

## Compte-rendu de la réunion du GETTEC, Nice, 23 et 24 mars 2006

Présents : docteurs Avalos, Bailleux, Caltte, Castillo, Choussy, Cosmidis, de Raucourt, Demard, Dolivet, Guevara, Janot, Jegoux, Lawson, Le Page, Le Ridant, Lecoq, Lena, Mallet, Marcillon, Percodani, Perrat, Poissonnet, Rame, Rose, Santini, Sarini, Savoudini, Temam, Toussaint, Védrine

### 1) Séance de dissection

Les conditions des dissections et de la retransmission vidéo étaient remarquables. Cela a permis à différents membres du GETTEC de montrer des techniques encore peu diffusées en France, mais qu'ils utilisent de façon courante ou occasionnelle.

\* Lambeau sous-hyoïdien ; G Dolivet

Lambeau myo-cutané pédiculisé sur le pédicule thyroïdien supérieur ou une de ses branches. Prélèvement de la palette cutanée compris dans l'incision cervicale (modification technique de GD). Le secret du lambeau est la préservation du retour veineux, ce qui impose la prudence en cas d'adénopathies métastatique dans les groupes IIa ou III. Largement utilisé à Nancy dans la cavité buccale, mais extension possible des indications pour ceux qui en ont l'expérience.

\* Laryngectomie subtotale sans pexie. M Poupart. Cette technique développée à Lyon comporte :

- une exérèse qui est celle des laryngectomies frontales antérieures reconstructives ou intervention de Tucker. Les indications sont donc celles de la laryngectomie de Tucker
- une reconstruction originale, puisqu'on ne descend pas l'épiglotte pour assurer la fermeture, comme dans le Tucker. L'équipe Lyonnaise met trois fils de pexie entre le pied de l'épiglotte d'une part, l'arc cricoïdien d'autre part. Ces fils sont mis en tension modérée, sans tenter de rapprocher les deux structures et c'est la fermeture des muscles sous-hyoïdiens qui assure l'étanchéité laryngée. L'intérêt est la simplicité des suites opératoires : pas de canule de trachéotomie et reprise alimentaire à J10 !

\* Reconstruction des héli-pharyngo-laryngectomies étendues à l'héli-cricoïde :

L'exérèse est celle des héli-pharyngo-laryngectomies de type Pearson (c'est à dire exérèse d'un héli cartilage thyoïde avec l'aryténoïde ; mais la chirurgie est étendue à la totalité du sinus piriforme, puisque l'exérèse emporte un héli-cartilage cricoïde). Au lieu de tubuliser l'héli larynx restant pour réaliser un shunt phonatoire comme dans le Pearson, on reconstruit l'héli-larynx restant par des lambeaux :

- soit selon la technique décrite par Urken, avec un fragment de cartilage costal inséré dans un lambeau antébrachial (AM Leridant)
- soit avec un lambeau myo-cutané. (G Dolivet ; M Poupart)

Les indications restent rares, mais les opérateurs rapportent des résultats satisfaisants (c'est à dire sans sonde ni canule) chez des patients très soigneusement sélectionnés.

### 2- Présentation d'une aide à la rééducation de la déglutition par électro-stimulation (Projet VITALSTIM société Collin)

La société Collin ORL a présenté sa technique de stimulation électrique pour la rééducation de la déglutition. L'aide à la rééducation est liée à la stimulation de certains muscles, ce qui nécessite une formation. Les différents résultats exposés concernent essentiellement des prises en charge de patients ayant des pathologies neurologiques. Le GETTEC se propose d'évaluer cette technique dans la rééducation de la déglutition après chirurgie partielle pharyngo-laryngée. Il a été convenu que A. Cosmidis avant la réunion de Marseille du 15 juin suive une journée de formation sur cette

technique et commence à l'expérimenter dans cette indication à la Croix Rousse pour proposer une expérimentation multicentrique GETTEC si les résultats se révélaient satisfaisants.

### **3- Chirurgie au laser des cancers sus-glottiques. Georges Lawson**

Georges Lawson pratique cette technique depuis les années 95-96. Depuis 2004, la technique est rodée et est devenue pour lui le traitement de première intention de ces lésions sus-glottiques, à condition de ne pas inclure les tumeurs avec extension importante à la loge HTE, ainsi que les extensions à l'étage para-glottique.

Les indications sont donc essentiellement les lésions T1 et certains T2 : Les lésions du bord libre de l'épiglotte, lésions non transfixiantes de la face laryngée de l'épiglotte et lésions latérales comme les trois replis et les aryténoïdes. Au maximum peut être réalisée une épiglottectomie totale emportant la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE). Cependant, lorsque l'envahissement de la loge HTE est détectable radiologiquement en pré-opératoire, l'indication reste une chirurgie par voie externe.

Les contre indications sont un envahissement important de la loge HTE, un envahissement de l'espace para glottique, qui nécessitent un traitement chirurgical classique par voie externe.

Les limites de la technique sont les conditions d'exposition.

Georges Lawson a présenté en vidéo des exemples d'exérèse. Deux endoscopies sont réalisées, la première pour poser l'indication et vérifier l'absence de seconde localisation, la deuxième pour pratiquer l'exérèse. Celle-ci se réalise au laser CO2 pulsé avec la technique Acublade®. L'hémostase est assurée soit au laser, soit à la coagulation ou par des clips de micro chirurgie. Deux aspirations sont nécessaires pour l'évacuation des fumées, l'une étant branchée sur la pince de Bouchayer. L'exérèse est réalisée de façon idéale en monobloc avec contrôle extemporané des marges de résection.

Sur le plan ganglionnaire, le traitement est classique, avec réalisation de l'évidement ganglionnaire dans le même temps. La technique du ganglion sentinelle est en phase de validation et n'est donc pas utilisée en routine dans cette indication.

La radiothérapie post opératoire est réalisée en cas de nécessité sur les aires ganglionnaires. Pour le site lésionnel, l'attitude est différente : en cas de résection non satisfaisante, le patient est réopéré, soit par voie endoscopique, soit par laryngectomie partielle classique.

La reprise alimentaire s'effectue le lendemain de l'intervention.

Georges Lawson a présenté ainsi une série de 31 patients de 48 à 87 ans. Deux pneumopathies dont une par inhalation ont été observées. Deux complications hémorragiques ont dû faire l'objet de reprise chirurgicale, dont une par voie endoscopique. La durée moyenne d'hospitalisation a été de onze jours, l'antibiothérapie a été systématique pendant 10 jours. Tous les patients sont sortis en ayant repris une alimentation normale. 11/31 patients ont été irradiés (mais la radiothérapie post-op a été systématique pour les 7 premiers patients). Elle est maintenant décidée au cas par cas en fonction de l'histologie ganglionnaire et de la pièce opératoire. Le suivi va de 1 à 120 mois. Aucun échec local ni ganglionnaire n'ont été observés, six patients sont décédés d'une autre cause.

Les avantages de cette technique sont l'absence de trachéotomie, l'absence d'ouverture du pharynx et le fait qu'elle préserve entièrement les ressources thérapeutiques pour l'avenir en cas de deuxième évènement carcinologique.

Cette chirurgie impose matériel spécifique, en particulier un laryngoscope bi valve, la nécessité d'une grande expérience de l'équipe.

Au total, cette technique est devenue pour l'équipe de Georges Lawson le traitement de première intention pour ces lésions sus-glottiques sélectionnées.

### **3- Essai CARISSA. R.J. Bensadoun, O. Dassonville.**

Cet essai est déjà en route : il s'agit d'un essai multicentrique ouvert de phase II randomisé, avec bénéfice individuel direct, conduit chez des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes de la

cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, dont le traitement premier est une chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète, et qui présentent des facteurs pronostiques non favorables au niveau des données anatomo-pathologiques de la pièce d'exérèse, conduisant à une décision de radiothérapie post-opératoire à 66 Gy (2 Gy/fraction, 5 fractions par semaine) associée à du cisplatine. On retrouvera ainsi dans cette étude des tumeurs T3-T4, et/ou N+, et/ou à exérèse chirurgicale microscopiquement insuffisante, puisque la co-administration de cisplatine est réalisée chez les patients à « haut risque » ou à « risque intermédiaire » tels que définis par les données cliniques et issues de la pièce opératoire (site tumoral, stade TNM initial, N+R+, présence d'embols vasculaires ou péri-nerveux,...). Le taux de REGF tumoral sera dosé sur la tumeur réséquée. Les patients seront randomisés entre le traitement de référence (radiothérapie + cisplatine) et le même traitement associé à Gefitinib (500 mg/j).

Cet essai ne pourra être conduit que chez les patients présentant des tumeurs d'un volume suffisant pouvant faire l'objet d'un prélèvement tumoral d'au moins 0,5 cm<sup>3</sup> spécifiquement dédié à l'étude biologique.

Les inclusions ont débuté depuis quatre mois dans six centres (sur les 21 centres enregistrés). Vingt-trois patients ont été inclus, dont 20 dossiers validés (qualité des prélèvements biologiques). Seize patients ont été randomisés.

#### **4- Essai JANORL sur la réirradiation, F. Janot.**

Entre 1999 et 2005, 130 patients ont été opérés en territoire irradié et ont ensuite été randomisés entre soit une réirradiation avec chimiothérapie concomitante (bras A), soit une surveillance simple sans traitement post-opératoire (bras B) ; 65 patients ont été randomisés dans chaque bras. Ils présentaient une récurrence loco-régionale dans 71% des cas, une deuxième localisation dans 29% des cas. Il n'y avait pas de déséquilibre entre les deux bras en ce qui concerne l'âge, le sexe, le site tumoral, la classification T et N et les signes histologiques de gravité (envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire, résection insuffisante histologiquement, envahissement péri-nerveux, embols lymphatiques). La toxicité aiguë dans le bras A a été dominée par une toxicité muqueuse de grade 3 ou 4, chez 29% des patients. Il y a eu une augmentation de la toxicité tardive de grade 3 ou 4 (trismus, sclérose cutanéomuqueuse) dans le bras A par rapport au bras B. Dans le bras A, 5 décès peuvent être attribués à une toxicité aiguë ou tardive. La survie sans récurrence était significativement meilleure dans le bras A, avec un hazard ratio de 1.6 (IC 95%, 1.1-2.4, p = 0.01), mais sans amélioration significative de la survie globale.

Cet essai montre donc que la réirradiation avec chimiothérapie concomitante permet d'augmenter la survie sans récurrence, sans augmentation de la survie globale. Le prix à payer est une toxicité aiguë non négligeable avec une augmentation de la toxicité tardive. Les indications doivent être discutées au cas par cas.

Cet essai va être complété par une étude de la qualité de vie et va faire l'objet d'une communication au congrès de l'ASCO en juin 2006.

#### **5- Essai TEP et ganglion sentinelle. G Dolivet**

Il s'agit d'apprécier l'intérêt de ces deux techniques dans la prise en charge des patients en récurrence avec un cou déjà traité. 40 patients ont été inclus, exclusivement à Nancy. Le protocole est le suivant :

- bilan classique (scan et/ou IRM) et décision thérapeutique
- puis TEP et attitude thérapeutique, en fonction des résultats du TEP

Le premier objectif est donc de voir si le TEP modifie les indications de chirurgie de rattrapage.

Quand la chirurgie de rattrapage est décidée, recherche du ganglion sentinelle. Cette recherche a permis de détecter des ganglions sentinelles de localisation atypique, qui étaient envahis dans un petit nombre de cas. GD fait part d'une constatation clinique qui demande à être confirmée :

certain patients chez qui le drainage lymphatique n'est pas détectable par la technique du ganglion sentinelle seraient à fort risque de nodules de perméation cutanée

### **6-Proposition d'un nouvel essai sur un traitement d'entretien par Cetuximab® chez les patients en rémission complète après traitement chirurgie-radiochimiothérapie par F. Peyrade, oncologue au CAC de Nice.**

F. Perrat propose d'évaluer ce traitement d'entretien pendant 3 ans, chez les patients en rémission complète après l'association chirurgie + Radio-chimio post-op. Les critères d'inclusion seraient donc proches de ceux de l'essai Carissa.. Seront étudiées la survie sans maladie, la toxicité, en particulier cutanée, et la qualité de vie. Le projet n'est pas encore finalisé sur les critères d'inclusion et les modalités d'administration du traitement et devrait débuter dans environ 18 mois. Ce projet a reçu un avis favorable de principe du GETTEC. Il est suggéré d'étudier la possibilité de débiter le traitement par Cétuximab avant la chirurgie, ce qui donnerait une information capitale : la réponse, en particulier histologique, au Cétuximab.

### **7- Enregistrement des adénocarcinomes de l'ethmoïde par O. Choussy.**

A la suite du congrès de Poitiers, Olivier Choussy a colligé de façon rétrospective 258 dossiers, ce qui représente la plus grosse série mondiale. La survie globale est de 60 % à cinq ans et 44 % à dix ans. Les facteurs de pronostic habituels sont retrouvés : envahissement orbitaire et méningé, mais, dans cette série, l'envahissement du sinus maxillaire n'est pas significatif. O Choussy rapporte aussi les résultats de petites tumeurs T1 et T2, traitées par chirurgie seule, sans radiothérapie post-opératoire. Leur devenir est proche de celui des tumeurs T3-T4, ayant bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire. Cela soulève la question de l'irradiation post-opératoire systématique, même pour les petites tumeurs.

Ce travail fera l'objet d'une communication au congrès de la société francophone à Toulouse en avril et au congrès de la société française de carcinologie à Lille en novembre. Pour ce dernier congrès, il est encore temps d'envoyer des fiches à Olivier.

### **8-Projet de travail commun pour le congrès de la société française de carcinologie à Lille en novembre.**

Dans le cadre de la déflation thérapeutique, A. Cosmidis a présenté un projet de fiche d'enregistrement des cancers de l'hypopharynx T1-T2 N0 ou N1, en résection histologique suffisante et avec envahissement ganglionnaire faible (N- ou N+R- unique), traités par chirurgie exclusive dans un but de préservation thérapeutique en vue des éventuels événements carcinologiques à venir. Ce travail fait suite à celui sur le même thème sur les cancers de l'oropharynx. AC rapporte la série Lyonnaise de 14 patients et propose d'étendre la série aux autres centres. Il a été convenu d'y ajouter les margelles postérieures dans les localisations et la notion de dysplasie sur l'analyse des marges de résection. A. Cosmidis va faire ces modifications sur la fiche et l'adressera aux centres intéressés.

### **9) DEPISTORL S Temam**

DEPISTORL est en cours d'ouverture. L'objectif principal est d'étudier l'effet du dépistage sur la mortalité spécifique par cancer des VADS chez les sujets de plus de 40 ans ayant fumé pendant au moins 20 ans et ayant une intoxication alcoolique nécessitant une prise en charge dans un service spécialisé d'alcoologie. Les objectifs secondaires sont de (1) démontrer que ces tests permettent de diagnostiquer des lésions cancéreuses des VADS à un stade plus précoce que celui associé à

l'histoire naturelle de la maladie, et de diminuer l'incidence des cancers des VADS par le dépistage de lésions précancéreuses ; (2) d'étudier l'impact du dépistage sur la morbidité des traitements réalisés en cas de tumeur des VADS ; (3) d'évaluer le coût de ce dépistage (4) de collecter des échantillons biologiques pour validation secondaire de nouveaux tests moléculaires de dépistage (sérum, salive, brossages pharyngo-oesophagiens).

Il s'agit d'une étude prospective randomisée comparative avec un groupe témoin et un groupe bénéficiant d'un test de dépistage comprenant un interrogatoire, un examen clinique ORL avec nasofibroscopie et un brossage pharyngo-oesophagien avec examen cytologique (Oesotest). Ces examens seront répétés annuellement pendant 3 ans.. Après 3 ans, seront évaluées dans les deux groupes la survenue d'un cancer des VADS, les caractéristiques cliniques de ce cancer, la survie spécifique et la qualité de vie des sujets ayant présenté un cancer des VADS

Quatre centres pilote ont permis de développer initialement le projet : IGR, Nancy, Lille et Saint Cloud. 17 autres centres ont fait part de leur intention de participer, et d'autres centres d'addictologie ont été contactés. Les addictologues réaliseront l'inclusion des sujets dans l'étude et adresseront les sujets à dépister à la consultation d'ORL où seront réalisés les tests et la prise en charge si nécessaire. L'examen clinique ORL sera pratiqué selon des critères bien définis et l'analyse cytologique des brossages pharyngo-oesophagiens sera centralisée. En cas de test positif, le sujet aura une biopsie des lésions suspectes.

Cette étude a reçu le soutien des Sociétés Françaises d'Alcoologie (SFA), de Cytologie Clinique (SFCC).

## **10) MARGES-ORL. S Temam**

Cette étude, déjà ouverte dans 3 centres du GETTEC, concerne les patients opérés d'une tumeur de l'oropharynx ou de la cavité buccale, de taille modérée (T1-T2), dont l'exérèse est jugée suffisante à l'analyse histologique classique et avec un envahissement ganglionnaire limité. Pour ces patients, il n'existe actuellement pas de consensus sur le traitement post-opératoire : surveillance simple pour la plupart, curiethérapie de barrage ou radiothérapie à dose dite « prophylactique » de 50 Gys. Il est proposé de décider du traitement postopératoire en fonction des résultats de l'analyse moléculaire des marges d'exérèse chirurgicale dont le résultat sera disponible dans les 4 semaines suivant l'acte chirurgical. Les patients ayant des marges positives en analyse moléculaire recevront un traitement complémentaire, alors que les patients ayant des marges négatives ou une tumeur non informative auront une simple surveillance. Il s'agira d'une étude multicentrique, qui imposera de prélever les limites d'exérèse chez 120 patients. On estime que 60 patients présenteront une instabilité des microsatellites dans la tumeur (tumeur informative).

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le taux de récurrences loco-régionales chez les patients dont les marges d'exérèse sont négatives en analyse moléculaire. L'objectif secondaire sera d'évaluer les traitements des patients ayant des marges de résection positives en analyse moléculaire.

L'étude a été ouverte à l'IGR en Novembre 2005 : sur 17 patients T1, T2, N0, 5 patients étaient inéligibles ; 10 patients ont été analysés : 5 patients étaient informatifs, avec 2/5 patients dont les marges étaient négatives à l'histologie classique, mais positives en biologie moléculaire. Un de ces patients a été irradié, l'autre bénéficie d'une surveillance rapprochée. Deux autres centres ont été ouverts à l'étude en Février, puis l'étude sera étendue rapidement à l'ensemble des centres du GETTEC.

## **11) TREMPLIN Y Mallet**

Cette étude randomisée est maintenant ouverte et fait suite à l'étude GETTEC/GORTEC sur la préservation laryngée ayant montré la supériorité de l'association TPF par rapport au PF seul pour sélectionner les patients candidats à une radiothérapie externe. Il s'agit d'une phase II randomisée, visant à évaluer le taux de préservation de la fonction laryngée à 3 mois après la fin du traitement

obtenu par la trithérapie (TPF) suivie d'une radiothérapie externe associée soit au cisplatine (bras A) soit au cetuximab (bras B). Les objectifs secondaires seront la durée de réponse, le taux de Préservation laryngée à 18 mois après la fin du traitement, la qualité de vie essentiellement fonctionnelle, la toxicité et interruptions de traitement, la faisabilité et morbidité de la chirurgie de rattrapage si celle-ci est nécessaire. Les critères d'inclusion sont les carcinomes épidermoïdes du larynx ou de l'hypopharynx, histologiquement prouvés, localement avancés relevant d'une (pharyngo)-laryngectomie totale ou sub-totale (technique dite de Pearson) à la condition que cette dernière soit réalisable d'emblée : T2 non accessible à une laryngectomie partielle supra-cricoïdienne ou non ; T3 sans infiltration massive de l'endolarynx par une lésion trans-glottique ; T4 défini comme tel du fait d'une atteinte cartilagineuse uniquement détectable sur le scanner ; N0 à N3 extirpable.

Y Mallet signale également que l'étude sur les cancers de la langue mobile des patients de moins de 35 ans est en cours de rédaction.

## **12) Etude ACTIVALVE ; O Dassonville**

Il s'agit d'une étude en partenariat avec la société Collin : prothèse phonatoire réservée aux patients faisant des surinfections fréquentes nécessitant plus de trois à quatre changements d'implant dans l'année. La société Collin prendra en charge deux patients par centre investigateur.

## **Temps administratif**

Proposition de compte rendu d'activité par le Dr de Raucourt ; le renouvellement du Conseil d'Administration sera proposé à la réunion de Lille (lors du congrès de carcinologie cervico-faciale). La prochaine réunion est la réunion commune avec le GORTEC à Marseille. G Dolivet fait le point sur la situation financière du GETTEC.