

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 124

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie cervico-faciale

par

HUGO DERCOURT
né le 24/10/1986 à Vannes (56)

Présentée et soutenue publiquement le 20/09/2016

**ETUDE RETROSPECTIVE DES RESULTATS CARCINOLOGIQUES ET DE LA
QUALITE DE VIE DES PATIENTS TRAITES DE TUMEUR MALIGNNE DE LEVRE
ROUGE DE 2005 A 2015 A NANTES**

Président : Madame le Professeur Quereux

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Malard

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Malard, pour me faire l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour ta patience, ta présence, ton engagement dans ton enseignement particulièrement riche. Je ne sais pas si je pourrais me rappeler de tes cours de grammaire et d'orthographe mais je saurais me souvenir de l'importance de la rigueur dans ce magnifique métier, pourvu que j'en acquière encore. Merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse également.

A Madame le Professeur Quereux pour votre spontanéité et votre enseignement notamment à la RCP de dermatologie. Merci d'avoir accepté de présider ce travail.

A Monsieur le Docteur Rio, pour votre grande implication et réactivité ; travailler à vos côtés est un plaisir.

A Monsieur le Docteur Ferron, pour ton soutien au cours de cette formation, merci pour ta confiance et ton humanité.

A Monsieur le Docteur Espitalier, pour ton implication dans ce travail et ta bonne humeur constante. Tu m'as parfois manqué aux consultations de déglutition ; ne pas avoir été ton binôme aura été un manque certain de mon internat.

A Monsieur le Docteur Piot, pour ton implication et nos échanges, merci pour ta sérénité.

Un grand merci à ceux qui m'ont aidé de très près à la réalisation de ce travail :

A Madame Aurélie Le Thuaut pour votre aide précieuse et votre professionnalisme.

A Madame le Docteur Longis, pour ton soutien et implication.

A Madame Larnaudie-Joly pour votre prise en charge précieuse de nos patients.

A Madame Orioux pour votre implication et pour l'organisation des consultations au CRLCC, ainsi que pour votre investissement toujours dans la bonne humeur.

A Madame le Docteur Joubert pour votre aide spontanée.

Merci à toutes les autres personnes qui m'ont aidé, formé et entouré durant mon internat :

A Kevin pour ton amitié sincère et profonde, pour tes aides tutti frutti dans le service mais aussi tous ces bons moments à l'hôpital comme à l'extérieur.

A Audrey pour ton soutien protecteur dès mes premiers pas à La Roche-Sur-Yon, merci pour ta simplicité, ta franchise mais aussi pour ton amitié.

A Monsieur le Professeur Bordure, pour votre sérénité, votre enseignement précieux et votre patience, ce semestre avec vous a été indispensable.

A Julie pour ton aide et ta présence quotidienne, j'aurais bien aimé poursuivre mon internat pour un semestre à tes côtés.

A Guillaume pour ton professionnalisme, l'exemple que tu nous donnes, c'est un très grand plaisir de travailler à tes côtés, enfin il est indispensable que nous poursuivions notre formation à Méribel.

A Kinnie, Yanou et Nico co-internes, chefs et amis précieux, pour votre bienveillance.

Merci à tous mes co-internes, particulièrement à Big Mika, la Duchesse, chlochlo, François le Français, Didi et la princesse du désert, l'hiver 2015 fût doux même sans pyjama. Merci à Paulette et Guillaume pour ce semestre mémorable, ça me manque. Merci à Marine, Anne, Adrien, Cathy, Hélène, Marguerite, Emilie L., Emilie B., Jean Marc. Merci Kevin pour ta bonne humeur et ton soutien!

Un grand merci à toute l'équipe de CMF, pour votre enseignement et votre accueil extrêmement chaleureux, merci tout particulièrement au Docteur Fauvel de m'avoir appris à extraire des dents au même rythme que David Guetta et au Docteur Guiol, à Joe et madame Michu pour leurs enseignements! Merci au Professeur Mercier, Docteur Perrin, Docteur Corre, Fanny, maman Carine, Fanny-Laure, Anaëlle, Mathilde, Anthony, Pierre-Antoine, François ; ce stage fût mémorable, que de bons souvenirs.

Merci à toute l'équipe d'ORL, médecins, infirmières, aides-soignantes, ash, orthophonistes, secrétaires, du bloc, des consultations et du service, travailler avec vous est un immense plaisir. Merci particulièrement à Nathalie, pour ton efficacité et ta bonne humeur constante, merci aussi pour ces longues discussions.

Merci aux équipes des hôpitaux périphériques où il fait bon vivre :

A l'équipe d'ORL de la Roche-Sur-Yon et particulièrement au Docteur Herman.

A l'équipe d'ORL de Saint Nazaire et surtout Delphine, Raphaël, Monsieur le Docteur Wesoluch pour tout votre enseignement. Peut-être aurais-je la chance de revenir travailler avec vous.

A l'équipe d'ORL du Mans, notamment Monsieur Girard, Éric, Henri-Pierre, Nadia ; je reste marqué par votre travail d'équipe formidable.

A l'équipe de chirurgie vasculaire de Cholet et particulièrement au Docteur Peret et Laurent, pour m'avoir permis de découvrir une très belle spécialité.

Merci à tous ceux qui m'ont soutenu en dehors de l'hôpital :

Un merci bien particulier à papa pour ta présence solide depuis le début, sans toi je ne serais pas là.

Merci maman pour ton soutien, pas seulement les corrections de fautes d'orthographe que même le Professeur Malard n'aurait pas vu, mais surtout pour ton regard bienveillant et ton écoute.

Merci Marine, Agathe, Louis, Paul, Delo et Flore pour votre précieuse présence.

A mes grands-parents pour votre soutien et votre sagesse, merci de m'avoir transmis vos valeurs.

A mes amis qui ont suivi de près mes études, Docteur Soyer, Docteur Tabatchnik, Docteur Videlaïne, Docteur Labaki, Docteur Boëdec, Docteur Pizzalla, Matthieu, Hugues, John, Jean-Baptiste, Amandine, Fani, Docteur Gastine, Docteur Martineau et Docteur Joguet, mais aussi tous les autres... Maître Boëdec, merci pour ta présence et l'amitié profonde qui nous lie.

Un immense merci à ma belle-famille qui m'a soutenu, nourri, logé, blanchi et surtout chouchouté pendant ces études et particulièrement les périodes d'examens du plancher des vaches jusqu'à 1243 mètres d'altitude, je vous suis extrêmement reconnaissant.

Caroline, voilà plus de dix ans que tu es dans ma vie, pour le travail tu as toujours été particulièrement attentive merci pour ton immense engagement. Ta rencontre est ma plus belle réussite, être à tes côtés n'est que du bonheur et il nous reste encore à en vivre beaucoup.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Abréviations..... | 7 |
| Introduction..... | 8 |
| 1 Généralités | 9 |
| A. Anatomie | 9 |
| B. Epidémiologie des tumeurs malignes de lèvres..... | 13 |
| C. Classification TNM et AJCC des tumeurs de lèvres | 13 |
| D. Le carcinome épidermoïde de lèvres | 13 |
| 1. Facteurs de risques | 13 |
| 2. Les lésions chroniques, lit du cancer labial | 14 |
| 3. Le carcinome épidermoïde aspect clinique, histologique et pronostic | 16 |
| 4. Bilan d'un carcinome labial | 18 |
| E. Traitement du cancer labial..... | 19 |
| 1. Traitement chirurgical..... | 19 |
| 2. Curiethérapie..... | 23 |
| 3. Radiothérapie externe | 25 |
| F. Taux de récurrences, de survie relative et taux de survie globale des cancers de lèvres rouges | 25 |
| G. Conséquences fonctionnelles et esthétiques et qualité de vie | 26 |
| 2 Matériel et Méthode | 27 |
| A. Population de l'étude | 27 |
| B. Caractéristiques cliniques et histologiques des tumeurs | 28 |
| C. Traitement initial..... | 28 |

| | | |
|----|--|----|
| D. | Suivi..... | 28 |
| E. | Évaluation carcinologique | 29 |
| F. | Évaluation fonctionnelle et esthétique | 29 |
| G. | Analyse statistique | 32 |
| 3 | Résultats | 33 |
| A. | Caractéristiques de la population | 33 |
| B. | Caractéristiques des tumeurs..... | 35 |
| C. | Traitements | 37 |
| D. | Suivi..... | 39 |
| E. | Résultats carcinologiques..... | 39 |
| F. | Résultats fonctionnels et esthétiques | 47 |
| 4 | Discussion | 54 |
| | Conclusion | 62 |
| | Annexes | 63 |
| | Bibliographie..... | 64 |

Abréviations

| | |
|-----------------|--|
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| HPV | Human Papilloma Virus |
| RCP | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| CHU | Centre Hospitalo-Universitaire |
| CRLCC | Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| TEP | Tomographie par Emission de Positons |
| VADS | Voies Aéro-Digestives Supérieures |
| UV | UltraViolet |
| LDR | Curiethérapie interstitielle à Bas Débit de Dose (Low Dose-Rate) |
| HDR | Curiethérapie interstitielle à Haut Débit de Dose (High Dose-Rate) |
| EORTC QLQ-H&N35 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck |
| HNQOL | Head and neck cancer-specific quality of life |
| PSS-HN | Performance Status Scale Head and Neck |
| FACT-HN | Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck |
| FSCI | Facial Skin Cancer Index |
| POSAS | Patient and Observer Scar Assessment Scale |
| PSAS | Patient Scar Assessment Scale |
| OSAS | Observer Scar Assessment Scale |
| SFRO | Société Française de la Radiothérapie Oncologique |

Introduction

Les tumeurs malignes de lèvres rouges sont des carcinomes épidermoïdes de lèvres inférieures dans 90 % des cas. Elles atteignent essentiellement une population d'âge mûr ayant été photo exposée.

Le traitement d'une tumeur maligne de lèvre rouge est un défi thérapeutique imposant trois exigences principales : traiter le cancer, conserver la fonction vestibulaire et répondre à une exigence esthétique. La fonction labiale doit être conservée ou restaurée, car la compétence orale, capitale dans la qualité de vie, permet de s'alimenter sans fuite alimentaire ou salivaire et d'interagir avec l'entourage par la phonation et le partage des repas.

Organes de séduction et de l'identité, les lèvres ont une fonction psychosociale majeure, elles jouent un rôle fondamental dans l'harmonie du visage et dans la communication phonatoire et émotionnelle.

Ces qualités fonctionnelles et esthétiques nécessitent une restauration exigeante de la statique et de la dynamique labiale lors du traitement d'un cancer de lèvre¹.

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer les résultats carcinologiques, fonctionnels et esthétiques des patients pris en charge de 2005 à 2015 à Nantes.

1 Généralités

A. Anatomie

La connaissance anatomique et de la fonction des lèvres est un préalable indispensable avant toute prise en charge de lésion ou perte de substance labiale.

La région labiale limitée en haut par le nez, en bas par le sillon mento-labial et latéralement par les sillons naso-génien, comprend toutes les parties molles qui constituent les lèvres. Elle est située à la partie médiane de l'étage inférieur de la face, et forme la paroi antérieure de l'orifice buccal. Il existe 6 sous-unités esthétiques de lèvres selon Larrabee² (figure 1).

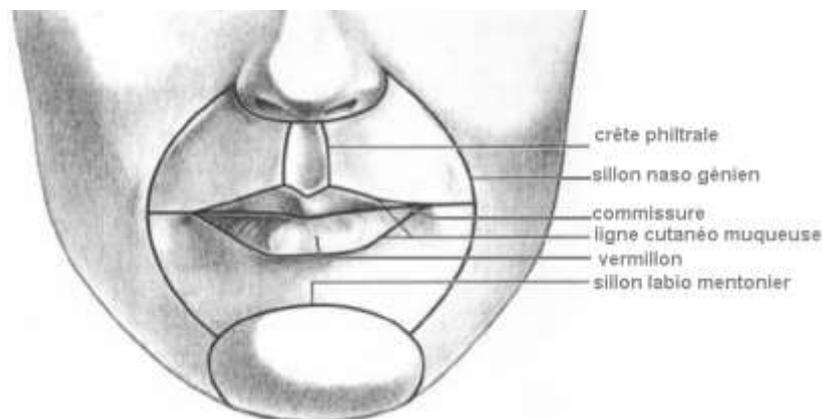


Figure 1 : les sous-unités esthétiques labiales.

La lèvre blanche dont le revêtement extérieur est cutané, donne la hauteur à la lèvre ; la lèvre blanche supérieure est composée de 3 sous-unités esthétiques, une centrale, le philtrum et de part et d'autre des crêtes philtrales, les deux sous-unités esthétiques supéro-latérales. La lèvre blanche inférieure marquée par une dépression médiane représente une seule sous-unité esthétique.

Les lèvres rouges supérieure et inférieure, chacune étant une sous-unité esthétique, sont constituées de deux portions : une portion interne, muqueuse, humide (possédant des glandes salivaires accessoires) et une portion externe, semi-muqueuse ou lèvre sèche (ne possédant pas de glande salivaire accessoire) appelée vermillon. La portion interne de la lèvre rouge, au contact des dents, se termine au fond du vestibule buccal antérieur, où il existe un repli ou frein médian.

Ces deux portions sont séparées par la ligne de contact entre les deux lèvres quand la bouche est fermée.

Les lèvres³⁻⁴⁻⁵ (figure 2) sont constituées de quatre plans qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur : la peau, la couche musculaire, la couche sous-muqueuse et glandulaire, la muqueuse.

- La peau de la lèvre blanche :

Elle est épaisse et donne insertion à sa face profonde aux muscles peauciers.

- Les muscles des lèvres :

Le rôle sphinctérien du muscle constricteur principal des lèvres, l'orbiculaire des lèvres, est de contenir le contenant buccal (bol alimentaire, salive), de siffler, d'embrasser et de résister à la distension en cas de soufflage par exemple. L'orbiculaire des lèvres occupe l'épaisseur des deux lèvres, c'est un muscle constricteur ovalaire puissant qui circonscrit l'orifice buccal. Ses fibres concentriques sont divisées en deux parties : l'orbiculaire interne, situé le long du bord libre et l'orbiculaire externe, qui comprend des fibres extrinsèques, s'insérant à la face profonde de la peau, et des fibres intrinsèques qui s'insèrent sur l'os alvéolaire des maxillaires et de la mandibule.

Le compresseur des lèvres ou muscle de Klein est constitué de petits faisceaux musculaires antéropostérieurs tendus entre la partie profonde de la peau et de la muqueuse à travers les fibres de l'orbiculaire. Surtout développé chez le nouveau-né, il permet la succion.

La majorité des muscles dilatateurs convergent vers la commissure labiale, où ils s'entrecroisent et constituent le modiolus qui est adhérent au derme de la commissure labiale.

Les muscles dilatateurs sont disposés en 2 plans, il existe 6 muscles dilatateurs superficiels : les releveurs superficiels et profonds de l'aile du nez et de la lèvre supérieure élèvent la lèvre supérieure et l'aile du nez.

Le petit zygomatique élève et éverse la lèvre supérieure et dessine le sillon naso-génien. Le grand zygomatique dessine l'angle de la bouche vers le haut et latéralement lors du sourire.

Le risorius déplace le coin de la bouche latéralement (sourire, rire).

Le triangulaire des lèvres est l'abaisseur de l'angle de la bouche.

Le peaucier du cou facilite le flux veineux dans le cou en gardant la peau et le fascia assez tendu entre la mandibule et la clavicule.

Il existe quatre muscles dilatateurs profonds : le muscle élévateur de l'angle de la bouche qui déclenche le sourire, le buccinateur qui tire les angles de la bouche latéralement et en arrière et permet de siffler et souffler, le muscle déprimeur de la lèvre inférieure, enfin le muscle mentonnier qui éverse la lèvre inférieure permettant la boisson et l'expression de doute ou de dédain, sa contraction permet la superficialisation du fond du vestibule.

- La muqueuse buccale :

Souple et élastique, elle tapisse la face profonde du muscle buccinateur et contient de nombreuses glandes salivaires accessoires. Elle descend jusqu'au fond du vestibule pour se réfléchir sur la face externe des maxillaires qu'elle tapisse pour former la gencive.

- La vascularisation :

La vascularisation artérielle est surtout réalisée par les artères coronaires labiales (figure 2) issues des artères faciales à proximité de la commissure, mais le réseau vasculaire de la région labiale est riche et de nombreuses perforantes musculo-cutanées vascularisent ce territoire.

Les artères coronaires supérieures et inférieures traversent le plan musculaire et cheminent entre la face profonde du muscle orbiculaire et la muqueuse en regard de la jonction muco-vermillonnaire pour s'anastomoser avec les vaisseaux opposés dans 70% des cas pour la lèvre supérieure et dans 20 % des cas pour la lèvre inférieure.

Chaque coronaire a un trajet flexueux horizontal permettant son élongation, adapté aux propriétés de sphincter des lèvres. Ces artères donnent de nombreuses branches qui permettent de prélever des lambeaux musculo-muqueux.

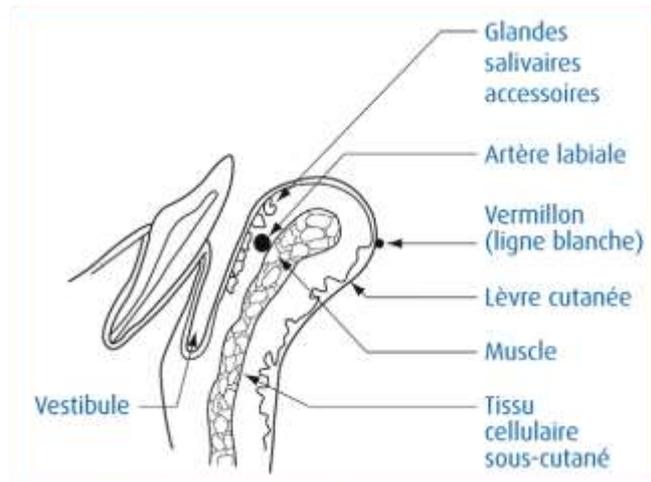


Figure 2⁵ : coupe sagittale de lèvre inférieure et localisation de l'artère coronaire de lèvre.

La vascularisation veineuse de chaque lèvre est indépendante et il n'existe pas de veine coronaire anatomique. La lèvre supérieure se draine de façon ascendante par le tronc labio-septo-columellaire qui rejoint la veine faciale. Ce système de drainage veineux ascendant est assuré par les mouvements des lèvres qui pompent le sang et le drainent vers la veine faciale. La lèvre inférieure se draine de manière descendante vers le système jugulaire antérieur.

Les vaisseaux lymphatiques de la lèvre supérieure se drainent dans les ganglions sus-mandibulaires puis sous digastriques.

Les vaisseaux lymphatiques externes de la lèvre inférieure vont dans les mêmes groupes de ganglions alors que la lèvre médiane se draine dans les ganglions sous-mentaux.

A noter que le drainage lymphatique des lèvres est peu important surtout pour la lèvre inférieure mais qu'il est bilatéral.

- L'innervation :

L'innervation motrice de tous les muscles peauciers de la face est assurée par le nerf facial via les rameaux buccaux supérieurs, buccaux inférieurs, mentonniers et les rameaux sous-orbitaires.

L'innervation sensitive est assurée par le nerf trijumeau : le nerf infra-orbitaire (V2) pour la lèvre supérieure et le nerf mandibulaire (V3) pour la lèvre inférieure.

B. Epidémiologie des tumeurs malignes de lèvres

Le carcinome épidermoïde (spinocellulaire) labial, représentant 95% des cancers de lèvre, est un cancer de l'homme d'âge mûr ; le sex-ratio est de plus de 20 et la grande majorité des patients ont plus de 65 ans au diagnostic⁶. La lèvre représente environ un quart des localisations de l'ensemble des carcinomes cutanés⁷.

En France, dans les localisations des VADS, la tumeur maligne de lèvre est en 7ème position chez l'homme et en 9ème position chez la femme. 90% de ces cancers de lèvres sont des carcinomes épidermoïdes, dont 90 à 95% sont de localisation inférieure, moins de 5% sont de localisation supérieure comme pour la localisation commissurale⁶⁻⁸⁻⁹. 21% des cancers des lèvres chez les patients de sexe féminin se trouvent sur la lèvre supérieure, alors que seulement 3% des cancers des lèvres chez les patients de sexe masculin sont développés sur la lèvre supérieure⁶.

C. Classification TNM et AJCC des tumeurs de lèvres

La classification TNM (tableau 1) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) des tumeurs des lèvres est la même que celle des autres tumeurs de la cavité buccale et oropharyngées. Cette classification est en lien avec les stades de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) qui regroupe en stades de pronostic proches, stades allant de 0 à 4 (tableaux 1 et 2 en annexe)⁴.

D. Le carcinome épidermoïde de lèvres

1. Facteurs de risques

Hormis le risque plus élevé de développer un carcinome épidermoïde cutané et/ou de lèvre avec l'âge⁷, plusieurs facteurs de risques du carcinome épidermoïde de lèvre existent⁷⁻⁸⁻¹⁰, l'exposition solaire chronique surtout chez les patients à peau claire est le facteur de risque principal. Ce sont des patients ayant une exposition chronique professionnelle (marine, agriculture par exemple) ou patients vivants dans des latitudes très ensoleillées. Le rôle carcinologique des UVB est démontré et apparaît prépondérant devant les UVA et UVC. Le risque augmente avec la durée de l'exposition, avec un effet seuil¹¹. D'autres facteurs de

risques sont décrits, le tabac (fumé pour le vermillon et prisé pour le versant muqueux de la lèvre inférieure)⁶, l'alcool et les traitements immunosuppresseurs des greffés d'organes (reins, cœur, foie) dans des délais variant de 2 à 4 ans¹².

En effet, l'incidence de la dysplasie de lèvre ou d'un carcinome épidermoïde de la lèvre est nettement augmentée après transplantation rénale, la dysplasie de lèvre toucherait 13% des transplantés, et le carcinome épidermoïde jusqu'à 2,5% des transplantés.

Le risque de cancer de la lèvre chez les transplantés¹³⁻¹⁴ serait associé à la durée de l'immunosuppression, la réception des agents immunosuppresseurs spécifiques, le tabagisme et l'exposition aux UV. Enfin, les carcinomes de lèvre chez les transplantés seraient de moins bon pronostic¹⁵.

La rare Xeroderma Pigmentosum qui est dû à un défaut de réparation des lésions cutanées provoquées par le soleil et qui associe une hypersensibilité de la peau à la lumière, avec érythème, pigmentation, télangiectasie, sécheresse, atrophie et fissuration, fait parfois le lit de tumeurs malignes notamment de carcinomes épidermoïdes de lèvre¹⁶. Certains toxiques (arsenic, pesticides, hydrocarbures) peuvent provoquer l'apparition de carcinomes épidermoïdes cutanés¹⁰⁻¹⁷.

Le rôle cocarcinogène de l'Human Papilloma Virus (HPV) fréquemment trouvé dans les lésions de ces patients, notamment dans les carcinomes verruqueux d'Ackermann des commissures labiales, demeure controversé¹⁸⁻¹⁹. Il en est de même en ce qui concerne le rôle des perlèches chroniques candidosiques des commissures labiales.

2. Les lésions chroniques, lit du cancer labial⁴⁻²⁰

La leucoplasie est la plus fréquente et est souvent d'origine tabagique (leucoplasie en pastille de la lèvre inférieure (figure 3). L'aspect est soit homogène, soit nodulaire inhomogène où des dysplasies épithéliales sont souvent rencontrées.

Toute modification, fissuration, érosion ou bourgeonnement apparaissant sur une leucoplasie labiale doit faire craindre une transformation maligne.

Le carcinome épidermoïde labial peut aussi se développer à partir d'une kératose (figures 4 et 6) ou d'une chéilite actinique (hyperkératinisation réactionnelle apparaissant sur des lésions érythémateuses et squameuses irrégulières) (figure 5), d'un lichen chronique, d'une

maladie de Bowen²¹, d'une ulcération chronique ou d'une cicatrice. Ces lésions doivent être surveillées régulièrement et il est souvent difficile d'apprécier cliniquement la transformation maligne ; au moindre doute la réalisation d'une biopsie pour contrôle histologique est indispensable.



Figure 3⁵ : leucoplasie tabagique.



Figure 4 (Pr Stalder Nantes) : kératose de lèvre.



Figure 5 (Pr Stalder Nantes) : chéilite actinique.



Figure 6 (Pr Stalder Nantes) : kératose fissuraire.

En présence de dysplasies, l'exérèse est la règle, souvent en recourant à une vermillonectomie où l'ensemble de la lèvre rouge sèche est analysé en anatomopathologie. A noter que la chéilite actinique peut être associée à d'autres kératoses actiniques des téguments exposés, particulièrement la face qui doit être régulièrement et soigneusement examinée.

3. Le carcinome épidermoïde aspect clinique, histologique et pronostic

Le carcinome épidermoïde des lèvres (figures 7 et 8), dont le siège principal est le vermillon inférieur (95% des cas) ⁶⁻⁸⁻⁹ se présente sous forme d'une érosion croûteuse irrégulière ou comme une ulcération d'évolution lente. L'aspect de tumeur bourgeonnante ou végétante est plus rare ou tardif. L'extension endo-buccale peut atteindre le sillon gingivo-labial, la gencive et l'os mandibulaire ou en dehors, la commissure labiale et la joue. Des localisations labiales multiples sont possibles et des carcinomes épidermoïdes peuvent être synchrones dans d'autres localisations, les voies aéro-digestives ou les téguments exposés au(x) facteur(s) de risque(s), qu'il faudra systématiquement rechercher.



Figures 7 (Pr Beauvilain Nantes) et 8 (Dr Rio Nantes) : carcinomes épidermoïdes T1 et T2.

L'étude anatomopathologique du carcinome épidermoïde retrouve une prolifération épithéliale maligne développée aux dépens des kératinocytes. Selon le degré d'infiltration et de franchissement de la membrane basale, on parle de carcinome in situ (ou intra-épithélial ou dysplasie sévère) (respect de la membrane basale), de carcinome micro-invasif (brèches dans la membrane basale avec effraction de cellules carcinomateuses dans le chorion) ou de carcinome invasif (travées carcinomateuses en plein chorion ou déjà dans les tissus adjacents).

Plusieurs types histologiques peuvent être distingués selon le degré de maturation kératinocytaire (carcinomes différenciés, peu différenciés, indifférenciés).

Environ 5% des tumeurs malignes de lèvre ne sont pas des carcinomes épidermoïdes⁶⁻⁸⁻⁹. Le carcinome baso cellulaire se développe sur les versants cutanés des lèvres quasi exclusivement. Les carcinomes se développant aux dépens des glandes salivaires accessoires de la muqueuse labiale, rares au niveau des lèvres, sont représentés par le carcinome glandulaire, le carcinome mucoépidermoïde et le carcinome adénoïde kystique au risque de métastases pulmonaires parfois très tardives. Il existe aussi des carcinomes développés aux dépens des annexes de la peau, les adénocarcinomes annexiels. La tumeur de Merkel, rouge et violacée augmentant rapidement de volume est de mauvais pronostic du fait de son risque de récurrence locale et de métastases régionales et à distance. Pas toujours développé sur mélanose de Dubreuilh, le mélanome du versant cutané de lèvre est de meilleur pronostic que le mélanome du versant muqueux qui est plus rare et qui présente un risque très élevé de métastases ganglionnaires ou viscérales.

Les métastases ganglionnaires initiales sont rares et leur taux varie de 5 à 10 % lors de la première consultation ; elles sont sous-mentales (IA), sous-mandibulaires (IB) et, dans les cas avancés, pré-auriculaires et jugulo-carotidiennes (II, III, IV). Ce risque apparaît accru pour des lésions tumorales de plus de 20 mm et/ou de plus de 5 à 6 mm d'épaisseur, la présence d'engainement péri-nerveux, lorsque le carcinome est peu différencié. Enfin, l'immunosuppression et la récurrence locale sont des facteurs de risques d'extension ganglionnaire également^{7_22_23_24_25_26}.

La localisation de la tumeur est également importante puisque les tumeurs atteignant la lèvre supérieure (probablement parce que le drainage lymphatique labial supérieur est plus riche)⁸ ou la commissure²⁷ semblent plus à risque d'extension ganglionnaire.

Le pronostic des carcinomes épidermoïdes infiltrants est fonction de multiples facteurs : la taille initiale de la tumeur (T de la classification TNM), la présence ou non de métastases ganglionnaires homo ou controlatérales, le type histologique (les formes moins différenciées étant en principe plus sévères), l'existence d'un certain degré de neurotropisme et enfin la topographie. Les cancers de la lèvre, comparés à ceux des autres cancers des VADS, ont en général un bon pronostic.

4. Bilan d'un carcinome labial⁴⁻⁸⁻²⁸

Chez les patients présentant un carcinome labial, un examen de l'ensemble des téguments, surtout des téguments photo-exposés, doit être réalisé initialement et annuellement ; d'autant plus pour les patients au phototype clair et ayant été exposés au soleil.

L'examen général du patient appréciera l'âge, les tares viscérales, l'état psychique et les contre-indications à une intervention chirurgicale. Un bilan nutritionnel et dentaire préalable est également nécessaire.

La découverte d'un carcinome épidermoïde labial impose, chez les fumeurs, une radiographie pulmonaire et la recherche d'une deuxième localisation au niveau des VADS par un examen complet de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx. Une panendoscopie n'est pas systématique à moins que le patient n'ait une intoxication alcoolo-tabagique avérée.

Pour les tumeurs de grande taille (>2 cm), ou en présence d'adénopathie, une tomodensitométrie injectée cervico-thoracique sera réalisée pour le bilan d'extension, dans les autres cas une échographie cervicale seule sera proposée.

L'IRM a des indications rares, elle est réalisée en cas de tumeurs très étendues, à la langue, au nerf mandibulaire V3 ou encore à l'os.

La TEP sera prescrite pour le bilan des tumeurs classées T4 et/ou supérieure à N2b et/ou M+.

En cas de critère pronostic péjoratif (patient immunodéprimé, récurrence, taille supérieure à 10 mm, épaisseur supérieure à 3 mm, engainement péri nerveux, carcinome peu différencié, carcinome desmoplastique, mucoépidermoïde ou acantholytique), une discussion en réunion de concertation pluri disciplinaire (RCP) est recommandée pour statuer sur le type de traitement, la méthode de contrôle histologique des berges, le type de reconstruction, la nécessité ou non d'un traitement complémentaire et les modalités du suivi.

E. Traitement du cancer labial

1. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical d'une tumeur maligne de lèvre rouge est un défi thérapeutique imposant trois exigences principales sus-citées : traiter le cancer, conserver la fonction vestibulaire et parvenir à une bonne qualité esthétique¹. Plusieurs notions essentielles doivent être connues et respectées tant que possible.

Le carcinome épidermoïde de la lèvre se développe lentement, avec une propagation superficielle plutôt que verticale. Son exérèse doit être réalisée avec une marge de 6 mm, voire 10 mm pour les tumeurs du groupe au mauvais pronostic, en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque d'extension infraclinique^{6,25}.

La chirurgie des cancers de lèvres, complexe, doit respecter certaines règles notamment en fonction de leurs localisations et tailles (figure 9).

Premièrement, la continuité de la jonction cutanéomuqueuse est un élément esthétique fondamental qu'il faut préserver ou restaurer sans aucun décalage.

Deuxièmement, la restauration de la continuité du muscle sphinctérien, le muscle orbiculaire de lèvre, doit être une priorité.

Troisièmement, l'aptitude au déploiement des commissures est nécessaire à l'ouverture buccale, ce qui implique leur respect tant que possible lors de la prise en charge de lésion de lèvre. De plus, la majorité des muscles dilatateurs convergent vers la commissure labiale, où ils s'entrecroisent et constituent le modiolus qui est adhérent au derme de la commissure labiale. C'est un point d'amarrage qui permet la mise en tension des lèvres.

Pour les lésions du vermillon pré-cancéreuses étendues ou multifocales et les carcinomes épidermoïdes ayant une épaisseur maximale de 3 mm, le traitement de choix est la vermillonectomie avec vermillonoplastie par lambeau rétrolabial^{29,30,31} (figure 10). En effet, souple, donneuse et descendant jusqu'au fond du vestibule, la muqueuse de lèvre rouge humide permet grâce à ces propriétés une mobilisation aisée de ce lambeau.

Les pertes de substances transfixiantes des lèvres répondent aux règles des tiers : en dessous d'un tiers, une fermeture directe est possible (figure 11).

Il est possible d'associer une vermillonectomie avec une résection de pleine épaisseur de la lèvre en combinant à la vermillonoplastie une réparation selon la règle des tiers.

Pour la lèvre inférieure, l'exérèse cunéiforme peut être associée à des incisions mentolabiales de pleines épaisseurs bilatérales (exérèse cunéiforme modifiée Webster)³¹ pour réparer les défauts de pleine épaisseur impliquant jusqu'à 40% du volume de la lèvre inférieure, en fonction de l'anatomie individuelle.

Les sous-unités esthétiques doivent être respectées dans la mesure du possible. Les lèvres rouges supérieures et inférieures ainsi que la lèvre blanche inférieure constituent une sous-unité chacune, alors que la lèvre blanche supérieure comporte trois sous-unités. Ainsi, il faut privilégier la reconstruction complète de la région philtrale indépendamment de la règle des tiers, par exemple en utilisant un lambeau hétéro labial d'Abbé³² (figures 12a, 12b, 12c, 12d et 12e). De même il faut respecter la continuité de la jonction cutanéomuqueuse qui est un élément esthétique fondamental.

Les pertes de substance de pleine épaisseur comprises entre un tiers et deux tiers doivent être réparées par un lambeau. Si il n'y a pas d'atteinte commissurale, un lambeau hétéro labial d'Abbé peut être proposé ou un lambeau de Karapandzic³³. Un autre procédé de réparation des pertes de substances d'un à deux tiers est la technique d'escalier de Bengt-Johanson³⁴, à condition que le défaut ne soit pas trop latéralisé. Un lambeau de rotation de Gillies³⁵, disséqué à partir de l'épaisseur totale de la région jugale est également une solution. Il en résulte une commissure arrondie inesthétique qui peut être corrigée par commissuroplastie secondaire.

Lorsque la perte de substance de pleine épaisseur est comprise entre un tiers et deux tiers et atteint la commissure, le lambeau d'Estlander³⁶ est utilisé. Donnant également un aspect arrondi de la commissure ainsi qu'une microstomie inévitable, ce lambeau nécessite un second temps de commissuroplastie.

Les pertes de substances subtotaux des lèvres nécessitent soit un procédé de Camille Bernard³⁷ qui utilise des lambeaux bilatéraux de pleine épaisseur de joue, avec modification Webster de préférence³⁸ soit un lambeau de Karapandzic³³ dans sa version circulaire.

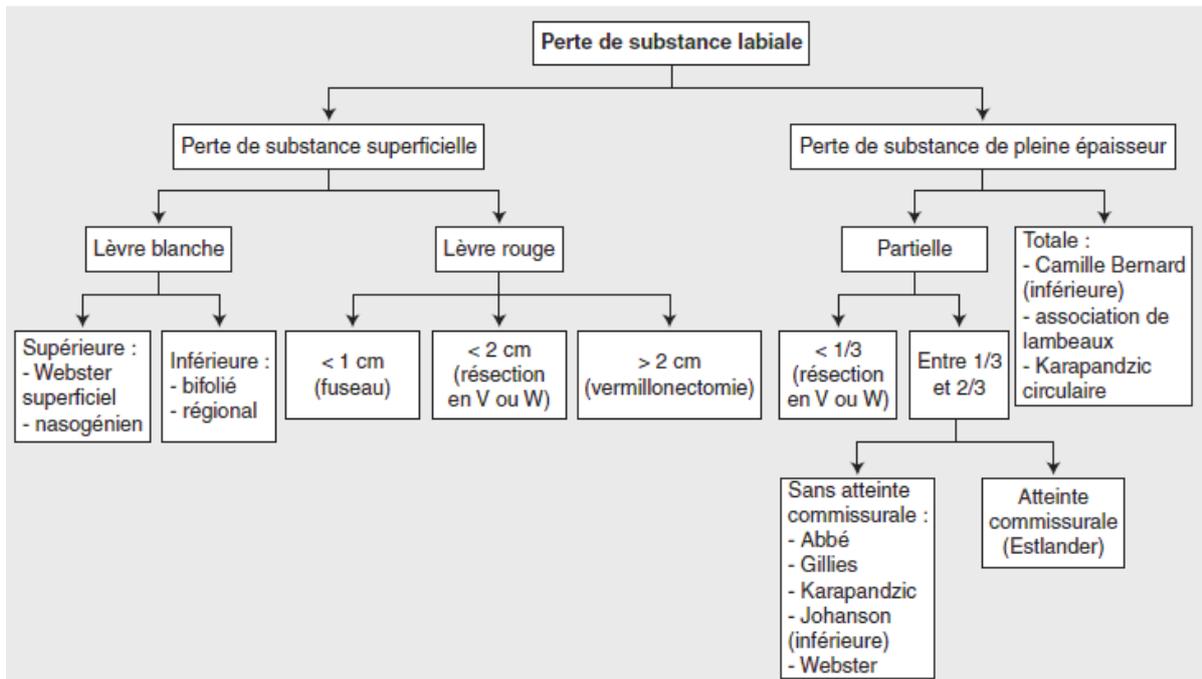


Figure 9 : organigramme simplifié pour l'orientation thérapeutique face à une perte de substance labiale³⁹.



Figure 10 : vermillonoplastie (Pr Malard Nantes). Figure 11 : exérèse cunéiforme (Pr Malard Nantes).



Figures 12a, 12b, 12c : aspect per opératoire d'un lambeau hétéro labial d'Abbé (Pr Malard Nantes).



Figures 12d et 12e : aspect du lambeau d'Abbé à 2 ans post opératoire .

Le drainage lymphatique des lèvres est peu important surtout pour la lèvre inférieure mais il est bilatéral. Un curage ganglionnaire cervical prophylactique n'est pas recommandé pour des lésions classées T1, T2, N0, mais une surveillance clinique rapprochée s'impose à l'issue du traitement. Par contre, un curage ganglionnaire cervical bilatéral est réalisé si la tumeur est classée T3, T4 ou s'il existe une ou des adénopathie(s).

Le compte rendu d'anatomie pathologique doit mentionner tous les éléments permettant de déterminer le pronostic de la tumeur, en particulier :

- la méthode d'échantillonnage macroscopique des prélèvements ;
- le statut des marges latérales et profondes sur les plans de coupes examinés et eux seuls ;

- la taille de la tumeur (grand et petit axes) ;
- le type histologique ;
- le degré de différenciation ;
- l'épaisseur tumorale sur coupe histologique ;
- la profondeur d'invasion selon les niveaux de Clark ;
- l'existence d'images d'invasion périnerveuse et d'embolies lymphatiques microscopiques ;
- lorsque qu'un curage est réalisé, la localisation, la taille et le nombre de ganglion(s) envahi(s) ainsi que la présence de rupture(s) capsulaire(s) ou non sont indiqués.

Lorsque la chirurgie n'est pas réalisable (contre-indication chirurgicale, difficultés chirurgicales ou refus du patient), l'information du patient sur les avantages et les inconvénients des options thérapeutiques fera suite à la discussion de l'observation en RCP. Les options thérapeutiques⁴⁰ sont les suivantes (accord professionnel) : curiethérapie interstitielle, radiothérapie externe, chimiothérapie, radio-chimiothérapie.

2. Curiethérapie

La curiethérapie pour le traitement d'une tumeur maligne de lèvre rouge a les mêmes objectifs que ceux énoncés précédemment : traiter le cancer, conserver la fonction vestibulaire et parvenir à une bonne qualité esthétique.

Bien que le standard de prise en charge des cancers des lèvres reste l'exérèse chirurgicale²³, la curiethérapie (figure 13) peut être une alternative intéressante à la chirurgie dans les cas où celle-ci est contre-indiquée ou difficile, si elle est susceptible de provoquer des altérations cosmétiques ou fonctionnelles, ou en cas de récurrence postopératoire. Elle peut également être utilisée lorsque les marges de sécurité sont insuffisantes et que la reprise chirurgicale n'est pas souhaitable (curiethérapie de barrage). Les contre-indications à son utilisation sont une taille de tumeur supérieure à 4 cm ou une infiltration cartilagineuse ou osseuse sous-jacente²³ (moins bon taux de contrôle locorégional et risque de radionécrose).

Le principal effet secondaire immédiat de la curiethérapie est une mucite systématique souvent sévère et pouvant durer deux mois⁴¹. À distance, les complications observées sont le plus souvent de bas grade. Les altérations de la pigmentation sont fréquentes, ainsi que l'atrophie cutanée. Par ailleurs, l'apparition de télangiectasies sur le site traité est quasiment

systematique. Hypoesthésies ou dysesthésies (prurit ou fourmillement) peuvent être ressenties au niveau de la zone traitée.

Le taux de contrôle local pour les lésions de stades T1, T2, N0 est supérieur à 90 % avec un taux de survie sans récurrence à cinq ans aux alentours de 80 % après curiethérapie⁴²⁻⁴³.

Ces résultats sont meilleurs pour les primo traitements comparativement aux traitements pour récurrences⁴⁴.

En ce qui concerne les taux de survie sans récurrence après chirurgie et curiethérapie, ils apparaissent identiques⁴⁵.

Il existe deux techniques de curiethérapie ; la curiethérapie de bas débit de dose et de haut débit de dose.

La curiethérapie de bas débit de dose des lèvres est délivrée grâce à l'implantation sous anesthésie locale et par l'intermédiaire d'aiguilles rigides, de tubes en plastique chargés de fils d'iridium 192. Les règles d'implantation et le calcul de dose respectent le système de Paris avec des marges de sécurité de 5 mm de chaque côté de la tumeur, la dose médiane est de 58 Gy avec un débit de dose moyenne de 1,0 Gy / heure (durée moyenne de 60 heures)⁴².

La curiethérapie de haut débit de dose est l'irradiation de 36 à 45 grays (9 doses de 4 à 5 Gy chacune délivrée en quelques minutes deux fois par jour pendant 5 jours). Par rapport à la curiethérapie de bas débit de dose, elle ne nécessite pas d'hospitalisation en secteur protégé, évite toute irradiation du personnel et permet une meilleure homogénéité de la dose. A contrario, le fractionnement des doses impose ici de multiples déplacements au patient⁴¹. Cette technique simple qui a de très bons résultats à long terme et très peu de toxicité⁴³⁻⁴⁶ peut être recommandée comme norme dans le carcinome des lèvres puisqu'elle permet la même réponse carcinologique, moins de complications et de meilleurs résultats esthétiques que lors du traitement par curiethérapie de bas débit de dose²³⁻⁴³⁻⁴⁷.

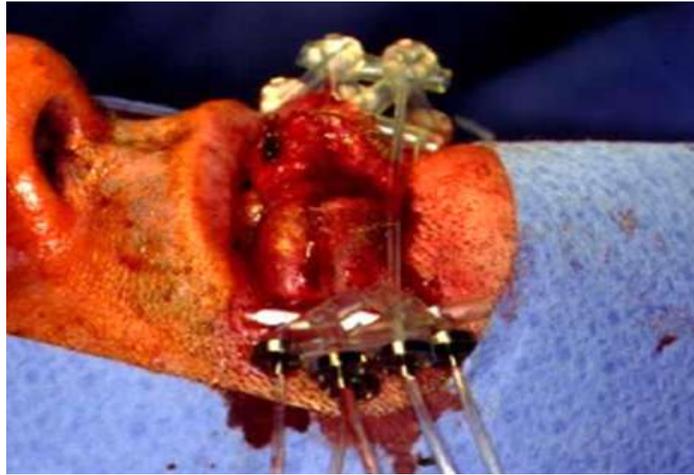


Figure 13 (Dr Rio Nantes) : curiethérapie de lèvre inférieure.

3. Radiothérapie externe

La radiothérapie¹⁷ sera proposée chez les patients ayant une tumeur inopérable, elle sera associée à une chimiothérapie hors contre-indication.

Une irradiation adjuvante est une option à discuter en RCP en fonction de la taille tumorale et des résultats anatomopathologiques. Sur les aires ganglionnaires, si l'envahissement métastatique est modéré, micrométastase ou macrométastase au premier relais unique ou double, sans rupture capsulaire sur un curage complet il n'y a pas de traitement complémentaire. Par contre, si plus de deux adénopathies sont envahies, sans rupture capsulaire, ou sont localisées hors premier relais, une radiothérapie adjuvante de 50 Gy est réalisée. Enfin, si l'envahissement métastatique est important ou s'il existe une rupture capsulaire, une radiothérapie adjuvante de 66 Gy est indiquée. Lorsqu'il existe une métastase à distance, la prise en charge est à discuter en RCP. Elle peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, une mono, une polychimiothérapie ou encore le cetuximab⁴⁸.

F. Taux de récurrences, de survie relative et taux de survie globale des cancers de lèvres rouges

Le taux de récurrences locales serait de 7 à 11%, de récurrences régionales (cervicales) de 3% et les métastases à distance seulement de 1%⁶⁻⁹. Les facteurs pronostiques péjoratifs de récurrences²⁴ sont l'immunodépression, la récurrence, la taille tumorale supérieure à 10 mm, l'épaisseur tumorale supérieure à 3 mm, la présence

d'engainement péri-nerveux, le faible degré de différenciation tumorale ou encore certaines histologies plus rares, carcinome desmoplastique, mucoépidermoïde ou acantholytique.

Le taux de survie relative ,aujourd'hui appelé survie nette, à 5 ans pour le cancer de la lèvre est de 90 à 93% en Europe⁶⁻⁹⁻⁴⁹.

Le taux de survie globale à 5 ans pour le cancer de la lèvre est d'environ 75% et les taux relatifs et globaux de survie à 10 ans seraient d'environ de 90% (IC 95% 84-96%) et de 51% (IC 95% 47-54%), respectivement.

D'autre part, il ne semble pas que les atteintes de la lèvre supérieure aient des taux de survie significativement moins bons que les atteintes des lèvres inférieures⁵⁰.

Enfin, le plus important facteur prédictif de la survie est la présence ou l'absence de métastase ganglionnaire, la taille tumorale et les marges d'exérèse chirurgicale⁵¹.

G. Conséquences fonctionnelles et esthétiques et qualité de vie

Selon l'OMS, "La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement"⁵².

La qualité de vie est un concept aux multiples facettes de l'évaluation subjective de l'individu de l'impact de la maladie ou d'un traitement sur son fonctionnement psychologique sociale et somatique. D'une part, une atteinte de la lèvre a potentiellement un impact fonctionnel qui peut être majeur par atteinte de la compétence orale, capitale pour l'alimentation et la phonation. D'autre part, les lèvres qui ont une place esthétique centrale, ont un rôle psychosocial primordial, puisqu'elles permettent la communication vocalisée et émotionnelle.

Matériel et Méthode

A. Population de l'étude

Cette étude est une étude rétrospective monocentrique, à propos de l'ensemble des patients traités de tumeurs malignes de lèvres rouges de 2005 à 2015 à Nantes.

La recherche des patients au CHU de Nantes a été réalisée grâce au logiciel de codage diagnostique (CIM 11).

L'ensemble des dossiers dans lesquels les diagnostics suivants ont été codés ont été étudiés : C00.0 TM de la lèvre supérieure ; C00.1 TM de lèvre inférieure ; C00.2 TM de lèvre SAI, bord libre ; C00.3 TM de la lèvre sup, face interne ; C00.4 TM de la lèvre inférieure, face interne ; C00.5 TM de la lèvre SAI, face interne ; C00.6 TM de la commissure des lèvres ; C00.8 TM à localisation contigüe des lèvres, C00.9 TM de la lèvre ; SAI, C43.0 mélanome malin de la lèvre.

La recherche de dossiers a été également réalisée grâce au registre du service d'anatomopathologie du CHU de Nantes.

La recherche des dossiers au centre René Gauducheau, Institut de Cancérologie de l'Ouest, a été réalisée grâce au registre du service de radiothérapie. Ces dossiers étaient très souvent retrouvés dans plusieurs de ces registres.

Pour chaque patient, les données suivantes étaient recueillies par consultation des dossiers : sexe, âge au moment du diagnostic, facteurs de risques (âge supérieur à 70 ans, exposition professionnelle au soleil, tabagisme, éthylisme chronique, immunodépression, xeroderma pigmentosum, syndrome de Plummer-Vinson, antécédent d'irradiation de lèvre, candidose buccale chronique, infection par l'Human Papilloma Virus (HPV), antécédent de traumatisme labial, exposition chimique chronique de la lèvre), autres antécédents de cancer.

B. Caractéristiques cliniques et histologiques des tumeurs

Les caractéristiques cliniques du cancer labial ont été relevées : la taille et la localisation de la tumeur, la présence de métastase régionale ou à distance, le stade TNM et AJCC.

Les comptes-rendus anatomo-pathologiques ont été étudiés avec la recherche des caractéristiques suivantes : taille de la tumeur, type histologique et degré de différenciation, présence d'embolies vasculaires, présence d'engainements péri nerveux. Pour les mélanomes, ce sont les niveaux de Clark ou Breslow qui ont été étudiés. L'analyse anatomo-pathologique des curages ganglionnaires a également été étudiée.

C. Traitement initial

Les traitements initiaux des tumeurs ont été analysés, lorsque le traitement était chirurgical, le type de chirurgie et la reconstruction étaient notés, lorsqu'il s'agissait d'une radiothérapie initiale, le type de distribution était étudié, curiethérapie interstitielle exclusive à bas (LDR) ou haut débit de dose (HDR), radiothérapie externe, ainsi que la dose délivrée. La réalisation d'un traitement des aires ganglionnaires par curage ou d'un traitement complémentaire par radiothérapie et / ou chimiothérapie a été recherchée également.

D. Suivi

Un même médecin (qui n'avait pas pris en charge le patient initialement) a revu l'ensemble des patients parfois au cours d'une consultation déjà organisée dans le cadre du suivi de la prise en charge de la tumeur de la lèvre ou pour une autre consultation médicale. Concernant les patients ne pouvant ou ne souhaitant pas être revus ainsi que les perdus de vue, les données étaient recueillies soit dans les dossiers patients soit par appel téléphonique auprès du dermatologue référent ou du médecin traitant (date de dernière consultation, récurrence carcinologique, décès).

E. Évaluation carcinologique

La recherche de récurrence a été réalisée grâce à l'étude des dossiers et également grâce à la consultation en 2016 des patients ayant pu être revus. Lorsqu'il y avait une récurrence, son type (locale, régionale, à distance), son délai de survenue et son traitement étaient relevés.

Lorsque le patient était décédé, la date ainsi que la cause du décès (cancer labial ou non) étaient recherchées.

La survie globale et la survie sans récurrence ont été étudiées sur l'ensemble de la population. L'étude des survies et des récurrences selon l'âge, le traitement, le stade tumoral ou la présence de facteurs de risques a nécessité de travailler sur une population homogène restreinte pour augmenter la comparabilité des groupes, en excluant les patients ayant eu plusieurs tumeurs labiales, ayant une tumeur évoluée (T3 ou T4), ayant une atteinte métastatique initiale, les patients dont l'histologie n'était pas un carcinome ou dont le traitement initial était autre qu'une chirurgie seule ou curiethérapie seule.

F. Évaluation fonctionnelle et esthétique

L'étude fonctionnelle et esthétique après traitements de tumeurs malignes de lèvres rouges a nécessité, grâce à une revue de la littérature, de choisir les instruments validés spécifiques d'évaluation de la qualité de vie les plus adaptés. Au moins 57 échelles d'évaluation de qualité de vie spécifique de la tête et du cou existent⁵³. L'étude de ces échelles a permis de sélectionner celles qui semblaient être les plus appropriées à notre travail en considérant les avantages et inconvénients des différentes échelles. Les objectifs de l'étude et l'étude de la population concernée, son âge moyen, le format du questionnaire, le système de réponse, et la variabilité individuelle ont été pris en compte pour le choix des échelles d'évaluation.

Parmi les échelles de qualité de vie, l'échelle NQOL⁵⁸, l'échelle PSS-HN⁵⁹, ou encore les échelles FACT-HN⁵⁹ et FSCI⁶⁰⁻⁶¹ ont été étudiées. Mais l'échelle retenue pour l'évaluation de la qualité de vie de notre étude a été l'échelle EORTC QLQ-H&N35⁵⁴ (tableau 3) ; cette échelle spécifique au cancer ORL, validée et largement utilisée⁵³ reprend, grâce à 35 questions-réponses simples, 7 dimensions de qualité de vie : douleur, déglutition, goût/odorat, parole, alimentation en public, vie sociale et sexualité.

| Echelle générale et fonctionnelle: EORTC QLQ H&N35: | SCORE TOTAL : / 140 | | | |
|--|----------------------------|----------|---------|------------|
| Durant la semaine passée: | 1= non | 2=un peu | 3=assez | 4=beaucoup |
| 1- Avez-vous eu mal dans la bouche? | | | | |
| 2- Avez-vous eu mal à la mâchoire? | | | | |
| 3- Avez-vous eu des douleurs dans votre bouche? | | | | |
| 4- Avez-vous eu mal à la gorge? | | | | |
| 5- Avez-vous eu des problèmes en avalant des liquides? | | | | |
| 6- Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments écrasés? | | | | |
| 7- Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments solides? | | | | |
| 8- Avez-vous toussé en avalant? | | | | |
| 9- Avez-vous eu des problèmes de dents? | | | | |
| 10- Avez-vous eu des problèmes à ouvrir largement la bouche? | | | | |
| 11- Avez-vous eu la bouche sèche? | | | | |
| 12- Avez-vous eu la salive collante? | | | | |
| 13- Avez-vous eu des troubles d'odorat? | | | | |
| 14- Avez-vous eu des troubles du goût? | | | | |
| 15- Avez-vous toussé? | | | | |
| 16- Avez-vous eu la voix enrouée? | | | | |
| 17- Vous êtes-vous senti malade? | | | | |
| 18- Votre apparence vous a-t-elle préoccupée? | | | | |
| 19- Avez-vous eu des difficultés à manger? | | | | |
| 20- Avez-vous eu des difficultés à manger en face de votre famille? | | | | |
| 21- Avez-vous eu des difficultés à manger devant d'autres personnes? | | | | |
| 22- Avez-vous eu des difficultés à prendre plaisir aux repas? | | | | |
| 23- Avez-vous eu des difficultés à parler à d'autres personnes ? | | | | |
| 24- Avez-vous eu des difficultés à parler au téléphone? | | | | |
| 25- Avez-vous eu des difficultés à avoir des contacts avec votre famille? | | | | |
| 26- Avez-vous eu des difficultés à avoir des contacts avec vos amis? | | | | |
| 27- Avez-vous eu des difficultés à sortir en public? | | | | |
| 28- Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact physique avec vos amis ou votre famille? | | | | |
| 29- Avez-vous ressenti moins d'intérêt aux relations sexuelles? | | | | |
| 30- Avez-vous ressenti moins de plaisir sexuel? | | | | |
| 31- Avez-vous consommé des antalgiques? | | | | |
| 32- Avez-vous consommé des compléments alimentaires? | | | | |
| 33- Avez-vous utilisé une sonde d'alimentation? | | | | |
| 34- Avez-vous perdu du poids? | | | | |
| 35- Avez-vous pris du poids? | | | | |

Tableau 3 : questionnaire EORTC QLQ H&N35.

Une échelle visuelle analogique (EVA) a permis d'évaluer plus spécifiquement la continence labiale et la phonation.

Pour l'évaluation des résultats cosmétiques, l'échelle validée POSAS⁵⁵ a été retenue (tableau 4). Cette échelle, cotée sur 140 points, est l'association indépendante de l'évaluation de l'aspect cicatriciel par le patient (PSAS = 70 points) et par le médecin (OSAS = 70 points).

| POSAS The Patient and Observer Scar Assessment Scale : SCORE : /70 + /70 = /140 | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 = « non pas du tout » ou « peau normale » | | | | | 10 = « oui beaucoup » ou « pire cicatrice imaginable » | | | | | | |
| <p>- Vascularisation : présence de vaisseaux dans le tissu cicatriciel évalués par la rougeur, testé par la quantité de retour de sang, après le blanchiment avec un morceau de plexiglas. pâle rose rouge pourpre</p> <p>- Pigmentation : coloration brunâtre de la cicatrice par la mélanine; plexiglas à appliquer sur la peau avec une pression modérée pour éliminer l'effet de la vascularisation. hypo hyper</p> <p>Epaisseur: Hauteur moyenne entre l'épiderme (ou muqueuse) sain(e) et la surface de l'épiderme ou muqueuse cicatriciel(le)</p> <p>- Relief : Irrégularités de surface de la cicatrice (de préférence par rapport à la peau normale adjacente).</p> <p>- Souplesse: souplesse de la cicatrice testée par palpation de la cicatrice entre le pouce et l'index.</p> | | | | | | | | | | | |
| Avis du Patient | Paramètre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | La cicatrice a-t-elle été sensible au cours des dernières semaines? | | | | | | | | | | |
| | La cicatrice vous a-t-elle démangée au cours des dernières semaines? | | | | | | | | | | |
| | La couleur de la cicatrice est elle différente de la couleur de votre peau? | | | | | | | | | | |
| | La souplesse de la cicatrice est elle différente de votre peau normale? | | | | | | | | | | |
| | L'épaisseur de la cicatrice est elle différente de votre peau normale? | | | | | | | | | | |
| | La cicatrice est plus irrégulière que votre peau normale? | | | | | | | | | | |
| | Quelle est votre avis général de la cicatrice par rapport à la peau normale? | | | | | | | | | | |
| Avis de l'Observateur* | Paramètre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | Vascularisation | | | | | | | | | | |
| | Pigmentation | | | | | | | | | | |
| | Epaisseur | | | | | | | | | | |
| | Relief | | | | | | | | | | |
| | Souplesse | | | | | | | | | | |
| | Surface de la cicatrice par rapport à la surface de la lésion initiale | | | | | | | | | | |
| | Opinion générale | | | | | | | | | | |

Tableau 4 : tableau d'évaluation POSAS.

Lors de la consultation, le médecin (qui n'avait pas pris en charge le patient initialement) évaluait les résultats carcinologiques, assistait systématiquement le patient lors du remplissage des questionnaires et lors de l'évaluation de la continence labiale et de la phonation et était le seul à compléter le score OSAS.

Lors de cette consultation, les patients étaient photographiés systématiquement, lèvres fermées, à l'ouverture buccale maximale et au sourire.

G. Analyse statistique

L'ensemble des variables a été décrit globalement et selon le type de traitement reçu. Cette description comprend les effectifs et pourcentages des modalités pour les variables qualitatives et les minimums, maximums, moyennes, écart-types et médianes pour les variables quantitatives.

La survie globale et la survie sans récurrence ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par le test du Log-Rank.

Les comparaisons selon le type de traitement ont été réalisées par des tests non paramétriques : test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par un test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables quantitatives. La différence était considérée comme significative quand $p < 0,05$.

Une analyse univariée et multivariée de survie avec un modèle de Cox à risques proportionnels a été réalisée pour étudier le risque d'évènements (récurrences ou décès) en fonction des différents facteurs de risques, de l'âge, du stade T et du traitement. Les rôles de l'âge, du stade T et du traitement dans la survie ont été analysés indépendamment selon un modèle multivarié.

2 Résultats

A. Caractéristiques de la population

117 patients ont été inclus, 24 femmes, 93 hommes, le sex-ratio femme/homme était de 0,26. Il existait un nombre supérieur d'hommes de façon significative ($p=0,000026$).

Les patients avaient de 27 à 94 ans au moment du diagnostic, l'âge médian était de 70 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic était de 69 ($\pm 14,4$) ans (figure 14).

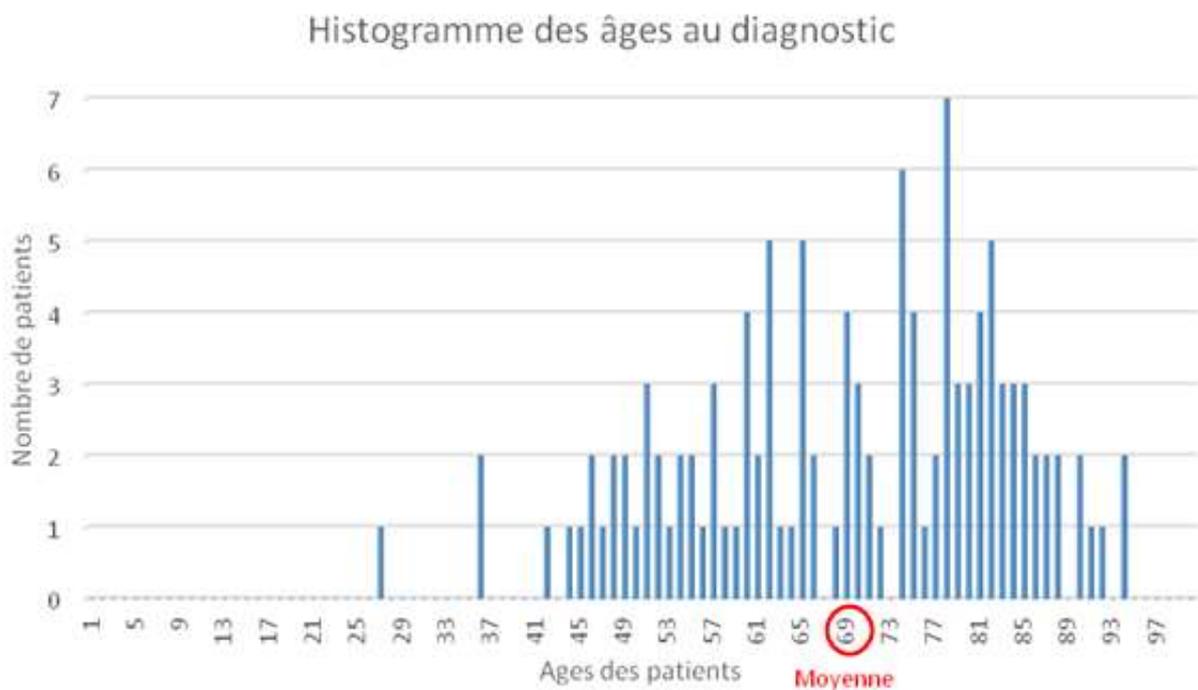


Figure 14 : courbes des âges au diagnostic.

Parmi les 117 patients, 3 ont présenté une double localisation de tumeur de lèvre et 1 patient ayant une candidose chronique a présenté une triple localisation de tumeurs de lèvre.

101 patients (86%) étaient ou avaient été exposés à un facteur de risque ou plus (tableau 5) : 62 des patients étaient âgés de plus de 70 ans au moment du diagnostic (53%), 39 patients avaient été exposés professionnellement au soleil (33%), 26 patients étaient tabagiques ou

avaient été tabagiques au long cours (22%), 8 patients présentaient un alcoolisme chronique (7%).

Parmi les 9 patients immunodéprimés (8%), 5 étaient greffés rénaux, 1 patient était atteint de polyarthrite rhumatoïde et avait reçu un traitement corticoïde au long cours, 1 patient était atteint de lupus érythémateux disséminé et 2 patients étaient infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Un patient était atteint de Xeroderma Pigmentosum, un patient était atteint du syndrome de Plummer-Vinson, 2 patients avaient un antécédent d'irradiation de lèvre (1 angiome de la face irradié dans l'enfance, 1 curiethérapie de lèvre pour carcinome labial), 1 patient avait une candidose buccale chronique (3 localisations de carcinome épidermoïde de lèvre), 1 patient était infecté par l'human papilloma virus (HPV) prouvé virologiquement, 3 patients avaient eu un traumatisme sur la localisation du cancer de lèvre et enfin 2 patients avaient eu une exposition chronique aux hydrocarbures.

| | n | % |
|--|-----|------|
| ≥1 facteur de risque | 101 | 86% |
| Age ≥ 70 ans | 62 | 53 |
| Exposition solaire chronique | 39 | 33,3 |
| Tabagisme | 26 | 22,2 |
| Alcoolisme chronique | 8 | 6,8 |
| Immunodépression | 9 | 7,7 |
| Greffé rénal | 5 | 4,3 |
| Corticoïde au long court | 1 | 0,9 |
| Lupus érythémateux disséminé | 1 | 0,9 |
| Infection par le VIH | 2 | 1,7 |
| Xeroderma pigmentosum | 1 | 0,9 |
| Syndrome de Plummer-Vinson | 1 | 0,9 |
| Antécédent d'irradiation de lèvre | 2 | 1,7 |
| Candidose chronique | 1 | 0,9 |
| Infection par l'HPV | 1 | 0,9 |
| Traumatisme labial | 3 | 2,6 |
| Exposition hydrocarbures labiale chronique | 2 | 1,7 |

Tableau 5 : facteurs de risques de la population.

B. Caractéristiques des tumeurs

La localisation des tumeurs (figure 15) était très majoritairement le vermillon inférieur, en effet elles concernaient 78% des tumeurs soit 96 tumeurs. Il s'agissait dans 38 cas de vermillons inférieurs médians, dans 28 cas de vermillons inférieurs droits, dans 30 cas de vermillons inférieurs gauches. 13 tumeurs étaient localisées au niveau du vermillon supérieur (10%) dont 3 vermillons supérieurs médians, 7 vermillons supérieurs droits, 3 vermillons supérieurs gauches. 11 tumeurs étaient localisées aux niveaux des commissures (9%), 10 à gauche et 1 à droite. 2 tumeurs étaient localisées au niveau de la lèvre inférieure humide.

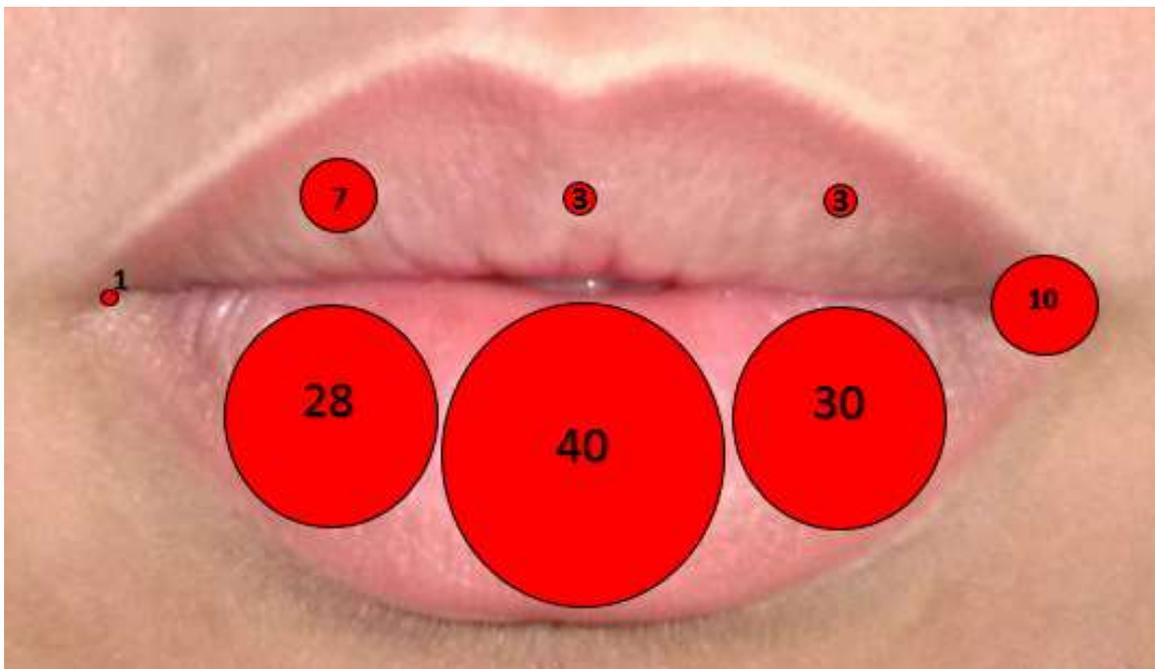


Figure 15 : topographie des tumeurs malignes de lèvres rouges.

L'histologie tumorale (figure 16) était très majoritairement le carcinome épidermoïde bien ou moyennement différencié. Parmi les 96 carcinomes épidermoïdes (79% des tumeurs), 58 étaient bien différenciés, 36 étaient moyennement différenciés et 2 étaient peu différenciés. Pour 19 carcinomes le degré de différenciation était inconnu (parmi ces 19 carcinomes, 16 anatomopathologies avaient été réalisées en ville).

Les autres histologies étaient : 3 carcinomes baso cellulaires, 1 adénocarcinome, 1 hémangio-endothéliome épithélioïde (sarcome de bas grade), 2 mélanomes dont un avec un niveau IV de Clark et un avec un niveau V de Clark.

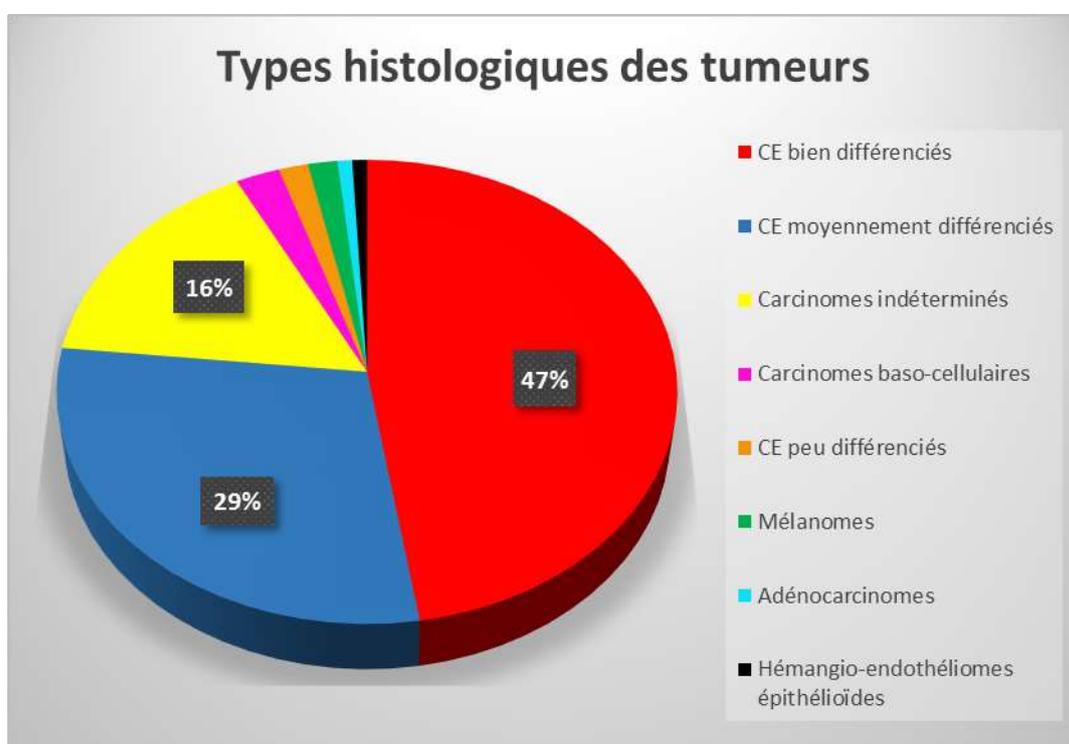


Figure 16 : types histologiques des tumeurs.

A propos de la classification TNM, 82 tumeurs étaient classées T1, 32 étaient classées T2, 3 T3, 3 T4.

En ce qui concerne les métastases ganglionnaires, 4 patients présentaient des adénopathies cervicales synchrones multiples unilatérales (N2b), il s'agissait des patients ayant des carcinomes épidermoïdes évolués, 1 T3 et 2 T4, et un patient atteint d'un adénocarcinome T2 de lèvre humide associé à des engainements péri nerveux.

Aucun patient ne présentait de métastase à distance synchrone.

C. Traitements

En cas de critère pronostic péjoratif (patient immunodéprimé, récurrence, taille supérieure à 10 mm, épaisseur supérieure à 3 mm, engainement péri nerveux, carcinome peu différencié, carcinome desmoplastique, mucoépidermoïde, acantholytique ou cancer non carcinomateux, métastases régionales ou à distances), le dossier était discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire pour statuer du type de traitement, de la méthode de contrôle histologique des berges, du type de reconstruction, de la nécessité ou non d'un traitement complémentaire et des modalités du suivi.

75 lésions ont été traitées par chirurgie seule [71 carcinomes (54 T1, 13 T2, 2 T3, 2 T4) 1 adénocarcinome T2, 1 hémangio-endothéliome épithélioïde T1, 2 mélanomes]. Il s'agissait dans 6 cas d'une exérèse fusiforme, dans 9 cas d'une vermillonectomie ou hémivermillonectomie avec vermillonoplastie, dans 26 cas d'une exérèse cunéiforme et dans 16 cas d'une exérèse cunéiforme associée à une vermillonectomie. 16 patients ont bénéficié d'une reconstruction par lambeau local dont 6 par lambeau d'Abbé-Estlander, 1 par lambeau d'Abbé-Estlander associée à vermillonectomie et vermillonoplastie, 4 par lambeaux d'Estlander, 1 par lambeau naso génien, 2 par lambeaux de Karapandzic, 1 par lambeau de Johanson et enfin 1 par lambeau de Camille Bernard.

2 patients ont bénéficié d'un lambeau libre dont 1 lambeau de grand dorsal droit musculocutané et 1 lambeau libre anté-brachial.

41 carcinomes épidermoïdes (23 T1, 17 T2, 1 T3) ont été traitées initialement par curiethérapie interstitielle exclusive initiale dont 38 par LDR et 3 par HDR (patients traités à partir de 2013). Lors du traitement par LDR, les doses minimales et maximales étaient respectivement de 50 et 62 Grays ; 70% des patients ont reçu une dose de 58 Grays (débit de dose moyenne de 1,0 Gy / heure). Les doses étaient de 32 à 36 Grays en cas de HDR.

Le traitement des tumeurs des commissures labiales était dans 5 cas la chirurgie (6% de l'ensemble des tumeurs traitées par chirurgie), dans 5 cas la curiethérapie (12% de l'ensemble des tumeurs traitées par curiethérapie) et dans un cas la radiothérapie externe.

Il y avait plus de tumeurs T1 traitées par chirurgie que par curiethérapie ($p=0,014$), par contre il y a eu autant de tumeurs T2 traitées par chirurgie que par curiethérapie ($p=0,80$) (figure 17).

La curiethérapie était réalisée préférentiellement pour traiter des tumeurs de 2 à 4 cm (T2) alors que la chirurgie était réalisée préférentiellement pour traiter des tumeurs de moins de 2 cm (T1) ou de plus de 4 cm ($p=0,04$) (figure 17).

A noter que la tumeur T3 traitée par curiethérapie exclusive a récidivé à 9 mois.

5 patients opérés initialement avaient des marges histologiques insuffisantes et ne pouvaient être réopérés, ils ont donc bénéficié d'une curiethérapie de barrage avec les mêmes doses d'irradiation optimales.

1 patient de 82 ans, atteint d'un T4 de la commissure droite, a bénéficié d'une radiothérapie. Ce patient est décédé de sa tumeur à 18 mois après le diagnostic.

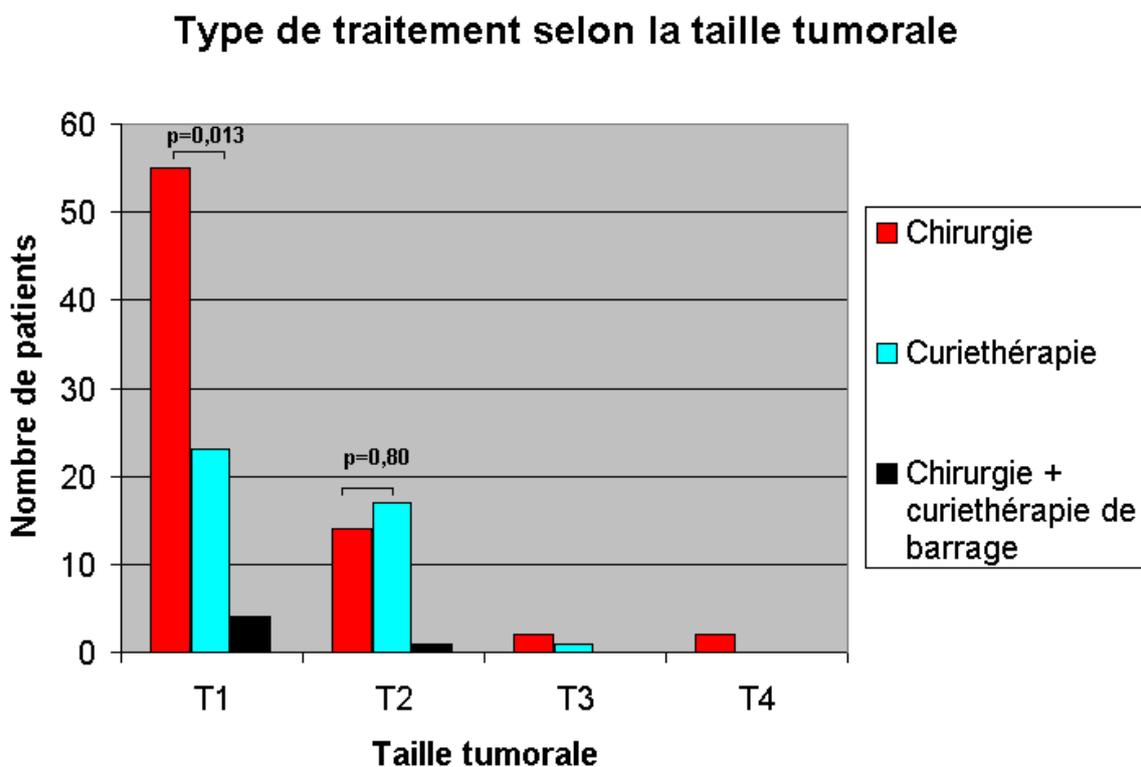


Figure 17 : type de traitement selon la taille tumorale.

5 patients ont bénéficié d'un curage cervical bilatéral initial : 2 patients atteints d'un carcinome épidermoïde T4 N2b, 1 patient atteint d'un carcinome épidermoïde T3 N2b, 1 patient atteint d'un carcinome épidermoïde T1 N0, et 1 patient atteint d'un adénocarcinome T2 N2b. Sur les 2 patients atteints d'un carcinome épidermoïde T3 N0 initial traités localement sans curage cervical associé, un patient a présenté une récurrence ganglionnaire cervicale nécessitant la réalisation d'un curage cervical 8 mois plus tard.

Sur les 2 patients atteints d'un mélanome traité localement sans curage cervical associé initialement, un patient a présenté une récurrence ganglionnaire cervicale bilatérale nécessitant la réalisation d'un curage cervical 10 mois plus tard.

10 tumeurs commissurales ont été traitées, 5 chirurgicalement (5 exérèses dont 4 associées à une reconstruction de lambeau d'Estlander et 1 par reconstruction de lambeau libre musculo-cutané de grand dorsal droit) et 5 par curiethérapie interstitielle exclusive.

D. Suivi

Parmi les 117 patients, 55 ont été revus, 29 patients sont décédés pendant le suivi, 15 patients ont été perdus de vue et 18 n'ont pas souhaités être revus. Un seul médecin qui n'avait pas pris en charge le patient initialement a revu les patients de janvier à juin 2016 pour évaluer les résultats carcinologiques, pour aider les patients à remplir les questionnaires, pour étudier plus spécifiquement la continence labiale et la phonation grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) pour évaluer les résultats esthétiques et pour réaliser les photographies.

E. Résultats carcinologiques

Parmi les 28 patients (24%) qui ont récidivé, 4 ont récidivé deux fois.

Il y a eu 32 récurrences dont 14 récurrences locales (12 uniques et 2 secondes récurrences), 15 récurrences régionales (métastases ganglionnaires cervicales), 1 récurrence locale et ganglionnaire, 1 récurrence métastatique à distance (métastase pulmonaire à 6 mois) et 1 récurrence ganglionnaire et à distance (pulmonaire) à 1 an.

Le diagnostic de récurrences locales a été posé entre 3 mois et 6,5 ans après le diagnostic initial, en moyenne à 27,2 mois, la médiane étant de 13 mois.

Le diagnostic de récurrences régionales a été posé entre 6 mois et 4,3 ans, après le diagnostic initial, en moyenne à 12,1 mois, la médiane étant de 9 mois.

1 patient a présenté une récurrence locale et ganglionnaire synchrone à 1 an du diagnostic initial.

1 patient a présenté une récurrence ganglionnaire et à distance (pulmonaire) à 6 mois.

1 patient a présenté une récurrence métastatique pulmonaire à 5 ans.

Parmi les 75 cancers traités par chirurgie, il y a eu 19 récurrences (25% de récurrences) : 9 récurrences locales dont 3 traitées par chirurgie, 5 par curiethérapie et une par radio-chimiothérapie. Il a été noté 7 récurrences ganglionnaires (cervicales) dont 4 traitées par curage cervical, 1 par curage cervical associé à une radio-chimiothérapie, 1 en cours de bilan et 1 qui est décédé avant le début du traitement. 1 récurrence locale et régionale a été traitée par exérèse chirurgicale, curage cervical et radio-chimiothérapie post opératoire. 1 patient ayant récidivé au niveau ganglionnaire et à distance (pulmonaire) est décédé à 7 mois. 1 patient a récidivé à distance.

1 patient a présenté une récurrence locale et ganglionnaire, 1 patient a présenté une récurrence ganglionnaire et pulmonaire et 1 patient a présenté une récurrence métastatique pulmonaire seule.

Sur les 41 cancers traités par curiethérapie exclusive, il y a eu 12 récurrences (29%) : 5 récurrences locales dont 4 traitées par chirurgie et 1 par radiothérapie seule, 7 récurrences régionales dont 1 traitée par curage cervical simple, 5 par curage suivi d'une radiothérapie, 1 par curage suivi d'une radio-chimiothérapie concomitante.

1 patient traité par chirurgie et curiethérapie de barrage a présenté une récurrence régionale, sans traitement possible.

Dans la population générale (N=117), 29 patients sont décédés pendant le suivi (24,8%), pour un quart d'entre eux ce décès était lié au cancer de lèvre, ainsi 5% des patients (6/117) sont décédés des suites de leur cancer labial.

Les décès liés au cancer labial étaient dus dans un cas à un échec du traitement initial par radio-chimiothérapie d'une tumeur T4N0, dans un cas d'une récurrence locale traitée par curiethérapie qui a été interrompue du fait de l'état de démence avancée du patient, dans 3

cas d'une récurrence régionale (une récurrence traitée par curage suivi de radiothérapie adjuvante, 2 récurrences avec prise en charge palliative), dans un cas le décès était dû à une récurrence régionale et à distance.

La moyenne du délai entre le diagnostic du cancer labial et du décès était de 3 ans et 4 mois. La médiane du délai entre le diagnostic du cancer labial et du décès était de 4,5 ans (66 mois).

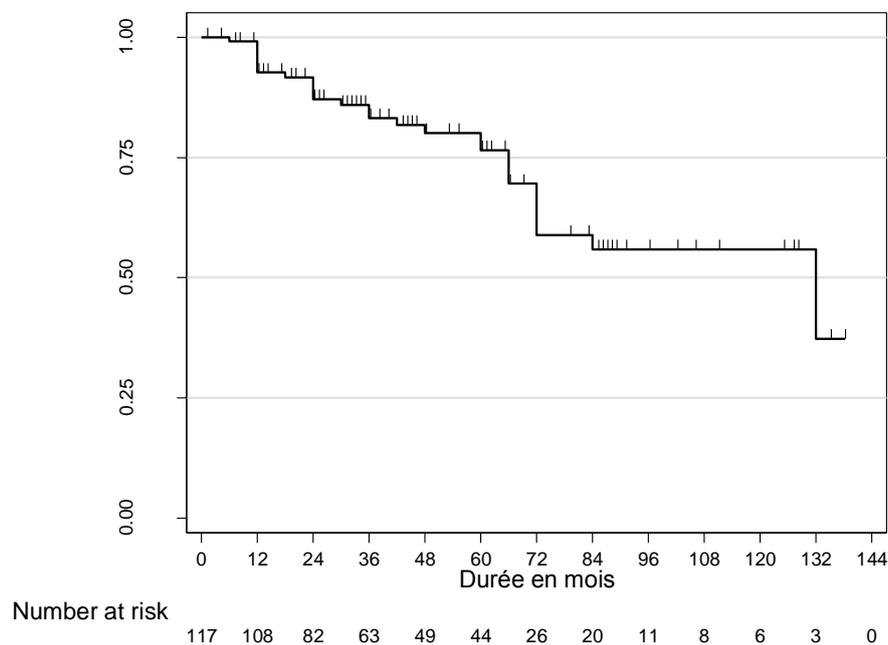
Les décès des suites du cancer labial étaient plus précoces que les décès d'autres causes puisqu'ils survenaient à 17 mois en moyenne (les extrêmes étant de 6 mois à 6 ans) du diagnostic du cancer labial.

Le taux de survie globale (figure 18) à 5 ans était de 76,5% IC95% [65,4-84,4].

Le taux de survie sans récurrence (figure 19) à 5 ans était de 66,4% IC95% [54,0-76,2].

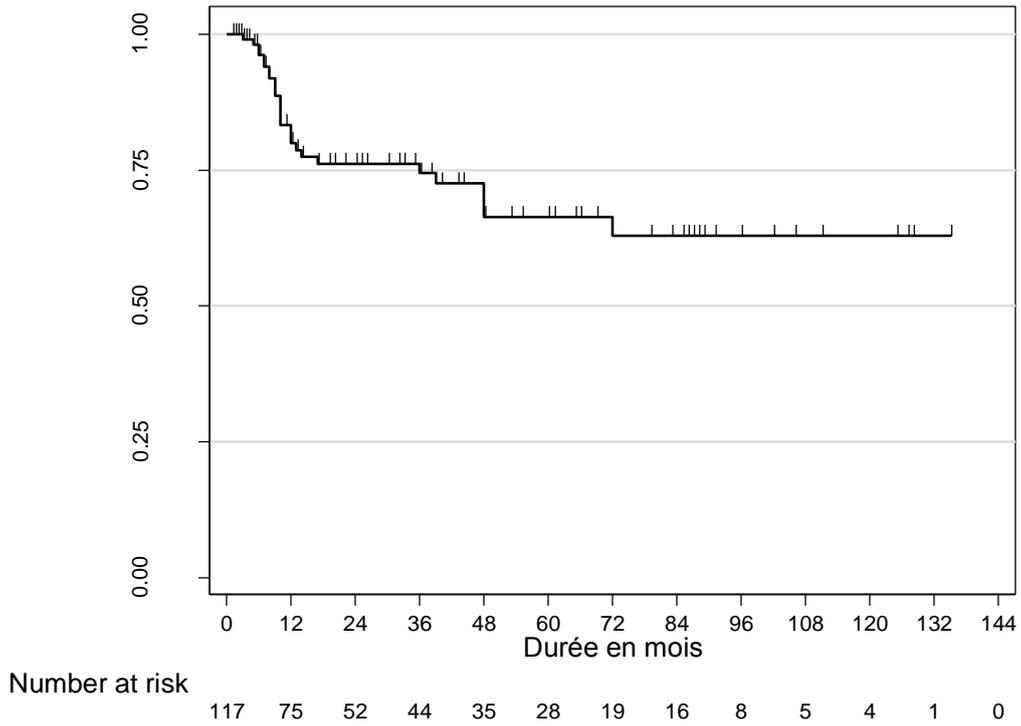
Le taux de survie à 5 ans des patients ayant récidivé était de 54%.

Le taux de survie spécifique ou survie nette (décès liés au cancer labial) concernait 5% des patients à 5 ans (figure 20).



Médiane de survie [25-75^{ème} percentiles] : 66 [NA-132]

Figure 18 : survie globale dans la population générale n=117.



Médiane de survie [25-75^{ème} percentiles] : NA [36-NA]

Figure 19 : survie sans récurrence dans la population générale n=117.

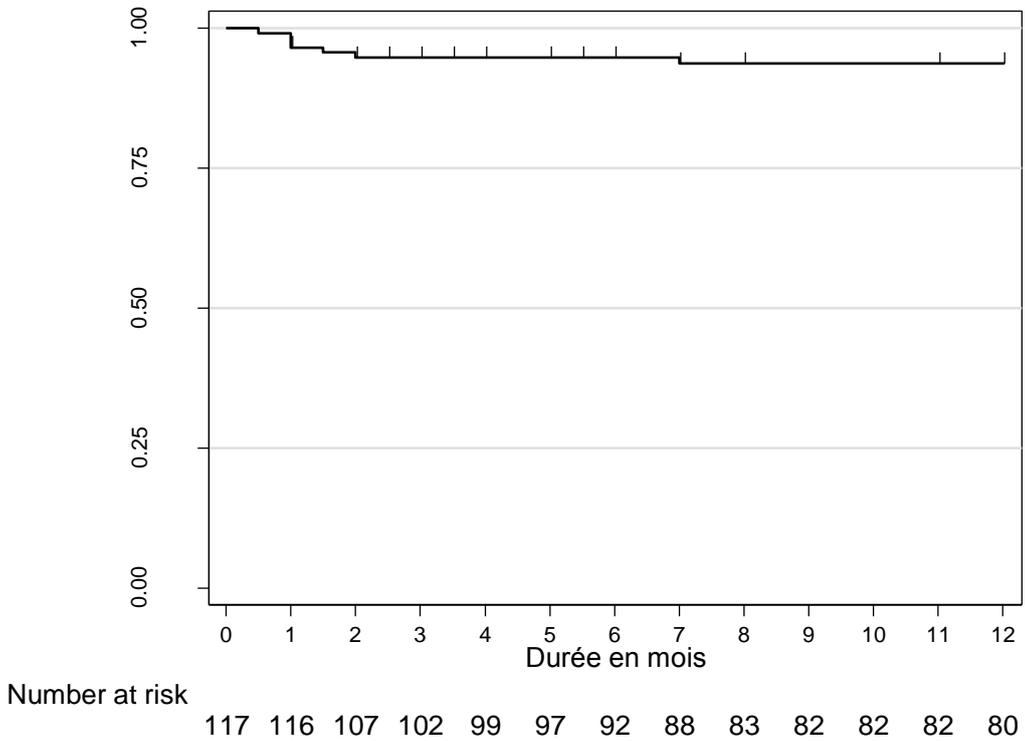
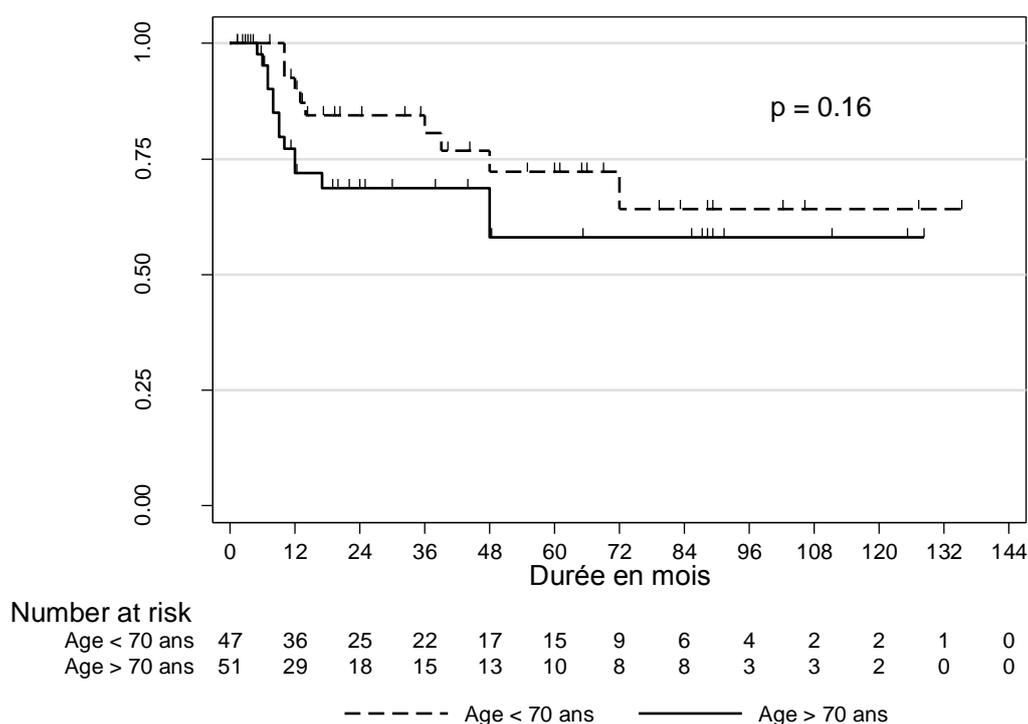


Figure 20 : survie spécifique dans la population générale n=117.

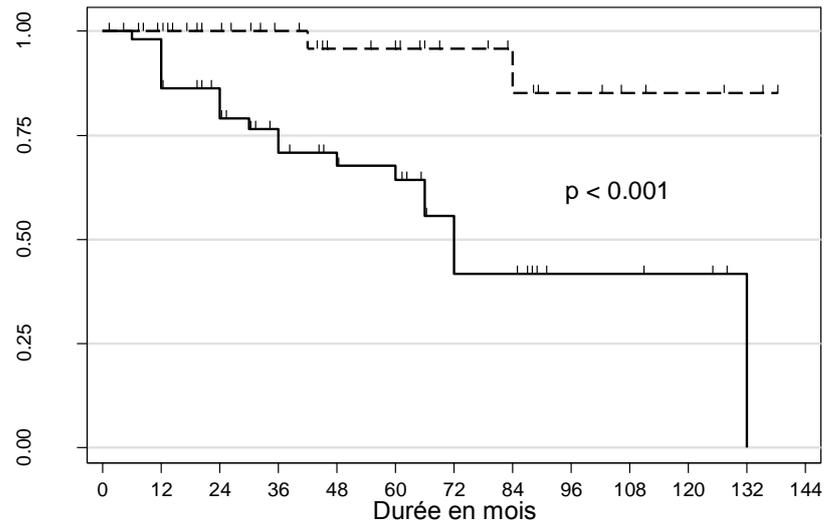
L'étude des survies et des récidives selon l'âge, le traitement, le stade T ou la présence de facteurs de risques a nécessité de travailler sur une population homogène restreinte (n=98) pour augmenter la comparabilité des groupes, en excluant les patients ayant eu plusieurs tumeurs labiales (4 patients), ayant une tumeur évoluée (3 T3 et 3 T4), ayant une atteinte ganglionnaire initiale (4 patients), les patients dont l'histologie n'était pas un carcinome (4 patients) ou dont le traitement initial était autre qu'une chirurgie seule ou curiethérapie seule (6 patients). Ainsi, 19 patients ont été exclus de l'étude sur population restreinte.

Il n'y avait pas de différence significative de la survie sans récidive en fonction de l'âge (figure 21) mais il y avait une différence significative ($p < 0,001$) de la survie globale entre les patients ayant moins de 70 ans et ceux de plus de 70 ans au diagnostic (figure 22).



Médiane de survie [25-75^{ème} percentiles] Age<70 ans : NA [48-NA] ; Age>70 ans : NA [12-NA]

Figure 21 : survie sans récidive selon l'âge dans la population restreinte (n=98).



Number at risk

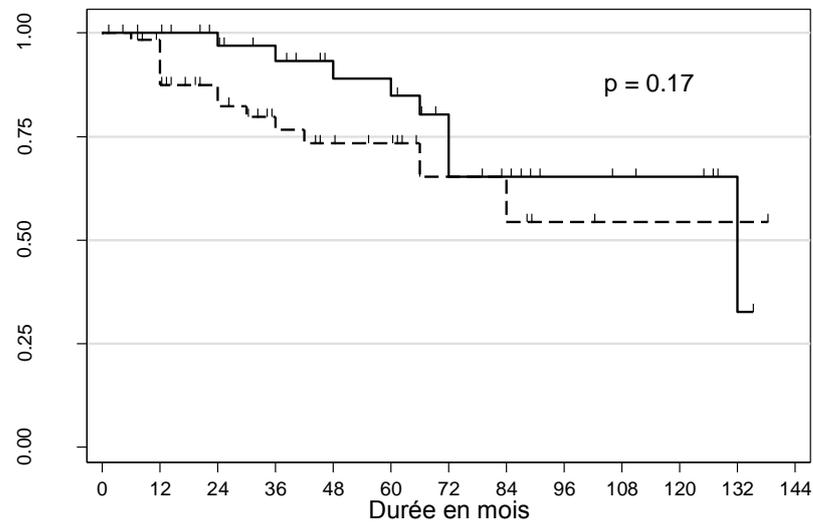
| | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|
| Age < 70 ans | 47 | 40 | 31 | 25 | 18 | 17 | 11 | 9 | 6 | 4 | 3 | 2 | 0 |
| Age > 70 ans | 51 | 50 | 36 | 27 | 22 | 20 | 12 | 9 | 4 | 4 | 3 | 1 | 0 |

----- Age < 70 ans ————— Age > 70 ans

Médiane de survie [25-75^{ème} percentiles] Age<70 : NA [NA-NA] ; Age>70 : 36 [72-132]

Figure 22 : survie globale selon l'âge dans la population restreinte (n=98).

Il n'y avait aucune différence de la survie globale en fonction du traitement initial ($p=0,17$) (figure 23) bien que le délai d'apparition du décès était significativement plus précoce chez les patients traités par chirurgie ($p= 0,004$).



Number at risk

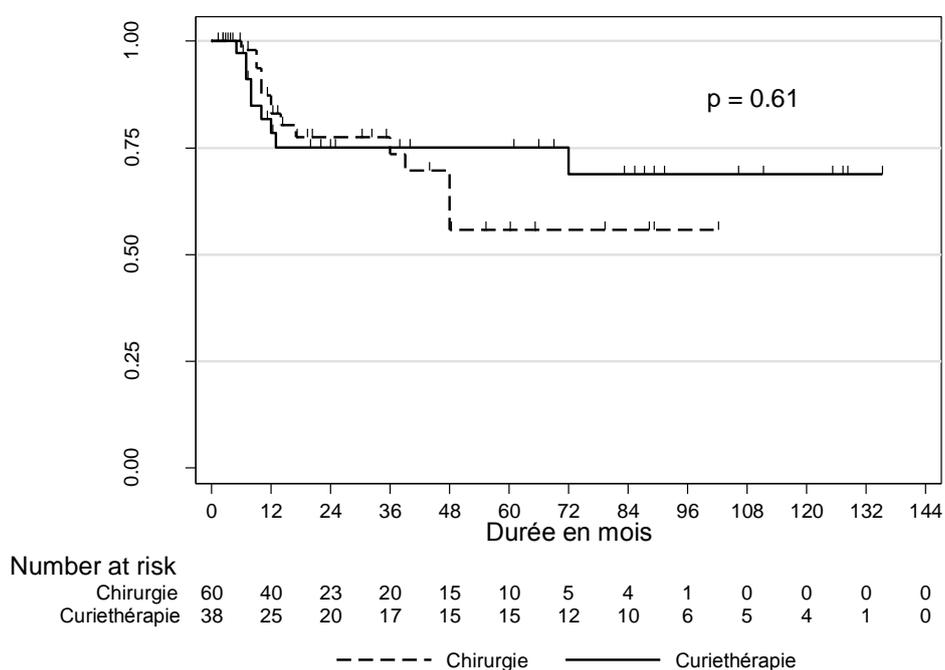
| | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Chirurgie | 60 | 54 | 35 | 25 | 18 | 16 | 7 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Curiethérapie | 38 | 36 | 32 | 27 | 22 | 21 | 16 | 12 | 8 | 7 | 5 | 2 | 0 |

----- Chirurgie ————— Curiethérapie

Médiane de survie [25-75^{ème} percentiles] chirurgie : NA [42-NA] ; curiethérapie : 132 [72-NA]

Figure 23 : survie globale selon le traitement dans la population restreinte (n=98).

Il n'y avait aucune différence sur la survie sans récurrence en fonction du traitement initial ($p=0,61$) (figure 24).



Médiane de survie [25-75^{ème} percentiles] chirurgie : NA [36-NA] ; curiothérapie : NA [72-NA]

Figure 24 : survie sans récurrence selon le traitement dans la population restreinte (n=98).

Il n'y avait pas de différence du taux de récurrence ($p=0,88$) et du type de récurrence ($p=0,87$) selon le traitement (figure 25), par contre le délai d'apparition de la récurrence tendait à être plus précoce lorsque la tumeur initiale était traitée curiothérapie ($p=0,08$).

Taux de récurrence selon le traitement dans la population restreinte (N=98)

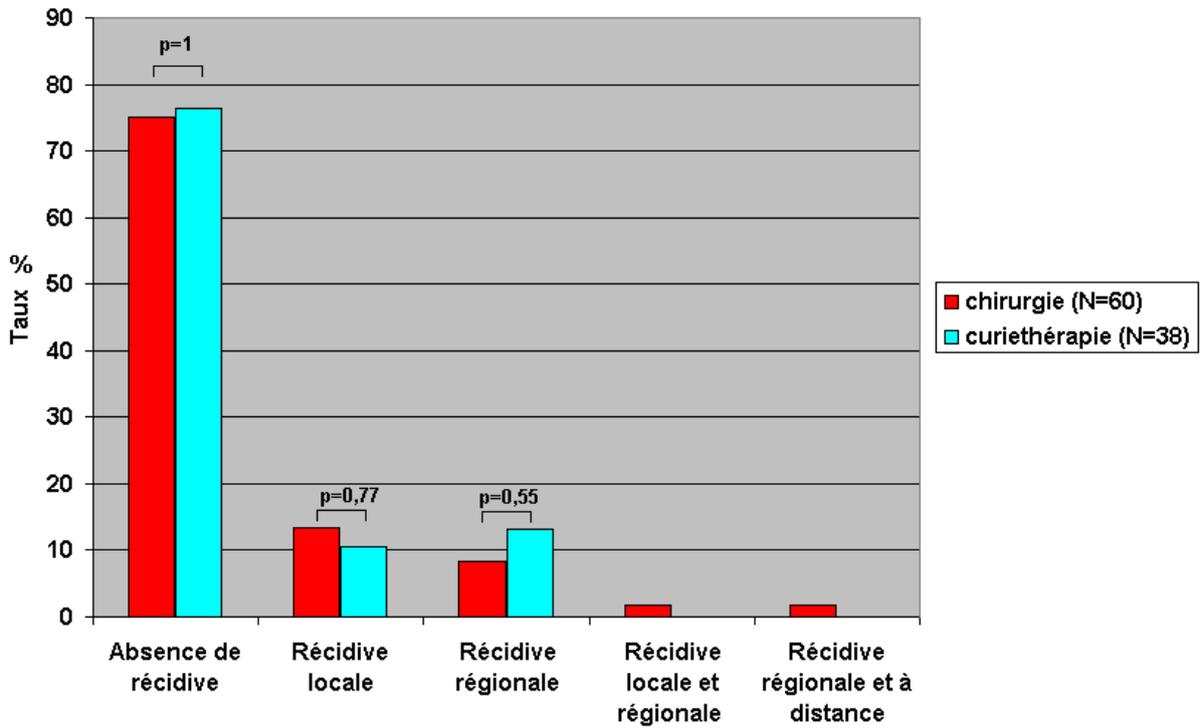
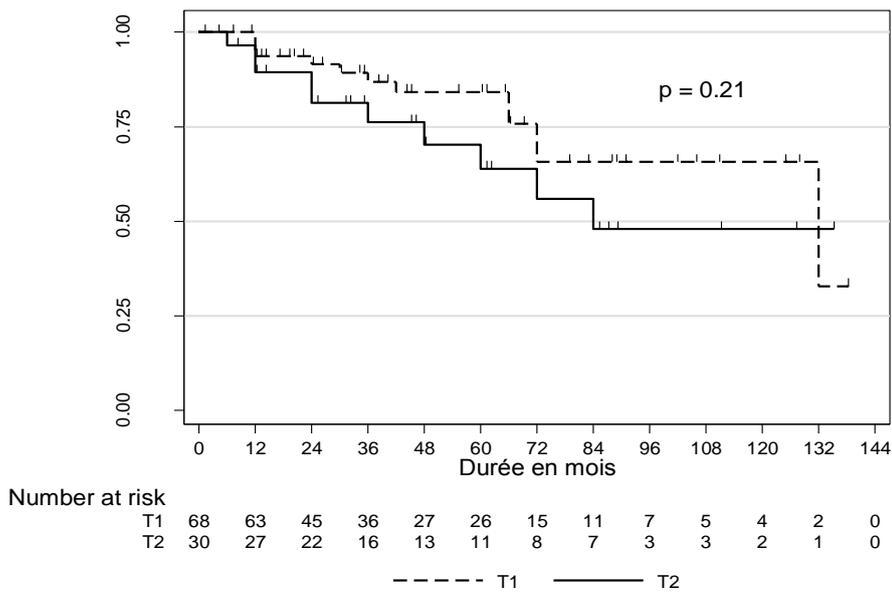


Figure 25 : taux de récurrence selon le traitement dans la population restreinte (n=98).

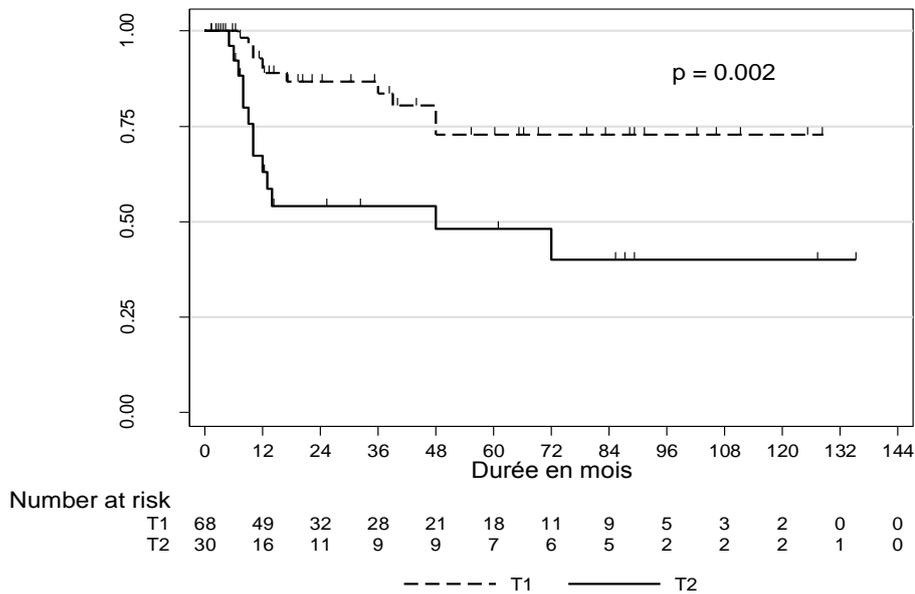
Il n'a pas été retrouvé de différence significative de la survie globale en fonction de la taille tumorale (p=0,21) (Figure 26).



Médiane de survie [25-75^{ème} percentiles] T1 : 72 [132-NA] ; T2 : 48 [84-NA]

Figure 26 : survie globale selon le stade T dans la population restreinte (n=98).

Par contre, une supériorité significative a été mise en évidence de la survie sans récurrence lorsque la tumeur mesurait moins de 2 cm (T1) ($p=0,002$) (figure 27).



Médiane de survie [25-75^{ème} percentiles] T1 : NA [48-NA] ; T2 : 48 [10-NA]

Figure 27 : survie sans récurrence selon le stade T dans la population restreinte (n=98).

Hormis l'âge supérieur à 70 ans ($p=0,04$), la présence de facteur(s) de risque(s) ne modifie pas le risque d'évènements (récidives ou décès) de façon significative en analyse univariée, notamment le tabagisme ($p=0,42$) ou l'alcoolisme chronique ($p=0,18$).

F. Résultats fonctionnels et esthétiques

Parmi les échelles de qualité de vie étudiées, nous avons retenu pour l'évaluation de la qualité de vie, l'échelle QLQ-H&N35⁵⁴ (tableau 3), échelle spécifique au cancer ORL (module additionnel de l'échelle générique de qualité de vie : l'EORTC QLQ-C30). Cette échelle validée qui reprend 7 dimensions de qualité de vie : douleur, déglutition, goût/odorat, parole, alimentation en public, vie sociale, sexualité, est cotée sur 140 points.

55 patients ont été revus à un délai moyen de 61 mois du traitement initial (délai moyen de 49 mois pour les patients traités par chirurgie et de 94 mois pour les patients traités par curiethérapie), le score moyen EORTC QLQ H&N35 était de 42,6 /140 ($\pm 11,2$), la moyenne de l'EVA de la continence labiale était 7,7 / 10 ($\pm 2,3$) et celle de l'EVA de la phonation était 8,8 /

10 ($\pm 1,6$). La moyenne du score POSAS était de 40,1/140 ($\pm 18,1$). La moyenne des scores PSAS était de 19,7/70, des scores OSAS de 20,41/70 ; il n'y avait pas de différence entre les PSAS et les OSAS ($p=0,58$) (figure 28).

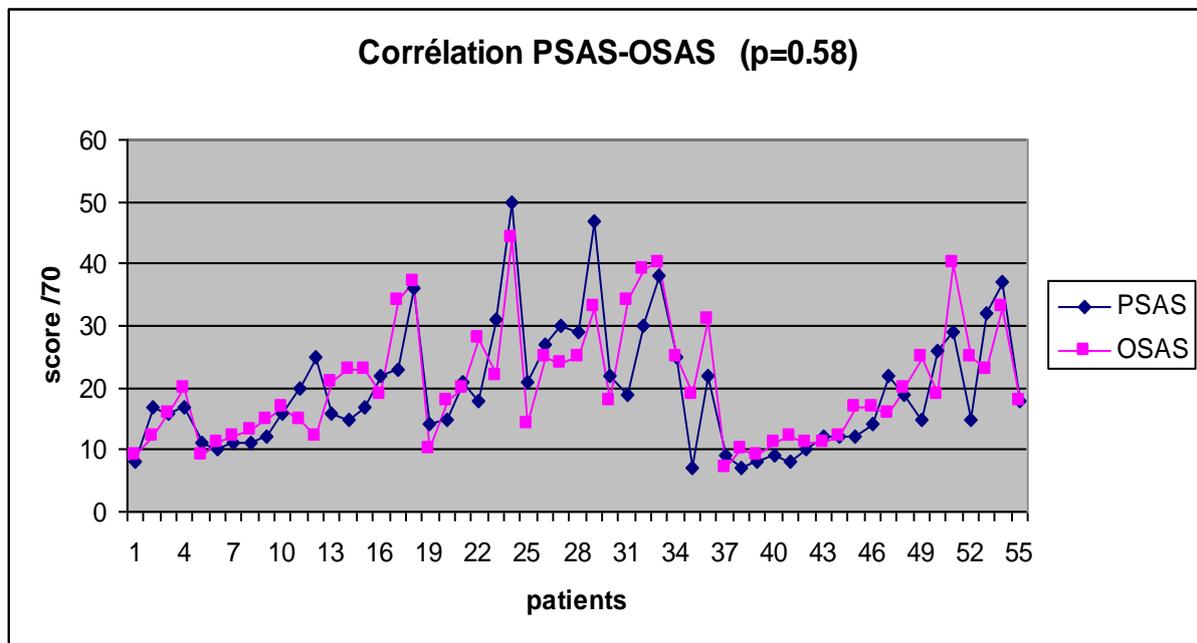


Figure 28 : corrélation des scores PSAS et OSAS.

De la même manière que pour l'étude des survies, les patients ayant eu plusieurs tumeurs labiales (4 patients), ayant une tumeur évoluée (3 T3 et 3 T4), ayant une atteinte ganglionnaire initiale (4 patients), les patients dont l'histologie n'était pas un carcinome (4 patients) ou dont le traitement initial était autre qu'une chirurgie seule ou curiethérapie seule (6 patients) ont été exclus (19 patients) pour une comparaison homogène des résultats en fonction de l'âge, de la taille tumorale et du type de traitement.

Concernant les 47 patients étudiés, il n'y a pas été retrouvé de différence statistiquement significative concernant les résultats fonctionnels ($p= 0,86$) et esthétiques ($p=0,11$) en fonction de l'âge au diagnostic.

De même, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative retrouvée concernant les résultats fonctionnels ($p=0,85$) et esthétiques ($p= 0,39$) en fonction de la taille tumorale au diagnostic.

Parmi les 47 patients, 2 autres groupes ont été comparés : le groupe des patients traités par chirurgie seule initiale (31 patients) et le groupe des 16 patients ayant bénéficié d'une curiethérapie interstitielle. Il existait proportionnellement plus de tumeurs de 2 à 4 cm (T2) chez les patients traités par curiethérapie de manière significative ($p=0,01$), par contre les tumeurs de plus de 4 cm étaient traitées quasi exclusivement par chirurgie.

En ce qui concerne les résultats fonctionnels, ceux ci étaient meilleurs pour les patients traités par curiethérapie que par chirurgie, en effet, il existait une différence statistiquement significative du score fonctionnel EORTC QLQ H&N35 ($p=0,001$) (chirurgie = 41,5/140 ; curiethérapie = 36,6/140). Il y avait une différence significative de l'ouverture buccale ($p=0,01$) et de la phonation ($p=0,001$) qui étaient meilleures chez les patients traités par curiethérapie par rapport à ceux traités par chirurgie. Il n'y avait pas de différence significative sur la continence ($p=0,07$). La limitation d'ouverture buccale avec ses conséquences alimentaire et d'hygiène bucco-dentaire était parfois très handicapante, et était surtout retrouvée dans les chirurgies commissurales (lambeau d'Estlander) (figures 29 et 33) ou chirurgie des tumeurs nécessitant la résection de plus de deux tiers de lèvres (procédé de Camille Bernard, lambeau de Karapandzic).



Figure 29 : limitation d'ouverture buccale après lambeau d'Estlander.

La continence labiale évaluée avec l'échelle EVA était meilleure chez les patients traités par curiethérapie ($p=0,01$) (chirurgie = 7,5/10 ; curiethérapie = 9,2/10), tout comme la phonation ($p=0,001$) (chirurgie = 8,5/10 ; curiethérapie = 9,9/10).

En ce qui concerne les résultats esthétiques, une différence significative a été mise en évidence entre les POSAS des deux groupes ($p=0,04$) (chirurgie = 38,7/140 ; curiethérapie =30,6/140).

Les défauts n'étaient pas les mêmes entre ces deux groupes. Les patients traités par chirurgie se plaignaient d'avantage de défaut de souplesse et d'irrégularités et les défauts constatés par le médecin étaient surtout une irrégularité de la cicatrice visible et palpable. Mais chaque résultat esthétique et fonctionnel dépend du type de chirurgie ; la lèvre rouge vif des vermillonoplastie est très discrète (figure 30), les séquelles d'une exérèse cunéiforme sont le plus souvent minimales (figure 31) mais lorsqu'elles atteignent la commissure, elles peuvent, malgré une commissuroplastie, altérer la qualité de vie (figure 32). L'effet patch des lambeaux parfois très visible peut dégrader la qualité de vie (figures 35 et 36). Les 2 patients ayant bénéficié de lambeau libre anté brachial (figure 37) et de grand dorsal (figure 38) étaient satisfaits sur le plan fonctionnel et esthétique.



Figure 30 : lèvre rouge vif post vermillonoplastie .



Figure 31 : cicatrice post exérèse cunéiforme .



Figure 32 : limitation d'ouverture buccale après exérèse proche de la commissure suivie de commissuroplastie.



Figure 33 : ouverture buccale après lambeau d'Estlander.



Figure 34 : cicatrice visible après exérèse cunéiforme.

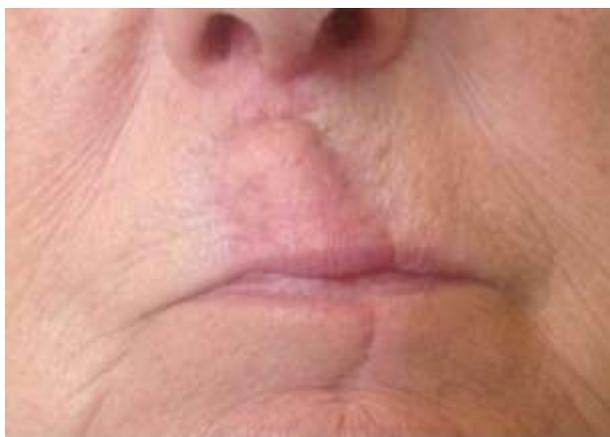


Figure 35 : effet « patch » du lambeau d'Abbé Estlander.



Figure 36 : effet « patch » du lambeau d'Abbé Estlander.

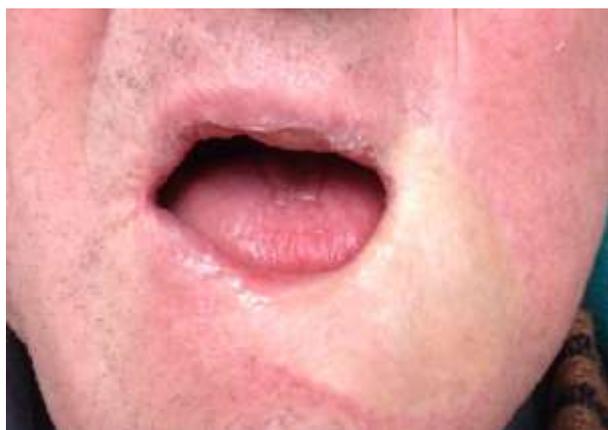


Figure 37 : lambeau libre anté brachial.



Figure 38 : lambeau libre de grand dorsal.

Les patients traités par curiethérapie se plaignaient davantage de dysesthésies, de démangeaisons et d'une diminution d'épaisseur labiale (figures 39, 40, 41, 42). Les défauts constatés par le médecin étaient une hypo pigmentation (figures 39, 41, 44, 48)

et parfois une hyper pigmentation (figure 43), une sécheresse, une diminution d'épaisseur labiale et la présence de télangiectasies (figures 45, 46, 47, 48) et de rhagades péri buccales (figures 41, 45, 46).



Figure 39 : diminution d'épaisseur labiale et hypo pigmentation après curiethérapie.



Figure 40 : diminution d'épaisseur labiale après curiethérapie.



Figure 41 : diminution d'épaisseur labiale, hypo pigmentation et rhagades péri buccales après curiethérapie.



Figure 42 : diminution d'épaisseur labiale sans limitation d'ouverture buccale après curiethérapie commissurale.



Figure 43 : hyper pigmentation après curiethérapie.



Figure 44 : télangiectasies et hypo pigmentation après curiethérapie.



Figure 45 : télangiectasies et rhagades péri buccales après curiethérapie.



Figure 46 : télangiectasies et rhagades péri buccales après curiethérapie.



Figure 47 : télangiectasies après curiethérapie.



Figure 48 : télangiectasies après curiethérapie.

3 Discussion

Traditionnellement en carcinologie, les études s'intéressent aux paramètres de survie et de réponse tumorale, mais l'intérêt de la qualité de vie du patient s'est développé ces dernières années⁵⁶. Pour le cancer des lèvres, certaines études ont travaillé sur les résultats carcinologiques de ces cancers en fonction de leur stade, de leur localisation et de leur traitement, d'autres ont étudié les résultats carcinologiques, fonctionnels et cosmétiques des patients traités de cancer des lèvres ^{42,43,57}, mais il n'y a pas eu de travail prenant également en compte la qualité de vie en évaluant les résultats fonctionnels et esthétiques avec des échelles validées.

Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer les résultats carcinologiques, fonctionnels et esthétiques des patients pris en charge pour cancer de lèvre rouge de 2005 à 2015 à Nantes.

Plusieurs biais affectent cette étude, premièrement la série étant rétrospective, un nombre non négligeable de patients a été perdu de vue (15 patients soit 12%). Les patients traités au CHU et au CRLCC de Nantes étaient très souvent suivis par un dermatologue ou autre praticien spécialisé en dehors de ces deux centres, ce qui explique la difficulté de revoir les patients dans le centre de traitement initial et d'obtenir des informations dans certains cas. La population de l'étude étant âgée, 69 ans au diagnostic en moyenne, avec de fréquents facteurs de risques, une proportion importante de patients est décédée (un quart des patients) limitant l'exactitude des résultats carcinologiques et empêchant d'obtenir des informations de qualité de vie de toute la population. Enfin les dates des dernières inclusions étaient récentes empêchant un recul suffisant.

La revue de la littérature des mesures existantes pour l'analyse de la qualité de vie spécifique après tumeur de la tête et du cou a été indispensable avant de choisir les échelles qui correspondaient le mieux aux objectifs de notre étude, à la pathologie et à sa population⁵³.

Parmi les échelles de qualité de vie étudiées, nous nous sommes intéressés à l'échelle HNQOL⁵⁸ (Head and neck cancer-specific quality of life), qui étudie l'alimentation, la communication, la douleur et l'émotion ; à l'échelle PSS-HN ⁵⁹ (Performance Status Scale) qui prend en compte le régime alimentaire, la phonation et l'alimentation en public, ou encore à

l'échelle FACT-HN⁵⁹ (Functional Assessment of Cancer Therapy-Head) qui s'intéresse aussi à la phonation et à l'alimentation mais également à la respiration, à la douleur et l'esthétique. Mais l'échelle retenue pour l'évaluation de la qualité de vie de notre étude a été l'échelle EORTC QLQ-H&N35⁵⁴. En effet, cette échelle spécifique validée en langue française pour la cancérologie ORL et largement utilisée⁵³ reprend 7 dimensions de qualité de vie : douleur, déglutition, goût/odorat, parole, alimentation en public, vie sociale et sexualité. Cette échelle générale aux 35 questions-réponses simples correspondait bien à la population de notre étude et à la pathologie étudiée. En plus d'étudier la phonation, l'alimentation en public et la vie sociale, elle est la seule à étudier l'ouverture buccale, la continence labiale, ainsi que la sexualité, éléments importants dans l'évaluation de la qualité de vie des patients traités d'un cancer de lèvre.

Il aurait également été intéressant d'utiliser d'autres échelles plus spécifiques, notamment l'échelle FSCI⁶⁰⁻⁶¹ (facial skin cancer index). Cet instrument sensible, s'intéresse plus spécifiquement à l'impact psychologique, à l'apparence physique et à la vie sociale du patient.

Cependant, le statut socio-professionnel, l'âge avancé des patients, et l'évaluation esthétique associée, nous ont conduits à n'utiliser qu'un seul questionnaire de qualité de vie.

Pour l'évaluation des résultats cosmétiques, l'échelle POSAS⁵⁵ a été retenue, cette échelle d'évaluation de cicatrice complète et validée a l'avantage d'avoir une appréciation double et indépendante, par le patient et par le médecin. Ces résultats esthétiques ont été évalués par le même médecin (médecin qui n'avait pas pris en charge le patient initialement) pour l'ensemble des patients afin de diminuer la subjectivité. Il aurait également été possible de réaliser des mesures anthropométriques qui sont décrites⁶², mais sans les mesures pré-thérapeutiques elles n'auraient pas été exploitables.

L'épidémiologie des tumeurs malignes de lèvre rouge dans cette étude est en accord avec la littérature puisque les patients étaient majoritairement des hommes avec un sex ratio de 4/1, le sex ratio est d'environ 20/1 dans la littérature⁶. L'âge était avancé au diagnostic puisqu'il était de 69 ans ce qui correspond à la littérature⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸. Les autres facteurs de risques de cancer de lèvre décrits⁷⁻⁸⁻¹⁰ comme le soleil, le tabagisme chronique et

l'immunodépression ont également été retrouvés. En effet 86% de la population de l'étude présentaient au moins un facteur de risque.

79% des 122 tumeurs malignes de lèvre rouge de notre étude étaient des carcinomes épidermoïdes, contre environ 95% dans la littérature. Ces carcinomes épidermoïdes étaient bien ou moyennement différenciés dans la majorité des cas (98%), comme dans la littérature⁶.

Dans les autres études, la localisation des tumeurs était le vermillon inférieur dans 95% des cas⁶⁻⁸⁻⁹, dans notre série, la localisation au vermillon inférieur concernait 78% des tumeurs.

Le taux de récurrence était plus élevé dans notre série (24%) que dans la littérature où l'on retrouve un taux de récurrence de 15%⁶ ; mais les stades TNM moyens de cette étude avec ceux de la littérature n'étaient pas comparables. Les principales séries analysées portaient sur des tumeurs de plus petites tailles.

Les décès suite au cancer labial étaient de 5% dans notre étude et concernaient 7% des cas dans la littérature⁶.

Enfin, la survie globale à 5 ans était de 76,5% dans notre série, ce qui est un peu inférieur aux données de la littérature qui sont de 88%⁹.

Dans notre travail, les résultats carcinologiques (survie globale et survie sans récurrence) des tumeurs de lèvres traitées par curiethérapie ou chirurgie sont identiques, ce qui est en accord avec d'autres études⁴²⁻⁴⁵⁻⁶³. Les résultats carcinologiques des carcinomes de lèvres sont les mêmes lors de la curiethérapie par haut ou bas débit de dose, mais les résultats esthétiques sont meilleurs grâce à l'excellente homogénéité de la dose avec le haut débit de dose. Cette dernière est la norme aujourd'hui⁴¹⁻⁴³⁻⁴⁷ et était utilisée pour les patients de notre étude à partir de juillet 2013.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative des résultats fonctionnels et des résultats esthétiques en fonction de l'âge. De même, nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant les résultats fonctionnels en fonction de la taille tumorale.

Par contre, les résultats esthétiques étaient moins bons pour les tumeurs de plus de 2 cm mais de manière non significative. Enfin, nous avons trouvé des résultats fonctionnels

significativement meilleurs pour les patients traités par curiethérapie que par chirurgie notamment en ce qui concernait l'ouverture buccale ($p=0,01$) et la phonation ($p=0,001$). Il existait une différence de la continence au liquide lors de la boisson mais elle n'était pas significative ($p=0,07$). Ces meilleurs résultats fonctionnels peuvent être expliqués par le fait que la curiethérapie préserve mieux les structures anatomiques³⁰. Mais la curiethérapie n'est pas adaptée pour les tumeurs de plus de 3 cm.

Bien que les conséquences esthétiques soient différentes selon les traitements, les résultats esthétiques POSAS pour les patients sous curiethérapie étaient significativement meilleurs que pour les tumeurs opérées, ces excellents résultats esthétiques ont déjà été décrits à un délai situé entre 2 et 5 ans post thérapeutique⁴²⁻⁴³⁻⁵⁷.

D'autre part, les résultats esthétiques n'étaient pas corrélés à la qualité de vie, notamment la vie sociale. Par exemple, les scores fonctionnels et esthétiques des patients ayant bénéficié de lambeaux libre anté-brachial (figure 37) et de grand dorsal (figure 38) n'étaient pas bons (respectivement 53/140 et 57/140), mais ces patients, sans activité professionnelle, étaient satisfaits sur le plan fonctionnel et esthétique et considéraient avoir une vie sociale normale. Par contre, une femme active de 48 ans traitée par exérèse cunéiforme d'une tumeur T1 de lèvre supérieure sans conséquence fonctionnelle, considérait que ses résultats esthétiques étaient mauvais (figure 34) et qu'ils altéraient sa qualité de vie. Enfin, un autre patient de 46 ans ayant bénéficié d'une reconstruction de lèvre inférieure par lambeau de Karapandzic avec un score POSAS de 50/140 et une continence labiale imparfaite était particulièrement satisfait car se trouvait plus séduisant. Ces exemples témoignent du fait que la relation entre résultats esthétiques et qualité de vie dépendent du patient, de son âge, de son sexe, de sa vie socio-professionnelle et de ses exigences.

Les consultations d'évaluations de 2016, ont permis la discussion et la prise en charge des séquelles fonctionnelles et esthétiques. Le maquillage thérapeutique notamment a modifié la qualité de vie de 2 patientes qui avaient bénéficiées d'un lambeau d'Abbé et dont l'effet « patch » altérait considérablement la vie sociale (figures 49a-49b et 50a-50b-50c).



Figures 49a et 49b : prise en charge esthétique par maquillage thérapeutique.



Figures 50a et 50b : prise en charge esthétique par maquillage thérapeutique.



Figure 50c : prise en charge esthétique par maquillage thérapeutique.

Le choix du traitement des tumeurs malignes de lèvres rouges doit être soigneux car l'impact sur la qualité de vie sera très important d'autant plus sur la population qui est âgée et donc plus susceptible de souffrir des effets du traitement⁵⁶. Il doit être discuté en RCP et avec le patient.

Il est admis que la chirurgie, souvent pratiquée sous anesthésie locale, reste le standard pour traiter les tumeurs malignes de lèvres rouges²³⁻⁴²⁻⁴⁵. D'accès aisé et de moindre coût, elle présente des avantages. Réalisée le plus souvent en un seul temps en ambulatoire, la prise en charge chirurgicale permet d'obtenir des résultats anatomopathologiques complets notamment avec l'analyse des marges d'exérèses. Dans certains cas, la chirurgie est plus lourde et se fait en deux temps opératoires programmés, par exemple lors de la réalisation de lambeau hétéro labial d'Abbé ou de lambeau d'Estlander. Dans d'autre cas, un second temps opératoire à distance est nécessaire à visée fonctionnelle ou esthétique.

La curiethérapie est une alternative intéressante à la chirurgie également dans le cas où elle est contre-indiquée ou difficile, si elle est susceptible de provoquer des altérations cosmétiques ou fonctionnelles, ou en cas de récurrence postopératoire.

Comme dans la littérature, dans notre étude les patients traités par curiethérapie avaient plus souvent des tumeurs de plus de 2 cm⁴⁵, mais de moins de 4 cm. La curiethérapie est contre indiquée pour les lésions de plus de 4 cm (T3, T4), ou s'il existe une infiltration cartilagineuse ou osseuse sous-jacente²³. Dans notre étude, le patient atteint d'une tumeur T3 traitée par curiethérapie exclusive a récidivé à 9 mois. En plus de la limitation par la taille tumorale contre indiquant la curiethérapie, il existe d'autres inconvénients de ce traitement. D'une part, l'accès à la curiethérapie est difficile, seuls 62 centres en France la pratiquent et ils ne réalisent pas tous de la curiethérapie ORL, par manque de formation des radiothérapeutes et de plateaux techniques insuffisants. D'autre part, le coût de la curiethérapie est élevé⁴². Le rapport d'expertise sur la curiethérapie de la Société Française de la radiothérapie Oncologique de 2009⁶⁴ décrit notamment des coûts d'investissements et de maintenance qui sont nettement supérieurs dans une unité d'hospitalisation de curiethérapie que dans une unité d'hospitalisation traditionnelle : chambres « protégées », projecteurs de source et consommables onéreux, actes de curiethérapies mal valorisés.

Aussi, la durée du traitement est non négligeable puisque le patient doit être hospitalisé pendant 3 jours en chambre protégée (LDR) ou doit venir deux fois par jour à l'hôpital pendant 5 jours pour la délivrance de la curiethérapie (HDR). De plus, la curiethérapie présente l'inconvénient de ne pas être indiquée pour les types histologiques autres que les carcinomes épidermoïdes ou baso cellulaires, tels que les adénocarcinomes, les lymphomes, les mélanomes et les sarcomes ⁶⁵. En outre, la radiothérapie locale ne pourra être réalisée qu'une fois (curiethérapie ou radiothérapie externe). Par ailleurs, il existe une mucite sévère transitoire systématique (figure 51), quelque soit le type de curiethérapie, avec ulcération muqueuse entravant sévèrement la qualité de vie pendant environ deux mois après le traitement⁴¹⁻⁴²⁻⁴⁶. Cette toxicité était décrite lors de la consultation de 2016 par l'ensemble des patients. Il aurait été intéressant d'évaluer cette qualité de vie post-curative immédiate notamment en comparant les groupes « chirurgie » et « curiethérapie ». Il serait par ailleurs pertinent de réaliser une étude socio-économique comparant la chirurgie et la curiethérapie.

Enfin, les télangectasies quasi systématiques et parfois très visibles persistent et s'aggravent à distance de la curiethérapie⁴²⁻⁵⁷.



Figure 51 : mucite labiale sévère en post curiethérapie précoce.

Les consultations d'évaluations de 2016 de notre travail ont témoigné de l'importance du suivi de cette population à risque de récurrence ou de seconde localisation cutanée ou ORL. En effet, elles ont permis le diagnostic et le traitement de plusieurs lésions carcinomateuses. Une récurrence locale a été diagnostiquée et traitée par vermillonectomie ; une seconde localisation de lèvre a été diagnostiquée et traitée par excision cunéiforme. Une récurrence ganglionnaire cervicale a été diagnostiquée et traitée par un curage ganglionnaire à 10 mois. Un carcinome épidermoïde de conque a été diagnostiqué et opéré. Un carcinome basocellulaire d'aile nasale a été diagnostiqué et opéré. Enfin, un patient est en cours de bilan de multiples lésions kératosiques et carcinomateuses du visage.

Conclusion

Les tumeurs malignes de lèvres rouges sont des carcinomes épidermoïdes de lèvres inférieures dans la majorité des cas. Ils atteignent essentiellement une population d'âge mûr exposée de façon chronique au soleil. Bien que le traitement carcinologique des tumeurs malignes de lèvres soit la priorité, l'impact physique, psychosocial et du bien-être du patient est primordial, d'autant qu'il s'agit de tumeurs de bon pronostic. Lors de l'évaluation des alternatives thérapeutiques, les relations fonctionnelles, esthétiques et anatomiques des lèvres doivent être comprises par le médecin et les conséquences du traitement proposé doivent être réfléchies et expliquées au patient.

La relation de confiance entre le médecin et le patient est d'une grande importance non seulement pour le choix thérapeutique initial⁶² mais aussi pour le suivi carcinologique et la prise en charge au long cours de la qualité de vie du patient⁵⁶, la réunion de concertation pluridisciplinaire trouve ici tout son intérêt.

Plus simple et moins coûteuse, la chirurgie reste le standard du traitement des tumeurs malignes de lèvres rouges⁴⁵. La curiethérapie, malgré son coût, son accès plus difficile et son impact en post thérapeutique immédiat sur la qualité de vie via une toxicité aigue sévère systématique, préserve ad integrum les structures anatomiques et a montré de bons résultats fonctionnels et esthétiques⁴³ à long terme. Elle semble notamment particulièrement adaptée pour le traitement des cancers des commissures labiales en évitant une limitation d'ouverture buccale handicapante.

Annexes

| T (site tumoral primitif) | N (adénopathie) | M (métastase) |
|--|--|----------------------|
| T0 (pas de tumeur primitive) | Pas d'adénopathie | Pas de métastase |
| Tis (carcinome in situ) | | |
| T1 (tumeur ≤ 2 cm) | Adénopathie homolatérale unique ≤ 3 cm | Métastase à distance |
| T2 (tumeur entre 2 et 4 cm) | N2a : 3 cm < adénopathie ≤ 6 cm homolatérale unique N2b : adénopathie ≤ 6 cm homolatérales multiples N2c : adénopathie ≤ 6 cm bilatérale ou controlatérale | |
| T3 (tumeur > 4 cm) | Adénopathie > 6 cm | |
| T4 (extension tumorale aux muscles, à l'os, aux cartilages, à la peau) | | |
| TX (non classable) | Non classable | Non classable |

Tableau 1 : classification des stades TNM des tumeurs des lèvres⁴.

| AJCC | UICC |
|-------------|------------------------|
| Stade 0 | Tis N0M0 |
| Stade 1 | T1 N0M0 |
| Stade 2 | T2 N0M0 |
| Stade 3 | T3N0M0 ou T1T2T3 N1 M0 |
| Stade 4 | T4 et/ou N2N3 et/ou M1 |

Tableau 2 : équivalences des stades de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) avec les stades TNM des tumeurs des lèvres⁴.

Bibliographie

1. Malard, O. *et al.* Surgical repair of labial defect. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 127, 49–62 (2010).
2. Larrabee, W. F., Murakami, C. S. & Sherris, D. A. *Principles of facial reconstruction.* (New York : Raven Press. (1995).
3. Kamina P. Anatomie Clinique tome 2: tête-cou-dos édition Maloine (2006).
4. Montreuil, C. B. de, Tessier, M. H. & Billet, J. Tumeurs bénignes et malignes des lèvres. *EMC - Oto-rhino-laryngologie ; 8(4):1-16 [Article 20-625-A-10]* (2003).
5. Ben Slama, L. Pathologie de la muqueuse buccale. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 105, 237–238 (2004).
6. Zitsch, R.P., Park, C. W., Renner, G. J. & Rea Jr., J. L. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113, 589–596 (1995).
7. Brantsch, K. D. *et al.* Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 9, 713–720 (2008).
8. Ben Slama, L. Carcinomes des lèvres. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 110, 278–283 (2009).
9. Papadopoulos, O. *et al.* Lip defects due to tumor excision: Apropos of 899 cases. *Oral Oncol.* 43, 204–212 (2007).
10. Alam, M. & Ratner, D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 344, 975–983 (2001).
11. Sowden, Lewis-Jones & Williams. The management of seborrheic keratoses by general practitioners, surgeons and dermatologists. *Br. J. Dermatol.* 139, 348–349 (1998).

12. Dantal, J. *et al.* Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *The Lancet* 351, 623–628 (1998).
13. King, G. N. *et al.* Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 332, 1052–1057 (1995).
14. Van Leeuwen, M. T. *et al.* Immunosuppression and Other Risk Factors for Lip Cancer after Kidney Transplantation. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18, 561–569 (2009).
15. Öhman, J. *et al.* Oral and lip cancer in solid organ transplant patients – A cohort study from a Swedish Transplant Centre. *Oral Oncol.* 51, 146–150 (2015).
16. Piette E. Pathologie des lèvres. Traité de pathologies buccale et maxillofaciale. Bruxelles: De Boeck Université; pp. 865–911 (1991).
17. Haute Autorité de santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Recommandations. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 111, 228–237 (2010).
18. McLaughlin-Drubin, M. E. Human Papillomaviruses and Non-melanoma Skin Cancer. *Semin. Oncol.* 42, 284–290 (2015).
19. Ekström, J. *et al.* Diversity of human papillomaviruses in skin lesions. *Virology* 447, 300–311 (2013).
20. É. Piette, H. Reyckler Lésions blanches de la muqueuse buccale et des lèvres - EMC - Oto-rhino-laryngologie Article [28-280-G-10] (2008).
21. Martin, L. & Bonerandi, J.-J. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) Recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Ann. Dermatol. Vénérologie* 136, Supplement 5, S163–S164 (2009).

22. Zitsch, R. P., Lee, B. W. & Smith, R. B. Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. *Head Neck* 21, 447–453 (1999).
23. Delannes, M. *et al.* Curiethérapie des carcinomes cutanés et de la lèvre. *Cancer/Radiothérapie* 17, 136–139 (2013).
24. Rodolico, V. *et al.* Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. *Oral Oncol.* 40, 92–98 (2004).
25. Wermker, K. *et al.* Prediction model for lymph node metastasis and recommendations for elective neck dissection in lip cancer. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 43, 545–552 (2015).
26. Beauvois, S. *et al.* Brachytherapy for lower lip epidermoid cancer: tumoral and treatment factors influencing recurrences and complications. *Radiother. Oncol.* 33, 195–203 (1994).
27. Guilherme Vartanian, J. *et al.* Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. *Oral Oncol.* 40, 223–227 (2004).
28. Durbec, M. *et al.* Recommandations de la SFORL (version courte). Bilan d'extension et principes d'exérèse des tumeurs de la face et du cou à point de départ cutané. *Ann. Fr. Oto-Rhino-Laryngol. Pathol. Cervico-Faciale* 131, 360–369 (2014).
29. Van der Wal, J. E., de Visscher, J. G. A. M., Baart, J. A. & van der Waal, I. Oncologic aspects of vermilionectomy in microinvasive squamous cell carcinoma of the lower lip. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 25, 446–448 (1996).
30. Kurul, S., Uzunismail, A. & Kizir, A. Total vermilionectomy; indications and technique. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* 21, 201–203 (1995).
31. Aytekin A. Meshing technique in mucosal advancement flaps for vermilionectomy defects. *Plast Reconstr Surg.* 112(6):1739-40 (2003).

32. Abbe, R. A new plastic operation for the relief of deformity due to double harelip. *Plast Reconstr Surg* 42:481, (1968).
33. Karapandzic M. Reconstruction of lip defects by local arterial flaps. *Br J Plast Surg* ;27:93—7. (1974).
34. Johanson, B. Aspelund, E. Breine, U. et al: Surgical treatment of non-traumatic lower lip lesions with special reference to the step technique: A follow-up on 149 patients. *Scand J Plast Reconstr Surg* 8:232, (1974).
35. Gillies, H. Millard DR Jr. *The Principles and Art of Plastic Surgery*. Vol.1. Boston: Little Brown and Company; (1957).
36. Estlander, JA. Eine methode, aus der einen Lippe Substanzverluste der Anderen zu ersetzen. *Arch Klin Chir* 14:622, (1872).
37. Bernard, C. Cancer de la lèvre inferieure opéré par un procede nouveau. *Bull Mem Soc Chi Paris* 3:357, (1853).
38. Konstantinovic´, V. S. Refinement of the Fries and Webster modifications of the Bernard repair of the lower lip. *Br. J. Plast. Surg.* 49, 462–465 (1996).
39. Malard, O. Michel, G. & Espitalier, F. Chirurgie des tumeurs des lèvres EMC Article [46-238] (2013).
40. Haute Autorité de Santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Recommandations. *Ann. Dermatol. Vénérologie* 136, S166–S175 (2009).
41. Guinot, J.-L. *et al.* Lip cancer treatment with high dose rate brachytherapy. *Radiother. Oncol.* 69, 113–115 (2003).
42. Rio, E. *et al.* Interstitial brachytherapy for lower lip carcinoma: Global assessment in a retrospective study of 89 cases. *Head Neck* 35, 350–353 (2013).

43. Guibert, M. *et al.* Brachytherapy in Lip Carcinoma: Long-Term Results. *Int. J. Radiat. Oncol.* 81, e839–e843 (2011).
44. Ducassou, A. *et al.* Retrospective analysis of local control and cosmetic outcome of 147 periorificial carcinomas of the face treated with low-dose rate interstitial brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 81, 726–731 (2011).
45. De Visscher, J. Botke, G. Schakenraad, J. Van der Waal, I. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 28, 67 (1999).
46. Ghadjar, P. *et al.* High Dose-Rate Versus Low Dose-Rate Brachytherapy for Lip Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* 83, 1205–1212 (2012).
47. Guinot, J. L. *et al.* OC-53 From low dose rate to high dose rate brachytherapy in lip carcinoma: same results but less complications. *Radiother. Oncol.* 103, Supplement 2, S21 (2012).
48. Preneau, S. *et al.* Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *J. Dermatol. Treat.* 25, 424–427 (2014).
49. Van Dijk, B. a. C. *et al.* Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 48, 783–796 (2012).
50. Pietersma, N. S., de Bock, G. H., de Visscher, J. G. A. M., Roodenburg, J. L. N. & van Dijk, B. A. C. No evidence for a survival difference between upper and lower lip squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 44, 549–554 (2015).
51. De Visscher, J. G. A. M., van den Elsaker, K., Grond, A. J. K., van der Wal, J. E. & van der Waal, I. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: Evaluation of long-term results and prognostic factors—A retrospective analysis of 184 patients. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 56, 814–820 (1998).

52. World Health Organization. Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 1993; 2: 153-9.
53. Ojo, B. *et al.* A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral Oncol.* 48, 923–937 (2012).
54. Bjordal, K. *et al.* Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17, 1008–1019 (1999).
55. Draaijers, L. J. *et al.* The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast. Reconstr. Surg.* 113, 1960–1965; discussion 1966–1967 (2004).
56. Licitra, L., Mesía, R. & Keilholz, U. Individualised quality of life as a measure to guide treatment choices in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* (2015).
57. Rio, E. *et al.* Curiethérapie interstitielle des cancers cutanés des zones périforificielles de la face. *Cancer/Radiothérapie* 10, 101–106 (2006).
58. Terrell, J. E. *et al.* Head and neck cancer-specific quality of life: instrument validation. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123, 1125–1132 (1997).
59. List, M. A. *et al.* The performance status scale for head and neck cancer patients and the functional assessment of cancer therapy-head and neck scale: A study of utility and validity. *Cancer* 77, 2294–2301 (1996).
60. Rhee, J. S., Matthews, B. A., Neuburg, M., Burzynski, M. & Nattinger, A. B. Creation of a Quality of Life Instrument for Nonmelanoma Skin Cancer Patients: *The Laryngoscope* 115, 1178–1185 (2005).

61. Rhee, J. S. *et al.* Validation of a Quality-of-Life Instrument for Patients With Nonmelanoma Skin Cancer. *Arch. Facial Plast. Surg. Off. Publ. Am. Acad. Facial Plast. Reconstr. Surg. Inc Int. Fed. Facial Plast. Surg. Soc.* 8, 314–318 (2006).
62. Raschke, G. F., Rieger, U. M., Bader, R.-D. & Schultze-Mosgau, S. Lip reconstruction: an anthropometric and functional analysis of surgical outcomes. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 41, 744–750 (2012).
63. Guibert, M. Rives, M. & Delannes, M. 292 oral brachytherapy in lip carcinoma: long -term results. *Radiother. Oncol.* 99, Supplement 1, S115 (2011).
64. Peiffer, D. *et al.* Société Française de radiothérapie Oncologique. Rapport d'expertise sur la curiethérapie (2009).
65. Mazon, J.-J. *et al.* GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother. Oncol.* 91, 150–156 (2009).

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

TITRE DE THESE : ETUDE RETROSPECTIVE DES RESULTATS CARCINOLOGIQUES ET DE LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS TRAITES DE TUMEUR MALIGNNE DE LEVRE ROUGE DE 2005 A 2015 A NANTES

RESUME**But de la présentation**

Les tumeurs malignes de lèvre rouge sont des carcinomes épidermoïdes de lèvres inférieures dans 90 % des cas, elles atteignent essentiellement une population d'âge mûr photo exposée. Le but de cette étude est d'évaluer le traitement de ces cancers qui impose trois exigences principales : traiter le cancer, conserver la fonction labiale, parvenir à un résultat esthétique satisfaisant pour l'équilibre psychosocial du patient.

Matériel et méthodes

Une étude rétrospective monocentrique a été menée en 2016 à propos de l'ensemble des patients traités pour une tumeur maligne de lèvre rouge à Nantes de 2005 à 2015. Ce travail évaluait les résultats carcinologiques avec étude des survies globale et sans récurrence. Une analyse univariée et multivariée de survie a été réalisée pour étudier le risque d'évènements en fonction des différents facteurs de risques, de l'âge, du stade T et du traitement.

Cette étude évaluait les résultats fonctionnels grâce à l'échelle EORTC QLQ H&N35 et esthétiques avec l'échelle POSAS.

Résultats

L'âge moyen des 117 patients inclus (93 hommes et 24 femmes) était de 69 ans. Sur les 122 lésions il y avait 96 carcinomes épidermoïdes, majoritairement situés au niveau du vermillon inférieur. 82 lésions étaient classées T1 et 32 T2. Il existait une extension ganglionnaire pour 4 patients atteints d'une tumeur de plus de 4 cm ; mais pas d'extension à distance initiale. Sur les 75 patients ayant bénéficié d'une chirurgie initiale, 9 ont récidivé localement et 10 ont métastasé à distance. Sur les 41 patients ayant bénéficié d'une curiethérapie seule initiale, 5 ont récidivé localement et 7 à distance. Le taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans était respectivement de 76,5% et de 66,4%. Il n'y avait pas de différence des résultats carcinologiques en fonction de la taille tumorale (T1 ou T2) ni du traitement initial.

Les scores EORTC QLQ H&N35 moyens des 55 patients évalués (reçus à un délai moyen de 61 mois du traitement initial) ont montré qu'il n'existait pas de différence significative en fonction de l'âge au diagnostic ou de la taille tumorale initiale, par contre ils étaient meilleurs lorsque la tumeur était traitée par curiethérapie ($p=0,001$). Il en est de même pour les résultats esthétiques puisque le score POSAS moyen était significativement meilleur pour les patients traités par curiethérapie ($p=0,04$).

Conclusion

Les cancers de lèvre rouge sont essentiellement des carcinomes épidermoïdes de lèvres inférieures touchant des hommes âgés ayant été professionnellement exposés au soleil. Bien que la chirurgie reste le traitement de première intention pour les cancers labiaux, la curiethérapie est particulièrement adaptée pour les T2 et les lésions commissurales dont les résultats carcinologiques sont comparables et permet d'excellents résultats fonctionnels et esthétiques.

MOTS-CLES

Carcinomes épidermoïdes, lèvre, chirurgie, curiethérapie, qualité de vie, résultats esthétiques.