



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

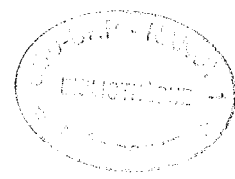
<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

142929

Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 71



THESE

pour obtenir de grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

HENNEQUIN - LAMY Régine

le 19 juin 2000

**CARCINOMES EPIDERMOIDES INOPERABLES DES VOIES AERO
DIGESTIVES SUPERIEURES (CAVUM , CAVITES NASALES ET
PARANASALES EXCLUES).
RADIOTHERAPIE ACCELEREE NORMOFRACTIONNEE OU
RADIOCHIMIOOTHERAPIE CONCOMITANTE.**

Faisabilité des techniques. Evaluation des résultats d'une étude Nancéienne
comparative sur 67 patients.

Examineurs de la thèse :

M. T. Conroy	Professeur		Président
M. P. Bey	Professeur	}	Juges
M. C. Simon	Professeur		
M. L. Geoffrois	Docteur		
M. M. Lapeyre	Docteur		

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 162788 6

THESE

pour obtenir de grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

HENNEQUIN - LAMY Régine

le 19 juin 2000

**CARCINOMES EPIDERMOIDES INOPERABLES DES VOIES AERO
DIGESTIVES SUPERIEURES (CAVUM , CAVITES NASALES ET
PARANASALES EXCLUES).
RADIOTHERAPIE ACCELEREE NORMOFRACTIONNEE OU
RADIOCHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE.**

Faisabilité des techniques. Evaluation des résultats d'une étude Nancéienne
comparative sur 67 patients.

Examineurs de la thèse :

M. T. Conroy	Professeur	Président
M. P. Bey	Professeur	} Juges
M. C. Simon	Professeur	
M. L. Geoffrois	Docteur	
M. M. Lapeyre	Docteur	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET
Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTÉ - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN.

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur T. Conroy
Professeur de Cancérologie Clinique

Vous nous avez fait l'honneur de présider cette thèse. Nous avons bénéficié durant ces quatre années d'internat de votre expérience clinique et de votre regard critique sur la littérature.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur P. BEY

Professeur de Radiothérapie

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos connaissances en Radiothérapie et en Cancérologie générale auront plus particulièrement marqué notre dernière année d'internat passée dans votre service.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur C. SIMON
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

Vous nous avez accordé votre confiance en acceptant de juger ce travail.
Notre passage dans votre service restera marqué par votre dextérité
opératoire et votre disponibilité.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur L. GEOFFROIS
Oncologue Médical

Je suis très touchée de la confiance que tu m'a faite en me proposant ce travail. Ton enseignement et ton soutien aura été très important durant ces quatre années d'internat, du choix de la spécialité ... jusqu'à celui d'un port d'attache. Ta disponibilité et ta gentillesse à l'égard des patients comme des internes restera un modèle.

Que ce travail soit pour toi l'expression de mes plus vifs remerciements et de mes sincères amitiés.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur M. LAPEYRE
Oncologue Radiothérapeute

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Tes connaissances en radiothérapie de la sphère ORL et ton souci du moindre détail m'auront été d'une grande aide lors de la rédaction de cette thèse.

Que ce travail soit pour toi l'expression de ma plus vive reconnaissance.

A NOS MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur P. LEDERLIN

Monsieur le Docteur I. KRAKOWSKI

Monsieur le Docteur J.F. POUSSEL

AU DOCTEUR E. LUPORSI ET A MADAME M.HIRSCH

Veillez trouvez nos plus profonds remerciements pour tout le temps que vous nous avez accordé afin de permettre la saisie informatique et l'analyse statistique de cette étude.

AU DOCTEUR D. DARTOIS ET A L'ENSEMBLE DU PERSONNEL DES ARCHIVES MEDICALES.

Nous vous remercions pour votre accueil et votre gentillesse durant le recueil des données pour ce travail.

AU DOCTEUR B. WEBER

Votre aide dans le maniement de l'outil informatique et d'internet aura été précieuse durant ces années de formation. Soyez en ici remerciée.

AU DOCTEUR B. TOUSSAINT

AUX DOCTEURS V. BECKENDORF, C. BRUNAUD, G. DOLIVET, S. HOFFSTETTER, M.C. KAMINSKY, C. MARCHAL, D. PEIFFERT, M. RIOS et D. SPAETH.

Nous vous remercions de la formation que vous nous avez apportée durant ces années passées au Centre Alexis Vautrin.

Cette thèse est dédiée :

A Henri, avec tout mon amour, et mon admiration pour ta patience devant mes découragements face à l'écran d'ordinateur...

A mes parents, sans qui je n'aurai pu arriver là. Votre confiance m'a toujours été d'une grande aide durant ces années d'étude.

A Oma.

A Robert, Hanspeter et Monique.

A mes beaux - parents.

A Robert, Elisabeth et Pascal, Marie - Laure et Jean - Luc, Isabelle et Jean - Sébastien.

A Valentin, Colombine, Cassandre, Baptiste, Guillemine, Béranger, Guenièvre et Apolline, dont les arrivées successives ont marqué « presque » chacune de mes années d'études.

A mes collègues internes et à l'ensemble du personnel du Centre Alexis Vautrin, avec qui j'ai pu partager les bons comme les mauvais moments.

A tous mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

**CARCINOMES EPIDERMOIDES INOPERABLES
DES VOIES AERO DIGESTIVES SUPERIEURES
(CAVUM , CAVITES NASALES ET PARANASALES
EXCLUES).**

**RADIOTHERAPIE ACCELEREE
NORMOFRACTIONNEE OU
RADIOCHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE.**

Faisabilité des techniques. Evaluation des résultats d'une étude
Nancéienne comparative sur 67 patients.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	24
PREMIERE PARTIE.....	27
I. RAPPELS ANATOMIQUES.	27
A. LA CAVITÉ BUCCALE.....	28
B. LE PHARYNX.	28
1. <i>Le nasopharynx ou cavum</i>	29
2. <i>L'oropharynx</i>	29
3. <i>L'hypopharynx</i>	29
C. LE LARYNX.....	32
1. <i>La cavité supra - glottique ou vestibule laryngé</i>	32
2. <i>L'étage moyen : la glotte et les ventricules de Morgagni</i>	32
3. <i>L'étage inférieur ou cavité infraglottique</i>	32
D. LES GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX.....	34
1. <i>Le cercle lymphatique de Cunéo</i>	35
2. <i>Le triangle lymphatique de Rouvière</i>	35
3. <i>Les ganglions profonds juxta - viscéraux</i>	36
4. <i>Nomenclature des groupes ganglionnaires</i>	37
II. EPIDEMIOLOGIE	38
A. EN FRANCE.	38
B. EN EUROPE.	38
C. RÉPARTITION DES LOCALISATIONS.	38
D. EVOLUTION DANS LE TEMPS.	39
E. VARIATIONS GÉOGRAPHIQUES.	39
III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	40
IV. BILAN D'EXTENSION	41
A. LOCORÉGIONAL.....	41
B. A DISTANCE	41
C. BILAN DE L'ÉTAT GÉNÉRAL.....	42
V. CLASSIFICATION TNM.....	43

VI. FACTEURS PRONOSTIQUES	44
A. CLINIQUES [COOPER, CANCER 96]	44
B. HISTOLOGIQUES	44
C. LIÉS AU TRAITEMENT	45
VII. LES MODALITES THERAPEUTIQUES.....	46
A. LA CHIRURGIE	46
1. <i>Les critères d'opérabilité.....</i>	46
2. <i>Chirurgie de la tumeur primitive</i>	47
3. <i>Chirurgie des aires ganglionnaires.</i>	47
4. <i>La chirurgie de rattrapage.</i>	47
B. LA RADIOTHERAPIE EXTERNE (RTE).....	48
1. <i>Les indications</i>	48
2. <i>Modalités pratiques de la radiothérapie.....</i>	50
3. <i>La toxicité</i>	53
4. <i>Les modifications du fractionnement et de l'étalement pour les tumeurs localement avancées.....</i>	56
C. LA CHIMIOOTHERAPIE.....	56
1. <i>Les drogues actives.....</i>	56
2. <i>Les modalités d'utilisation.....</i>	60
3. <i>Les indications.....</i>	63
4. <i>Les associations radiochimiothérapies.</i>	66
DEUXIEME PARTIE	67
I. INTRODUCTION.....	68
II. L'HYPERFRACTIONNEMENT	69
A. DÉFINITION.	69
B. RÉSULTATS DE LA LITTÉRATURE.....	69
1. <i>Etude de Pinto. (IJROBP 1991).....</i>	69
2. <i>Etude de Cox (IJROBP 91).....</i>	70
3. <i>Etude de Horiot. (Bull 96, Rth Onc 92)</i>	70
III. L'ACCELERATION.....	72

A. DÉFINITION.	72
B. RÉSULTATS DE LA LITTÉRATURE.....	72
1. Etude d'accélération pure de Jackson (Rth Onc 9).....	73
2. L'étude de l'EORTC (Horiot Bull 96, Rth Onc 97).	73
3. L'essai de CHART (dische Rth Onc 97).....	74
4. L'expérience du GORTEC. (ASCO 2000).....	75
C. CONCLUSION.	75
IV. CONCLUSION.....	77
 TROISIEME PARTIE	 78
I. INTRODUCTION.....	79
II. BASES BIOLOGIQUES	80
A. LA COOPÉRATION SPATIALE.	80
B. L'ADDITIVITÉ DES EFFETS ANTITUMORAUX.	80
C. LA POTENTIALISATION OU SUPRAADDITIVITÉ.	80
1. Interactions moléculaires.	80
2. Interactions cellulaires.	81
3. Interactions tissulaires.	81
III. LES PRINCIPALES DROGUES UTILISEES	82
A. LE 5 FLUOROURACILE.	82
B. LE CISPLATINE.....	82
C. LE PARAPLATINE.	82
D. L'HYDROXYURÉE.	82
E. L'ÉTOPOSIDE.	83
F. LES TAXANES.	83
IV. LES DIFFERENTES MODALITES D'ASSOCIATION RADIO - CHIMIOThERAPIE	84
A. LES SCHÉMAS SÉQUENTIELS.....	84
B. LES SCHÉMAS ALTERNÉS.	84
C. LES SCHÉMAS CONCOMITANTS.	84
V. PLACE DES ASSOCIATIONS RADIOCHIMIOThERAPIES DANS LES CANCERS	
ORL. REVUE DE LA LITTERATURE.....	86
A. LES MONOCHIMIOThÉRAPIES ASSOCIÉES À LA RADIOThÉRAPIE.	86

B. LES POLYCHIMIOTHÉRAPIES ASSOCIÉES À LA RADIOTHÉRAPIE.....	87
1. Etudes randomisées ayant comparé radiothérapie conventionnelle et radiochimiothérapie alternée.	87
2. Etudes randomisées ayant comparé une radiothérapie conventionnelle à une radiochimiothérapie concomitante.....	88
3. Etudes randomisées comparant une radiothérapie avec modification de fractionnement à une radiochimiothérapie concomitante.	91
VI. CONCLUSION.....	93
 QUATRIEME PARTIE.....	 94
I. MATERIELS ET METHODES.....	95
A. MATÉRIELS.	95
1. Sélection des patients.	95
2. Description des deux populations.....	95
B. MÉTHODES.	101
1. Le bilan avant traitement.	101
2. Les conditions de la radiothérapie.....	101
3. Les modalités thérapeutiques dans notre étude.....	102
II. RESULTATS.....	107
A. LA TOXICITÉ AIGUË.....	107
1. Toxicité aiguë du RTOG (cf. annexe).	107
2. Pneumopathies de déglutition	112
3. Nécessité d'une antibiothérapie	112
4. Sonde d'alimentation	112
5. Perte de poids en cours de traitement.....	113
6. Trachéotomie	114
7. Recours aux morphiniques	115
8. Décès toxique.....	115
9. Interruption de traitement	116
10. Hospitalisation.....	116
11. Toxicité hématologique	117
12. Toxicité digestive.....	117
13. Toxicité cardio - vasculaire.....	118

14. Toxicité neurologique	118
B. LA TOXICITE TARDIVE	119
1. Durée d'utilisation de la sonde	119
2. Toxicité salivaire tardive	120
3. Toxicité sous - cutanée tardive	120
C. LA REPONSE AU TRAITEMENT.....	121
1. Contrôle loco - régional	121
2. Contrôle à distance	123
3. Conclusion.....	124
D. LES COURBES DE SURVIE	124
E. L'ETAT AUX DERNIERES NOUVELLES	125
1. Radiothérapie accélérée	125
2. Radiochimiothérapie concomitante	126
 CINQUIEME PARTIE	 127
I. INTRODUCTION	128
II. LES POPULATIONS ETUDIEES	129
A. NOTRE ÉTUDE.	129
B. LA LITTÉRATURE.	129
III. LES TRAITEMENTS	131
A. RADIOTHÉRAPIE ACCÉLÉRÉE NORMOFRACTIONNÉE.	131
B. LA RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE.	131
IV. LA TOXICITE AIGUË.....	133
A. NOTRE ÉTUDE.	133
1. Constatations.....	133
2. Recommandation en matière de suivi nutritionnel et de sondes alimentaires.	133
3. Les hospitalisations durant le traitement.	135
4. Le traitement de la douleur.	135
5. Toxicité spécifique à la chimiothérapie.	135
B. LA LITTÉRATURE.	137
1. Radiothérapie accélérée.....	137
2. Radiochimiothérapie concomitante.....	139

V. LA TOXICITÉ TARDIVE.....	141
A. NOTRE ÉTUDE.	141
1. <i>Sonde</i>	141
2. <i>Toxicités salivaire et sous-cutanée</i>	141
B. LA LITTÉRATURE.	142
VI. RÉSULTATS.....	143
A. NOTRE ÉTUDE.	143
B. LA LITTÉRATURE.	143
VII. PERSPECTIVES D'AVENIR.....	144
A. CHIMIO ET RADIOPROTECTEURS.....	144
1. <i>Le sucralfate</i>	144
2. <i>Les bains de bouche antiseptiques</i>	144
3. <i>Les corticoïdes per os</i>	145
4. <i>L'amifostine</i>	145
B. LA RADIOCHIMIOTHÉRAPIE ALTERNÉE.	146
C. LES NOUVELLES DROGUES EN ASSOCIATION AVEC LA RADIOTHÉRAPIE.....	146
1. <i>La gemcitabine</i>	146
2. <i>Les taxanes</i>	147
D. L'OPTIMISATION DE LA RADIOTHÉRAPIE ASSOCIÉE À LA CHIMIOTHÉRAPIE.....	148
1. <i>Radiothérapie modérément accélérée</i>	148
2. <i>Radiothérapie accélérée hyperfractionnée</i>	149
 CONCLUSION	 150
 BIBLIOGRAPHIE	 152
 ANNEXES	 168

INTRODUCTION

Le traitement des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx localement évolués et inopérables, repose sur la radiothérapie exclusive conventionnelle délivrant 70 grays en 7 semaines.

Cependant, cette thérapeutique ne permet d'obtenir que des résultats médiocres, justifiant l'exploration de nouvelles voies pour tenter d'améliorer ces résultats.

Deux directions ont été explorées afin d'améliorer l'efficacité de cette radiothérapie : les associations radio - chimiothérapie et les modifications de fractionnement de la radiothérapie.

Concernant les associations radio - chimiothérapie, les données récentes de la méta - analyse effectuée à l'Institut Gustave Roussy (23, 125) montrent que la radiothérapie conventionnelle associée à la chimiothérapie concomitante est supérieure à la radiothérapie conventionnelle seule. Les résultats montrent un gain de 7% sur la survie à 2 ans et 8% sur la survie à 5 ans en faveur de l'association radio - chimiothérapie concomitante.

Les modifications de fractionnement et d'étalement de la radiothérapie apportent une amélioration du contrôle loco - régional par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Un essai randomisé récent (24) montre un gain de contrôle loco - régional de 23% à 2 ans. L'ensemble des études montre une amélioration, que ce soit avec l'hyperfractionnement, la radiothérapie modérément accélérée sans réduction de dose totale, ou la radiothérapie très accélérée avec réduction de dose totale. Par contre, il n'y a pas de gain en survie, ni d'effet significatif sur les métastases à distance.

Des études prospectives sont actuellement en cours pour définir quelle est la meilleure option thérapeutique.

Nous avons voulu, avec ce travail, évaluer les résultats de ces deux méthodes thérapeutiques. Notre étude analyse **rétrospectivement** deux groupes de 37 et 30 patients porteurs d'un carcinome épidermoïde inopérable des voies aéro - digestives supérieures, en excluant le cavum, les cavités nasales et paranasales, , et ayant été traités au Centre Alexis Vautrin entre janvier 1994 et septembre 1999, par une irradiation accélérée normofractionnée ou par une radio - chimiothérapie concomitante.

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

- évaluer la compliance à chacune des modalités thérapeutiques
- évaluer les toxicités aiguës de chaque groupe et les comparer
- évaluer les toxicités tardives et les complications
- évaluer la faisabilité de telles méthodes
- secondairement évaluer la réponse au traitement, la survie et le contrôle carcinologique.

Ce travail est structuré en cinq parties :

- la première partie concerne des rappels anatomiques, épidémiologiques et thérapeutiques
- la seconde partie développe le rationnel des modifications de fractionnement et d'étalement dans la prise en charge des cancers de la sphère ORL
- la troisième partie concerne le rationnel des associations radio - chimiothérapie dans le traitement des tumeurs de la sphère ORL
- la quatrième partie présente les patients et méthodes de notre étude, ainsi que les résultats
- la cinquième partie comporte la discussion : analyse des résultats de l'étude et comparaison aux séries de la littérature.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LES CANCERS ORL.

I. RAPPELS ANATOMIQUES.

II . EPIDEMIOLOGIE.

III. ANATOMO PATHOLOGIE.

IV. BILAN D'EXTENSION.

V. CLASSIFICATION TNM.

VI. FACTEURS PRONOSTIQUES.

VII. MODALITES THERAPEUTIQUES.

I. RAPPELS ANATOMIQUES.

L'anatomie de la sphère ORL peut être divisée en six parties que sont les cavités nasales et paranasales, le rhinopharynx (ou cavum), la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx, et le larynx. Ce sont ces quatre dernières parties qui sont les sièges les plus fréquents des carcinomes épidermoïdes et auxquelles nous allons nous intéresser. (133)

A. La cavité buccale.

La cavité buccale comporte la muqueuse buccale (des lèvres, des joues, les régions rétro - molaires et le sillon alvéolo - buccal), les rebords alvéolaires supérieurs et inférieurs, les gencives supérieures et inférieures, la voûte palatine, la langue en avant du V lingual et le plancher buccal.

En arrière, la cavité buccale communique avec l'oropharynx par l'isthme du gosier, circonscrit par le voile du palais en haut, les piliers antérieurs des amygdales latéralement et la base de langue en bas.

B. Le pharynx.

Le pharynx est un conduit musculo - membraneux qui s'étend verticalement en avant de la colonne cervicale, en arrière des fosses nasales, de la cavité buccale et du larynx, depuis la base du crâne jusqu'au bord inférieur de la 6^{ème} vertèbre cervicale. C'est une sorte de vestibule qui fait communiquer d'une part la cavité buccale avec l'oesophage et d'autre part les fosses nasales avec le larynx. Il a la forme d'un entonnoir irrégulier, évasé en haut, élargi à sa partie moyenne au voisinage de l'os hyoïde, et rétréci en bas. Il se divise en trois étages. Cf. figures 1 et 2.

1. Le nasopharynx ou cavum.

Il représente la partie supérieure du pharynx, situé en arrière des fosses nasales. Il n'est que très rarement le siège de carcinomes épidermoïdes.

2. L'oropharynx.

C'est la partie moyenne du pharynx, qui communique avec la cavité buccale par l'isthme du gosier et a pour limites :

- en avant : la région glosso - épiglottique comportant la portion de langue en arrière du V lingual et les vallécules.
- latéralement: les amygdales palatines, la fosse amygdalienne, les piliers du voile et le sillon glosso - amygdalien.
- en arrière : la paroi répond à l'arc antérieur de l'atlas, au corps de l'axis et à la 3^{ème} vertèbre cervicale. Sa surface est relevée par de nombreux follicules clos.
- en haut : la face inférieure du voile du palais et la luette.
- en bas : le plan horizontal mené par le corps de l'os hyoïde .

3. L'hypopharynx.

L'hypopharynx répond en avant au larynx et se projette en arrière sur les 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} vertèbres cervicales. Il comporte :

- la jonction pharyngo - oesophagienne, qui s'étend de niveau des cartilages aryénoïdes et des replis voisins au bord inférieur du cartilage cricoïde.
- les sinus piriformes, qui s'étendent du repli pharyngo - épiglottique à l'extrémité supérieure de l'oesophage. Ils sont limités latéralement par le cartilage thyroïde, et à la partie interne par le repli ary - épiglottique, les cartilages aryénoïdes et cricoïdes.
- la paroi postérieure qui s'étend de la limite supérieure de l'os hyoïde au bord inférieur du cartilage cricoïde et du sommet d'un sinus piriforme à l'autre.

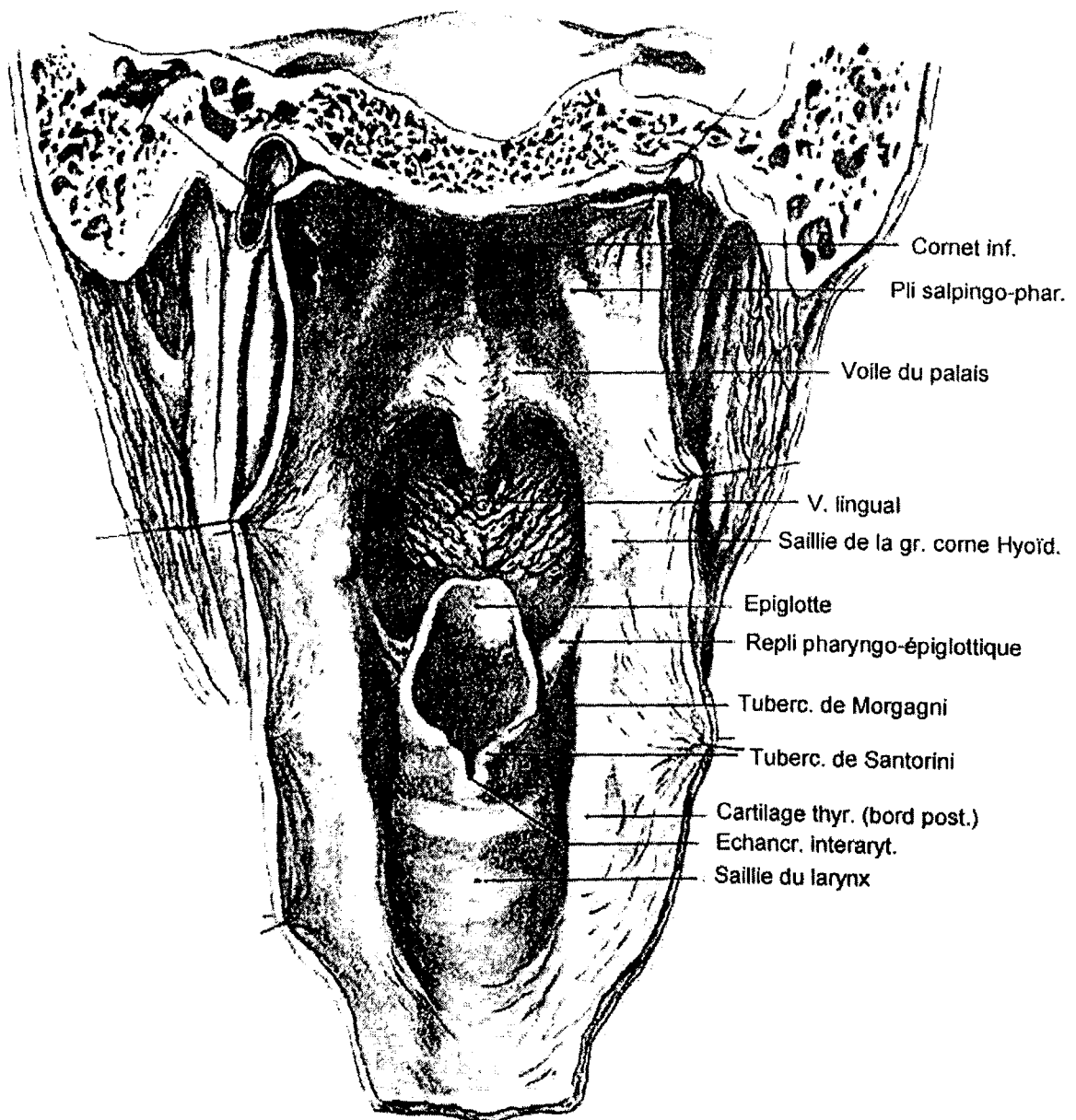


Fig. 1 - Paroi antérieure de la cavité pharyngienne

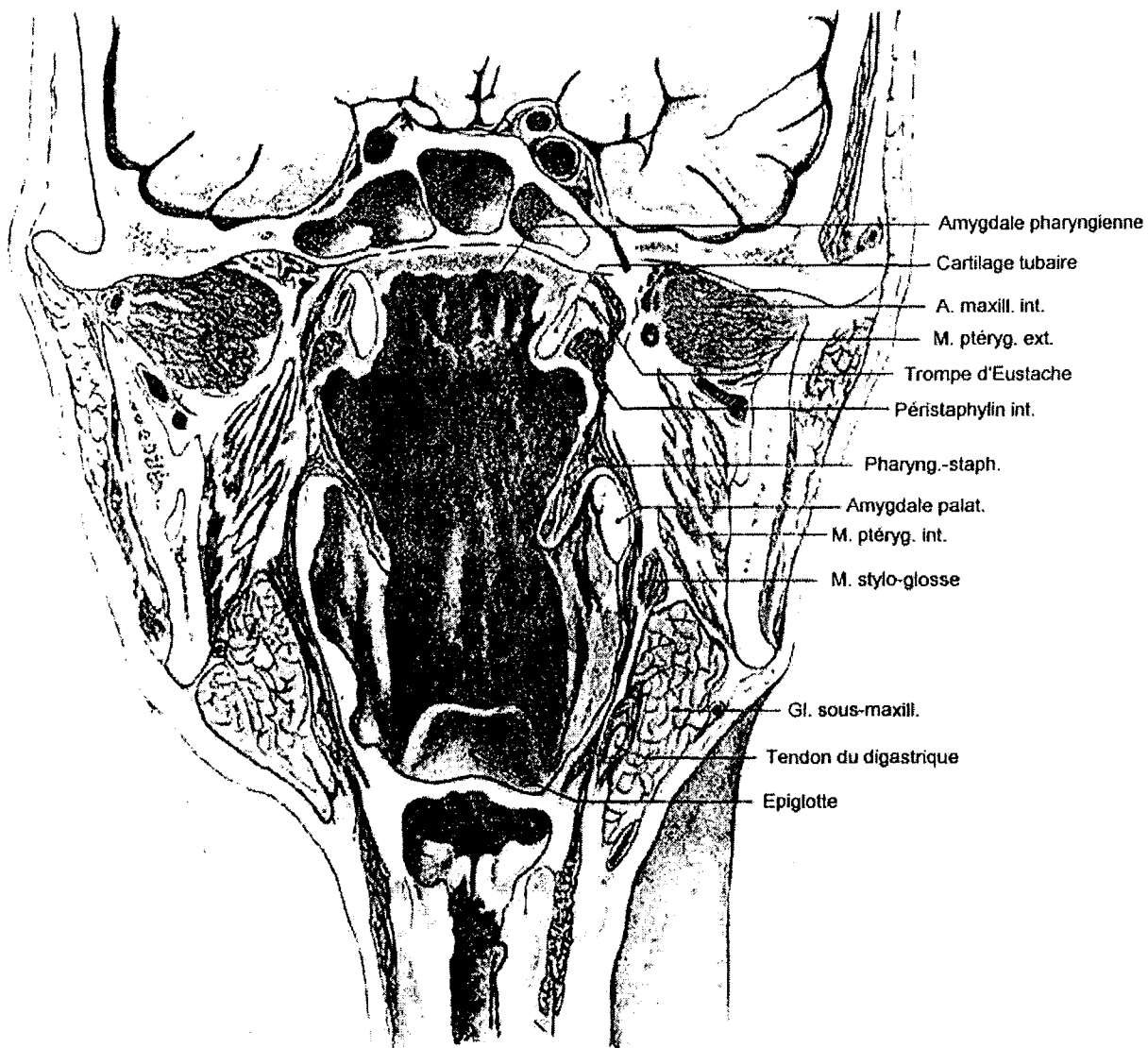


Fig. 2 - Paroi postérieure de la cavité pharyngienne.

C. *Le larynx.*

C'est une partie du conduit aérifère et l'organe essentiel de la phonation. Il se compose de pièces cartilagineuses multiples, mobiles, entre lesquelles sont tendus des replis membraneux que sont les cordes vocales. Il est situé dans la partie médiane et antérieure du cou, en avant du pharynx, au dessous de l'os hyoïde et au dessus de la trachée. Il est subdivisé en trois parties. Cf. Figures 3 et 4.

1. La cavité supra - glottique ou vestibule laryngé .

C'est la partie supérieure du larynx, en forme d'entonnoir qui se rétrécit de haut en bas . Ses limites sont les suivantes :

- paroi antérieure : l'épiglotte et le ligament thyro - épiglottique.
- parois latérales : face interne des replis ary - épiglottiques en haut, face supéro - interne des bandes ventriculaires en bas.
- paroi postérieure : échancrure interaryténoïdienne.

2. L'étage moyen : la glotte et les ventricules de Morgagni.

La glotte comporte les cordes vocales ainsi que leurs commissures antérieure et postérieure.

Les ventricules de Morgagni sont des diverticules développés de chaque côté entre les cordes vocales et les bandes ventriculaires.

3. L'étage inférieur ou cavité infraglottique.

La cavité laryngée s'élargit de haut en bas. Cet étage répond en dehors et en haut à la face inféro - interne des cordes vocales, en bas à la membrane crico - thyroïdienne et à la surface interne du cartilage thyroïde .

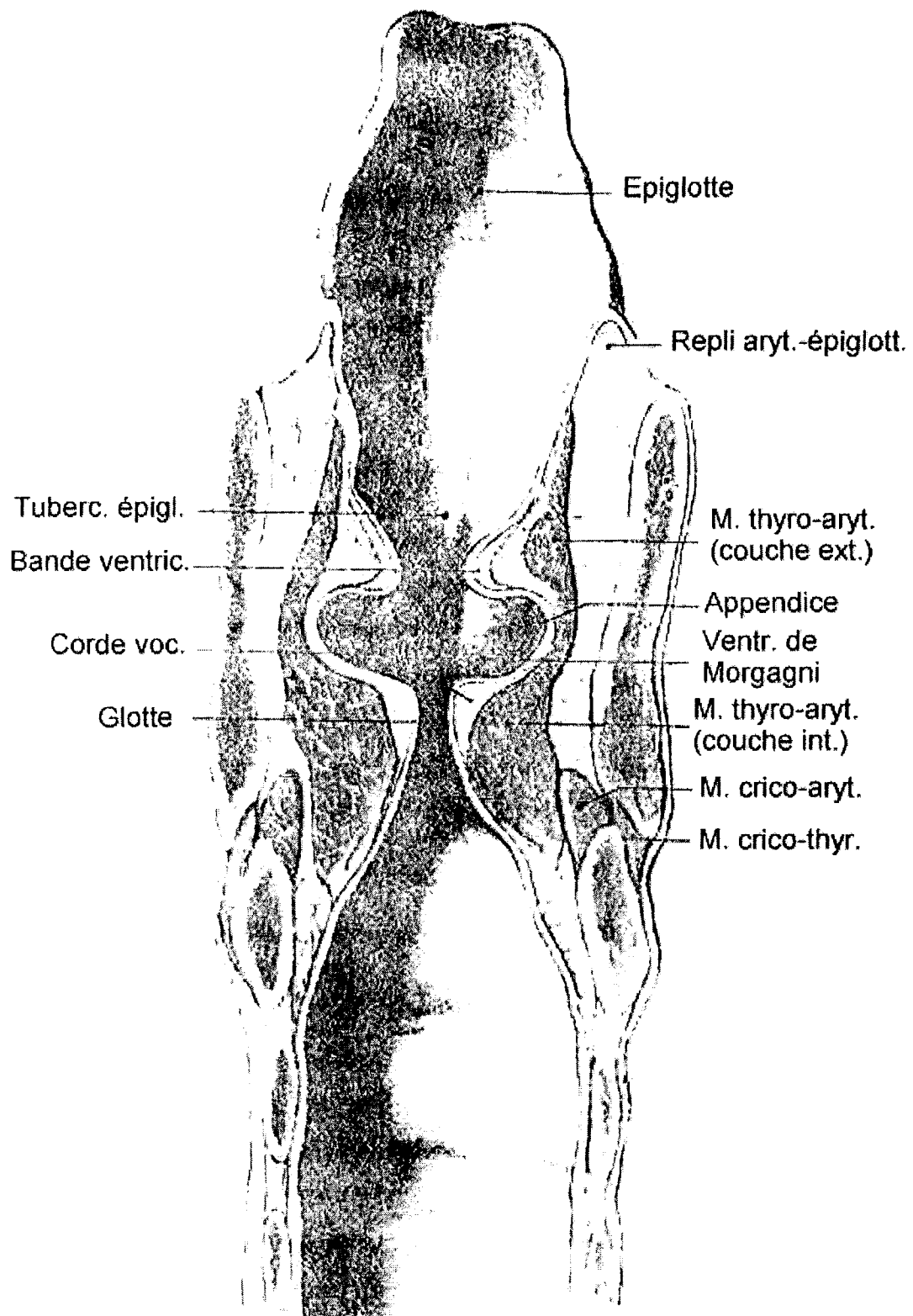


Fig.3.- Coupe frontale du larynx: segment antérieur de la coupe

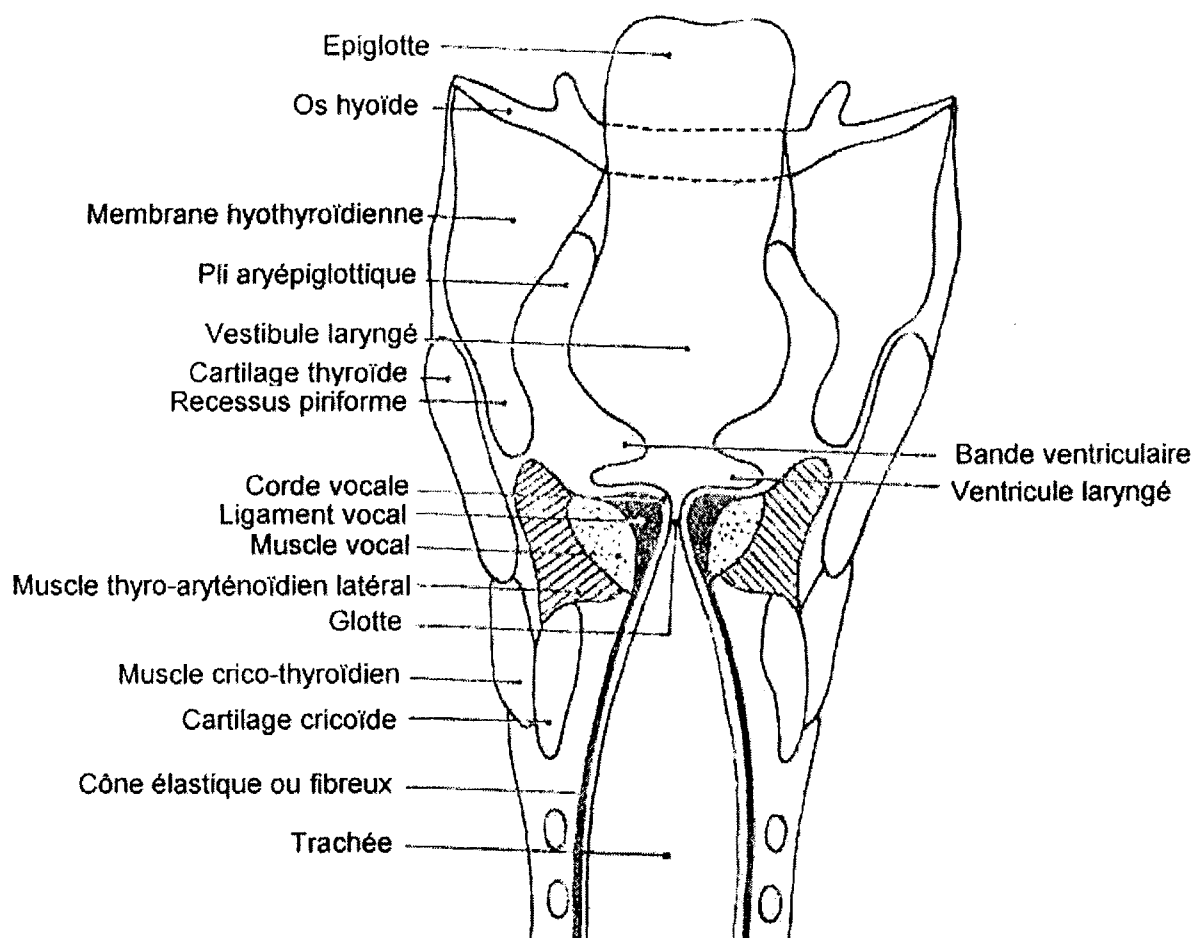


Fig. 4 . - Coupe schématique du larynx montrant le cône élastique et le muscle vocal.

D. Les ganglions lymphatiques régionaux.

Les ganglions lymphatiques du cou situés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, forment un système circulatoire qui draine la lymphe dans la circulation générale. Les différentes voies de drainage lymphatique ont été décrites par Rouvière (133) en 1932 à partir de dissections de cadavres.

Schématiquement, le système lymphatique cervical comprend le cercle de Cunéo, le triangle de Rouvière et les ganglions profonds juxta - viscéraux.

1. Le cercle lymphatique de Cunéo.

Il s'agit d'un cercle ganglionnaire péricervical, parallèle à la branche horizontale de la mandibule et qui s'étend du menton en avant, à la nuque en arrière . Il réalise une véritable couronne du triangle de Rouvière. Il comprend cinq groupes ganglionnaires, disposés d'arrière en avant :

- le groupe occipital : le plus postérieur, draine la région occipitale du cuir chevelu, se jette dans les chaînes spinale et jugulaire interne.
- le groupe mastoïdien : situé à la face superficielle de la mastoïde, draine la région temporale du cuir chevelu, le pavillon de l'oreille, le conduit auditif externe. Il se jette dans la chaîne jugulaire interne.
- le groupe parotidien : draine la peau des régions temporale, frontale, les paupières, la racine du nez , la lèvre supérieure, l'oreille externe et moyenne, la glande parotide. Ces ganglions peuvent être sus ou sous - aponévrotiques ou intra - glandulaires. Ce groupe se jette dans la chaîne jugulaire interne.
- le groupe sous - maxillaire : draine les téguments de la moitié inférieure de la face, les muqueuses de la cavité buccale, les glandes sous - maxillaires et sub - linguales. Il se jette dans la chaîne jugulaire interne.
- le groupe sous - mental : situé entre les ventres antérieurs des muscles digastriques, il draine le menton, la lèvre inférieure, les joues, les gencives, le plancher buccal et la pointe de la langue. Il se draine vers les ganglions sous - maxillaires et le ganglion de Küttner, de manière directe ou croisée.

2. Le triangle lymphatique de Rouvière.

Il est délimité par trois chaînes, et forme le groupe des ganglions latéro - cervicaux profonds.

a) La chaîne jugulo - carotidienne.

Elle forme le bord antérieur du triangle de Rouvière, satellite de la veine jugulaire interne. Elle s'étend du ventre postérieur du digastrique en haut, à la clavicule en bas. Quatre groupes la divisent :

- le groupe rétro - stylien : situé sous la base du crâne, il draine la région tubaire.
- le groupe sous - digastrique de Küttner : rétro - angulo - mandibulaire, il draine la base de langue , l'amygdale palatine, l'hypopharynx et l'étage sus - glottique

laryngé. Situé à la jonction du triangle de Rouvière et du cercle de Cunéo, il représente le carrefour lymphatique jugulo - digastrique : à son niveau, la chaîne jugulo - carotidienne reçoit les afférences du cercle de Cunéo.

- le groupe sus - omo - hyoïdien de Cunéo et Poirier : il draine la moitié inférieure de l'hypopharynx, l'étage sus - glottique laryngé, mais aussi de manière directe, la cavité buccale et l'oropharynx.
- le groupe sous - omo - hyoïdien : il est inconstant.

b) La chaîne spinale.

Elle constitue le bord postérieur du triangle de Rouvière, depuis le muscle sterno - cléido - mastoïdien en avant, au muscle trapèze en arrière et à la clavicule en bas. Elle suit la branche externe du nerf spinal (XI). Elle draine les ganglions parotidiens, mastoïdiens, les régions pariéto - occipitale et nucchale. Elle reçoit aussi des afférences du ganglion sous - digastrique.

c) La chaîne cervicale transverse.

Parallèle à la clavicule, elle forme le bord inférieur du triangle lymphatique. Satellite du pédicule artério - veineux cervical transverse, elle reçoit les collecteurs de la chaîne spinale, draine les téguments de la région antéro - latérale du cou, de la région mammaire, du membre supérieur et les organes intra - thoraciques. A gauche, la ganglion de Troisier, le plus interne, reçoit des afférences des viscères profonds situés à distance : tube digestif, reins, prostate.

3. Les ganglions profonds juxta - viscéraux.

- les ganglions rétro - pharyngiens latéraux : drainent les fosses nasales, les sinus, la cavum, la trompe d'Eustache, l'oreille moyenne, le voile du palais et l'oropharynx.
- les ganglions pré - laryngés : situés en avant de la membrane crico - thyroïdienne, ils drainent l'étage laryngé sous - glottique.
- les ganglions pré - trachéaux : en avant de la trachée cervicale, ils drainent le corps thyroïde et la trachée.

- les ganglions récurrentiels : satellites des nerfs récurrents, ils drainent l'étage sous - glottique laryngé, la trachée, le corps thyroïde et l'oesophage.

Tous se drainent dans les chaînes jugulaire interne ou récurrentielle.

4. Nomenclature des groupes ganglionnaires.

Une nomenclature internationale a été proposée au cours d'une conférence de l'American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery en 1991. Elle détermine 6 groupes qui correspondent à des territoires de drainage précis :

Groupe	Territoires	Sites de drainage
Groupe I	Sous - mento - mandibulaire	Lèvres, cavité buccale, pyramide nasale.
Groupe II	Sous - digastrique et spinal haut	Larynx, 3 étages pharyngés, thyroïde, cavité buccale, parotide, oreille.
Groupe III	Sus - omo - hyoïdien	Larynx, 3 étages pharyngés, thyroïde, cavité buccale.
Groupe IV	Jugulaire inférieur	larynx, oro et hypopharynx, thyroïde, organes thoraciques et abdomino - pelviens.
Groupe V	Spinal et sus - claviculaire	Rhino et oropharynx, parotide, oreille.
Groupe VI	Préviscéral	Larynx, thyroïde.

II. EPIDEMIOLOGIE

A. En France.

En 1995, en France, le nombre de nouveaux cas de cancers a été estimé globalement à près de 240 000 dont 56% chez l'homme. (95 ; 111)

Chez l'homme, en terme d'incidence, les cancers de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx (oro et hypopharynx) occupent le quatrième rang avec 10882 cas estimés, après les cancers de la prostate, du poumon et les cancers colo - rectaux. En terme de mortalité, ces cancers occupent le quatrième rang avec 4460 décès.

Le cancer du larynx est au 13^{ème} rang avec une incidence de 4303 cas, et une mortalité de 2362 cas.

Chez la femme, ces localisations sont beaucoup moins fréquentes, représentant, avec 1741 cas estimés, 1,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers, et avec 706 décès observés, 1,3% des décès par cancer. Le cancer du larynx représente une incidence de 259 cas, et est responsable de 151 décès.

Quatre - vingt - six pour cent des cas incidents surviennent chez l'homme.

B. En Europe.

Les taux d'incidence standardisés sont de 39,7 pour 100 000 hommes et par an, et de 4,9 pour 100 000 femmes et par an. (16 ; 91)

Les taux de mortalité standardisés à l'Europe sont de 16,3 pour 100 000 hommes et par an, et de 1,9 pour 100 000 femmes et par an.

C. Répartition des localisations.

Les sous - localisations prédominantes sont l'oropharynx (24%), l'hypopharynx (24%), la cavité buccale (19%) et la langue (17%). (111)

D. *Evolution dans le temps.*

Les taux d'incidence ont augmenté chez l'homme entre 1975 et 1980, pour diminuer de manière significative depuis. Les taux de mortalité sont restés relativement stables jusqu'en 1985 pour diminuer ensuite de façon plus modérée que l'incidence.

Chez les femmes, on constate une augmentation faible mais continue des taux d'incidence entre 1975 et 1995 et une évolution plus stable de la mortalité pendant cette période. (111)

E. *Variations géographiques.*

En France, les taux départementaux de mortalité les plus élevés sont observés dans le Nord Ouest et l'Est du pays. Les taux départementaux les plus faibles restent cependant supérieurs aux taux européens.

La France présente les taux des cancers du tractus aéro - digestif supérieurs les plus élevés en Europe : deux fois supérieurs aux pays d'Europe du sud, quatre fois supérieurs au Danemark et aux Pays-Bas. (16)

Les deux facteurs de risque majeurs sont **le tabac et l'alcool**. La distribution géographique de ces cancers et les évolutions temporelles soulignent l'importance de ces facteurs. Alors que la consommation d'alcool a reculé en France, la consommation de tabac est restée stable globalement, du fait d'une diminution chez les hommes et d'une augmentation chez les femmes. Prenant en compte l'évolution de ces facteurs de risque, on peut s'attendre, à moyen terme, à une diminution de la différence homme - femme, d'autant que la latence entre l'exposition au risque tabagique et la survenue de ces cancers est plus brève que pour le cancer du poumon.

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le diagnostic histologique repose sur l'examen anatomo - pathologique d'un fragment de tumeur obtenu sur biopsie.

Les cancers de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes, dans 95 % des cas, dont le degré de différenciation et de kératinisation est variable. Ils sont précédés et généralement accompagnés de lésions précancéreuses qui peuvent être étendues et plurifocales (kératoses, dysplasies).

Les formes plus rares regroupent les cylindromes, lymphomes, sarcomes, mélanomes, esthésioneuroblastomes, carcinomes indifférenciés pour le cavum, mais n'intéressent pas notre étude.

IV. BILAN D'EXTENSION

Le bilan d'extension est fondamental au moment du diagnostic, car il permet d'établir le stade TNM de la maladie et de définir la thérapeutique adaptée.

A. Locorégional

- Examen clinique complet.
- Endoscopie ORL : définition de la lésion, de ses limites, de son aspect macroscopique, réalisation de biopsies et d'un schéma précis daté .
- Imagerie scannographique : évaluation des limites tumorales et de l'extension ganglionnaire.
- Imagerie par résonance magnétique : lorsque le scanner apparaît insuffisant, pour certaines grosses tumeurs, ou pour certaines localisations (cavum).
- Echographie cervicale si N0 clinique ou douteux, ou si N0 clinique et N1 douteux au scanner, plus ou moins ponction à l'aiguille fine, dans certains cas : patients obèses, cou court. Cela permet la précision du staging ganglionnaire.

B. A distance

Le bilan d'extension permet la recherche d'une deuxième localisation tumorale ou de métastases.

- Oesophagoscopie.
- Bronchoscopie.
- Radiographie pulmonaire.
- Echographie hépatique, en cas de perturbations biologiques, ou si tumeur évoluée, avec potentiel métastatique élevé : N2b, N2c, N3. Elle est également effectuée si le patient entre dans un protocole d'étude thérapeutique.
- Scannographie thoracique, si tumeur évoluée, avec potentiel métastatique élevé : N2b, N2c, N3. Elle est également effectuée si le patient entre dans un protocole d'étude thérapeutique.

- Scintigraphie osseuse uniquement en cas de signes cliniques.

C. Bilan de l'état général

- Bilan biologique standard : Numération formule sanguine, Ionogramme sanguin, Urée, Créatinine, Enzymes hépatiques, Billirubine, Clairance de la créatinine.
- Evaluation de l'indice de Karnovsky, poids, taille.
- Bilan nutritionnel et évaluation de la perte de poids.
- Bilan cardio-vasculaire.
- Evaluation de l'importance des intoxications exogènes : tabac, alcool, proposition d'une aide au sevrage.

V. CLASSIFICATION TNM

Cette classification est établie par l'UICC, Union Internationale Contre le Cancer.
(72) Elle permet de définir le stade de la maladie. Cf Annexe 1.

Cette classification ne s'applique qu'aux carcinomes.

Le T est apprécié par l'examen clinique, l'endoscopie et l'imagerie.

Le N et le M sont appréciés par la clinique et l'imagerie.

VI. FACTEURS PRONOSTIQUES

A. Cliniques

- Etat général du patient .
- Siège et extension tumorale , classification TNM.
- Aspect macroscopique de la tumeur, bourgeonnante ou ulcéro - infiltrante.
- Envahissement des structures musculaires ou osseuses.

Ces facteurs pronostiques sont corrélés au pronostic vital et / ou au risque de récurrence. Leur importance relative les uns par rapport aux autres a été décrite par Cooper après une analyse portant sur 2105 patients. (33)

Pour les facteurs pronostiques de récurrence loco - régionale, le plus importante est l'envahissement ganglionnaire, puis l'extension tumorale et l'indice de Karnovsky.

Concernant la survie, le premier facteur pronostique est l'extension tumorale.

Si $T < 3$, les facteurs pronostiques sont ensuite par ordre décroissant d'importance le site tumoral, l'âge et l'indice de Karnovsky.

Si $T \geq 3$, les facteurs pronostiques sont d'abord l'indice de Karnovsky, puis l'envahissement ganglionnaire.

B. Histologiques

- Taille et infiltration tumorale.
- Envahissement ganglionnaire, caractère homo ou bilatéral, envahissement au delà du 1^{er} relais (126).
- Nombre de ganglions positifs, inférieur ou égal à 3 d'une part, et supérieur à 3 d'autre part, et existence d'une rupture capsulaire.
- Marges d'exérèse si tumeur opérée : saines ou envahies ou limites insuffisantes, inférieures à 5 mm.
- Différenciation tumorale.

C. Liés au traitement

- Réponse tumorale à la radiothérapie :

Une étude prospective portant sur 228 patients traités par radiothérapie externe exclusive, a montré que la régression tumorale après 5 semaines de traitement est un facteur prédictif indépendant du contrôle local, et ceci pour les tumeurs laryngées et les tumeurs classées T1 et T2 . (85)

- Arrêt ou allongement de la durée de l'irradiation :

Une étude rétrospective multicentrique a montré que la probabilité de contrôle local augmente de 2 % pour une augmentation de dose totale de 1 Gray, pour un même temps de traitement. Inversement, pour une même dose totale, on assiste à une diminution de la probabilité de contrôle local si l'on prolonge la durée totale de traitement . Pour chaque jour de prolongation de traitement, le patient perd 1% de chance de contrôle local. (119 ; 170)

- Intervalle supérieur à 6 semaines entre la chirurgie et la radiothérapie externe.

- Intervalle supérieur à 3 semaines entre la radiothérapie externe et la curiethérapie.

VII. LES MODALITES THERAPEUTIQUES

A. La chirurgie

1. Les critères d'opérabilité.

a) Liés à la tumeur.

On retrouve dans les contre-indications à la chirurgie :

- l'envahissement du rhinopharynx.
- l'envahissement de la peau cervicale.
- la fixation des adénopathies aux structures cervicales profondes (vaisseaux).
- l'envahissement de la région ptérygomaxillaire.
- les ulcérations profondes et étendues de la base de langue.
- l'envahissement rétropharyngé.

b) Liés au patient.

- Etat général altéré.
- Dénutrition.
- Tares associées : cardio - vasculaires, respiratoires, hépatiques...
- Refus, en raison de la mutilation.

En pratique, une possibilité quasi nulle d'exérèse satisfaisante et donc de contrôle loco - régional constitue une contre-indication à la chirurgie.

2. Chirurgie de la tumeur primitive

- Elle nécessite une marge de sécurité qui sera confirmée par l'examen anatomo - pathologique. Elle doit être d'au moins 5 mm.
- Elle peut se faire par différentes voies d'abord, selon le site tumoral : endobuccale, pharyngotomie latérale, transmandibulaire ou translabiomandibulaire...
- Elle nécessite parfois l'utilisation de procédés de reconstruction, avec des lambeaux libres ou myocutanés.
- Le compte rendu anatomo - pathologique définitif doit préciser le type histologique, la différenciation, le grade de la tumeur, les marges d'exérèse (saines, envahies ou insuffisantes) et la mesure de l'épaisseur tumorale.

3. Chirurgie des aires ganglionnaires.

- L'évidement ganglionnaire peut être fonctionnel ou radical, selon qu'il épargne ou non le muscle sterno-cléido-mastoïdien, la veine jugulaire interne et le nerf spinal. Il concerne la région sus-hyoïdienne et peut, selon les constatations pré ou per-opératoires, s'étendre aux régions sous maxillaires, spinales et cervicales transverses.
- L'évidement fonctionnel est indiqué pour les adénopathies mobiles, de taille inférieure ou égale à 3 cm de plus grand axe. L'évidement radical est réservé aux adénopathies de taille supérieure à 3 cm ou adhérentes aux structures épargnées par l'évidement fonctionnel.
- Le compte rendu anatomo - pathologique indique le nombre de ganglions envahis par rapport au nombre de ganglions examinés par niveau, le nombre de ganglions en rupture capsulaire par rapporte au nombre de ganglions envahis, l'existence d'emboles, l'atteinte des parties molles.

4. La chirurgie de rattrapage.

Elle est proposée en cas de reliquat après radiothérapie exclusive, seule ou associée à une chimiothérapie, ou bien lors d'une récurrence jugée opérable.

B. La radiothérapie externe (RTE)

La radiothérapie est une méthode curative utilisée seule ou associée à la chirurgie de manière adjuvante. Elle traite à la fois la tumeur primitive et les aires ganglionnaires. Elle fait partie du traitement loco - régional. (112)

1. Les indications

a) Radiothérapie exclusive.

- Petites tumeurs classées T1 ou T2 et N0 : efficacité similaire de la radiothérapie exclusive ou de la chirurgie .
- Tumeurs inopérables ou nécessitant une chirurgie jugée trop mutilante et / ou non carcinologiquement satisfaisante.

La dose est de 70 grays en 35 fractions et 7 semaines sur la tumeur et les aires ganglionnaires envahies, et de 50 grays en 25 fractions et 5 semaines sur les aires ganglionnaires non atteintes.

b) Curiethérapie exclusive.

Elle est réservée aux petites tumeurs accessibles. C'est une méthode « élégante » d'irradiation locale de la tumeur primitive. Elle permet la délivrance d'une dose élevée dans un petit volume, au moyen de sources radioactives implantées et laissées en place pendant quelques jours, dans la tumeur et en bordure. Elle permet également de limiter l'irradiation des tissus sains avoisinants.

Les indications de la curiethérapie exclusive sont les cancers T1, T2 et N0 de la cavité buccale. (121)

c) Radiothérapie et curiethérapie.

Elle est indiquée pour les cancers du pharynx, ou pour les tumeurs avec dissémination ganglionnaire.

La dose en radiothérapie externe est de 50 grays en 25 fractions et 5 semaines sur la tumeur et les aires ganglionnaires saines, et de 70 grays en 35 fractions et 7 semaines sur les aires ganglionnaires envahies si elles sont en dehors du volume d'irradiation de la curiethérapie. Le complément de dose délivré à la tumeur par la curiethérapie sera de 25 grays. (121)

d) Radiothérapie adjuvante post - opératoire.

L'irradiation post - opératoire est décidée en fonction de la localisation tumorale, du stade TNM et surtout des constatations anatomo - pathologiques : marges d'exérèse, agressivité tumorale, envahissement ganglionnaire et rupture capsulaire.

La dose est de 50 grays en 25 fractions et 5 semaines sur le lit opératoire et les aires ganglionnaires. Un complément de 16 à 20 grays peut être administré en fonction du résidu macroscopique ou des limites d'exérèse. La dose est portée à 70 grays sur les aires ganglionnaires envahies.

Une étude du RTOG avec un suivi de 10 ans a montré un avantage en terme de contrôle local pour la radiothérapie post - opératoire par rapport à la radiothérapie pré - opératoire.

e) Radiochimiothérapie concomitante.

Elle est destinée aux patients non opérables, du fait de l'évolution tumorale ou de l'état général, et non métastatiques. Cette modalité particulière sera développée dans le rationnel des associations de radiochimiothérapie concomitantes.

2. Modalités pratiques de la radiothérapie. (94)

a) Préparation au traitement.

(1) Préparation dentaire.

Le chirurgien dentiste, en possession d'une radiographie panoramique dentaire et d'un schéma précis de la balistique sur l'appareil masticateur ainsi que la dose transmise à la mandibule, va procéder à une remise en état dentaire : extraction des mauvaises dents, soins des autres dents si nécessaire, prophylaxie fluorée et confection de gouttières.

(2) Evaluation nutritionnelle.

L'évaluation nutritionnelle est nécessaire. Un déficit de la masse corporelle $> 5\%$ doit être pris en charge et compensé.

(3) Evaluation des intoxications associées et aide au sevrage.

Il est nécessaire d'insister sur l'arrêt du tabac et de l'alcool, non seulement pendant le traitement, mais surtout de manière définitive. Les risques de complication sont accrus en cas de poursuite des intoxications.

Une aide au sevrage peut être proposée.

(4) Explications au patient.

Il est nécessaire d'apporter au patient une explication complète orale et écrite de l'ensemble du traitement, de ses effets secondaires, et des recommandations. Un feuillet explicatif doit lui être remis.

Cf. annexe 3 : effets secondaires et recommandations aux patients irradiés.

b) Technique d'irradiation.

Les techniques d'irradiation comportent des faisceaux de rayons X d'énergies variables (4 à 6 MV) ou de Cobalt d'énergie de 1,25 MeV. Afin d'assurer la reproductibilité des traitements, il faut avoir recours à des moyens de contention tels que des masques thermoformés.



(1) Le centrage.

Une fois le système de contention effectué, le médecin peut préparer le repérage des champs d'irradiation ou « centrage ». Celui ci se fait au moyen d'un appareil dit de « simulation » qui est doté d'une scopie et qui reproduit les conditions exactes qui se trouvent sur les appareils de traitement.

Avant de placer le système de contention, il faut repérer à la peau toutes les structures nécessaires pouvant aider au centrage : repérage par du fil de plomb des

adénopathies et des cicatrices, mise en place de billes plombées sur les commissures labiales.

Pour réaliser le centrage, il est indispensable de maîtriser l'anatomie ORL et de connaître certains repères anatomiques, puisqu'il faut rapporter les différents champs à la peau ou sur le système de contention à partir de la projection des structures osseuses de la tête et du cou.

Les limites de champ doivent être déterminées avec des marges de sécurité qui sont fonction du mouvement du patient dans son système de contention, du type de rayonnement (1 cm de pénombre pour le Cobalt 60, 5 mm pour les rayons X), et du volume cible (1 à 2 cm pour la maladie infraclinique, 1 cm pour le complément de dose sur la maladie macroscopique).

La position du patient est le décubitus dorsal, bras le long du corps, épaules abaissées.

Le traitement associe en général 3 champs : 2 latéraux pour la tumeur et les aires ganglionnaires cervicales supérieures, et 1 antérieur pour les aires ganglionnaires cervicales inférieures.

(2) Dosimétrie.

Une fois la simulation terminée, une dosimétrie est effectuée systématiquement au moyen d'un scanner. Le nombre de coupes est fonction du type de traitement, du type de tumeur, des différences d'épaisseur et des organes à risque.

Elle doit être obtenue avant le début du traitement (dosimétrie prévisionnelle).

(3) Contrôles.

Avant de débiter le traitement, des contrôles sont nécessaires. Une gammagraphie, ou film de contrôle, sera faite lors de la première séance de chaque champ photons. Le médecin pourra comparer l'image obtenue avec le champ initialement prévu et ainsi valider ou modifier le traitement.

Lors de cette première séance, la mise en place d'une diode sur le point de centrage des champs photons sur le malade permet de vérifier la dose à l'entrée et ainsi s'assurer que le patient reçoit bien la dose prévue.

(4) La dose administrée

Elle est fonction de l'indication.

Il faut s'assurer de ne pas délivrer plus de 55 grays à la région sus - claviculaire en raison du risque de plexite.

Il faut également effectuer une réduction à la moelle à 40 grays, pour éviter les myélites.

(5) Surveillance.

Une visite de surveillance hebdomadaire est indispensable pour pouvoir traiter les effets secondaires avant que leurs conséquences ne soient significatives . Cette visite permet aussi de contrôler la régression tumorale.

3. La toxicité

On retrouve trois types de toxicité : les effets secondaires précoces, les tardifs ou séquelles et les complications.

a) Les effets secondaires précoces.

Ce sont les lésions des tissus à renouvellement rapide. Ils sont gradés selon les critères de l'OMS et du RTOG, cf. annexe 2. Pour une irradiation de la sphère ORL, on retrouve :

- au niveau cutané : après 20 grays, apparition d'un érythème, puis d'une desquamation qui augmente progressivement jusqu'à 30 grays. Il n'y a pas d'épidermite exsudative, sauf au niveau des plis et sur les petites surfaces. La réparation est complète après l'arrêt des rayons et intervient en 5 à 6 semaines . Il est nécessaire, pendant l'irradiation, d'éviter les agents irritants (savons, parfums

avec alcool), et d'assurer une bonne hydratation de la peau après chaque séance de radiothérapie.

- au niveau muqueux : les réactions sont plus intenses, mais apparaissent et disparaissent plus rapidement qu'au niveau cutané. Pour une irradiation conventionnelle, l'érythème muqueux apparaît à la fin de la 2^e semaine (mucite grade 1). Durant la 3^e semaine apparaissent des ulcérations muqueuses non confluentes (mucite grade 2), puis une radiomucite confluyente avec fausses membranes (mucite grade 3) . La récupération se fait en 6 semaines. Le traitement est symptomatique : alimentation par sonde, administration d'antalgiques majeurs si nécessaire, bains de bouche alcalins, antibiotiques et antifongiques si nécessaires.
- au niveau salivaire : la xérostomie apparaît vers la deuxième semaine, et est très longue à disparaître, quand elle disparaît. Le délai de récupération va de 6 à 18 mois en moyenne.
- au niveau du goût : la dysgueusie apparaît la 2^{ème} semaine de traitement et récupère en 2 à 4 mois.

Ces effets précoces sont habituels. Le patient doit donc en être averti. Ces réactions ne doivent pas être considérées comme des complications, mais comme des conséquences normales du traitement. Si elles sont trop importantes ou au contraire absentes, il faut chercher une raison d'ordre technique.

b) Les effets secondaires tardifs ou séquelles.

Les complications tardives sont dues soit à une perte du potentiel de multiplication des cellules souches, liée aux lésions itératives, aux lésions vasculaires et à l'absence de facteur stimulant, soit à une déplétion cellulaire progressive dans les tissus à taux de renouvellement très faible .

La sévérité des lésions tardives est d'autant plus importante et leur délai d'apparition d'autant plus court que la dose a été élevée. Leur intensité est aggravée par un état pathologique des tissus ou de l'organisme. A noter que la chimiothérapie est une

agression cellulaire supplémentaire équivalent à un accroissement de la dose, surtout si l'on envisage l'utilisation d'agents alkylants comme le cisplatine.

- L'ostéonécrose : elle apparaît pour des doses supérieures à 50 grays, et nécessite parfois des séances d'oxygénothérapie hyperbare ou un traitement chirurgical. La nécrose peut également toucher les tissus mous.
- Le trismus : on peut le retrouver en cas de doses supérieures à 75 grays sur les muscles masticateurs. Il est prévenu par la réalisation d'une dosimétrie 3D et d'exercices réguliers. Une fois installé, il nécessite une rééducation, et parfois une chirurgie.
- Les infections : elles sont le résultat d'une mauvaise hygiène et du non respect des consignes. Elles nécessitent le recours à des antibiotiques, des antifongiques ou à des antiviraux.
- La xérostomie définitive : à partir de 35 grays si les glandes salivaires sont dans les champs d'irradiation, plus fréquente chez les personnes âgées ou lorsque la dose par fraction est élevée. Il est nécessaire de poursuivre les bains de bouche.
- Les caries dentaires : surviennent en cas de non respect des consignes de prophylaxie fluorée.
- L'hyperpigmentation cutanée : doses supérieure à 70 grays, dose par fraction élevée.
- La sous alimentation : en raison de la perte du goût, de la salive, des douleurs, des compléments alimentaires peuvent être nécessaires, voire la pose d'une sonde d'alimentation, fréquente lors des modifications de fractionnement ou des associations radiochimiothérapies concomitantes.
- La fibrose sous - cutanée : ce risque a presque disparu avec le Télécobalt, en 1950, qui délivre une dose maximale non plus à l'épiderme, mais à 5 mm de profondeur. Avec les accélérateurs de 15 à 20 MV, la dose maximale est

déplacée à 3 ou 4 cm de profondeur. Le risque cutané ne doit donc plus être un obstacle aux indications de la radiothérapie.

Certains facteurs peuvent accroître les risques propres de la radiothérapie : facteurs vasculaires, nutritionnels, ethniques.

Les complications ne sont pas obligatoires et devraient pour certaines d'entre elles ne plus exister (les nécroses, les myélites radiques) en raison des progrès de la balistique et de la dosimétrie.

4. Les modifications du fractionnement et de l'étalement pour les tumeurs localement avancées.

Cette partie de la radiothérapie sera l'objet d'un développement complet dans la deuxième partie de ce travail.

C. La chimiothérapie

Historiquement, la place de la chimiothérapie est plutôt réservée à la phase palliative de la maladie (maladie métastatique ou récidive inaccessible à un traitement loco - régional) , mais les indications commencent à s'élargir. (124 ; 160)

1. Les drogues actives.

a) Le Méthotrexate .

Il s'agit d'un anti-métabolite, à élimination rénale, utilisé à la posologie de 40 mg par m² et par semaine dans les cancers ORL.

On note une toxicité hématologique et digestive modérées, et surtout une toxicité muqueuse importante. Les effets toxiques sont prévenus par l'administration d'acide folinique et par une diurèse alcaline, surtout pour les hautes doses.

Cet agent est parmi les plus actifs en phase métastatique, avec un taux de réponse global de 31%. (160)

b) Le Cisplatine .

C'est un agent alkylant à élimination rénale et hépatique. Il est utilisé à la posologie de 60 à 100 mg par m² toutes les 3 semaines.

Il présente une toxicité hématologique, neurologique (neuropathies périphériques et toxicité auditive), rénale surtout et digestive (agent moyennement à hautement émétisant selon que la posologie est inférieure ou supérieure à 70 mg par m²). Ces toxicités sont cumulatives et persistantes.

Il doit être administré sous couvert d'une hyperhydratation avec apport de sodium et de magnésium avant et après la perfusion du produit.

Le taux de réponse global en phase métastatique est de 28%. (160)

c) Le 5 Fluorouracile (5 FU).

C'est un anti-métabolite à élimination hépatique, utilisé à la posologie de 1g par m² et par jour, de J1 à J5, seul ou associé au cisplatine, toutes les 3 ou 4 semaines, ou en bolus, à la posologie de 500 mg/m² semaine.

Sa toxicité est essentiellement muqueuse (mucite, diarrhées, surtout en perfusion continue), cutanée (syndrome main - pied et photosensibilisation si utilisation en perfusion continue), cardiaque et vasculaire (effet de spasme coronarien ou vasculaire périphérique, surtout si terrain à risque), hématologique si administration en bolus et digestive modérée.

L'administration associée d'acide folinique module l'efficacité.

Son taux de réponse en monothérapie est de 15%. (160)

d) La Bléomycine .

Il s'agit d'un agent scindant, utilisé à la posologie de 15 mg par m² et par semaine.

Il peut entraîner des réactions allergiques, avec fébricule, et surtout une toxicité pulmonaire cumulative pour des doses totales supérieures à 300 mg(rares fibroses).

Son taux de réponse en monothérapie est de 21%. (160)

e) Le Carboplatine .

C'est un agent alkylant, analogue du cisplatine. Son élimination se fait par voie rénale. Il est utilisé à la posologie de 300 mg par m² toutes les 3 à 4 semaines.

Il présente une toxicité hématologique plus importante que le cisplatine, surtout sur la lignée plaquettaire. Il est moins toxique que le Cisplatine, surtout en ce qui concerne la toxicité extramédullaire : nausées, vomissements, neuropathies, oto et néphrotoxicité.

Utilisé en monothérapie, il donne un taux de réponse de 26%. (160)

f) Le Docétaxel.

Il s'agit d'un agent antimicrotubules à élimination hépatique. Il est utilisé à la posologie de 100 mg par m² toutes les 3 semaines. Sa toxicité est hématologique et cutanée.

Trois études de phase II (30 ; 36 ; 128) ont étudié l'activité de cette drogue en monothérapie chez des patients porteurs d'un cancer ORL en progression loco - régionale ou métastatique. Le taux de réponse globale varie de 23 à 42%, avec des durées médianes de réponse allant de 17 semaines à 6,5 mois.

Ces résultats prometteurs en monothérapie ont justifié l'étude de son association à d'autres agents actifs tels que le cisplatine et le 5 FU.(32). Les données des études de phase II sont résumées dans le tableau suivant :

Auteurs	Schoffski (139)	Janinis (83)	Posner (128)	Forastière (51)	Kienzer (88)	Tubiana - mathieu (155)
<u>Traitement (mg / m2) :</u>						
Docetaxel	100	80	26 - 60	75	80	80
Cisplatine	75	40	25	75	70	
5 FU		1000	700			1000
Ac. folinique			500			
Nb patients évaluable	42	21	17	33	21	26
<u>Taux de réponse :</u>						
RC	9,3%	25%	67%	9%	5%	5%
RP	46,3%	50%	33%	42%	53%	20%
Rép globale	55,6%	75%	100%	52%	76%	25%
Stabilisation	7%	19%	—	18%	19%	45%

L'association du docétaxel à d'autres drogues dans la prise en charge des cancers ORL justifie des essais. Un essai de phase III est actuellement en cours.

g) Le paclitaxel.

C'est un agent anti-microtubule à élimination hépatique. Il est utilisé à la posologie de 135 mg par m2 toutes les 3 semaines, en perfusion de 24 heures, ou de 175 mg par m2 toutes 3 semaines en perfusion de 3 heures. Sa toxicité est essentiellement hématologique avec de fréquentes neutropénies, mais aussi neuro-musculaire et allergique, nécessitant une prémédication avant l'utilisation du produit.

Les études de l'ECOG montrent un taux de réponse de 40% en monothérapie, avec une survie médiane de 9,2 mois.

h) Autres agents :

- La vinorelbine est un alcaloïde de la pervenche, dont la toxicité est acceptable. Son activité est modérée en monothérapie, mais son association au cisplatine et au 5 FU donne des résultats encourageants.
- L'irinotecan est actif sur les cancers ORL en phase I. Une étude de phase II en administration hebdomadaire montre un taux de réponse globale de 30%.

- La gemcitabine agit en inhibant la réplication de l'ADN et sa réparation. Son activité en monothérapie est modeste dans les études de phase II. Par contre, son association au paclitaxel ou au cisplatine donne des taux de réponse de 23 à 41% en phase II.

2. Les modalités d'utilisation.

a) En monochimiothérapie.

Le méthotrexate, utilisé à des doses standard chez des patients en réévolution locale ou métastatiques, donne un taux de réponse de 10 à 30% (50), avec une survie médiane de 5,6 mois. L'utilisation de doses plus élevées associé à l'acide folinique n'entraîne pas d'amélioration du taux de réponse, et n'a donc pas de place dans le traitement des cancers ORL.

Le cisplatine donne des taux de réponse de 20 à 30% , avec parfois des réponses complètes. La comparaison entre les dosages à 60 et 120 mg/m² n'a pas montré de différence significative dans les taux de réponse (157). Enfin une étude sur des fortes doses, 40 à 50 mg/m²/j sur 5 jours, a montré une amélioration du taux de réponse, mais au prix d'une toxicité beaucoup plus importante, et sans gain en survie.

Deux essais randomisés ont comparé l'efficacité de ces deux drogues, cisplatine et méthotrexate, et ont conclu que leur activité était identique, aussi bien en terme de taux de réponse que pour la survie (63 ; 73).

Le carboplatine n'a pas montré d'équivalence d'efficacité avec le cisplatine en monothérapie pour des doses équivalentes.

Cependant, en association chez des patients porteurs de cancers ORL en réévolution ou métastatiques, Forastière a démontré que les taux de réponse obtenus avec l'association cisplatine et 5-FU sont meilleurs que ceux obtenus avec l'association carboplatine et 5-FU. Il n'y a pas de différence sur la survie (50).

Le 5 fluoro - uracile donne de meilleurs taux de réponse s'il est administré en continu (82).

Les nouvelles drogues ont une activité importante avec des taux de réponse allant de 20% pour la vinorelbine à 40% pour le paclitaxel en phase II.

b) En association.

Les associations de chimiothérapie augmentent le taux de réponse mais n'entraînent pas d'amélioration de la survie. L'arrivée des nouvelles drogues en association est prometteuse, et l'on espère ainsi pouvoir améliorer la survie.

Cisplatine Versus Cisplatine + Méthotrexate : l'association ne modifie pas le taux de réponse ni la survie (80).

MTX Versus MTX + CDDP + BLEO : amélioration du taux de réponse (35% à 48%) et du taux de réponse complète (8% à 16%), mais médiane de survie identique dans les deux bras.

CDDP (100 mg/m² à J1) + 5 FU(1g/m² de J1 à J5 en perfusion continue) : Association considérée comme la plus active, avec des taux de réponse allant de 20 à 70% en maladie évolutive(50 ; 82).

Une étude de phase III rapportée par Jacobs (82) a montré la supériorité de cette association par rapport aux monothérapies. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous :

Chimiothérapie	Taux de réponse globale	Survie médiane
Cisplatine	17%	5 mois
5 FU	13%	6,1 mois
Cisplatine et 5 FU	32%	5,5 mois

Une étude de phase III menée par le SWOG a comparé, chez des patients présentant un cancer ORL en évolution loco - régionale ou métastatique, 3 schémas de chimiothérapie. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant : (50)

Chimiothérapie	Taux de réponse globale	Survie médiane
Cisplatine - 5FU	32%	6,6 mois
Carboplatine - 5FU	21%	5 mois
Méthotrexate	10%	5,6 mois

Association de 4 drogues :

Une étude de l'EORTC (31) a comparé 3 possibilités de chimiothérapie chez des patients porteurs de cancer ORL récurrent ou métastatique. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous. Les résultats sont meilleurs en terme de taux de réponse dans le groupe ayant reçu l'association de 4 drogues, mais la survie globale reste identique dans chaque bras. Le deuxième élément de cette étude a été l'importance du performance status en terme de facteur pronostique. L'âge, le sexe, le site et l'extension tumorale étaient des facteurs non significatifs sur l'analyse multivariée.

Chimiothérapie	Cisplatine, Méthotrexate, Bleomycine, Vincristine	Cisplatine, 5 FU	Cisplatine
Nombre de patients évaluable	127	116	12
Réponse complète	10%	2%	3%
Réponse partielle	27%	32%	13%
Survie globale	29 semaines	29 semaines	29 semaines
Morts toxiques	3	1	-

Aucun essai n'a montré d'avantage pour la polychimiothérapie en terme de survie globale, qui reste aux alentours de 6 mois. Ceci explique l'intérêt que l'on peut porter aux nouvelles drogues, comme les taxanes par exemple, et surtout leur association avec des agents connus comme étant actifs dans ce type de tumeurs.

3. Les indications.

a) En situation adjuvante.

La chimiothérapie est administrée après le traitement loco - régional avec pour but de diminuer les risques de récurrence ou prévenir l'apparition de métastases, et , in fine, d'améliorer la survie.

De nombreuses études ont démontré qu'il n'y a aucun avantage en terme de survie à proposer une chimiothérapie adjuvante (81 ; 96 ; 113 ; 118 ; 156), avec même parfois un surcroît d'effets secondaires .

Le Head and Neck Contracts Program (67) a étudié 3 modalités thérapeutiques pour des cancers ORL avancés résécables et non métastatiques : traitement loco - régional standard associant chirurgie puis radiothérapie (Chir + RTE), le même traitement précédé d'une chimiothérapie (CT), et le même traitement précédé puis suivi d'une CT. Les résultats montrent un contrôle locorégional et une survie identique dans les 3 bras, cf. tableau.

Traitement	Chir / RTE	CT + Chir / RTE	CT + Chir / RTE + CT
Nb patients	152	140	151
Survie globale à 5 ans	35%	37%	45%
Survie sans récurrence	55%	49%	64%

L'Intergroup Adjuvant Study s'adressait à des patients ayant eu une tumeur entièrement réséquée, non métastatique. La prise en charge post - opératoire comportait soit une radiothérapie externe (224 patients), soit une chimiothérapie (3 cures de CDDP - 5 FU) suivie d'une radiothérapie externe (222 patients). Les résultats n'ont pas montré de différence en terme de contrôle loco - régional. Il y a eu une prolongation de délai d'apparition des métastases dans les bras chimiothérapie. (96)

Enfin, le méta - analyse du MACH NC, comparant le traitement loco - régional au même traitement suivi d'une chimiothérapie adjuvante, sur un total de 78 essais et 1854 patients, ne retrouve pas de bénéfice significatif en terme de survie. (23, 125)

En conclusion, il n'y a pas d'intérêt à effectuer une chimiothérapie adjuvante après un traitement local par chirurgie et / ou radiothérapie.

b) En situation néoadjuvante.

Des études pilotes semblent montrer un bénéfice en terme de survie pour les patients ayant répondu à une chimiothérapie néoadjuvante, et une diminution des métastases à distance.

L'étude de Paccagnella (118) compare un traitement locorégional standard au même traitement précédé de 4 cures de chimiothérapie par CDDP et 5 FU, sur un ensemble de 237 patients porteurs d'un cancer ORL de stade III ou IV, résécable ou non. Il n'y a pas de différence significative dans la survie globale ou dans le contrôle loco - régional.

La méta - analyse effectuée par Bourhis a étudié 31 essais de chimiothérapie néo - adjuvante, portant sur 5245 patients. Elle ne retrouve aucun bénéfice en terme de survie pour la chimiothérapie néo - adjuvante. (23, 125)

En conclusion, il n'y a pas de place pour la chimiothérapie néo - adjuvante dans un traitement standard, exception faite des tumeurs du larynx et de l'hypopharynx, dans un but de préservation.

c) Pour préservation laryngée

Même si les études de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante n'ont pas montré d'efficacité sur la survie des patients, les observations effectuées ont permis le développement de programmes de préservation laryngée.

Les patients sélectionnés par une réponse au moins partielle après chimiothérapie voient souvent leur maladie contrôlée par une radiothérapie définitive et évitent ainsi une chirurgie mutilante qui leur ferait perdre la voix.

L'étude de préservation laryngée des Vétérans (152) concernait des tumeurs du larynx opérables, nécessitant une laryngectomie totale. Les patients étaient randomisés en deux groupes. Le premier groupe bénéficiait d'un traitement standard, associant chirurgie puis radiothérapie externe. Les patients du second groupe recevaient en premier lieu deux cures de chimiothérapie associant cisplatine et 5 FU. En cas de réponse au moins partielle après deux cures, la chimiothérapie était complétée à 3 cures, puis était suivie d'une radiothérapie externe. En cas de non réponse, les patients bénéficiaient d'une chirurgie de rattrapage. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant :

	Chir + RT	CT + RT
Nb de patients	166	166
Site : glotte	38%	37%
sus - glotte	62%	63%
Extension : T4	25%	26%
N2 / 3	28%	28%
Stade IV	43%	44%
Survie à 3 ans	55,9%	53,3%
Préservation laryngée		66%

Suivi médian de 5 ans. Il n'y a pas de différence significative entre les deux bras. La majorité des patients traités dans les bras préservation a pu préserver son larynx. Il n'y a pas eu de différence de survie selon la réponse ou non à la chimiothérapie.

L'étude randomisée de phase III de l'EORTC, (98) rapportée par Lefebvre, concernait des tumeurs de l'hypopharynx. Cent quatre vingt quatorze patients furent randomisés, 94 dans le bras chirurgie puis radiothérapie, et 100 dans le bras chimiothérapie puis radiothérapie. Dans ce deuxième bras, l'évaluation de la réponse clinique était faite après chaque cure. Après 2 cures, seuls les patients en réponse complète poursuivaient le traitement initialement prévu. Les patients non répondeurs ou répondeurs partiels étaient alors dirigés vers la chirurgie.

Les résultats de cette étude montrent une amélioration significative de la survie à 3 ans dans le groupe chimiothérapie, mais qui disparaît à 5 ans. On note également une diminution significative d'apparition de métastases dans le groupe chimiothérapie.

La méta - analyse de Bourhis (23, 125) a étudié 3 essais de préservation laryngée portant sur 602 patients avec un suivi médian de 5,7 ans. Les résultats retrouvent une tendance en faveur de la chirurgie. On note en effet une diminution de la survie à 5 ans de 6% dans le groupe chimiothérapie. Cependant, les trois essais analysés étaient hétérogènes, aussi bien pour la répartition de sites tumoraux que pour leurs stades. On retrouve plus de récurrences loco - régionales et moins de métastases dans le groupe chimiothérapie.

On ne peut donc exclure un impact négatif de la préservation sur la survie globale et sans récurrence. Compte tenu de ces résultats, il faut encore rester prudent dans les indications de préservation laryngée, et rester dans le cadre strict d'essais cliniques prospectifs.

d) En situation métastatique

C'est la place historique de la chimiothérapie. La littérature apporte des taux de réponse élevés, mais une absence de bénéfice en terme de survie. Les drogues peuvent être utilisées en monothérapie (Méthotrexate historiquement, Cisplatine, avec la même activité) ou en association, avec une efficacité supérieure. L'association Cisplatine 100 mg/m² à J1 et 5 FU continu 1 g/m² de J1 à J5, décrite par Al Sarraf, obtient des taux de réponse supérieurs aux autres associations. C'est cette association qui est considérée comme le standard.

4. Les associations radiochimiothérapies.

Leurs bases biologiques ainsi que leur place dans le traitement des cancers ORL sont développés dans la partie « Rationnel de la radiochimiothérapie concomitante ».

DEUXIEME PARTIE

RATIONNEL DE LA RADIOTHERAPIE AVEC MODIFICATION DE FRACTIONNEMENT ET D'ETALEMENT DANS LES CANCERS ORL LOCALEMENT EVOLUES.

I. INTRODUCTION.

II. HYPERFRACTIONNEMENT.

III. ACCELERATION.

IV. CONCLUSION.

I. INTRODUCTION

La radiothérapie a toujours joué un rôle important dans la prise en charge des tumeurs des voies aéro - digestives supérieures, seule ou associée à la chirurgie. Il est donc normal de développer de nouvelles techniques afin d'améliorer sa tolérance et son efficacité, et donc ses résultats thérapeutiques.

Le schéma classique de l'irradiation délivre une dose quotidienne de 2 grays, du lundi au vendredi, jusqu'à un total de 60 à 70 grays. (112)

Les nouvelles modalités d'irradiation sont apparues avec la meilleure compréhension de la réponse biologique et des effets secondaires aigus et tardifs, résumés dans le tableau ci - dessous : (53 ; 54)

	Réactions radio - induites des tissus normaux	
	aigües	tardives
Dose / fraction : (> 2 grays)	+ / -	augmentées
Intervalle entre fractions : (< 6 heures)	+ / -	augmentées
Dose totale	augmentées	augmentées
Accélération	augmentées	+ / -

Nous avons donc assisté au développement de deux types de fractionnements modifiés, l'hyperfractionnement et l'accélération, dont le but commun est d'améliorer le contrôle loco - régional et la survie, et aussi l'index thérapeutique de la radiothérapie. (39)

II. L'HYPERFRACTIONNEMENT

A. Définition.

Il consiste en une augmentation du nombre de fractions, avec des plus petites doses par fraction ($< 1,8$ gray), et donc plusieurs fractions par jour, en conservant le même étalement que dans une irradiation conventionnelle. La dose totale peut alors être augmentée de 10 à 15 % sans modifier l'effet biologique au niveau des tissus sains à renouvellement rapide. (11 ; 60 ; 74 ; 77 ; 102 ; 103 ; 104 ; 123)

B. Résultats de la littérature.

1. Etude de Pinto. (127)

Il s'agit d'un essai randomisé comparant l'hyperfractionnement au fractionnement conventionnel chez 112 patients porteurs d'un cancer de l'oropharynx de stade III ou IV.

Les patients étaient randomisés selon deux modalités thérapeutiques :

→ RTE conventionnelle : 66 grays / 33 fractions de 2 grays / 6,5 semaines

→ RTE hyperfractionnée : 70,4 grays / 64 fractions de 1,1 gray / 6,5 semaines

Le suivi médian de cette étude était de 25 mois. Les résultats ont montré :

- Une amélioration de la survie à 42 mois : 27% vs 8 % ($p = 0,03$)
- Une amélioration de la réponse sur la tumeur : 84% vs 64 % ($p = 0,02$)
- Une tendance à l'amélioration du contrôle loco - régional : 62% vs 52 % (ns)
- Une toxicité aiguë identique, mais apparaissant plus tôt dans le bras hyperfractionné.
- Pas de différence pour le taux de contrôle ganglionnaire.

2. Etude de Cox. (37 ; 38)

Cette étude a montré l'importance de l'intervalle entre les fractions sur les toxicités aiguës et tardives. Elles sont plus importantes si l'intervalle est inférieur à 4 heures. Cependant, la durée de l'intervalle ne modifie pas le taux de contrôle loco - régional ou la survie.

Quatre cent quarante sept patients ont été analysés dans cette étude. Ils ont tous reçu une irradiation hyperfractionnée à raison de deux fractions de 1,2 gray par jour, 5 jours par semaine, avec un intervalle entre les fractions variant de 4 à 8 heures. Les patients se répartissaient dans 4 bras selon que la dose reçue était de 67,2 grays (n = 63), 72 grays (n = 129), 76,8 grays (n = 117) ou 81,6 grays (n = 138).

Les résultats étaient les suivants :

- Toxicité muqueuse de grade 3 : 40% si intervalle < 4,5 heures, et 31 % si intervalle > 4,5 heures (p = 0,03).
- Toxicité tardive : à 1, 2 et 3 ans , elle est respectivement de 5,5%, 9,8% et 15,4% lorsque l'intervalle est < 4,5 heures, alors qu'elle est de 1,7% à chaque période si l'intervalle est > 4,5 heures (p = 0,006).
- Amélioration du contrôle local à 2 ans pour les hautes doses. Taux à 25% pour la première dose, et taux variant de 43 à 45% pour les trois doses supérieures (p = 0,01).
- Absence de différence significative en terme de survie.

3. Etude de Horiot. (75 ; 77)

Horiot rapporte les résultats de l'essai 22791 conduit par l'EORTC.

Il s'agit d'un essai de phase III ayant randomisé 356 patients porteurs d'un cancer de l'oropharynx T2 ou T3, N < 3 cm, M0 , entre les deux modalités d'irradiation suivantes :

→ RT conventionnelle : 70 grays / 35 fractions de 2 grays / 7 semaines

→ RT hyperfractionnée : 80,5 grays / 70 fractions de 1,15 gray / 7 semaines. Les 2 fractions quotidiennes étaient séparées par un intervalle de 4 heures au début de l'étude, qui a été ensuite allongé à 6 à 8 heures en cours d'étude en raison de la toxicité aiguë.

Les résultats sont les suivants :

- Amélioration du contrôle loco - régional à 5 ans : 56% vs 38% ($p = 0,01$). Ceci est surtout observé pour les T3, et non pour les T2.
- Tendance à l'amélioration de la survie à 5 ans ($p = 0,07$)
- Toxicité aiguë plus importante dans les bras hyperfractionné, avec prolongation de la durée totale du traitement chez 13% des patients, et réduction de la dose totale prescrite dans 6% des cas
- Aucune différence en terme de toxicité tardive.

En conclusion, l'hyperfractionnement autorise une escalade de dose et permet une amélioration du contrôle local, sans augmenter la toxicité tardive au niveau des tissus sains. Il est par contre responsable d'une augmentation des toxicités aiguës.

III. L'ACCELERATION

A. Définition.

L'accélération permet la délivrance à la tumeur d'une dose totale élevée, dans un temps de traitement plus court (19 ; 22 ; 74 ; 76 ; 93 ; 123). La dose par fraction est identique (accélération pure) ou plus faible (accélération associée à un hyperfractionnement) que celle d'un fractionnement conventionnel. Il est réalisé plusieurs fractions par jour pour réduire la toxicité tardive.

Le but est de diminuer la croissance des cellules tumorales survivantes durant les intervalles entre deux séances d'irradiation.

En effet, si l'on mesure par cytométrie de flux la cinétique tumorale des cancers ORL, on constate que le temps de doublement, ou TPOT, est court, de 3 à 4 jours, mais peut aussi être parfois inférieur à 2 jours en raison de l'hétérogénéité de ces tumeurs, ce qui explique le bénéfice de l'accélération. (10 ; 13)

Des études rétrospectives ont clairement démontré que l'augmentation de la durée totale de l'irradiation est corrélée à une perte de probabilité de contrôle local (52), d'où à nouveau l'intérêt de l'accélération.

B. Résultats de la littérature.

De nombreux essais d'accélération de phase I - II sont retrouvés dans la littérature, avec des degrés variables dans l'accélération. (9 ; 20 ; 41 ; 42 ; 58 ; 64 ; 65 ; 89 ; 92 ; 101 ; 114 ; 117 ; 122 ; 123 ; 136 ; 137 ; 145 ; 148 ; 153 ; 163)

Le plus souvent, la durée de traitement est réduite de 1 à 2 semaines par rapport au traitement standard. Au maximum, cette durée est réduite de 5 semaines dans le

CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy), avec seulement 12 jours de traitement, mais au prix d'une toxicité importante. (8)

1. Etude d'accélération pure de Jackson. (79)

Il s'agit d'une étude prospective randomisée portant sur 82 patients présentant un cancer ORL localement avancé de stades III ou IV.

Les patients recevaient une des deux modalités thérapeutiques suivantes :

→ RT conventionnelle : 66 grays / 33 fractions / 45 à 48 jours

→ RT accélérée : 66 grays / 33 fractions (2 grays X 2 / jour) / 22 à 25 jours, avec un intervalle d'au moins 6 heures.

Les résultats sont les suivants :

- La survie sans récurrence n'est pas modifiée
- Le contrôle local n'est pas amélioré
- La toxicité aiguë est plus importante dans les bras accéléré
- La toxicité tardive est plus importante dans le bras accéléré, avec un nombre important de grade 4, ce qui a nécessité l'interruption prématurée des inclusions à 82 patients, alors que 226 étaient prévus initialement.

2. L'étude de l'EORTC. (77 ; 78)

Essai randomisé portant sur 511 patients avec un cancer ORL T2, T3 ou T4, tous sites sauf hypopharynx. Les patients recevaient une radiothérapie conventionnelle ou accélérée :

→ RT conventionnelle : 70 grays / 35 fractions / 7 semaines

→ RT accélérée : 72 grays / 45 fractions / 5 semaines délivrés de la manière suivante : 28,8 grays / 18 fractions / 8 jours, puis repos de 12 à 14 jours, puis 43,2 grays / 27 fractions / 17 jours, avec des fractions de 1,6 gray, 3 fois par jour, espacées d'au moins 4 heures.

Les résultats étaient les suivants :

- A la fin du traitement, la toxicité la plus sévère était identique dans les deux bras.
- A la 6^{ème} semaine après la fin du traitement, il y avait 2 fois plus de toxicité de grade 3 dans le bras accéléré.
- 17 décès par complication, dont 11 dans le bras hyperfractionné.

- 5 altérations majeures de l'état général avec amaigrissement, dont 4 dans le bras accéléré.
- 2 myélites radiques dans le bras accéléré.
- Toxicité tardive : cf tableau

	RT Conventiennelle	RT accélérée
Muqueuse	5%	13%
Osseuse	3%	5%
Fibrose	2%	15%
Neurologique	0%	1%
Atteinte fonctionnelle	4%	14%

- Amélioration de la réponse complète à la fin du traitement dans le bras accéléré : 46% vs 56% ($p = 0,032$).
- Progression tumorale à la fin du traitement identique dans les deux bras.
- Amélioration du contrôle locorégional pour l'accélération, $p = 0,019$.
- Absence de différence significative pour la médiane de progression et le délai d'apparition des métastases
- Survie globale identique.

3. L'essai de CHART. (41)

Il s'agit d'une irradiation continue, hyperfractionnée et accélérée (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy).

L'étude de Dische comparait sur 918 patients atteints d'un cancer ORL deux modalités thérapeutiques :

- RT conventionnelle : 66 grays / 33 fractions / 6,5 semaines
- CHART : 54 grays / 36 fractions / 12 jours consécutifs, donc 3 fractions par jour, espacées d'au moins 6 heures.

Les résultats sont les suivants :

- La mucite est plus sévère et apparaît plus tôt dans le CHART, mais disparaît aussi plus tôt, avec une durée identique à celle de la RT conventionnelle.
- L'épidermite est moins sévère et disparaît plus vite dans le CHART.

- Le contrôle tumoral, loco - régional, la survie sans récurrence, sans métastases et la survie globale sont identiques dans les deux bras.
- Meilleure réponse au CHART chez les patients jeunes.
- Moins de toxicité tardive dans le CHART.

En conclusion, cette modalité particulière d'accélération ne permet pas d'obtenir d'amélioration du contrôle local. L'absence de bénéfice attendu était probablement liée à la dose insuffisante.

4. L'expérience du GORTEC. (24)

Une étude randomisée a été effectuée par le Groupe Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou (GORTEC 94-02) comparant chez 268 patients une radiothérapie très accélérée, délivrant 62 - 64 grays / 3 semaines, avec 2 fractions par jour séparées d'au moins 8 heures, à une radiothérapie standard délivrant 70 grays en 7 semaines. Les premiers résultats montrent une amélioration très significative du contrôle loco - régional en faveur du bras accéléré (29% vs 53% à 2 ans, $p < 0,01$), avec une amélioration de la survie non significative. Il s'agit de l'étude de RANF, à laquelle ont participé certains patients du groupe 1.

C. Conclusion.

Ces essais nous enseignent que :

- Par l'accélération, les réactions aiguës des tissus normaux sont plus sévères, ce qui empêche parfois de compléter le traitement jusqu'à 70 grays. La sévérité de la mucite est corrélée au degré d'accélération, et est beaucoup plus importante lorsque l'étalement est inférieur à 5 semaines.
- Les réactions tardives apparaissant au niveau des tissus sains à prolifération lente, la durée totale du traitement ne les influence pas. Par contre la dose totale, la dose par fraction et l'intervalle entre les fractions sont les déterminants majeurs de cette toxicité tardive. (38)

- Les protocoles accélérés doivent comporter de faibles doses par fraction, inférieur à 2 gray, un intervalle aussi long que possible entre les fractions, supérieur à 6 à 8 heures, et une dose totale n'excédant pas 60 à 70 grays pour minimiser les risques toxiques à long terme.

IV. CONCLUSION

On note une convergence globale des essais randomisés pour montrer que la radiothérapie accélérée améliore le contrôle loco - régional par rapport à la radiothérapie conventionnelle, soit avec la radiothérapie modérément accélérée sans réduction de dose totale, soit avec la radiothérapie très accélérée avec réduction de dose totale.

Il n'y a pas de gain en survie dans la plupart des études, mais des méta - analyses sont en cours pour évaluer plus précisément ce point.

Il n'y a pas d'effet sur les métastases à distance, d'où l'intérêt éventuel de combiner avec une chimiothérapie.

Le schéma optimal de modification de fractionnement n'est pas connu. Un bon compromis semble être une accélération modérée sans réduction de dose totale. De plus, la bonne tolérance de ce schéma permet d'envisager de le combiner à une chimiothérapie concomitante. Cette association vient récemment d'être montrée supérieure à la radiothérapie hyperfractionnée seule. (25)

Les avantages observés de l'hyperfractionnement pur en font une option thérapeutique applicable en pratique clinique pour les tumeurs de l'oropharynx classées T2, T3, N0, N1. Pour les autres localisations, les bénéfices sont encore à établir dans un essai de phase III.

La radiothérapie accélérée pure, quant à elle, doit en pratique rester limitée au cadre strict des essais thérapeutiques, ce qui était le cas au Centre Alexis Vautrin.

TROISIEME PARTIE

RATIONNEL DE LA RADIOCHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE DANS LES CANCERS ORL INOPERABLES.

I. INTRODUCTION.

II. BASES BIOLOGIQUES.

III. PRINCIPALES DROGUES UTILISEES.

IV. LES DIFFERENTES MODALITES D'ASSOCIATION RADIO -
CHIMIOTHERAPIE.

V. PLACE DES ASSOCIATIONS RADIO - CHIMIOTHERAPIE DANS LES
CANCERS ORL. REVUE DE LA LITTERATURE.

VI. CONCLUSION.

I. INTRODUCTION

L'idée de l'association radiochimiothérapie n'est pas nouvelle.

La radiothérapie seule, efficace sur la plupart des tumeurs solides, est limitée par la radiorésistance intrinsèque ou acquise et par la tolérance des tissus sains interdisant la délivrance de doses élevées. La survenue de métastases est une des limites de l'efficacité de la radiothérapie.

La chimiothérapie, quant à elle, est active de manière systémique, mais son effet cytotoxique est plus faible que celui de la radiothérapie, notamment pour les tumeurs épidermoïdes. (69)

De nombreuses données expérimentales ont proposé d'associer les deux thérapeutiques. Des essais cliniques sont en cours depuis les années 1960.

II. BASES BIOLOGIQUES

Il y a 3 avantages théoriques à l'association radiochimiothérapie : (17 ; 34 ; 131 ; 146 ; 158 ; 167)

A. La coopération spatiale.

La radiothérapie traite la maladie loco - régionale et la chimiothérapie agit sur les éventuelles micrométastases présentes au moment du traitement, à la fois au niveau loco - régional et à distance.

B. L'additivité des effets antitumoraux.

La radiothérapie et la chimiothérapie doivent être utilisées chacune à des doses cytotoxiques et dans des conditions optimales, ce qui n'est possible que si leurs toxicités sont indépendantes, ce qui est rarement le cas en clinique.

C. La potentialisation ou supraadditivité.

Elle est définie lorsque l'effet du traitement combiné apparaît supérieur à la somme de l'effet de la radiothérapie seule et de l'effet de la chimiothérapie seule. La supraadditivité implique une interaction entre les deux modalités thérapeutiques dont les mécanismes sont très divers :

1. Interactions moléculaires.

Création de lésions génomiques transformant les lésions radio - induites réparables en lésions létales (ex : le cisplatine), inhibition de la réparation des lésions radio - induites réparables (ex : l'étoposide). (62)

2. Interactions cellulaires.

Variation de la radiosensibilité selon les phases du cycle cellulaire. Les phases G2 et M sont plus radiosensibles et la phase S plus radorésistante. Les produits agissants en phase S sont donc complémentaires (ex : l'hydroxyurée, la camptothécine) (55 ; 71 ;144), il s'agit d'une coopération cytotocinétique. D'autres produits agissent en bloquant la cellule en phase G2 ou M, plus radiosensible (ex : le paclitaxel) (154). Il existe de plus un recrutement cellulaire après radio ou chimiothérapie qui peut améliorer l'efficacité thérapeutique, les cellules en cycle étant plus sensibles aux agents cytotoxiques .

3. Interactions tissulaires.

Variation de la sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie selon le volume tumoral (56). Plusieurs causes sont évoquées : la réoxygénation, le recrutement cellulaire, la diminution du nombre de cellules clonogéniques, le microenvironnement tumoral, la meilleure pénétration des agents antitumoraux.

L'extension de l'expérimentation à la clinique n'est pas toujours facile. Si une interaction est supraadditive in vitro, elle ne l'est pas forcément en clinique. Un essai de l'EORTC (138) montre que ce concept a une valeur clinique.

De plus la potentialisation, si elle s'exerce sur la tumeur, s'exerce aussi sur les tissus sains, avec accroissement de la toxicité. De ce fait, l'index thérapeutique n'est pas toujours amélioré.

III. LES PRINCIPALES DROGUES UTILISEES

A. *Le 5 fluorouracile.*

Il présente une efficacité indéniable sur les modèles animaux (68). Son mécanisme d'interaction avec les rayonnements est inconnu. On retrouve un effet de synchronisation. Le mieux est de l'administrer en perfusion continue, car il a une demi-vie courte. Son efficacité est démontrée dans les tumeurs rectales (90) et pancréatiques. (61)

B. *Le cisplatine.*

Il crée de nouvelles lésions ou inhibe la réparation des lésions potentiellement létales radioinduites. L'interaction cisplatine - rayonnement paraît supraadditive (14 ; 35).

C. *Le paraplattine.*

Les résultats sont en faveur d'une efficacité plus grande de ce composé dans son association avec la radiothérapie. Il n'y a pas de schéma d'administration optimale du paraplattine (bolus ou perfusion continue). (35 ; 161 ; 162)

D. *L'hydroxyurée.*

Il permet une interaction cellulaire, agit sur les cellules en phase S, et bloque les cellules en phase G plus radiosensible (144). Il inhibe également la réparation des cassures simple brin après irradiation (55).

E. L'étoposide.

C'est un inhibiteur de la topoisomérase II dont l'association avec l'irradiation est supraadditive (62). Il inhibe la réparation des lésions radiques, et les cellules synchronisées en phase G2 - M après l'irradiation lui sont plus sensibles.

F. Les taxanes.

Les interactions entre chimio et radiothérapie sont complexes. Il n'existe pas de modèle univoque permettant de clarifier à chaque étape les événements conduisant à la mort cellulaire et de faire la part respective des deux modalités thérapeutiques. Les taxanes entraînent un blocage cellulaire en phase G2 - M, radiosensible, en stabilisant les réseaux microtubulaires. (154)

La compréhension des mécanismes de la potentialisation réciproque des deux modalités thérapeutiques est loin d'être acquise. Elle permettra, en cernant mieux les toxicités, de les limiter, et ainsi d'utiliser de façon optimale ce nouvel outil thérapeutique.

IV. LES DIFFERENTES MODALITES D'ASSOCIATION RADIO - CHIMIOOTHERAPIE

A. *Les schémas séquentiels.*

La chimiothérapie est administrée avant surtout ou après la radiothérapie. On recherche une coopération spatiale et l'additivité des effets antitumoraux. Cela permet de délivrer les deux traitements de façon optimale. (1)

B. *Les schémas alternés.*

Une séquence de radiothérapie de 1 ou 2 semaine est insérée entre les cycles de chimiothérapie. Cela permet une diminution des temps de traitement et évite l'apparition de sous populations résistantes à la chimiothérapie.

Pour exemple, on peut citer le schéma de Merlano : (107 ; 109)

Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8	Sem 9	Sem10
CT	RT	RT	CT	RT	RT	CT	RT	RT	CT

C. *Les schémas concomitants.*

Ils cherchent à utiliser au maximum la synergie produit cytotoxique et rayonnement. La chimiothérapie peut être administrée à dose non cytotoxique, comme agent radiosensibilisant (ex : CDDP à 20 mg/m²), ou à dose cytotoxique (ex : CDDP à 100 mg/m²), ce qui peut nécessiter une modification de l'irradiation en raison de la

toxicité, en introduisant des périodes de repos ou en diminuant le volume de tissu sain irradié. (143)

On peut citer comme exemple le schéma de Calais. (29)

Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7
RT	RT	RT	RT	RT	RT	RT
CT			CT			CT

La chimiothérapie peut comporter une seule drogue ou une association, ce qui est détaillé dans le chapitre suivant.

V. PLACE DES ASSOCIATIONS RADIOCHIMIOOTHERAPIES DANS LES CANCERS ORL. REVUE DE LA LITTERATURE

Les schémas de radiochimiothérapie concomitante permettent de ne pas allonger la durée de traitement, ce qui est fondamental pour le succès de l'irradiation des tumeurs ORL (52 ; 169).

Les premiers essais de radiochimiothérapie concomitante recherchaient un effet radiosensibilisant de la chimiothérapie, mais il n'y a pas eu de bénéfice réel (100 ; 165). Les essais ont d'abord associé une seule drogue à la radiothérapie, puis sont arrivés les essais de polychimiothérapie.

A. *Les monochimiothérapies associées à la radiothérapie.*

Les monochimiothérapies sont souvent administrées à faible dose, plus radiosensibilisantes que cytotoxiques.

Différentes drogues sont utilisées : Méthotrexate, Bléomycine, 5 Fluoro Uracile, Hydroxyurée, Mitomycine C, Cisplatine, Paraplatine.

Quelques études randomisées ont publié des résultats positifs et sont résumées dans les tableau suivant :

Auteurs	Référence	Nb Patients	Droque	Résultats
Shanta et Krishnamurthi	(142)	157	Bléomycine	Amélioration de la survie globale et de la survie sans récidence
Fu et al	(57)	104	Bléomycine	Amélioration de la survie sans récidence
Lo et al	(100)	151	5 FU	Amélioration de la survie globale et de la survie sans récidence
Weissberg et al	(165)	120	Mitomycine C	Amélioration de la survie sans récidence.

Les résultats de ces études ont également montré une augmentation de la toxicité aiguë dans les bras chimiothérapie, essentiellement muqueuse. Par contre, les toxicités tardives étaient les mêmes. Ces études comportaient cependant peu de patients, avec des chimiothérapies suboptimales.

Al Sarraf et al (4) ont publié les résultats d'une étude du RTOG portant sur 124 patients avec un cancer ORL localement évolué et inopérable. Le traitement a comporté une radiothérapie conventionnelle (70 grays en 7 semaines) associée à 3 cures de Cisplatine à la posologie de 100 mg / m² les semaines 1, 4 et 7.

Les résultats étaient les suivants : 69% de réponses complètes et 66% de survie à un an.

B. Les polychimiothérapies associées à la radiothérapie.

Après les essais de monochimiothérapie associée à la radiothérapie, il y a eu des essais de polychimiothérapie, avec du 5 fluorouracile, du cisplatine, de l'hydroxyurée et de la mitomycine C, qui ont montré une amélioration de taux de réponse et de la survie à 3 ans par rapport aux contrôles historiques. (28 ; 66 ; 150)

1. Etudes randomisées ayant comparé radiothérapie conventionnelle et radiochimiothérapie alternée.

a) L'étude randomisée de Keane et al. (87)

Comparaison d'une radiothérapie standard à une radiochimiothérapie alternée en split course chez 209 patients porteurs d'un cancer avancé du larynx ou de l'hypopharynx.

Une partie des patient recevait une irradiation de 50 grays en 4 semaines, et l'autre partie recevait une radiothérapie en split course (2 séries de 14 jours) associée à une chimiothérapie à base de Mitomycine C et de 5 FU.

Résultats : la réponse tumorale et la survie globale sont identiques dans les deux modalités de traitement

Le schéma de radiochimiothérapie alternée n'est pas plus efficace, mais la chimiothérapie compense l'effet délétère de la prolongation de l'irradiation. Cet essai a été controversé, en raison des faibles doses de chimiothérapie et d'irradiation administrées.

b) L'étude de Merlano. (107-110).

Cette étude concernait des patients porteurs d'un cancer ORL localement avancé inopérable, non métastatique. Elle comparait une radiothérapie standard à une radiochimiothérapie alternée.

Bras RT : 62 grays en 6 semaines et demi.

Bras RT - CT :

Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8	Sem 9	Sem 10
CT	RT	RT	CT	RT	RT	CT	RT	RT	CT

CT : Cisplatine 20 mg / m² de J1 à J5 + 5 FU 200 mg / m² de J1 à J5

RT : 3 séries de 20 grays en split.

Les résultats étaient les suivants : amélioration du taux de réponse complète (43 % Vs 22 % , p = 0,037), de la médiane de survie (16,5 mois Vs 11,7 mois, p < 0,05) et de la survie à 3 ans (41 % Vs 23 % , p < 0,05). La toxicité locale était équivalente dans les deux bras, mais la toxicité hématologique et digestive était plus importante dans le bras radiochimiothérapie.

Une mise à jour récente (JNCI 96) a confirmé ces résultats.

Cet essai a été critiqué, en raison de l'utilisation de doses d'irradiation suboptimales, dans chacun des deux bras.

2. Etudes randomisées ayant comparé une radiothérapie conventionnelle à une radiochimiothérapie concomitante.

a) *Etude de Wendt. (168).*

L'étude portait sur 298 patients porteurs de cancers ORL localement avancés inopérables.

Les patients étaient traités selon une des deux modalités suivantes :

→ RT conventionnelle

→ RT conventionnelle + 3 cures de Cisplatine + 5 FU + Leucovorine

Les résultats ont montré un avantage pour la radiochimiothérapie concomitante avec :

- Amélioration du contrôle loco - régional à 3 ans : 35% vs 17%, $p < 0,004$
- Amélioration de la survie globale à 3 ans : 49% vs 24%, $p < 0,0003$
- Incidence plus importante des mucites de grades 3 et 4 et des pidermites dans les bras radiochimiothérapie concomitante.

b) *Etude de Calais. (29)*

Etude randomisée portant sur 226 patients avec un cancer localement avancé de l'oropharynx de stade III (34%) ou IV (66%) inopérables.

Les patients ont reçu un des traitements suivants :

→ RT seule : 70 grays en 35 fractions et 7 semaines.

→ RT + CT : RT : 70 grays en 35 fractions et 7 semaines.

CT : Carboplatine 60 mg / m² + 5 FU 600 mg / m² , de J1 à J4, 3 cures au total, débutant à J1, J22, et J43.

Les deux groupes de patients étaient similaires. La compliance à la radiothérapie a été la même dans les deux bras. Le suivi médian est de 20 mois.

Les résultats sont rapportés dans les tableau suivant :

	RT	RT - CT	
Nb de patients	113	113	
Mucite grades 3 et 4	36%	67%	
Contrôle loco - régional	42%	66%	
Survie sans récidence	19%	42%	$p = 0,003$

Survie globale à 3 ans	31%	51%	p = 0,002
Nb de décès	53	32	

Dans cette étude, la compliance à la radiothérapie a été la même dans les deux bras. Pour la chimiothérapie, la dose - intensité a été de 78% et 76% respectivement pour le carboplatine et le 5 FU.

La toxicité cutanée a été équivalente dans les deux bras.

Cette étude montre une amélioration de la survie globale, ce qui permet de proposer la radiochimiothérapie concomitante comme un standard dans le traitement des cancers inopérables de l'oropharynx.

c) Résultats des méta - analyses.

Les méta - analyses ont montré un effet quasi nul sur la survie des associations alternées de radiochimiothérapie. Par contre, la survie est améliorée dans les cadre des associations concomitantes.

Munro (113) a montré que l'administration concomitante d'une monochimiothérapie à la radiothérapie standard améliore la survie de 12,1% par rapport à la radiothérapie seule.

El Sayed et al (46) ont montré que l'association radiochimiothérapie concomitante réduit la mortalité de 22% par rapport à la radiothérapie seule, mais augmente également les effets secondaires.

Enfin, les résultats de la méta - analyse de Bourhis (23, 125), montrent, d'après une analyse de 26 essais de radiochimiothérapie concomitante portant sur 3727 patients, un bénéfice absolu de 8%, $p < 0,0001$.

La critique que l'on peut porter sur ces essais randomisés est que le bras RT seule utilise rarement un schéma optimal de radiothérapie, avec par exemple des modifications de fractionnement. Quelques études commencent à paraître sur ce sujet.

3. Etudes randomisées comparant une radiothérapie avec modification de fractionnement à une radiochimiothérapie concomitante.

a) *Etude du Brizel : (25)*

122 patients (116 évaluable) ayant un cancer ORL avancé (opérable ou non) ont été randomisés pour recevoir l'un des traitements suivants :

→ RT hyperfractionnée : 74 Gy, 2 X 1,25 Gy / jour, 42 jours de traitement.

→ RT / CT : RT : 70 Gy en 48 jours (1 semaine de pause à 40 Gy).

CT : 5 FU 600 mg / m² / jour en continu de J1 à J5 + Cisplatine 12 mg / m² / jour en bolus de J1 à J5. 2 cures, débutant à J1 et à J36. Le traitement se termine ensuite par deux cures de CT seule.

Les résultats sont en faveur du bras RT - CT, avec une différence significative pour le contrôle loco - régional, et une « tendance » à l'amélioration de la survie globale et sans récurrence. Cf tableau :

	RT	RT - CT	
Nb évaluable	60	56	
Opérabilité : oui	45%	48%	
non	55%	52%	
Stade : T4	38%	45%	
N2/3	62%	45%	
Dose RT reçue (Gy)	74 +/- 2,73	70,5 +/- 1,6	p < 0,01
Réponse complète	73%	88%	
Contrôle local	44%	70%	p = 0,01
Survie sans récurrence	41%	61%	p = 0,08
Survie globale	34%	55%	p = 0,07

b) Etude de Vokes. (159)

Etude de phase II de radiothérapie hyperfractionnée associée à une chimiothérapie concomitante, chez 76 patients présentant un cancer ORL de stade III ou IV non métastatique.

La chimiothérapie associait : Cisplatine 100 mg / m² à J1, 5 FU 800 mg / m² / jour en continu de J1 à J5, Hydroxyurée per os, 1g / 12 heures de J0 à J5, soit 11 doses.

La radiothérapie délivrait 1,5 Gy X 2 / jour, de J1 à J5.

Le traitement comportait 5 jours de radiochimiothérapie concomitante, puis 9 jours de repos durant lesquels était administré du G-CSF. Ce cycle était répété 5 fois, jusqu'à 10 semaines de traitement. La dose totale de RT était de 75 Gray .

Les résultats étaient les suivants :

- Taux de réponse complète : 80%
- Survie sans progression à 3 ans : 69%
- Contrôle loco - régionale : 95%
- Contrôle à distance : 80%
- Survie globale à 3 ans : 55%
- Mucite de grade 3 : 44%
- Mucite de grade 4 : 11%
- Neutropénie de grade 4 : 39%
- Thrombopénie de grade 4 : 50%

Cette étude démontre que ce schéma thérapeutique est réalisable, mais au prix d'une toxicité importante. Elle engage à poursuivre les études avec une phase III.

VI. CONCLUSION

Les essais actuels vont dans les sens d'une association concomitante de radiothérapie hyperfractionnée et / ou modérément accélérée avec la chimiothérapie. Il est nécessaire d'améliorer la tolérance de ces schémas thérapeutiques pour ne pas en perdre le bénéfice clinique. Des essais montrent l'intérêt du G-CSF pour diminuer les mucites (116), mais aussi de l'amifostine. (59 ; 140)

Actuellement, un essai randomisé de phase III conduit par le GORTEC (Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) va étudier l'apport de la combinaison d'une radiothérapie « optimisée » avec une chimiothérapie concomitante par rapport d'une part à la radiothérapie classique associée à une chimiothérapie concomitante et d'autre part à la radiothérapie très accélérée seule. Cette question n'a jamais été posée pour ces cancers.

QUATRIEME PARTIE

PRESENTATION DE L'ETUDE ET RESULTATS

I. MATERIELS ET METHODES.

II. RESULTATS.

I. MATERIELS ET METHODES.

A. Matériels.

1. Sélection des patients.

Nous avons sélectionné tous les patients traités au Centre Alexis Vautrin pour un carcinome épidermoïde de la sphère ORL (cavum, cavités nasales et paranasales exclues) jugé inopérable entre 1994 et 1999. L'ensemble des données a été recueilli dans les dossiers des patients, puis a été entré dans le logiciel PIGAS (Programme Interactif de Gestion et d'Analyse Statistique) afin d'effectuer les analyses statistiques.

Les dossiers de 67 patients ont pu être étudiés rétrospectivement et séparés en deux groupes selon le traitement administré : radiothérapie accélérée normofractionnée ou une radiochimiothérapie concomitante.

2. Description des deux populations.

Les 67 patients sélectionnés ont été répartis dans deux groupes selon le traitement effectué. Le groupe 1 comporte 37 patients ayant reçu une radiothérapie accélérée normofractionnée, et le groupe 2, 30 patients ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante.

a) *Sex ratio.*

On ne retrouve que des hommes dans le groupe 1, et 3 femmes pour 27 hommes dans le groupe 2. Cette différence n'est pas significative. La très faible proportion de femmes correspond aux données épidémiologiques actuelles.

b) *La moyenne d'âge .*

Elle est de 59,4 ans, avec un écart type de 10,2 ans et une médiane de 52 ans, pour des âges allant de 37 à 74 ans dans le groupe 1.

Elle est de 55 ans, avec un écart type de 9,2 ans, et une médiane de 52,5 ans, avec des extrêmes allant de 38 à 75 ans dans le groupe de 30 patients.

L'âge moyen des deux groupes est comparable.

c) *Le motif d'inopérabilité .*

Il est reproduit dans le tableau ci-dessous :

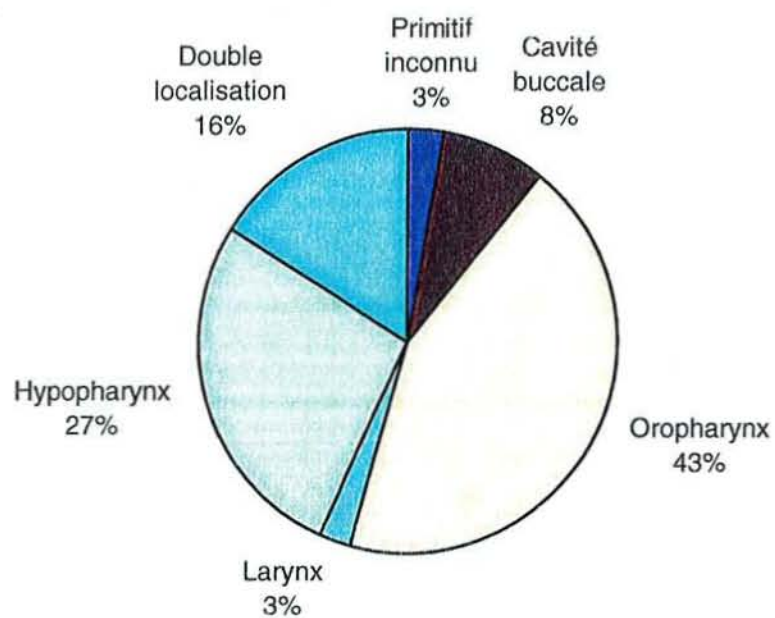
	Groupe 1 : n = 37	Groupe 2 : n = 30
Extension locorégionale	36, soit 97%	25, soit 83%
Refus du patient	1, soit 3%	3, soit 10%
Contre-indication médicale	0	2, soit 7%

La seule différence significative retrouvée est l'extension loco - régionale ($p = 0,03$), mais cela ne s'accompagne pas de différence dans la répartition des tumeurs par stade comme nous pouvons le voir plus loin.

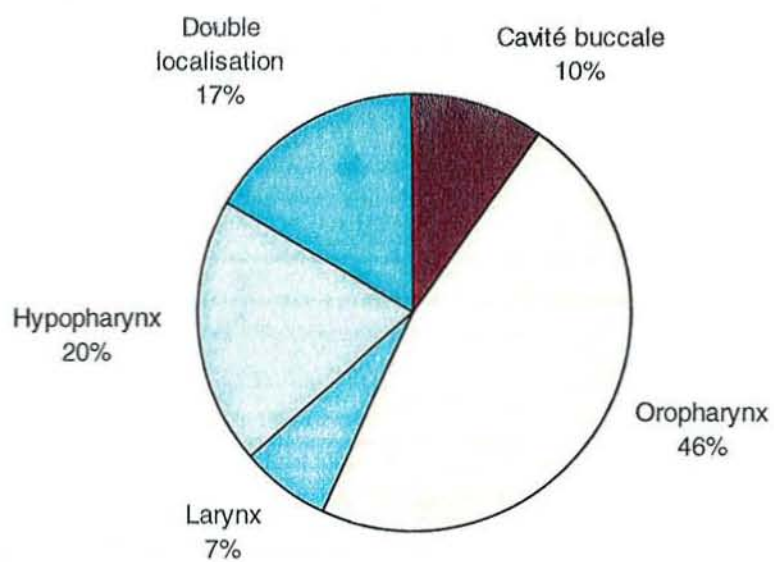
d) *La répartition des localisations tumorales .*

La répartition dans les deux groupes est illustrée ci-dessous.

Groupe 1 :



Groupe 2 :



Il n'y avait pas d'adénopathies sans primitif connu dans ce groupe.

Parmi les patients du groupe 1 présentant une double localisation, 4 associaient une atteinte de l'oropharynx et de l'hypopharynx, 1 avait une atteinte du larynx et de l'hypopharynx et 1 dernier avait une maladie envahissant l'oropharynx, l'hypopharynx et le larynx.

Parmi les 5 patients du groupe 2 présentant une double localisation, 4 associaient une atteinte de l'oropharynx et de l'hypopharynx, et 1 présentait une atteinte de la cavité buccale et de l'oropharynx.

e) *Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic.*

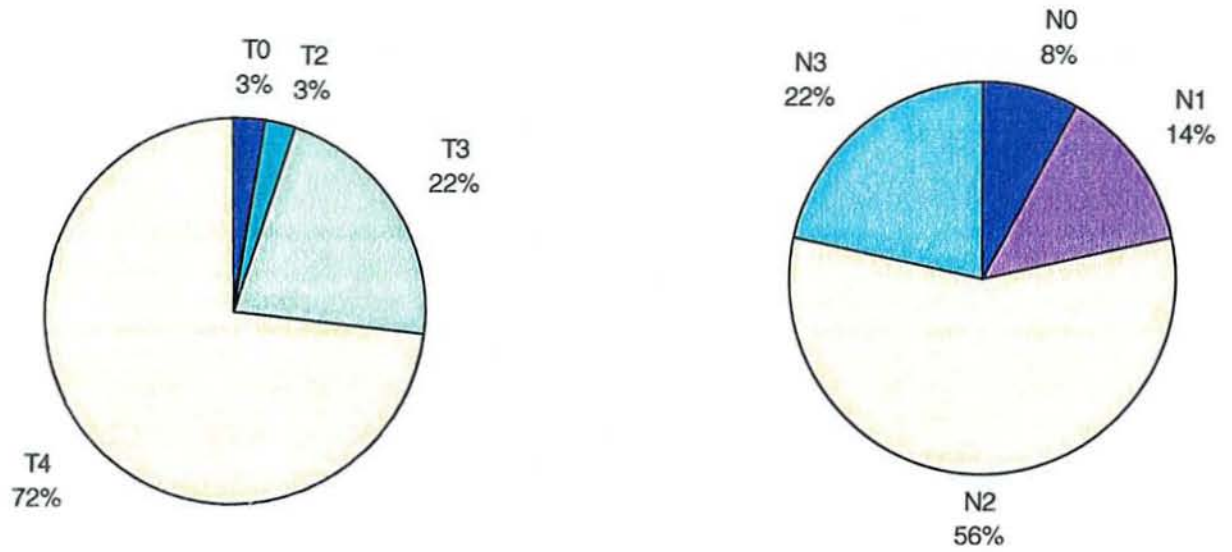
Il n'était répertorié que dans 25 dossiers de chacun des deux groupes. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Délai moyen.	Groupe 1	Groupe 2
< ou = à 1 mois	9, soit 24%	2, soit 7%
> à 1 mois et < ou = à 6 mois	16, soit 43%	15, soit 50%
> à 6 mois	0	8, soit 27%
inconnu	12, soit 33%	5, soit 16%

f) *La répartition en stade.*

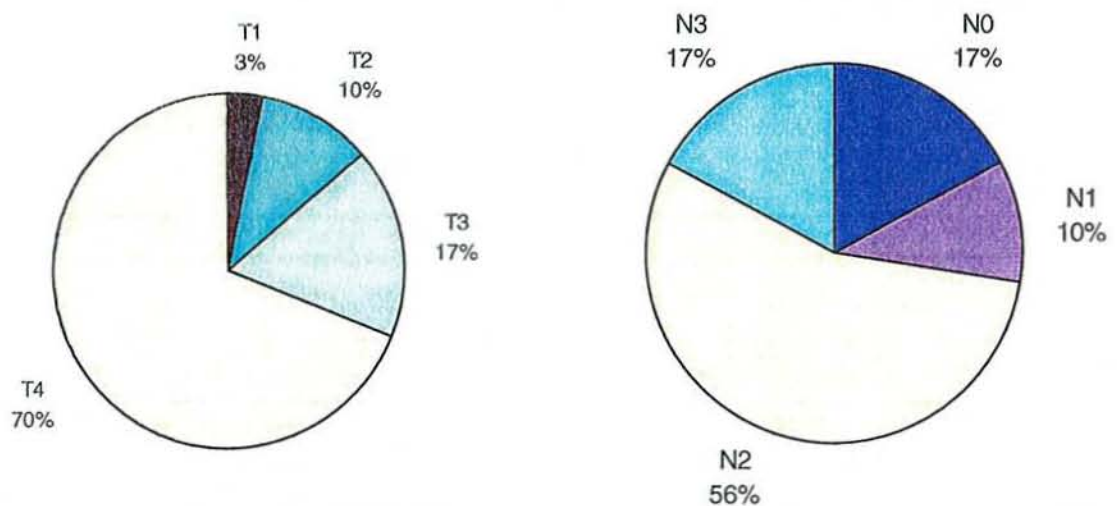
La répartition selon le stade tumoral et ganglionnaire est la suivante :

Groupe 1 :



Il n'y a aucun T1. 9 patients étaient classés N2c, soit 24%.

Groupe 2 :



Il n'y a pas de primitif inconnu. 9 patients étaient classés N2c, soit 30%.

La comparaison de la répartition T et N dans les deux groupes ne montre aucune différence significative. Concernant les sous - classifications N2a, b et c, Il y a 9 patients classés N2c dans chaque groupe.

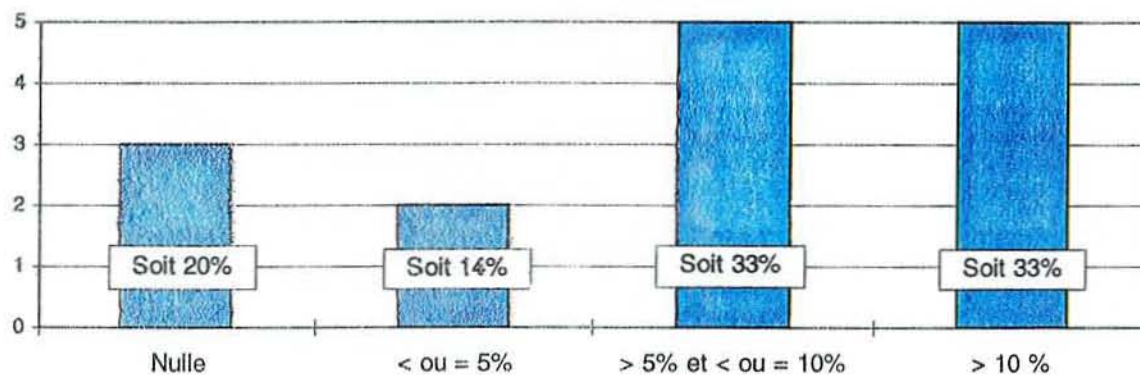
Il en est de même pour la répartition en stades.

Stades	Groupe 1 : n = 37	Groupe 2 : n = 30
Stade III	5%	13%
Stade IV A	73%	70%
Stade IV B	22%	17%

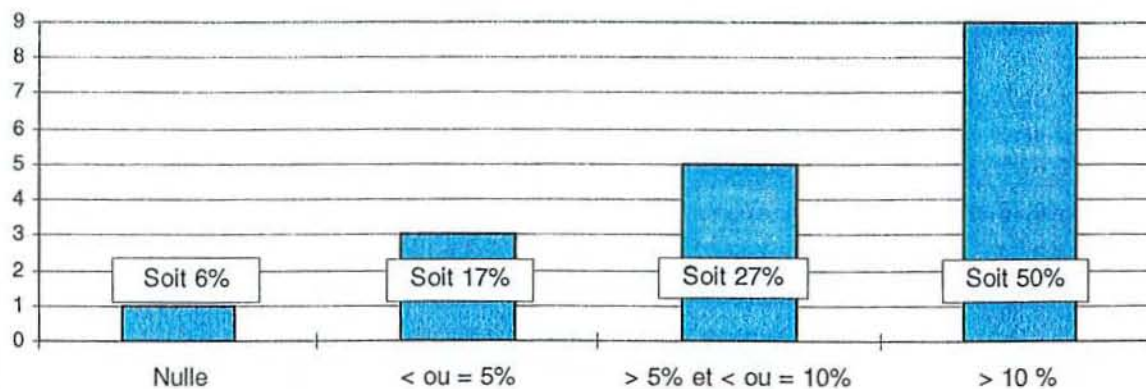
A noter que tous les patients présentent une tumeur évoluée, de stade III minimum.

g) La perte de poids au diagnostic.

Groupe 1 :



Groupe 2 :



B. Méthodes.

1. Le bilan avant traitement.

Tous les patients ont bénéficié avant la prise en charge thérapeutique d'un bilan complet comportant :

- une endoscopie de la sphère ORL
 - une oesophagoscopie
 - une bronchoscopie
 - une radiographie pulmonaire
 - une échographie hépatique
 - un scanner ORL
 - une remise en état dentaire par un chirurgien dentiste : extraction des mauvaises dents, soins des autres, prophylaxie fluorée, restauration de l'appareil masticateur
 - une évaluation nutritionnelle
-
- un scanner thoraco - hépatique pour certains d'entre eux

L'ensemble des patients présentait à la prise en charge une maladie localement évoluée, jugée inopérable, et sans évolution métastatique.

2. Les conditions de la radiothérapie.

a) Les appareils de traitement.

Les deux populations ont reçu une irradiation qui a été délivrée par une bombe au Cobalt d'énergie de 1,25 MeV ou par des rayons X de 6 MV, puis par des électrons dont l'énergie a été calculée selon la profondeur des adénopathies à traiter.

Tous les patients ont été traités au centre Alexis Vautrin par une même équipe.

b) La préparation au traitement.

La première étape comporte la confection d'un masque thermoformé qui assurera la contention du patient durant le traitement.

Le centrage s'effectue avec un appareil de simulation doté d'une scopie qui reproduit les conditions exactes qui se trouvent sur les appareils de traitement. La simulation est faite en DSA (distance source - axe) pour les champs latéraux (100 cm pour les photons et 80 cm pour les rayons gammas du Cobalt) ou DSP (distance source - peau) pour les électrons ou les champs antérieurs traitant les aires ganglionnaires cervicales basses.

c) Le traitement.

Les traitements sont réalisés en décubitus dorsal. Ils associent 3 champs : 2 latéraux pour la tumeur et les aires ganglionnaires supérieures et 1 antérieur pour les aires ganglionnaires cervicales inférieures.

Durant le traitement, les patients sont surveillés par un médecin radiothérapeute de manière hebdomadaire, afin d'évaluer la tolérance au traitement et de pallier aux effets secondaires.

3. Les modalités thérapeutiques dans notre étude.

a) 1^{ère} population : radiothérapie accélérée normofractionnée.

Tous les patients étaient inclus dans des protocoles d'étude prospectifs tels que le RANF ou le VAD N3 (cf. annexe 4), dont les résultats sont encore en attente.

- Dose totale :

La dose totale reçue a été de 62 à 66,5 grays sur la tumeur et les aires ganglionnaires atteintes, et de 50 grays sur les ganglions sains. La répartition des doses reçues selon les patients est rapportée dans les tableau suivant :

	Nombre	Pourcentage
62 grays	10	27%
62,7 grays	12	32%
63 grays	13	35%
66,5 grays	2	6%

- Fractionnement :

Les patients recevaient deux séances de radiothérapie par jour, espacées d'au moins 8 heures, et ce 5 jours sur 7.

La dose par séance était de 1,8 à 2 grays.

- Etalement :

L'ensemble des patients a été traité sur 3 semaines et demi.

- Conditions du traitement :

Une hospitalisation a été nécessaire dès le début du traitement chez 26 patients, soit 70% de la population, pour éloignement (51%), pour raison médicale (11%) ou pour les deux (8%).

Sur les 11 patients ayant pu débuter leur traitement en externe, car demeurant à proximité du centre de traitement, 9 ont dû être hospitalisés secondairement en raison de la toxicité aiguë, en général au cours de la deuxième semaine de traitement.

Seuls 2 patients ont pu réaliser l'ensemble du traitement en externe sans aucune hospitalisation.

b) 2^{ème} population : radiochimiothérapie concomitante.

(1) L'irradiation.

L'irradiation délivrée a été conventionnelle.

- Dose totale :

La répartition selon les patients est retrouvée dans les tableau suivant :

	Nombre	Pourcentage
70 grays sur T et N+, 50 grays sur N0	25	84%
50 grays sur T et N	3	10%
Autres	2	6%

Deux patients ont eu un schéma d'irradiation particulier :

Le premier a débuté son traitement par une radiothérapie seule comportant deux séries de 20 grays en split en raison de son mauvais état général, puis devant l'amélioration a ensuite bénéficié d'un radiochimiothérapie concomitante pour les 30 grays suivants.

Le second patient a débuté une radiochimiothérapie concomitante, puis a présenté après 20 Gray une ischémie aiguë d'un membre inférieur ayant nécessité la prise en charge urgente en chirurgie cardio - vasculaire. La suite du traitement a été reprise sur un mode accéléré normofractionné sans chimiothérapie.

Les 3 patients n'ayant reçu que 50 grays ont ensuite bénéficié d'une curiethérapie délivrant 25 grays et d'une chirurgie d'évidement ganglionnaire pour deux d'entre eux, et d'une chirurgie seule pour le troisième.

- Fractionnement :

Les patients ont reçu un fractionnement classique de 2 grays par jour en une séance.

- Étalement :

L'étalement était classique, avec un traitement par jour, 5 jours par semaine. Les patients ont donc été traités en 5 à 7 semaines, selon que la dose totale était de 50 à 70 grays.

(2) La chimiothérapie.

La chimiothérapie associée comportait un sel de platine dans 28 cas sur 30, seul ou associé à du 5 fluoro - uracile. Deux patients ont reçu du docétaxel, dans le cadre d'un essai prospectif randomisé (GORTEC 98-02).

Le principe initial était d'administrer une association de cisplatine et de 5 fluoro - uracile. Le bilan cardio vasculaire précédant le traitement a fait contre - indiquer le 5 fluoro - uracile chez 10 patients, en raison d'une artérite ou d'une coronaropathie sous-jacente. Ces patients ont donc bénéficié d'une monothérapie à base de sels de platine. Enfin, le cisplatine a été contre - indiqué pour raison cardiaque (risque de mauvaise tolérance de l'hyperhydratation) ou rénale chez 3 patients, qui ont donc reçu du carboplatine.

Le caractère rétrospectif de cette étude explique également l'hétérogénéité des modalités de chimiothérapie.

La réalisation de la chimiothérapie a nécessité la pose d'une voie veineuse centrale pour 8 patients, soit 27%.

L'ensemble des cures de chimiothérapie a été réalisé en hospitalisation.

Le nombre de cure initialement prévu n'a pu être administré chez 12 patients, soit 40% de la population, et 5 patients, soit 17%, ont nécessité une adaptation de dose. Au total, 13 patients ont reçu le traitement initialement prévu.

Les modalités de chimiothérapie sont regroupées dans le tableau suivant.

Protocole de chimiothérapie	Nombre	Pourcentage
Cisplatine , 100 mg/m ² , J1=J22, 3 cycles	9	30%
Carboplatine , 350 mg/m ² , J1=J22, 3 cycles	1	3%
Cisplatine , 75 à 100 mg/m ² J1 ou J2, 5 FU , 750 à 1000 mg/m ² de J1 à J5, J1=J22, 3 cycles	8	26%
Carboplatine , 350 mg/m ² J1 ou J2, 5 FU , 1000 mg/m ² de J1 à J5, J1=J22, 3 cycles	2	7%
Cisplatine , 75 à 100 mg/m ² J1, 5 FU , 750 à 1000 mg/m ² de J1 à J5, aux cures 1 et 3, alterné avec Cisplatine , 75 à 100 mg/m ² à la cure 2, J1=J22, 3 cycles	8	26%
Docétaxel , 20 mg/m ² , J1=J8, 7 injections	2	7%

II. RESULTATS

A. La toxicité aiguë.

Elle a été évaluée dans chaque groupe sur la nécessité d'une sonde d'alimentation, d'une trachéotomie, d'un recours aux morphiniques, le nombre de jours de prolongation d'hospitalisation, l'importance de la perte pondérale, les toxicités aiguës du RTOG portant sur les muqueuses, le pharynx, la salive, la peau et le larynx, les décès toxiques, la nécessité d'interrompre le traitement.

Il s'y ajoute une toxicité spécifique liée à la chimiothérapie pour les patients ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante.

1. Toxicité aiguë du RTOG (cf. annexe 2).

La toxicité aiguë n'a pu être relevée pour tous les patients, en raison de l'absence de données exhaustives dans les dossiers médicaux les plus anciens, et de décès toxiques en cours de traitement. Ces données concernent néanmoins la grande majorité des patients.

a) Groupe 1 :

Organe	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Nb évaluables
Muqueuse	0 -> 0%	0 -> 0%	3 -> 9%	29-> 83%	3 -> 8%	35
Pharynx	1 -> 3%	3 -> 10%	1 -> 3%	25-> 78%	2 -> 6%	32
Peau	0 -> 0%	11-> 32%	12-> 36%	11-> 32%	0 -> 0%	34
Salive	2 -> 6%	5 -> 16%	14->44%	11->34%	0 -> 0%	32
Larynx	4 -> 13%	2 -> 7%	17-> 57%	3 -> 10%	4 -> 13%	30

A noter que la toxicité muqueuse et pharyngée a été importante, de grade 3 et 4 pour plus de 9 patients sur 10, ce qui a justifié la pose de sonde d'alimentation pour 35 des 37 patients.

b) Groupe 2 :

Organe	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Nb évaluables
Muqueuse	0 -> 0%	5 -> 19%	9 -> 33%	11 -> 41%	2 -> 7%	27
Pharynx	0 -> 0%	5 -> 28%	6 -> 33%	7 -> 39%	0 -> 0%	18
Peau	0 -> 0%	5 -> 20%	11 -> 44%	7 -> 28%	2 -> 8%	25
Salive	0 -> 0%	8 -> 40%	12 -> 60%	0 -> 0%	0 -> 0%	20
Larynx	5 -> 31%	5 -> 31%	3 -> 19%	2 -> 13%	1 -> 6%	16

Les toxicités se répartissent un peu plus équitablement entre les grades 1, 2 et 3.

La comparaison entre les toxicités aiguës de grades 3 et 4 dans chacun des deux groupes montre une différence significative avec un accroissement des toxicités muqueuses, pharyngées et salivaires dans le groupe ayant reçu une radiothérapie accélérée normofractionnée. Ces résultats sont à interpréter avec précautions, étant donné la différence du nombre de patients évaluables entre les deux groupes.

Toxicité RTOG	Groupe 1	Groupe 2	p
Muqueuse G 3 et 4	91%	48%	0,01
Pharynx G 3 et 4	84%	39%	0,01
Peau G 3 et 4	32%	36%	NS
Salive G 3 et 4	34%	0%	0,01
Larynx G 3 et 4	23%	19%	NS

c) *Illustration des toxicités observées.*

Mucite à fausses membranes non confluentes (grade 2).



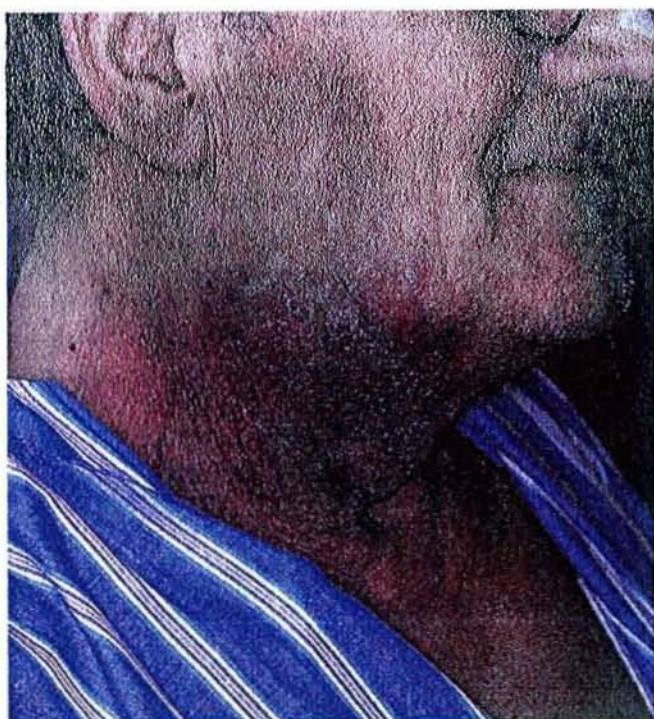
Mucite à fausses membranes confluentes (grade 3).



Mucite hémorragique (grade 4).



Epidérmite sèche.



Epidermite suintante.



Epidermite croûteuse.



2. Pneumopathies de déglutition .

On en retrouve 8, soit 22% des cas dans le groupe 1, et 6, soit 20% des cas dans le groupe 2.

Ces pneumopathies sont contemporaines des pics de toxicité aiguë, avec apparition d'une stase salivaire, d'une dysphagie et risque de fausses routes alimentaires. Leur évolution a été favorable sous antibiothérapie et n'a pas nuit à la réalisation du traitement.

3. Nécessité d'une antibiothérapie .

Seuls 8 patients, soit 22% des cas du groupe 1, ont nécessité une antibiothérapie. Cela correspond aux patients ayant présenté une pneumopathie de déglutition.

Dans le groupe 2, 8 patients, soit 26%, ont justifié une antibiothérapie. On retrouve les 6 patients ayant présenté une pneumopathie de déglutition, 1 patient ayant présenté une neutropénie de grade 3 fébrile, au décours de sa chimiothérapie, sans foyer infectieux retrouvé, et 1 patient ayant présenté un sepsis à bacille pyocyanique, à probable point de départ trachéal.

4. Sonde d'alimentation .

La sonde nasogastrique ou la sonde de gastrostomie a été nécessaire pour 36 des 37 patients du groupe 1, soit dans 97% des cas. Certains patients en bénéficiaient déjà avant le début du traitement, en raison de l'importance du volume tumoral, rendant l'alimentation difficile voire impossible. Le plus souvent, la sonde était posée vers la fin de la deuxième semaine de traitement.

La durée médiane d'utilisation de la sonde a été de 90 jours, avec un écart type de 125 jours, et avec des extrêmes allant de 7 à 570 jours.

Dans le groupe 2, seuls 18 patients, soit 60%, ont nécessité une alimentation par sonde.

La durée médiane d'utilisation de la sonde, calculée sur 13 durées connues, a été de 210 jours, avec un écart type de 98 jours, et des extrêmes allant de 75 à 367 jours.

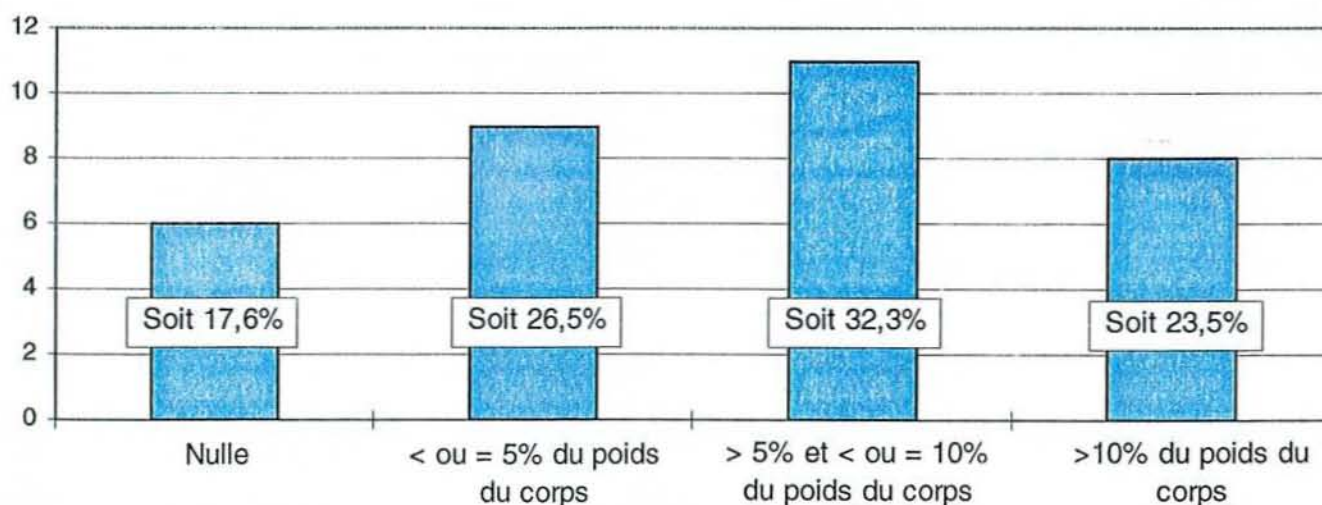
5 patients étaient toujours porteurs de leur sonde d'alimentation lors de la dernière mise à jour des données.

La comparaison entre les deux groupes montre une nécessité d'alimentation par sonde significativement moins importante dans le groupe ayant reçu une radiochimiothérapie concomitante ($p = 0,01$), mais la durée d'utilisation de celle-ci est significativement allongée ($p = 0,03$). Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que les patients du groupe 1 étaient inclus dans des essais prospectifs, avec nécessité de pose de sonde dès l'apparition d'une perte de poids ou d'une mucite symptomatique. De plus, ces patients étaient pour la plupart hospitalisés durant leur traitement, ce qui a permis une surveillance attentive des symptômes, et avec la précocité de la pose de sonde, une perte de poids limitée et ou une reprise pondérale plus rapide.

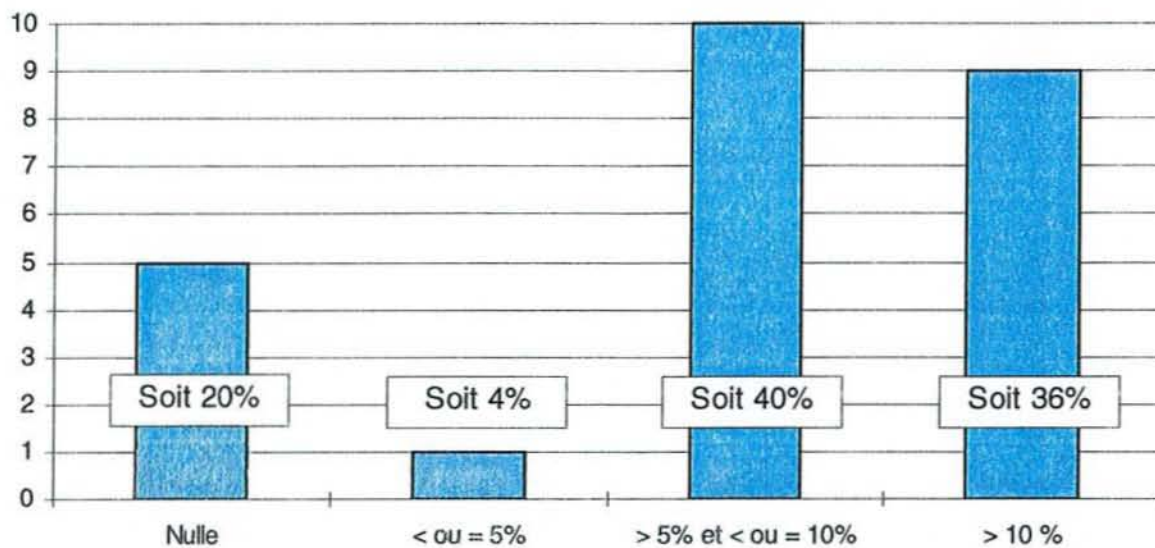
5. Perte de poids en cours de traitement.

Elle a pu être chiffrée pour 34 patients du groupe 1, et 25 du groupe 2.

Groupe 1 :



Groupe 2 :



On peut noter que dans le groupe 2, les pertes de poids sont plus importantes, ce que l'on peut rapporter au bénéfice de la pose précoce d'une sonde d'alimentation dans le groupe 1.

6. Trachéotomie .

Dans le groupe 1, 8 patients, soit 22%, ont nécessité une trachéotomie, qui a été réalisée de façon préventive avant le début du traitement pour 6 d'entre eux. Seuls 2 ont nécessité une trachéotomie en urgence en raison d'une dyspnée aiguë en cours de traitement.

La durée de trachéotomie médiane a été de 245 jours, avec un écart type de 86,2 jours, et des extrêmes allant de 7 à 570 jours.

Dans le groupe 2, 4 patients ont nécessité une trachéotomie, soit 13%.

La pose a été de manière préventive pour 3 d'entre eux, et en urgence pour dyspnée aiguë en cours de traitement pour le dernier.

La durée médiane de trachéotomie a été de 255 jours, avec un écart type de 115,8 jours, et des extrêmes allant de 120 à 360 jours.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

7. Recours aux morphiniques .

Dans le groupe 1, il a été nécessaire pour 20 patients sur 36 évaluable, soit 55%. Dans le groupe 2, il a été nécessaire pour 11 patients sur 28 évaluable, soit 39% des cas. Cette différence n'est pas significative.

Aucun patient ne prenait de morphine en début de traitement, malgré certaines évolutions locales importantes et douloureuses. Les douleurs sont surtout liées à la mucite et à l'épidermite. Les morphiniques sont d'abord introduits sous forme de solution buvable toutes les 4 heures, afin d'établir l'équilibre antalgique. Le relais est ensuite pris par du sulfate de morphine à libération prolongée, permettant deux prises par jour. On y associe souvent des antalgiques simples, comme le paracétamol, pour potentialiser l'effet antalgique. Les mesures locales indispensables peuvent avoir un effet antalgique : bains de bouche, application de produit anesthésique, utilisation exclusive de la sonde d'alimentation...

8. Décès toxique .

On déplore un décès toxique par insuffisance respiratoire aiguë après 18 jours de traitement dans le groupe 1. Il s'agissait d'un patient aux antécédents d'insuffisance respiratoire chronique, de cirrhose éthylique et d'obésité, et porteur d'une tumeur de l'oropharynx classé T4 N2c.

Dans le groupe 2, un décès inexpliqué au 2^{ème} jour de traitement, est à compter parmi les décès toxiques, malgré l'absence de cause retrouvée à la nécropsie.

9. Interruption de traitement :

Il y a eu une interruption définitive de traitement en raison d'un décès toxique dans le groupe 1. Il n'y a pas eu d'interruption temporaire, malgré l'intensité des réactions aiguës. L'ensemble des patients a donc pu recevoir son traitement dans le temps prévu.

Dans le groupe 2, il y a eu également une interruption définitive du traitement en raison d'un décès toxique. 4 patients ont dû interrompre leur traitement de manière temporaire, en raison :

- d'une hémorragie et d'une dyspnée aiguë, ayant entraîné un transfert en réanimation, pour un patient. Il a été nécessaire d'effectuer une trachéotomie en urgence et une ligature carotidienne.
- d'une toxicité cutanéomuqueuse aiguë de grade 4 pour 1 patient., avec arrêt de la radiothérapie durant 13 jours.
- d'un syndrome infectieux associé à une diarrhée et à une cytolyse hépatique pour un patient. La radiothérapie a été interrompue 2 jours, puis reprise seule, sans chimiothérapie associée. Les prélèvements bactériologiques ont ensuite isolé un bacille pyocyanique sur les hémocultures.
- d'une complication infectieuse pour un patient, avec neutropénie fébrile, sans point d'appel infectieux retrouvé.

10. Hospitalisation .

Dans le groupe 1, 26 patients ont nécessité une hospitalisation initiale, en raison de l'éloignement géographique ou pour raison médicale.

Une hospitalisation secondaire ou une prolongation d'hospitalisation a été nécessaire pour 14 patients, en raison de la toxicité aiguë. La durée médiane de prolongation d'hospitalisation a été de 17,5 jours, avec un écart type de 16,6 jours, et des extrêmes allant de 3 à 62 jours.

Dans le groupe 2, L'ensemble des patients a été hospitalisé durant les cures de chimiothérapie, puis quittait le service et poursuivait la radiothérapie en ambulatoire.

14 patients, soit 47%, ont nécessité une prolongation d'hospitalisation d'une durée médiane de 16,5 jours, avec un écart type de 19,5 jours et des extrêmes allant de 2 à 72 jours.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients.

11. Toxicité hématologique.

Elle est gradée selon l'OMS (cf. annexe 2) et ne concerne que les patients du groupe 2. 29 patients sont évaluable.

Les résultats sont reportés dans le tableau suivant :

Lignées	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Globules Blancs	17-> 59%	1 -> 3%	7 -> 24%	4 -> 14%	0 -> 0%
Polynucléaires neutrophiles	17-> 59%	3 -> 10%	4 -> 14%	4 -> 14%	1 -> 3%
Hémoglobine	19-> 66%	5 -> 17%	3 -> 10%	1 -> 4%	1 -> 3%
Plaquettes	24-> 83%	1 -> 3%	4 -> 14%	0 -> 0%	0 -> 0%

Peu de patients ont présenté une neutropénie profonde, inférieure à 1 000 PNN par mm³. Seule une neutropénie s'est accompagnée de syndrome fébril.

Il n'a pas été nécessaire de recourir aux facteurs de croissance hématopoïétiques.

Aucune thrombopénie de grade 3 ou 4 n'a été déplorée.

4 patients, soit 14% sur les 29 évaluable, ont nécessité des transfusions sanguines, uniquement en globules rouges.

Ces constatations soulignent la bonne tolérance hématologique habituelle des protocoles de chimiothérapie utilisés.

12. Toxicité digestive .

Elle est évaluée selon les grades de l'OMS, sur 29 patients . Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous :

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nausées	22-> 76%	4 -> 14%	2 -> 7%	1 -> 3%	0 -> 0%
Vomissements	23-> 79%	3 -> 10%	2 -> 7%	1 -> 4%	0 -> 0%
Diarrhées	25-> 86%	2 -> 7%	1 -> 4%	1 -> 3%	0 -> 0%

Aucune toxicité de grade 4 n'est à déplorer. La très bonne tolérance digestive malgré l'utilisation de drogues hautement émétisantes peut s'expliquer par la prévention efficace des nausées et vomissements par l'usage des sétrons associés aux corticoïdes. De plus, les patients présentant une exogénose alcoolique sont connus pour être moins sujets aux vomissements chimio - induits.

13. Toxicité cardio - vasculaire .

Elle a été majeure chez un patient du groupe 2, qui a développé une ischémie aiguë d'un membre inférieur, ayant nécessité une prise en charge en milieu spécialisé, et surtout ayant aboutit à l'arrêt de la radiochimiothérapie concomitante et à la poursuite du traitement par une radiothérapie accélérée.

Cet événement est survenu après 13 jours de traitement, et donc après une première cure de chimiothérapie associant cisplatine et 5 FU.

Ce patient avait des antécédents d'ulcère gastro - duodéal, un éthylisme important avec retentissement biologique (macrocytose et élévation des γ GT) et surtout un tabagisme évalué à 70 paquets - année. L'avis cardiologique avait autorisé l'administration de la chimiothérapie.

14. Toxicité neurologique .

Aucune n'a été répertoriée dans aucun des deux groupes.

B. La toxicité tardive.

Elle est traduite par plusieurs critères : la durée d'utilisation de la sonde d'alimentation, la toxicité tardive salivaire et la toxicité tardive sous - cutanée. Concernant la sonde d'alimentation, nous avons relevé à 3, 6, 12, 18 et 24 mois après la fin de l'irradiation le nombre de patients utilisant encore leur sonde, et l'avons reporté au nombre de patients vivants ayant atteint ce délai de surveillance. Pour les autres toxicités, elles étaient cotées selon les grades du RTOG (cf annexe) à chaque visite de surveillance.

1. Durée d'utilisation de la sonde.

Les résultats sont reportés dans les tableaux suivants :

Groupe 1 :

Délai	Patients avec sonde	Patients évaluables	Pourcentage
3 mois	15	36	42%
6 mois	9	34	26%
12 mois	5	20	25%
18 mois	0	14	0%
24 mois	0	8	0%

Groupe 2 :

Délai	Patients avec sonde	Patients évaluables	Pourcentage
3 mois	14	29	48%
6 mois	4	23	17%
12 mois	1	15	7%
18 mois	0	8	0%
24 mois	0	4	0%

La sonde semble être nécessaire un peu plus longtemps dans le groupe ayant reçu une radiothérapie accélérée normofractionnée, mais à plus long terme, il n'y a plus de différence. La comparaison est difficile, en raison du faible effectif à partir de 12 mois de suivi.

2. Toxicité salivaire tardive.

Dans le groupe 1, 4 patients ont présenté une toxicité de grade 3, aucun n'a présenté de toxicité de grade 4.

Pour le groupe 2, 1 patient a présenté une toxicité de grade 3, aucun n'a présenté de toxicité de grade 4.

La toxicité salivaire tardive semble être un peu plus importante pour les patients ayant reçu une radiothérapie accélérée normofractionnée.

3. Toxicité sous - cutanée tardive.

Dans le groupe 1, 8 patients ont présenté une toxicité sous - cutanée de grade 3, aucun n'a présenté de toxicité de grade 4.

Dans le groupe 2, 4 patients ont présenté une toxicité sous - cutanée de grade 3, aucun n'a présenté de toxicité de grade 4.

Il semble également qu'il y ait eu moins de toxicité sous - cutanée tardive dans le groupe ayant reçu une radiochimiothérapie concomitante.

Illustration d'une épidermite 3 mois après la fin de la radiochimiothérapie concomitante. A noter que la patiente avait présenté à la phase aiguë une épidermite de grade 4.



C. La réponse au traitement.

1. Contrôle loco - régional.

a) Taux de réponse complète.

40 patients sur les 67 étudiés ont présenté une rémission complète tumorale et ganglionnaire.

Dans le groupe radiothérapie accélérée, il y a eu 18 réponses complètes, soit un taux de 49%.

Dans le groupe radiochimiothérapie concomitante, il y a eu 22 réponses complètes, soit un taux de 73%.

Illustration d'une réponse clinique chez un patient ayant bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante :

1^{ère} photo, avant traitement :



2^{ème} photo, 3 mois après le début du traitement :



b) Taux de récurrence loco - régionale.

Vingt - cinq patients ont présenté une récurrence loco - régionale.

Dans le groupe radiothérapie accélérée, nous avons constaté 18 récurrences loco - régionales, soit un taux de 49%, avec un délai moyen de survenue de 8,2 mois.

Dans le groupe radiochimiothérapie concomitante, il y a eu 7 récurrences loco - régionales, soit un taux de 23%, avec un délai moyen de survenue de 8,9 mois.

2. Contrôle à distance.

a) *Survenue de métastases.*

(1) Radiothérapie accélérée.

11 patients sur 37 ont développé des métastases, soit 30%.

Leur délai moyen d'apparition était de 11 mois.

Leur localisation était essentiellement pulmonaire (10 patients), mais aussi osseuse (1), cérébrale (1), et hépatique (1), avec parfois des atteintes multiviscérales.

(2) Radiochimiothérapie concomitante.

3 patients sur 30 ont développé des métastases, soit 10%.

Leur délai moyen d'apparition était de 6 mois.

Leur localisation était pulmonaire dans tous les cas, avec une atteinte associée du pancréas pour 1 patient.

A noter que dans un cas, un doute sur la présence de métastases pulmonaires au diagnostic avait été émis, avec la présence de nodules millimétriques sur le scanner thoracique initial.

b) *Survenue de 2^{ème} localisation.*

(1) Radiothérapie accélérée.

Trois patients ont présenté une seconde localisation bronchique, dans un délai de 6, 11 et 24 mois après la fin de la radiothérapie. Un de ces patients a également présenté par la suite une troisième localisation rénale.

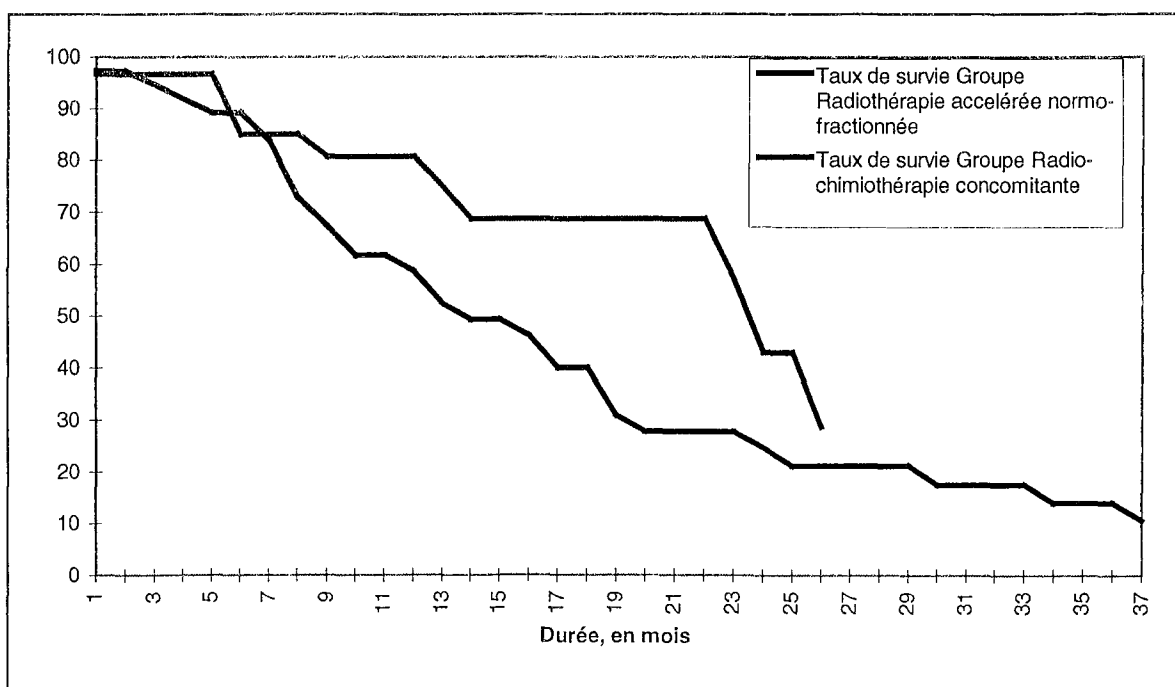
(2) Radiochimiothérapie concomitante.

Un seul patient a présenté une seconde localisation bronchique, 11 mois après la fin de la radiothérapie.

3. Conclusion.

On ne peut comparer ces résultats par un test statistique, étant donné l'hétérogénéité des traitements appliqués. Ils peuvent cependant nous donner une tendance.

D. *Les courbes de survie.*



Le suivi médian, entre la date de 1^{ère} visite et la date des dernières nouvelles a été calculé dans chacun des deux groupes.

Il est de 13 mois dans le groupe radiothérapie accélérée, avec des extrêmes allant de 1 à 49 mois.

Il est de 12,5 mois dans le groupe radiochimiothérapie concomitante, avec des extrêmes allant de 1 à 62 mois.

Les courbes de survie des deux groupes se rejoignent rapidement. Elles ne sont pas comparables, mais illustrent bien le pronostic péjoratif de chacun des deux groupes.

E. L'état aux dernières nouvelles.

1. Radiothérapie accélérée.

Sur les 37 patients, 30 sont décédés au 14/02/2000 :

- 25 décès par évolution tumorale, soit 83% des décès
- 2 décès par affection intercurrente, cancer non contrôlé, soit 7% des décès
- 3 décès par affection intercurrente, cancer contrôlé, soit 10% des décès

Parmi les 7 patients en vie :

- 3 sont en rémission complète, avec un recul respectif par rapport à la fin du traitement de 7 mois, 3 ans et 4 ans.
- 1 présente une maladie résiduelle ganglionnaire stable, à un an de la fin du traitement.
- 3 présentent une maladie évolutive, avec 1 évolution loco - régionale et métastatique, 1 évolution loco - régionale seule et 1 évolution locale et métastatique d'un second cancer bronchique.

2. Radiochimiothérapie concomitante.

Sur les 30 patients, 10 sont décédés au 14/02/2000 :

- 8 décès par évolution tumorale, soit 80% des décès
- 1 décès par affection intercurrente, cancer non contrôlé, soit 10% des décès
- 1 décès par affection intercurrente, cancer contrôlé, soit 10% des décès

Parmi les 20 patients en vie :

- 14 sont en rémission complète, soit 74%
- 2 présentent une maladie stable, soit 10%
- 3 présentent une maladie évolutive, soit 16%, avec 1 évolution locale, 1 évolution ganglionnaire et 1 évolution à distance sous forme d'un deuxième cancer bronchique.
- 1 est perdu de vue, mais en vie suite à l'enquête administrative auprès de sa mairie de naissance effectuée le 3/01/2000 .

CINQUIEME PARTIE

DISCUSSION

I. INTRODUCTION.

II . LES POPULATIONS ETUDIEES.

III. LES TRAITEMENTS

IV. LA TOXICITE AIGUE.

V. LA TOXICITE TARDIVE.

VI. RESULTATS THERAPEUTIQUES.

VII. PERSPECTIVES D'AVENIR.

I. INTRODUCTION

Il s'agit d'une étude **rétrospective**, portant sur des patients ayant été traités par une même équipe et dans une même période pour un carcinome épidermoïde de la sphère ORL jugé inopérable, en raison de l'extension loco - régionale ou d'une contre-indication médicale.

Nous avons voulu apprécier la faisabilité, dans un premier temps, puis les résultats en terme de toxicité de deux techniques innovantes.

La répartition des patients dans chacun des deux groupes est historique, puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective, donc non randomisée.

Nous avons pu comparer et discuter nos résultats, essentiellement en ce qui concerne la toxicité aiguë et tardive, le suivi médian étant comparable dans les deux groupes, 13 mois pour la radiothérapie accélérée (de 1 à 49 mois) et 12,5 mois pour la radiochimiothérapie concomitante (de 1 à 62 mois). Ces résultats ont également été comparés à ceux de la littérature.

Concernant la réponse au traitement, les deux populations sont difficilement comparables, étant donné le caractère rétrospectif de l'étude et l'hétérogénéité des traitements administrés. Nous avons cependant pu rapporter nos résultats à ceux de la littérature.

II. LES POPULATIONS ETUDIEES

A. Notre étude.

Les caractéristiques des deux populations ont été comparées par des tests statistiques adaptés au faible effectif de nos populations.

La seule différence retrouvée est le motif d'inopérabilité qui est plus souvent l'extension loco - régionale dans le groupe radiothérapie accélérée ($p = 0,03$). Mais cela ne s'accompagne pas d'une différence dans la répartition en stades. Le reste des critères est comparable dans les deux populations.

Il faut cependant noter qu'une partie des patients ayant eu une radiothérapie accélérée n'aurait probablement pas pu recevoir une radiochimiothérapie concomitante. En effet, le bilan avant radiothérapie accélérée n'était pas aussi approfondi que celui nécessaire avant une radiochimiothérapie concomitante, et ne comportait, notamment, pas de bilan cardio - vasculaire complet. Il en est de même pour l'état général des patients : plusieurs patients du groupe radiothérapie accélérée n'auraient pu recevoir une radiochimiothérapie concomitante, en raison de leur mauvais état général ou de leur amaigrissement important.

Ceci est une des premières limites de cette étude rétrospective.

Cependant, malgré cette nuance, nous pouvons nous permettre de comparer les toxicités aiguës et tardives, qui sont les conséquences directes de l'effet de traitement. Cette toxicité est présente quelle que soit le site tumoral ou l'extension de la lésion.

B. La littérature.

En comparaison avec les données épidémiologiques de la littérature, notre étude compte moins de cancers de la cavité buccale. Ceci est peut être dû au fait que ces tumeurs sont plus rapidement symptomatiques, en raison de la gêne fonctionnelle et

des douleurs qu'elles peuvent occasionner, et amènent le patient à consulter plus tôt. De plus, les tumeurs de la cavité buccale sont souvent accessibles à une curiethérapie, même pour les stades avancés.

La majorité de nos tumeurs sont donc pharyngées.

III. LES TRAITEMENTS

Les patients ont été traités durant une même période, par une radiothérapie accélérée normofractionnée entrant dans le cadre d'études prospectives, ou par radiochimiothérapie concomitante en cas de refus de participation à l'étude de radiothérapie accélérée, ou en cas de fermeture des inclusions, pour les patients traités le plus récemment.

A. *Radiothérapie accélérée normofractionnée.*

Ce traitement n'a été délivré que dans le cadre strict d'essais prospectifs tels que l'essai de Radiothérapie Accélérée Normofractionnée (RANF), dont les résultats ont été publiés sous forme d'abstract à l'ASCO 2000 (24), et ont été développés page 75, et le VAD N3 toujours ouvert aux inclusions. (Feuille explicatif de ces protocoles en annexe 4)

La radiothérapie a été délivrée sur une durée inférieure à 5 semaines, en général sur 3 semaines et demie.

L'hospitalisation a été nécessaire dans presque tous les cas. Cette technique particulière de radiothérapie impose donc une disponibilité de lits d'hospitalisation d'une part, et de postes de traitement d'autre part, puisque le patient sera traité deux fois par jour.

Cette modalité thérapeutique correspond au bras accéléré de l'essai de Jackson.
(79)

B. La radiochimiothérapie concomitante.

Ce traitement a été effectué en dehors de tout essai thérapeutique, hormis pour les deux patients ayant reçu du docétaxel, dans le cadre de l'essai prospectif du GORTEC 98-02. Le caractère rétrospectif et l'absence d'essai thérapeutique explique l'hétérogénéité des traitements administrés.

Le principe était d'administrer un sel de platine, associé à du 5 FU si le bilan cardio-vasculaire le permettait. Le Cisplatine était utilisé en première intention, si le bilan rénal et cardiaque le permettait. Dans le cas contraire, nous avons recours au Carboplatine.

Nous avons en fait sélectionné tous les patients ayant reçu, entre 1994 et 1999, une radiochimiothérapie concomitante pour une tumeur ORL localement évoluée.

La radiothérapie devait être délivrée avec un fractionnement et un étalement classique.

Le bilan précédant une radiochimiothérapie concomitante doit être plus complet qu'avant une radiothérapie exclusive. Il doit comporter entre autres un bilan cardio-vasculaire, avec parfois nécessité d'examens complémentaires tels qu'une fraction d'éjection isotopique, une tomoscintigraphie myocardique, un doppler artériel. Il est également nécessaire d'avoir une idée la plus précise possible de la fonction rénale avec un calcul, ou plutôt une mesure de la clairance à la créatinine.

Le recours à la chimiothérapie impose souvent la mise en place d'un abord veineux central, sous forme d'une voie veineuse centrale tunnellisée qu'il faudra entretenir à domicile par une Infirmière Diplômée, et qui comporte des risques infectieux, ou d'une chambre implantable, plus sûre sur le plan septique, mais dont la pose est plus délicate.

Enfin, en dernier lieu, ce mode de traitement nécessite une bonne coopération entre le médecin radiothérapeute et l'oncologue médical, et une présence des deux services à proximité. Ce point semble évident dans un Centre de Lutte Contre le Cancer, mais peut parfois poser problème dans de plus petites structures travaillant en coopération mais éloignées géographiquement.

IV. LA TOXICITE AIGUË

A. *Notre étude.*

1. Constatations.

On retrouve une moindre toxicité muqueuse, pharyngée et salivaire dans le groupe ayant reçu la radiochimiothérapie concomitante, et ceci de façon significative ($p = 0,01$).

De même, la nécessité de sonde a été significativement moins importante dans le groupe ayant reçu une radiochimiothérapie concomitante, mais la durée moyenne d'utilisation de celle-ci a été allongée. Ceci s'explique en partie par le fait que les patients du groupe radiothérapie accélérée étaient inclus dans des essais cliniques, avec nécessité de pose de sonde dès l'apparition d'une perte de poids ou d'une mucite symptomatique. Seul un patient de ce groupe n'a pas eu de sonde d'alimentation.

Ces patients étaient également souvent hospitalisés durant leur traitement, ce qui permettait une surveillance attentive. La précocité de la pose de la sonde d'alimentation a permis d'éviter une perte de poids trop importante ou a permis une récupération plus rapide.

A noter, dans le groupe radiochimiothérapie concomitante, une toxicité cutanée importante chez les deux patients ayant reçu du docétaxel, ce qui est retrouvé dans la littérature. (116)

2. Recommandation en matière de suivi nutritionnel et de sondes alimentaires.

Les constatations faites dans notre étude mettent l'accent sur l'intérêt de mettre en place une sonde d'alimentation de manière prophylactique pour tous les patients au début du traitement.

La durée moyenne de sonde étant raisonnable, on pourrait proposer la mise en place uniquement de sondes naso - gastriques, mais leur tolérance psychologique n'est pas toujours bonne. De plus, pour les patients ambulatoires, la chute de la sonde à domicile, fréquente, impose souvent un nouveau trajet vers l'hôpital pour la reposer, et une nouvelle radiographie pour contrôler le bon positionnement de l'extrémité de cette dernière.

La sonde de gastrostomie pourrait donc être proposée systématiquement, mais sa pose en perendoscopique n'est pas non plus dénuée de risque, perforatif ou infectieux. Même si elle est plus discrète et mieux tolérée psychologiquement, cette sonde nécessite tout de même des soins infirmiers à domicile, et son retrait n'est pas aussi simple que celui d'une sonde naso - gastrique.

Quelle qu'elle soit, la pose d'une sonde alimentaire implique une prise en charge nutritionnelle avec apprentissage de l'auto utilisation de la sonde, la délivrance par l'hôpital des poches de nutrition entérale avec un coût non négligeable, qui devraient bientôt être disponibles en ville, et une tolérance psychologique pas toujours facile.

La surveillance hebdomadaire du poids est nécessaire au cours de ce type de traitement. On sait qu'une perte de poids durant le traitement est un facteur pronostique défavorable. Si le patient bénéficie d'une sonde alimentaire, les apports quotidiens doivent être de 2000 à 2500 calories. Si le patient poursuit une nutrition orale, on peut lui proposer, en plus des repas, des compléments caloriques sous formes de boissons lactées enrichies.

Au vu des constatations faites dans notre étude, nous proposons, après une évaluation initiale de la situation tumorale et du statut nutritionnel, le pose d'une sonde de gastrostomie prophylactique pour tous les patients. Elle permettra au patient de poursuivre son alimentation orale si elle est encore possible, et d'y ajouter des compléments caloriques en fonction de ses besoins. L'alimentation pourra ensuite se faire progressivement de manière exclusive par la sonde lors des maxima des réactions aiguës. Il en est de même pour la reprise de l'alimentation orale qui pourra, grâce à la gastrostomie, se faire progressivement.

3. Les hospitalisations durant le traitement.

Les hospitalisations secondaires pour toxicité et leur durée sont comparables dans les deux groupes. Ces hospitalisations sont prévisibles. Il est nécessaire qu'elles se fassent dans des services où le personnel est formé à la prise en charge de ce type de patients et des complications thérapeutiques habituelles.

4. Le traitement de la douleur.

La douleur, engendrée d'une part par la pathologie tumorale et d'autre part par les traitements, doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Elle doit être évaluée chaque semaine lors de la consultation de surveillance, et rapidement prise en charge. Une douleur non calmée pourra être responsable d'une sous - alimentation avec perte de poids, d'une diminution de la fréquence des bains de bouche et des soins dentaires, et parfois de la volonté du patient d'arrêter tout traitement, surtout lorsque la douleur est iatrogène.

Le recours aux morphiniques est fréquent, souvent introduits lors d'une hospitalisation. Il est ensuite nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement antalgique, et de l'adapter si nécessaire. Il n'a pas été noté, dans notre étude, de problème de tolérance ou de surdosage avec les morphiniques.

5. Toxicité spécifique à la chimiothérapie.

On retrouve enfin une toxicité spécifique à la radiochimiothérapie concomitante :

a) Toxicité hématologique

Nécessité d'une surveillance de l'hémogramme à domicile. Même si les neutropénies sévères sont rares avec les protocoles habituels, elles peuvent tout de même survenir, et les patients ne réagissent pas toujours de manière appropriée devant une fièvre à domicile, malgré les recommandations écrites qui leurs sont fournies après la chimiothérapie. Il est donc nécessaire de prévoir un contrôle

hématologique au nadir de la chimiothérapie, et de prendre contact avec le patient en cas d'anomalies.

Les anémies nécessitant une transfusion globulaire ont été rares dans notre étude, mais il est important de les dépister, pour assurer une meilleure qualité de vie au patient, et une meilleure réponse à la radiothérapie.

b) Troubles digestifs

Ils sont peu nombreux dans notre étude et en général. En effet, on note une bonne tolérance habituelle des populations présentant une exogénose alcoolique aux chimiothérapies émétisantes. Avec la prévention des nausées et vomissements chimio - induits par l'utilisation des sétrons et des corticoïdes, il y a très peu de nausées et vomissements de grades III ou IV.

Il y a également très peu de diarrhées, avec l'administration du 5 FU sur 5 jours.

c) Toxicité neurologique

Les populations traitées sont à risque, en raison de leur exposition à l'alcool, avec risque de polynévrite éthylique. Malgré cela, il n'y a pas eu de toxicité neurologique notable dans notre étude.

De même, la toxicité auditive cumulative du cisplatine doit être prise en compte et évaluée à chaque cycle de chimiothérapie. En cas d'hypoacousie signalée, il est nécessaire d'effectuer une consultation spécialisée et un audiogramme, et parfois de modifier la chimiothérapie.

d) Toxicité rénale du cisplatine.

Il est préférable d'obtenir une mesure de la clairance à la créatinine avant de débiter la chimiothérapie, et il est nécessaire de contrôler la créatinine sérique avant chaque cycle. Il est également recommandé d'éviter l'utilisation de toute autre drogue néphrotoxique, telle que les aminosides ou les anti - inflammatoires non stéroïdiens.

e) *Toxicité cardio - vasculaire.*

Elle peut être gravissime. Un patient de notre groupe radiochimiothérapie concomitante a présenté une ischémie aiguë d'un membre inférieur ayant nécessité la prise en charge urgente dans un service spécialisé.

Le bilan avant chimiothérapie doit être le plus complet possible.

Les patients artéritiques et / ou coronariens, ce qui est souvent le cas dans la population tabagique, peuvent présenter une contre - indication au 5 FU. Ils nécessitent souvent de nombreux examens complémentaires avant l'instauration du traitement (artériographie, épreuve d'effort, tomoscintigraphie myocardique), et une surveillance attentive durant la chimiothérapie.

L'hyperhydratation nécessaire à l'administration du cisplatine peut également être contre - indiquée en cas d'insuffisance cardiaque, avec baisse de la fraction d'éjection systolique. Ce cas de figure n'est pas rare dans la population éthylique, avec parfois découverte de cardiomyopathies non obstructives.

En conclusion, l'administration d'une chimiothérapie à cette population de patients « à risque » n'est pas anodine, mais si les contre - indications sont bien respectées et si toutes les mesures de surveillance sont prises, la tolérance est habituellement bonne.

B. *La littérature.*

1. Radiothérapie accélérée.

a) *Essai d'accélération pure de Jackson. (79)*

Dans cet essai randomisé, le bras accélération pure se rapproche de notre étude. Les patients recevaient 66 grays en 33 fractions et 22 à 25 jours. 41 patients étaient inclus dans ce bras.

En comparaison avec une radiothérapie classique, la toxicité aiguë était plus importante. Sur 40 patients évaluable, les auteurs ont rapporté 27 mucites ou épidermites de grades 3 ou 4, soit 67%.

b) Essai de l'EORTC : (77 ; 78).

Le bras accéléré de cet essai randomisé délivrait 72 grays en 45 fractions et 5 semaines, mais en split course et non de manière continue.

240 patients étaient inclus dans ce bras. La sonde d'alimentation a été nécessaire pour 17 % d'entre eux. 80% des patients ont dû être hospitalisés, mais souvent en raison de l'éloignement. Il n'y a eu que 38 % d'hospitalisation pour toxicité aiguë. Les auteurs rapportent 67 % de mucites de grades 3 et 4. Ce chiffre, inférieur à celui de notre série, peut être expliqué par la période de repos imposée par le schéma en split course.

c) GORTEC 94-02. Essai d'accélération pure versus radiothérapie standard. (24)

Le bras accéléré de cet essai randomisé délivrait 62 à 64 grays en 3 semaines, comme dans notre étude. Une partie des patients du groupe 1 ont d'ailleurs participé à cet essai (RANF). Les résultats en terme de toxicité sont parus sous forme d'abstract à l'ASCO 2000. Ils sont comparables avec les nôtres, avec notamment, 89% de patients nécessitant une alimentation par sonde, contre 97% dans notre population. Les auteurs retrouvent également des réactions muqueuses aiguës plus sévères et prolongées dans le bras radiothérapie accélérée ($p = 0,001$). Par contre, il n'a pas été noté d'augmentation de la toxicité tardive, après un recul médian de 28 mois.

Nos résultats sont difficilement comparables avec les autres essais de la littérature, en raison de l'hyperfractionnement associé.

2. Radiochimiothérapie concomitante.

La comparaison avec les résultats de la littérature est difficile, en raison de l'hétérogénéité des chimiothérapies administrées dans notre série. C'est à nouveau une limite d'une étude rétrospective. Les séries retrouvées dans la littérature ont plus d'homogénéité dans les protocoles de chimiothérapie. On peut se contenter de comparer les chiffres obtenus en terme de toxicité.

a) *Etude de Calais. (29)*

Les modalités de cette étude, comparant une radiothérapie standard à une radiochimiothérapie concomitante, ont été décrites dans la troisième partie de ce travail, page 89.

Dans le bras radiochimiothérapie concomitante, les auteurs ont noté 67 % de mucites de grades 3 et 4, chiffre légèrement supérieur à notre série. La chimiothérapie administrée associait du carboplatine et du 5 FU, alors que dans notre série, une partie des patients n'ont reçu qu'une monothérapie à base de sel de platine.

b) *Etude de Calais GORTEC 98-02. (116)*

Soixante - trois patients porteurs de cancer ORL de stade III ou IV ont reçu une association radiochimiothérapie concomitante associant :

- 70 grays en 35 fractions et 7 semaines
- Docétaxel : 20 mg / m² / semaine, avec 7 injections au total.

Deux patients de notre série ont été inclus dans cette étude.

Les résultats sont prometteurs, avec notamment un taux de contrôle local de 85%.

Les chiffres rapportés retrouvent une toxicité importante avec 93% de mucites de grades 3 et 4 et 54% d'épidermites de grades 3 et 4.

c) *Etude de Vokes. (159)*

Les modalités de l'étude ont été décrites page 92.

Les patients recevaient une radiochimiothérapie concomitante avec un schéma de radiothérapie hyperfractionnée. Les auteurs ont retrouvé 55% de mucites grades 3 et 4, et 39% de neutropénies de grade 4.

d) *Etude de Benasso. (15)*

Il s'agit d'une étude randomisée de phase III portant sur 136 cancers ORL inopérables, dont les résultats ont été rapportés à l'ASCO 2000.

Soixante - dix patients ont bénéficié d'une radiochimiothérapie alternée :

→ Cisplatine : 20 mg / m² / j de J1 à J5 et 5 FU : 200 mg / m² / j de J1 à J5 , les semaines 1, 4, 7 et 10.

→ 3 séries de 20 grays en 10 fractions les semaines 2 et 3, 5 et 6, 8 et 9.

Soixantes - six patients ont reçu une radiothérapie modérément accélérée avec la technique de « concomitant boost » :

→ 75 grays en 40 fractions et 6 semaines, avec 2 fractions par jour les deux dernières semaines.

Les résultats en terme de toxicité ont retrouvé une tendance à l'accroissement des mucites aiguës, une augmentation significative des épidermites (p = 0,03) et de la toxicité tardive (p = 0,02) dans le bras accéléré. Le contrôle loco - régional et la survie globale étaient comparables dans chacun des deux bras.

Les constatations faites sur les toxicités aiguë et tardive se rapprochent de celles de notre étude.

V. LA TOXICITE TARDIVE

A. *Notre étude.*

Les chiffres retrouvés dans notre étude sont à étudier avec précautions, étant donné le faible effectif de départ et surtout la mortalité importante et l'effectif encore plus faible des patients encore vivants entre 6 et 24 mois après leur traitement.

1. Sonde.

Nous avons fait le rapport du nombre de patients utilisant une sonde d'alimentation sur le nombre de patients vivants à 3, 6 et 12 mois après le traitement. Les chiffres sont de 42, 26 et 25% respectivement dans le groupe 1, et de 48, 17 et 7% respectivement dans le groupe 2.

La durée d'utilisation de la sonde semble être la même dans les deux groupes.

La tolérance de la sonde est difficile, d'autant plus que les patients sont à distance du traitement, souvent contrôlés localement, et qu'ils sont impatients de pouvoir à nouveau manger normalement. On peut noter un biais pour les patients porteurs de gastrostomie, car l'utilisation en est parfois prolongée, en raison du geste médical nécessaire à sa dépose.

2. Toxicités salivaire et sous-cutanée.

Les toxicités tardives relevées semblent plus importantes dans le groupe radiothérapie accélérée normofractionnée. Cela peut aussi être un biais de sélection. En effet, les patients de ce groupe ont eu un suivi régulier dans le cadre d'un essai prospectif, avec nécessité de renseigner les dossiers sur les toxicités tardives. Cette évaluation était parfois omise dans le groupe radiochimiothérapie concomitante. A noter qu'il n'y a pas eu de toxicité tardive de grade 4.

Les résultats en terme de toxicité tardive du groupe radiothérapie accélérée normofractionnée soulignent l'importance du suivi régulier du patient, afin de détecter ces complications et d'y pallier lorsque cela est possible.

Les troubles trophiques et les nécroses, plus fréquents avec la curiethérapie, peuvent nécessiter des séances d'oxygénothérapie hyperbare. Les fibroses sous-cutanées importantes peuvent nécessiter un geste chirurgical. L'asialie est souvent la conséquence la plus invalidante de la radiothérapie. Il faut renouveler les consignes de bains de bouche, de boissons abondantes, de prophylaxie fluorée et de nourriture adaptée.

B. La littérature.

Cette tendance est retrouvée dans la littérature, avec une augmentation des toxicités tardives en cas de radiothérapie accélérée. Ce phénomène peut être atténué par l'association d'un hyperfractionnement à l'accélération.

VI. RESULTATS THERAPEUTIQUES.

A. Notre étude.

Les résultats en terme de réponse et de suivi évolutif ne sont pas comparables entre eux du fait du caractère rétrospectif de l'étude et de l'hétérogénéité des traitements appliqués.

On peut parler de tendance à l'amélioration du taux de réponse complète en faveur de la radiochimiothérapie concomitante, et d'une diminution des récurrences locales et de l'apparition de métastases à distance.

B. La littérature.

Elle retrouve une amélioration de la survie pour la radiochimiothérapie concomitante, avec un gain de 8% dans la méta - analyse publiée par Bourhis (23, 125), et une diminution de l'incidence des métastases.

VII. PERSPECTIVES D'AVENIR

Les données de la littérature ayant prouvé l'intérêt des modifications de fractionnement et d'étalement pour la prise en charge des tumeurs ORL localement avancées, et ceci au prix d'une augmentation des toxicités aiguës et tardives, nous avons pu assister au développement d'agents permettant de prévenir ou de diminuer la réaction muqueuse et ainsi d'améliorer l'index thérapeutique de la radiothérapie. Des études sont encore en cours, mais on peut déjà retenir quelques éléments. Des progrès sont aussi attendus avec les nouvelles drogues associées à la radiothérapie, et aux modifications de fractionnement.

A. *Chimio et radioprotecteurs. (26 ; 40 ; 43 ; 71 ; 105)*

1. Le sucralfate.

Une étude randomisée en double aveugle (99) a porté sur des patients en cours de radiothérapie ORL. 45 patients recevaient un placebo et 38 du sucralfate à la posologie de 1g toutes les 4 heures.

Il n'y a pas eu de différence significative en terme de mucite, de dysphagie, d'épidermite, de perte de poids, ni d'effet indésirable du produit.

On ne peut donc retenir d'indication de prescription prophylactique de principe de sucralfate durant une radiothérapie de la sphère ORL.

2. Les bains de bouche antiseptiques.

Leur utilisation a pour but de diminuer la concentration de micro-organismes dans la cavité buccale et oropharyngée, afin de diminuer l'incidence des mucites. (86)

Une étude randomisée sur 221 patients a comparé des bains de bouche associant polymyxine E, tobramycine et amphotéricineB versus placebo. Les auteurs ont retrouvé un taux identique de mucites de grade 2, moins de mucites de grade 3, mais ces résultats ont été discutés en raison de l'hétérogénéité des deux populations.

Cette modalité de prévention ne peut être encore indiquée.

3. Les corticoïdes per os.

Un essai en double aveugle comparant la prednisone au placebo a montré une tendance à la diminution des arrêts de traitements dans le bras corticoïdes, mais pas d'effet sur l'intensité et la durée des mucites. (97)

Ce traitement ne peut être indiqué à l'heure actuelle.

4. L'amifostine.

Cette molécule apporte plusieurs avantages : diminution potentielle de la néphrotoxicité du cisplatine, de la toxicité hématologique des agents alkylants, mais les données de la littérature sont encore insuffisantes pour la recommander dans cette optique. (27)

L'action la plus importante de la molécule est la diminution de la xérostomie aiguë et tardive. Une étude randomisée portant sur 315 patients (135) l'a démontré. Il n'y a pas de résultats sur la mucite. Les doses recommandées sont de 200 mg / m² / j en 3 minutes, 15 à 30 mn avant la séance de radiothérapie. Il est donc nécessaire de disposer d'une structure, type hôpital de jour, pour accueillir le patient avant sa séance de radiothérapie et lui administrer sa perfusion d'amifostine. Cette molécule a également un coût non négligeable. Les effets secondaires du produit sont importants (hypotension...), et les données de la littérature sont insuffisantes. On ne peut donc pas recommander l'usage en routine de cette molécule actuellement, bien qu'elle ait obtenu une autorisation de mise sur le marché. Il est nécessaire d'obtenir d'autres résultats avec une population plus importante, de nombreux travaux sont actuellement en cours.

B. *La radiochimiothérapie alternée.*

Certains auteurs ont proposé, dans le but de réduire la toxicité aiguë, un schéma de radiochimiothérapie alternée. Cette modalité a pour inconvénient de prolonger la durée de la radiothérapie, avec un risque de repopulation tumorale.

L'essai italien (107-110) comparant, pour des cancers ORL inopérables, une radiothérapie seule à une radiochimiothérapie alternée a montré une amélioration de la survie à 5 ans en faveur de la radiochimiothérapie, mais les résultats du bras radiothérapie seule étaient inférieurs à ceux décrits dans la littérature, probablement en rapport avec les nombreuses prolongations de traitements et une dose totale moyenne faible, de 62 grays.

L'essai de Benasso (15) n'a pas montré d'amélioration des résultats de la radiochimiothérapie alternée par rapport à la radiothérapie accélérée, mais une toxicité moindre.

Il est donc nécessaire d'envisager d'autres études pour définir la place réelle de cette modalité particulière d'association radiochimiothérapie. Cette modalité ne peut être proposée à l'heure actuelle en dehors d'un essai thérapeutique.

C. *Les nouvelles drogues en association avec la radiothérapie.*

Beaucoup de travaux ont été présentés cette année à l'ASCO, avec les résultats de quelques essais de phase I et II prometteurs.

1. La gemcitabine.

Jaremtchuk (84) rapporte les résultats d'un essai de phase I déterminant la tolérance de la gemcitabine en association avec une radiothérapie classique, et l'apport de l'amifostine. L'effet toxique limitant est la mucite, avec une dose maximale de gemcitabine de 75 mg / m² / semaine, mais la tolérance du traitement est améliorée par l'adjonction d'amifostine. Les premiers résultats indiquent également un bon contrôle local. Ceci justifie la poursuite des essais en phase II.

2. Les taxanes. (12 ; 18 ; 36 ; 49 ; 129 ; 164)

a) *L'étude pilote de Wang. (164)*

Dans cette étude, des patients porteurs de tumeurs ORL localement avancées ont reçu une radiothérapie conventionnelle associée à une perfusion hebdomadaire de paclitaxel à la posologie de 30 mg / m². A la fin du traitement, le taux de contrôle loco - régional était de 93%, au prix d'une toxicité modérée, avec 36% de mucites de grade 3 et 29% de nécessité de sonde d'alimentation. Cette association thérapeutique est donc faisable et envisageable, et justifie la poursuite des essais.

b) *L'étude pilote de Feher. (49)*

Il s'agit d'un essai de phase II qui évalue l'efficacité et la toxicité du paclitaxel hebdomadaire (45 mg / m²) associé à une radiothérapie conventionnelle, sur des tumeurs inopérables de la tête et du cou. Les résultats montrent un taux de réponse globale de 83,3%, avec des toxicités de grades 3 et 4 de 43% pour les mucites et de 40% pour les épidermites. Ces toxicités sont non négligeables, mais apparaissent gérables.

c) *L'étude de Becker. (12)*

Il s'agit d'une étude de phase I portant sur 15 patients ayant reçu l'association radiochimiothérapie concomitante suivante :

- Paclitaxel : 20, 25 à 30 mg / m², 2 fois par semaine, jusqu'à 12 doses.
- Cisplatine : 20 mg / m² / jour de J1 à J5, les semaines 1 et 5.
- Radiothérapie optimisée : 2 grays / jour jusque 30 grays, puis 1,4 gray 2 fois par jour, jusqu'à un total de 70,6 grays.

Cette essai a permis de définir la dose limitante du paclitaxel à 30 mg / m², avec comme effets secondaires une mucite, une épidermite, une augmentation des complications infectieuses et une alopecie. Ce schéma thérapeutique est tolérable avec nécessité de traitements symptomatiques associés. Les données sur la réponse tumorale sont encourageants et justifient la poursuite d'essais de phase II.

d) L'étude de Doyle. (44)

Il s'agit d'un essai de phase I / II de radiothérapie optimisée (méthode de « concomitant boost » sur les deux dernières semaines) associée à une chimiothérapie concomitante par paclitaxel, les semaines 1 et 5 . les résultats sont encourageant en terme de taux de réponse, mais avec 67% de mucites de grades 3 ou 4. Cette toxicité est gérable. Il faudrait maintenant comparer cette modalité thérapeutique à d'autres dans un essai de phase III.

A l'heure actuelle, dans l'attente des résultats des essais de phase III, la meilleure chimiothérapie à associer à une radiothérapie reste l'association à base de sels de platine.

D. L'optimisation de la radiothérapie associée à la chimiothérapie.

1. Radiothérapie modérément accélérée.

La question qui se pose est de savoir quelle est la meilleure modalité de radiothérapie à associer à la chimiothérapie. Beaucoup de publications rapportent les résultats d'une radiothérapie modérément accélérée, avec la technique du « concomitant boost » (5 ; 6). Cette technique permet de délivrer le boost sur la zone tumorale lors d'une deuxième fraction quotidienne à la fin du traitement, ce qui

rapporte sa durée totale à 6 semaines environ. Les publications à ce sujet montrent une meilleure tolérance par rapport à l'accélération pure, ce qui permet de l'associer à une chimiothérapie concomitante.

Un essai du GORTEC, auquel notre Centre participe, est actuellement en cours. Son but est de définir la meilleure option thérapeutique, pour les cancers ORL inopérables, entre :

- une radiothérapie conventionnelle (70 grays en 7 semaines) + chimiothérapie concomitante (3 cures de carboplatine et 5 FU, les semaines 1, 4 et 7). Cette modalité thérapeutique correspond au meilleur bras de l'essai 94-01. (29)
- une radiothérapie très accélérée (64,8 grays en 3 semaines et demie). Ce traitement correspond au meilleur bras de l'essai 94-02. (24)
- une radiothérapie optimisée avec « concomitant boost », correspondant à la modalité de radiothérapie de l'essai de RTOG 90-03 (70 grays en 6 semaines), + une chimiothérapie concomitante (2 cures de carboplatine et 5 FU les semaines 1 et 5).

2. Radiothérapie accélérée hyperfractionnée. (25 ; 134 ; 164 ; 166)

Une étude allemande a comparé une radiothérapie avec modification de fractionnement associé ou non à une chimiothérapie de type Cisplatine, 5 FU et acide Folinique [164]. L'auteur retrouve une amélioration significative de la survie à 3 ans en faveur de l'association radiochimiothérapie, avec des chiffres respectifs de 24% et 48%.

Une autre étude, américaine cette fois (166), retrouve les mêmes résultats en utilisant une radiothérapie accélérée en split course.

Dans ces deux études, un arrêt temporaire de la radiothérapie était prévu dans le bras combiné, afin de diminuer la toxicité aiguë.

Brizel (25) a comparé une radiothérapie accélérée hyperfractionnée continue à une radiothérapie hyperfractionnée en split course associée à une chimiothérapie de type Cisplatine et 5 FU. Ces résultats montrent une amélioration de la survie (55% versus 34%) pour l'association radiochimiothérapie.

CONCLUSION

La radiochimiothérapie concomitante peut être proposée dans les tumeurs ORL localement avancées, si le bilan général le permet. La tolérance de ce traitement est habituellement bonne, ses effets secondaires sont gérables, sous réserve de précautions thérapeutiques, et les résultats sont supérieurs à ceux de la radiothérapie standard seule. Cependant, des questions persistent encore concernant les modalités de la radiothérapie et le type exact de chimiothérapie à proposer.

La radiothérapie accélérée, peut également être proposée, car elle améliore le contrôle local, mais du fait de sa toxicité aiguë et tardive, elle ne doit pas être proposée en dehors du cadre strict d'essais prospectifs.

La toxicité muqueuse aiguë semble être le facteur limitant, et les possibilités de la réduire joueraient un rôle déterminant pour l'acceptation de ce type de traitement.

Les radioprotecteurs n'ayant pas encore fait la preuve de leur efficacité, ils peuvent être associés, également dans le cadre d'essais prospectifs.

Les associations avec les nouvelles drogues, telles que les taxanes, ou avec une optimisation de la radiothérapie par une accélération modérée ou un hyperfractionnement sont une perspective d'avenir, avec déjà des résultats prometteurs en phases I et II.

Actuellement, lorsqu'un patient se présente avec une tumeur ORL inopérable, il est souhaitable d'envisager le traitement dans le cadre d'une étude prospective.

En dehors d'une étude clinique et en l'absence de contre - indications générales, le traitement de base reste une radiochimiothérapie concomitante, avec une radiothérapie conventionnelle et une chimiothérapie à base de sels de platine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adelstein DJ. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 1990;65:1685-91.
2. Adelstein DJ. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiation therapy with radiation therapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 1997;19:567-75.
3. Aisner J. Carboplatin in the Treatment of Squamous Cell Head and Neck Cancers. *Semin Oncol* 1992;19 No 1 Suppl 2:60-5.
4. Al-Sarraf M., Pajak TF., Marcial VA., et al. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1987;59:259-65.
5. Allal A., Bieri S., Miralbell R., et al. Feasability and outcome of a progressively accelerated concomitant boost radiotherapy schedule for head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38 No 4:685-9.
6. Ang K., Peters L. Concomitant boost radiotherapy in the treatment of head and neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:31-3.
7. Ang K., Trotti A., Garden A., et al. Importance of overall time factor in post - operative radiotherapy. 4th International Conference on Head and Neck Cancer 1996;231-5.
8. Ang K. Accelerated fractionation: what is the price for speeding? *Radiother Oncol* 1997;44:97-9.
9. Ang K. Altered fractionation trials in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1998;8 No 4:230-6.
10. Awwad H. Unconventional fractionation studies and Tpot correlation. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:62-6.
11. Beck - Bornholdt H., Dubben H., Liertz - Petersen C., et al. Hyperfractionation: where do we stand? *Radiother Oncol* 1997;43:1-21.
12. Becker A., Bloching M., Klautke G., et al. Twice-a-Week Paclitaxel and Two Courses Cisplatin Simultaneous with Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN); Phase I Study. *Proc ASCO* 2000;19:426a Abstract 1683
13. Begg AB., Hofland I., Van Glabekke M., et al. Predictive value of potential doubling time for radiotherapy of head and neck tumor patients: results from the EORTC cooperative trial 22851. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:22-5.

14. Begg AC. Radiosensitization by cisplatin of RIF1 tumor cells in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;50:871-4.
15. Benasso M., Corvo R., Sanguineti G., et al. Alternating Chemo-Radiotherapy Versus Partly Accelerated Radiotherapy in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Randomized Trial. *Proc ASCO* 2000;19:413a Abstract 1631
16. Black R.J. Cancer Incidence and Mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates of National Incidence. *Eur J Cancer*. 1997;33 No 7:1075-107.
17. Bosset JF. Combinaisons radiothérapie et chimiothérapie. Applications aux radiochimiothérapies concomitantes. *Bull Cancer / Radiother* 1993;80:317-26.
18. Bouillet T., Morere J., Despreaux G., et al. Concurrent Radiotherapy and Paclitaxel Twice a Week as Radiosensitizer in Stage III-IV Head and Neck Carcinoma. *Proc ASCO* 2000;19:423a Abstract 1670
19. Bourhis J., Wibault P., Fortin A., et al. Radiothérapie accélérée: bilan des essais cliniques dans les cancers ORL. *Bull Cancer / Radiother* 1993;80:443-52.
20. Bourhis J., Fortin A., Dupuis O., et al. Very accelerated radiotherapy in locally unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:747-52.
21. Bourhis J., Dendale R., Hill C., et al. Potential doubling time and clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma treated with 70 Gy in 7 weeks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35 No 3:471-6.
22. Bourhis J., Wibault P., Lusinchi A., et al. Status of accelerated fractionation radiotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. *Current Opinion in Oncology* 1997;9:262-6.
23. Bourhis J., Pignon JP., Designé L., et al. Meta - analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH - NC): (1) loco - regional treatment vs same treatment + chemotherapy (CT). *Proc ASCO* 1998; Abstract 1486
24. Bourhis J., Lapeyre M., Rives M., et al. Very Accelerated Radiotherapy in Hnscc: Results of the Gortec 94 - 02 Randomized trial. *Proc ASCO* 2000;19:412a Abstract 1627

25. Brizel DM. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-804.
26. Brizel DM. Future Directions in Toxicity Prevention. *Semin Radiat Oncol* 1998;8,No4:17-20.
27. Buntzel J., Kuttner K., Frohlich D., et al. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol* 1998;9:505-9.
28. Byfield JE. Phase I and II trial of five day infused 5-fluorouracil and radiation in advanced cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 1984;2:406-13.
29. Calais G., Alfonsi M., Bardet E, et al. Randomized Trial of Radiation Therapy Versus Concomitant Chemotherapy and Radiation Therapy for Advanced-Stage Oropharynx Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91, No. 24:2081-6.
30. Catimel G., Verweij J., Mattijssen V., et al. Docetaxel: an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1994;5:533-7.
31. Clavel M., Vermorken J.B., Cognetti F., et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bléomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994;5:521-6.
32. Colvelas D.A., Busse P.M, Norris C.M., et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovarin for squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I / II trial. *J Clin Oncol* 1998;16 (4):1331-9.
33. Cooper J., Gancy C.F., Sucha O.A., et al. Recursive Partitioning Analysis of 2105 Patients treated in Radiation Therapy Oncology Group Studies of head and Neck Cancer. *Cancer* 1996;77, No 8:1905-11.
34. Cosset JM. Bases biologiques des associations chimioradiothérapeutiques. *Bull Cancer / Radiother* 1993;80:327-30.
35. Coughlin C. Biological and Clinical Developments of Cisplatin Combined With Radiation: Concepts, Utility, Projections for New Trials, and the Emergence of Carboplatin. *Sem Oncol* 1989;16 No4 Suppl 6:31-43.

36. Couteau C., Leyvraz S., Oulid - Aissa D., et al. A phase II study of docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck. Proc ASCO 1996;15:315 Abstract 889
37. Cox JD., Pajak TF., Marcial VA., et al. Dose - response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: preliminary report of radiation therapy oncology group protocol 83 - 13. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;18:515-21.
38. Cox JD., Pajak TF., Marcial VA., et al. Interfraction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts: results from radiation therapy oncology group protocol 8313. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:1191-5.
39. Cox JD. Clinical perspective of recent developments in fractionation. Semin Radiat Oncol 1992;2:10-5.
40. Curran W.J. Radiation-Induced Toxicities: The Role of Radioprotectants. Semin Radiat Oncol 1998;8, No4:2-4.
41. Dische S., Saunders M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. Radiother Oncol 1989;16:67-74.
42. Dobrowsky W., Dobrowsky E., aude J., t al. Conventional versus accelerated in advanced head and neck cancer. Br J Cancer 1996;74:279-81.
43. Dorr R.T. Radioprotectants: Pharmacology and Clinical Applications of Amifostine. Semin Radiat Oncol 1998;8,No4:10-3.
44. Doyle T., Devine P., Rosenthal D.I., et al. A Phase I/II Trial of Accelerated Radiotherapy Plus Concurrent 96-Hour Paclitaxel Infusion for Unresectable Squamous cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). Proc ASCO 2000;19:424a Abstract 1676
45. Eisenberger M. Simultaneous Treatment With Single Agent Chemotherapy and Radiation for Locally Advanced Cancer of the Head and Neck. Sem Oncol 1992;19 No4 Suppl 11:41-6.
46. El-Sayed S. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the mangement of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomized trials. J Clin Oncol 1996;14:838-47.
47. Esche B., Haie C., Gerbaulet A., et al. Interstitial and external radiotherapy in carcinoma of the soft palate and uvula. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:619-25.

48. European Organization for Research and Treatment of Cancer Cooperative group of Radiotherapy. Early results of the EORTC randomized clinical trial of multiple fractions per day (MFD) and misonidazole in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:587-91.
49. Feher O., Martins S.J., Lima C.A., et al. Pilot Trial of Concurrent Chemoradiotherapy with Paclitaxel and Conventional Fractionated Irradiation in Advanced Unresectable Squamous cell Carcinoma of the Head and Neck. *Proc ASCO* 2000;19:431a Abstract 1694J
50. Forastiere AA., Metch B., Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-51.
51. Forastiere AA., Glisson B., Murphy B., et al. A phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with locally advanced, recurrent, and / or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, not curable by standard therapy. *Proc ASCO* 1998;17:399a Abstract 1540
52. Fowler JF. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:457-67.
53. Fowler JF. Brief Summary of Radiobiological Principles in Fractionated Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:16-21.
54. Fowler JF. Intercomparisons of new and old schedules in fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:67-72.
55. Fram RJ. Effect of 1-betaarabinofuranosylcytosine and hydroxyurea on the repair of x-ray-induced DNA single-strand breaks in human leukemic blasts. *Biochem Pharmacol* 1985;34:2557-60.
56. Fu KK. Interaction of radiation and Adriamycin on the EMT6 tumor as function of tumor size and assay method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1249-54.
57. Fu KK., Phillips TL., Silverberg IY., et al. Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: update of a Northern California Oncology Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1987;5:1410-8.

58. Fu KK., Cooper J., Marcial VA., et al. Evolution of the Radiation Therapy Oncology Group Clinical Trials for Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35, No 3:425-38.
59. Gabrilove JL., Jakubowski A., Bain K, et al. A study of human recombinant granulocyte colony stimulating factor in patients with transitional cell carcinoma. *N Engl J Med* 1988;318:1414-22.
60. Garden A., Morrison W., Ang K., et al. Hyperfractionated radiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck: a comparison of two fractionation schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31 No 3:493-502.
61. Gastrointestinal Tumor Study Group. A multi institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally advanced unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1979;189:205-8.
62. Giocanti N. DNA repair and cell cycle interaction in radiation sensitization by the topoisomerase II poison etoposide. *Cancer Res* 1993;53:2105-11.
63. Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, et al. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:577-81.
64. Hahari P. Adding dose escalation to accelerated hyperfractionation for head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:58-61.
65. Hahari P. Adding dose escalation to accelerated hyperfractionation for head and neck cancer: 76 Gy in 5 weeks. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:58-61.
66. Haraf DJ. Survival and analysis of failure following hydroxyurea, 5-fluorouracil and concomitant radiation therapy in poor prognosis head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1991;14:419-26.
67. Head and Neck Contracts Program. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinomas. *Cancer* 1987;60:301-11.
68. Heidelberger C. Studies on fluorinated pyrimidines II effects of transplanted tumors. *Cancer Res* 1958;18:305-17.
69. Hennequin C. Associations radio-chimiothérapies: de la biologie à la clinique. *Bull Cancer* 1994;81:1005-13.
70. Hennequin C. Interaction of ionizing radiation with the topoisomerase I poison camptothecin in growing V-79 and HeLa cells. *Cancer Res* 1994;54:1720-8.

71. Hensley M.L., Schuchter LM, Lindley C., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants. *J Clin Oncol* 1999;17, No10:3333-55.
72. Hermanek P., Hutter R.V.P., Sobin L.H., et al. Springer-Verlag France, editors. Atlas TNM. Guide illustré de la classification TNM / pTNM des tumeurs malignes. 4ème ed. Paris: 1998;Tumeurs de la tête et du cou. p. 5-49.
73. Hong WK, Schaefer S, Issell B, et al. A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1983;52:206-10.
74. Horiot JC. Radiothérapie accélérée et hyperfractionnée. Bilan des essais en cours. *Bull Cancer / Radiother* 1990;77:299-306.
75. Horiot JC. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-41.
76. Horiot JC., Le Fur R., Schraub S., et al. Status of the experience of the EORTC cooperative group of radiotherapy with hyperfractionated and accelerated radiotherapy regimes. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:34-7.
77. Horiot JC., Bontemps P., Begg AB., et al. Radiothérapie hyperfractionnée et accélérée dans les cancers de la tête et du cou: résultats des essais EORTC et impact sur la pratique clinique. *Bull Cancer / Radiother* 1996;83:314-20.
78. Horiot JC., Bontemps P., Van der Bogaert W., et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111-21.
79. Jackson S., Weir L., Hay J., et al. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;43:39-46.
80. Jacobs C., Meyers F, Hendrickson C, et al. A randomized phase III study of cisplatin with or without methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1983;52:1563-9.
81. Jacobs C. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: a subset analysis of the head and neck contracts program. *J Clin Oncol* 1990;8:838-47.

82. Jacobs C. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:257-63.
83. Janinis J., Papadakou G., Panagos C., et al. A phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5 - fluorouracil (5-FU) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck and nasopharyngeal carcinoma. *Proc ASCO* 1997;16:402a Abstract 1436
84. Jaremtchuk V., Zarba J.J., Keropian M., et al. Phase I study of Gemcitabine with Radiotherapy with or without Amifostine in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Proc ASCO* 2000;19:424a Abstract 1674
85. Jaulerry C., Dubray B., Brunin F., et al. Prognostic value of tumor regression during radiotherapy for head and neck cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33, No 2:271-9.
86. Kaanders J.H., Ven Der Kogel A., Ang K. Altered fractionation: limited by mucosal reactions? *Radiother Oncol* 1998;50:247-60.
87. Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al. A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:613-8.
88. Kienzer H.R., Schweiger J., Baur M., et al. Docetaxel / cisplatin as first - line therapy in head and neck cancer. *Proc ASCO* 1998;17:406a Abstract 1566
89. Knee R., Field R., Peters L., et al. Concomitant boost radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1985;4:1-7.
90. Krook JE. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
91. La Vecchia C. Cancer Mortality in Europe: Effects of Age, Cohort of Birth and Period of Death. *Eur J Cancer*. 1998;34 No1:118-41.
92. Lamb D., Spry N., Gray A., et al. Accelerated fractionation radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1990;18:107-16.

93. Lamb D., Denham J., Morum P., et al. Long - term results of accelerated radiation treatment for advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1998;49:29-32.
94. Lapeyre M. 1999; Techniques d'irradiation des cancers de la tête et du cou.
95. Laplanche A. Estimation de l'incidence des cancers en France. *Bull Cancer* 1991;78:405-14.
96. Laramore GE. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinoma of the head and neck: report on Intergroup study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:705-13.
97. Leborgne J.H., Leborgne F., Zubizarreta E., et al. Corticosteroids and radiation mucositis in head and neck cancer. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;47:145-8.
98. Lefebvre JL. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9.
99. Lievens Y., Haustermans K., Van den Weyngaert D., et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998;47:149-53.
100. Lo TC., Wiley AL.Jr, Ansfield FJ, et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a randomized study. *Am J Roentgenol* 1976;126:229-35.
101. Lusinchi A, Lartigau E., Lubonski B., et al. Accelerated radiotherapy in very advanced inoperable head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:149-52.
102. Maciewjevski B., Withers H., Taylor J., et al. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx tumor dose - response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:831-43.
103. Maciewjevski B., Zajusz A., Pilecki B., et al. Escalated hyperfractionation and stimulation of acute mucosal reaction in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:54-7.
104. Marcial VA. Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:41-7.

105. Marks J.E. Mucosal protectants and their application for head and neck chemoradiation. *Current Opinion in Oncology* 1997;9:267-73.
106. Mendenhall W., Parsons J., Cassisi N., et al. Squamous cell carcinoma of the tonsillar area treated with radical irradiation. *Radiother Oncol* 1987;10:23-30.
107. Merlano M. Sequential versus alternating chemotherapy and radiotherapy in stage III-IV squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III study. *J Clin Oncol* 1988;6:627-32.
108. Merlano M. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: the final report of a randomized trial. *Cancer* 1991;67:915-21.
109. Merlano M. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992;327:1115-21.
110. Merlano M. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:583-9.
111. Ménégos F., Chérié - Challine L. La cancer en France: Incidence et Mortalité. Situation en 1995. Evolution entre 1975 et 1995. 2000;Cancer de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx. p. 25-33.
112. Michel - Langlet R., Raoul Y., Martin D. Masson, editors. *Oncologie Radiothérapique*. 2000; 1, Les rayonnements et leur biologie. p. 3-27.
113. Munro AJ. An overview of randomized trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995;71:83-91.
114. N'Guyen T, Demange L., Froissard D., et al. Rapid hyperfractionated radiotherapy: clinical results in 178 advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1985;56:16-9.
115. NIH Consensus conference. Adjuvant therapy for patients with rectal and colon cancer. *JAMA* 1990;264:1440-50.
116. Noël G., Mazon J.J. 41^e réunion de l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. *Bull Cancer* 2000;87(2):207-18.
117. Olmi P. Very accelerated radiotherapy in advanced head and neck carcinomas. *Radiother Oncol* 1992;34:109-13.

118. Pacagnella A. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study for the gruppo di studio sui tumori della testa e del collo. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:265-72.
119. Pajak TF., Laramore GE., Marcial VA., et al. Elapsed treatment days -- A critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials: RTOG report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:13-20.
120. Parsons J., Mendenhall W., Million R., et al. Twice - a day irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:29-30.
121. Peiffert D., Hoffstetter S., Lapeyre M., et al. Elsevier, editors. *Encycl Méd Chir, Oto-rhino-laryngologie*. 20-901-C-10 ed. Paris: 1999; *Curiethérapie des cancers oto - rhino - laryngologiques*. p. 13p
122. Perrachia G., Salti C. Radiotherapy with 3 fractions / day in a short overall time, clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:99-104.
123. Peters L., Ang K. The role of altered fractionation in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:180-94.
124. Pfister D.C. Chemotherapy for Head and Neck Cancer. 40th Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 1998;1-19.
125. Pignon JP., Bourhis J., Domenge C., et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *The Lancet* 2000;355:949-56.
126. Pinsolle J., Pinsolle V., Majoufre C., et al. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:145-8.
127. Pinto L., Canary P., Araujo C., et al. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stage III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:557-62.
128. Posner M., Dreyfuss A., Clark J., et al. Docetaxel for advanced, incurable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1996;15:311 Abstract 996
129. Posner M., Norris O., Colevas A., et al. Phase I / II trial of docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for curable, locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Proc ASCO* 1997;16:387a Abstract 1380

130. Puthawala A., Nisar Syed A., et al. Limited external beam and interstitial iridium irradiation in the treatment of carcinoma of the base of the tongue: a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:839-48.
131. Robert J. Radiothérapie et chimiothérapie concomitante des cancers. Aspects pharmacologiques. *Bull Cancer / Radiother* 1993;80:331-8.
132. Robertson G., Parmar M., Foy C., et al. Overall treatment time and the conventional arm of the CHART trial in the radiotherapy of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1999;50:25-8.
133. Rouvière H, Delmas A. Masson, editors. *Anatomie Humaine*. 14 ed. Paris: 2000; Des différentes parties des appareils digestif et respiratoire contenues dans la tête et le cou. p. 431-500.
134. Sailer S., Weissler M., Melin S., et al. Toxicity and preliminary results from a trial of hyperfractionated radiation with or without simultaneous 5 - fluorouracil - cisplatin in advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:38-40.
135. Sauer R, Wannenmacher M, Brizel DM., et al. Randomised phase III trial of radiation +/- Ethyol (amifostine) in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1998;48(suppl 1):S181
136. Saunders M., Dische S. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART). *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:41-4.
137. Saunders M., Dische S., Barrett A., et al. Randomized multicenter trial of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non small cell lung cancer: an interim report. *Br J Cancer* 1996;73:1455-62.
138. Schaake-Koning C. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
139. Schoffski P., Wanders J., Catimel G., et al. A promising regimen for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Docetaxel and cisplatin. *Ann Oncol* 1998;7: 79 (suppl 5) Abstract 373P
140. Schuchter LM. Current role of protective agents in cancer treatment. *Oncol* 1997;11:505-16.
141. Schwade J., Markoe A., Abitbol A., et al. Accelerating hyperfractionation for carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol* 1992;2 No 1:51-3.
142. Shanta V., Krishnamurthi S. Combined Bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin Radiol* 1980;31:617-20.

143. Shipley WU. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *J Am Med Assoc* 1987;258:931-5.
144. Sinclair WK. The combined effects of hydroxyurea and x-rays on chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1968;28:198-206.
145. Slevin N., Vasathan S., Dougal M. Relative clinical influence of tumor dose versus dose per fraction on the occurrence of late normal tissue morbidity following larynx radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;25:1947-51.
146. Steel GG. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy - chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:85-91.
147. Stupp R. Combined Modality Therapy of Head and Neck Cancer. *Sem Oncol* 1994;21 No3:349-58.
148. Svoboda V. Accelerated fractionation: the portsmouth experience. *Varian's 4th European Meeting* 1984;70-5.
149. Sweeney P., Haraf DJ., Vokes EE., et al. Radiation Therapy in Head and Neck Cancer: Indications and Limitations. *Sem Oncol* 1994;21 No 3:296-303.
150. Taylor IV SG. Combined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:846-56.
151. Taylor IV SG. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:385-95.
152. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-90.
153. Thomas F., Ozanne F., Mamelle G., et al. Radiotherapy alone for oropharyngeal carcinoma: the role of fraction size (2 Gy vs 2.5 Gy) on local control and early and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1097-102.
154. Tishler RB. Taxol sensitizes Human Astrocytoma Cells to radiation. *Cancer Res* 1992;52:3495-7.
155. Tubiana - Mathieu N., Merrouche Y., Cupissol D., et al. A phase II study of docetaxel in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1998;17:412a Abstract 1587

156. Urba SG. Systemic therapy of head and neck cancer: most effective agents, areas of promise. *Oncol* 1989;4:79-88.
157. Veronesi A, Zagonel V, Tirelli U, et al. High-dose versus low-dose cisplatin in advanced head and neck squamous carcinoma: a randomized study. *J Clin Oncol* 1985;3:1105-8.
158. Vokes EE. Concomitant chemoradiotherapy: rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1990;8:911-34.
159. Vokes EE., Kies MS, Haraf DJ., et al. Intensive concomitant chemoradiotherapy (CT/XRT) for head and neck cancer (HNC): high locoregional control and organ preservation (OP) rates. *Proc ASCO* 1998; Abstract 1485
160. Vokes EE. M.C.Perry Editor, editors. *The Chemotherapy Source Book*. 2 ed. 2000; 52, Head and Neck Cancer. p. 1083-198.
161. Volling P. Carboplatin Plus Radiation Therapy in Head and Neck Cancer. *Sem Oncol* 1991;18 No1 Suppl 2:17-22.
162. Volling P. Phase I / II Study of Simultaneous Carboplatin and Radiotherapy in Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Sem Oncol* 1992;19 No1 Suppl 2:66-71.
163. Wang CC. Local control of oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1143-6.
164. Wang R., Iganej S., Cosmatos H., et al. Pilot Trial of Concurrent Low-Dose Paclitaxel and Radiotherapy in Patients with Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). *Proc ASCO* 2000;19:426a Abstract 1685
165. Weissberg JB. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:3-9.
166. Weissler MC., Melin S., Sailer SL., et al. Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:806-10.
167. Wendt TG. The radiochemotherapy of advanced head-neck tumors. What is certain? *Strahlenther Onkol* 1996;172:409-16.
168. Wendt TG., Grabenbauer G.G., Rodel C.M., et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318-24.

169. Withers H. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-46.
170. Withers H., Lester J.P., Taylor J.S.G., et al. Local control of carcinoma of the tonsil by radiation therapy: an analysis of patterns of fractionation in nine institutions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33, No 3:549-62.
171. Withers H. Overview of fractionation schedules for cancers of the head and neck. 40th Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 1998;
172. Wong C., Ang K., Fletcher G., et al. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:657-62.

ANNEXES

ANNEXE 1

CLASSIFICATION TNM.

Classification T

Tumeurs de la cavité buccale

La tumeur peut envahir la muqueuse buccale, les gencives, la voûte palatine, la langue mobile ou le plancher de la bouche. A noter que la base de langue appartient à l'oropharynx.

La classification clinique est la suivante :

T1 : T < ou = 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < T < ou = 4 cm dans sa plus grande dimension

T3 : T > 4 cm dans sa plus grande dimension

T4 : T envahissant les structures adjacentes, comme par exemple la corticale osseuse, les muscles profonds extrinsèques de la langue (*muscles hypoglosse, styloglosse, génioglosse et palatoglosse*), le sinus maxillaire, la peau.

NB : l'envahissement des muscles intrinsèques de la langue (*longitudinal supérieur, inférieur, transverse et vertical*) n'est pas classé T4.

Tumeurs de l'oropharynx.

T1 : T < ou = 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < T < ou = 4 cm dans sa plus grande dimension

T3 : T > 4 cm dans sa plus grande dimension

T4 : T envahissant les structures de voisinages, comme les muscles ptérygoïdiens, le maxillaire, la voûte palatine, les muscles profonds de la langue, le larynx.

Tumeurs du larynx

Cavité supraglottique

T1 : T limitée à un des sites anatomiques de la cavité supraglottique, avec mobilité normale des cordes vocales.

T2 : T étendue à la muqueuse de la cavité supraglottique ou de la glotte, sans fixation du larynx. Ex : muqueuse de la base de langue, vallécule ou paroi médiane d'un sinus piriforme.

T3 : T limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale et / ou envahissement de la zone post cricoïdienne, et / ou des tissus pré épiglottiques.

T4 : T traversant le cartilage thyroïde et / ou s'étendant aux parties molles du cou, à la thyroïde et / ou à l'oesophage .

Glotte

T1 : T limitée à une ou aux cordes vocales, pouvant envahir les commissures, avec une mobilité normale.

T1a : T limitée à une corde vocale.

T1b : T envahissant les deux cordes vocales.

T2 : T étendue à la cavité supraglottique et / ou infra glottique et / ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale.

T3 : T limitée au larynx avec fixation de la corde vocale.

T4 : T étendue à travers le cartilage thyroïde et / ou atteignant d'autres structures extra laryngées : trachée, parties molles du cou, thyroïde, pharynx .

Cavité sous glottique

T1 : T limitée à la cavité sous glottique.

T2 : T étendue à une ou aux cordes vocales, avec mobilité normale ou altérée.

T3 : T limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale.

T4 : T étendue à travers le cartilage thyroïde ou cricoïde et / ou atteignant d'autres structures extra laryngées : trachée, parties molles du cou, thyroïde, oesophage .

Tumeurs de l'hypopharynx

T1 : T < ou = 2 cm dans sa plus grande dimension, limitée à un des sites de l'hypopharynx.

T2 : 2 cm < T < ou = 4 cm dans sa plus grande dimension, envahissant plus d'un site de l'hypopharynx, ou des sites adjacents, sans fixation de l'hémilarynx.

T3 : T > 4 cm dans sa plus grande dimension ou avec fixation de l'hémilarynx.

T4 : T envahissant les structures adjacentes : cartilage cricoïde, artère carotide, parties molles du cou, muscles ou fascias pré vertébraux, thyroïde, oesophage.

Classification N

N0 : Pas d'adénopathie régionale métastatique .

N1 : Adénopathie métastatique unique, unilatérale, < ou = 3 cm dans sa plus grande dimension.

N2 :

N2a : Adénopathie métastatique unique, unilatérale, > 3 cm et < ou = 6 cm dans sa plus grande dimension.

N2b : Adénopathies métastatiques multiples, homolatérales, < ou = 6 cm dans leur plus grande dimension.

N2c : Adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales, < ou = 6 cm dans leur plus grande dimension.

N3 : Adénopathie métastatique > 6 cm dans sa plus grande dimension.

NB : Les ganglions situés sur la ligne médiane sont considérés comme homolatéraux.

Groupement par stades AJCC.

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stade IV A	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Tous T	N2	M0
Stade IV B	Tous T	N3	M0
Stade IV C	Tous T		M1
		Tous N	M1

ANNEXE 2

DEGRES DE TOXICITE OMS.

Effets	Degré 0	Degré 1	Degré 2	Degré 3	Degré 4
Muqueuses					
Fonctionnel	Aucune plainte	Irritation minime	Irritation modérée	Irritation sévère	Traitement interrompu
Objectif	Aucun effet	Enanthème	Enanthème pontué	Mucite confluente	Ulcération (nécrose)
Hématologie					
Hémoglobine (g/dl)	> 11	9.5 à 10.9	8 à 9.4	6.5 à 7.9	< 6.5
Leucocytes (10 ⁹ /l)	> 4	3 à 3.9	2 à 2.9	1 à 1.9	< 1
PNN (10 ⁹ /l)	> 2	1.5 à 1.9	1 à 1.4	0.5 à 0.9	< 0.5
Plaquettes (10 ⁹ /l)	> 100	75 à 99	50 à 74	25 à 49	< 25
Gastro - intestinal					
Nausées, vomissements	pas	nausées	vom. Occasionnels	traitement nécessaire	vom. rebelles
Diarrhée	pas	épisodique , < 2 jours	tolérable, > 2 jours	traitement nécessaire	déshydratation, hémorragie

TOXICITE AIGUE - GRADE OMS

	Grade 0	1	2	3	4
Muqueuse	Sans changement	Irritation Erythème	Erythème Ulcération ou alimentation solide possible	Ulcération ou alimentation uniquement liquide	Alimentation orale impossible
Peau	Sans changement	Erythème	Dermo-épidermite sèche	Dermo-épidermite exsudative ou ulcération	Nécrose

TOXICITE AIGUE ET SUBAIGUE - GRADE RTOG

	Grade 0	1	2	3	4
Muqueuse	Sans changement	Enanthème Pas de traitement nécessaire	Alimentation orale possible Fausses membranes non confluentes	Alimentation orale impossible Fausses membranes confluentes	Nécrose Hémorragie Ulcération
Peau	Sans changement	Erythème léger Dermo- épidermite sèche	Erythème intense Dermo- épidermite sèche	Dermo- épidermite exsudative	Ulcération Nécrose
Pharynx	Sans changement	Dysphagie modérée Antalgiques mineurs	Dysphagie intense Antalgiques majeurs Alimentation liquide	Perte de poids 15% Alimentation par sonde ou parentérale	Obstruction Perforation Ulcération
Larynx	Sans changement	Erythème Dysphonie modérée	Dysphonie intense Oedème aryténoides Fausses membranes	Aphonie Oedème aryténoides intense ou fausses membranes confluentes	Dyspnée Trachéotomie Hémorragie
Glandes salivaires	Sans changement	Salive épaisse Sécheresse débutante	Salive très épaisse Sécheresse modérée	Sécheresse intense	Nécrose

TOXICITE TARDIVE - GRADE RTOG/EORTC

	Grade 0	1	2	3	4
Muqueuse	Sans changement	Atrophie discrète	Atrophie marquée Quelques télangiectasies	Atrophie très marquée Nombreuses télangiectasies	Ulcération
Glandes salivaires	Sans changement	Sécheresse modérée	Sécheresse très marquée	Asialie	Nécrose
Peau	Sans changement	Atrophie et/ou trouble de pigmentation discret	Atrophie marquée Quelques télangiectasies	Atrophie très marquée Nombreuses télangiectasies	Ulcération
Tissus sous cutanés	Sans changement	Induration discrète (fibrose)	Asymptomatique Induration modérée Discrète rétraction	Induration et/ou rétraction très importante	Nécrose
Larynx	Sans changement	Dysphonie et/ou oedème aryténoïdes discret	Dysphonie et/ou oedème aryténoïdes modéré	Dysphonie et/ou oedème aryténoïdes Chondrite	Nécrose

ANNEXE 3

INFORMATIONS ET RECOMMANDATIONS AUX PATIENTS TRAITÉS PAR RAYONS SUR LA BOUCHE, LA GORGE OU LE COU

Vous allez avoir un traitement par rayons (radiothérapie) pour votre tumeur de la bouche ou de la gorge. Dans un certain nombre de cas, ce traitement s'associe à des perfusions de chimiothérapie. Le médecin chimiothérapeute vous expliquera les détails pratiques.

Le médecin radiothérapeute qui vous prend en charge, le Docteur ainsi que l'ensemble de l'équipe (chirurgien dentiste, diététicienne, manipulateurs) sont toujours prêts à vous fournir des explications complémentaires nécessaires à la bonne conduite du traitement aussi bien avant pendant qu'après la radiothérapie.

Avant de débiter le traitement une consultation auprès du chirurgien dentiste est systématique. Il procédera à des soins si nécessaire, à la protection des dents restantes par des applications de fluor et à la vérification de vos prothèses dentaires.

Pendant la radiothérapie, il est nécessaire de faire des soins réguliers préventifs de la bouche et de la peau du visage et du cou pour permettre une meilleure tolérance de l'irradiation. Vous serez vu en consultation par le radiothérapeute systématiquement une fois par semaine pour vérifier que tout se passe bien.

Les conséquences de la radiothérapie sont prévisibles. (Elles apparaissent après quelques jours ou quelques semaines et disparaissent progressivement après la fin de l'irradiation.)

A - Dans tous les cas:

1 Perte de goût : partielle ou complète, peut commencer après quelques séances d'irradiation et revient à la normale en général au bout de 1 à 4 mois.

2 Bouche sèche : l'irradiation des glandes salivaires, quasi obligatoire, entraîne une modification de la salive (plus rare et plus acide) avec apparition d'une salive plus épaisse après quelques jours de traitement. Souvent transitoire, elle peut cependant se prolonger dans le temps.

3 Mucite: la muqueuse de la bouche et de la gorge va devenir rouge avec des petites taches blanches (comme des 'aphtes') environ 2 à 3 semaines après le début des rayons et se normalisera en 1 à 2 mois après la fin du traitement. Elle donne des douleurs identiques à celles d'une angine et est bien soulagée par des médicaments contre la douleur.

4 Epidermite: après 15 jours à 3 semaines, la peau devient rouge et inflammatoire (comparable à un coup de soleil). Progressivement, après la fin du traitement par rayons, celle-ci redevient normale (3 à 6 semaines).

B - Parfois :

1 Réaction inflammatoire des glandes salivaires : entre 24 et 72 heures après le début des séances, les glandes salivaires peuvent gonfler et devenir légèrement douloureuses. Le phénomène est le plus souvent transitoire.

2 Surinfection locale : des champignons sur la langue peuvent apparaître en cours d'irradiation ainsi qu'une ré-activation de certains virus comme l'herpès. Ils nécessitent un traitement spécifique que vous prescrira le médecin qui vous prend en charge.

3 Caries dentaires : la radiothérapie entraîne une salive plus rare et acide responsable de l'agression des dents (caries). Pour éviter cette attaque dentaire, il faut les renforcer par apport régulier et indéfini de fluor (prise en charge dentaire obligatoire).

4 Réduction d'ouverture de bouche : des spasmes ou des contractions des muscles de la mâchoire peuvent apparaître (quelquefois tardivement) limitant l'ouverture de bouche. Vous devez effectuer des exercices masticatoires réguliers si cela apparaît.

5 Sensibilité plus importante de muqueuse de la cavité buccale : l'irradiation des structures osseuses entraîne une sensibilité plus importante au traumatisme et nécessite des appareils dentaires bien adaptés.

C - Plusieurs mois après le traitement :

1 Peau moins souple avec quelque fois coloration différente.

2 Diminution de poils (barbe).

3 Manque de salive plus ou moins importante.

4 Ulcération dans la bouche : très rare et surtout en cas de non respect des précautions à prendre ou en cas d'artérite, de diabète et de poursuite du tabac ou de l'alcool.

5 Difficultés d'ouverture de bouche (rare).

Comment limiter ces conséquences ?

1 - Le **chirurgien dentiste** vous prend en charge **systématiquement** avant toute irradiation pour un contrôle dentaire et une remise en état si nécessaire (soins dentaires, extraction, appareil prothétique ...) et vous préparera des gouttières permettant l'**application quotidienne de Gel de Fluor (à vie)** si vos dents ont été

estimées pouvoir recevoir le traitement de rayons sans problème. Il vous expliquera aussi les soins nécessaires pour éviter toute complication.

2 - La **diététicienne** est disponible pour vous voir en consultation dès l'apparition de difficultés pour vous alimenter (vous pouvez prendre un rendez-vous à l'accueil de radiothérapie). En effet, il est indispensable de garder une bonne alimentation et un poids stable pendant le traitement pour permettre aux réactions d'être mieux supportées. Des recommandations spécifiques vous sont remises dans ce feuillet. En cas d'amaigrissement important, il est possible que votre état nécessite une alimentation par sonde nasogastrique (petit tuyau qui va du nez à l'estomac et qui permet une alimentation correcte). Sa mise en place demande une hospitalisation de courte durée pour apprentissage de son utilisation.

3 - **Suivre les recommandations** qui vous ont été faites.

Respectez toutes les recommandations : n'oubliez pas la consultation chaque semaine auprès du médecin radiothérapeute. L'importance de ces effets varie d'une personne à l'autre et nécessite une prise en charge adaptée à votre cas.

RECOMMANDATIONS PENDANT LE TRAITEMENT DE RAYONS

Il ne faut pas **effacer les tracés** qui ont été faits sur votre peau. Ils vous seront refaits régulièrement s'ils s'estompent.

Vous devez réaliser des **bains de bouche plusieurs fois par jour** avec le produit qui vous est prescrit par le radiothérapeute.

Il ne faut **pas fumer ni boire d'alcool**. Il est nécessaire d'éviter toute alimentation irritante (se référer aux recommandations diététiques).

Oter tout appareil dentaire mobile avant chaque séance de rayons.

Il est nécessaire de **nettoyer votre appareil dentaire** régulièrement à la brosse et à l'eau et vous devez ôter vos appareils dentaires durant la nuit ou si les réactions locales irritatives sont importantes. Les soins de votre bouche (**brossage des dents**) sont indispensables et doivent être réguliers. Les brosses à dents à utiliser doivent être **souples** pour ne pas créer de traumatisme.

Si vos dents ont été laissées en place, il est nécessaire **d'appliquer du Gel de Fluor** au moyen de la gouttière réalisée par le chirurgien dentiste, tous les jours, 5 minutes par jour préférentiellement avant de vous coucher après avoir réalisé un brossage soigneux et un bain de bouche. Vous ne devez pas vous rincer la bouche (ni manger ou boire) pendant les 30 minutes qui suivent le retrait de la gouttière de fluoration.

Il ne faut pas utiliser de 'cure-dents'.

Vous ne devez **pas appliquer de crèmes ou déodorants** sur la peau du cou en dehors de celle qui peut vous est prescrite par le médecin.

Le rasage doit être effectué au moyen d'un **rasoir électrique**.

Il faut manger suffisamment pour ne **pas maigrir**. Si vous êtes gêné pour avaler, il faut le signaler au radiothérapeute qui vous prend en charge.

Il ne faut jamais interrompre le traitement sans l'avis du radiothérapeute.

RECOMMANDATIONS DIETETIQUES AUX PERSONNES TRAITÉES PAR RAYONS SUR LA BOUCHE, LA GORGE OU LE COU

oooooooooooooooooooo

Pour tout renseignement complémentaire, contacter une diététicienne
au n° de téléphone ci-dessous :

CENTRE ALEXIS VAUTRIN
Service Diététique
Mmes SIMON, MUR
Tél : 03.83.59.83.02

DES MAINTENANT, IL EST IMPÉRATIF

que vous suiviez scrupuleusement les conseils suivants afin que votre traitement soit bien supporté et réalisé dans les meilleures conditions.

VOUS DEVEZ DÉFINITIVEMENT

- Cesser toute consommation de boissons alcoolisées (de toute sorte), de condiments (cornichons, vinaigre) et cesser de fumer, parce que l'alcool et le tabac peuvent être à l'origine de votre maladie et parce qu'ils augmentent les réactions aux rayons. Ils favorisent aussi l'apparition d'une autre tumeur lorsque vous serez guéri.
- Suivre les recommandations faites par le chirurgien-dentiste.

→ PENDANT LE TRAITEMENT

Vous devez :

- Vous raser tous les jours avec un rasoir électrique, lentement pour ne pas irriter la peau.
- Vous tamponner deux fois par jour les zones traitées, **UNIQUEMENT AVEC DE L'EAU**, sans savon ni lait de toilette, pour éviter des réactions avec les rayons au niveau de la peau.
- Faire au minimum **8 BAINS DE BOUCHE ET GARGARISMES** par jour (ordonnance jointe) pour humidifier la bouche et réduire les réactions.
- Vous **ALIMENTER CORRECTEMENT** (voir pages suivantes)
- Vous peser 2 fois par semaine.
- Enlever vos prothèses dentaires pendant les séances de traitement.
- Donner la liste des médicaments que vous prenez actuellement, certains pouvant avoir des effets contraires avec les rayons.

Vous ne devez pas :

- Appliquer sur la peau des zones traitées de pommade, lotion alcoolisée ou non, eau de Cologne, talc, pansements adhésifs.
- Porter de sous-vêtements ou vêtements en tissus rugueux.
- Serrer votre col de chemise.
- Sucrer des pastilles, bonbons, sucre, le sucre aggrave les réactions aux rayons.

APRES LE TRAITEMENT VOUS DEVREZ :

- Continuer les bains de bouche et les gargarismes au moins après chaque repas.
- Reprendre une alimentation normale mais riche en calories avec des sauces et beaucoup de liquide (eau, lait, bouillons).
- Continuer les soins dentaires suivant les instructions du chirurgien-dentiste.
- Consulter votre médecin traitant très régulièrement et dès que vous constatez des signes inhabituels.

RECOMMANDATIONS POUR L'ALIMENTATION

Ces recommandations sont établies pour vous permettre de vous alimenter correctement en qualité et en quantité pendant et après votre irradiation.

Pour cela, il est nécessaire de **supprimer l'alcool sous toutes ses formes** et tout aliment acide, irritant ou dur.

Il faut compenser le manque de salive en buvant beaucoup au cours du repas (eau, lait, bouillons gras) et en accompagnant les plats d'aliments gras (crème fraîche, mayonnaise) pour graisser les muqueuses.

CONSEILS GENERAUX

- Faire 5 à 6 repas dans la journée. Commencer chaque repas par deux cuillerées à soupe de crème fraîche.
- Lorsque surviennent les difficultés pour avaler, toutes les préparations de repas seront rendues homogènes à l'aide d'un mixer et elles seront toujours enrichies de façon à apporter sous un volume réduit beaucoup de calories ce qui est nécessaire pour l'efficacité des rayons et la cicatrisation.

PREPARATION DES REPAS

- Au début, les aliments seront d'abord cuits puis coupés très fins puis moulinés, enfin si nécessaire, mixés et rendus liquides en ajoutant lait, bouillon de légumes selon les préparations.
- De préférence, éviter les viandes dures et fibreuses, ainsi que certains légumes fibreux.
- Les préparations seront enrichies avec :
 - lait entier + lait écrémé en poudre,
 - jaunes d'oeuf,
 - fromage râpé,
 - jambon mouliné.
- Il est possible de rendre les préparations plus savoureuses en ajoutant de la sauce béchamel ou blanche, du jus de viande, de la crème fraîche, du fromage râpé, de la mayonnaise.
Il est recommandé de varier au maximum les arômes (légumes à goût fort, gruyère pour les préparations salées, chocolat, caramel, café, fruits non acides, etc ...) pour éviter un dégoût de l'alimentation.

ALIMENTS	PERMIS	PERMIS SELON TOLERANCE PERSONNELLE	INTERDITS
LAIT ET FROMAGES	• tous les laits • petits suisses • fromage blanc • fromages à pâte (Camembert, Brie, etc ...) • fromages à pâte cuite (St Paulin, Pyrénées, etc ...)	• yaourt • fromages forts (Roquefort, chèvre, etc ...)	
VIANDES CHARCUTERIE POISSONS	• toutes viandes cuisinées • toutes charcuteries • tous poissons cuisinés • crustacés mollusques • quenelles		• viandes panées • poissons panés • poisson en conserve au vin ou au vinaigre • sauce tomate
CEREALES	• mie de pain ou pain de mie trempés • biscottes trempées, Rems • pâtes • riz bien cuit • tapioca • flocons d'avoine	• pain d'épices • semoule	• croûte de pain • pommes de terre (irritantes pour les muqueuses)
LEGUMES SECS		• tous	
LEGUMES VERTS	• tous cuits • assaisonnement sans vinaigre et sans citron	• éviter les crudités	• tomates (irritantes pour les muqueuses) • vinaigrettes
FRUITS	• tous si cuits	• banane	• tous si crus
SUCRE CONFISERIE	• pâtisseries	• tous	• pâtisserie à alcool
BOISSONS	• eau • café • tisane • thé • chocolat • bouillons	• sirop • limonade • eaux aromatisées	• vin • bière • jus de fruit pur • cidre • alcool fort (cognac, mirabelle) • alcool doux (vins cuits, liqueurs, etc...)
CONDIMENTS	• aucun	• sauf sel en petite quantité	• tous (moutarde, poivre, cornichons, curry, piment, vinaigre, ket-chup)
GRAISSES	• toutes (huile, beurre, lard, margarine, saindoux, crème)		• aucune

ANNEXE 4

NOTICE D'INFORMATION AU PATIENT POUR LE PROTOCOLE RANF

Madame, Monsieur

Vous présentez une tumeur de la gorge pour laquelle le traitement de choix est la radiothérapie (traitement par les rayons). Ce traitement par les rayons peut être effectué à raison d'1 séance par jour, 5 jours par semaine et 7 semaines au total. Une deuxième possibilité est de traiter avec 2 séances par jour, 5 jours par semaine et une durée de 3 semaines à 3 semaines 1/2 au total.

Ces traitements ont déjà montré leur efficacité, nous explorons leurs avantages respectifs. Vous allez donc participer à une étude qui a pour but de comparer ces 2 traitements sans que l'on puisse dire à priori lequel est le plus satisfaisant. L'un ou l'autre de ces 2 traitements vous sera donc proposé.

Ces traitements peuvent provoquer des effets secondaires qui sont bien connus, dont le principal est constitué par l'apparition, après environ 2 semaines de traitement, de douleurs pour avaler en rapport avec l'inflammation des muqueuses de la bouche et de la gorge par les rayons. Ces réactions durent plusieurs semaines mais sont bien contrôlées par les traitements médicaux dont nous disposons. Ces inconvénients seront traités rapidement. A tout moment, vous pouvez contacter votre médecin, le Dr..... (tel -.....) qui mettra en oeuvre les traitements propres à vous soulager.

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Centre Hospitalier de Bicêtre a donné un avis favorable à la réalisation de cette étude.

Votre participation est volontaire et toutes les informations concernant votre dossier médical sont bien entendu confidentielles. Vous pouvez accepter, refuser ou changer d'avis à tout moment.

Cette fiche est faite pour vous donner des informations sur les traitements que vous allez recevoir. Malgré le soin apporté à son élaboration, il est possible qu'elle ne réponde pas complètement à votre attente. Dans ce cas, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin qui vous prend en charge.

Après avoir lu cette fiche d'information, nous vous demandons de bien vouloir signer le formulaire de consentement éclairé.

NOTICE D'INFORMATION AU PATIENT POUR LE PROTOCOLE VAD N3

Madame, Monsieur

Vous présentez une tumeur de la gorge dont le traitement principal est la radiothérapie (traitement par les rayons).

Il existe deux façons différentes de vous traiter par les rayons :

1) la première possibilité est de vous traiter à raison d'une séance matin et soir, 5 jours par semaine pendant 3 semaines de suite. Si vous habitez loin, ce traitement sera effectué en hospitalisation, car il comporte 2 séances par jour, séparées de 8 heures.

2) la deuxième possibilité consiste à combiner les rayons avec une chimiothérapie par perfusion de deux médicaments : le 5 FU et le cisplatine. Cette modalité de traitement délivre aussi une séance de rayon matin et soir pendant 5 jours en même temps que les perfusions de 5FU et de cisplatine. Trois séries de 5 jours seront réalisées, séparées chacune par une semaine de repos. Ce traitement sera systématiquement réalisé en hospitalisation.

Vous allez participer à une étude qui a pour but de comparer ces 2 traitements. En effet, il n'est pas possible actuellement de dire lequel des 2 est le plus satisfaisant. L'un ou l'autre de ces 2 traitements vous sera donc proposé selon un système de tirage au sort.

Dans les 2 cas, ces traitements peuvent provoquer des effets secondaires qui sont bien connus, dont le principal est constitué par l'apparition, après environ 2 semaines de traitement, de douleurs pour avaler en rapport avec l'inflammation de la bouche et de la gorge par les rayons. Ces réactions durent plusieurs semaines et nécessitent le plus souvent la mise en place d'une sonde d'alimentation. La sonde d'alimentation est un petit tuyau allant du nez à l'estomac, ou bien placé directement dans l'estomac à travers la peau et qui permettra de vous nourrir pendant quelques semaines, en attendant que l'inflammation de la gorge induite par les rayons puisse cicatriser.

La chimiothérapie associée aux rayons peut en plus entraîner une fatigue générale, une baisse transitoire des globules blancs et des plaquettes, ainsi que des troubles digestifs avec surtout des nausées et plus rarement des vomissements. Votre surveillance pendant le traitement nécessitera une prise de sang, une fois par semaine.

Votre participation à cette étude est volontaire, vous pouvez refuser d'y participer à tout moment. Ce refus ne nuira en aucune manière à la poursuite des soins attentifs qui vous seront donnés, et un traitement de remplacement vous serait alors proposé. Toutes les informations concernant votre dossier médical sont confidentielles.

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Centre Hospitalier de Bicêtre a donné un avis favorable à la réalisation de cette étude (Loi Huriet du 20 / 12 88).

Cette fiche est faite pour vous donner des informations sur les traitements que vous allez recevoir. Malgré le soin apporté à son élaboration, il est possible qu'elle ne réponde pas complètement à votre attente. Dans ce cas, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin qui vous prend en charge.

A tout moment, vous pouvez contacter votre médecin, le Dr..... (tel)

Après avoir lu cette fiche d'information, nous vous demandons de bien vouloir signer le formulaire de consentement éclairé.



VU

NANCY, le **7 MARS 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **23 MAI 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **Th. CONROY**

Professeur **H. VESPIGNANI**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **30 MAI 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Le traitement des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL jugés inopérables est basé sur la radiothérapie exclusive conventionnelle, dont les résultats restent décevants. La radiothérapie accélérée et l'association radiochimiothérapie concomitante sont deux modalités nouvelles ayant pour but d'améliorer les résultats de la radiothérapie.

Après des rappels anatomo - cliniques et thérapeutiques, nous développons le rationnel des modifications de fractionnement et des associations radiochimiothérapie.

L'étude présentée porte sur une série de 67 patients traités au Centre Alexis Vautrin pour un cancer de la sphère ORL localement avancé. Nous analysons rétrospectivement les résultats de la radiothérapie accélérée normofractionnée (37 patients) et de la radiochimiothérapie concomitante (30 patients), essentiellement en terme de toxicité aiguë et tardive, et de faisabilité. Les résultats sont ensuite discutés et rapportés à ceux de la littérature.

En conclusion, ces modalités thérapeutiques sont applicables, malgré une toxicité plus importante pour l'accélération, mais qui reste gérable. Les perspectives d'avenir se développent avec l'arrivée des radioprotecteurs, les nouvelles drogues, telles que les taxanes, en association avec la radiothérapie, et les nouvelles modalités de fractionnement et d'étalement associées à une chimiothérapie concomitante.

TITRE EN ANGLAIS

Unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck : accelerated radiotherapy or concomitant chemoradiotherapy. Results of a retrospective study.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2000

MOTS CLEFS :

TUMEUR TETE ET COU - RADIOTHETAPIE - CHIMIOTHERAPIE - EFFETS INDESIRABLES

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex