a été publiée par Bourhis

et al, dans une méta-analyse poolant 15 essais de phase III<sup>(8)</sup>. L'hyperfractionnement et les schémas accélérés sans réduction de la dose totale permettent une amélioration significative du contrôle loco-régional, avec un bénéfice maximal en survie de 8 % à 5 ans pour l'hyperfractionnement, observé là encore pour les patients les plus jeunes, au prix d'une toxicité aiguë importante. La plupart de ces essais a été réalisée sans chimiothérapie concomitante. Huguenin et al rapporte la faisabilité de l'administration concomitante de cisplatine à un schéma hyperfractionné, avec un bénéfice en contrôle local sans traduction en survie pour l'association par rapport à la RT hyperfractionnée exclusive<sup>(9)</sup>.

### ■ Préservation laryngée

Depuis les années 1990, se sont développées des stratégies de préservation d'organe pour les tumeurs localement avancées du larynx ou de l'hypopharynx (sans atteinte cartilagineuse) et dont la sanction thérapeutique classique serait une pharyngolaryngectomie totale. Le *design* habituel de ces études repose sur une chimiothérapie néoadjuvante (2 à 3 cycles) permettant de sélectionner les répondeurs, futurs candidats à une RT associée ou non à une CT concomitante, les non répondeurs étant opérés. Six essais de phase III ont été publiés dont 5 ont attesté la faisabilité d'une telle stratégie, avec des taux de survie comparables à celle de la chirurgie et une survie avec préservation laryngée de l'ordre de 40% à 5 ans dans les bras expérimentaux<sup>(10-12)</sup>. Le seul essai négatif (GETTEC) n'a inclus que 68 patients, en raison d'un défaut de recrutement. Dans ce cadre, l'essai du GORTEC a démontré la suprématie de l'association TPF (paclitaxel, cisplatine, 5-FU) sur le PF classique (cisplatine, 5-FU), en induction, suivie d'une RT exclusive à 70 Gy pour les répondeurs avec respectivement 63 % et 41.4 % de larynx fonctionnels à 3 ans<sup>(13)</sup>. Le schéma optimal de préservation d'organe reste néanmoins à déterminer entre CT première suivie de RT exclusive, suivie de RT-CT et RT-CT d'emblée.

### ■ Thérapies ciblées et radiothérapie

Le récepteur à l'EGF est exprimé dans plus de 90 % des épidermoïdes des VADS et sa surexpression est un facteur pronostique péjoratif. Le cetuximab, anticorps monoclonal de type IgG1 ciblé sur l'EGF-R bloque le signal médié par l'EGF inhibant la prolifération tumorale, l'angiogénèse, l'invasion métastastatique et stimulant l'apoptose ; il recrute les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales (ADCC). De nombreuses études in vitro ont montré son effet potentialisateur des radiations ionisantes. L'essai de phase III de Bonner

et al, a comparé radiothérapie exclusive normo ou hyperfractionnée au même type d'irradiation couplé à l'administration concomitante hebdomadaire de cetuximab dans une cohorte de 424 patients. Contrôle loco-régional, médiane de survie et survie globale à 5 ans étaient significativement en faveur du bras combiné, sans augmentation du taux de radiomucite grade 3<sup>(14)</sup>. Par contre, il semble que la toxicité cutanée en territoire irradié soit majorée, avec 49 % de toxicité grade 3-4 dans un observatoire récent des données de l'EORTC<sup>(15)</sup>. Plusieurs études (RTOG, GORTEC) sont actuellement en cours pour préciser la place du cetuximab par rapport à la RT-CT standard. D'autres thérapies ciblées, comme le gefitinib, l'erlotinib, le lapatinib et le bévaccizumab sont aussi en phase II ou III en association avec la RT.

### ■ Radiothérapie post-opératoire

Elle est indiquée en cas de marges positives ou limites (< 5 mm), d'envahissement ganglionnaire multiple, de rupture capsulaire, d'atteinte osseuse ou cartilagineuse (T4), cutanée, ou en présence d'embols vasculaires et périnerveux. Les doses délivrées sont de 50 à 70 Gy en 5 à 7 semaines selon les constatations anatomopathologiques. Trois essais de phase III ont démontré un bénéfice de la RT-CT post-opératoire avec un sel de platine concomitant par rapport à la RT exclusive, en termes de contrôle local, de survie sans récurrence et inconstamment de survie globale<sup>(16-17)</sup>. Elle est de ce fait devenu un standard, notamment en cas de marges positives et/ou de rupture capsulaire.

### ■ Radiothérapie des cancers des VADS : les messages<sup>(18)</sup>

#### STANDARD THERAPEUTIQUE : RT-CT concomitante

- Exclusive pour les formes localement avancées (70 Gy en 7 semaines)
- Post-opératoire pour les formes à haut risque (marges positives ; rupture capsulaire)
- Pour les patients < 70 ans
- Technique conformationnelle, si possible avec modulation d'intensité
- Standard = CDDP 100mg/m<sup>2</sup> J1 J22 J43
- Valeur du TPF d'induction si préservation laryngée
- Place du cetuximab ?

Conflits d'intérêts : aucun



# L'IRM : quelques rappels

FRANÇOIS BIDAULT, AÏCHA MEDJHOUL, CAROLINE CAMELLA, CLARISSE DROMAIN

Institut Gustave-Roussy, Service de Radiodiagnostic, Villejuif

## Introduction

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), initialement développée en clinique pour l'exploration du système nerveux central, a pris une place importante dans la pratique de l'oncologie et au sein des spécialités d'organe. L'examen dure 20 à 40 minutes, l'appareillage est vécu comme étroit et bruyant, le prix est d'environ 300 Euro. L'objectif de ce premier article est de rafraîchir la mémoire du lecteur sur le fonctionnement, les contre-indications, le vocabulaire, et la séméiologie de base de l'IRM morphologique.

## Mécanisme et formation de l'image

L'IRM explore l'aimantation du corps liée aux noyaux des atomes d'hydrogène ou protons. Le **tableau 1** rappelle le support physique de l'IRM et des autres techniques d'imagerie médicale. Les noyaux des atomes d'hydrogènes se comportent différemment s'ils sont dans un tissu adipeux ou musculaire ou dans une cavité liquidienne : c'est ce qui permet de donner une image de l'anatomie. Trois grands types d'images sont réalisés : la pondération T1 (composante longitudinale de l'aimantation), la pondération T2 (composante transversale de l'aimantation) et, moins fréquente, la pondération dite densité de proton (aimantation observée globalement). T1 et T2 caractérisent

Modalité d'imagerie	Rayonnement émis	Événement physique observé
IRM	Onde radiofréquence	Temps de relaxation de l'aimantation nucléaire (atomes d'hydrogène du patient).
Radiographie Mammographie Tomodensitométrie X (« scanner »)	Rayons X	Atténuation du rayonnement X par les électrons (du patient).
Echographie	Ultrasons	Rétrodiffusion ultrasonore par les interfaces tissulaires (du patient).
Scintigraphie Tomographie par émission de positons (TEP)	Rayons gamma (ou positon suivi de rayons gamma pour la TEP)	Cartographie de la répartition du produit injecté par contage du rayonnement gamma qu'il émet.

Tableau 1 : Modalités d'imagerie en leur principe de fonctionnement



Figure 1 : Appareil IRM (1,5 T), lit d'examen en position sortie avec antenne « tête » en place.

des temps de retour à l'équilibre de l'aimantation après excitation par une onde radiofréquence. La mise en œuvre de l'imagerie IRM nécessite :

- Un aimant de champ magnétique élevé (le plus souvent 1,5, voire 3 Tesla, soit 30 000 à 60 000 fois le champ magnétique terrestre moyen).
- Des antennes radiofréquences adaptées à chaque organe (qui influencent puis écoutent le magnétisme des noyaux des atomes d'hydrogène) (Figures 1 et 2).



Figure 2 : Trois modèles d'antennes : (a) antenne « rachis », (b) antenne « tête et cou » en forme de heaume, (c) antenne « seins » utilisée en décubitus ventral, seins positionnés dans les alvéoles blanches.

Vocabulaire	Effet	Intérêt clinique
<b>Fatsat</b> (fat saturation)	Fait disparaître le signal du tissu adipeux.	Mieux distinguer un hypersignal T2 pathologique ou une prise de contraste T1 pathologique sur un fond adipeux sombre plutôt que clair.
<b>Stir</b> (short T inversion recovery)	Fait disparaître le signal du tissu adipeux.	Mieux distinguer un hypersignal pathologique sur un fond adipeux sombre plutôt que clair. Utilisé principalement en ostéo-articulaire.
<b>Flair</b> (fluid attenuated inversion recovery pulse sequence)	Fait disparaître le signal du liquide céphalo-rachidien.	Mieux distinguer un hypersignal T2 pathologique situé dans ou au contact du parenchyme cérébral.
<b>T1 in et out of phase</b>	Recueil du signal à l'instant où les protons de la graisse et de l'eau sont en phase (in) ou en opposition de phase (out).	Reconnaître, par chute du signal en out of phase, les tissus dont les cellules contiennent eau et graisse (ex : certains adénomes hépatiques ou surrenaux, certains carcinomes hépatocellulaires, stéatose nodulaire hépatique).

Tableau 2 : Vocabulaire des séquences

L'utilisation d'antennes différentes explique qu'il est souvent impossible d'explorer finement deux régions anatomiques éloignées lors du même examen. Les machines sont construites de telle sorte (matériaux supraconducteurs) que ce champ magnétique est présent de façon permanente, y compris entre les examens. On ne doit donc jamais entrer dans la salle d'examen avec un objet ferromagnétique qui serait violemment attiré par l'aimant.

## Contre-indications au champ magnétique intense

La plupart des contre-indications sont liées au champ magnétique intense<sup>[1]</sup> : appareillage électronique (pacemaker, pompe à médicament, stimulateur neuro-sensoriel) ; corps étranger métallique ferromagnétique intraoculaire ou proche de vaisseaux ; anciens

clips vasculaires cérébraux et anciennes prothèses valvulaires cardiaques métalliques (selon liste). Un délai de six semaines est classiquement requis après les traitements endovasculaires (coils d'embolisation d'anévrismes cérébraux, stents artériels). Le personnel médical et paramédical a les mêmes contre-indications pour entrer dans la salle d'examen. Le matériel d'ostéosynthèse n'est pas une contre-indication absolue, mais peut être le siège de courants induits, d'échauffement et source d'artefacts dans l'image. Les mouvements anormaux donnent également des artefacts. La claustrophobie peut requérir accompagnement psychologique, prémédication, voire sédation.

L'absence de rayonnement ionisant émis (ultra-violet, X ou gamma) est à l'origine de l'innocuité classiquement avancée dans les avantages de la technique IRM. L'exposition au rayonnement par radiofréquence est quant à elle l'objet de débats reposant sur le principe de précaution.

## Produits de contraste et contre-indications

L'injection de produit de contraste n'est pas obligatoire pour réaliser une IRM, mais souvent recommandée, notamment en oncologie.

Les produits de contraste intraveineux les plus largement utilisés sont les chélates de gadolinium paramagnétiques (ex : Dotarem Guerbet, Magnévist Bayer-Schering). Leur rôle est de « faire du blanc en imagerie de pondération T1 », par diminution du temps de relaxation des noyaux d'atomes d'hydrogène situés à leur voisinage. Ces produits ne sont pas spécifiques du tissu tumoral : les prises de contraste sont variables selon les organes et présentes en cas d'extrasaturation : inflammation, infection, tumeur. L'interprétation des prises de contraste est donc fonction du contexte clinique.

Par précaution, comme pour beaucoup de médicaments, l'injection de produit de contraste et la réalisation d'une IRM chez la femme enceinte n'est autorisée qu'en cas d'indication indiscutable et non reportable après l'accouchement. Si la suspension de l'allaitement a été proposée par principe de précaution, les revues de la littérature considèrent qu'il n'existe pas de risque formel pour le nourrisson allaité<sup>[2]</sup>. L'insuffisance rénale (clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) est une contre-indication récente due aux cas rapportés (rares) de fibrose systémique néphrogénique<sup>[3]</sup>. Par manque de données, certains produits sont l'objet de principes de précaution un peu plus stricts pour les patients de moins de 18 ans (ex : Multihance Bracco-Altana, Gadovist Schering).

Il existe des produits à captation hépatique préférentielle utilisés pour la détection ou un complément de caractérisation de tumeurs hépatiques : produits à base de manganèse (ex : Teslascan Nycomed-Amersham),

produits à base de nanoparticules d'oxyde de fer (ex : Endorem Guerbet, Cliavist Schering). Leur utilisation est également soumise aux précautions fournies par les banques de données sur les médicaments (ex : contre-indication du Teslascan en cas de grossesse ou d'allaitement, d'insuffisance hépatique sévère ou de phéochromocytome).

Il existe des produits de contraste de la lumière digestive (Lumirem Guerbet) ou des cavités articulaires (Artirem Guerbet).

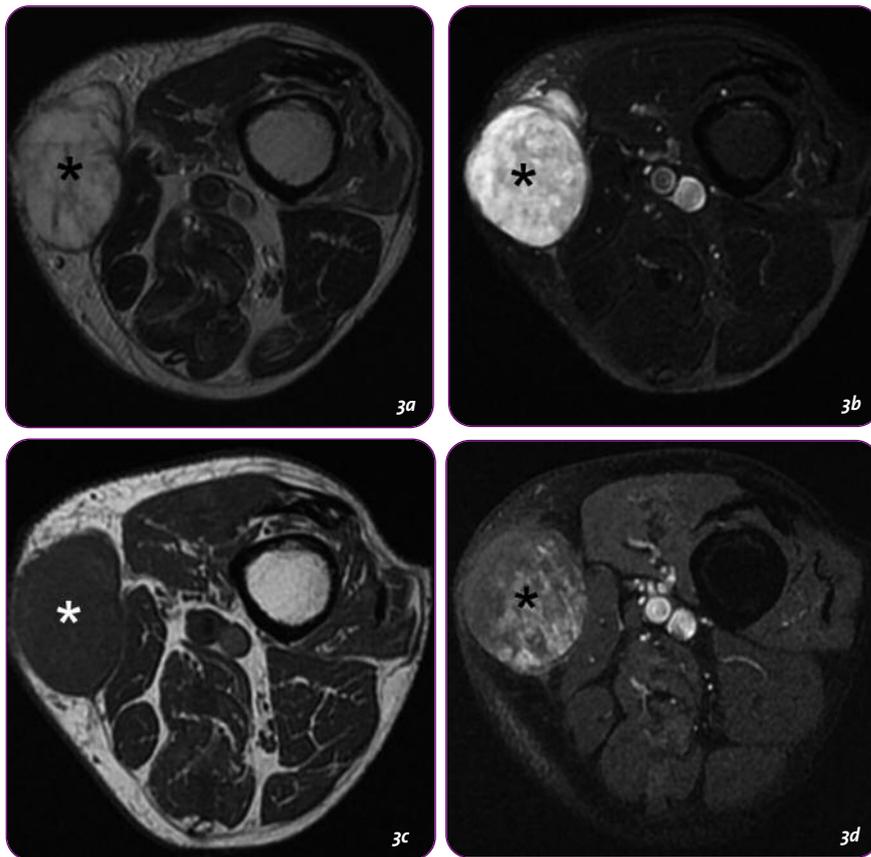
Certains produits de contraste ne sont pas commercialisés en France, mais font l'objet de publications : le produit de contraste hépato-spécifique Primovist (Bayer Schering), le produit de contraste super-paramagnétique à captation ganglionnaire (Sinerem Guerbet).

Comme pour tout médicament, l'allergie à un composant d'un produit de contraste IRM peut entraîner une contre-indication absolue.

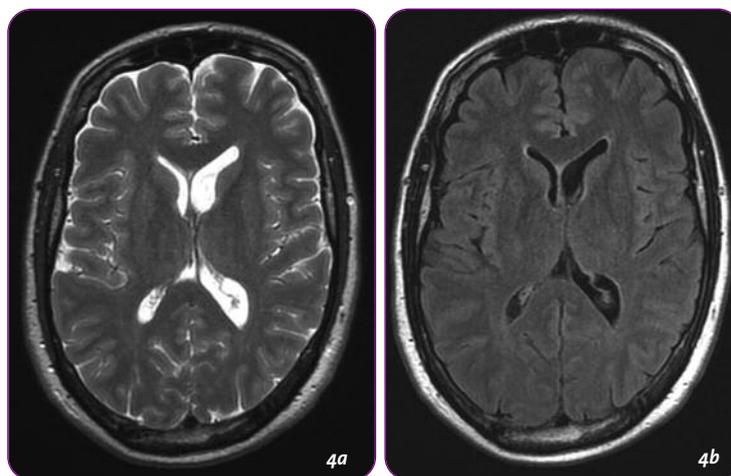
## Séquences et vocabulaire

La principale difficulté pour l'oncologue est probablement de faire le tri dans la profusion des séquences d'images fournies. Les informations sont riches mais compliquent l'interprétation. Le **tableau 2** et les **figures 3 à 5** rapportent et illustrent le vocabulaire à connaître pour les séquences morphologiques : fatsat, stir, flair, in et out of phase.

Voici quelques termes moins utiles pour l'oncologue, certaines techniques ubiquitaires, d'autres correspondant au vocabulaire de constructeurs de machines d'IRM : temps de répétition, temps d'écho, séquence en écho de spin, FSE, TSE, séquence en écho de gradient, Flash, SPGR, CISS, Fiesta, EPI, Haste, Rare, etc...



**Figure 3 :** Exemple de saturation de la graisse pour un sarcome des parties molles du membre inférieur gauche (\*): (a) pondération T2 sans saturation de la graisse, (b) pondération T2 avec saturation de la graisse, (c) pondération T1 sans saturation de la graisse, (d) pondération T1 avec saturation de la graisse et injection de produit de contraste. Notez le franc hypersignal T2, lié à une composante myxoïde, un peu plus marqué que le signal tumoral généralement attendu.



**Figure 4 :** IRM cérébrale : (a) T2, liquide céphalo-rachidien blanc, (b) T2, flair liquide céphalorachidien noir. Notez que pour les deux images on peut reconnaître la pondération T2 du parenchyme cérébral car la substance grise (cortex) est plus claire que la substance blanche (cf. tableau 3).

## Éléments d'interprétation

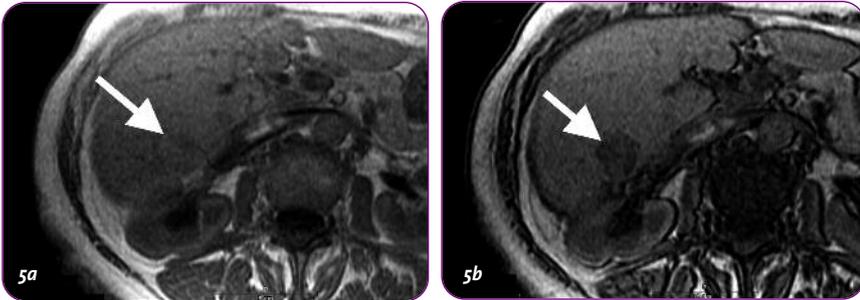
On reconnaîtra simplement une IRM grâce aux corticales osseuses noires (blanches au scanner) ; l'imagerie en pondération T1 par les liquides noirs,

et en pondération T2 par les liquides blancs. Pour les pondérations T1 et T2 que l'oncologue doit connaître, les niveaux de gris relatifs des tissus sont rapportés dans le **tableau 3**. Contrairement au scanner, il est difficile de savoir si l'examen est fait avec produit de contraste en regardant les

vaisseaux (à cause de phénomènes de flux). On regardera plutôt les structures anatomiques habituellement rehaussées : plexus choroïdes, hypophyse pour la tête, rate pour l'abdomen (classique rate hétérogène au temps artériel abdominal, puis homogène au temps portal).

Le caractère en hypo ou hypersignal de la tumeur est mentionné selon les cas de façon relative au parenchyme de l'organe envahi ou au signal du muscle. Le signal tumoral est souvent proche de celui du muscle en pondération T1, en hypersignal modéré en T2, et présente une prise de contraste en pondération T1 après injection de chélate de gadolinium (**Figure 6**). Cette sémiologie est loin de couvrir toute la pathologie tumorale maligne. On pourra par exemple observer un franc hypersignal T1 pour les tumeurs adipeuses, un franc hypersignal T2 pour les tumeurs à contenu myxoïde ou chondroïde, des prises de contraste plus ou moins marquées.

L'interprétation est fonction du contexte (cancer, histoire naturelle attendue, infection, traumatisme), du signal sur les différentes pondérations, de la forme des anomalies, voire de leur dynamique de prise de contraste (par exemple pour le sein et le foie).



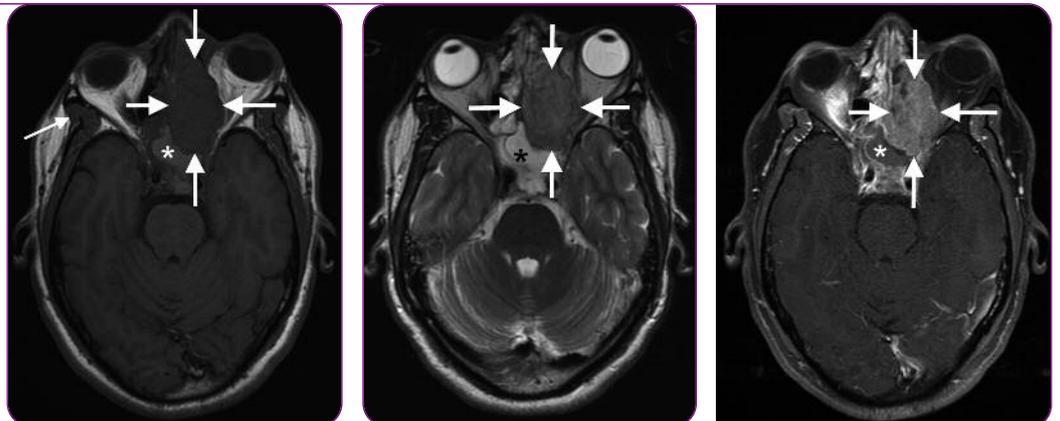
**Figure 5 :** Exemple de T1 in et out of phase sur IRM hépatique. Le carcinome hépatocellulaire (flèche) est une des tumeurs hépatiques (avec adénome et stéatose nodulaire) qui peut présenter une diminution de signal en out of phase (b) par rapport à l'in phase (a). Notez l'aspect typique de « contours à l'encre de chine » des structures anatomiques en out of phase.

Convention de l'échelle de niveaux de gris	Imagerie en pondération T1	Imagerie en pondération T2
<b>Blanc</b>	Graisse Substance blanche cérébrale Substance grise cérébrale	Liquide (eau) Substance grise Substance blanche
<b>Gris intermédiaire</b>	Muscle Liquide (eau) Os cortical (peu de protons)	Graisse (séquences usuelles) Muscle Os cortical (peu de protons)
<b>Noir</b>	Air (peu de protons, beaucoup de vide)	Air (peu de protons, beaucoup de vide)

**Tableau 3 :** Niveaux de gris des principaux tissus en imagerie IRM de pondération T1 et T2 (pour un aimant 1,5 T et des séquences courantes).

**Figure 6 :** IRM de la base du crâne avec esthésioneuroblastome (flèches épaisses), illustration du signal tumoral typique :

(a) signal T1 intermédiaire proche du muscle (flèche fine),  
(b) hypersignal T2 par rapport au muscle (signal entre muscle et graisse),  
(c) prise de contraste T1 après injection intraveineuse de chélates de gadolinium (ici séquence avec saturation de la graisse). Notez le signal différent de la rétention dans le sinus sphénoïde (\*).



## Conclusion

L'IRM ne remplace pas l'histologie. Elle prolonge l'examen clinique et apporte un faisceau d'arguments supplémentaires qui n'est que rarement utilisé sans confirmation histologique (ex : sémiologie typique d'une tumeur bénigne hépatique lors d'un bilan

d'extension de cancer ; anomalies très suspectes de récurrence non accessibles à un prélèvement histologique). L'IRM présente l'avantage d'un très bon contraste dans les tissus mous (supérieur au scanner), mais l'inconvénient d'une plus grande sensibilité aux artéfacts de mouvements, ainsi que des contre-indications spécifiques (champ magnétique intense). Récemment,

l'insuffisance rénale a été ajoutée à ces contre-indications. Après ce chapitre sur les séquences morphologiques usuelles, un second chapitre est à venir sur les techniques IRM avancées, ou nouvellement appliquées en oncologie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Doyon D, Cabanis EA, Iba-Zizen MT, Roger B, Frija J, Pariente D, Idy-Peretti. *IRM, Paris, Masson, 2001, 3ème édition.*
2. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. Eur Radiol. 2005 Jun;15(6):1234-40.*
3. Janus N, Launay-Vacher V, Karie S, et coll. *Prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in renal insufficiency patients: Results of the FINEST study. Eur J Radiol. 2009 in press.*

## RÉFÉRENCES de la page 27

### Navelbine (vinorelbine) Oral

1. Potier P. *The synthesis of Navelbine prototype of a new series of vinblastine derivatives. Semin Oncol. 1989 Apr;16(2 Suppl 4):2-4.*
2. Rowinsky EK, Noe DA, Trump DL et al. *Pharmacokinetic, bioavailability, and feasibility study of oral vinorelbine in patients with solid tumors. J Clin Oncol. 1994 Sep;12(9):1754-63.*
3. Variol P, Nguyen L, Tranchand B et al. *A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for vinorelbine. Eur J Clin Pharmacol. 2002 Oct;58(7):467-76.*
4. Bugat R, Variol P, Roché H et al. *The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. Cancer Chemother Pharmacol. 2002 Oct;50(4):285-90.*
5. Lush RM, McCune JS, Tetteh L et al. *The absolute bioavailability of oral vinorelbine in patients with solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2005 Dec;56(6):578-84.*
6. Bourgeois H, Vermorken J, Dark G et al. *Evaluation of oral versus intravenous dose of vinorelbine to achieve equivalent blood exposures in patients with solid tumours. Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Aug;60(3):407-13.*
7. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-M odkowska H et al. *A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. Ann Oncol. 2001 Oct;12(10):1375-81.*
8. Hirsh V, Desjardins P, Needles BM et al. *Oral versus intravenous administration of vinorelbine as a single agent for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): A randomized phase II trial. Am J Clin Oncol. 2007 Jun;30(3):245-51.*
9. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. *Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. Ann Oncol. 2008 Feb;19(2):212-22.*
10. *Résumé des caractéristiques du produit. Vidal 2009*

# Navelbine (vinorelbine) Oral

THIBAUT DE LA MOTTE ROUGE

Oncologie médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

## Introduction

**Navelbine Oral a obtenu l'AMM en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et dans le cancer du sein métastatique.**

La vinorelbine (Navelbine®) est un cytotoxique de la famille des vinca-alcaloïdes. Initialement extraits de la pervenche de Madagascar, les vinca-alcaloïdes ont ensuite été synthétisés en laboratoire. La vinorelbine a été synthétisée par un français, Pierre Potier, à la fin des années 1970 [1]. C'est un produit qui possède une structure chimique légèrement différente des autres vinca-alcaloïdes, responsables d'un profil d'efficacité et de toxicité différent de la vindésine et de la vinblastine. C'est le seul alcaloïde de la pervenche pouvant être administrée par voie orale. La forme intraveineuse qui a d'abord été développée a obtenu son AMM dans le cancer du poumon et le cancer du sein.

## Mécanisme d'action

L'effet cytotoxique de la vinorelbine s'effectue par l'inhibition de la polymérisation des dimères de tubuline, ce qui empêche la formation des microtubules. Cette inhibition de la formation des microtubules rend impossible la

formation du fuseau mitotique, entraînant un blocage de la mitose en G2-M. Ce blocage est responsable de la mort cellulaire.

Contrairement à la vincristine et à la vinblastine, la vinorelbine possède une affinité plus forte pour les microtubules du fuseau mitotique que pour les microtubules axonaux. Cette caractéristique est responsable d'un profil d'efficacité et de toxicité favorables à son utilisation en clinique. En effet, la toxicité neurologique périphérique de la vinorelbine est nettement moins importante et n'est pas une toxicité limitant son utilisation [2].

Plusieurs mécanismes de résistance à la vinorelbine ont été observés :

- mécanisme général de type MDR
- mécanisme spécifique aux vinca-alcaloïdes : apparition de mutations sur les sous-unités de la tubuline, entraînant une diminution de la liaison vinca-alcaloïdes-tubuline.

## Pharmacologie clinique

La pharmacocinétique de la vinorelbine orale a été caractérisée sur plus de 400 prélèvements réalisés sur 175 patients étudiés en phase I et II [3]. L'absorption orale est rapide (t1/2 : 1,4h) et peu modifiée par l'ingestion concomitante de nourriture (durée d'absorption allongée de 10 à 30 minutes) [4]. Cette absorption rapide permet d'éviter la perte du médicament en cas de vomis-

sements précoces < 3h [5].

La biodisponibilité de la vinorelbine par voie orale est d'environ 40%. L'équivalence de dose entre la forme orale et la forme intraveineuse a été établie lors des études de phase I : 80 mg/m<sup>2</sup> par voie orale est équivalent à 30 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux. La demi vie d'élimination est en moyenne de 40 heures et identique dans les 2 cas [6]. L'élimination s'effectue principalement par voie biliaire. La variabilité interpatient et intrapatient de la forme orale est faible et similaire à celle de la forme intraveineuse [3].

## Principaux effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont similaires à ceux des autres cytotoxiques.

La toxicité de l'administration orale de la vinorelbine est légèrement différente de celle observée après administration par voie intraveineuse. En effet, il y a plus de toxicité hématologique par voie intraveineuse alors que l'administration orale s'accompagne d'une toxicité digestive plus fréquente.

La toxicité aigue la plus fréquente est la neutropénie et nécessite une surveillance hebdomadaire de la NFSp. Il existe un risque de nausée et de vomissement qu'il est nécessaire de prévenir par l'administration d'antiémétique (type sétrons) 1h avant la prise de vinorelbine.

La diarrhée doit être surveillée et des mesures doivent être prises en cas de survenue.

## Indication

**AMM : Navelbine Oral** est indiquée en **monochimiothérapie et en polychimiothérapie** dans le traitement du **cancer du poumon non à petites cellules et dans le cancer du sein métastatique**.

Une efficacité clinique équivalente de la voie orale et IV a été établie pour le cancer bronchique [7,8]. Aucune comparaison formelle entre les 2 voies d'administration n'a été réalisée dans le cancer du sein [9].

Navelbine Oral est fréquemment utilisée en association avec la capecitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique et en association avec la cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules.

**La vinorelbine orale ne doit pas être utilisée en cas de pathologie digestive modifiant l'absorption.**

## Posologie - mode d'administration

La vinorelbine par voie orale est conditionnée sous forme de capsules molles. Un carnet de suivi des prises doit être fourni au patient (remis soit par l'oncologue soit au moment de l'achat du médicament). Les capsules doivent être absorbées en une prise unique avec un verre d'eau, sans mâcher ni sucer, et en fin de repas. La posologie doit être adaptée à la surface corporelle (**Tableau 1**) [10]. Le taux de neutrophile doit être supérieur à 1500/mm<sup>3</sup>.

En monothérapie, pour les trois premières administrations, la vinorelbine est administrée à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine en une seule prise. Ensuite, la dose de vinorelbine est augmentée à 80 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine en une prise unique, sauf chez les patients chez lesquels le nombre de neutrophiles a chuté une fois au-dessous de 500/mm<sup>3</sup> ou plus d'une fois entre 500 et 1000/mm<sup>3</sup> au cours des trois premières administrations réalisées à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>. Les cycles de traitement sont habituellement de 3 semaines.

Pour toute administration prévue à la dose de 80mg/m<sup>2</sup>, si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm<sup>3</sup>, il convient de réduire la dose de 80 à 60 mg/m<sup>2</sup> par semaine.

En polychimiothérapie, il convient d'adapter les doses en fonction du protocole d'association.

## Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse / allaitement
- Pathologie digestive diminuant l'absorption
- Taux de neutrophiles inférieur à 1500 mm<sup>3</sup>
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune

## En pratique

### ■ Pour le médecin ...

- Navelbine Oral est bien tolérée et aussi efficace que la forme intraveineuse lorsque l'AMM est respectée.
- Ce n'est pas « une petite chimio » sous prétexte que l'administration est orale :

SC (m <sup>2</sup> )	Dose (mg) pour 60 mg/m <sup>2</sup>	Dose (mg) pour 80 mg/m <sup>2</sup>
1,45 – 1,54	90	120
1,55 – 1,64	100	130
1,65 – 1,74	100	140
1,75 – 1,84	110	140
1,85 – 1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

**Tableau 1 :** adaptation des doses en fonction de la surface corporelle (SC).

elle doit être uniquement prescrite par des médecins expérimentés dans l'utilisation des cytotoxiques et qui connaissent sa toxicité aiguë.

- Navelbine Oral doit être administrée chez des patients en bon état général.
- Un contrôle rigoureux et obligatoire de la NFSp avant chaque administration de Navelbine doit être réalisé
- La toxicité digestive doit être systématiquement prévenue (antiémétiques, recommandations anti-diarrhée).
- La toxicité digestive est supérieure avec la forme orale : l'administration de Navelbine ne doit pas être proposée aux patients ayant une diminution de l'absorption.

### ■ Pour le patient ...

- L'alopécie est le plus souvent modérée
- Le vomissement dans les 3h ne perturbe pas l'absorption de la vinorelbine. Il faut informer le patient de ne pas répéter la prise en cas de vomissements.
- Les capsules molles de Navelbine ne doivent pas être mâchées ou croquées. Elles doivent être conservées au réfrigérateur hors de portée des enfants. ■

Conflits d'intérêts : aucun  
références en pages 26

# Nouvelles formes galéniques du fentanyl

PASCAL FANGIO - Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur.  
Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Le fentanyl est un agoniste sélectif des récepteurs opioïdes  $\mu$  cent fois plus puissant et mille fois plus lipophile que la morphine<sup>(1)</sup>.

Son faible poids moléculaire associé à une forte lipophilie confèrent au fentanyl des propriétés séduisantes permettant une administration continue transcutanée proche de la perfusion continue, alors que l'administration transmuqueuse permet d'atteindre une rapidité d'action équivalente au bolus intraveineux.

Sa biodisponibilité orale est médiocre et il est métabolisé par le cytochrome P450 hépatique en norfentanyl, métabolite inactif éliminé principalement par voie rénale et conférant une meilleure maniabilité chez l'insuffisant rénal.

La demi-vie d'élimination médiane du fentanyl est d'environ 3-6 heures, mais celle-ci augmente proportionnellement à la durée d'administration continue du fait d'une redistribution secondaire des tissus de stockage musculo-graisseux vers le plasma<sup>(2)</sup>.

La voie transdermique est utilisée comme traitement de fond en douleur chronique stable alors que la voie transmuqueuse est utilisée pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes recevant déjà un traitement de fond par morphiniques.

## Administration transdermique du fentanyl

### ■ Fentanyl transdermique (Durogesic®, Durogesic®D-TRANS®, Matrifen®)

Le Durogesic® a été la première formulation commerciale du fentanyl transdermique, il est depuis peu générique (Fentanyl Ratiopharm®, Fentanyl Winthrop®, Fentanyl Sandoz®). L'important index de perméabilité cutanée du fentanyl permet d'obtenir une biodisponibilité de 92%, et ceci associé à une excellente tolérance cutanée<sup>(3)</sup>. Le fentanyl en solution est disposé dans un réservoir, la quantité de fentanyl délivrée est proportionnelle à la taille du réservoir et donc à celle du patch (dosages disponibles 12, 25, 50, 75, 100  $\mu\text{g}/\text{h}$ ). L'effet pharmacologique débute à partir de la 4<sup>ème</sup> heure, et la concentration sérique atteint son plateau à la 24<sup>ème</sup> heure. En cas de relais par un autre opioïde, il faut tenir compte de la prolongation de l'effet pharmacologique durant les 12 heures qui suivent son retrait<sup>(4)</sup>.

Un patch de 25 $\mu\text{g}/\text{h}$  de fentanyl tous les 3 jours correspond à 60 mg de morphine orale par jour.

Plus récemment un dispositif de fentanyl transcutané matriciel est commercialisé (Durogesic®D-TRANS®, Matrifen®). Le fentanyl n'est plus stocké dans un réservoir mais contenu dans une matrice polymérique adhésive, permettant une

diffusion cutanée et un passage continu dans la circulation sanguine. L'absence de réservoir liquide diminue les risques de résorption massive et donc de surdosage. Les dispositifs matriciels ont des surfaces plus faibles que les dispositifs réservoir à quantité égale de fentanyl rendant plus facile la compliance au traitement pour des doses importantes. Il existe une parfaite bioéquivalence entre les 2 systèmes<sup>(5)</sup>.

### ■ Dispositif transdermique iontophorétique de fentanyl (Ionsys®)

L'iontophorèse est un nouveau mécanisme astucieux d'administration de médicaments, l'activation ionique d'une molécule par un courant électrique permet sa pénétration transdermique. L'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique est évité et le système permet à la fois une administration continue et fractionnée des molécules<sup>(6)</sup>.

Le fentanyl transdermique par système iontophorétique a été commercialisé sous le nom de Ionsys® pour le traitement des douleurs post-opératoires. Le système comporte un dispositif électronique compact associé à un réservoir contenant du gel de fentanyl. Des doses de 40  $\mu\text{g}$  à la demande par simple pression sur le dispositif sont délivrées au patient avec une période réfractaire de 10 minutes. Malheureusement l'AMM a été suspendue en novembre 2008 par

l'agence européenne de médecine du fait d'un système défectueux pouvant exposer au surdosage.

## Administration transmuqueuse du fentanyl

Ces galéniques sont réservées aux patients cancéreux adultes ayant déjà un traitement morphinique de fond équivalent à au moins 60 mg de morphine orale journalière. La posologie « efficace » de fentanyl transmuqueux doit être déterminée individuellement pour chaque patient, c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace de fentanyl transmuqueux en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique. L'augmentation posologique doit se poursuivre par étape jusqu'à obtention d'une analgésie adéquate. En règle générale, la dose journalière ne doit pas dépasser 4 prises, et le nombre maximal d'unités administrées par accès douloureux paroxystique unique ne doit pas être supérieur à deux.

### ■ Citrate de fentanyl transmuqueux (Actiq®)

Commercialisé depuis le début des années 2000 sous le nom d'Actiq®, 25% de la dose de fentanyl est rapidement absorbée par la muqueuse buccale et passe immédiatement dans la circulation sanguine sans effet de 1er passage hépatique, et atteint le système nerveux central en 3-5 minutes. L'Actiq® atteint son pic de concentration plasmatique en 20-30 minutes ce qui correspond au pic d'intensité des accès douloureux paroxystiques<sup>(7)</sup>. Le reste de la dose totale soit 75% est dégluti avec la salive et ensuite lentement absorbé au niveau du tractus digestif. Un tiers de la fraction déglutie échappe à la métabolisation lors du 1<sup>er</sup> passage hépatique et devient disponible au plan systémique, ce qui explique le maintien d'une analgésie pendant 2 heures.

L'Actiq® se présente sous la forme de bâtonnets dosés à 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg de citrate de fentanyl. L'Actiq® est destiné à l'administration par voie buccale transmuqueuse, le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. À l'aide de l'apporteur, le patient doit déplacer le comprimé contre la muqueuse des joues afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il faut laisser fondre le comprimé d'Actiq® au

contact de la muqueuse, sans le sucer, le mâcher ou le croquer. La dose de départ est en général de 200 µg et doit être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de la dose analgésique effective. (Figure 1)

### ■ Comprimé effervescent de fentanyl Effentora®

Il s'agit d'une nouvelle forme galénique permettant une administration de fentanyl par voie gingivale<sup>(6)</sup>. Le comprimé doit être placé entre la joue et la gencive au-dessus de l'une des molaires supérieures. Le contact du fentanyl oro-dispersible avec la salive entraîne une réaction effervescente qui modifie le pH environnemental et augmente la fraction d'absorption transmuqueuse du fentanyl. Après administration par voie buccale transmuqueuse, la biodisponibilité absolue du fentanyl est de 65%, environ la moitié de la dose administrée est rapidement absorbée par voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique car échappe au 1<sup>er</sup> passage hépatique. Les 50% restants sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de la dose ingérée échappe à l'élimination lors du 1er passage hépatique et intestinal et devient disponible au

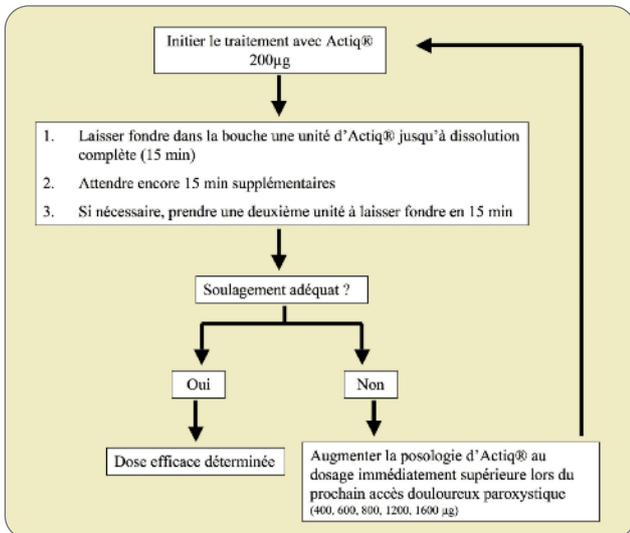


Figure 1

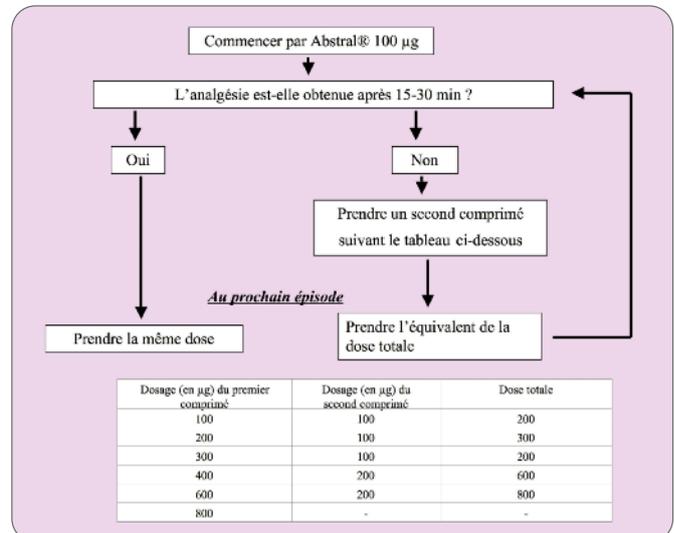


Figure 2

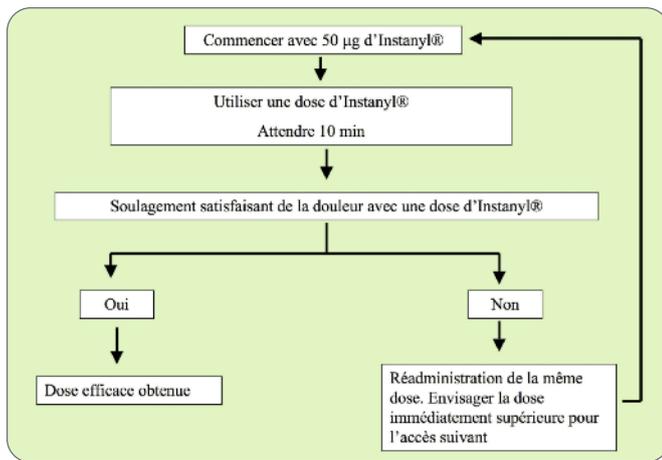


Figure 3

plan systémique. La fraction d'absorption du fentanyl d'Effortora® est 30 à 50% supérieure à celle de l'Actiq®(9). (Figure 2)

La dose initiale d'Effortora® doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 µg).

Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un deuxième comprimé d'Effortora® du même dosage peut être utilisé. Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

### ■ Fentanyl sublingual Abstral®

L'absorption muqueuse sublinguale du fentanyl est rapide et sa biodisponibilité est estimée à 70%(10). Les comprimés d'Abstral®, commercialisée le 27 juillet 2009, doivent être placés sous la langue le plus loin possible et ils doivent se dissoudre totalement sans les mâcher ni les sucer. Les patients ne doivent pas boire ni manger jusqu'à dissolution complète du comprimé sublingual. La dose optimale sera déterminée par titration en débutant par le dosage le plus faible 100 µg. L'efficacité d'Abstral® a été prouvée dès la 10<sup>ème</sup> minute mais

si l'analgésie souhaitée n'est pas obtenue après 15-30 minutes une deuxième unité à 100 µg sera prise. L'augmentation posologique doit se poursuivre par étape jusqu'à obtention d'une analgésie adéquate.

### ■ Citrate de fentanyl en spray nasal (Instanyl®)

La voie inhalée est une voie d'administration idéale car elle est non invasive et permet une administration rapide du médicament. Le pic de concentration plasmatique est obtenu en une minute. La biodisponibilité du fentanyl par voie inhalée est de 89%.

Le soulagement est significatif dès la 10<sup>ème</sup> minute et la durée d'action est d'une heure(11).

Trois dosages seront disponibles, 50, 100, et 200 µg de fentanyl. Comme pour les formes orales la titration initiale est de règle quelque soit la dose d'opioïde de fond. Lors de la titration et du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par instanyl®. (Figure 3)

## Conclusion

L'administration transdermique du fentanyl par un système matriciel permet l'utilisation de patchs plus fins et de

moins surface améliorant l'adhérence cutanée et le confort des patients tout en gardant le même profil pharmacocinétique que le système réservoir.

Les galéniques transmuqueuses sont des traitements efficaces des accès paroxystiques douloureux grâce à la biodisponibilité rapide du fentanyl. Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1 et tout changement de forme doit donner lieu à une nouvelle titration.

On ne saurait terminer cette revue sans rappeler que la morphine orale à libération immédiate et retardée reste le traitement « gold standard » des douleurs modérées à sévères, et en l'absence d'études comparatives rigoureuses à la morphine orale à libération immédiate, les produits utilisant le fentanyl par voie transmuqueuse ne sauraient être utilisés en première intention. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Peng, P W, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain adults. *Anesthesiology* 1999; 90: 576-99.
2. Hudson RJ. Pharmacokinetics of fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1986; 64: 334-8.
3. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, et coll. Quality of life and cancer pain : satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 4: 1588-93.
4. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, et coll. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 70: 928-34.
5. Gupta SK. Nouveau système de délivrance du fentanyl par matrice. *Douleur* 2005; 6: 105-8.
6. Alexander-William JM, Rowbotham DJ. Novel routes of opioid administration. *Br J Anesth* 1998; 81: 3-7.
7. Egan TD, Sharma A, Ashburn MA, et coll. Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000; 92: 665-73.
8. Pather SI, Siebert JM, Hontz J. Enhanced buccal delivery of fentanyl using the OraVescent drug delivery system. *Drug Delivery Tech* 2001; 1: 54-7.
9. Portnoy RK, Taylor D, Messina J, et coll. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22: 805-11.
10. Bredenberg S, Duberg M, Lennernas B, et coll. In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. *Eur J Pharm Sci* 2003; 20: 327-34.
11. Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z, et coll. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer. *Clin Ther* 2009; 31: 1177-91.