

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude aux membres du jury, qui par leur exemple m'ont aidé à construire ma pratique :

- Monsieur le professeur Claude Beauvillain de Montreuil a largement inspiré ma réflexion sur la place essentielle qu'occupe l'expérience clinique dans la pratique médico-chirurgicale. Son souci constant de transmettre ce savoir est pour moi une chance inestimable.
- Monsieur le professeur Patrick Marandas me fait l'honneur de juger ce travail. Tout aussi dévoué à la pratique clinique, il rappelle par son engagement qu'elle est notre principale source de légitimité.
- Monsieur le professeur Philippe Bordure dont l'expression chirurgicale notamment otologique, traduit subtilement l'étonnante harmonie de la main et de l'esprit.
- Monsieur le professeur Legent qui le temps d'un dernier semestre, a posé durablement les bases de mon apprentissage.
- Messieurs les docteurs Etienne Bardet et Benoît Piot, en m'accordant leur confiance, en me confiant leurs dossiers, ont contribué de façon décisive à ce travail.

ABLE, RELIABLE, AVAILABLE¹, trois adjectifs qui caractérisent la pratique quotidienne de deux chirurgiens dont l'influence fut déterminante pour ma formation. Par leur exemple, ils m'ont montré que cet idéal d'exigence et de rigueur était accessible :

- le docteur Olivier Malard, mon directeur de thèse qui, sachant à quoi il s'exposait, a néanmoins accepté d'encadrer ce travail et même de le relire dans des délais impossibles.
- le docteur Christophe Ferron, qui a subi ces dernières semaines de plein fouet le contre coup de ma thèse.

Trois personnes, qui depuis le début de mes études m'accompagnent et me guident, ont marqué également mon apprentissage :

- le docteur Lorand Gaspar, que je remercie simplement d'exister tellement son expérience est essentielle pour moi.
- le docteur Olivier Steichen, dont le travail personnel est à orienter cette thèse. Son soutien fut essentiel pour mener à terme ce travail
- le docteur Patrice Langlois, à qui je dois mon éveil chirurgical et l'idée que la chirurgie est aussi l'art du détail.

Je tiens à remercier pour sa précieuse collaboration Monsieur Loïc Champion, qui a réalisé l'étude statistique

A mes chefs de clinique, Judicaël Toquet, Elisabeth Sauvaget, Frank Jegoux et Anne-Sophie Pantin,

A mes complices internes, l'équipe d'anesthésie et tout le personnel du service d'ORL de Nantes,

A mes parents,

A ma famille,

A Tristan,

A Modi,

¹ Propos du Dr John Fletcher, la traduction libre :

- Capable avec l'idée de compétence,
- Fiable avec l'idée de responsabilité
- Disponible au sens où l'entend Gabriel Marcel (la dignité humaine et ses assises existentielles, Paris, Aubier, 1964)

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	1
INTRODUCTION.....	4
PRELIMINAIRES.....	5
I. NOTIONS HISTORIQUES.....	5
Le traitement du cancer de la langue	
Quelques enseignements du passé	
II. LA LANGUE.....	9
Présentation anatomo-clinique	
Les muscles de langue	
Le drainage lymphatique	
III. LE CANCER DE LA LANGUE.....	10
Caractères généraux des VADS	
Epidémiologie	
Diagnostic positif	
Classification TNM et AJCC	
Facteurs pronostiques dans les cancers des VADS	
PATIENTS ET METHODE.....	14
A. PRINCIPES GENERAUX DE L'ETUDE.....	14
B. ETUDE RETROSPECTIVE.....	14
Critères d'inclusion	
Analyse statistique	
Population étudiée	
Caractérisation de la tumeur	
Traitement	
Analyse anatomo-pathologique	
Evolution tumorale	
C. APPROCHE QUALITATIVE.....	18
La démarche	
Le déroulement	
RESULTATS.....	20
A. ETUDE RETROSPECTIVE.....	20
I. Population étudiée.....	20
Age et sexe	
Facteurs de risque	
II. Caractérisation clinique du cancer.....	24
Circonstances de découverte	
Localisation tumorale et ganglionnaire	
Classification TNM et AJCC	
III. Traitement réalisé.....	28
Schéma thérapeutique	
Traitement chirurgical	
Traitement complémentaire	

Le suivi	
Les complications des traitements	
Survie	
IV. Examen anatomo-pathologique.....	33
La tumeur	
L'envahissement ganglionnaire	
V. Evolution tumorale.....	36
Poursuite évolutive	
Récidive locale	
Récidive ganglionnaire	
Evolution métastatique	
Second cancer	
Décès	
Les patients vivants	
VI. Analyse statistique.....	42
Survies	
Facteurs pronostiques	
B. APPROCHE QUALITATIVE.....	45
I. Entretiens semi-directifs.....	45
II. Questionnaires téléphonés.....	46
DISCUSSION.....	52
A. LIMITES DE MA METHODOLOGIE.....	52
I. Etude rétrospective.....	52
II. Approche qualitative.....	54
B. ETUDE RETROSPECTIVE.....	55
I. L'évolution tumorale.....	55
Les survies	
Les récurrences locales	
Les récurrences ganglionnaires	
Métastase à distance et second cancer	
II. Les facteurs pronostiques.....	57
La survie globales	
La survie sans récurrence	
III. Conclusion.....	63
C. ANALYSE DE CONTENU DE L'APPROCHE QUALITATIVE.....	64
I. Les entretiens semi-directifs.....	64
II. Les questionnaires téléphonés.....	66
CONCLUSION.....	69
ANNEXE 1 : Questionnaires téléphonés.....	71
ANNEXE 2 : Entretien semi-directif Radiothérapeute.....	74
ANNEXE 3 : Entretien semi-directif Chirurgien.....	84
BIBLIOGRAPHIE.....	89

INTRODUCTION

Bien que facilement accessible à un dépistage précoce, le cancer de la langue mobile garde un pronostic sévère y compris pour les petites tumeurs [1, 2].

La recherche de facteurs de mauvais pronostic lors de la prise en charge initiale est essentielle pour arriver à cerner les patients dont les tumeurs sont à fort risque de récurrence locorégionale et ainsi adapter au mieux la stratégie thérapeutique initiale [3].

Les résultats de la prise en charge thérapeutique réalisée aux CHU et CRLCC de Nantes des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la langue mobile sont évalués à partir d'une étude rétrospective portant sur 70 patients.

L'analyse statistique des survies globale et sans récurrence individualise certains facteurs de mauvais pronostic. Néanmoins ceux-ci ne reflètent que partiellement l'expérience clinique des praticiens.

Selon le principe de « triangulation » [4, 5] qui consiste à utiliser plusieurs méthodes et à en faire converger les résultats, l'étude rétrospective est analysée en comparaison avec les données de la littérature, puis confrontée avec l'expérience clinique des praticiens, approchée de façon qualitative. De cette manière, nous espérons également identifier les facteurs que les praticiens considèrent comme déterminants dans l'évolution de la maladie et mieux comprendre la logique de leur mise en œuvre.

PRELIMINAIRES

Notions historiques

1. Le traitement du cancer de la langue

Si Hippocrate (460-370 avant Jésus-Christ)² réalisa les premières descriptions précises de cancer, ce n'est qu'au XVIe et XVIIe siècles qu'apparaissent les premières observations de cancer de la langue et leurs tentatives de traitement.

Jusque-là, comme l'écrivit Baudet [6], « la crainte de priver les opérés de la parole et la peur de l'hémorragie arrêtaient la main des chirurgiens et motivèrent longtemps cette abstention opératoire pour les affections de la langue. »

La première résection linguale pour cancer de la langue semble avoir été réalisé en 1664 par Pétrus de Marchetti, chirurgien de Padoue qui « se servit du fer rouge comme agent de diérèse » [6].

D'autres tentatives sporadiques d'extirpation chirurgicale du cancer de la langue sont réalisées en Allemagne (Buxdorf en 1734), en Angleterre (Guthrie en 1756) mais c'est en 1774 que Louis pose les bases du traitement chirurgical du traitement du cancer de la langue dans son Mémoire à l'Académie de Chirurgie [7].

Baudet en résume l'idée : « ..*Sous sa plume, les souffrances horribles des cancéreux de la langue deviennent un puissant argument en faveur de l'intervention chirurgicale.*

Brillamment, il ouvre la voie et porte l'instrument tranchant sur la langue. L'hémorragie ne l'effraie pas ; pour la combattre, il éteint des fers rouges dans la plaie, après l'excision. Au début, il n'enlevait que les cancers de la pointe, mais, encouragé par ses succès, il s'enhardit, il devient radical, il ampute la totalité de l'organe et insiste sur la conservation de la parole après cette amputation.

Dès ce moment, la chirurgie de la langue existe, les successeurs de Louis ne feront que le continuer. »

Le « manuel opératoire de l'extirpation de la langue avec le couteau » publié en 1785 par le viennois Hunczowski décrit la technique de l'époque qui prévaudra jusqu'au début du XIXe siècle[6] :

« On fait asseoir le patient sur une chaise, on lui ouvre la bouche, et, quand c'est possible, on saisit la langue avec une compresse tenue entre le pouce et l'index de la main gauche ; on sépare la langue du plancher de la bouche, on la tire dehors, et, par des incisions lentes et répétées, on cherche alors à la détacher aussi près que possible de son origine. »

Tout au long du XIXe siècle, le traitement chirurgical du cancer de la langue bénéficie des progrès techniques de la chirurgie notamment en matière d'hémostase (écraseur, serre nœud³,

² Il fut le premier à utiliser les termes grec de « carcino, carcinoma » pour décrire des ulcérations chroniques probablement suspectes de tumeurs malignes. <http://www.bordet.be/historic/cancer/cancer1.htm>

³ Mayor, mémoire sur les ligatures en masse. Paris, 1826

cautérisation, ligature notamment celle des artères linguales⁴) et de la médecine (asepsie, anesthésie⁵, anatomopathologie...).

En dépit de ces progrès, le traitement chirurgical accuse une mortalité péri-opératoire lourde⁶ et surtout il n'empêche pas les récurrences notamment ganglionnaires dont le traitement spécifique sera pour la première fois préconisé par Kocher en 1880. [6]

Alors à partir du début du XXe siècle, grâce à la découverte des rayons X en 1895 par Roentgen et de la radioactivité par Pierre et Marie Curie en 1898, la chirurgie va peu à peu laisser place à la radium-thérapie dont les chirurgiens Cunéo, Sébileau, Proust et Moure reconnurent la position prépondérante lors du congrès de la Société de Chirurgie de Paris en 1928 [10, 11].

Cependant les résultats du traitement par radiothérapie exclusive ne sont pas à la hauteur des espoirs suscités et la survie des patients atteints d'un cancer de la langue reste très médiocre. Sébileau publia alors en 1932 un ouvrage de référence sur les cancers buccaux [12] qui initia un retour progressif de la chirurgie dans le traitement des cancers de la cavité buccale et en particulier de la langue.

Les interventions devinrent de plus en plus audacieuses⁷ et les méthodes de reconstruction se développèrent. Depuis, la chirurgie et la radiothérapie qu'elles soient pratiquées en concurrence ou en complément constituent la base du traitement des cancers de la langue.

2. Quelques enseignements du passé

A travers ce survol historique de la prise en charge des cancers de la langue, il est intéressant de noter que dès ses débuts, les principaux problèmes du cancer de la langue ont été relevés :

a. La récurrence locale et les marges

Le mauvais pronostic des récurrences locales apparaît très tôt au chirurgien et est relaté dans nombre d'observations. [13]

Ainsi dès 1737, Ruysch qui fit partie des pionniers de l'extirpation chirurgicale des cancers de la langue envisageait déjà les moyens de prévenir ces récurrences et il n'hésita pas après une deuxième récurrence locale de réaliser une amputation totale de la langue. [6]

⁴ Technique initiée par Mirault (Mirault, Gazette médicale, 1835, p 411.) puis reprise par Flaubert (société de chirurgie, 1837), Roux (Gazette médicale, 1839 p 489) et Sédillot (1852) 6. Baudet Pierre, *Contribution à l'étude de l'Intervention Chirurgicale dans le Traitement du Cancer de la Langue*. 1908: Toulouse.

⁵ Le protoxyde d'azote fut utilisé pour la première fois en 1850 pour des extractions dentaires. 8. Beauvillain de Montreuil, *Cancers de l'oropharynx : historique du traitement*, in *Cancers de l'oropharynx*. 2002, EDK: Paris. p. 3-5.

⁶ La « mortalité immédiate » est évaluée par Baudet à 20% 9. Baudet Pierre, *Contribution à l'étude de l'Intervention Chirurgicale dans le Traitement du Cancer de la Langue*. 1908: Toulouse. p. 168.

⁷ Hayes-Martin réalisera en 1942 la première buccopharyngectomie interruptrice après radiothérapie (opération dite « commando » en référence au débarquement manqué des canadiens à Dieppe la même année 8.

Beauvillain de Montreuil, *Cancers de l'oropharynx : historique du traitement*, in *Cancers de l'oropharynx*. 2002, EDK: Paris. p. 3-5.)

De la même façon, Louis dans les « Mémoires de l'Académie de Chirurgie » encourage les chirurgiens à ne pas être « timide » dans leur exérèse chirurgicale :

« S'il est consolant de savoir que ceux qui ont le malheur de perdre cet organe ne restent pas privés de l'exercice des fonctions auxquelles on a cru qu'il était absolument nécessaire, la chirurgie doit s'enrichir de cette connaissance au profit de l'humanité, et nous rendre moins timides sur les opérations qu'on pourrait pratiquer sur la langue. [7] »

Par ailleurs, les descriptions précises des techniques d'exérèse chirurgicale montrent que les bases fondamentales du traitement chirurgical des cancers de la langue ont été acquises dès cette époque.

Suivant le principe que ce « n'est qu'en détruisant le cancer, qu'on peut le guérir »[14], plusieurs auteurs décrivent une technique d'exérèse tout à fait semblable à celle pratiquée aujourd'hui par de nombreux chirurgiens pour s'assurer des marges d'exérèse suffisantes. Celle-ci consiste à saisir la tumeur entre le pouce et l'index, et couper au large de ses doigts pour être sûr de « l'éradication du mal » :

« ...je fis asseoir le malade sur une chaise, la tête appuyée contre la poitrine d'un aide ; un bouchon de liège fut placé entre les dents molaires pour tenir les mâchoires écartées. Situé en face du malade, je l'engageai à tirer la langue ; pour la fixer, je passai une érigne simple dans la partie malade.

Je saisis le bord droit de cet organe entre le pouce et l'indicateur gauches, et avec des ciseaux droits je fendis d'un seul coup jusqu'au-delà de la tumeur.

Je laissai un peu cracher le malade, puis je pinçai de nouveau la langue dans la partie malade, toujours de la main gauche, et de deux coups de ciseaux je fis une seconde incision en dehors de mes doigts et de la tumeur : cette incision se réunissait à la seconde sous un angle d'environ cinquante degrés. La tumeur se trouva ainsi comprise et emportée dans un lambeau de dix à douze lignes de diamètres de la pointe de la langue au sommet de l'angle.... »

Observation n° 55 – Cancer de la langue. Excision en V. – (Boyer, t. VI, p.392) [15]

Par ailleurs, la mandibulotomie initiée par Sédillot⁸ va être largement recommandée voire même préférée à la voie endobuccale par les chirurgiens pour permettre une exposition suffisante de la cavité buccale et réaliser une bonne exérèse de tumeurs dont les limites sont incertaines : « ...l'excision par la bouche après avoir incisé l'os maxillaire inférieur du côté de la tumeur (Sédillot) est le meilleur procédé, suivant moi, car le chirurgien peut opérer facilement et se rendre parfaitement compte de l'étendue du mal... » [14]

⁸ Communication à l'Académie des Sciences, séance du 19 février 1844 13. Maisonneuve, *Des tumeurs de la langue*. 1848, Paris: Renouard.

b. Le traitement des aires ganglionnaires

Rappelons que le système lymphatique fut découvert par Gaspard Aselli (1581-1625) et c'est au XVII^e siècle qu'Henri Francois le Dran (1685-1770) pour la première fois, décrivit la progression locale du cancer puis son extension par les canaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques⁹.

La connaissance du risque d'extension ganglionnaire va progressivement dans la deuxième partie du XIX^e siècle amener les chirurgiens à envisager de traiter les ganglions envahis.

Kocher en 1880 fut un des premiers à envisager le traitement « de la langue et de ses ganglions dégénérés ».

« Si l'origine du cancer de la langue ne livre que peu à peu ses secrets, l'évolution est bien connue, et, depuis que nous le considérons comme une tumeur envahissante, rayonnante, dont les prolongements font corps avec la masse et vont par le réseau lymphatique coloniser dans les ganglions, les chirurgiens doivent, pour extirper « tout le cancer », atteindre tous les points envahis. Sinon, c'est la récurrence, ou mieux la continuation. [6]»

Proposé en France par Poirier¹⁰ puis repris par Morestin [16], la « toto-adénectomie systématique » va progressivement constituer le traitement de référence du cancer de la langue.

La notion d'envahissement ganglionnaire non décelable cliniquement est parfaitement admise à l'époque poussant d'ailleurs Baudet à rappeler dans sa conclusion de thèse que « même dans les cancers unilatéraux, on tiendra pour infectés les ganglions des deux côtés. [6]»

Aussi, à travers la qualité des observations cliniques rapportées dans ces écrits anciens et la pertinence des questions posées, il est étonnant de voir à quel point la problématique relative au traitement du cancer de la langue a résisté au temps.

⁹ Histoire du cancer. Insitut Jules Bordet. <http://www.bordet.be/historic/cancer/cancer4.htm>

¹⁰ Poirier, Société de Chirurgie, 23 avril 1902

II. La langue

3. Présentation anatomo-clinique

La langue est un organe musculaire et muqueux.

Sa musculature dont le nombre d'essais d'anatomie descriptive, fonctionnelle et comparée témoigne de l'étonnante complexité [17], lui permet les mouvements des plus facétieux¹¹ grâce auxquels elle intervient dans la mastication, la déglutition, la succion et la phonation.

La muqueuse linguale, quant à elle, est douée d'une riche innervation sensitive et sensorielle qui la transforme en un organe du tact et de la gustation. Selon leur répartition topographique, les papilles gustatives permettent la perception des saveurs amère (basilinguale), aigre (bords latéraux), sucrée (pointe) et salée (pointe et bords latéraux) [19].

Malgré sa complexité structurale, les anatomistes s'accordent à distinguer une partie fixe, la racine ou la base et une partie libre, le corps ou la langue mobile [20].

La langue mobile appartient à la cavité buccale. Elle est séparée de la base de langue située dans l'oropharynx par le V lingual. Cette séparation, située à la jonction des 2/3 antérieur 1/3 postérieur de la langue, s'appuie sur des bases embryologiques puisque la base de langue est d'origine ectoblastique et la langue mobile d'origine endoblastique [21].

La langue est implantée sur un squelette ostéofibreux formé de l'os hyoïde, de la membrane hyoglosse et du septum lingual. Sa partie mobile repose sur le plancher buccal, formé par la sangle musculaire des deux muscles mylo-hyoïdiens [22, 23].

Deux éléments anatomocliniques sont, d'un point de vue carcinologique, essentiels à connaître pour comprendre les voies possibles d'extension tumorale et de diffusion métastatique : la musculature linguale et le drainage lymphatique.

4. Les muscles de langue

La langue est formée de 17 muscles, 8 pairs et symétriques et un muscle impair.

On distingue :

- 4 muscles intrinsèques qui naissent et se terminent dans l'épaisseur de la langue (transverses, verticaux, longitudinaux inférieurs, longitudinal supérieur),
- 4 muscles extrinsèques dont l'origine se situe en dehors de la langue (génio-glosses, hyo-glosses, stylo-glosses, palato-glosses),
- ainsi que les parties glosso-pharyngienne et glosso-tonsillaire du muscle constricteur supérieur du pharynx.

L'absence de limite anatomique entre le corps et la racine de langue permet une extension tumorale de l'os hyoïde aux apophyses geni en avant, en cheminant notamment le long des muscles génio-glosses. De même, les tumeurs franchissent aisément la ligne médiane, le

¹¹ « Prépulsion, rétropulsion, circumduction, resserrement transversal, inclinaison latérale, élévation de la pointe en la recourbant en haut, abaissement de la pointe en la recourbant en bas, dépression en gouttière de la face supérieure » 18. Blandin F, *Mémoire sur la structure et les mouvements de la langue dans l'homme*. Arch Gén Méd, 1823.

septum lingual médian ne constituant qu'une barrière relative à la progression carcinomateuse. [22]

5. Le drainage lymphatique

La grande lymphophilie des tumeurs linguales repose sur l'existence d'un très riche réseau lymphatique.

Les lymphatiques de la pointe et du 1/3 antérieur de la langue (collecteurs apicaux) se drainent vers les nœuds lymphatiques submentaux (IA) et submandibulaires (IB) bilatéraux.

Le drainage des bords latéraux de la langue mobile dans les deux tiers postérieurs est unilatéral et s'effectue par les voies superficielles (collecteurs marginaux) vers les nœuds submandibulaires et par les voies profondes (collecteurs centraux) vers les chaînes jugulo-digastriques (IIA, IIB, III).

Les lymphatiques de la base de langue (collecteurs basaux) se drainent vers les nœuds submandibulaires et jugulocarotidiens en notant que plus la zone de langue est postérieure, plus le drainage est haut situé.

Le drainage des zones médiolinguales est bilatéral.

III. Le cancer de la langue

6. Caractères généraux des cancers des VADS

Au-delà des spécificités propres à chaque localisation, les cancers des VADS présentent un certain nombre de caractéristiques communes [24] :

- Unité anatomique :
 - vascularisation par l'artère carotide externe et ses branches
 - drainage lymphatique commun
- Unité histologique
 - carcinomes épidermoïdes dans plus de 90% des cas
- Unité physiopathologique
 - perturbations des fonctions de la déglutition, de la mastication, de la phonation, de la respiration et des sécrétions salivaires
- Unité étio-épidémiologique
 - prédominance masculine
 - âge moyen de survenue du cancer : entre 55 ans et 60 ans
 - facteurs favorisants dominés par l'intoxication éthylo-tabagique
- Unité dans l'évolution tumorale
 - agressivité locale et évolution locorégionale fréquente
 - cancers multiples fréquents

7. Epidémiologie

En France, les cancers des VADS représentent 10% des cancers en France et se situent au 6^{ème} rang des cancers des populations occidentales.

Les cancers de langue représentent 10% des cancers des VADS [25].

Les carcinomes de la langue mobile représentent 1% de l'ensemble des cancers et environ 30% des carcinomes de la cavité buccale [22].

Ils représentent aux Etats-Unis et au Canada 2% de l'ensemble des cancers [26].

Au niveau régional, le cancer de la langue mobile est le cancer le plus fréquent de la cavité buccale. En Loire-atlantique¹², sur une période de 3 ans (entre 2000 et 2003) le nombre de cas moyen annuel de cancer en fonction de la localisation est de :

- langue : 48,5
- cavité buccale : 118,3
- Lèvre-bouche-pharynx 281,5

8. Diagnostic positif

Certains signes fonctionnels (gêne, douleur, paresthésie) peuvent précéder de quelques mois la découverte de la lésion tumorale de la langue.

Le diagnostic est alors suspecté par l'examen physique devant une tumeur de la langue plus souvent ulcérovégétante qu'exophytique ou ulcérée pure.

L'examen clinique endobuccal effectué à l'aide de 2 abaisses-langue et complété par la palpation, précise les caractéristiques de la tumeur (aspect macroscopique, caractère infiltrant, taille et limite d'extension) et recherche soigneusement l'existence de lésions précancéreuses et de seconde localisation.

Le diagnostic de certitude est établi par le résultat anatomo-pathologique de la biopsie réalisée le plus souvent en consultation.

Des adénopathies cervicales parfois bilatérales sont présentes dans 40% des cas pour les tumeurs de la langue mobile et 70% des cas pour les tumeurs de la base de langue [27].

Selon les études, entre 20% et 50% des patients N0 clinique qui présentent une tumeur de la langue mobile diagnostiquée à un stade précoce ont un envahissement ganglionnaire (N+) [28-30].

Le bilan pré-thérapeutique évalue l'extension loco-régionale et générale de la maladie afin d'établir son stade et ainsi proposer la meilleure stratégie thérapeutique. Il comporte au minimum une panendoscopie sous anesthésie générale, une imagerie (TDM, IRM voire TEP), une radiographie pulmonaire au minimum et si possible un scanner thoracique. Une échographie hépatique est le plus souvent indiquée sur signes d'appel et un bilan « général » (biologique, nutritionnel, anesthésique et éventuellement cardiaque). Enfin un bilan odontologique curatif (soins dentaires) et préventif (prise d'empreintes pour la confection de gouttières fluorées) est réalisé [31].

9. Classification TNM et classification AJCC

Introduite en France en 1943 par Denoix puis reprise par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), le système TNM permet la classification des tumeurs malignes selon leur extension anatomique. Elle repose sur l'évaluation de 3 éléments [32] :

- T : extension de la tumeur primitive (figures 1 et 2)
- N : absence ou présence et extension de localisations ganglionnaires
- M : absence ou présence de métastase à distance

¹² Chiffres établis à partir du registre des cancers de Loire-atlantique et de Vendée, septembre 2006

La principale et récente modification pour les tumeurs de la tête et du cou est l'introduction des catégories T4a / pT4a et T4b / pT4b qui distinguent les tumeurs opérables des tumeurs non opérables [33].

L'attention est portée sur l'intitulé T4a des tumeurs de la cavité buccale qui classe T4 une tumeur « envahissant les muscles profonds / extrinsèques de la langue (génioglosse, hyoglosse, palato-glosse et stylo-glosse) » quel que soit le diamètre superficiel de la lésion.



Figure 1: T1 selon classification TNM

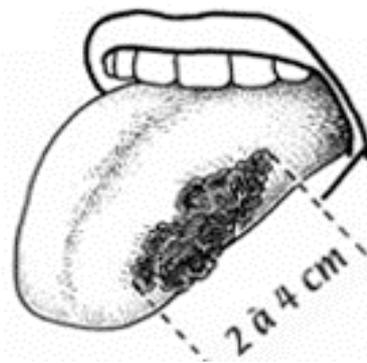


Figure 2 : T2 selon classification TNM [33]

La classification AJCC est surtout utilisée dans les pays anglo-saxons. En regroupant sous un même stade des statuts tumoraux et ganglionnaires différents, elle présente l'intérêt de proposer 4 stades au lieu des 16 établis par la classification TNM ce qui facilite les comparaisons entre les études.

La description topographique de l'atteinte ganglionnaire cervicale est mixte radiologique et clinique. Elle repose officiellement sur la cartographie décrite par Robbins [34] (Figure 1).

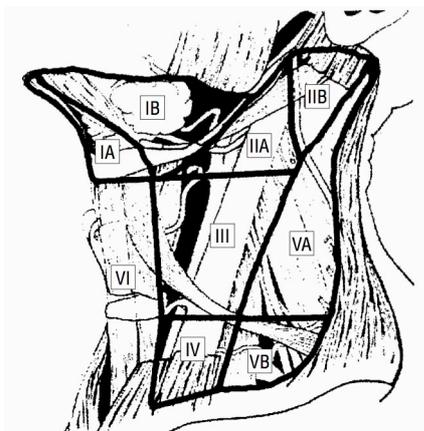


Figure 3: Drainage lymphatique cervical [34]

- Groupe IA : sous mental
- Groupe IB : submandibulaire
- Groupe II : jugulo-carotidien supérieur
 - IIA : antérieur
 - IIB : rétrospinal
- Groupe III : jugulo-carotidien moyen
- Groupe IV : jugulo-carotidien inférieur
- Groupe V : spinal (A) et postérieur (B)
- Groupe VI : antérieur ou préaryngé

5. Facteurs pronostiques dans les cancers des VADS [35]

a. Définitions

Le terme « pronostic » vient du grec « gnôskein » qui signifie connaître en français. Il est défini dans le dictionnaire comme l'« acte par lequel le médecin prévoit l'issue probable de la maladie et les différentes péripéties possibles »¹³.

Facteurs pronostiques :

Appliqués à la recherche biomédicale, les facteurs pronostiques visent à établir « une corrélation statistique entre un facteur clinique ou biologique et l'évolution ultérieure de la maladie. »

Intérêt de la recherche de facteurs pronostiques initiaux :

La détermination d'un facteur pronostic avant traitement peut permettre d'identifier des sous-groupes de patients dont l'évolution de la maladie sera particulière et pouvoir ainsi adapter au mieux l'attitude thérapeutique.

b. Facteurs pronostiques des cancers des VADS

Schématiquement, les facteurs pronostiques peuvent être liés :

- à la tumeur :
 - d'un point de vue clinique (localisation, taille, envahissement ganglionnaire, métastases à distance, évolutivité) ;
 - d'un point de vue histologique (degré de différenciation, épaisseur tumorale, marges d'exérèse, nombre de ganglions envahis, rupture capsulaire, embols lymphatiques, engainements périnerveux) ;
- au malade : l'état général (index de Karnovsky), l'état nutritionnel, la présence de facteurs de comorbidité ;
- au traitement : selon les modalités thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) en notant que la radio et chimio sensibilité varient selon les tumeurs ;
- à la biologie : marqueurs génétiques (mutation de la protéine P53, aneuploïdie), facteurs de croissance (EGFR), marqueurs sériques ;

Aujourd'hui, force est de constater que les principaux facteurs pronostiques sont cliniques et histologiques, et surpassent les facteurs biologiques pronostiques potentiels[36].

La biologie moléculaire sera peut-être un jour en mesure de fournir ces facteurs prédictifs péjoratifs si indispensables pour ajuster à chaque patient la stratégie thérapeutique[37].

Cependant cet espoir était déjà il y 10 ans celui de Mr Demard, dans son introduction au congrès de la société française de carcinologie cervico-faciale dont le thème était « les facteurs pronostiques des carcinomes des VADS » [38].

¹³ Dictionnaire des termes de médecine, Garnier / Delamare, 22^{ème} édition, 1989, Maloine

PATIENTS ET METHODE

A. Principes généraux de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les résultats du traitement des carcinomes épidermoïdes classés T1-T2[32] de la langue mobile pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) et au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) de Nantes. L'objectif secondaire était de rechercher les facteurs initiaux de mauvais pronostic susceptibles de mieux cerner les patients dont l'évolution tumorale défavorable pourrait justifier un traitement spécifique.

B. Etude retrospective

I. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont été établis afin d'obtenir la série la plus homogène possible.

Au total sur 129 dossiers de patients traités pour un cancer de la langue mobile entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 2002, 70 remplissaient les critères d'inclusion :

- Carcinome épidermoïde classé T1 ou T2
- Strictement limité à la langue mobile (jonction linguale exclue)
- Traité par chirurgie première
- Dans les services d'ORL et chirurgie cervico-faciale, de Stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Nantes et au CRLCC

II. Analyse statistique

Les données recueillies ont fait l'objet d'analyses uni et multivariées. L'analyse multivariée a fait appel au modèle de Cox à partir des variables sélectionnées par l'analyse univariée. Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier et comparées par le test du Logrank dans le cas de variables catégorielles. Toutes les analyses ont été testées bilatéralement et le seuil de significativité a été fixée à 5%, soit $p < 0,05$.

Une étude de la significativité statistique des résultats a été réalisée avec des tests non paramétriques à chaque fois qu'il était nécessaire de comparer des valeurs qualitatives ou quantitatives :

- test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.
- test du khi-deux pour les variables qualitatives.
-

III. Population étudiée

L'âge au moment du diagnostic et le sexe des patients ont été recueillis.

Les facteurs de risque – prise d'alcool et de tabac– et les antécédents des patients ont été recueillis à partir des comptes-rendus de consultations de chirurgie, d'anesthésie et de radiothérapie.

Les consommations d'alcool et de tabac ont été estimées à partir des observations de consultations et exprimées à chaque fois que cela était possible, respectivement en g d'alcool par jour et en nombre de paquets années. Le retentissement biologique (Volume Globulaire Moyen ou VGM, gamma GT) a été noté.

Parmi les antécédents des patients, les complications liées à un éthylisme chronique (cirrhose, pancréatite aiguë, hépatite aiguë...) ont été rapportées de même que les complications cardiovasculaires et pulmonaires pour lesquelles le tabac est un facteur de risque reconnu.

Les antécédents de cancer ou de lésion précancéreuse des VADS ont été recherchés de façon systématique.

IV. Caractérisation clinique de la tumeur

1. Circonstances de diagnostic

La spécialité du médecin correspondant ayant adressé le patient a été relevée.

Les circonstances de découverte, le début et le type de symptômes ont été rapportés. La date de biopsie a été considérée comme la date du diagnostic et le délai écoulé depuis les premiers symptômes a été calculé.

2. Localisation tumorale et ganglionnaire

La localisation tumorale a été établie à partir des schéma carcinologiques complétés par le chirurgien en consultation et confirmé par la description présente dans le compte-rendu endoscopique et opératoire.

La langue mobile a été séparée en 6 zones :

- le tiers antérieur du bord latéral.
- le tiers moyen du bord latéral.
- le tiers postérieur du bord latéral.
- la face ventrale.
- la face dorsale.
- la pointe.

La description des territoires ganglionnaires est basée sur la classification de l'American Head and Neck Society (AHNS) et l'American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS) mise à jour en 2002 par Robbins[34].

3. Bilan d'extension et classification TNM / AJCC

Les examens complémentaires radiologiques (radiographie pulmonaire, échographie, TDM, IRM) et biologiques (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique) ont été étudiés de façon systématique.

Le stade tumoral a été défini selon la classification TNM mise à jour en 2002 par l'UICC[32] et complété par la classification de l'AJCC [39].

V. Traitement

Les traitements réalisés ont été détaillés en précisant la nature de l'intervention, le type d'évidement ganglionnaire et les traitements complémentaires incluant la curiethérapie de barrage, la radiothérapie postopératoire exclusive ou combinée à la chimiothérapie.

Le délai séparant le début des symptômes et le début du traitement a été étudié de même que les délais écoulés entre la biopsie diagnostique, le traitement chirurgical et les différents traitements complémentaires. La date de l'exérèse chirurgicale a été prise comme date d'origine, c'est-à-dire comme point de départ de la prise en charge [40].

Le suivi a été précisé et les complications survenues au décours des traitements réalisés ont été rapportées. La qualité des résultats fonctionnels des différents traitements n'a pu être évaluée faute d'étude systématique.

Les facteurs influençant les survies globale, sans récurrence locale, régionale et locorégionale ont été analysés.

VI. Analyse anatomo-pathologique

Le compte-rendu anatomo-pathologique des pièces opératoires a permis de préciser l'aspect macroscopique des tumeurs, leur degré de différenciation, l'existence d'embols lymphatiques ou d'engainements périnerveux, l'analyse des marges d'exérèse tumorale et des recoupes chirurgicales. La marge d'exérèse a été considérée comme insuffisante si elle était inférieure à 5 mm [41].

L'analyse des pièces opératoires obtenues après évidement ganglionnaire a permis d'établir le nombre total de ganglions prélevés, le nombre de ganglions envahis, le nombre de ganglions en rupture capsulaire et leur topographie respective.

VII. Evolution tumorale

La date de point [40] correspondant à la date à laquelle le bilan a été réalisé, a été fixée au 31 janvier 2006.

L'analyse des éléments de la surveillance post-thérapeutique a permis de relever tous les événements relatifs à l'évolution du cancer.

La poursuite évolutive a été définie comme l'absence de rémission complète ou la réapparition de la maladie dans les six mois suivant l'exérèse chirurgicale et la récurrence comme l'apparition de la maladie chez un patient considéré en rémission complète après le sixième mois suivant la date d'exérèse chirurgicale.

L'ensemble des récurrences locales, ganglionnaires, locorégionales et les évolutions métastatiques ont été rapportées ainsi que leur prise en charge thérapeutique et l'analyse histologique des pièces opératoires en cas de reprise chirurgicale.

Les deuxièmes localisations et les maladies intercurrentes ont également été notées. Enfin les causes de décès ont été analysées à chaque fois qu'elles avaient pu être précisées.

C. Approche qualitative

1) La démarche

Cette approche qualitative complète l'étude rétrospective en s'intéressant plus particulièrement à l'expérience et la pratique clinique des chirurgiens et radiothérapeutes qui ont la responsabilité du traitement des cancers de la langue mobile.

L'hypothèse de recherche est que l'expérience clinique des praticiens leur a permis d'identifier intuitivement des facteurs qu'ils considèrent comme déterminants dans l'évolution de la maladie et qu'ils utilisent dans leur pratique pour adapter le traitement des patients.

Cette hypothèse repose en partie sur une « observation participante¹⁴ » de l'activité médicale et se trouve renforcée par l'évolution de l'evidence-based medicine (EBM) qui depuis quelques années tend à réhabiliter l'expérience clinique pour la mettre aujourd'hui au centre de la décision médicale [42].

Considérée souvent comme étant « anecdotique, non généralisable et surtout sans base scientifique », l'expérience clinique est encore peu prise en compte dans le processus de décision médicale alors même que son poids décisionnel est bien plus lourd que la plupart des publications scientifiques [43].

L'expérience clinique, « c'est-à-dire la confrontation répétée et raisonnée à des problèmes cliniques variés » [44], ne s'observe ni dans les dossiers, ni dans les livres. Elle est portée par le médecin lui-même et peut être appréhendée par une approche qualitative.

L'étude qualitative permet de mieux comprendre le contexte de prise en charge et de générer des hypothèses sensées, qui peuvent être ensuite éprouvées par la recherche quantitative [45].

2) Le déroulement

La recherche qualitative utilise les outils développés en sciences humaines : l'observation directe ou participante, les entretiens et les questionnaires.

Basée sur 2 entretiens semi-directifs et 12 questionnaires, notre approche est davantage une enquête préliminaire qu'une étude qualitative à proprement parler, l'objectif premier n'étant pas d'établir des résultats mais de suggérer des hypothèses de travail.

Les chirurgiens et radiothérapeutes qui interviennent en première ligne dans le choix du traitement du cancer de la langue constituent la population cible de cette approche.

¹⁴ La notion d' « **observation participante** » a été développée par l'anthropologue B. Malinowski dans les années 1925-30. Elle suppose de la part du chercheur une immersion totale dans son terrain pour tenter d'en saisir tous les détails, toutes les subtilités. L'imprégnation compte tout autant que l'observation intentionnelle.

1. 1^{ère} étape : l'entretien semi-directif

Les entretiens étaient centrés sur la prise en charge des cancers de la langue mobile à Nantes. Cette première étape avait plusieurs objectifs :

- comprendre l'évolution de la stratégie thérapeutique à Nantes.
- recueillir les facteurs de mauvais pronostic d'après l'expérience clinique personnelle des praticiens et leurs conséquences sur les choix thérapeutiques.
- construire le questionnaire afin de permettre de confronter les résultats et réflexions nantais à ceux des autres centres.

2. 2^{ème} étape : le questionnaire téléphonique (annexe 2)

L'objectif du questionnaire était de recueillir les éléments de la prise en charge des cancers de la langue dans d'autres centres de France afin de pouvoir les confronter à ceux de l'équipe nantaise. Pour des raisons pratiques et surtout pour une meilleure efficacité, le questionnaire fut téléphoné plutôt qu'envoyé par courrier¹⁵.

Le questionnaire était composé de questions fermées et semi-ouvertes sur les thèmes identifiés lors des entretiens semi-directifs. Il fut soumis par téléphone aux chirurgiens et radiothérapeutes après leur avoir préalablement présenté l'étude par fax et pris rendez-vous par téléphone.

Le questionnaire était composé de 4 thèmes :

- l'évolution de la stratégie thérapeutique sur les 10-15 dernières années
- la notion de cas marquants¹⁶ et leur influence sur la pratique médicale
- les facteurs de mauvais pronostic et leurs conséquences d'un point de vue thérapeutique
- l'énoncé d'un cas clinique à valeur « prototypique » dont le but est d'évaluer les pratiques

Le questionnaire fut testé sur 2 praticiens du service avant d'être proposé aux 12 praticiens participant à l'étude.

¹⁵ le taux de réponse aux questionnaires envoyés par courrier est généralement de 20%

¹⁶ La notion de « cas marquant » a été développée par O. Steichen 44. Steichen O, *L'expérience clinique et les rapports de cas dans l'Evidence-based medicine*. 2006, Paris 6. p. p16.

RESULTATS

A. ETUDE RETROSPECTIVE

I. Population étudiée

1. Age et sexe

La moyenne d'âge de la série était de 56,9 ans ($\pm 14,6$) et l'âge médian au moment du diagnostic de 58,7 ans avec des extrêmes de 19 et 85 ans. Les résultats sont présentés dans la figure 4. Il n'existait pas de différence significative de survies globale et sans récurrence en fonction de l'âge du diagnostic ($p = 0,15$ et $p = 0,96$).

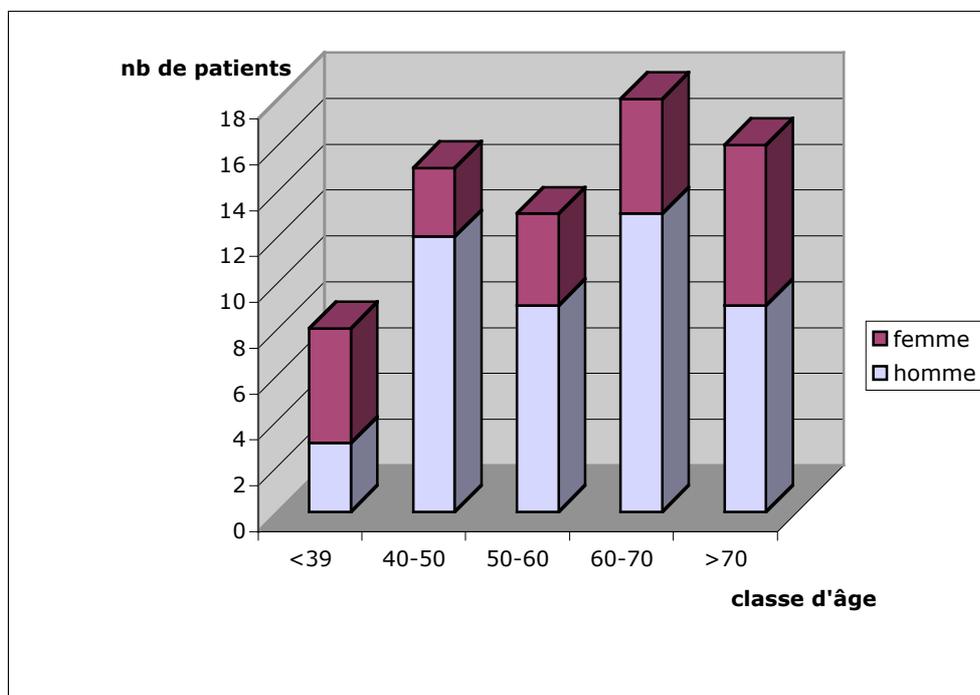


Figure 4 : Répartition des patients homme et femme par classe d'âge

L'étude comportait 65% d'hommes pour 35% de femmes. L'âge moyen du sous-groupe féminin n'était pas significativement différent du sous-groupe masculin.

La survie globale des femmes par rapport à celle des hommes, tous stades confondus est statistiquement meilleure ($p = 0,0098$) même après prise en compte de l'âge. En revanche la survie sans récurrence régionale est meilleure pour les hommes que pour les femmes ($p = 0,0285$ en analyse univariée et $p = 0,021$ en analyse multivariée).

2. Facteurs de risque

a. L'intoxication éthylo-tabagique

Pour 2 patients (3%), les données étaient manquantes.

65% (44/68) des patients présentaient une intoxication à l'alcool et / ou au tabac.

- 46% (31/68) des patients ont été considérés comme éthylo-tabagique avec des consommations quotidiennes en moyenne supérieures à 80 g d'alcool pur et à un paquet de cigarettes. L'absence de données précises relatives à la durée d'exposition au tabac n'a pas permis d'évaluer en paquets années la consommation de tabac.
- 19% (13/68) des patients ne présentaient qu'un seul facteur de risque
 - le tabac dans 85% (11/13) des cas
 - l'alcool dans 15% (2/13) des cas

Dans 35% (24/68) des cas, aucune notion d'intoxication à l'alcool et au tabac n'a été notée.

Parmi les patients fumeurs (62%), 52% se sont déclarés sevrés du tabac. Dans 59% des cas, le sevrage était supérieur à 10 ans et dans 41% des cas, le sevrage est intervenu dans l'année précédant le diagnostic.

Concernant la consommation d'alcool, l'existence d'un sevrage n'a pu être établie de façon formelle. Il semble néanmoins que la majorité des patients présentant une intoxication éthylique n'était pas sevrée au moment du diagnostic puisque seulement 3 patients sur les 32 patients présentant un éthylylisme chronique ont déclaré être sevrés.

Compte tenu de l'imprécision des données relatives à la consommation d'alcool et de tabac, seule l'existence ou non d'une intoxication éthylique et / ou tabagique a été prise en compte.

L'analyse statistique univariée a montré que les patients sans facteurs de risque éthylo-tabagique avaient une survie globale tous stades confondus, meilleure que les patients présentant l'un ou les deux facteurs de risque ($p = 0,025$). En revanche, les patients sans facteur de risque ont une survie sans récurrence ganglionnaire inférieure à celle des patients avec facteurs de risque éthylo-tabagiques ($p = 0,024$).

b. Les antécédents personnels

Toutes les complications médicochirurgicales susceptibles de survenir en cas d'intoxication éthylique ou tabagique de même que la notion de cure de sevrage alcoolique ont été relevées.

Parmi les patients fumeurs, 21% présentaient des complications cardio-vasculaires (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, infarctus du myocarde) et pulmonaires (bronchopneumopathie chronique obstructive).

Parmi les patients reconnaissant une consommation régulière d'alcool, 21% présentaient des complications imputables à un éthylylisme chronique (3 cas de cirrhose, 1 cas de pancréatite aiguë alcoolique, 2 cas d'hépatite aiguë alcoolique). 2 patients présentaient dans leurs antécédents une cure sevrage alcoolique. L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence significative sur les survies globale et sans récurrence entre les patients présentant ou non des complications liées à leur éthylylisme chronique .

Les données du bilan sanguin préopératoire systématique (VGM > 100 sur la numération formule sanguine et gamma GT augmentées sur le bilan hépatique) des patients éthyliques chroniques combinées à celles obtenues à partir des antécédents ont permis de définir 2 sous-groupes de patients présentant un éthyliisme chronique avéré:

- le premier rassemblant 7% des patients (5/70) qui présentaient à la fois un bilan biologique perturbé (VGM > 100 et gamma GT augmentée) et des antécédents de complications liées à l'éthyliisme chronique
- le second avec 25% des patients (16/70) qui présentaient seulement un bilan biologique perturbé.

L'analyse statistique univariée n'a pas permis d'établir de différence significative sur les survies globale et sans récurrence locorégionale pour ces 2 sous-groupes de patients ($p = 0,18$ et $p = 0,42$).

c. Les lésions précancéreuses et les antécédents de cancer de la cavité buccale

➤ Les lésions précancéreuses

36% (25/70) des patients présentaient une ou plusieurs lésions précancéreuses au moment du diagnostic. La localisation exacte de la lésion n'a été précisée que dans la moitié des cas et le type de prise en charge dans moins de 20% des cas. Ces lésions intéressaient principalement la langue, parfois le plancher buccal et dans 1 cas la muqueuse jugale.

- 17% (12/70) des patients présentaient une lésion de type leucoplasie dont 42% avaient une intoxication éthyliotabagique
- 19% des patients (13/70) présentaient un lichen plan érosif associé dans 2 cas à une leucokératose et 30% d'entre eux étaient exposés au tabac

➤ Les antécédents de cancer de la cavité buccale

14% (10/70) des patients présentaient un antécédent de cancer de la cavité buccale :

- 4 patients avaient déjà été traités pour des Carcinomes In Situ (CIS) ou une dysplasie sévère de la langue dont les localisations précises n'étaient pas spécifiées.
- 6 patients avaient été traités pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale et étaient considérés en rémission complète après plus de 5 ans de surveillance :
- pour 5 patients, la tumeur était située au niveau de la langue (bord latéral 3, non précisé 2)
- pour 1 patient, il s'agissait d'un T3N0 du sillon pelvilingual traité 10 auparavant par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie.

L'analyse statistique univariée a montré que l'existence de lésions précancéreuses ne modifie pas la survie globale des patients ($p = 0,64$). En revanche, elle diminue de façon significative

les survies sans récurrence locale, sans récurrence régionale et sans récurrence locorégionale notamment pour les patients atteints de lichen plan érosif (tableau 1/ figure 5). Enfin la notion d'antécédent de cancer de la cavité buccale ne modifie ni la survie globale ni la survie sans récurrence ($p = 0,25$ et $p = 0,88$).

3 sous-groupes de patients définis : <ul style="list-style-type: none"> ▪ patients sans lésion précancéreuse (LRPEK) ▪ patients avec leucoplasie ▪ patients avec lichen plan érosif 	Survie sans récurrence locorégionale	Survie sans récurrence locale	Survie sans récurrence régionale
Absence de LPREK versus leucoplasie + lichen plan érosif <ul style="list-style-type: none"> ▪ analyse univariée ▪ analyse multivariée 	$p = 0,0039$ $p = 0,005$	$p = 0,030$ $p = 0,022$	$p = 0,0139$ $p = 0,021$

Tableau 1: Influence des lésions précancéreuses sur les survies sans récurrence locale, régionale et locorégionale (analyses statistiques univariée et multivariée)

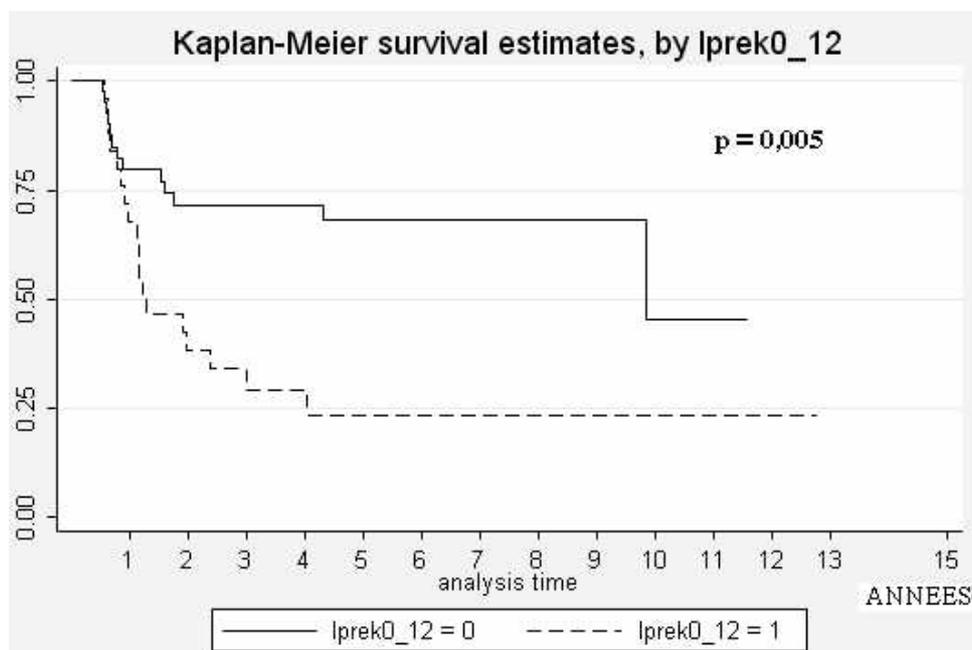


Figure 5 : Estimation de la survie sans récurrence locorégionale selon méthode de Kaplan-Meier en fonction de l'existence (1) ou non (0) de lésions précancéreuses (lprek)

II. Caractérisation clinique du cancer

1. Circonstances de découverte

Les spécialités des médecins ayant adressé les patients sont représentées sur la figure 6.

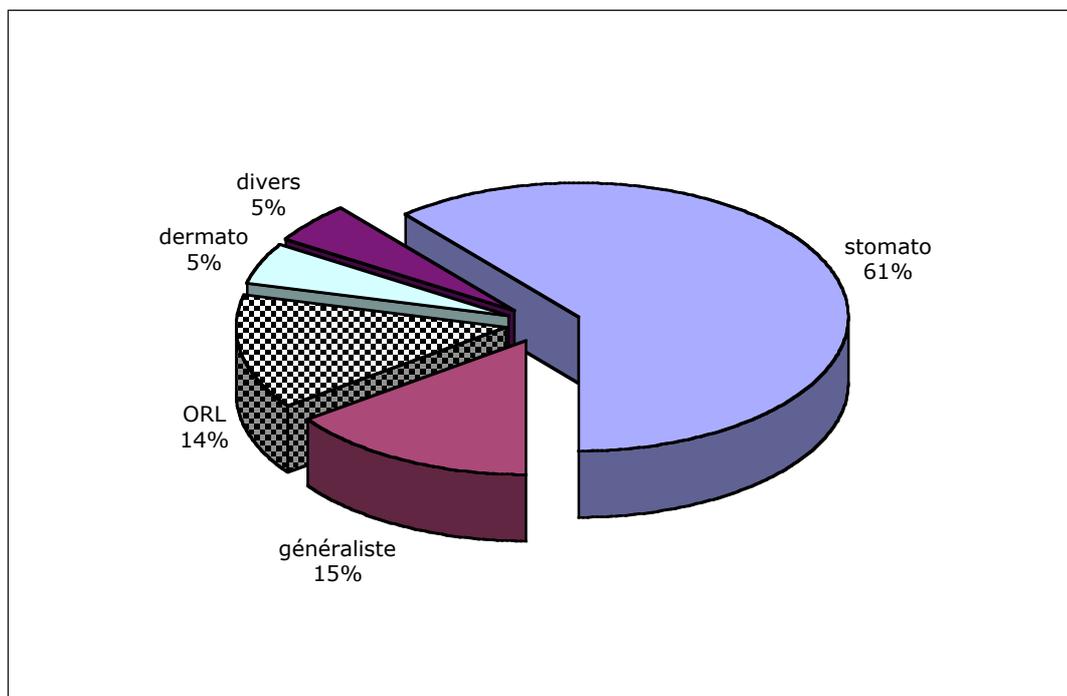


Figure 6 : Répartition en % des médecins correspondants ayant adressé les patients

Les circonstances de découverte n'ont pas pu être précisées dans 7% des cas (5/70). Le délai moyen séparant le début des symptômes du diagnostic de carcinome épidermoïde (date de biopsie) est de 98 jours avec 20% de données manquantes.

Le diagnostic a été évoqué principalement sur la découverte d'une ulcération de la langue (65%). Dans 10% des cas, le médecin correspondant avait évoqué une cause traumatique. 22% des patients (14/65) présentaient une douleur localisée à la langue mobile. 12% des patients (8/65) se plaignaient d'une gêne à la déglutition, à la protraction linguale ou de troubles de l'élocution et 6% (4/65) des patients avaient de façon intermittente une otalgie réflexe homolatérale à la lésion.

Enfin pour 4 patients le point d'appel fut une adénopathie cervicale, une tuméfaction linguale ou un saignement buccal. (Tableau 2)

Circonstances de découverte	n	%
LESIONS	46	70
ulcérée	30	65
indurée, infiltrante	7	15
végétante, papillomateuse	6	13
Section 1.02 DOULEURS LINGUALES	14	22
Section 1.03 GÊNE	8	12
déglutition	4	
élocution	1	
protraction linguale	3	
OTALGIE REFLEXE	4	6
DIVERS	4	6
adénopathie cervicale	2	
saignement buccal	1	
tuméfaction linguale	1	
Non précisées	5	7

Tableau 2 : Circonstances de découverte

2. Localisation tumorale et ganglionnaire (figure 7)

89% (62/70) des tumeurs étaient localisées au niveau du bord latéral de la langue mobile :

- 9% dans le tiers antérieur
- 36% dans le tiers moyen
- 44% dans le tiers postérieur (en avant de la zone de jonction linguale)

Parmi les localisations du bord latéral de la langue, 24% (15/62) des tumeurs envahissaient par contiguïté un autre site anatomique :

- pour 12 patients, la tumeur était située au tiers postérieur du bord libre de la langue et envahissait :
 - la jonction linguale (7)
 - le sillon pelvilingual (2)
 - la commissure intermaxillaire (1)
 - le pilier postérieur de l'amygdale (1)
 - les 2/3 antérieur de l'hémilangue (1)
- pour 3 patients, la tumeur était localisée au tiers moyen et s'étendait :
 - au sillon pelvilingual (2)
 - au tiers postérieur du bord latéral de la langue mobile (1)

10% (7/70) des tumeurs étaient situées au niveau de la face ventrale de la langue, s'étendant dans 3 cas à un des bords latéraux et dépassant dans 1 cas la ligne médiane.

Enfin un patient présentait une tumeur localisée à la face dorsale de la langue en position paramédiane droite.

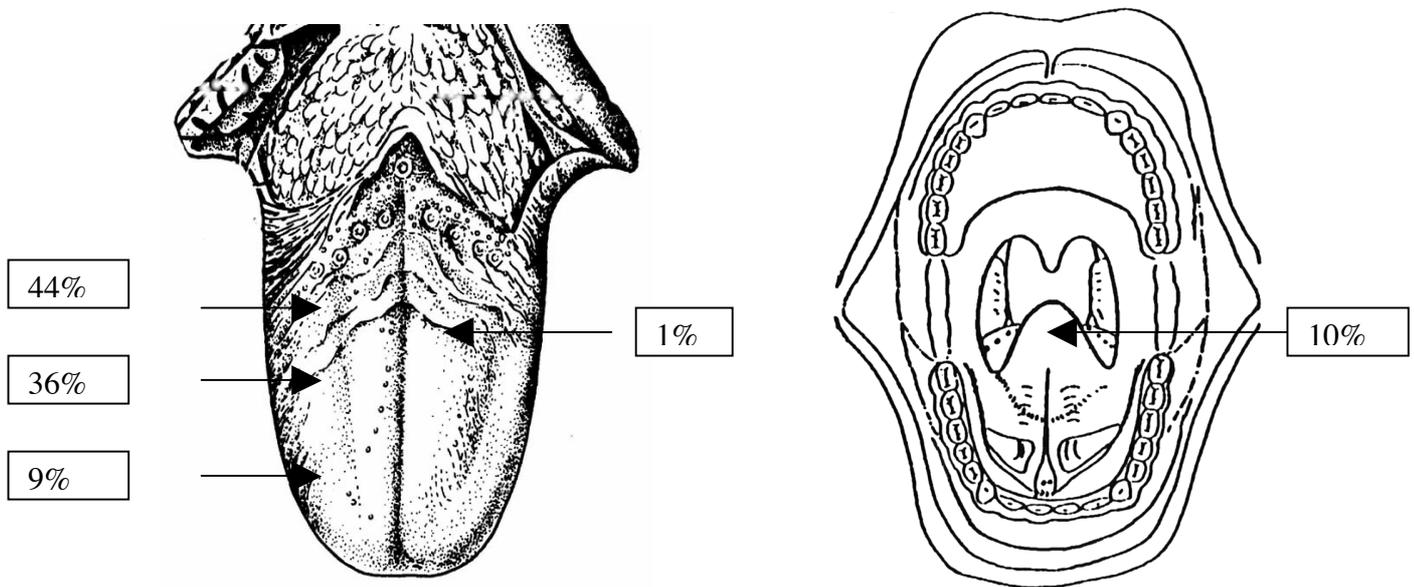


Figure 7 : Pourcentage de patients en fonction de la localisation anatomique

La tumeur était latéralisée à droite dans 57% (40/30) des cas et à gauche dans 43% (30/70) des cas sans qu'il y ait de différence significative de survie globale ($p = 0,24$).

Les adénopathies des patients classées N1 ($n = 16$) et N2 ($n = 1$) étaient localisées dans 71% dans le groupe II A (sous-digastrique), et dans 29% dans le groupe IB (sous-maxillaire).

L'analyse statistique univariée n'a pas retrouvé de différence significative en fonction des différentes localisations tumorales ($p = 0,0617$) ni en présence d'extension à un autre site anatomique. En revanche, si la localisation du 1/3 postérieur est opposée aux autres localisations (tiers antérieur, tiers moyen, face ventrale, face dorsale), les analyses univariée et multivariée montrent une survie significativement supérieure pour les tumeurs des 2/3 antérieurs de la langue mobile ($p = 0,0111$ pour l'analyse univariée et $p = 0,040$ pour l'analyse multivariée).

3. Classification TNM et AJCC

Les classifications TNM et AJCC des patients de la série sont rapportées dans les tableaux 3 et 4. La taille tumorale mesurée cliniquement en centimètre ne fut notée dans l'observation médicale que dans 33% des cas (23/70). Par ailleurs, seuls 3 patients présentaient dans leur dossier médical le compte-rendu d'un examen tomodensitométrique (TDM) permettant de préciser l'extension ganglionnaire initiale. Néanmoins, un certain nombre de patients ont eu un TDM lors du bilan initial sans que cela ait été forcément rapporté dans le dossier.

T/N	N0	N1	N2	Total	%
T1	32	2	—	34	49
T2	21	14	1	36	51
Total n = 70	53	16	1	70	100
%	76	23	1	100	

Tableau 3 : Répartition des patients (nombre de patients) selon les classifications TNM et AJCC

Classification AJCC	TNM	n = 70	100%
STADE I	T1 N0	32	46
STADE II	T2 N0	21	30
STADE III	T1 N1	2	3
	T2 N1	14	20
STADE IV A	T2 N2	1	1

Tableau 4 : Répartition des patients (nombre et %) selon les classifications TNM et AJCC

L'analyse statistique univariée a montré une différence significative de survie globale selon la répartition TNM ($p = 0,0038$) en faveur des T1 et des N0 :

- selon le T ($p = 0,0173$)
- selon le N ($p = 0,0059$).

III. Traitement réalisé

1. Schéma thérapeutique

Toutes les stratégies thérapeutiques ont été décidées lors de réunions hebdomadaires après discussion des dossiers par une consultation multidisciplinaire regroupant au minimum un chirurgien ORL ou maxillo-facial et un radiothérapeute et / ou chimiothérapeute.

Tous les patients dont l'analyse histologique des pièces opératoires révélait des ganglions envahis (N+) ou en rupture capsulaire (R+), des marges d'exérèse insuffisantes ou des engainements périnerveux ou embols vasculaires ont reçu un traitement complémentaire par radiothérapie et / ou curiethérapie de barrage (tableau 5).

53% (37/70) des patients ont été traités par chirurgie seule, parmi eux 3 patients avaient refusé le traitement complémentaire par curiethérapie de barrage. Le traitement chirurgical comprenait une glossectomie partielle (GP) avec ou sans traitement des aires ganglionnaires (Evidement Radical Modifié ou ERM).

47% des patients (33/70) ont reçu un traitement complémentaire soit local par curiethérapie de barrage, soit locorégional par curiethérapie et/ou radiothérapie et/ou radiochimiothérapie.

SCHEMA THERAPEUTIQUE	n	%
Section 1.04 Chirurgie seule : Glossectomie Partielle (GP)	37	53
avec ou sans ERM	28	40
• GP sans Evidement Radical Modifié (ERM)	9	13
▪ GP avec Evidement Radical Modifié (ERM)		
Section 1.05 Chirurgie (GP) + Curiothérapie de barrage (CU)	18	26
▪ GP + CU sans Evidement Radical Modifié (ERM)	10	15
▪ GP + CU avec Evidement Radical Modifié (ERM)	8	11
Chirurgie (GP + ERM) + Radiothérapie postopératoire (T+N)	12	17
Chirurgie (GP + ERM) + CU + Radiothérapie postopératoire	1	1
Chirurgie (GP + ERM) + CU + Radiochimiothérapie concomitante	2	3

Tableau 5 : Schéma thérapeutique

2. Traitement chirurgical

a. Site tumoral

Tous les patients ont été traités par une chirurgie première. 14% des patients (10/70) avaient été pris en charge initialement en ville avant d'être adressés au CHU et au CRLCC de Nantes. 84% des patients ont été traités dans le service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale par 4 chirurgiens différents et 16% dans le service d'ORL et chirurgie cervico-faciale par 3 chirurgiens différents.

Dans 91% (64/70) des cas, il s'agissait d'une glossectomie partielle avec réparation de la perte de substance le plus souvent par fermeture directe ou lambeau local (1 seul cas de lambeau antebrachial). Pour 2 patients, l'exérèse était étendue au plancher buccal (pelviglossectomie), et pour un patient à la commissure intermaxillaire (bucco-pharyngectomie transmaxillaire).

Parmi les patients dont la prise en charge avait été initiée en ville par le médecin correspondant, 3 avaient eu une biopsie exérèse de la lésion dont l'analyse histologique révélait des marges d'exérèse saine.

b. Aires ganglionnaires

46% (32/70) des patients ont bénéficié d'un évidement radical modifié (ERM) emportant les groupes IA, IB, II, III, et IV. La répartition des patients selon leur classification TNM est présentée dans le tableau 6.

Classification TNM	Nombre d'ERM	% d'ERM par sous-groupe
T1N0 (n = 32)	3	9
T2N0 (n = 21)	12	57
T1N1 (n = 2)	2	100
T2N1 (n = 14)	14	100
T2N2 (n = 1)	1	100

Tableau 6 : Répartition des ERM selon la classification TNM

L'évidement ganglionnaire fut homolatéral dans 88% (25/32) des cas et bilatéral dans 22% (7/32) des cas, l'évidement ganglionnaire controlatéral étant de type radical modifié excepté dans 2 cas où il fut sélectif (évidement « triangulaire » emportant les groupes I, II et III).

Les pourcentages de patients ayant bénéficié d'un ERM étaient selon le schéma thérapeutique :

- de 24% chez les patients traités par chirurgie seule
- de 44% chez les patients traités par chirurgie et curiethérapie de barrage
- de 100% chez les patients traités par chirurgie associée à un traitement complémentaire par radiothérapie ou radiochimiothérapie concomitante.

3. Traitement complémentaire

a. Curiethérapie de barrage

26% (18/70) des patients (8 T1N0, 7 T2N0, 3 T2N1) ont été traités par chirurgie associée à une curiethérapie de barrage de 50 Gy sur le site tumoral. 50% (9/18) de ces patients présentaient des marges d'exérèse insuffisantes. 44% (8/18) des patients ont eu un évidement ganglionnaire qui, après examen anatomo-pathologique permettait de tous les classer pN-.

b. Radiothérapie postopératoire

17% (12/70) des patients (3 T2N0, 8 T2N1, 1 T2N2) ont eu une radiothérapie postopératoire sur le site tumoral (de 55 à 70 Gy) et sur les aires ganglionnaires (50 ou 66 Gy). Tous ces patients étaient classés pN+ après analyse des pièces opératoires. Le délai moyen séparant le diagnostic (date de biopsie) du début de la radiothérapie était 55 jours (± 16) avec des extrêmes de 27 à 84 jours.

c. Association de traitements complémentaires

2 patientes (T2N0 et T2N1) ont été traitées par glossectomie partielle et ERM, suivis d'une curiethérapie de barrage puis d'une radiochimiothérapie concomitante. Ces 2 patientes avaient en commun leur âge jeune (19 et 30 ans) et l'absence facteur de risque éthylobagique (tableau 7).

Enfin, un patient (T2N0) a été traité par chirurgie avec ERM suivi de curiethérapie de barrage puis de radiothérapie complémentaire sur le site tumoral et les aires ganglionnaires sur des arguments histologiques : l'examen anatomopathologique des pièces opératoires montrait des marges d'exérèses non saines et un ganglion envahi sans rupture capsulaire.

Traitement chirurgical	n	%
Section 1.06 CHIRURGIE	70	100
▪ Glossectomie partielle	64	91
▪ Pelviglossectomie	2	3,5
▪ Bucco-pharyngectomie	1	1,5
tranxmaxillaire	3	4
▪ Biopsie exérèse (marges saines)		
EVIDEMENT RADICAL MODIFIE (ERM)	32	100
▪ Homolatéral	25	88
▪ Bilatéral	7	22

Tableau 7 : Répartition des patients selon le traitement chirurgical effectué

4. Le suivi

La surveillance a été réalisée par le chirurgien en alternance avec le radiothérapeute, tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis tous les ans.

5. Les complications des traitements

a. Précoces

Dans la période postopératoire précoce, les principales complications relevées dans le dossier médical étaient :

- 4 abcès cervicaux
- 1 œdème laryngé
- 1 désunion linguale
- 1 hémorragie post-opératoire
- 2 décès post-opératoires
 - le premier en post-opératoire immédiat d'un infarctus mésentérique
 - le second à J21 de cause inexpliquée

b. Tardives

La principale complication observée est la radionécrose survenant le plus souvent dans la deuxième année suivant le traitement par chirurgie et curiethérapie. Deux patients avaient reçu en outre un traitement complémentaire respectivement par radiothérapie post-opératoire et par radiochimiothérapie concomitante.

Dix radionécroses ont été déplorées dans les suites du traitement initial (7) ou du traitement d'une récurrence (3). Leur présentation clinique était dominée par des douleurs intenses, nécessitant un traitement antalgique de niveau III¹⁷, chroniques (≥ 3 mois en moyenne) et ne s'amendant qu'après un traitement chirurgical. Affirmées par l'examen anatomopathologique, elles ont été traitées par résection chirurgicale associée parfois à une oxygénothérapie hyperbare pour les ostéoradionécroses :

- 1 radionécrose du plancher buccal 16 mois après un traitement par chirurgie et curiethérapie ;
- 3 radionécroses pelvilinguales :
 - la première survenue dans les 12 mois d'un traitement associant chirurgie, curiethérapie et radiochimiothérapie concomitante,
 - la deuxième plus d'un an après un traitement par chirurgie et curiethérapie,
 - la troisième située au niveau de la jonction linguale, 1 an après un traitement associant chirurgie et curiethérapie et qui nécessita un traitement par voie de mandibulotomie ;
- 1 ostéoradionécrose 19 mois après un traitement associant chirurgie et curiethérapie ;
- 2 ostéoradionécroses après traitement par chirurgie et curiethérapie sans précision de délai d'apparition ;
- 3 radionécroses apparues après le traitement de récurrences locales par chirurgie et curiethérapie de barrage.

¹⁷ Troisième niveau de l'OMS : Opioïde fort (morphine)

Parmi les autres complications survenant à distance du traitement initial, une sous-maxillite rétentive a été observée chez 4 patients qui avaient été traités par chirurgie et curiethérapie. Le traitement a nécessité une sous-maxillectomie. Par ailleurs, 4 patients ont présenté des douleurs bucco-faciales prolongées.

6. Survie

Avec une moyenne de 103 jours (± 85), un délai médian de 79 jours et des extrêmes de 11 et 379 jours, le délai écoulé entre le début des symptômes et la prise en charge thérapeutique (date de chirurgie) ne modifie pas les survies globale et sans rechute (respectivement $p = 0,083$ et $p = 0,095$). En considérant le délai compris entre la date de chirurgie et la date de début de radiothérapie, aucune différence significative n'a pu être montrée entre les patients ayant bénéficié de la radiothérapie avant 6 semaines et ceux après 6 semaines.

L'analyse statistique n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les différents schémas thérapeutiques ni en termes de survie globale ni de survie sans récurrence locorégionale tous stades confondus.

En revanche, la survie sans rechute locale pour les T1N0 semble meilleure avec un traitement associant chirurgie et curiethérapie contre la chirurgie seule ($p = 0,046$). Aucune différence significative n'est notée pour les T2N0 ($p = 0,73$). Parmi les patients ayant été traités par chirurgie et curiethérapie, 50% présentaient des marges limites ou envahies contre 16% des patients ayant été traités par chirurgie seule.

De même, la réalisation d'un curage ganglionnaire améliore significativement la survie sans récurrence ganglionnaire tous stades confondus ($p = 0,018$ si curage lors du traitement initial et $p = 0,020$ en cumulant les curages premiers et ceux d'une deuxième ligne de traitement). Par contre, elle n'influence pas la survie globale. ($p = 0,30$)

Enfin l'étude statistique du traitement des patients classés T2 ($n = 36$) a montré que, quel que soit le N, seule la réalisation d'un curage ganglionnaire initial influence significativement la survie sans récurrence ganglionnaire ($p = 0,0109$) alors que le recours à la radiothérapie réalisée sur le site tumoral et les aires ganglionnaires est non significatif ($p = 0,19$).

IV. Examen anatomo-pathologique

1. La tumeur

a. Biopsie et pièce opératoire

Les biopsies réalisées préalablement au traitement chirurgical ont permis d'affirmer dans tous les cas l'existence d'un carcinome épidermoïde. Les autres données ont été obtenues à partir de l'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires. La surface tumorale n'était précisée que dans 64 % des cas (45/70) et le volume total¹⁸ de la pièce opératoire dans 77 % (54/70). Les données relatives à l'épaisseur tumorale ne figuraient pas de façon systématique dans les comptes-rendus, ce qui n'a pas permis leur exploitation statistique.

b. L'aspect macroscopique

Dans 20% des cas (14 patients sur 70), l'aspect macroscopique des tumeurs malignes n'a pas été noté dans le compte-rendu d'examen anatomo-pathologique. Le caractère ulcéré de la lésion est noté dans plus de 2/3 des cas (n=56). (Tableau 8)
L'analyse statistique ne révèle aucune différence significative sur les survies globale et sans récurrence en fonction des différents aspects macroscopiques.

Aspect macroscopique	n	%
Ulcéré	24	43
Infiltrant	14	25
Mixte (ulcéré et infiltré)	15	27
Exophytique	3	5
Total	56	100

Tableau 8 : Aspect macroscopique

c. Degré de différenciation

L'étude du degré de différenciation des tumeurs basé dans notre étude essentiellement sur le pouvoir kératinisant des tumeurs reprend la classification de l'OMS [46] (tableau 9). Les analyses statistiques univariées et multivariées montrent une survie globale significativement supérieure pour les patients porteurs d'une tumeur bien différenciée ($p = 0,0103$ en univarié et $p = 0,001$ en multivarié)

¹⁸ Volume obtenu en multipliant la mesure en centimètre de la surface par l'épaisseur de la pièce opératoire

Degré de différenciation	n	%
Bien différencié	56	80
Moyennement différencié	10	14
Peu ou indifférencié	4	6
TOTAL	70	100

Tableau 9 : degré de différenciation

d. Autres critères histologiques

La notion d'embols lymphatiques ou d'engainements périnerveux était notée dans 4% (3/70) des cas. Aucune différence significative n'a été retrouvée sur la survie globale tous stades confondus ($p = 0,55$).

En revanche, ces 2 facteurs influencent significativement la survie sans récurrence locale d'après l'analyse univariée ($p = 0,0476$)

e. Marges d'exérèse et recoupes

Les marges de résection étaient saines dans 70% des cas (49/70) et envahies dans 16% des cas (11/70). Dans 14 % des cas (10/70), les marges étaient considérées comme insuffisantes c'est-à-dire inférieures à 5 mm des berges microscopiques de la tumeur [41].

15 patients (21%) n'ont pas eu de recoupe. Sur 55 patients, les recoupes étaient saines dans 85% des cas (47/55), en dysplasie moyenne à sévère dans 7% (4/55) et envahies dans 7% (4/55) (figure 8).

Les analyses statistiques univariée et multivariée ont permis de mettre en évidence une différence significative sur la survie globale tous stades confondus entre les exérèses avec marges saines et celles avec marges envahies (tableau 10).

3 sous-groupes de patients définis : a. marges envahies b. marges insuffisantes (< 5 mm) c. marges saines	Survie globale
Marges envahies versus marges insuffisantes et marges saines ▪ Analyse univariée ▪ Analyse multivariée	$p = 0,0047$ $p = 0,012$

Tableau 10 : Influence sur la survie globale des marges d'exérèse (analyses univariée et multivariée, présentation du résultat le plus significatif)

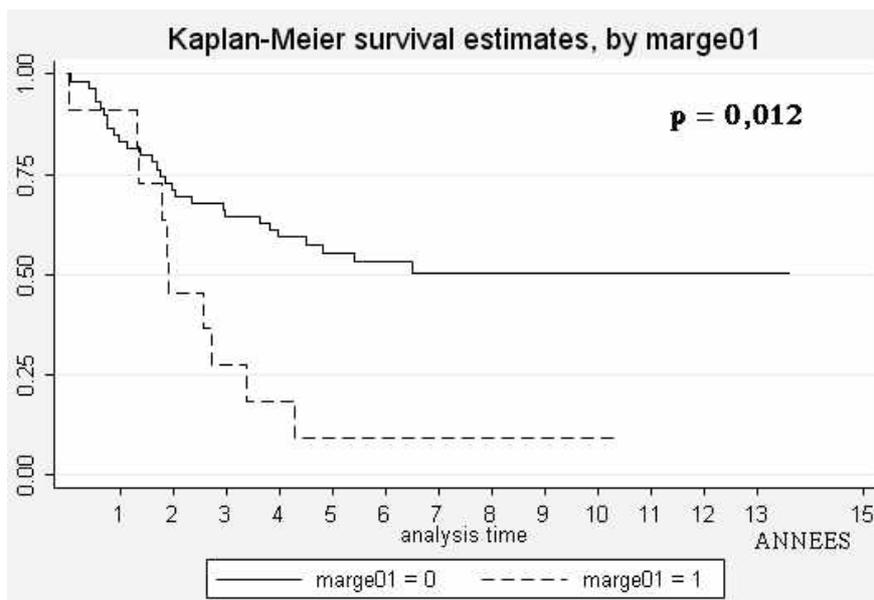


Figure 8 : Estimation de la survie selon méthode de Kaplan-Meier en fonction de l’envahissement des marges d’exérèse (saines ou inférieures à 5mm = 0, envahies = 1)

2. L’envahissement ganglionnaire

Sur les 32 évidements ganglionnaires réalisés (46% des patients), l’analyse anatomopathologique des ganglions a retrouvé (tableau 11) :

- 47% de N-R- (15 patients)
- 53% de N+ (17 patients dont 9 avaient un seul ganglion envahi et 8 de 2 à 5 ganglions envahis), parmi lesquels :
 - 37% de N+R- (12)
 - 16% de N+R+ (5)

La localisation des ganglions envahis n’était précisée que dans 44% des cas (14/32) et intéressait dans 8 cas le groupe IIA (57%), 3 cas le groupe IB (22%), 2 cas le groupe III (14%) et dans 1 cas le groupe IIB (7%).

28% de patients N0 clinique (15 patients) ont eu un évidement ganglionnaire. Parmi eux, 47% présentaient un envahissement ganglionnaire (N+) et 13% une rupture capsulaire (N+R+).

Résultats de l'analyse des curages	N-R-	N+R-	Section 1.07 N+R+
Répartition en % (n = 32)	47% (n = 15)	37% (n = 12)	16% (n = 5)
Répartition selon la classification TNM			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre de patients N0 (n=15) et % ▪ Nombre de patients N1 (n=16) ▪ Nombre de patients N2 (n=1) 	8 N0 (53%) 7 N1	5 N0 (34%) 6 N1 1N2	2 N0 (13%) 3 N1

Tableau 11 : Résultats de l'analyse anatomo-pathologique des évidements ganglionnaires réalisés lors du traitement initial

D'après l'étude statistique, l'envahissement ganglionnaire (N+) et la rupture capsulaire (R+) n'influencent pas significativement les survies globale et sans récurrence locorégionale (respectivement $p = 0,33$ / $p = 0,57$ pour la survie globale et $p = 0,31$ / $0,21$ pour la survie sans récurrence locorégionale). Par ailleurs, parmi les patients ayant eu un évidement ganglionnaire, il n'existe pas de différence significative entre les patients T1N0 et T2N0, ni en termes de survie globale ni de survie sans récurrence.

V. Evolution tumorale

1. Poursuite évolutive

84% des patients étaient considérés en rémission complète jusqu'à six mois après le traitement initial.

Seuls 11 patients sur 70 (16%) ont présenté une poursuite évolutive de la maladie avec une médiane à 135 jours (extrêmes de 48 à 171 jours) parmi lesquels 73% des patients étaient classés T2.

Ces poursuites évolutives étaient :

- locales (36%) : 4 patients ont présenté des poursuites locales qui ont été traitées par chirurgie et curiethérapie.
- ganglionnaires (46%) : 5 patients dont 3 n'avaient pas eu d'évidement ganglionnaire, ont développé une ou plusieurs adénopathies du groupe IIA qui ont été traitées par curage et radiothérapie. Seul un patient dont l'analyse du curage montrait un envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire a été traité par chimio-radiothérapie concomitante.
- métastatiques (18%) : Enfin 2 patients ont présenté des métastases osseuses (col du fémur, vertébral) sans évolution linguale ni ganglionnaire, qui ont été traitées par radiothérapie antalgique sur le rachis et chimiothérapie palliative.

Tous les patients à l'exception d'un patient qui a pu être contrôlé, sont décédés de leur cancer dans un délai moyen de 15 mois.

2. Récidive locale

24% (17/70) des patients ont présenté une récidive locale après avoir été considérés en rémission complète dans un délai moyen de 2,25 ans avec une médiane à 1,6 ans et des extrêmes de 6 mois à 10 ans:

- Pour 15 patients (88%), cette récidive était le premier événement de la maladie depuis le traitement initial et dans un cas la récidive était d'emblée locorégionale.
- Pour 2 patients, cette récidive locale est intervenue dans un cas quelques mois après une récidive première ganglionnaire, et dans l'autre cas après le contrôle d'une poursuite évolutive.

Le site tumoral de la récidive était toujours au contact de la zone d'exérèse. On note que la localisation initiale de la tumeur était :

- 1/3 postérieur du bord latéral dans 56% (9/16) des cas
- 1/3 moyen du bord latéral dans 31% (5/16) des cas
- 1/3 antérieur du bord latéral dans 13% (2/16) des cas

Un traitement curatif associant la chirurgie à un traitement complémentaire par curiethérapie et /ou radiothérapie a été proposé à 14 patients. Pour 2 patients, compte tenu de la gravité de la récidive, seule une chimiothérapie palliative fut proposée.

65% des patients ayant présenté une récidive locale sont décédés et étaient considérés en poursuite évolutive. Seul un patient est décédé des suites d'un deuxième cancer (colon).

3. Récidive ganglionnaire

21 patients sur les 70 ont présenté une évolution ganglionnaire (30%) avec une médiane de 279 jours et des extrêmes de 186 jours à 6 ans :

- Pour 13 patients, il s'agissait d'une récidive ganglionnaire première traitée par chirurgie et radiothérapie. Parmi eux, un patient avait déjà été traité pour une récidive locale survenue quelques mois après le traitement initial.
- 2 patients ont présenté une récidive locale et régionale d'emblée traitée dans un cas par chirurgie, curiethérapie et radiochimiothérapie. Dans l'autre cas, une chimiothérapie fut proposée compte tenu du volume tumoral et de la localisation (T3N1 de la base de langue récusé sur le plan chirurgical).
- 4 patients ont développé des adénopathies cervicales quelques mois après avoir récidivé sur le plan local.
- Enfin 2 patients considérés en poursuite évolutive au niveau lingual depuis le traitement initial qui n'avait pas comporté de geste sur les aires ganglionnaires ont présenté des adénopathies cervicales.

Le siège des adénopathies était principalement les territoires du groupe IIA (10 cas), du groupe IB (4 cas), du groupe III (2 cas) et dans 1 cas sus claviculaire. Pour 5 patients, la localisation n'était pas précisée.

Pour les patients qui n'avaient pas eu de geste ganglionnaire lors du traitement primaire (76% des patients), un traitement associant une chirurgie de type évidemment ganglionnaire radical

(EGR) ou un ERM et une radiothérapie externe ont été réalisés. Une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie concomitante ont été proposés pour les autres patients (24%).

Sur les 32 patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire dans le traitement initial, 5 patients (16%) ont présenté une récurrence ganglionnaire (tableau 12). Celle-ci était homolatérale à la lésion et au curage dans 4 cas (80%) et controlatérale dans 1 cas (20%):

- 1 patient était en poursuite évolutive sur le site tumoral,
- 2 patients avaient présenté une récurrence locale déjà traitée secondairement,
- 1 patient a présenté une évolution locale et régionale d'emblée,
- 1 patient a présenté une adénopathie sus claviculaire.

Les patients ont été traités par chirurgie (2), chimiothérapie (4) et radiothérapie (1).

Sur les 38 patients qui n'avaient pas eu de geste ganglionnaire initial, 16 patients (42%) ont présenté une récurrence ganglionnaire. La récurrence ganglionnaire était homolatérale à la lésion dans 10 cas (62,5%), controlatérale dans 4 cas (25%) et bilatérale dans 2 cas (12,5). Tous les patients étaient classés N0 (11 T1N0, 5 T2N0).

Sur les 16 patients, 13 ont été traités par chirurgie (10 ERM dont un bilatéral et 3 EGR) associée à la radiothérapie, 1 patient par chirurgie seule (évidement radical), 1 patient qui présentait une récurrence locale et régionale a été traité par chirurgie , curiethérapie et radiochimiothérapie concomitante et enfin 1 patient a été récusé pour la chirurgie en raison d'une hypercalcémie dans un contexte de métastase hépatique associé à un autre cancer (adénocarcinome).

L'analyse anatomopathologique des 15 curages (1 patient a été récusé pour un geste chirurgical) a révélé 93% de N+ (14/15) dont 67% R+ (10/15) et 7% de N-.

Parmi les 32 patients classés T1N0 de la série, 12 (37,5%) patients ont présenté une récurrence ganglionnaire et parmi les 21 patients classés T2N0, 8 (38%) ont récidivé sur le plan ganglionnaire.

Traitement initial	Récurrence ganglionnaire
Pas de curage ganglionnaire (n=38)	42% (n=16) T1N0 = 11 T2N0 = 5
Curage ganglionnaire (n=32)	16% (n=5) T1N0 = 1 T2N0 = 3 T2N1 = 1

Tableau 12: Récurrence ganglionnaire selon le traitement initial des aires ganglionnaires

Si la réalisation d'un curage lors du traitement initial ne modifie pas la survie globale ($p = 0,30$), elle améliore la survie sans récurrence ganglionnaire. L'analyse statistique univariée montre ainsi une différence significative en terme de survie sans récurrence ganglionnaire pour les patients classés T2 ($p = 0,0109$) et pour les patients tous stades confondus ($p = 0,0181$).

Par ailleurs, parmi les patients N0 ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire, il n'existe pas de différence significative entre les T1 et T2 ($p = 0,81$) en terme de survie sans récurrence ganglionnaire.

4. Evolution métastatique

8 patients (11%) ont présenté des métastases dans un délai moyen de 20 mois :

- 4 patients étaient en poursuite évolutive au terme du traitement initial
- 4 patients n'avaient pas pu être contrôlés après la survenue d'une récurrence
 - locale dans 2 cas
 - locorégionale dans 2 autres cas

Ainsi aucun patient considéré en rémission complète n'a présenté d'évolution métastatique.

La localisation des métastases était osseuse dans 4 cas (col fémur 1, bassin 1, rachis 2) et pulmonaire dans 3 cas. Dans un cas, la localisation osseuse fut suspectée sur une hypercalcémie mais non confirmée.

5. Second cancer

8 patients (11%) ont présenté un cancer métachrone qui, dans 5 cas intéressait les voies aérodigestives supérieures (VADS) :

- 1 patient a présenté 3 autres localisations tumorales distinctes du carcinome lingual (corde vocale, ogive amygdalienne traitées par chirurgie puis sinus piriforme traité par radiothérapie) avant de décéder de métastases pulmonaire et osseuse d'un adénocarcinome (primitif non retrouvé).
- 2 patients ont présenté un cancer du pilier antérieur de l'amygdale traité par chirurgie.
- 1 patient a été opéré d'une laryngectomie totale pour un cancer de la bande ventriculaire et de la corde vocale gauche.
- Un dernier patient qui présentait initialement un T2N1 de la face ventrale droite de la langue mobile dépassant la ligne médiane et traité par chirurgie et curiethérapie a développé un T3N0 de la jonction linguale et de l'amygdale controlatérale.

Les localisations des cancers situés en dehors des VADS étaient :

- le colon révélé par des métastases pulmonaires et cérébrales,
- l'estomac dont l'évolution s'est compliqué d'une pleurésie néoplasique,
- un lymphome du manteau chez un patient déjà traité pour un carcinome hépatocellulaire.

Une intoxication éthylotabagique était présente dans 100% des cas et 75% des carcinomes linguaux présentaient une extension à un autre site anatomique.

Tous les patients sont décédés de l'évolution métastatique de leur second cancer alors qu'ils étaient considérés en rémission complète pour leur carcinome lingual.

6. Décès

Le suivi médian est de 7,33 ans en ne tenant compte que des patients vivants et de 4,15 ans en tenant compte des patients décédés.

a. Patients en poursuite évolutive

Sur les 38 patients décédés, 26 patients (68%) étaient en poursuite évolutive. Cette population concentre à elle seule la quasi-totalité des poursuites évolutives et récidives :

- 9 patients étaient en poursuite évolutive après le traitement initial (4 sur le site tumoral, 3 sur les aires ganglionnaires, 2 avec métastases),
- 10 patients avaient présenté une récidive locale,
- 11 patients avaient présenté une récidive ganglionnaire,
- 2 patients avaient présenté simultanément une récidive locale et régionale,
- 6 patients enfin avaient développé des métastases viscérales.

Les causes précises de ces décès ont pu être rapportées dans 17 cas (65%) :

- Altération de l'état général, cachexie (4), contexte métastatique,
- Infection pulmonaire (2),
- Septicémie (2) sur cathéter central et ostéite métastatique,
- Déshydratation aiguë et hypercalcémie (2),
- Troubles du rythme cardiaque (2), infarctus du myocarde et AVC,
- Hémorragie carotidienne (3),
- Cellulite carcinomateuse (1),
- Coma lié à un probable surdosage aux morphiniques (1).

b. Patients en rémission complète

Parmi les 38 patients décédés, 12 patients étaient en rémission complète et sont décédés d'une cause sans lien direct avec le carcinome lingual initial. Seulement 2 patients sur les 12 n'étaient pas en rémission complète après le traitement initial :

- un premier patient avait présenté une poursuite évolutive sur les aires ganglionnaires et avait été contrôlée par un traitement associant un curage cervical et de la radiothérapie,
- l'autre patient avait présenté une récidive ganglionnaire traitée aussi par curage cervical et radiothérapie.

Les causes de décès ont été précisées dans 11 cas sur 12. Elles sont dominées par l'évolution terminale d'un second cancer (5) et les complications avancées de l'éthylisme chronique (4) :

- Métastase pulmonaire (2) d'un cancer du colon et d'un adénocarcinome sans primitif ;

- Cancer gastrique (1) ;
- Insuffisance respiratoire sur LMNH (1) ;
- Evolution locale d'un carcinome de la jonction linguale (1) ;
- 2 décès en postopératoire :
 - immédiat après glossectomie partielle (inexpliqué),
 - à 3 semaines d'une glossectomie partielle avec curage (probable infarctus mésentérique) ;
- Cirrhose, insuffisance hépatocellulaire, pancréatite alcoolique (3) ;
- Infarctus du myocarde (1).

7. Les patients vivants

Sur les 70 patients de la série, 32 patients (46%) sont actuellement en vie. Avec un recul moyen de 7,7 ans, (médiane à 7,3 ans avec des extrêmes de 3,6 ans et 13,6 ans), ils sont tous considérés comme en rémission complète.

Les 2/3 des patients (21/32) ont été contrôlés après le traitement initial, le 1/3 restant a été contrôlé après une évolution locale et /ou régionale :

- poursuite évolutive sur les aires ganglionnaires dans 1 cas
- récurrence locale isolée dans 3 cas
- récurrence ganglionnaire dans 6 cas
- récurrence locale et ganglionnaire dans 1 cas

Tous les patients ayant présenté une récurrence locale avaient été traités initialement par chirurgie seule (glossectomie partielle sans curage) et les marges d'exérèse étaient saines.

Sur les 13 patients qui ont été traités par curiethérapie de barrage dans les suites de la glossectomie initiale (12 cas) ou du traitement d'une récurrence locale (1 cas), 6 ont développé une radionécrose (linguale dans 3 cas, osseuse dans 2 cas et pelvienne dans 1 cas)

Tous les patients ayant présenté une récurrence régionale avaient été traités par chirurgie seule sans curage ganglionnaire, associée dans 2 cas à une curiethérapie de barrage.

Au total, sur les 32 patients vivants, 22 (69%) ont eu un curage ganglionnaire, 13 initialement et 8 secondairement.

Le patient ayant présenté une récurrence à la fois locale et régionale avait eu seulement une biopsie exérèse lors du traitement initial sans geste ganglionnaire.

Les 2 patients traités par l'association de chirurgie, curiethérapie et radiochimiothérapie, n'ont pas développé de récurrence locale ou régionale, néanmoins un des patients a présenté une nécrose linguale.

VI. Analyse statistique

1. Survies

La médiane de survie globale, tous stades confondus est de 4,5 ans (figure 9).

SURVIES tous stades confondus	A 1 an	A 2 ans	A 3 ans	A 5 ans
Survie globale (SG)	84%	67%	58%	48%
Survie sans récurrence locorégionale (SSRLR)	65%	50%	47%	43%

Tableau 13 : Pourcentage de survies globale et sans récurrence tous stades confondus

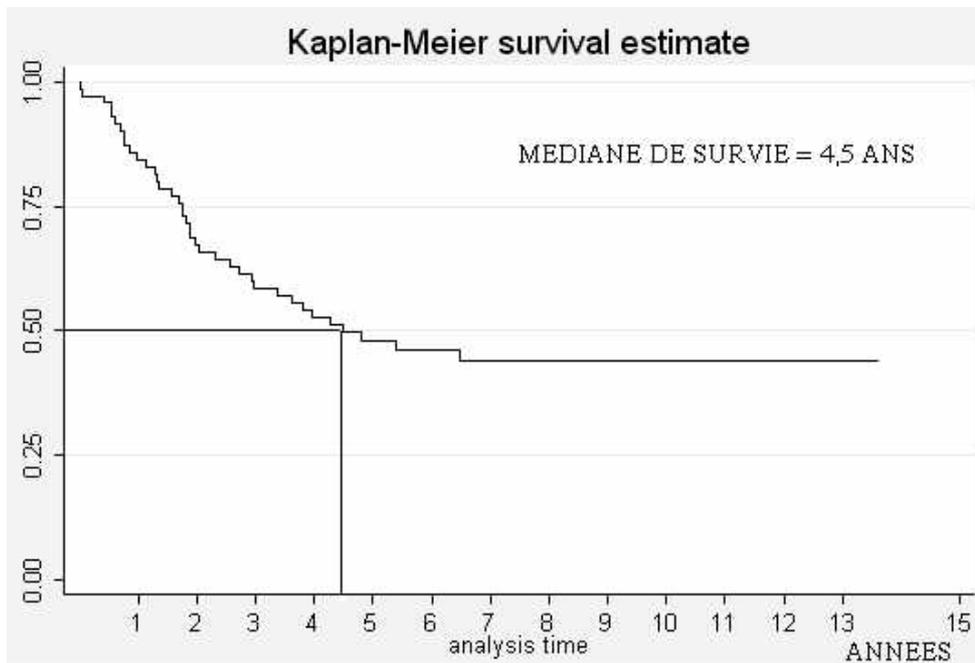


Figure 9 : Estimation de la survie globale par la méthode de Kaplan-Meier

SURVIE GLOBALE par stade	A 1 an	A 3 ans	A 5 ans
Stade I (T1N0) n =32	94%	69%	62%
Stade II (T2N0) n = 21	78%	47%	38%
Stade III (T1N1 et T2N1) n =16	68%	56%	37%

Tableau 14 : Pourcentage de survie globale selon les stades AJCC

SURVIE sans récurrence locorégionale par stade	A 1 an	A 3 ans	A 5 ans
Stade I (T1N0) n = 32	71%	49%	45%
Stade II (T2N0) n = 21	65%	—	—
Stade III (T1N1 et T2N1) n = 16	90%	76%	63%

Tableau 15 : Pourcentage de survie sans récurrence selon les stades AJCC

2. Facteurs pronostiques

a. Analyse univariée

Facteurs pronostiques	Survie globale	Survie SRLocReg	Survie SRRegionale	Survie SRLocale
Sexe (défavorable H=homme / F=femme)	0,0098 H	0,78	0,0285 F	0,10
Age (après stratifications multiples)	Non significatif (NS)	NS	NS	NS
Hémoglobinémie	0,079	0,122	0,029	0,43
FDR alcool tabac <ul style="list-style-type: none"> Sans FDR vs 1 FDR vs 2 FDR (défavorable pour les patients avec FDR) Présence FDR vs absence FDR (défavorable pour les patients sans FDR) 	0,025 (avec FDR)	0,73	0,0714 0,024 (sans FDR)	0,82
Type de traitement	0,28	0,29	0,32	0,24
Lésions précancéreuses <ul style="list-style-type: none"> Absence vs leucoplasie vs lichen Absence vs leucoplasie + lichen Absence + leucoplasie vs lichen 	0,64	0,0071 0,0039 0,0069	0,0287 0,0139 0,0204	0,0349 0,0304 0,0161
Antécédent cancer cavité buccale	0,25	0,88	0,81	0,13
Localisation	0,0617	0,30	0,78	0,20
Localisation postérieure vs antérieure	0,0111	0,74	0,81	0,11
Localisation étendue à autre site	0,15	0,74	0,83	0,74
Classification <ul style="list-style-type: none"> Selon TNM Selon T Selon N 	0,0038 0,0173 0,0059		0,24 0,38 0,0656	
Délai découverte – chirurgie	0,083	0,095	0,074	0,114
Délai chirurgie – radiothérapie	0,985	0,40	0,62	0,445
Evidement ganglionnaire	0,30	0,09	0,0181	0,65
Degré de différenciation <ul style="list-style-type: none"> Bien vs Moy vs Peu Bien vs Moy + Peu 	0,0103 0,0263	0,41	0,40	0,79
Aspect macroscopique	0,57	0,72	0,37	0,50
Embol lymph / engainement perinerveux	0,55	0,50	0,84	0,0476
Marges <ul style="list-style-type: none"> Non Saine vs Limite vs Saine Non Saine vs Limite + Saine Non Saine + Limite vs Saine 	0,0183 0,0047 0,083	0,67	0,93 0,74 0,71	0,24
Marges + recoupes	0,0845	0,77	0,91	0,26
Envahissement ganglionnaire (N+) <ul style="list-style-type: none"> Analyse curage initial Analyse curage initial et secondaire 	0,33 0,14	0,31 0,02	0,53 0,0007	0,42 0,62
Rupture capsulaire (R+) <ul style="list-style-type: none"> Analyse curage initial Analyse curage initial et secondaire 	0,57 0,0747	0,21 0,0214	0,52 0,0001	0,46 0,89

Tableau 16 : Résultats de l'analyse univariée et sélection des variables significatives

b. Analyse multivariée

➤ Survie globale

FACTEURS PRONOSTIQUES	Significativité
Degré de différenciation : bien différenciée > peu différenciée	P = 0,001
Sexe : F > H	P = 0,004
Marges : saines et limites > non saines	P = 0,012
Rupture capsulaire sur curages initial et secondaire	P = 0,018
Localisation : antérieure > postérieure	P = 0,030

Tableau 17 : Résultats de l'analyse multivariée après sélection des variables en analyse univariée

➤ Survie sans récurrence locorégionale

Le seul facteur pronostique de survie sans récurrence locorégionale est l'absence de lésion précancéreuse (p = 0,005)

➤ Survie sans récurrence locale

Les 2 facteurs de mauvais pronostic mis en évidence en analyse univariée sont également retrouvés en analyse multivariée :

- lésions précancéreuses (pas de lésion versus leucoplasie et lichen) : p = 0,020
- embols lymphatiques ou engainements périnerveux : p = 0,022

➤ Survie sans récurrence régionale

Le sexe féminin (p = 0,021) et l'existence de lésions précancéreuses à type de leucoplasie ou de lichen plan érosif (p = 0,011) sont des facteurs de mauvais pronostic influençant la survie sans récurrence régionale.

B. APPROCHE QUALITATIVE

I. Les entretiens semi-directifs

Un chirurgien et un radiothérapeute de Nantes ont été interrogés pendant respectivement 45 minutes et 1 heure. L'intégralité des entretiens est présentée en annexes 2 et 3.

Les résultats sont présentés sous forme thématique. Les réponses des 2 médecins se recoupent suffisamment pour pouvoir les présenter ensemble.

1. L'évolution de la stratégie thérapeutique pour les cancers T1-T2 de la langue mobile est marquée par :

- L'arrêt de la chimiothérapie néoadjuvante à partir de 1992 sur données de la littérature
- L'arrêt de la curiethérapie exclusive après évaluation des résultats sur quelques patients
- Le traitement chirurgical premier par glossectomie partielle systématique
- La réalisation d'un curage systématique sauf cas « exceptionnels » pour les patients N0 à partir de la fin des années 90
- La réalisation de la curiethérapie de barrage
 - si marges insuffisantes ou envahies
 - si engainement périnerveux
 - si jeune, sans facteur de risque éthylo-tabagique
- La réalisation d'une radiothérapie complémentaire selon analyse anatomopathologique (si > 1 N+ ou si R+)
- La réalisation plus récente d'un protocole de radiochimiothérapie postopératoire (envahissement ganglionnaire massif, rupture capsulaire, embols lymphatiques, engainements périnerveux, recoupes positives si reprise chirurgicale impossible)

Ces évolutions sont basées sur l'expérience personnelle mise en commun au niveau du groupe et appuyées par les données de la littérature lorsque celles-ci existent.

La décision de réalisation de curage systématique pour les patients N0 s'est faite à partir des résultats d'une analyse rétrospective sur une série nantaise [47] et des données de la littérature.

La récurrence locale est pour les 2 praticiens un facteur péjoratif majeur qui justifie dans certains cas la réalisation d'une curiethérapie de barrage pour améliorer le contrôle local.

2. Les cas « marquants »

L'expérience vécue de l'évolution péjorative d'un cancer de la langue chez une jeune femme de 22 ans sans facteur de risque éthylo-tabagique a décidé le radiothérapeute et le chirurgien à proposer de façon systématique une curiethérapie de barrage aux patients jeunes et sans facteur de risque éthylo-tabagique.

Un autre cas de patient jeune et sans intoxication éthylo-tabagique dont l'évolution fut tout aussi tragique, a été rapporté par le radiothérapeute, venant ainsi faire opter pour plutôt un « traitement maximal d'emblée » sur ces terrains particuliers.

3. Les facteurs de mauvais pronostic d'après :

- Le radiothérapeute et le chirurgien
 - Les patients « jeunes » c'est-à-dire de moins de 35 ans
 - Les patients sans facteur de risque éthylo-tabagique
- Le radiothérapeute
 - L'aspect macroscopique « sale, infiltrant »
- Le chirurgien
 - Les patients présentant des lésions précancéreuses notamment lichen
- Les autres facteurs validés dans la littérature et cités lors de l'entretien :
 - Embols lymphatiques
 - Engainements périnerveux
 - Marges positives
 - Degré de différenciation
 - Envahissement ganglionnaire supérieur à 1 ganglion
 - Rupture capsulaire

4. Intérêt d'une étude prospective multicentrique

- Radiothérapeutes et chirurgiens pensent qu'une étude prospective randomisée multicentrique est nécessaire pour évaluer la prise en charge thérapeutique des patients jeunes et proposent qu'un bras comporte de la curiethérapie de barrage.

II. Les questionnaires téléphonés

1. Population

6 chirurgiens (C) et 6 radiothérapeutes (R), répartis sur toute la France (Lille, Paris, IGR, Tours, Nancy, Marseille) ont été interrogés sur une période de 8 jours. Tous les praticiens sollicités ont accepté de répondre au questionnaire. 12 entretiens téléphoniques d'une durée moyenne de 18 minutes (extrême de 15 à 24 minutes) ont été ainsi réalisés.

Le nombre moyen d'années d'expérience en cancérologie des praticiens est de 24 ans (extrême de 14 à 34 ans).

Le nombre moyen de patients traités pour un cancer de la langue mobile était selon les centres de 30 à 100 patients / an (moyenne 60 patients)

2. Evolution de la prise en charge thérapeutique des T1-T2 de la langue mobile

- Votre prise en charge a-t-elle évolué ces 10-15 dernières années ? si oui, comment ? (question semi-ouverte)

Tous à l'exception d'un R, ont noté une évolution de la prise en charge :

- augmentation du traitement chirurgical par glossectomie partielle

- 50% soulignent l'essor des techniques de reconstruction notamment par lambeau libre
 - 50% des centres utilisent la technique du ganglion sentinelle (en cours d'évaluation)
 - 2 praticiens sur 12 des praticiens, notent une augmentation de la fréquence des curages
- Arrêt de la chimiothérapie néoadjuvante.
 - 1 centre continue néanmoins mais il a diminué ses indications
 - Diminution (5/10) voire arrêt (3/10) de la curiethérapie exclusive
 - Seul 1 radiothérapeute note l'absence de diminution des indications de curiethérapie exclusive
 - 5/12 praticiens notent des indications de radiothérapie complémentaire plus sélective

➤ Quelles sont les bases qui ont permis l'évolution des pratiques ? (question fermée)

- 11/12 des cas : l'expérience clinique associée à la littérature dans 2 cas est la base de ces évolutions
 - 5/11 : expérience personnelle
 - 4/11 : expérience du groupe (RCP)
 - 2/11 : expérience personnelle et du groupe
 - 2/11 : expérience associée aux données de la littérature
- 1/12 des cas : seule la littérature est à la base des évolutions

3. Le cas « marquant »

➤ Vous souvenez-vous du cas d'un patient dont l'évolution tumorale d'un cancer de langue vous a marqué et a remis en cause votre attitude thérapeutique ? (question fermée)

- 100% des praticiens ont répondu « oui »

Les cas cliniques spontanément cités étaient dans les 2/3 (8/12) des cas des patients jeunes :

- homme de 19 ans avec un T1 de la langue mobile
- femme de 45 ans avec récurrence après technique ganglion sentinelle
- 2 patients d'environ 50 ans avec récurrence après glossectomie totale
- femme de 38 ans sans facteur de risque avec petit T1 langue mobile
- femme jeune avec T1 avec récurrence après curiethérapie exclusive
- patient jeune de moins de 35 ans
- patient 50 ans, éthylotabagique avec T2N0 et récurrence précoce
- patient 65 ans, éthylotabagique avec T2
- 2 patients jeune sans facteur de risque éthylotabagique
- homme de 28 ans avec récurrence ganglionnaire précoce
- femme de 29 ans sans facteur de risque avec T4
- femme de 30 ans enceinte avec T1 langue mobile

➤ Vous souvenez-vous ? (question fermée)

- de son nom ? oui 4/12 non 8/12

- de son âge ? oui 12/12
 - de son terrain ? oui 9/12 non 3/12
- Quel était le caractère « marquant » ? (question semi-ouverte)
- La rapidité de la récurrence 4/12
 - L'agressivité de la tumeur 3/12
 - L'échec local 3/12
 - L'impuissance du traitement 2/12
- Est-ce que ce cas « marquant » vous a amené à modifier votre attitude thérapeutique ? si oui, comment ? (question semi-ouverte)
- Pour les 2/3 des praticiens, le cas « marquant » les a amenés à modifier leur attitude thérapeutique
 - 3/9 praticiens envisagent un « traitement plus agressif » notamment postopératoire
 - 2/9 praticiens font des exérèses chirurgicales plus larges
 - 2/9 praticiens font davantage de curage pour les patients N0
 - 1 praticien n'hésite plus à faire des exérèses par mandibulotomie
 - 1 praticien a cessé de faire des glossectomies totales
 - 1/3 (4/12) des praticiens n'ont pas changé leur attitude mais la moitié (2/4) note néanmoins un impact certain sur la prise de décision notamment en comité pluridisciplinaire.
- Reconnaissant l'influence de ces cas « marquants » sur notre pratique, pensez-vous utile de publier ces cas ? (question fermée)
- 7/12 praticiens ne pensent pas utile de publier ces cas (« histoire de chasse », « anecdotique », « polémique vis-à-vis de la question curiethérapie versus chirurgie »)
 - 4/12 praticiens pensent que cela est utile (« les échecs sont intéressants à publier mais très peu de médecins le font »)
 - 1 praticien ne se prononce pas

4. Les facteurs de mauvais pronostic (FMP)

- Certains facteurs pronostiques comme l'âge, le sexe, l'absence d'intoxication éthylo-tabagique sont controversés dans la littérature. D'après votre expérience, considérez-vous certains facteurs liés au terrain comme des facteurs de mauvais pronostic ? (question fermée)
- 50% (6/12) des praticiens ont répondu « oui »
 - FMP = jeune : 5/6
 - FMP = femme : 3/6
 - FMP = sans facteur de risque 6/6
 - 4/12 des praticiens ont répondu « non »
 - 2 praticiens ne se prononcent pas
 - Autres FMP relevés :
 - Lésions précancéreuses / lichen : 3/9 praticiens les considèrent comme facteur de mauvais pronostic
 - Caractère infiltrant de la tumeur (sur constatation peropératoire)

- Co-morbidité des patients éthylo-tabagiques
- Stade TNM

➤ La présence de ces FMP vous incite-t-elle à adopter une attitude thérapeutique plus agressive d'emblée ? (question semi-ouverte)

- 6/12 des praticiens ont une attitude thérapeutique jugée « plus agressive » en présence de ces facteurs de mauvais pronostic
 - Chirurgie plus large avec notamment mandibulotomie (1)
 - Radiochimiothérapie concomitante / chimiothérapie néoadjuvante (3)
 - Curiethérapie de barrage / radiochimiothérapie concomitante (2)
- 5/12 des praticiens ne notent pas de changement d'attitude thérapeutique car tous estiment qu'ils ont déjà une attitude thérapeutique « agressive » justifiée avec notamment :
 - Exérèse plus large (2)
 - Davantage de curages (1)
- 1 praticien n'a pas changé son attitude thérapeutique mais a renforcé son bilan préthérapeutique en incluant un TEP de façon quasi systématique

➤ Une étude prospective vous paraît-elle nécessaire pour évaluer cette prise en charge ? Pensez-vous qu'elle soit réalisable ?

- 9/12 des praticiens pensent qu'une étude prospective est nécessaire
- Mais seulement 1 praticien pense qu'elle est réalisable en pratique
 - 5/12 ont des doutes sur la faisabilité
 - 5/12 pensent qu'elles n'est pas réalisable
 - 1 praticien ne se prononce pas

➤ Ce type d'attitude thérapeutique est-elle selon vous en accord avec ? (question fermée)

- | | |
|--|------|
| ▪ Votre expérience personnelle | 3/11 |
| ▪ Votre expérience personnelle + groupe | 2/11 |
| ▪ Le référentiel | 1/11 |
| ▪ Votre expérience + référentiel + littérature | 5/11 |
| ▪ 1 praticien ne s'est pas prononcé | |

➤ Pensez-vous que la curiethérapie de barrage ait sa place dans le traitement des cancers de la langue mobile ? en avez-vous l'expérience ? (question fermée)

- 2/3 (8/12) des praticiens pensent que « non »
- 1/3 (4/12) praticiens pensent que « oui » parmi lesquels 3 sont radiothérapeutes
- 7/12 praticiens en ont l'expérience

5. Cas clinique considéré comme prototypique

Une femme de 28 ans, sans facteur de risque éthylo-tabagique ni antécédent particulier, présente :

- un T1 de 1,5 cm de diamètre
- du 1/3 antérieur du bord latéral de la langue mobile
- ulcéré, d'allure superficielle
- N0 clinique et radiologique

➤ Quelle est votre prise en charge thérapeutique ?

a. Stratégie thérapeutique:

- 11/12 Glossectomie partielle + geste ganglionnaire (curage / gg sentinelle)
- 1/12 Curiethérapie exclusive + surveillance ganglionnaire
 - A noter :
 - caractère superficiel de la lésion confirmé par imagerie
 - patiente observante
 - divergence entre Chirurgien et Radiothérapeute

b. Traitement local :

- Glossectomie partielle (11/12)
 - avec reconstruction par lambeau libre (1)
 - avec curiethérapie de barrage (1)
- Marges d'exérèse : 1,5 cm (2), au large du doigt (2), 8 mm (1)
- Extempo : systématique pour 50% des équipes (3/6)
- Recoupes : systématique pour 2/6 équipes, seulement si doute (1/6)

c. Traitement des aires ganglionnaires :

- 3/12 Curage des territoires I-IV homolatéral
- 3/12 Curage bilatéral
- 3/12 Ganglion sentinelle
- 2/12 Curage triangulaire homolatéral

➤ Quelle est votre attitude thérapeutique selon analyse histologique ?

a. Marges saines / N-R- : Surveillance dans 100% des cas

b. Marges limites (< 5mm) / N-R- :

- 5/11 : Reprise chirurgicale
- 3/11 : Curiethérapie de barrage
- 1/11 : Radiothérapie
- 2/11 : Surveillance

c. Marges saines / N+R- : 1 ganglion envahi sur 25 sans rupture capsulaire

- 4/11 : Radiothérapie
- 4/11 : Radiothérapie selon taille (>3cm), nombre des ganglions (>3N+)
- 1/11 : Radiochimiothérapie
- 1/11 : Curiethérapie de barrage + radiochimiothérapie
- 1/11 : Surveillance

- Votre attitude aurait-elle été la même si la lésion mesurait moins de 1 cm de diamètre ?
- 2/3 des praticiens ne changeraient pas leur traitement
 - 1/3 (4/12) des praticiens ne modifieraient que partiellement leur traitement
 - 3/4 ne feraient pas de curage
 - 1/4 ne proposerait pas de reconstruction (un lambeau avait été initialement proposé)

DISCUSSION

Le but de l'étude était non seulement d'évaluer les résultats du traitement des cancers T1-T2 de la langue mobile pris en charge au CHU et CRLCC de Nantes mais aussi d'identifier d'éventuels facteurs de mauvais pronostic lors de la prise en charge qui justifieraient une stratégie thérapeutique initiale plus agressive.

Les résultats de l'étude rétrospective et les facteurs susceptibles d'influencer les survies globale et sans récurrence sont analysés et confrontés à ceux qui sont publiés dans la littérature.

A partir des entretiens semi-directifs et des questionnaires, une analyse de contenu thématique est réalisée permettant d'approcher l'expérience clinique partagée des chirurgiens et des radiothérapeutes et de mieux comprendre ainsi les facteurs qu'ils utilisent dans leur pratique pour orienter leur décision thérapeutique.

A. LIMITES DE LA METHODOLOGIE

I. L'étude rétrospective

L'Evidence-based medicine¹⁹ hiérarchise les études cliniques selon leur qualité méthodologique intrinsèque²⁰ et place en bas de l'échelle les séries de cas et les études d'observation rétrospectives.

En effet, une étude rétrospective repose sur des observations médicales passées dont la finalité première n'était pas forcément pas de répondre à la question posée dans l'étude.

Si ce type d'étude présente un intérêt certain pour évaluer les résultats de la prise en charge d'une pathologie en un temps et un lieu donnés par une ou plusieurs équipes soignantes, le caractère rétrospectif du travail génère un certain nombre de biais qui imposent la plus grande réserve quant à l'interprétation des résultats [48].

La recherche des facteurs pronostiques spécifiques au cancer de la langue mobile a conduit à définir des **critères d'inclusion** restrictifs afin d'obtenir la série la plus homogène possible d'un point de vue histologique, anatomique et thérapeutique.

Ainsi sur plus de 180 dossiers revus, 124 patients présentaient un carcinome épidermoïde centré sur la langue mobile pendant la période d'étude de 1992 à 2002.

Même si les cancers des VADS présentent un certain nombre de caractéristiques communes, l'évolution et le pronostic diffèrent selon le point de départ anatomique des tumeurs.

Ainsi les tumeurs dont les points de départ supposés étaient la jonction linguale (16 cas) et le sillon pelvilingual (14 cas) ont été exclues de la série. De même, les volumineuses tumeurs de la langue classées T3-T4 (15 cas) dont l'envahissement local ne permettait pas rétrospectivement d'affirmer précisément le point de départ anatomique ont été exclues.

Tous les patients dont le premier temps thérapeutique ne comportait pas de chirurgie ont été également exclus (4 cas de curiethérapie exclusive, 3 cas de chimiothérapie néoadjuvante, 2 cas de biopsie-exérèse).

Certes l'exclusion de ces patients a permis d'obtenir une population plus homogène et de renforcer ainsi la spécificité des données descriptives, mais elle a diminué d'autant la puissance de l'analyse statistique. Plus une population est petite, plus le nombre d'évènements est faible. Ainsi, pour 70 patients, le nombre d'évènements à partir desquels l'étude des survies globale et sans récurrence locorégionale s'est faite était respectivement de 38 et de 31. Dès lors, la significativité d'un facteur pronostique peu fréquent est plus difficile à affirmer et en dehors d'un petit p très significatif (inférieure à 0,001), le résultat doit être considéré avec réserve.

Les **dossiers médicaux** constituent la source de l'étude rétrospective. Sur une période de 15 ans, nombreux sont les médecins, chirurgiens et personnels soignants qui ont participé à la tenue des dossiers créant une importante hétérogénéité dans le recueil des données.

¹⁹ Dont la juste traduction française serait « médecine fondée sur des données probantes » 44. Steichen O, *L'expérience clinique et les rapports de cas dans l'Evidence-based medicine*. 2006, Paris 6. p. p16.

²⁰ <http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/ebm.htm>

L'absence de fiche d'observation médicale standardisée (clinique, histologique et radiologique) pour la prise en charge de patients atteints d'un cancer de la cavité buccale a réduit le recueil de certaines données utiles à l'évaluation des facteurs pronostiques.

Parmi ces données, on citera principalement :

- sur le plan épidémiologique, la quantification précise de l'intoxication éthylo-tabagique, la prise en compte du tabagisme passif, les contextes socio-professionnel et socio-culturel, les antécédents familiaux notamment de cancer ;
- sur le plan diagnostique, la topographie précise de la lésion tumorale, sa mesure, le type et la cartographie des lésions précancéreuses, l'imagerie systématique, le profil virologique ;
- sur le plan thérapeutique, l'évaluation des résultats fonctionnels, le détail des complications ;
- sur le plan histologique, la mesure exacte de la lésion (pT), l'épaisseur de la tumeur ;
- sur le plan évolutif, l'évaluation de la qualité de vie, le suivi de l'intoxication éthylo-tabagique ;

La recherche en cancérologie est indispensable à l'évolution des stratégies thérapeutiques. Si les dossiers médicaux servent d'abord au support de la prise en charge clinique du patient, ils doivent contenir également toutes les informations susceptibles de pouvoir faire avancer une recherche ultérieure. L'utilisation de fiches d'observation clinique standardisées au niveau national serait peut-être une solution pour améliorer l'exhaustivité des dossiers.

II. L'approche qualitative

L'échantillon de population (14 praticiens) est trop faible pour prétendre présenter des résultats représentatifs de l'opinion générale de la profession. Même les propos issus des 2 entretiens semi-directifs réalisés au sein de l'équipe de Nantes ne reflètent que partiellement la diversité des opinions des praticiens nantais.

De même, les effectifs de chirurgiens et de radiothérapeutes étaient insuffisants pour observer une différence significative dans leurs réponses respectives.

Aucune statistique n'a été réalisée à partir des questionnaires.

Par ailleurs, la subjectivité générée par l'utilisation d'entretiens et de questionnaires (choix des questions, choix des interlocuteurs...) est un biais important qu'une certaine rigueur méthodologique permet d'atténuer [49]. Mais cette subjectivité est évidente et tout à fait assumée contrairement à certaines études quantitatives pour lesquels le maniement de l'outil statistique est, par son opacité ou sa mauvaise utilisation, source parfois d'erreurs flagrantes.

B. ETUDE RETROSPECTIVE

I. L'évolution tumorale

1. Les survies

Dans notre étude, les taux de survie globale tous stades confondus à 3 et 5 ans sont respectivement de 58% et 48% et se rapprochent de ceux qui sont rapportés dans la littérature par les quelques études qui présentent des profils comparables [1, 50].

Même si les taux de survie sans récurrence sont sensiblement inférieurs [51], il convient de noter l'inévitable variabilité de survie selon les critères d'inclusion et les modalités de traitement qui rend difficile la comparaison des études [52].

Avec une médiane de survie à 4,5 ans, nos résultats traduisent le mauvais pronostic des carcinomes de la langue mobile, y compris pour les petites tumeurs accessibles à un diagnostic précoce compte tenu de leur localisation et de leur symptomatologie.

2. Les récurrences locales

L'enjeu du contrôle local après le traitement initial est fondamental pour espérer une rémission complète à long terme [53].

Le taux de récurrence locale varie selon les séries et les modalités de traitement entre 9% [54] et 34% [52, 55].

Dans notre étude, 24 % des patients ont présenté une récurrence locale. Avec une médiane à 1,5 ans, le délai de survenue des récurrences locales est supérieur à celui observé dans certaines séries mais la plupart d'entre elles ne font pas la distinction entre poursuite évolutive et récurrence [1, 53].

Dans notre étude, l'existence de lésions précancéreuses (leucoplasie et lichen) et d'embols lymphatiques ou d'engainements périnerveux sont les 2 seuls facteurs de mauvais pronostic influençant spécifiquement la survie sans récurrence locale. Si l'influence des lésions précancéreuses sur la récurrence locale n'est pas clairement établie dans la littérature, l'infiltration périnerveuse et la présence d'embols lymphatiques sont des facteurs prédictifs connus de récurrences d'ailleurs plutôt ganglionnaire que locale [56-58].

Les marges d'exérèse positives apparaissent dans plusieurs études comme un facteur pronostique majeur de récurrence locale [54, 59-61].

Si l'analyse statistique des marges d'exérèse n'a pas montré d'influence significative sur le contrôle local, elle retrouve une diminution de la survie globale pour les patients dont les marges d'exérèse sont envahies. Ce résultat a largement été publié dans la littérature [53, 59].

L'obtention du contrôle local à la phase initiale du traitement est considérée comme une priorité [62] et justifie dans notre étude, devant des marges d'exérèse envahies ou insuffisantes (< 5mm) une reprise chirurgicale ou la réalisation d'une curiethérapie postopératoire dite de « barrage ». Plusieurs études ont montré l'efficacité de la curiethérapie postopératoire permettant d'obtenir des taux de contrôle local entre 70% à 100% [63-67].

Néanmoins les complications liées à la curiethérapie interstitielle sont loin d'être négligeables. Dans notre étude, près de 50% des patients traités par chirurgie et curiethérapie de barrage ont présenté une radionécrose pelvilinguale dont le tiers touchait l'os. Malheureusement, le recueil rétrospectif des données n'a pas permis d'établir leur grade, mais toutes furent confirmées par un examen anatomopathologique. Dans la littérature, la fréquence de ce type de complications varie selon le grade entre 5% et 25% [66, 68, 69] et semble plus fréquente qu'après radiothérapie externe seule [65].

3. Les récidives ganglionnaires

Une des principales causes d'échec du traitement des cancers de la langue est la récidive ganglionnaire [70-72].

Le constat n'est pas nouveau, le chirurgien Jean Emile Boyer dans un ouvrage manuscrit paru en 1865 reconnaissait d'une part la gravité des tumeurs de la langue en en faisant « une des localisations les plus graves » et d'autre part notait que le pronostic vital était engagé lorsque « les ganglions étaient engorgés ». [73]

Dans notre série, le taux de récidive ganglionnaire est de 30% et se situe dans la moyenne de ceux qui sont rapportés dans la littérature[1, 29, 57, 72, 74].

L'existence de métastases ganglionnaires occultes est l'une des raisons qui expliquent ces récidives ganglionnaires. L'incidence de ces métastases occultes varie dans la littérature entre 20% et 50% [28, 75-81].

Dans notre série, 47% des patients N0 clinique et radiologique se sont révélés être pN+ après analyse anatomopathologique des curages et parmi eux 13% présentaient au moins un ganglion en rupture capsulaire. Ce taux élevé de métastases « occultes » s'explique en partie par l'absence de réalisation systématique durant les années 90 de l'examen tomodensitométrique dans le bilan préthérapeutique des petites tumeurs de la langue [30].

Le mauvais pronostic des récidives ganglionnaires et l'incidence élevée des métastases occultes nous ont conduit à la fin des années 1990 à réaliser un évidement ganglionnaire systématique pour tous les patients, y compris les patients N0 clinique et radiologique. Tous les patients présentant un envahissement ganglionnaire sont traités par une radiothérapie post-opératoire associée éventuellement selon l'existence de facteurs de mauvais pronostic à une chimiothérapie concomitante.

Plusieurs auteurs ont montré le bénéfice en terme de contrôle ganglionnaire d'un curage cervical homolatéral à la lésion chez les patients N0 [29, 75, 77, 82-84].

Dans notre étude, la réalisation d'un curage ganglionnaire lors du traitement initial améliore certes la survie sans récidive ganglionnaire mais n'influence pas les survies globale et sans récidive locorégionale. Vandembrouck et coll. [85] dans une étude prospective randomisée portant sur 75 patients présentant un cancer de la langue ou du plancher buccal, n'avait pas non plus retrouvé de bénéfice en terme de survie globale autorisant comme l'ont préconisé également Sessions et coll. [52] et O'Brien et coll. [51] une surveillance rapprochée et prolongée des patients N0.

Il convient toutefois de souligner le biais d'allocation lié au fait que les patients auxquels le curage n'a pas été proposé étaient ceux qui semblaient les moins graves. Ainsi, ne pas avoir eu de curage témoigne de la présentation *a priori* rassurante des patients et ce n'est alors pas surprenant qu'ils n'évoluent pas moins favorablement que les autres.

4. Métastases à distance et second cancer

11% des patients ont présenté des métastases à distance dans notre étude sans qu'aucun facteur prédictif n'ait pu être mis en évidence statistiquement. Les chiffres rapportés dans la littérature sont comparables [1, 52].

L'incidence des cancers métachrones est de 11% dans l'étude avec des chiffres dans la littérature qui varient entre 4% [86] et 17% [87]

Comme le retrouvent Shibuya et coll., ces cancers se répartissent en proportion à peu près équivalente de part et d'autre de la clavicule. [88]

L'incidence de ces deuxièmes cancers sur la survie est grave : dans notre série, tous les patients sont décédés de l'évolution de ce cancer et Sessions et coll. rapportent 21% de patients atteints d'un second cancer, dont 60% en sont décédés. [52].

II. Les facteurs pronostiques

1. La survie globale

Parmi les facteurs pronostiques influençant significativement la survie globale dans notre étude, l'âge, la taille de la tumeur, le stade clinique et l'intoxication éthylo-tabagique ont déjà été rapportés dans la littérature [1, 2, 89, 90].

a. La classification TNM

Si la taille tumorale est un facteur pronostique essentiel dans les cancers de la cavité buccale [30], la classification TNM peut être trompeuse si elle n'est pas appliquée de façon stricte. [91]

En effet, le pronostic semble davantage corrélé à l'épaisseur de la tumeur et son envahissement en profondeur [92, 93] qu'à son diamètre, justifiant ainsi l'intérêt de l'IRM dans le bilan préthérapeutique de ces petites tumeurs. [94]

Bien que toutes les études ne soient pas concordantes [57, 95]

l'épaisseur tumorale a selon plusieurs auteurs une valeur pronostique sur la survie globale [96-98] et une valeur prédictive en terme de récurrence ganglionnaire [99, 100].

Le seuil pour lequel la survie sans récurrence chute, varie selon les auteurs entre 3 et 10 mm. [97, 100-104] en notant néanmoins que si Breslow [105] a défini des critères stricts pour mesurer l'épaisseur des mélanomes cutanés, il n'existe pour la muqueuse linguale aucun standard établi. [56]

Malheureusement dans notre étude, ce facteur n'a pas pu être analysé car la mesure n'était pas réalisée en routine par nos pathologistes.

b. Les marges d'exérèse

Dans notre série, 16% des patients présentaient des marges d'exérèse envahies pour un taux qui varie selon les séries entre 7% [106] et 22% [29, 52, 107].

Alors que dans notre étude l'existence de marges d'exérèse envahies diminuent significativement la survie globale, dans la littérature, elle est davantage considérée comme un facteur pronostique majeur de récurrence locale [54, 59, 60, 97].

Par ailleurs, il convient de souligner que le mode habituel d'analyse histologique ne peut garantir à 100% l'absence d'envahissement des marges d'exérèse y compris lorsque l'analyse histologique conclut à une résection en zone saine avec des marges suffisantes.

En effet, Davidson a montré que l'analyse classique en coupes sériées n'étudiait en moyenne que 0,1% des marges d'exérèse d'une tumeur cutanée. [108]

Or Davidson et col. ont retrouvé en analysant au microscope les carcinomes épidermoïdes que, comme pour les tumeurs cutanées, des proliférations tumorales sous muqueuse en « doigt » pouvaient exister et tout à fait échapper à l'examen des lames. [104]

Seule la technique de Mohs [109] réalisée en routine dans les pays anglo-saxons pour les tumeurs cutanées permettrait d'analyser 100% des marges et de limiter ainsi les faux négatifs. Malheureusement, même si la technique a été améliorée [110], elle reste lourde, coûteuse et certainement plus difficile à réaliser sur du matériel muqueux dont on connaît le fort potentiel de rétraction [110-112].

Néanmoins il est peu probable que la limite liée au mode d'analyse histologique des marges d'exérèse puisse expliquer que 15 à 20% des petites tumeurs récidivent malgré une exérèse suffisante [113, 114].

L'explication dépasse certainement l'univers de la microscopie. Plusieurs équipes ont en effet montré qu'il pouvait exister de l'ADN tumoral au niveau de marges d'exérèse considérées comme saines et que la présence de cet ADN tumoral était un facteur pronostique d'échec locorégional [37, 115, 116].

La détection en analyse moléculaire d'ADN tumoral dans les limites d'exérèse permettra peut-être à l'avenir de cerner ces patients à fort risque de récurrence et ainsi d'ajuster leur stratégie thérapeutique. Un essai prospectif multicentrique « Marges-ORL » est en cours²¹.

c. Le degré de différenciation et autres critères histologiques

Comme le rapportent plusieurs auteurs dans la littérature, le degré de différenciation des tumeurs est dans notre étude corrélé de façon très significative à une diminution de la survie globale, les carcinomes épidermoïdes peu ou pas différenciés ayant le plus mauvais pronostic [28, 75, 117].

En revanche, les embols lymphatiques et les engainements périnerveux n'influencent pas dans notre étude la survie globale alors que plusieurs auteurs ont montré une influence significative sur les survies globale et sans récurrence locorégionale [56, 57, 118]

²¹ Essai multicentrique « Marges-ORL, valeur décisionnelle de l'analyse moléculaire des marges d'exérèse chirurgicale, dans les carcinomes des voies aéro-digestives supérieures de taille limitée », promoteur IGR, coordinateur Dr Temam

L'aspect macroscopique est également un facteur déjà publié dans la littérature [1] mais non retrouvé dans notre étude alors que cette donnée clinique participe au choix de la stratégie thérapeutique.

D'autres facteurs pronostiques existent dans la littérature mais n'ont pas été recherchés dans notre étude comme l'angiognèse [119] ou en immunohistochimie comme l'expression de protéines telles que la protéine P 34cdc2 [120].

d. La localisation postérieure

Dans notre série, les tumeurs situées au 1/3 postérieur du bord latéral de la langue mobile sont de moins bon pronostic que celles qui sont situées aux 2/3 antérieurs ou sur la face ventrale de la langue.

A notre connaissance, ce résultat n'est pas connu dans la littérature et doit être pris en compte comme facteur pronostique. Il doit cependant être pondéré par l'imprécision relative des schémas anatomiques présents dans l'observation médicale. Seulement 33% des tumeurs ont été mesurées métriquement et 7 chirurgiens différents sont intervenus dans la prise en charge des 70 patients de la série.

Il est logique de considérer le pronostic des tumeurs du 1/3 postérieur du bord latéral de langue comme plus proche de celui des tumeurs de la jonction linguale que certains considèrent davantage comme des formes oropharyngées latérales [22].

Mais la notion même de pronostic moins bon pour les tumeurs de la base de langue par rapport à celles de la langue mobile est controversée dans la littérature [106]. Si Pierquin a montré que sur une série de patients traités par curiethérapie exclusive le pronostic des tumeurs de la jonction linguale était moins bon que celui des tumeurs de la langue mobile, d'autres études n'ont pas trouvé de différence significative [121, 122]

Néanmoins, il est vrai que le 1/3 postérieur du bord latéral de langue jouxte la zone de jonction qui constitue la base d'implantation linguale du pilier antérieur de la loge amygdalienne. D'une part, ces tumeurs se situent dans une zone anatomique très particulière entre langue mobile, base de langue, plancher buccal, pilier antérieur et sillon amygdalogue, sous-tendue par une musculature à la fois intrinsèque et extrinsèque [19] qui ouvre les portes à une diffusion tumorale. D'autre part, la mauvaise exposition opératoire de ces tumeurs pourrait être à l'origine d'une plus grande difficulté d'exérèse.

2. Survie sans récurrence

a. Les lésions précancéreuses

Parmi les facteurs influençant la survie sans récurrence, l'existence de lésions précancéreuses est un des résultats péjoratifs des plus significatifs de notre étude. Elle influence à la fois les survies, sans récurrence locale, régionale ou locorégionale sans toutefois influencer la survie globale.

36% des patients étaient porteurs d'une ou plusieurs lésions considérées comme précancéreuses selon la définition proposée par l'OMS[123].

Cette incidence est plus élevée que celle que l'on retrouve dans la plupart des études publiées. Selon Chomette et col., la survenue de carcinomes épidermoïdes sur des lésions précancéreuses ne dépasserait pas les 20%. [124]

Brugère et Szpirglas considèrent que 17% des carcinomes épidermoïdes surviennent sur des lésions chroniques, kératose, leucoplasie ou lichen plan. [125]

Le recrutement des chirurgiens impliqués dans l'étude explique certainement en partie cette incidence élevée : 61% des médecins ayant adressé les patients étaient des stomatologues et 84% des patients ont été pris en charge dans le service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale qui dispose d'une consultation spécialisée au niveau régional en dermatologie buccale.

Toutefois, le caractère rétrospectif de l'analyse des données et l'absence de suivi spécifique de ces lésions imposent une certaine réserve quant à l'interprétation des résultats.

En effet, si la présence de ces lésions était spécifiée de façon claire dans le dossier médical, leur topographie précise n'était notée que dans 50% des cas et relativement peu d'informations sur leur forme clinique ou leur analyse histologique étaient disponibles.

Dans notre série, le pronostic est plus sévère en présence de lichen plan qu'en présence de leucoplasie et aucune érythroplasie n'a été rapportée.

Le lichen plan est une maladie inflammatoire chronique, d'évolution bénigne qui affecte selon les études 0,5 à 2% de la population générale. [126]

Certaines formes cliniques (atrophique, érosif, hyperkératosique) possèdent en outre un potentiel dégénératif [127]. Contestée par certains [128-130], cette dégénérescence maligne a fait l'objet de plus d'une vingtaine d'études rétrospectives et de quelques études prospectives. Elle est évaluée à 1%[131] avec des taux qui oscillent entre 0 et 9%[132]. Cette transformation maligne intéresse le plus souvent la langue [133] [134].

Le potentiel de dégénérescence des leucoplasies varie entre 0,6% à 18% selon les études et la localisation. [135]

Dans notre série, les lésions précancéreuses touchent autant les femmes que les hommes et seulement 30% présentaient une intoxication à l'alcool et ou au tabac.

Certaines études ont montré que les cancers sur lichen touchaient préférentiellement les femmes plutôt jeunes [124] et sans facteur de risque éthylo-tabagique [134, 136]

Si Chomette note une évolutivité plus lente et une moindre agressivité de ces cancers sur lichen et Rajentheran un bon pronostic à long terme[124, 136], Hietanen au contraire fait état d'un pronostic sombre en rapportant les décès de 5 patients sur 7 porteurs d'un cancer sur lichen, avec une médiane de survie 13 mois (entre 7 et 20 mois). [137]

La mise en évidence lors de l'analyse anatomo-pathologique de l'aneuploïdie est une voie de recherche très prometteuse pour identifier les patients dont les dysplasies leucoplasiques sont susceptibles de dégénérer. Greenspan et al ont en effet montré le caractère très péjoratif de l'aneuploïdie dans les cancers de la cavité buccale développés à partir de leucoplasie. [138] [135]

A notre connaissance, aucune étude n'a établi formellement de lien entre l'existence de ces lésions précancéreuses et le risque de récurrence locorégionale de carcinomes épidermoïdes développés sur lichen plan.

Le caractère mal limité des lésions précancéreuses et les difficultés liées à leur prise en charge thérapeutique rendent le suivi et le contrôle des cancers développés aux dépens de ces lésions plus complexe.

b. Le terrain

➤ L'intoxication éthylo-tabagique et le sexe

L'alcool et le tabac sont les 2 principaux facteurs étiologiques connus impliqués dans la carcinogénèse des cancers des VADS [90, 139, 140].

Dans notre étude, le pronostic est plus sévère en terme de survie globale pour les hommes que pour les femmes et pour les patients présentant une intoxication éthylo-tabagique.

Ce mauvais pronostic des cancers de la langue chez l'homme dont l'intoxication éthylo-tabagique est quasi constante [141, 142], est connu dans la littérature [98]. D'après Andersson et col., ce résultat est d'ailleurs vrai surtout pour les cancers de la langue. [143]

Dans notre série, la proportion de femmes (35%) et de patients jeunes (10% de moins de 40 ans) se situe dans la moyenne de celles observées dans la plupart des études (entre 20% et 55% pour les femmes et entre 5 et 25% pour les patients jeunes) [2, 26, 52, 106, 144, 145].

Cette proportion de patients jeunes et de sexe féminin dans les cancers de la langue mobile est plus importante que dans les autres localisations des VADS et semble être en augmentation ces dernières années notamment aux Etats-Unis [26, 146-148].

Gehanno et coll. retrouvent 45% des patientes sans facteur de risque éthylo-tabagique dans une étude portant sur 40 femmes atteintes d'un cancer de la langue mobile, et la proportion est encore plus importante pour les femmes de moins de 40 ans (n = 9) avec 78% de patientes sans facteur de risque éthylo-tabagique. [149]

Surtout, il observe un taux de récurrence locorégionale très élevé (72,5%) dont les 2/3 sont des récurrences exclusivement locales tout comme Mazon et coll., qui, sur une étude de 121 patients atteints d'un T1 ou T2 N0 de la langue mobile avec 22% de femmes, retrouvent un taux de récurrences locales 3 fois plus élevé chez la femme que chez les hommes. [150]

Compte tenu du pronostic particulièrement sévère des petites tumeurs de langue chez la femme, il recommande un « traitement d'emblée maximaliste » avec curiethérapie de barrage plus ou moins associée à un traitement complémentaire [149].

Dans notre étude, l'analyse statistique montre que les femmes ont plus tendance à développer des récurrences ganglionnaires que les hommes, leur survie globale restant néanmoins meilleure. De même, les patients sans facteur de risque éthylo-tabagique développent davantage de récurrence ganglionnaire et pourtant leur survie globale est meilleure.

Iype et coll., à partir d'une étude rétrospective portant sur 46 patients « jeunes » atteints d'un cancer de la cavité buccale, ont montré que l'absence d'intoxication tabagique était un facteur de mauvais pronostic et justifiait une attitude thérapeutique plus agressive pour les « jeunes non fumeurs ». [151]

➤ *L'âge*

Dans notre étude, l'âge n'influence ni la survie globale, ni la survie sans récurrence même après stratification statistique. Cependant, avec seulement 10% de patients (n = 8) de moins de 40 ans, il n'est pas étonnant qu'aucun résultat statistique significatif ne soit mis en évidence.

Plusieurs auteurs ont constaté à partir d'études rétrospectives une évolution tumorale particulièrement agressive chez les patients jeunes atteints d'un cancer de la langue avec un taux de récurrence locorégionale élevé justifiant un traitement initial tout aussi agressif [152-154].

D'autres auteurs comme Pitman et coll. et Friedlander et coll., s'ils retrouvent un taux de récurrence locorégionale plus élevé chez les jeunes, n'observent aucune différence statistique sur la survie [62, 155-157]

Cependant comme le soulignent Cosmidis et al., les caractéristiques des patients jeunes et des patients âgés sont loin d'être superposables : proportion de femmes et intoxications éthylo-tabagiques, modalités de traitement généralement plus agressives chez les sujets jeunes. La comparaison de ces 2 groupes est biaisée par ces facteurs confondants qui rendent difficile d'isoler l'effet spécifique de l'âge. [50]

Malgré des dizaines de publications sur le thème précis du cancer de la langue et de la cavité buccale chez le patient jeune, le sujet est toujours aussi controversé dans la littérature et aucun consensus ne se dégage réellement quant au traitement de ces patients.

III. Conclusion

Au terme de l'étude rétrospective, plusieurs facteurs pronostiques déjà connus dans la littérature ont été mis en évidence. D'autres parfois essentiels, comme l'épaisseur tumorale, n'ont pu être retrouvés faute de données exploitables.

L'existence de lésions précancéreuses est un facteur pronostique de récurrence peu connu dans la littérature et dont la validité reste à prouver par une étude plus spécifique.

Concernant les facteurs liés au terrain, ni la littérature malgré l'abondance des références sur le sujet ni les résultats de notre étude rétrospective n'ont permis de conclure sur leur caractère pronostique péjoratif.

Dans cette étude, l'absence de facteurs de risque et l'âge ne sont pas apparus comme de mauvais pronostic. Pourtant l'âge jeune et l'absence d'intoxication éthylo-tabagique sont considérés par certains praticiens comme des facteurs suffisamment péjoratifs pour justifier un traitement d'emblée agressif. Cette attitude thérapeutique est validée par les médecins du réseau territorial des Pays de la Loire (ONCOPAL) et publiée dans « le référentiel des Pays de la Loire pour la prise en charge des cancers des voies aéro-digestives supérieures » mis à jour en janvier 2006.²²

La validité de ces facteurs initiaux de mauvais pronostic est fondamentale pour le patient dans la mesure où ils vont orienter la stratégie thérapeutique qui lui sera proposée.

Certes plusieurs études ont montré le caractère très péjoratif des récurrences locorégionales chez les patients et notamment les jeunes [62, 158] et donc de la nécessité de contrôler la maladie dès le premier traitement.

Mais « surtraiter » un patient n'est pas sans risque ni sans conséquence. Si les séquelles peuvent être certes mieux tolérées pour un sujet jeune en bonne santé que pour un patient âgé, il est difficile de prévoir leurs conséquences à long terme.

Par ailleurs, le risque de développer un second cancer existe et pose la question de l'épargne thérapeutique [91] à l'heure où l'on parle de plus en plus, comme pour la maladie de Hodgkin, de déflation thérapeutique.

²² disponible sur le site « nantesorl » : <http://nantesorl.free.fr/p1.html>

C. APPROCHE QUALITATIVE

I. Les entretiens semi-directifs

Si, dans leur forme, les deux entretiens sont radicalement opposés (phrases courtes, limitées à la question pour le chirurgien, phrases longues avec explications détaillées pour le radiothérapeute), les propos se rejoignent sur le fond.

Tous deux font état des mêmes évolutions de la stratégie thérapeutique (choix d'un traitement chirurgical premier par glossectomie, l'arrêt de la curiethérapie exclusive, l'arrêt de la chimiothérapie néoadjuvante, la réalisation d'un curage systématique pour les patients N0) et surtout ils reconnaissent clairement que ces choix reposent essentiellement sur leur expérience clinique respective, qui seule est capable d'intégrer de multiples facteurs difficilement quantifiables.

Cette expérience clinique a notamment été marquée par l'histoire tragique d'un cas clinique vécu. Plusieurs raisons expliquent le caractère marquant des cas cliniques :

- tout d'abord l'évolution inattendue et dramatique de la maladie
- puis le sentiment d'échec qui peut lui être associé dans la mesure où les médecins sont à l'origine du choix thérapeutique qui n'a pas permis de contrôler la maladie.
- enfin le traumatisme lié au terrain sur lequel s'est développé le cancer : une femme, jeune

Rétrospectivement, le chirurgien et le radiothérapeute ont jugé qu'un traitement plus agressif (avec curiethérapie pour le contrôle local, radiothérapie pour le contrôle ganglionnaire et chimiothérapie concomitante pour le contrôle métastatique) aurait peut-être pu contrôler la maladie et guérir la patiente.

A partir de l'observation raisonnée, de cette jeune femme de 22 ans, les 2 praticiens ont en accord avec les autres médecins de l'équipe, décidé de proposer un « traitement maximale d'emblée » pour les jeunes patients notamment sans facteur de risque.

Cette observation fut mûrement réfléchi et éclairée par les données de la littérature, avant d'envisager le passage du cas particulier (femme de 22 ans) au cas général (patient jeune). C'est ainsi que l'Ecole de Cos dont Hippocrate est issu, « reconnaît l'importance de l'observation, mais place l'intelligence au même niveau que les sens, marquant la nécessité de réfléchir à ce qui est donné par l'expérience pour pouvoir l'utiliser »... « entre médecine trop théorique et médecine trop empirique, le remède est d'appliquer la réflexion à l'expérience, pour l'interpréter d'abord et la capitaliser ensuite, en vue d'application future. » p 22-23 [44]

L'étude de la littérature est alors indispensable pour s'assurer de l'absence de règle applicable au cas particulier en question.

Dans ce cas précis, l'étude de la littérature nous révèle d'une part que le traitement du sujet jeune est un réel problème comme en témoigne le nombre d'études rétrospectives sur le sujet [62, 144, 147, 151, 153, 156, 157, 159-167]

Et d'autre part, que certains auteurs [168, 169] même sans avoir pu prouver statistiquement un quelconque bénéfice, soutiennent une stratégie thérapeutique plus agressive pour les cancers de la langue du sujet jeune.

Lorsqu'aucune règle n'existe pour répondre à une situation particulière, le praticien réutilise son expérience²³. D'un raisonnement à partir de règles, il passe à un raisonnement à partir de cas. Comme le note Steichen dans sa thèse, « la règle a une plus grande validité dans le cas général, mais pour des problèmes très particuliers²⁴ qui risquent de déroger à la règle, la réutilisation directe de l'expérience personnelle est parfois plus efficace. Pour que l'expérience ait une validité, il faut que ses échecs et ses succès aient été analysés. Dans le cas contraire, le raisonnement par cas risque de conduire à la répétition des erreurs ou à des extrapolations injustifiées des succès. » p17 [44]

Deux facteurs de mauvais pronostic essentiels se retrouvent ainsi « validés » par l'expérience clinique des praticiens interrogés : l'âge jeune du patient et l'absence de facteur de risque éthylo-tabagique.

Si le cas marquant a permis d'observer le caractère péjoratif de l'âge et du terrain non éthylo-tabagique, la raison du « surtraitement » du patient jeune n'est pas d'après le radiothérapeute, forcément lié à l'agressivité ou mauvais pronostic de leur tumeur mais simplement au fait qu'ils sont jeunes et qu'il est moins acceptable de mourir jeune que de mourir vieux : « même si le cancer n'est pas plus méchant, à 20 ans qu'à 70, si vous en mourrez à 20 je trouve que ce n'est pas pareil d'en mourir à 70, c'est pourquoi je trouve qu'il y a plus de raisons de « surtraiter » un malade de 20 ans qu'un malade de 70. » (le radiothérapeute / annexe 2)

Dans le cas d'un traitement potentiellement curatif, le raisonnement est tout à fait recevable : Le patient étant jeune, il a beaucoup d'années à vivre et les conséquences d'un traitement insuffisant qui exposerait à une récurrence locorégionale de très mauvais pronostic sont plus lourdes que les effets indésirables liés au « surtraitement ».

Autrement dit, le coût d'une erreur de sous-traitement est plus important chez le sujet jeune que chez le sujet vieux, car la récurrence fait perdre plus d'années de vie au premier qu'au second.

Ainsi la question ne serait plus de savoir si le cancer du « jeune » est de plus mauvais pronostic ou pas, l'âge jeune suffit dans le cadre d'une maladie grave à justifier un « traitement maximal d'emblée » pour se donner toutes les chances de contrôler la maladie, même au prix d'effets secondaires supplémentaires.

²³ La réutilisation de l'expérience se fait sous un **mode idiographique**: « l'analyse des données individuelles produit une information plus ou moins directement réutilisable dans des cas similaires, dont la valeur tient au détail de l'observation et à l'identification de caractéristiques spécifiques (on parle de descriptions singularisante) ». p1844. Steichen O, *L'expérience clinique et les rapports de cas dans l'Evidence-based medicine*. 2006, Paris 6. p. p16.

²⁴ dans le cas présent, le cancer de la langue chez le sujet jeune sans facteur de risque éthylo-tabagique

II. Les questionnaires téléphonés

L'intérêt principal de ce petit questionnaire était de confronter les résultats obtenus à Nantes à ceux d'autres centres. Ces résultats tendent à confirmer ceux de Nantes bien que le faible échantillon de notre population et l'hétérogénéité des réponses imposent une certaine réserve quant à une conclusion globale.

1. L'évolution de la stratégie thérapeutique

Les mêmes orientations thérapeutiques sont constatées dans tous les centres. Les indications de curiethérapie exclusive diminuent au profit de la chirurgie pour 2 raisons principales : l'essor des techniques de reconstruction avec notamment les lambeaux libres permettent des résultats fonctionnels meilleurs que par le passé et la glossectomie partielle permet de réaliser dans le même temps le traitement des aires ganglionnaires.

La curiethérapie comme traitement exclusif fut longtemps considérés comme une alternative possible à la chirurgie notamment pour les petites tumeurs. Cependant, comme le montrent Umeda et al., la chirurgie présente de meilleures résultats en termes de survies globale et sans récurrence que la curiethérapie [170].

Comme les 2 praticiens interrogés à Nantes, la plupart des praticiens jugent leur expérience clinique et celle du groupe comme la base principale des évolutions thérapeutiques que les données de la littérature viennent le plus souvent appuyées.

2. Le cas « marquant »

Tous les praticiens ont cité très spontanément le cas d'un ou plusieurs cas « marquants », la plupart se souvenant précisément de l'histoire. Les 2/3 des exemples donnés concernent des patients « jeunes » dont l'évolution tumorale fut aussi catastrophique qu'inattendue. Cela confirme le caractère traumatisant pour le soignant du cancer chez le jeune. La précocité de la récurrence et l'agressivité de la tumeur font parties des éléments les plus « marquants ».

Si l'existence de cas « marquants » dans l'expérience d'un praticien est fréquente en médecine, le changement d'attitude à la suite d'un cas est plus rare pour être rapporté [171]. Les 2/3 des praticiens ont reconnu que l'expérience vécue du cas cité a modifié leur attitude thérapeutique. Cela montre de nouveau l'importance de l'expérience clinique dans la décision et la pratique médicale.

La question de la publication d'un cas « marquant » ayant entraîné un changement d'attitude se pose : en effet cette expérience dépasse largement la simple anecdote parce qu'elle a changé la pratique du médecin, elle peut donc peut-être servir à d'autres dans de pareilles circonstances. Même si la majorité des praticiens ne jugent pas utile de publier ce type de cas, 1/3 d'entre eux considèrent que ces cas devraient l'être au même titre que les « échecs » qui, comme les essais avec résultats négatifs, sont largement « sous-publiés » dans la littérature.

3. Les facteurs de mauvais pronostic

Seulement 50% des praticiens considèrent d'après leur expérience que l'âge et l'absence de facteur de risque éthylobagique sont des facteurs de mauvais pronostic.

Si la moitié des praticiens admettent modifier leur attitude thérapeutique en présence de ces facteurs de mauvais pronostic, la plupart d'entre eux estiment qu'ils ont déjà une attitude agressive pour les petites tumeurs de langue mobile.

Ainsi la notion de « surtraitement » est beaucoup plus discutable, alors que celle d'un traitement agressif pour ces tumeurs est plus largement répandue.

4. La curiethérapie de barrage

La curiethérapie de barrage n'est réalisée en pratique que par 1 centres sur les 6. Tous les chirurgiens interrogés considèrent que la curiethérapie de barrage n'a pas de place dans le traitement du cancer de la langue mobile car il n'existe pas d'indication. Ils préconisent l'examen extemporané des marges d'exérèse ou la reprise chirurgicale en cas de marges limites ou envahies.

Seuls 3 radiothérapeutes pensent que la curiethérapie de barrage peut avoir une indication mais seulement 1 radiothérapeute la pratique en routine.

Comme le dit le radiothérapeute de Nantes, « la curiethérapie risque de mourir de ses inconvénients » : Elle nécessite une infrastructure très lourde (bloc opératoire, chambres blindées, service de stomatologie pour la confection de gouttière plombé) et surtout un curiethérapeute confirmé or il en existe peu en France.

5. Cas clinique

Il s'agit d'un cas clinique classique mais qui dans notre étude prend une valeur « prototypique » qui illustre le raisonnement à partir de cas utilisés par nos praticiens. Ce cas est un cas fictif, prototype de la théorie nantaise selon laquelle un patient jeune sans facteur de risque éthylobagique présentant un « petit » cancer de la langue mobile doit subir un « traitement maximal d'emblée » malgré l'absence de données probantes dans la littérature médicale.

Ce cas clinique proposé à d'autres équipes soignantes est alors une façon concrète d'évaluer les pratiques.

Les grandes tendances exprimées lors des précédentes questions se retrouvent avec notamment le recours quasi exclusif à la chirurgie première. Par contre, le traitement des aires ganglionnaires, allant de la simple surveillance au curage bilatéral, est loin d'être consensuel, tout comme que le traitement complémentaire en cas d'envahissement ganglionnaire.

Ces différences d'attitude thérapeutique parfois extrêmes (curiethérapie+ surveillance versus glossectomie partielle + curage + curiethérapie de barrage + radiochimiothérapie post-opératoire) pour une même patiente atteinte d'un cancer de la langue montre une fois de plus qu'aucun standard n'est établi pour ce cas précis dont le traitement relève le plus souvent de l'expérience du praticien. Par ailleurs, la littérature par ses nombreuses études rétrospectives ne propose pas plus clairement de conduite thérapeutique ajustée à ce cas clinique.

Dès lors, la question d'une étude prospective s'impose pour évaluer ces différentes options thérapeutiques. Cette nécessité de l'évaluation prospective est rappelée par Ian Chalmers dans un article intitulé « Why fair tests are needed : a brief history²⁵ ». Il prend des exemples concrets où des attitudes thérapeutiques non validées par des études prospectives ont conduit à une iatrogénie mortelle massive : ainsi la prescription d'antiarythmiques de classe I à la phase aiguë de l'infarctus jusque dans les années 1980 aurait selon l'auteur tué jusqu'à 70 000 patients par an aux Etats-Unis. [172, 173]

Si tous les praticiens interrogés sont favorables à la réalisation d'une étude prospective, seul un praticien la juge réalisable en pratique, les autres exprimant des doutes quant à sa faisabilité. Il est vrai que le faible effectif de patients jeunes présentant un cancer de la langue obligerait à une durée d'étude longue même avec une étude multicentrique. Par ailleurs, elle suppose que toutes les équipes s'entendent sur les modalités de traitement or les quelques réponses du questionnaire laissent planer quelques doutes sur le sujet.

Ainsi devant l'absence de méta-analyse, d'essai contrôlé randomisé ou d'étude prospective sur le cancer de la langue mobile du sujet jeune, l'opinion d'expert fait loi. Faut-il solliciter l'avis d'experts autour d'un cas prototypique, afin de mettre en commun l'expérience de chacun et s'efforcer d'établir une attitude thérapeutique claire pour ce type de cas?

²⁵ article en ligne sur le site www.jameslindlibrary.org

CONCLUSION

Avec une médiane de survie à 4,5 ans, le cancer de la langue mobile même diagnostiqué à un stade précoce est une maladie grave.

Les taux de récurrences locale et ganglionnaire respectivement de 24% et de 30% trouvés dans notre étude sont comparables à ceux présentés dans la littérature. L'obtention d'un contrôle locorégional lors de la prise en charge initiale est essentielle pour assurer une survie prolongée [52].

D'après l'analyse multivariée, les tumeurs peu différenciées, les marges positives, le sexe masculin, la localisation postérieure du bord latéral de langue et la rupture capsulaire sont facteurs de mauvais pronostic influençant la survie globale. Seule la présence de lésions précancéreuses diminue la survie sans récurrence.

A l'exception des lésions précancéreuses et de la localisation postérieure, l'ensemble de ces facteurs ont déjà été publiés dans la littérature.

Mais ces résultats ne reflètent que partiellement l'expérience clinique de notre équipe qui dans la pratique utilise d'autres facteurs pour justifier un traitement initial plus agressif.

Une approche qualitative basée sur 2 entretiens semi-directifs et 12 questionnaires a donc été menée afin de comprendre d'une part l'évolution de la stratégie thérapeutique à Nantes et d'autre part de mieux cerner ces facteurs de mauvais pronostic issus de l'expérience clinique des praticiens.

Notre stratégie thérapeutique a évolué au cours des 15 dernières années comme dans la plupart des centres, avec la diminution puis l'arrêt de la chimiothérapie néoadjuvante, la réalisation d'un curage cervical systématique pour les patients N0 et le recours à la curiethérapie de barrage de plus en plus fréquemment notamment pour les patients jeunes, sans facteur de risque éthylo-tabagique.

L'approche qualitative montre que l'expérience clinique des praticiens est à la base de l'évolution des pratiques. L'âge jeune et l'absence de facteur de risque éthylo-tabagique sont d'après l'expérience des praticiens interrogés 2 facteurs de mauvais pronostic qui justifient un traitement agressif d'emblée, et non retrouvée dans notre étude rétrospective.

Alors que la littérature est controversée sur le sujet, cette intuition clinique puise son origine dans l'expérience vécue de cas cliniques dont l'évolution tumorale inattendue et catastrophique a marqué le praticien.

L'analyse réfléchie de ce cas « marquant » a suffi à changer raisonnablement l'attitude thérapeutique lui faisant perdre son caractère anecdotique et à le hisser au rang des cas prototypiques. Ces cas « marquants » sont la matière de l'expérience et de la pratique clinique du médecin. Leur influence dans le processus décisionnel tend à être reconnu comme le montre la rubrique « A patient who changed my practice » dans le British Medical Journal [174].

Mais l'approche qualitative en réduisant le fossé qui sépare les études scientifiques de la pratique clinique [43] ne fait que suggérer des hypothèses provisoires que les études quantitatives doivent vérifier. L'étude qualitative a montré que les modalités de traitement du cancer de la langue chez le sujet jeune sont très variables selon les centres.

Seule une étude prospective centrée sur le traitement du cancer de la langue du sujet jeune sans facteur de risque permettrait de valider le bénéfice réel d'un traitement agressif pour ces patients.

Cependant même si tous les praticiens reconnaissent l'intérêt potentiel d'une telle étude, ils affichent leur pessimisme quant à sa faisabilité.

Mais la question est urgente : dans l'attente d'une évaluation statistique fiable, une réunion d'experts sur le sujet, complétée par une étude rétrospective multicentrique nationale ou européenne, permettrait peut-être d'harmoniser les pratiques.

Au-delà de toute évaluation statistique, les propos d'un des praticiens interrogés viennent conclure ce travail en réaffirmant la force et l'importance de l'expérience clinique dans la pratique médicale : reconnaissant le peu d'arguments scientifiques pour justifier le traitement agressif des patients jeunes, ce praticien livre en une phrase sa perception clinique du problème en question : peu importe le caractère péjoratif ou non de l'âge, « mourir à 20 ans n'est pas pareil que de mourir à 70 ».

Compte tenu du pronostic sévère du cancer de la langue mobile et de l'importance du traitement initial sur le contrôle locorégional, cette idée simple semble pertinente.

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE PRATICIENS

(CHIRURGIEN / RADIOTHERAPEUTE)

Bonjour, merci de m'accorder cet entretien.

Le questionnaire est strictement anonyme, centré vraiment sur votre pratique et votre expérience plus que sur vos connaissances.

Pourquoi cette approche qualitative ?

- d'une part les résultats de l'étude rétrospective menée à Nantes ne reflètent que partiellement l'expérience pratique de notre équipe observée lors des RCP
- d'autre part l'expérience clinique du praticien est au centre de la décision médicale

I. PROFIL

- 1- Depuis quelle date prenez vous en charge les cancers de la langue ?
- 2- Combien environ traitez vous de patients atteints d'un cancer de la langue ?
 - Par mois / par an

II. EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE

- 3 – Votre prise en charge des cancers de la langue mobile a-t-elle évolué ces 10 – 15 dernières années ?
 - non
 - si oui, de quelle façon ?
 - o sur le plan chirurgical
 - site tumorale :
 - aire ganglionnaire
 - o sur le plan du traitement complémentaire
- 4 – Quelles sont les bases qui ont permis de modifier cette pratique ?
 - votre expérience personnelle O / N
 - l'expérience des autres O / N
 - la littérature O / N
 - les communications scientifiques O / N
 - Autres

III. CAS MARQUANT

- 5- Vous souvenez vous du cas d'un patient dont l'évolution tumorale vous a marqué et a remis en cause votre attitude thérapeutique ?
 - en cancerologie ORL O / N
 - pour la langue en particulier O / N
- 6- Vous souvenez vous ?
 - de son nom O / N
 - de son age O / N
 - de son terrain O / N
 - autres détails
- 7- Quel était le caractère « marquant » de ce cas clinique ?

8- Est ce que ce cas « marquant » vous a amené à modifier votre attitude thérapeutique ?

- non
- si oui, comment ?

9- Reconnaissant l'influence de ces cas « marquants » sur notre pratique, pensez utile de publier de ces cas ?

- oui
- non pourquoi ?

IV. FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Concernant certains facteurs pronostiques (age, sexe, absence d'intoxication ethyloabagique), la littérature est controversée.

10. D'après votre expérience, considérez vous certains éléments du terrain comme des facteurs de mauvais pronostics ?

- les jeunes
- les patients sans facteurs de risque ethyloabagiques
- le patients porteurs de lésions précancéreuses
- les hyperalgiques
- autres

11. En présence d'éléments de mauvais pronostic, décidez vous d'avoir une attitude thérapeutique plus agressive ?

- oui
- non

12. Dans ce cas, vos indications thérapeutiques vous paraissent t-elles en accord

- avec la littérature O / N
- avec les référentiels de votre réseau O / N
- avec votre expérience personnel O / N

13- Une étude prospective vous paraît-elle nécessaire pour évaluer cette prise en charge ?

- non
- si oui, pensez vous qu'elle soit réalisable ?

12. Pensez vous que la curiethérapie de barrage ait une place dans le traitement des cancers de la langue mobile

- non, pourquoi
- oui
 - o en avez vous l'expérience ?
 - o pensez qu'elle améliore le contrôle local ?

V. CAS CLINIQUE

Je finirai, si vous le permettez, par un petit cas clinique (qu'on pourrait qualifier de prototypique)

Un femme de 28 ans, sans facteur de risque éthyloabagique ni antécédent particulier, présente :

- un T1 de 1,5 cm de diamètre
- 1/3 antérieur du bord latéral de la langue mobile
- ulcéré, d'allure superficielle
- N0 clinique et radiologique

Quelle est votre prise en charge thérapeutique ?

- Chirurgie

- Curiethérapie
- traitement complémentaire

Concernant la tumeur

- comment prenez vous vos marges d'exérèse en pratique ? distance
- examen extemporané
- recoupe systématique ?

Concernant les aires ganglionnaires

- surveillance
- curage
 - o I II III unilat
 - o ERM
 - o ERM bilat

L'analyse histologique montre

- marge saine / Curage N-R-
- marge limite (< 5 mm) / curage N-R-
- marge saine / N+R- (1 ganglion +)

Votre attitude aurait elle été la même si la lésion mesurait moins de 1 cm

- oui
- non, en quoi ?

En vous remerciant de votre disponibilité

Laissez moi votre adresse mail afin que je vous adresse ce travail

ANNEXE 2 : ENTRETIEN SEMI-DIRECTIF **(RADIOTHERAPEUTE)**

LB : Tout d'abord quelques questions pour situer **votre profil**, la date du début de votre exercice ?

XY : Comme radiothérapeute, 1986 et pour l'ORL plus spécifiquement 1990

LB : En moyenne par an, quel est le nombre de patients atteints d'un cancer de la langue ?

XY : De langue je ne sais pas mais d'ORL, 200 à 250 nouveaux malades / An dont 10 à 20 langues, tous T confondus 25 langues

LB : Un des points que je souhaitais aborder avec vous est **l'évolution de la stratégie thérapeutique sur les 15 dernières années** puisque l'étude rétrospective concerne les T1 T2 pris en charge de 1992 à 2002. Est-ce que vous pouvez me dire les principaux changements et quelle a été l'évolution ?

XY : L'évolution, elle a été, sur les 20 dernières années... 15 dernières années,...

Ça a été de privilégier la chirurgie, parce que le débat des 20 dernières années, c'était fromage ou dessert, c'est-à-dire chirurgie ou radiothérapie pour les cancers de la langue, et les défenseurs de la radiothérapie que ce soit radiothérapie ou curiethérapie, présentaient l'argument qu'à contrôle local égal, on avait un traitement conservateur avec radiothérapie, et les défenseurs de la chirurgie disaient que le contrôle local n'était pas égal, qu'il était meilleur avec la chirurgie et que les séquelles fonctionnelles d'une glossectomie partielle étaient modestes.

Aussi les chirurgiens ont-ils remporté le morceau puisque ce sont eux qui voient les malades en premier main. On a donc, grosso modo, fait de plus en plus de glossectomies / curages et l'on a abandonné petit à petit le traitement par radiothérapie ou curiethérapie exclusive. C'était une grosse évolution parce que la curiethérapie se faisait beaucoup dans les années 70 – 80.

Les dix dernières années ont été marquées pour les malades opérables par... **on a nettement privilégié le traitement par GP curage pour 3 raisons**

- d'abord parce que c'étaient les chirurgiens qui recrutaient les malades et les chirurgiens qui les opéraient
- la deuxième raison est que, parce qu'on ne travaillait pas en RCP à l'époque, l'analyse permettait l'analyse anatomopathologique de la pièce
- la troisième raison est que les techniques chirurgicales permettent de faire des glossectomies partielles de bonne qualité avec de bons résultats fonctionnels. Ainsi 95% des patients sont aujourd'hui glossectomisés

je parle des petits T1 et T2, je ne parle pas des tumeurs non opérables

LB : Concernant la chimiothérapie,

XY : La chimiothérapie, elle a été progressivement abandonnée pour les tumeurs opérables dans la mesure où la chimiothérapie néoadjuvante, qui consistait à sélectionner les malades répondeurs pour leur proposer un traitement conservateur et leur éviter la chirurgie n'a fait la preuve de son efficacité que dans les tumeurs du larynx où, en effet, la conservation est capitale.

En revanche, sur les tumeurs de l'oropharynx et de la cavité buccale, elle a été source de déception dans la mesure où elle aboutissait à des malades qui étaient opérés à minima du fait de la décroissance tumorale et avaient des récidives locales...

et les essais randomisés qui ont comparé chirurgie suivie de radiothérapie... étaient délétères donc on a arrêté cette démarche-là.

En revanche, depuis 2 ans est apparue la chimiothérapie concomitante postopératoire, Les 20 dernières années, vous m'avez demandé, ont été marquées par l'abandon de la chimiothérapie néoadjuvante.

LB : La chimiothérapie radiochimiothérapie postopératoire pour les langues aussi...

XY : oui mais c'est tout récent, l'apport de la chimiothérapie associée à la radiothérapie postopératoire a été démontré l'année dernière

LB : Concernant les aires ganglionnaires, quelle a été l'évolution...

XY : **de plus en plus de curages**, parce que l'idée que pour les malades qui avaient un risque d'envahissement ganglionnaire assez modeste, on pouvait surveiller, a perdu cours :

- d'abord parce que les malades étaient difficiles à surveiller, rarement compliants, éthylotabagiques, ils ne se présentaient pas aux surveillances, première raison,
- Deuxième raison parce que, plus on a fait de curages, plus on s'est aperçu qu'il y avait des malades qui étaient N+,
- Et la troisième raison est qu'on fait des curages de manière...les progrès de la chirurgie et de l'anesthésie font que cela a augmenté l'indication du curage à mon avis.

Faut dire que la surveillance ganglionnaire qu'il y avait encore il y a qq années...

LB : Quelles ont été les bases de ces changements ? la littérature, les essais, l'expérience personnelle ou l'expérience du groupe...

XY : Les essais randomisés, les grands essais randomisés qui portent spécifiquement sur les cancers de la langue, vous n'en avez pas.

Des revues rétrospectives de série de cancers de la langue, vous en avez qui donnent des réponses très contradictoires, c'est-à-dire que selon les équipes, vous avez des gens qui ont d'excellents résultats avec la curiethérapie, des gens qui ont d'excellents résultats avec n'importe quoi et tout cela ne correspondait absolument pas à notre expérience clinique. Alors nos changements thérapeutiques ont été basés sur le fait que, fort de l'expérience clinique, il y a eu un certain nombre de choses que l'on a constaté :

Par exemple, on a fait quelques curiethérapie exclusives par impératif fonctionnel sur des femmes jeunes qui ont été des catastrophes : les patientes n'ont pas été contrôlées localement, on a eu des échecs ganglionnaires chez des malades qu'il fallait surveiller, qu'on n'a pas surveillés, qui ne sont pas venus...voilà tout ça a changé

donc 1, fort des échecs de la curiethérapie exclusive, alors que des équipes comme Lille publient des résultats exceptionnels en contrôle local, 80% sur plus de 100 malades, ici sur 3 malades 0% on arrête la curiethérapie exclusive,

donc cela voulait dire qu'on n'opérait plus les malades en première main par glossectomie, à l'inverse on avait de très bons résultats des glossectomies partielles sur le plan fonctionnel, qu'elles soient faites par l'équipe de stomato ou l'équipe d'ORL, avec ou sans reconstruction les malades ont de bons résultats fonctionnels,

on a donc privilégié la glossectomie partielle.

2, les échecs ganglionnaires, on en a eu 2 ou 3, c'est-à-dire on a vu que la surveillance ganglionnaire était hasardeuse et on n'a plus fait d'impasse ganglionnaire sauf dans quelques cas pour des tumeurs très très superficielles, par exemple, on s'est aperçu que les référentiels étaient rédigés en fonction de la classification TNM qui n'a aucun sens dans les cancers de la langue, parce que ce n'est pas la taille de la tumeur en elle-même, le T1 T2 c'est plus de 2 cm, plus il y a une infiltration de la muqueuse et des muscles, plus le risque ganglionnaire est important.

Dans les petites tumeurs bourgeonnantes, on n'en fait pas mais dès que l'on a un doute on fait un curage ganglionnaire parce qu'on a eu des échecs ganglionnaires... pour répondre à la question, c'est sur notre expérience clinique et non sur des publications scientifiques qui n'existaient pas et qui étaient contradictoires, parce qu'en rétrospectif, tu peux dire à peu près tout et n'importe quoi, La série rétrospective de Lille de curiethérapie exclusive est tellement formidable que je me demande s'ils n'ont pas enlevé des malades..., il y a eu d'autres très bons résultats, je me souviens aussi d'une série japonaise sur les cancers de la base de langue.

Voilà pourquoi en dehors d'essai randomisé prospectif, je pense que l'Evidence-based medicine laisse parler l'expérience clinique qui a autant de valeur que n'importe quelle étude rétrospective.

LB : La thèse de Virginie Savary s'intègre dans cette expérience clinique, c'est une évaluation des résultats...

XY : oui, oui, une étude rétrospective faite par une même équipe au même endroit est toujours parlante, pour l'équipe en tout cas, encore faut-il que ce travail soit bien fait, soit exhaustif, complet, mais ça donne des orientations... mais bizarrement qui nous parle souvent moins qu'un cas clinique douloureux..

LB : alors on arrive à la notion de cas marquant que je vais aborder avec les autres praticiens dans les questionnaires. Est-ce que vous, dans votre expérience par rapport au T1 T2 de la langue mobile, vous vous souvenez d'un cas qui vous a amené à remettre en cause votre attitude thérapeutique voire à la modifier ?...

XY : bien sûr : ... si on conçoit bien l'exercice de la médecine, c'est celui qui trouve la parfaite adéquation pour l'index thérapeutique, c'est-à-dire entre la tolérance et l'efficacité du traitement. Un bon cancérologue, c'est celui qui trouve la bonne adéquation, c'est-à-dire qu'il ne fait pas souffrir inutilement son malade pour rien, qu'il ne lui impose pas des traitements qui ne servent à rien, et à l'inverse on ne fait pas courir au malade des pertes de chances parce qu'on ne veut pas lui imposer un traitement supplémentaire.

Et sur quoi se base-t-on pour trouver cette équilibre là, sur les essais randomisés quand il y en a, et quand il n'y en a pas, sur l'expérience clinique, c'est-à-dire que chaque malade est un cas particulier et qu'il faut se servir de notre expérience clinique pour peser le pour et le contre de chaque traitement.

Fort de cela, quand on a eu des malades jeunes, qui sont morts dans l'année de l'échec du traitement de leur petit cancer de langue, des malades jeunes qui avaient moins de 30 ans, moins de 25 ans parfois, qui avait moins de 20 ans parfois, qui avait un T1N0, c'est-à-dire une tumeur de moins de 2cm de la langue, et qui sont décédés de leur maladie dans l'année qui a suivi, automatiquement on se demande si on avait pesé le bon poids thérapeutique.

Le premier cas quand on ait traité, moi je me le rappelle, c'est **une jeune femme de 25 ans qui était prof d'anglais** ; sous prétexte qu'elle était prof d'anglais, on n'a pas voulu lui faire la glossectomie, pour ne pas qu'elle ait de trouble de prononciation et on lui a fait une curiethérapie exclusive, qui en fait ne l'a jamais guérie,... on peut discuter 2000 ans, parce qu'elle n'a jamais guéri peut-être à cause du fait qu'elle avait une maladie méchante, on l'aurait glossectomisé, elle n'aurait peut-être pas guéri non plus.

En l'occurrence, moi, je me suis dit : la curiethérapie exclusive est périlleuse..., cette femme, l'idée que j'en ai gardé, c'est qu'on lui avait peut-être fait perdre ses chances en ne lui faisant pas une bonne glossectomie curage d'emblée.

Donc on a commencé à faire des glossectomies / curages d'emblée à tout le monde, et on a regardé ce que cela a donné. Pareillement quand on a eu le jeune Y de 22 ans, à qui on fait une glossectomie curage avec recoupe négative N- et qui est mort dans l'année de son cancer de la langue, on s'est dit : tiens, on ne lui a peut-être pas donné toutes ses chances....

Le troisième cas, c'est Z, quand elle est arrivée, à 22 ans avec un cancer de la langue, on lui a fait la glossectomie curage et elle avait 5 ganglions envahis dans le curage, je me suis dit : pour pas qu'il lui arrive la même chose que les malades précédents on va lui faire la curiethérapie de barrage, et la radiochimiothérapie postopératoire.

Elle s'en est bien remise, elle n'avait que 22 ans, elle est maintenant maman de 2 enfants, ça fait 10 ans qu'on l'a traitée, je ne regrette pas de l'avoir peut-être surtraitée. Parce que la question, quand on a des malades jeunes qui meurent de leur maladie si rapidement, n'est pas la déflation thérapeutique, au contraire ce sont des patients qui ont tendance à bien récupérer de leur traitement aussi lourd soit-il.

A l'inverse, actuellement on soigne une patiente qui s'appelle Mme W qui a 72 ans, à qui on a fait la glossectomie avec la curiethérapie de barrage, qui a récidivé localement malgré la curiethérapie de barrage, on a refait une glossectomie, elle a de nouveau récidivé, 3ème glossectomie et elle a une récidive de sa totolangue, et à 72 ans on lui impose une radiochimiothérapie de rattrapage sur un cancer de langue T3 qui infiltre toute la langue.

Là, elle termine tout juste son traitement avec des réactions hyperalgiques, elle est courageuse, elle a une sonde etc, et là je me demande si on n'est pas dans l'excès thérapeutique, pour une femme de 72 ans.

Cela dit, on ne peut pas la laisser sans traitement, mais c'est une femme qui échappe à tous les traitements et on va dans l'escalade thérapeutique à 72 ans, c'est discutable...

Donc on voit bien les 2 extrêmes qui nous font penser que peut-être pour chaque patient il faut un traitement spécifique, le problème est sur quel critère autre que l'expérience clinique faut-il les choisir, ces patients ?

Pour ce qui est de l'anapath, on comprend très bien lorsqu'on a vu une pièce fraîche de glossectomie, Pourquoi l'analyse des marges est tout à fait hasardeuse, aussi bon soit l'anatomopathologiste, c'est-à-dire que pour une pièce fraîche, déjà s'il retrouve le sens dans lequel elle est, il a de la chance l'anatomopathologiste ... les recoups ne sont fiables que dans les limites, là où elles sont faites, les infiltrations périnerveuses, on sait que ce sont les autoroutes de la récidive, de la croissance tumorale, elles sont prédictives de récidives, ... multifocales, elles ont été décrites 20 milliards de fois, c'est-à-dire avec des petits îlots à distance, qui se font soit par infiltrations périnerveuses soit par embol lymphatiques, donc l'anatomopathologie est très limitée, la pièce opératoire, j'entends.

A la limite l'anatomopathologie des ganglions est très variable aussi, tout dépend de la qualité du curage, combien il y a de ganglions dans le curage, comment les ganglions ont été coupés, s'ils ont été coupés 2 fois, s'ils ont été coupés 10 fois donc l'anatomopathologie elle est bien mais elle est très limitée, c'est-à-dire qu'elle bien quand elle est positive, ...si elle vous dit qu'il existe des embols lymphatiques, des envahissements périnerveux, des recoups positives, des ruptures capsulaires, vous savez que le malade est mal barré, qu'il a des risques de récidives, et qu'il faut lui faire un traitement complémentaire.

Mais en revanche, quand elle est négative.... et ça c'est l'expérience clinique qui nous l'apprend. Tout examen négatif n'a pas de valeur, vous avez une biopsie négative, vous avez biopsié à côté, donc elle n'est pas parlante, par contre si elle est positive elle est parlante, vous voyez ce que je veux dire donc les faux négatifs...

....

Au total quelles sont les modifications qu'on a apporté qui sont spécifiques de notre référentiel langue ONCOPAL pays de Loire

1, on fait une glossectomie systématique, on ne fait pas de curiethérapie exclusive pour les T1 T2, je sais qu'à Lille ils ont d'excellents résultats, nous, on ne les fait pas, parce que nous on ne sait pas les

faire, bon, donc on fait des glossectomies systématiques tant que le malade est opérable, on ne fait pas de glossectomie pour des T3

2, on fait un curage ganglionnaire quasi systématique, au moins triangulaire, quasi systématique explorateur sauf dans des cas, exceptionnels qui sont les cas où tous les indicateurs sont au vert pour ne pas le faire, c'est-à-dire une tumeur < 5 mm, développé au dépens de la muqueuse bourgeonnante, chez un patient qui ne peut pas être endormi longtemps et chez qui on veut éviter le curage, mais grosso modo actuellement tous les malades ont une glossectomie partielle avec curage, c'est la base.

Après on prend en compte l'analyse anatomopathologique, tous les malades qui ont

- des recoupes positives, des embols lymphatiques, des engainements périnerveux, des recoupes très limites, une tumeur ulcéro-infiltrante au départ, très infiltrante, sale, surinfectée ont une curiethérapie de barrage

LB : le degré de différenciation ne rentre pas en compte

XY non, ... n'ont pas de curiethérapie de barrage, les cas exceptionnels qui ont des recoupes à 10 mm quasi prouvée, c'est-à-dire que la pièce opératoire même fraîche rétrécit etc.. fait 4 cm pour une tumeur 3 mm alors on voit bien que le chirurgien est passé à 2 cm, il n'y a pas d'embol, rien, alors on dit, le sujet est âgé on ne veut pas le réendormir, on ne fait donc pas de curiethérapie de barrage, au total, cela représente très peu de cas.

Ensuite au niveau du curage, c'est pareil, les malades qui sont N+ ont une RTE postop et tous les malades qui présentent soit une rupture capsulaire ou un envahissement massif des ganglions c'est-à-dire plus de 4 ou 5 ganglions envahis, voire 3 ganglions envahis ont une chimiothérapie concomitante à cette radiothérapie

LB Même un seul ganglion N+

XY : C'est discutable d'ailleurs on l'a mis en discussion, un N+ avec un bon curage on peut se demander si cela vaut le coup de faire une radiothérapie postopératoire, si c'est un malade qui a moins de 25 ans, en général, on lui fait sa radiothérapie postopératoire...

Par exemple, le dernier cas, c'est le plus jeune malade qu'on ait soigné il y a 2 ans, il a aujourd'hui 17 ans, et ce n'est pas une tumeur de la langue mobile mais une tumeur de la zone de jonction linguale, ... (lis le dossier en même temps)

Carcinome épidermoïde vérifié, il avait 15 ans à l'époque, 17 ans aujourd'hui, on lui fait une glossectomie large, avec reconstruction par lambeau libre, curage, et après je lui ai fait une curiethérapie de barrage parce que je ne pouvais pas lui faire d'IMRT, et comme il n'y avait pas de ganglions dans le curage, on ne lui a pas fait de RTE postop, mais comme il avait 17 ans, il a fait 3 cures de chimiothérapie. Non parce qu'on s'est dit : un jour il a des métastases pulmonaires et on aura toujours l'angoisse de se dire...

LB : la curiethérapie de barrage, il y a d'autres équipes qui en font

XY : ...pas beaucoup, pas beaucoup. Pourquoi les équipes ne font pas de curiethérapie de barrage, parce que c'est un traitement qui est lourd, c'est-à-dire c'est un traitement qui nécessite d'avoir une anesthésie générale, un bloc opératoire, un curiethérapeute confirmé, c'est-à-dire formé pour, dans les services de curiethérapie digne de ce nom, il y avait ... il y avait l'équipe du Pr Bayet à la Salpêtrière, et il y avait Nancy aussi. Un curiethérapeute formé il n'y en a pas beaucoup, des chambres plombées pour hospitaliser les malades, un service de stomato qui fasse des gouttières plombées de la face interne de la mandibule etc...donc c'est une technique longue, compliquée et onéreuse, mais quel est l'avantage de la curiethérapie ? c'est qu'elle permet de délivrer une dose de radioactivité dans un petit volume, et de ne pas irradier toute la langue ou toute la cavité buccale donc je trouve que c'est un avantage non négligeable a fortiori chez un sujet jeune.

L'avantage c'est que cela fait une très haute dose dans un très faible volume et que cela n'irradie que le lit tumoral. Même avec les techniques modernes de radiothérapie, avec modulation d'intensité, la langue étant mobile on ne peut pas le faire aussi bien qu'une curiethérapie ; on l'a étudié plusieurs fois ce cas là et on l'avait sur notre dernier cas, c'est à dire que le jeune garçon, j'avais essayé de le faire en IMRT et je me suis aperçu que c'était plus compliqué qu'en curiethérapie

Donc voilà la raison pour laquelle nous, à Nantes, on fait de la curiethérapie, parce qu'on a toutes les conditions requises : je sais faire et il y a la stomato qui nous fait des appareils plombés etc... et il y a des bénéfices à le faire, une tolérance clinique moins bonne mais qui est beaucoup moins chère et beaucoup plus facile à faire.

Donc voilà, le fait que je fais de la curiethérapie fait que je traite des malades de Niort, La Roche sur Yon, de Quimper, de Vannes, je préfère faire une radiothérapie exclusive mais dans certains contextes ... mais la curiethérapie va mourir de ses inconvénients de toute façon dans les années qui viennent. Au CRLCC on est centre de recours, donc on a gardé cette technique là et ce savoir faire encore que je ne sois pas certain d'avoir été recruté pour cela...

LB : Les bases de la curiethérapie de barrage étaient d'améliorer le contrôle local

XY : Eh bien, la base, elle est simple, c'est que l'expérience clinique nous a apporté une information non négligeable dans la gestion des cancers de la langue... **on a eu un seul malade qui a survécu à une récurrence locale.** Aussi petite que soit notre expérience, il est irrécupérable, même si votre chirurgie de rattrapage est complète, on n'a jamais guéri un malade donc on a développé ce que l'on appelle **le traitement maximal d'emblée pour pas qu'il y ait de récurrence locale.**

Le caractère très péjoratif des récurrences locales est dû au fait que ça témoigne d'une agressivité, d'une malignité et puis on perd le malade dans l'année, et alors plus il est jeune plus ça va vite quoique vous fassiez.

LB : quand vous dites récurrence c'est aussi poursuite parce que dans l'étude j'ai séparé les moins de 6 mois et les plus de 6 mois...

XY : Non poursuite évolutive c'est pire, mais encore ça peut faire penser que le traitement local n'a pas été bon d'emblée, mais c'est pire...

Le malade qui poursuit... si on fait une curiethérapie, on délivre 60 grays avec 3 fils d'iridium dans la moitié de la langue, s'il y a des cellules tumorales qui résistent à cela

LB : Concernant les facteurs pronostiques, d'abord quel est l'intérêt des études rétrospectives pour vous ?

XY : Aucun... Aucun, le grand drame... l'expérience des autres est toujours utile si vous voulez, mais elle doit être ramenée à sa propre expérience

un exemple, les sujets jeunes, grand débat sur les sujets jeunes, c'est-à-dire que tous les gens qui ont colligé les sujets jeunes n'ont pas trouvé de facteurs pronostiques,

on sait qu'il y a des cancers de la langue chez le sujet jeune non éthylo-tabagique, et toutes les séries concordent pour dire que d'être jeune n'est pas un facteur de risque particulier sauf un ...

quand bien même le cancer n'est pas plus méchant, à 20 ans qu'à 70, si vous en mourrez à 20 je trouve que ce n'est pas pareil que d'en mourir à 70

C'est pourquoi je trouve qu'il y a plus de raisons de surtraiter un malade de 20 ans qu'un malade de 70

Donc la série rétrospective apporte une donnée scientifique qui consiste à dire que le cancer des jeunes n'est pas, encore que cela soit débattu, particulièrement plus mauvais, c'est-à-dire que vous prenez 100 jeunes, il y en a 40 qui vont décéder, vous prenez 100 personnes de 70 ans, il y en a 40 qui vont décéder mais quand on décède à 20 ans, ce n'est pas pareil qu'à 70 donc l'expérience clinique fait que moi je pense que quand on a 20 ans, on ne doit pas avoir le même traitement qu'à 70, même si la tumeur se comporte exactement pareil.

Les autres facteurs pronostiques existants, on les a donnés tout à l'heure, les facteurs prédictifs positifs, ceux-là sont irremplaçables...

LB : si on les résume...

XY : les engainements périnerveux, ah dans l'ordre de méchanceté, ce sont les **recoupes positives**, si vous laissez de la tumeur en place, il est évident que c'est péjoratif, parce que le malade va réensemencer, il y a la repopulation, c'est-à-dire que la tumeur que vous laissez en place, ce n'est pas à vous, chirurgien, que je vais l'apprendre, c'est pire pratiquement de laisser de la tumeur en place que de ne pas opérer le malade.

Parce qu'il y a le **phénomène de repopulation**, c'est-à-dire que l'on supprime un fort contingent cellulaire de la tumeur en en laissant en place, alors pour celles qui sont restées en place, avec les facteurs de croissance tumorale qui vont être sécrétés et qui ont été stimulés par la chirurgie, c'est une catastrophe, on le sait en cancérologie depuis 20 ans, **toute chirurgie cancérologique ne présente un intérêt que si elle est complète**...à la limite, laisser de la tumeur en place quand on fait de la chirurgie, non seulement on ne rend pas service au patient mais on le condamne pratiquement, donc c'est une catastrophe

Donc, et les chirurgiens le savent bien, quand on opère un cancer quel qu'il soit mais de la langue en particulier, eh bien, on l'enlève complètement ou pas.

Les chirurgiens le savent bien, donc quand ils sont expérimentés, ils arrivent à avoir les imageries les plus précises avant l'intervention pour ne pas se retrouver en recoupe positive, c'est-à-dire l'IRM, le scanner pour les ganglions etc...

Ça c'est la première chose

Deuxièmement dans les référentiels quand on a une recoupe positive, la politique c'est de reprendre, parce que ça montre au chirurgien que sa chirurgie n'a pas été bien faite, ce n'est jamais agréable pour un chirurgien de reprendre un malade et quand un chirurgien au bout de 4 ou 5 malades s'aperçoit qu'il faut qu'il reprenne à chaque fois, il comprend comme ça que sa technique n'est pas bonne.

Donc parmi les facteurs prédictifs qui sont connus et qui sont catastrophiques :

L'exérèse incomplète et donc

**recoupes positives au niveau de la langue,
Ou rupture capsulaire au niveau du ganglion**

C'est dans ces 2 indications que la chimiothérapie a prouvé son efficacité dans l'essai EORTC et RTOG,

Ah ! Il faut mettre de la chimio en plus des rayons s'il reste de la cellule tumorale en place et c'est compliqué parce que ça montre que ce sont peut-être des malades qui auraient été guéris avec de la radiochimiothérapie concomitante comme on la propose pour les T3 T4 donc y a peut-être un traitement qui n'a servi à rien. En clair lorsqu'on fait une chirurgie avec recoupe positive, c'est qu'elle n'a servi à rien et ça fait une hospitalisation une amputation, ce sont les facteurs fondamentaux c'est-à-dire les recoupes positives, les N+ et les R+,

Bon, cela dit, avec une bonne imagerie au départ, une bonne IRM, un N0, un T1, un malade opéré par un chirurgien compétent, une bonne anapath, 9 fois sur 10 recoupe négative N-... ça arrive qu'il y ait des N+R+ mais c'est assez rare d'accord

Voilà alors qu'est-ce qu'on fait, alors on s'attache à des facteurs prédictifs qui sont un peu plus fumeux qui sont

- **l'aspect macroscopique**, moi j'y crois beaucoup, si elle est sale et infiltrante,
- la présence **d'embols lymphatiques et d'engainement périnerveux**

Après cela vous avez des facteurs encore plus fumeux, qui sont **le degré de différenciation** du carcinome. Ce n'est pas fumeux du tout. Il a été montré que le taux de récurrence, plus le carcinome était peu différencié, plus il était méchant mais ça a été montré dans toutes les localisations donc c'est un élément important mais cela a moins d'impact dans les cancers de la langue que dans les cancers de la prostate. En fait, ce sont des notions élémentaires en cancérologie,

Après, on a essayé de mettre en place les nouveaux marqueurs avec analyse en biologie moléculaire sur les recoupes, c'est-à-dire ne plus seulement regarder les recoupes au microscope mais les faire avec des réactions de biologie moléculaire pour identifier de l'ADN tumoral... les recoupes qui seraient négatives au microscope seraient positives avec des cellules tumorales qui pourraient être mises en évidence comme ça, (recherche actuellement à l'IGR)

Donc, afin d'identifier les tumeurs à facteurs prédictifs péjoratifs par analyse du génome pour le moment, on les mets au frigo.

Il pourrait y avoir l'index mitotique qui parle dans le sein mais qu'on ne fait pas ici

Tu as un papier qui est paru dans le New England qui montrait **l'aneuploïdie des lésions blanches, précancéreuses...** qui montrait que les lésions blanches précancéreuses, leucoplasies diverses et variées, quand elles étaient aneuploïdes, le malade décédait presque tout le temps que vous l'enleviez ou pas, Voilà un truc qui fait réfléchir, je trouve que c'est quand même dommage que personne ici ne s'y intéresse, c'est un truc qui a été publié il y a 2 ans,

LB : Concernant les marges, vous savez les anglo-saxons utilisent la technique de Mohs qui analyse 100 % des marges, contrairement au 0,1 % avec les coupes sériées, pensez vous que pour la muqueuse...

XY : je pense que ce n'est pas possible pour la muqueuse de la langue, c'est possible pour la peau

Moi je ne sais pas, les glossectomies que j'ai vu faire, quand on voit l'état des tissus... je crois que ce n'est pas possible. 2^{ème} raison on peut toujours tout faire, on va sur la lune mais on ne va pas foutre 40 anapath pour regarder 4 coupes de langue

... je ne crois pas, je pense personnellement que nous aurons beaucoup plus de renseignements par une étude multicentrique randomisée, je pense que c'est opérateur dépendant, ça dépend du chirurgien, de l'anapath, du curiethérapeute...

Ce serait quand même vachement intéressant de faire un essai multicentrique national sur le territoire où tous les cancers de langue seraient randomisés, quantifiés par centre ; on aurait très vite la réponse pour savoir si le contrôle local dépend du chirurgien ou pas et on pourrait pendant ce temps-là mettre toutes les tumeurs en tumorothèque, cela nous apporterait bien plus que de prendre 20 cas, de les mettre dans tous les laboratoires du monde pour avoir 20 données qui seront inexploitable.

Moi je crois bien à **l'essai prospectif randomisé...**

LB : Concrètement à partir du moment où il y a très peu de centres

XY : Vous avez tous le background pour monter le protocole

XY : (sort le dossier) : Là un jeune garçon de 22 ans qui actuellement, même si vous améliorez votre contrôle local de 10 %, si vous avez 20 ans et que vous dites vous avez 40% de risques de décéder de votre maladie, vous pouvez avoir 30 % Je peux vous dire moi je signe demain ...

LB : sur la survie globale, j'ai comme facteur pronostique, sexe masc péjoratif, FDR éthylobagique, localisation postérieur versus tout le reste, le TNM, le T, le N, le degré de différenciation sort de façon assez significative, les marges

XY : Rien de nouveau sous le soleil

LB : La survie sans récurrence locorégionale, le seul facteur est les lésions précancéreuses et sans récurrence locale, les embols lymphatiques, la rupture capsulaire mais de façon peu significative
Ces résultats correspondent à ceux que vous pourriez attendre

XY : Oui oui

Facteurs prédictifs on l'a fait avec Dr WX sur sa thèse sur les oropharynx, il avait trouver que l'hémoglobine

La curiethérapie...

LB : Oui alors sur le traitement, ce qui ressort c'est une meilleure survie sans récurrence locale. Sinon un autre résultat important est près de 50% de nécroses.

XY : tout dépend de ce que c'est la nécrose, moi j'ai des nécroses mais qui ont toujours été d'évolution favorable,

LB : Ce qui m'a manqué pour la curiethérapie de barrage, c'est le suivi et l'évaluation du résultat fonctionnel

XY : Mais à la limite ce qui compte c'est le nombre de malades qui ont eu des complications graves ; le diagnostic de nécrose dépend du délai... ce qui compte c'est si les patients ont nécessité une reprise chirurgicale

LB : dans la 2^{ème} année

XY : et puis celle qui nécessite une reprise chirurgicale, 50% c'est énorme alors que moi je n'ai pas du tout cette notion-là, j'en ai mais pas dans cette proportion

Ah, c'est sûr ! La curiethérapie ce n'est pas de l'aspirine

Seulement 18 curiethérapies , c'est peu par rapport au nombre que l'on fait

LB : oui mais j'ai des critères d'inclusion assez stricts

J'ai un petit questionnaire que je souhaite proposer à quelques chirurgiens et radiothérapeutes

Votre prise en charge a évolué. Quelles en furent les bases ?

XY : l'expérience personnelle

LB : concernant le cas marquant, pensez-vous utile de publier ces cas ?

XY : oui

LB : les facteurs de mauvais pronostics, on les a largement abordés

Petit cas clinique à présent : femme de 28 ans sans facteur de risque

XY : GP+ curage unilatérale et Curithérapie de barrage

On la fera sauf si tous les indicateurs sont au vert : marges à distance, pas d'embols, carcinome pas peu différenciée, pas multifocale, pas d'engainements périnerveux... au moindre doute on fait la curithérapie, c'est à dire quasiment tout le temps... Après la RT du cou, c'est le nombre de gg qui compte.

XY (lit un dossier) : 15 ans, en seconde

- tumeur de la zone de jonction linguale droite
- Biopsie : carcinome épidermoïde infiltrant
- Adénopathie infracentimétrique sous-mentale au TDM
- Glossectomie large avec reconstruction d'un lambeau libre d'avant-bras
- Curage cervical et sous-mental
- Complément par curithérapie
- Examen sur pièce fixée : type d'exérèse, par voie endobuccale... 7cm x 4,5cm x 2cm
- Tumeur 5cm x 1cm, ulcéro infiltrante

- Marges : 1,5 en arr, 2 cm, 0,5...donc on est quand même au moins à 10 mm
- Carcinome épidermoïde infiltrant
- Engainement perinerveux,
- Marge juxtalésionnel, recoupe négative ...d'accord
- Ganglions négatifs sur 30 ganglions dans le curage
- Curiethérapie de barrage sur le fait qu'il a des engainements périnerveux...
- J'ai essayé de le faire en IMRT, mais cela ne s'est pas fait
- Et après.....

....Devant le caractère jeune de ce patient, la bonne ouverture de la cavité buccale, la bonne restitution anatomique de sa base de langue après chirurgie, caractère infiltrant avec des engainements périnerveux de la lésion, je lui propose de compléter son traitement par une curiethérapie interstitielle et une chimiothérapie à raison de 3 cures de cisplatine sous la conduite du Dr W, ...il n'était pas d'accord Frédéric pour faire de la chimio parce que la chimio elle est concomitante à la radiothérapie ...OK, il a eu ses 3 cures de chimio quand même et là on est à deux ans et Benoit l'a vu la semaine dernière et il a un doute sur la base de langue... et on va lui faire un petscann
 Mais si on ne lui avait pas fait la curiethérapie, on se dirait merde , merde...
 Là, je l'ai faite ; ceci dit, il récidive peut-être

LB : Un autre élément dans la série est que j'ai récupéré très peu de TDM...

XY : les malades venaient avec leur scanner, on le faisait faire à l'extérieur...

ANNEXE 3 : ENTRETIEN SEMI-DIRECTIF **(CHIRURGIEN)**

LB : Merci.

D'abord quelques questions sur ton profil
La date du début de ton exercice ?

YZ : 1990, je crois

LB : A combien évalues-tu le nombre de cas de cancer de la langue par an ?

YZ : 30 à 40 par an.

LB : La première question concerne l'évolution de la stratégie thérapeutique sur les 10-15 dernières années ? Y a-t-il eu évolution et sur quelles bases s'est-elle faite ?

YZ : on a eu en gros **2 évolutions notables** :

La première à partir d'observations chez les sujets jeunes avec des évolutions catastrophiques comme Mme X qui nous a conduit à mettre en place la curiethérapie de barrage, chez les sujets jeunes, sur les cancers de la langue...

...puis on l'a étendu aux T1 T2 avec des résections limites incertaines, ou certains facteurs de mauvais pronostic comme le sujet jeune, l'absence de facteurs de risque,

LB : et les femmes

YZ : c'était souvent chez les femmes, c'est vrai

LB : Concernant les marges, d'abord fais-tu des recoupes systématiques ?

YZ : oui, toujours des recoupes systématiques

LB : Peux-tu m'expliquer comment tu prends tes marges

YZ : en per opératoire, en muqueux on passe au moins à 1 cm et ensuite c'est au doigt, je pince la tumeur et je passe au large

LB : lorsque tu as des marges qui sont limites ou envahies, quelle est ton attitude ?

YZ : Bien, si c'était en intratumoral on le reprenait, si c'était juxta ou < 5 mm, on faisait plutôt de la curiethérapie.

LB : la curiethérapie de barrage avant 1992 ...

YZ : ne se faisait pratiquement pas

LB : Et la 2^{ème} évolution :

YZ : **la deuxième évolution**, c'est la thèse de Virginie Savary en 1999 sur les cancers de la cavité buccale qui a débouché sur les curages cervicaux systématiques alors qu'avant on ne les faisait qu'en

cas de N+ dans les T1 T2. Evaluation plus souvent clinique parce qu'on ne faisait pas trop de scanners à ce moment-là.

LB : donc Virginie avait montré...

YZ : que dans les N0 il y avait tant de % de N+...

LB : donc avant 1999, il y avait encore une surveillance pour certains T1 T2 N0

YZ : oui

LB : Concernant la chimiothérapie, elle a été interrompue

YZ : oui elle a été interrompue. C'est au départ de G qu'on a arrêté la chimiothérapie dans le service, on faisait avant 3 cures de méthotrexate...

LB : Pourquoi a-t-on finalement arrêté

YZ : C'est à l'époque qu'est apparue la métaanalyse montrant que la chimiothérapie ne servait à rien.

LB : Concernant le traitement complémentaire, il y a eu des évolutions, au niveau des indications de radiothérapie...

YZ : Non, on a appliqué d'emblée la radiothérapie systématique à partir des T3.

Et pour les T1T2, c'est sur l'histologie.. dès qu'il y a un ganglion envahi en rupture capsulaire

LB : si embols ou infiltration périmerveuse.....

YZ : Non pas pour les T1 T2, c'est surtout les N+ et R+

LB : Donc les bases de ces changements...

YZ : **essentiellement l'expérience commune**

LB : Tu parlais de cas qui avait remis en cause la stratégie thérapeutique. Est-ce que tu peux m'en parler ?

YZ : c'est une jeune femme qui devait avoir 30 ans je pense, qui était prof de français en Angleterre, je crois, qui est venue avec un petit carcinome T1. Alors, comme elle était prof de français, on a voulu le meilleur résultat fonctionnel et on l'a traitée par curiethérapie exclusive qui n'a pas stérilisé la lésion. Donc elle a eu une chirurgie. Alors je ne sais plus si on lui a mis un lambeau ou pas et puis elle a fait peu de temps après, mais je me souviens pas trop... elle a fini par faire des métastases cutanées et thoraciques de son carcinome.

LB : quel était le caractère marquant de ce cas ?

YZ : l'évolution extrêmement rapide en partant d'un T1

LB : As-tu eu d'autres expériences comme celle-ci

YZ : A partir de ce moment-là, on les a opérés et on a eu tendance avec le radiothérapeute à ne plus faire de curiethérapie première et puis de les surtraiter au niveau régional par une chimioradiothérapie cervicale systématique.

LB : sur quels arguments ?

YZ : l'âge , en dessous de 35

LB : et le sexe ?

YZ: que des femmes sauf un cas très récent

LB et il n'y avait aucun facteur de risque

YZ : **l'absence de facteurs de risque éthyloabagique** est un élément péjoratif

LB :Existe-t-il d'autres facteurs péjoratifs ?

YZ : pour moi, les carcinomes développés sur **lichen** sont plus méchants notamment ceux médicamento-induit mais là on rentre dans les pb d'immunodépression : les sels d'or qui donnent des lichens, les rares lichens dégénérés sur sel d'or, ça a été catastrophique. Et puis le diabète, le sida

LB : ce sont des éléments qui t'invitent à avoir une attitude plus agressive initiale...

YZ : **en fait il n'y a que chez le sujet jeune** que l'on a vraiment changé nos indications parce que les autres, pour les lichens, ce sont souvent des sujets âgés et on ne peut pas trop se lancer dans la surenchère thérapeutique... après on se grille les ponts pour une deuxième localisation

LB : As-tu noté un taux de récurrence plus élevé pour les porteurs de lichen ?

YZ : ce sont des lésions plus difficiles à stériliser.

LB : parce que plus diffuse...

YZ : plus étendue,

LB : dans la série, la topographie n'était pas toujours spécifiée, quand tu notais lichen le carcinome s'était développé sur le lichen

YZ : ou, la plupart du temps, il s'agissait d'un carcinome sur lichen

LB : toujours par rapport au cas marquant, y en a-t-il eu dans d'autres domaines ?

YZ : dans d'autres domaines oui, par exemple les chondrosarcomes sont non radiosensibles pourtant on les irradie

Après des évolutions péjoratives...

LB : est-ce que tu penses que ces cas devraient être publiés ?

YZ : les case report n'apportent pas grand chose. Il faudrait faire des études multicentriques en prospectif sur les sujets jeunes

LB : tu penses qu'elle est nécessaire

YZ : Oui j'ai souvent posé la question mais il n'y a pas suffisamment de cas pour mettre en route l'étude, il y a 1 cas par an à tout casser

LB : même en multicentrique

YZ : non

LB : C'est un problème car on a des études rétrospectives qui ne peuvent pas conclure, des études prospectives difficilement réalisables et donc comment fait-on, en pratique, pour décider...

YZ : Nous, on surtraite.

LB : As-tu l'impression que les séquelles liées au surtraitement t'ont déjà fait regretter le surtraitement ?

YZ : Eh bien, pas trop parce que ceux qu'on a surtraités n'ont pas de séquelles d'ostéoradionécrose ou autres.

LB : La curiethérapie, les séquelles, dans la série j'ai plusieurs **nécroses**...

YZ : oui, ils ont très mal pendant 6 mois, et il y en a un certain nombre qui font des radionécroses, ils ont très mal pendant longtemps

LB : la résection est systématique

YZ : non, on attend 2-3 mois pour voir comment cela évolue, on les opère et généralement ça règle le problème. Pour les ostéoradionécroses, on a des protocoles avec de l'oxygénothérapie hyperbare.

LB : Alors, tu m'as répondu pour l'étude prospective oui en soulignant le problème du nombre de patients. Maintenant, est-ce que tu connais d'autres facteurs de risque

YZ : Eh bien, à l'inverse j'ai l'impression que les cancers **chez les petites mamies** sont moins évolutifs que les autres. A partir de 65 - 70 ans.

LB : Penses-tu que le caractère marquant du décès chez un jeune n'influence pas ce type de constatation. Autrement dit, le décès du sujet âgé étant moins marquant, il laisse penser que la tumeur est moins agressive ?

YZ : Non, non, j'ai une tripotée de petites mamies que je suis en consultation et qui évoluent favorablement. Et il y en a même qui font des petites récidives, tu les opères ... J'en suis une qui a 90 ans, elle n'arrête pas de faire des petites récidives, et ça fait 20 ans que ça dure et elle est toujours vivante, pas de métastase ganglionnaire, d'évolution générale...

LB : A l'époque de la survenue des cas marquants que tu as cités, au début des années 90, tu avais constaté dans la littérature l'absence d'étude concluante...

YZ: oui, il n'y avait rien.

LB : Je vais te présenter maintenant les résultats de la série. Avec toutes les limites d'une petite rétrospective.

Alors pour la survie globale, ce qui sort :

- le sexe en faveur de femmes,
- l'intoxication éthylo-tabagique
- la localisation postérieure lorsqu'elle est opposée aux localisations antérieures

As-tu déjà remarqué que plus **la localisation est postérieure**, plus elle est difficile à contrôler ?

YZ: Eh bien, la résection est plus compliquée déjà, le drainage lymphatique est différent, mais je n'ai jamais trop remarqué...

Cela me fait penser que dans les modifications de la prise en charge, on a arrêté d'opérer les bases de langue avec la radiochimiothérapie concomitante

LB : Dans les autres facteurs pronostiques :

- la classification TNM
- le degré de différenciation en uni et multivariée
- et les marges

En survie sans récidive locorégionale, seules les lésions précancéreuses sortent de façon très significative.

En survie sans récidive locale, on retrouve les lésions précancéreuses, les embols lymphatiques
Dernier point au niveau des traitements, la chirurgie avec curiethérapie améliore la survie sans récidive locale lorsqu'on la teste avec la chirurgie seule

Voilà pour les résultats. Je peux te soumettre le petit questionnaire :

Pour les bases de l'évolution de la stratégie thérapeutique ?

YZ : surtout l'expérience personnelle et avec le radiothérapeute. Je pense que si le radiothérapeute n'avait pas fait de curiethérapie, on n'aurait pas fait de curiethérapie de barrage.

LB : Le cas marquant, tu m'en as parlé, les facteurs de mauvais pronostic aussi

Alors le petit cas clinique, **une femme de 28 ans**....

YZ : Glossectomie partielle et curage unilatéral fonctionnel de I à V. Reconstruction locale avec plasties des glandes salivaires mais pas de lambeau libre.

On lui fait une curiethérapie de barrage et on lui fait une chimioradiothérapie

LB : Est-ce que tu fais un examen extempo ?

YZ : non

LB : des recoupes systématiques ?

YZ : oui

LB :L'analyse histologique montre des marges saines, curage négatif

YZ : on la surtraite avec curiethérapie de barrage et radiochimiothérapie : radiothérapie cervicale et chimiothérapie pour les métastases générales avec du 5FU cisplat

LB : Ton attitude aurait été la même si la lésion mesurait moins de 1cm ?

YZ : A 28 ans, on n'aurait peut-être pas fait la curiethérapie de barrage : Chirurgie + curage et je crois qu'on aurait fait aussi radiothérapie voire chimiothérapie

LB : As-tu quelque chose à ajouter ?

YZ : Il va y avoir un congrès sur **la déflation thérapeutique** !

Moi , ça me choque parce que dans toutes les études que tu vois, il y a quand même 30 % de décès sur l'évolution locorégionale dans les 2 ans, c'est même plus que ça, c'est...

Bon, tu as 60% d'évolution locorégionale, 20% de métastases, 20% de 2ème loc, donc 2 gros tiers qui sont liés à l'évolution locorégionale dans les 2 ans donc le problème c'est de traiter la première tumeur,

Ça me paraît délicat de réduire le traitement de la première tumeur pour pouvoir traiter les 20% d'autres loc

LB : tu parlais des langues ?

YZ : Non en général, et ça va à l'encontre des chimiothérapies qui deviennent de plus en plus lourdes

LB : un dernier mot ?

YZ : ne pas rater le premier traitement parce que la chirurgie en territoire irradié c'est catastrophique..., Alors c'est sûr on se grille les possibilités de traitement d'une 2^{ème} loc.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Dequanter, D., et al.**, [Prognostic factors in epidermoid carcinoma of the mobile tongue classified as T1-T2]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2001. **118**(5): p. 315-22.
2. **Kantola, S., et al.**, Prognostic factors in tongue cancer - relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br J Cancer*, 2000. **83**(5): p. 614-9.
3. **Gluckman, J.L., et al.**, Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic correlation. *Laryngoscope*, 1997. **107**(9): p. 1239-44.
4. **Denzin N.**, *The research act*. 1970, London: Butterworth.
5. **Pope, C. and N. Mays**, Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *Bmj*, 1995. **311**(6996): p. 42-5.
6. **Baudet Pierre**, *Contribution à l'étude de l'Intervention Chirurgicale dans le Traitement du Cancer de la Langue*. 1908: Toulouse.
7. **Louis**, *Mémoire à l'Académie de Chirurgie*. 1774, t. V., 502.
8. **Beauvillain de Montreuil**, *Cancers de l'oropharynx : historique du traitement*, in *Cancers de l'oropharynx*. 2002, EDK: Paris. p. 3-5.
9. **Baudet Pierre**, *Contribution à l'étude de l'Intervention Chirurgicale dans le Traitement du Cancer de la Langue*. 1908: Toulouse. p. 168.
10. **Malard O**, *Bilan pré-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes buccaux et oropharyngés*. 2000, Faculté de Médecine: Nantes. p. 8.
11. **Moure**, *Traitement des épithéliomas de la langue*. 1928: Eodem loco.
12. **Sébileau P.**, *Cancer de la langue. Bibliothèque du cancer*. 1932, Paris: Doin et Cie.
13. **Maisonneuve**, *Des tumeurs de la langue*. 1848, Paris: Renouard.
14. **Biart-de-Beauregard**, *Des affections chirurgicales de la langue*. 1857: Strasbourg.
15. **Maisonneuve**, *Des tumeurs de la langue*. 1848, Paris: Renouard. p142.
16. **Morestin H**, *Traitement des épithéliomas de la langue par méthode sanglante*. *Bull Mem Soc Chir*, 1913. **6**(657).
17. **Barnwell, Y.M.**, *Human lingual musculature: an historical review*. *Int J Oral Myol*, 1976. **2**(2): p. 31-41.
18. **Blandin F**, *Mémoire sur la structure et les mouvements de la langue dans l'homme*. *Arch Gén Méd*, 1823.
19. **Laude M**, *Anatomie de la langue*, in *Langue et dysmorphie*. B Devauchelle. 1996, Masson: Paris.
20. **Rouvière H.**, D.A., *Anatomie humaine*. Vol. Tome I. Tête et cou. 1991, Paris: Masson. 437-438.
21. **Toure, G.**, et al., *The intra-lingual course of the nerves of the tongue*. *Surg Radiol Anat*, 2005. **27**(4): p. 297-302.
22. **Prades JM, S.T.**, Timoshenko A., *Cancers de la langue*. 2004, Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Paris.
23. **Sigal et al.**, *Imagerie des tumeurs de la cavité orale*. 1993: Paris.
24. **Marandas et al.**, *Généralités sur les cancers des VADS*, in *ORL*. 1996, Ellipses: Paris.
25. **Baillet et al.**, *Cancers de la langue*. 1995, Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Paris.
26. **Gorsky, M., et al.**, *Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004. **98**(5): p. 546-52.
27. **Piekarski et al.**, *Adénopathies de la région cervicale*, in *L'imagerie moderne en ORL*. 1994, Arnette: Paris. p. 429-442.
28. **Byers, R.M., et al.**, *Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?* *Head Neck*, 1998. **20**(2): p. 138-44.
29. **Lydiatt, D.D., et al.**, *Treatment of stage I and II oral tongue cancer*. *Head Neck*, 1993. **15**(4): p. 308-12.
30. **Malard, O., et al.**, *Computed tomography in TN stage evaluation of oral cavity and oropharyngeal cancers*. *Clin Imaging*, 2004. **28**(5): p. 360-7.
31. **Oncopal**, *Référentiel des Pays de la Loire pour la prise en charge des cancers des VADS*. Juin 2006: <http://nantesorl.free.fr/p1.html>.
32. **Sobin L.H. Wittekind C.**, *TNM Classification of malignant tumour*. 2002: Wiley.
33. **Wittekind et al.**, *TNM Atlas. 5ème édition*. 2005, Berlin Heidelberg: Springer.
34. **Robbins, K.T., et al.**, *Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002. **128**(7): p. 751-8.
35. **Janot**, *Facteurs pronostiques dans les cancers des VADS, DU de carcinologie cervico-faciale*. Pr Marandas. IGR.Novembre 2006: Paris.
36. **Janot, F., et al.**, *Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis*. *Br J Cancer*, 1996. **73**(4): p. 531-8.
37. **Temam, S., et al.**, *Tetranucleotide microsatellite instability in surgical margins for prediction of local recurrence of head and neck squamous cell carcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2004. **10**(12 Pt 1): p. 4022-8.

38. **Demard, Avant-propos**, in *Facteurs pronostiques des carcinomes des VADS*. 1996, Masson: Paris.
39. **Greene, F.L.**, *AJCC Cancer Staging Manual*. 2002: Springer.
40. **Laplanche et coll**, *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*. 1993, Paris: Flammarion.
41. **Helliwell, T.R.**, *Histopathology reports on head and neck carcinomas and salivary neoplasms*. 2nd edition. <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=970>, June 2005.
42. **Haynes, R.B., P.J. Devereaux, and G.H. Guyatt**, *Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice*. ACP J Club, 2002. **136**(2): p. A11-4.
43. **Green, J. and N. Britten**, *Qualitative research and evidence based medicine*. Bmj, 1998. **316**(7139): p. 1230-2.
44. **Steichen O**, *L'expérience clinique et les rapports de cas dans l'Evidence-based medicine*. 2006, Paris 6. p. p16.
45. **Giacomini, M.K. and D.J. Cook**, *Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care B. What are the results and how do they help me care for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group*. Jama, 2000. **284**(4): p. 478-82.
46. **Barnes L Evenson JW Reichart P Sidransky D**, *Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. 2005, Lyon: IARC Press. p170.
47. **Savary**, *Les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et de l'oropharynx*. 1999: Nantes.
48. **Sackett, D.L.**, *Bias in analytic research*. J Chronic Dis, 1979. **32**(1-2): p. 51-63.
49. **Mays, N. and C. Pope**, *Rigour and qualitative research*. Bmj, 1995. **311**(6997): p. 109-12.
50. **Cosmidis A et coll**, *Notre expérience dans le traitement des cancers de la langue mobile, à propos d'une série de 100 cas*, in *Tumeurs de la langue mobile. Radiochimiothérapie des cancers des VADS. P Marandas*. 2005, EDK. p. 185-191.
51. **O'Brien, C.J., et al.**, *Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue--wound adjuvant treatment be beneficial?* Head Neck Surg, 1986. **8**(6): p. 401-8.
52. **Sessions, D.G., et al.**, *Analysis of treatment results for oral tongue cancer*. Laryngoscope, 2002. **112**(4): p. 616-25.
53. **Yuen, A.P., et al.**, *Local recurrence of carcinoma of the tongue after glossectomy: patient prognosis*. Ear Nose Throat J, 1998. **77**(3): p. 181-4.
54. **Hicks, W.L., Jr., et al.**, *Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue*. Am J Otolaryngol, 1998. **19**(1): p. 24-8.
55. **Volterrani, F., et al.**, *Comparison between interstitial curietherapy and surgery in the treatment of T1-T2 carcinomas of the mobile tongue*. Rays, 1987. **12**(1): p. 97-103.
56. **Brown, B., et al.**, *Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma*. Cancer, 1989. **64**(6): p. 1195-202.
57. **Morton, R.P., et al.**, *Tumor thickness in early tongue cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **120**(7): p. 717-20.
58. **Sparano, A., et al.**, *Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **131**(4): p. 472-6.
59. **Jones, A.S., et al.**, *Do positive resection margins after ablative surgery for head and neck cancer adversely affect prognosis? A study of 352 patients with recurrent carcinoma following radiotherapy treated by salvage surgery*. Br J Cancer, 1996. **74**(1): p. 128-32.
60. **Scholl, P., et al.**, *Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications*. Am J Surg, 1986. **152**(4): p. 354-60.
61. **Spiro, R.H., et al.**, *Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer*. Head Neck, 1999. **21**(5): p. 408-13.
62. **Friedlander, P.L., et al.**, *Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis*. Head Neck, 1998. **20**(5): p. 363-8.
63. **Ange, D.W., R.D. Lindberg, and O.M. Guillaumondegui**, *Mangement of squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth after excisional biopsy*. Radiology, 1975. **116**(1): p. 143-6.
64. **Beitler, J.J., et al.**, *Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient: the addition of brachytherapy improves local control*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(2): p. 313-7.
65. **Chao, K.S., et al.**, *The impact of surgical margin status and use of an interstitial implant on T1, T2 oral tongue cancers after surgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(5): p. 1039-43.
66. **Lapeyre, M., et al.**, *Postoperative brachytherapy alone for T1-2 N0 squamous cell carcinomas of the oral tongue and floor of mouth with close or positive margins*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **48**(1): p. 37-42.
67. **Mendenhall, W.M., et al.**, *Radiotherapy after excisional biopsy of carcinoma of the oral tongue/floor of the mouth*. Head Neck, 1989. **11**(2): p. 129-31.
68. **Marsiglia, H., et al.**, *Brachytherapy for T1-T2 floor-of-the-mouth cancers: the Gustave-Roussy Institute experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(5): p. 1257-63.
69. **Pernot, M., et al.**, *Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **37**(3): p. 577-85.
70. **Kehrl, W., S. Wenzel, and A. Niendorf**, *[Effect of various forms of metastatic lymph node involvement on prognosis of squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract]*. Laryngorhinootologie, 1998. **77**(10): p. 569-75.
71. **O'Brien, C.J., et al.**, *Neck dissection with and without radiotherapy: prognostic factors, patterns of recurrence, and survival*. Am J Surg, 1986. **152**(4): p. 456-63.

72. **Yuen, A.P., et al.**, *Clinicopathological analysis of elective neck dissection for N0 neck of early oral tongue carcinoma*. Am J Surg, 1999. **177**(1): p. 90-2.
73. **Boyer Jean Emile**, *Du cancer de la langue et de son traitement*. Vol. tome 1. 1865, Paris: imp. A Parent.
74. **Nakagawa, T., et al.**, *Neck node metastasis after successful brachytherapy for early stage tongue carcinoma*. Radiother Oncol, 2003. **68**(2): p. 129-35.
75. **Beenken, S.W., et al.**, *T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection*. Head Neck, 1999. **21**(2): p. 124-30.
76. **David, J.M., et al.**, [Results of the surgical treatment of epidermoid carcinoma of the mobile tongue and mouth floor. Apropos of 157 patients]. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 1997. **98**(5): p. 306-11.
77. **Franceschi, D., et al.**, *Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue*. Am J Surg, 1993. **166**(4): p. 360-5.
78. **Haddadin, K.J., et al.**, *Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection*. Head Neck, 1999. **21**(6): p. 517-25.
79. **Ho, C.M., et al.**, *Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers*. Head Neck, 1992. **14**(5): p. 359-63.
80. **Teichgraeber, J.F. and A.A. Clairmont**, *The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale*. Head Neck Surg, 1984. **7**(1): p. 15-21.
81. **Touati, S., et al.**, [Cervical lymph node involvement in carcinomas of the mobile tongue in Tunisia. Retrospective study of 135 cases]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2002. **119**(1): p. 39-43.
82. **Dias, F.L., et al.**, *Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **125**(1): p. 23-9.
83. **Lim, Y.C., et al.**, *Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation*. Laryngoscope, 2006. **116**(3): p. 461-5.
84. **Yuen, A.P., et al.**, *Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma*. Head Neck, 1997. **19**(7): p. 583-8.
85. **Vandenbrouck, C., et al.**, *Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial*. Cancer, 1980. **46**(2): p. 386-90.
86. **Hareyama, M., et al.**, *Results of cesium needle interstitial implantation for carcinoma of the oral tongue*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **25**(1): p. 29-34.
87. **Fujita, M., et al.**, *An analysis of mandibular bone complications in radiotherapy for T1 and T2 carcinoma of the oral tongue*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **34**(2): p. 333-9.
88. **Shibuya, H., et al.**, *Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **26**(1): p. 51-8.
89. **Davidson, B.J., W.A. Root, and B.J. Trock**, *Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue*. Head Neck, 2001. **23**(4): p. 273-9.
90. **Franceschi, S., et al.**, *Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case-control study from northern Italy*. Cancer, 1992. **70**(9): p. 2227-33.
91. Sarini et al, *Tumeurs de la langue mobile. Radiochimiothérapie des cancers des VADS. P Marandas*. 2005, EDK: Paris. p. 157-161.
92. **Po Wing Yuen, A., et al.**, *Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features*. Head Neck, 2002. **24**(6): p. 513-20.
93. **Yuen, A.P., et al.**, *A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma*. Am J Surg, 2000. **180**(2): p. 139-43.
94. **Chong, V.F., et al.**, *Tongue carcinoma: tumor volume measurement*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(1): p. 59-66.
95. **Close, L.G., et al.**, *Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1989. **115**(11): p. 1304-9.
96. **Rasgon, B.M., et al.**, *Relation of lymph-node metastasis to histopathologic appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: a case series and literature review*. Laryngoscope, 1989. **99**(11): p. 1103-10.
97. **Spiro, R.H., et al.**, *Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth*. Am J Surg, 1986. **152**(4): p. 345-50.
98. **Urist, M.M., et al.**, *Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors*. Am J Surg, 1987. **154**(4): p. 411-4.
99. **Fakih, A.R., et al.**, *Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue*. Am J Surg, 1989. **158**(4): p. 309-13.
100. **O. charoenrat, P., et al.**, *Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer*. Oral Oncol, 2003. **39**(4): p. 386-90.
101. **Asakage, T., et al.**, *Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage III carcinoma of the tongue*. Cancer, 1998. **82**(8): p. 1443-8.
102. **Fukano, H., et al.**, *Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma*. Head Neck, 1997. **19**(3): p. 205-10.
103. **Lim, S.C., et al.**, *Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(1 Pt 1): p. 166-72.

104. **Nathanson, A., et al.**, *Evaluation of some prognostic factors in small squamous cell carcinoma of the mobile tongue: a multicenter study in Sweden*. *Head Neck*, 1989. **11**(5): p. 387-92.
105. **Breslow, A.**, *Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma*. *J Cutan Pathol*, 1979. **6**(3): p. 208-12.
106. **Zwetyenga, N., et al.**, [*Squamous-cell carcinoma of the tongue: treatment results and prognosis*]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2003. **104**(1): p. 10-7.
107. **Loree, T.R. and E.W. Strong**, *Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma*. *Am J Surg*, 1990. **160**(4): p. 410-4.
108. **Davidson T. Mohs.**, *Self-instructional package*. 2000: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation.
109. **Mohs, F.E.**, *Chemosurgery for the microscopically controlled excision of cutaneous cancer*. *Head Neck Surg*, 1978. **1**(2): p. 150-66.
110. **Gauthier P et al**, *Mohs surgery - A new approach with a mould and glass discs : Review of the literature and comparative study*. *J Otorhinolaryngology*, 2006. **35**(5).
111. **Gauthier P**, *Complete frozen section margins during surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue*. 2004.
112. **Johnson, R.E., et al.**, *Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity*. *Head Neck*, 1997. **19**(4): p. 281-6.
113. **Magge, K.T., E.N. Myers, and J.T. Johnson**, *Radiation following surgery for oral cancer: impact on local control*. *Laryngoscope*, 2003. **113**(6): p. 933-5.
114. **Temam et al**, *Valeur pronostique de l'analyse moléculaire des limites d'exérèse chirurgicale dans les carcinomes épidermoïdes des VADS*, in *Tumeurs de la langue mobile*. *Radiochimiothérapie des cancers des VADS*. P Marandas. 2005, EDK: Paris. p. 163-172.
115. **Brennan, J.A., et al.**, *Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(7): p. 429-35.
116. **Partridge, M., et al.**, *Detection of minimal residual cancer to investigate why oral tumors recur despite seemingly adequate treatment*. *Clin Cancer Res*, 2000. **6**(7): p. 2718-25.
117. **Kademani, D., et al.**, *Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005. **63**(11): p. 1599-605.
118. **Soo, K.C., et al.**, *Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck*. *Laryngoscope*, 1986. **96**(10): p. 1145-8.
119. **Shpitzer, T., et al.**, *Tumor angiogenesis as a prognostic factor in early oral tongue cancer*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996. **122**(8): p. 865-8.
120. **Wada, S., L. Yue, and I. Furuta**, *Prognostic significance of p34cdc2 expression in tongue squamous cell carcinoma*. *Oral Oncol*, 2004. **40**(2): p. 164-9.
121. **Mallet Y et coll**, *Carcinome épidermoïde de la jonction linguale latérale de langue : à propos d'une série de 57 patients*, in *Tumeurs de la langue mobile*. *Radiochimiothérapie des cancers des voies aéro-digestives supérieures*. P Marandas., EK, Editor. 2005, EDK: Paris. p. 201-207.
122. **Nason, R.W., et al.**, *A retrospective comparison of treatment outcome in the posterior and anterior tongue*. *Am J Surg*, 1996. **172**(6): p. 665-70.
123. **World Health Organization**, *Report from a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesion*, in *CAN/731*. 1973: Genève.
124. **Chomette et coll**, *Lésions précancéreuses et cancers de la langue*, in *Cancers de la langue*. *Actualités de carcinologie cervico-faciale*. J.Leroux-Robert et P.Poncet. 1983, Masson: Paris.
125. **Brugère J Szpirglas H**, *Lésions précancéreuses de la muqueuse des voies aérodigestives supérieures*. 1994, Paris: Masson.
126. **Huber, M.A.**, *Oral lichen planus*. *Quintessence Int*, 2004. **35**(9): p. 731-52.
127. **Billet et coll**, *Pathologie de la muqueuse buccale*, in *Encycl Méd Chir*. 2003, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS: Paris.
128. **Eisenberg, E.**, *Oral lichen planus: a benign lesion*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2000. **58**(11): p. 1278-85.
129. **Krutchkoff, D.J. and E. Eisenberg**, *Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1985. **60**(3): p. 308-15.
130. **Krutchkoff, D.J. and E. Eisenberg**, *Lichen planus: significant premalignant potential?* *Arch Dermatol*, 1986. **122**(5): p. 504-5.
131. **Fatahzadeh, M., J. Rinaggio, and T. Chiodo**, *Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion*. *J Am Dent Assoc*, 2004. **135**(6): p. 754-9; quiz 796.
132. **Mattsson, U., M. Jontell, and P. Holmstrup**, *Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified?* *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002. **13**(5): p. 390-6.
133. **Barnard, N.A., et al.**, *Oral cancer development in patients with oral lichen planus*. *J Oral Pathol Med*, 1993. **22**(9): p. 421-4.
134. **Silverman, S., Jr. and S. Bahl**, *Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation*. *Am J Dent*, 1997. **10**(6): p. 259-63.
135. **Greenspan, D. and R.C. Jordan**, *The white lesion that kills--aneuploid dysplastic oral leukoplakia*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(14): p. 1382-4.
136. **Rajentheran, R., et al.**, *Malignant transformation of oral lichen planus*. *Eur J Surg Oncol*, 1999. **25**(5): p. 520-3.
137. **Hietanen, J., et al.**, *A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy*. *Oral Oncol*, 1999. **35**(3): p. 278-82.

138. **Sudbo, J., et al.,** *Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalignant oral lesions.* Oral Oncol, 2003. **39**(5): p. 497-505.
139. **Blot, W.J., et al.,** *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer.* Cancer Res, 1988. **48**(11): p. 3282-7.
140. **Merletti, F., et al.,** *Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy.* Cancer Res, 1989. **49**(17): p. 4919-24.
141. **Brugère et al,** *Cancers des VADS et facteurs professionnels. Résultats d'une enquête prospective portant sur 1934 cas.* Arch Mal Prof, 1981. **42**: p. 307-10.
142. **Shraub S et al,** *Epidémiologie et facteurs de risque,* in *Cancer des voies aéro-digestives supérieures.* 1987, Flammarion: Paris. p. 3-29.
143. **Andersson, M. and H.H. Storm,** *Survival of Danish cancer patients 1943-1987. Buccal cavity and pharynx.* APMIS Suppl, 1993. **33**: p. 9-34.
144. **Liao, C.T., et al.,** *Higher distant failure in young age tongue cancer patients.* Oral Oncol, 2006. **42**(7): p. 718-25.
145. **Ramirez-Amador, V., et al.,** *Cancer of the mobile tongue in Mexico. A retrospective study of 170 patients.* Eur J Cancer B Oral Oncol, 1995. **31B**(1): p. 37-40.
146. **Chen, J.K., et al.,** *Changing trends in oral cancer in the United States, 1935 to 1985: a Connecticut study.* J Oral Maxillofac Surg, 1991. **49**(11): p. 1152-8.
147. **Myers, J.N., et al.,** *Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **122**(1): p. 44-51.
148. **Shiboski, C.H., S.C. Shiboski, and S. Silverman, Jr.,** *Trends in oral cancer rates in the United States, 1973-1996.* Community Dent Oral Epidemiol, 2000. **28**(4): p. 249-56.
149. **Gehanno, P., et al.,** *[Cancer of the tongue in women. A propos of 40 cases].* Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1994. **111**(5): p. 265-9.
150. **Mazon, J.J., et al.,** *Prognostic factors of local outcome for T1, T2 carcinomas of oral tongue treated by iridium 192 implantation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. **19**(2): p. 281-5.
151. **Iype, E.M., et al.,** *Squamous cell cancer of the buccal mucosa in young adults.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2004. **42**(3): p. 185-9.
152. **Amsterdam, J.T. and J.G. Strawitz,** *Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults.* J Surg Oncol, 1982. **19**(2): p. 65-8.
153. **Sarkaria, J.N. and P.M. Harari,** *Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy.* Head Neck, 1994. **16**(2): p. 107-11.
154. **Son, Y.H. and D.S. Kapp,** *Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale.* Cancer, 1985. **55**(2): p. 441-4.
155. **Hyam, D.M., et al.,** *Tongue cancer: do patients younger than 40 do worse?* Aust Dent J, 2003. **48**(1): p. 50-4.
156. **Pitman, K.T., et al.,** *Cancer of the tongue in patients less than forty.* Head Neck, 2000. **22**(3): p. 297-302.
157. **Popovtzer, A., et al.,** *Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients.* Laryngoscope, 2004. **114**(5): p. 915-7.
158. **Newman, A.N., et al.,** *Carcinoma of the tongue in persons younger than 30 years of age.* Arch Otolaryngol, 1983. **109**(5): p. 302-4.
159. **Atula, S., et al.,** *Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. A distinct entity?* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1996. **122**(12): p. 1313-9.
160. **Byers, R.M.,** *Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age.* Am J Surg, 1975. **130**(4): p. 475-8.
161. **Hart, A.K., et al.,** *Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a report on 13 cases and review of the literature.* Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **120**(6): p. 828-33.
162. **Manuel, S., et al.,** *Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2003. **32**(2): p. 167-73.
163. **Martin-Granizo, R., et al.,** *Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years.* Otolaryngol Head Neck Surg, 1997. **117**(3 Pt 1): p. 268-75.
164. **Okumura, K., et al.,** *Therapeutic results in 40 patients with tongue cancer.* Acta Otolaryngol Suppl, 1996. **525**: p. 142-5.
165. **Siegelmann-Danieli, N., et al.,** *Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients.* J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 745-53.
166. **Verschuur, H.P., et al.,** *A matched control study of treatment outcome in young patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.* Laryngoscope, 1999. **109**(2 Pt 1): p. 249-58.
167. **Zwetyenga, N., et al.,** *[Epidermoid carcinoma of oral cavity in patients less than twenty].* Rev Stomatol Chir Maxillofac, 2004. **105**(4): p. 201-5.
168. **Chitapanarux, I., et al.,** *Oral cavity cancers at a young age: analysis of patient, tumor and treatment characteristics in Chiang Mai University Hospital.* Oral Oncol, 2006. **42**(1): p. 83-8.
169. **Vargas, H., et al.,** *More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women.* Laryngoscope, 2000. **110**(10 Pt 1): p. 1623-6.
170. **Umeda, M., et al.,** *A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2005. **34**(7): p. 739-44.
171. **Choudhry, N.K., et al.,** *Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis.* Bmj, 2006. **332**(7534): p. 141-5.
172. **Chalmers, I.,** *Why fair tests are needed: a brief history.* ACP J Club, 2006. **145**(1): p. A8-9.
173. **Moore TJ,** *Deadly Medicine.* 1995, New York: Simon and Schuster.

174. **Burdett-Smith, P.**, *A patient who changed my practice: always check the respiratory rate.*

Bmj, 1997. **314**: p. 1549.